

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**Avis aux demandeurs d'une
autorisation d'utilisation pour
une période temporaire de
médicaments à base de
cannabis, prévue à l'art. L5121-1**

PROJET

X 2024

VERSION EN CONSULTATION PUBLIQUE

Sommaire

LEXIQUE	3
PREAMBULE	4
GENERALITES	4
1. DEMANDE D'AUTORISATION D'OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT EXPLOITANT, FABRIQUANT OU DISTRIBUANT UN MEDICAMENT A BASE DE CANNABIS	6
1.1. EXPLOITANT.....	6
1.2. FABRICANT.....	6
1.3. DISTRIBUTEUR EN GROS.....	6
2. DEMANDE D'AUTORISATION D'UN ETABLISSEMENT REALISANT DES ACTIVITES SUR LES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE	7
3. DEMANDE D'AUTORISATION D'ACTIVITE PORTANT SUR LES STUPEFIANTS	8
4. EXIGENCES CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX	8
5. DEMANDE D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE	10
5.1. MODALITES DE SOUMISSION ET TRAITEMENT DES DEMANDES D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE.....	10
5.2. MODALITES DE PRESENTATION ET CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE.....	10
6. MODIFICATIONS D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE	10
6.1. LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MODIFICATIONS.....	11
6.2. TRAITEMENT DES MODIFICATIONS.....	11
6.2.1. MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IA.....	12
6.2.2. MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IB.....	13
6.2.3. MODIFICATIONS MAJEURES DE TYPE II.....	13
6.2.4. EXTENSIONS D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE.....	14
6.3. TRAITEMENT DES GROUPES DE MODIFICATIONS (« GROUPING »).....	14
7. RENOUELEMENT D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE	15
8. PHARMACOVIGILANCE	15
8.1. ACTIVITES RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE.....	15
8.2. TEXTES REGLEMENTAIRES.....	16
8.3. PRINCIPALES OBLIGATIONS DE L'EXPLOITANT EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE.....	16
8.3.1. MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.....	16
8.3.2. OBLIGATIONS EN MATIERE DE DECLARATION.....	17
8.3.3. MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES (SUR DECISION DU DG DE L'ANSM).....	17
8.3.4. LES RAPPORTS PERIODIQUES ACTUALISES DE SECURITE (PSUR).....	17
8.3.5. OBLIGATIONS EN MATIERE DE GESTION DU RISQUE DES MEDICAMENTS.....	18
8.3.6. GESTION DES SIGNAUX.....	18
9. MODALITES DE DIFFUSION DE L'INFORMATION AUPRES DES PS	18

LEXIQUE

ANSM	Agence nationales de sécurité des médicaments et des produits de santé
AUT	Autorisation d'utilisation pour une période temporaire
CESP	Common European submission portal
CIS	Code Identifiant de Spécialité
CSP	Code de la santé publique
DM	Dispositif médical
eCTD	Electronic Common Technical Document
PSUR	Periodic safety update report
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

PROJET

PREAMBULE

Cet avis aux demandeurs précise les bases réglementaires relatives à une autorisation d'utilisation pour une période temporaire des médicaments à base de cannabis en France et les modalités pratiques de soumission des dossiers de demande d'autorisation ou de demande de modification de l'autorisation.

Cet avis ne concerne pas les médicaments faisant l'objet d'un essai clinique.

GENERALITES

Information pratique :

Pour toute question, merci d'utiliser le formulaire de contact à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/contact>.

Définition du médicament à base de cannabis

Le 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique (CSP), tel qu'issu de l'article 78 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024, définit le médicament à base de cannabis comme :

« tout médicament dont la substance active est composée d'une préparation à base de cannabis sativa L. dont un extrait, fabriqué selon les bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 5121-5 ou selon tout référentiel équivalent reconnu au niveau international par des établissements mentionnés à l'article L. 5124-1 et répondant aux spécifications fixées par un 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. Ces spécifications portent notamment sur les caractéristiques, la composition et la forme pharmaceutique du médicament. Cet arrêté limite en outre le champ d'utilisation des médicaments à base de cannabis à certaines indications thérapeutiques ou situations cliniques pour lesquelles l'efficacité et le profil de sécurité sont présumés favorables sur la base des données disponibles.

Ces médicaments font l'objet d'une autorisation d'utilisation pour une période temporaire, délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans le champ mentionné au premier alinéa du présent 4°, dans les conditions fixées à l'article L. 5121-15. Ces médicaments sont prescrits dans le respect de cette autorisation en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient déterminé, 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 ».

L'autorisation d'utilisation pour une période temporaire d'un médicament à base de cannabis

Tout médicament à base de cannabis doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une autorisation d'utilisation pour une période temporaire, délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (voir chapitre 3) selon les articles L. 5121-1 4° et L. 5121-15 du CSP.

Les modalités de soumission et d'examen de la demande d'autorisation sont définies par les articles XXXX issus du décret n° XX du XXX relatif au cannabis à usage médical.

L'autorisation est constituée d'une décision d'octroi d'autorisation et des annexes suivantes :

- ◆ L'annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- ◆ L'annexe II

- ◆ L'annexe IIIa : l'étiquetage,
- ◆ L'annexe IIIb : la notice ou information du patient

A la demande d'autorisation est joint un dossier qui comprend les renseignements et documents présentés conformément à la décision n°XX du Directeur Général de l'ANSM.

Les indications thérapeutiques des médicaments à base de cannabis sont conformes à celles fixées par l'arrêté du XXX 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.

Le demandeur dépose un dossier de demande d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire dans une ou plusieurs de ces indications.

Selon l'article L.5121-15 du CSP, l'autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que l'indication sollicitée ne figure pas dans l'arrêté mentionné au 4° de l'article L. 5121-1.

Le délai maximum d'instruction de la demande par l'ANSM est de 210 jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet (cf. article R. 5121-76-18 du CSP). Ce délai peut être suspendu en vue d'obtenir du demandeur des compléments d'information. Dans ce cas, le calendrier de l'instruction redémarre dès la soumission par le demandeur de ces compléments d'information. A l'issue de l'évaluation des données du dossier, le Directeur général de l'ANSM peut octroyer ou non une autorisation.

L'autorisation est octroyée pour une période temporaire de 5 ans renouvelable par période de 5 ans.

PROJET

1. DEMANDE D'AUTORISATION D'OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT EXPLOITANT, FABRIQUANT OU DISTRIBUANT UN MEDICAMENT A BASE DE CANNABIS

L'exploitation, la fabrication et la distribution de médicaments à base de cannabis doivent s'effectuer dans des établissements pharmaceutiques définis à l'article L. 5124-1 du CSP et disposant de l'autorisation prévue à l'article L. 5124-3 du CSP.

Les modalités de délivrance de cette autorisation sont décrites sur le site internet de l'ANSM à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/ouverture-etablissement-modification-substantielle>

La soumission par le pharmacien responsable d'une demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique est uniquement électronique, par la plate-forme demarches-simplifiees.fr.

Cette demande d'autorisation doit répondre aux conditions définies dans la décision du 1er octobre 2019 du directeur général de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/page/deposer-une-demande-ouverture-etablissement>).

Un formulaire spécifique est associé à chaque activité.

1.1. Exploitant

(cf. article R. 5124-2 3° du CSP)

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-demandeouvertureexp-v1>

Une autorisation préexistante accordée à un établissement pour l'activité d'exploitation de médicaments à usage humain couvre les médicaments à base de cannabis.

Lorsque les médicaments à base de cannabis proviennent d'un pays situé hors de l'Union européenne, l'établissement qui réalisera leur importation physique devra être autorisé en qualité d'importateur.

Pour les exigences relatives à l'importation et à l'exportation de stupéfiants, il convient de se référer au paragraphe « 3.DEMANDE D'AUTORISATION D'ACTIVITE PORTANT SUR LES STUPEFIANTS ».

1.2. Fabricant

(cf. article R. 5124-2 1° du CSP)

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-demandeouverturefabimp-v1>

Les fabricants doivent être expressément autorisés à la fabrication de médicaments à base de plantes et aux formes pharmaceutiques spécifiques des médicaments à base de cannabis qu'ils fabriquent.

Le cas échéant, une demande d'extension, à cette catégorie et/ou aux formes pharmaceutiques concernées, d'une autorisation préexistante doit être soumise par le formulaire :

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-modifautorisationprealable-v1>

Pour les exigences relatives à l'importation et à l'exportation de stupéfiants, il convient de se référer au paragraphe « 3.DEMANDE D'AUTORISATION D'ACTIVITE PORTANT SUR LES STUPEFIANTS ».

1.3. Distributeur en gros

L'activité de distribution de médicaments à base de cannabis peut concerner les dépositaires, les grossistes répartiteurs et les distributeurs en gros à l'exportation. (cf. article R. 5124-2 4°, 5° et 7° du CSP)

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-demandeouverturedistri-v1>

Les distributeurs doivent être expressément autorisés au stockage des "médicaments stupéfiants ou médicaments psychotropes" dans la catégorie des médicaments ayant des exigences particulières. Le cas échéant, une demande d'extension, à cette catégorie, d'une autorisation préexistante doit être soumise par le formulaire :

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-modifautorisationprealable-v1>

2. DEMANDE D'AUTORISATION D'UN ETABLISSEMENT REALISANT DES ACTIVITES SUR LES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE.

Au titre de l'article L.5138-2 du CSP, les matières premières à usage pharmaceutique sont définies comme étant les composants des médicaments à usage humain et vétérinaire et comprennent les substances actives et les excipients.

Les dispositions applicables aux substances actives, et donc aux ingrédients à base de cannabis, sont rappelées ci-dessous.

Au titre de l'article L.5138-1 du CSP, les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation, ne peuvent être exercées que dans des établissements autorisés par l'ANSM.

Lorsque la ou les activités se déroulent dans un établissement situé dans un état membre de l'Union européenne, ces activités sont enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'état membre dans lequel est situé l'établissement, au titre de l'article 52bis de la directive 2001/83/CE.

Pour les établissements situés en France, la forme et le contenu de la demande d'autorisation pour ces activités sont fixés dans la [décision](#) du Directeur Général de l'ANSM du 24 février 2015, texte accessible depuis le site internet de l'ANSM via le lien suivant :

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-mon-activite-mpup>

La demande d'autorisation détaillant les renseignements administratifs et techniques à soumettre, s'effectue via un portail de télé-enregistrement également accessible au lien ci-dessus.

A noter que pour une activité de fabrication, le dossier déposé pour la demande d'autorisation doit décrire les étapes du procédé depuis l'introduction de la matière première de départ jusqu'à l'obtention de la substance active. A ce sujet, la partie II des bonnes pratiques de fabrication indique que « Le fabricant doit préciser à l'issue d'une étude documentée le point à partir duquel la production de la substance active débute. ».

Dans le cas d'un médicament à base de plante, la matière première de départ de la substance active est la drogue végétale récoltée et ayant subi les premières transformations nécessaires avant le début de la fabrication de la substance active (tri, division, séchage si nécessaire liste non limitative).

Les produits à destination d'un médicament à base de cannabis sont à considérer comme confidentiels dans les rubriques 2-1-1 « MPUP fabriquées, reconditionnées et réétiquetées » et/ou 2-1-5 « MPUP importées et distribuées » du dossier électronique soumis dans le cadre de la demande d'autorisation (voir guide utilisateur du télé-enregistrement mis à disposition sur le site internet de l'ANSM, lien ci-dessus).

Dans le cas des produits relevant des dispositions relatives aux substances et produits stupéfiants, la délivrance de l'autorisation prévue à l'article L.5138-1 est conditionnée à l'autorisation préalable pour ce type de produits (voir ci-après).

3. DEMANDE D'AUTORISATION D'ACTIVITE PORTANT SUR LES STUPEFIANTS

Aux termes des dispositions de l'article R. 5132-74 du CSP, sont interdits, à moins d'une autorisation expresse du Directeur général de l'ANSM, la production, y compris la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi et, d'une manière générale, les opérations agricoles, artisanales, commerciales et industrielles relatifs aux substances ou préparations et plantes ou parties de plantes classées comme stupéfiants.

Par conséquent, tout opérateur réalisant une activité en lien avec un stupéfiant (y compris un médicament à base de cannabis) doit solliciter une autorisation auprès de l'ANSM.

Ainsi, sont notamment concernés par l'obligation d'obtenir une autorisation écrite de la part de l'ANSM :

- les établissements pharmaceutiques visés à l'article L. 5124-1 du CSP : exploitant, fabricant et distributeur en gros ;
- les établissements réalisant des activités sur les matières premières à usage pharmaceutique, visés à l'article L. 5138-1 du CSP ;
- les établissements importateurs.

Le contenu des dossiers de demande d'autorisation et les modalités de soumission de ceux-ci sont décrits sur le site Internet de l'ANSM aux liens suivants, pour les industriels :

[Demande d'autorisation relative aux stupéfiants et psychotropes – ANSM \(sante.fr\).](#)

4. EXIGENCES CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX

Certains dispositifs médicaux (DM) sont destinés à être utilisés avec un médicament dans différentes configurations. L'article 1.9 du règlement 2017/745 définit deux scénarii pour les DM destinés à administrer un médicament pouvant aboutir à un statut réglementaire différent pour ces produits. Afin de déterminer le statut réglementaire, il convient en premier lieu d'établir si le dispositif et le médicament forment un produit intégral, ou si le dispositif d'inhalation est un dispositif médical à part entière.

Les différentes situations :

A) Un produit intégral : cartouches pré-remplies d'extrait de cannabis médical, non rechargeables, qui intègrent un système d'inhalation. Les cartouches pré-remplies forment avec le dispositif d'administration un produit intégral unique, qui est destiné à être exclusivement utilisé dans l'association donnée et qui n'est pas réutilisable. En effet, elles associent dans leur composition une partie relevant du DM (embout buccal et élément chauffant) et le médicament. Ce produit intégral unique relève de la définition de médicament.

Dans le cas d'un médicament dont une partie est constituée d'un dispositif médical, des exigences générales en matière de sécurité et de performances prévues par le règlement 2017/745/CE relatif aux dispositifs médicaux doivent être évaluées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

En effet, l'article 117 du règlement 2017/745 qui modifie la directive 2001/83/EC s'applique. Ainsi, l'annexe I de la Directive 2001/83/EC, Section 3.2. point 12 prévoit désormais les modalités suivantes :

« Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil (24), un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.

Lorsque le dossier ne contient pas les résultats de l'évaluation de la conformité visés au premier alinéa et que l'évaluation de la conformité du dispositif, s'il est utilisé séparément, requiert l'intervention d'un organisme notifié en vertu du règlement (UE) 2017/745, l'autorité exige du demandeur qu'il

fournisse un avis sur la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, émis par un organisme notifié désigné conformément audit règlement pour le type de dispositif en question. »

Dans le cas d'un produit intégral, le dossier de demande d'autorisation d'utilisation temporaire pour un médicament à base de cannabis doit comporter pour la partie dispositif médical les éléments suivants :

- 1) Soit un certificat CE au titre de la directive 93/42/CEE combiné à une lettre de confirmation de l'organisme notifié d'une demande formelle, d'un accord écrit, dans le cadre du règlement 2023/607 pour une évaluation dans le cadre du passage au règlement 2017/745 si la partie DM a été marquée CE antérieurement,
- 2) Soit un certificat CE selon le règlement 2017/745,
- 3) Soit un avis d'un Organisme notifié sur la conformité du DM avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du règlement 2017/745, dans l'attente de l'obtention de son marquage.

Lorsque le demandeur n'a pas de marquage CE pour son dispositif d'inhalation, il peut fournir, à l'appui de sa demande, un calendrier détaillé de sa démarche de certification. Toutefois, il devra transmettre dans le cadre de la période d'évaluation de son dossier les éléments requis susvisés.

Par ailleurs, ce produit intégral unique nécessite pour son fonctionnement d'une source d'énergie. Pour être utilisée, la cartouche pré-remplie d'extrait de cannabis médical se visse sur un dispositif comprenant une batterie et une commande permettant de chauffer l'extrait de cannabis pour produire de la vapeur inhalée. Si ce dispositif est spécifiquement destiné par son fabricant à être utilisé pour chauffer le cannabis médical présent dans la cartouche, il sera considéré comme un accessoire de dispositif médical, c'est-à-dire de la partie DM du produit intégral (l'embout buccal) et devra être marqué CE au titre du règlement précité. Dans le cas contraire d'une source d'alimentation non spécifique, la batterie n'est pas un DM. Toutefois, le fabricant devra prendre en compte dans son analyse de risque ce type d'alimentation et indiquer les spécifications nécessaires de cette dernière.

B) Un DM destiné à l'inhalation accompagnant le médicament et inséré dans le même emballage : Un dispositif médical destiné à administrer un médicament, qui est inclus dans la boîte du médicament n'est pas considéré comme un produit intégral. Ce dispositif est un dispositif à part entière régi par le règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux qui nécessite d'être marqué CE. Ainsi, un inhalateur spécifiquement destiné par son fabricant à être utilisé pour administrer du cannabis médical constitue un dispositif médical et devrait être marqué CE au titre du règlement précité.

C) Une seringue pré-remplie d'extrait de cannabis médical, destinée à remplir un inhalateur est un médicament car elle n'est pas destinée à administrer directement un médicament au patient. Dans ce cas, la seringue n'est pas un dispositif médical, elle ne nécessite donc pas d'être marquée CE et il n'y a pas d'élément réglementaire spécifique à fournir au regard du règlement 2017/745. Elle constitue un dispositif de transfert qui sera évalué comme un contenant d'un médicament.

D) Une capsule pré-remplie destinée à être déposée dans un inhalateur est un médicament car elle n'est pas destinée à administrer directement un médicament au patient. Elle constitue un contenant de médicament et il n'y a pas d'élément réglementaire à fournir au regard de la réglementation DM.

E) Un DM d'inhalation spécifiquement destiné par son fabricant à l'administration d'extrait de cannabis médical mis sur le marché seul doit être marqué CE au titre du règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. La notice d'utilisation du DM devra spécifiquement indiquer cette destination.

5. DEMANDE D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE

Cette procédure est spécifique aux demandes d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire de médicaments à base de cannabis prévue à l'article L. 5121-1 4° du CSP.

5.1. Modalités de soumission et traitement des demandes d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire

Le demandeur doit se référer au document suivant :
« Modalités : soumission des demandes liées à l'autorisation d'utilisation pour une période temporaire des médicaments à base de cannabis ».

Commenté [ANSM1]: Voir document n°2 modalités soumission

Commenté [ANSM2]: Lien hypertexte

5.2. Modalités de présentation et contenu du dossier de demande

Le dossier de demande d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire d'un médicament à base de cannabis se présente au format du Common Technical Document (CTD). Les modalités de présentation et contenu du dossier sont définies par décision n°XX du Directeur général de l'ANSM du XX/XX/2024.

Commenté [ANSM3]: Voir document n°3 dossier cannabis

Commenté [ANSM4]: Lien hypertexte

Modalités de soumission du dossier permanent de la substance active (Active Substance Master File (ASMF))

Les dossiers de la substance active (appelés aussi Active Substance Master File (ASMF)) sont mentionnés dans les dossiers de demande d'autorisation d'utilisation des médicaments à base de cannabis ou de demande de modification de cette autorisation, sous forme de copie de lettre d'accès et copie de la partie ouverte (ou Applicant's Part) de l'ASMF.

L'intégralité du dossier ASMF est déposée à l'ANSM directement par le détenteur de l'ASMF selon les modalités pratiques de dépôt des dossiers ASMF disponibles à l'adresse suivante :

<http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Substances-actives-a-usagepharmaceutique-Active-Substance-Master-File>

6. MODIFICATIONS D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE

Les modifications des termes d'une autorisation d'utilisation pour une période temporaire de médicament à base de cannabis sont prévues par l'article R.5121-76-27 du CSP et par le règlement (CE) N° 1234/2008 modifié de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (ci-après dénommé règlement « Modifications »).

Le règlement précité est consultable sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : [EUR-Lex - 02008R1234-20210513 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](http://eur-lex.europa.eu/lexuri/eur-lex/02008R1234-20210513-EN)

Le règlement « Modifications » vise toute modification apportée aux termes de la décision d'autorisation ou du dossier technique correspondant, à l'exception des modifications suivantes :

- ◆ Changement d'un élément de l'étiquetage ou de la notice non liées à une modification du RCP : elles doivent être soumises par le demandeur à l'ANSM. En l'absence d'objection de la part de

l'ANSM dans un délai de 90 jours à compter de la date de réception de la demande, ces changements peuvent être mis en œuvre (Article R. 5121-76-26 du CSP).

- ◆ Changement du titulaire de l'autorisation : une autorisation de l'ANSM est requise. L'article R. 5121-76-31 du CSP précise le contenu du dossier que doit fournir le demandeur à l'appui de sa demande. L'ANSM notifie sa décision dans un délai de 60 jours. A défaut, le transfert de l'autorisation est réputé accepté.
- ◆ Changement relatif à l'exploitant de l'autorisation en France : une autorisation de l'ANSM est requise. L'article R. 5121-76-26 du CSP précise que le titulaire de l'autorisation doit soumettre tout projet de modification de la notice et de l'étiquetage. L'ANSM notifie sa décision dans un délai de 90 jours. A défaut, le changement d'exploitant est réputé accepté.

Lorsqu'une modification entraîne la révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de l'étiquetage ou de la notice, cette révision est considérée comme faisant partie intégrante de cette modification.

6.1. Les différentes catégories de modifications

Le règlement « Modifications » définit en son article 2, les différentes catégories de modifications, soit :

- ◆ Modification mineure de type IA : toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles ;
- ◆ Modification mineure de type IB : toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension.
- ◆ Modification majeure de type II : toute modification qui n'est pas une extension d'une autorisation telle que définie à l'annexe I du règlement, et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.
- ◆ Les extensions d'Autorisation : toute modification qui figure à l'annexe I du Règlement Modification (du dosage, de la voie d'administration, de la forme pharmaceutique) et qui remplit les conditions qui y sont exposées.

La Commission européenne a établi des lignes directrices pour faciliter l'interprétation et l'application du règlement « Modifications ».

Ces lignes directrices intitulées « *lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01)* » sont consultables sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf

6.2. Traitement des modifications

Le règlement « Modifications » et l'annexe des lignes directrices de la Commission européenne présentent une liste de changements considérés comme modifications mineures de type IA et IB et modifications majeures de type II. Les extensions d'autorisation sont listées dans l'Annexe I du règlement précité.

Les modalités d'examen des différents types de modification avec le calendrier des différentes étapes de la procédure, de la recevabilité à la décision de l'ANSM modifiant les annexes de l'autorisation le cas échéant, sont détaillées dans les lignes directrices de la Commission européenne.

En outre, les lignes directrices détaillent, en annexe, les caractéristiques des différentes catégories de modifications, et apportent le cas échéant, des précisions sur les données scientifiques à communiquer pour des modifications spécifiques et sur la façon dont ces données doivent être documentées.

Toute demande de modification doit contenir les éléments listés dans l'annexe IV du règlement et doit être présentée selon le format de l'avis aux demandeurs « Notice to Applicants » volume 2B, consultable sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

Les différentes catégories de modifications et procédures particulières décrites ci-après font l'objet de recommandations spécifiques, articulées en chapitres accessibles sur le site du CMDh à l'aide du lien général susmentionné.

En outre, un document « question/réponse » du CMDh concernant la soumission de modification d'AMM intitulé « *Q/A-list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008* » est disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/20.html> (rubrique « variations »)

Il est rappelé par ailleurs, qu'aux fins de l'application de groupes de modifications (voir **chapitre 5.3**) :

- ◆ la définition de l'autorisation correspond à celle de l'autorisation d'utilisation pour une période temporaire globale comprenant tous les dosages et toutes les formes pharmaceutiques ;
- ◆ les demandeurs appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés et les demandeurs ayant conclu des accords ou exerçant des pratiques concertées pour la mise sur le marché d'un médicament doivent être considérés comme le même titulaire de l'autorisation.

Il est à noter que, s'agissant des médicaments à base de cannabis, les informations relatives aux « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » sont établies par l'ANSM et ne peuvent pas faire l'objet d'une demande de modification.

6.2.1. Modifications mineures de type IA

Ces modifications ne nécessitent pas d'approbation préalable par l'ANSM mais doivent être notifiées à l'ANSM par le titulaire, dans les 12 mois au plus tard, qui suivent leur mise en œuvre (procédure « Do and Tell »).

Cependant, certaines modifications mineures de type IA nécessitent une notification immédiate dès leur mise en œuvre pour garantir la surveillance continue du médicament concerné ; ce sont les modifications de type IA_N.

Exemples :

IA_N : *changement de nom et/ou d'adresse du titulaire*

Les lignes directrices de la Commission européenne comportent, en annexe, une liste de modifications de type IA et précisent les conditions à remplir pour qu'une modification relève d'une procédure de type IA et quelles modifications mineures de type IA doivent être notifiées immédiatement après leur mise en œuvre.

Le titulaire peut notifier les modifications de type IA par l'envoi d'un rapport annuel répertoriant les changements mis en œuvre au cours des 12 derniers mois.

Le titulaire peut déposer plusieurs modifications de type IA pour la même autorisation ou plusieurs modifications pour différentes autorisations si la modification est identique pour toutes les autorisations, en une seule fois. Le titulaire peut grouper une modification de type IA ne nécessitant pas de notification immédiate avec une modification de type IA_N.

L'ANSM informe le titulaire du résultat de l'examen de la demande de modification de type IA dans les 30 jours qui suivent la réception de la demande.

Le cas échéant, l'ANSM modifie la décision accordant l'autorisation dans les 6 mois suivant cette information, sous réserve que tous les documents nécessaires à cette modification aient été fournis à l'ANSM.

Si la modification n'est pas acceptée, le titulaire doit arrêter l'application des modifications déjà mises en œuvre.

6.2.2. Modifications mineures de type IB

Les modifications mineures de type IB doivent être notifiées avant leur mise en œuvre par le titulaire à l'ANSM. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la modification est jugée acceptable avant de mettre en œuvre la modification (procédure « Tell, Wait and Do »).

Selon le règlement, une modification qui n'est ni une extension, ni classifiée dans les lignes directrices de la Commission européenne, ni par les recommandations émises conformément aux dispositions prévues à l'article 5, doit être considérée comme une modification mineure de type IB : on parle de type IB par défaut.

Les lignes directrices comportent, en annexe, une liste non exhaustive de modifications devant être considérées comme modification de type IB.

Des modifications de type IB peuvent être groupées avec d'autres modifications concernant la même autorisation, si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du Règlement ou en accord avec l'ANSM.

En outre, le titulaire peut soumettre plusieurs modifications de type IB ou le même groupe de modifications concernant différentes autorisation dans une demande unique, après accord de l'ANSM.

Par ailleurs, quand la même modification de type IB ou le même groupe de modifications affecte différentes autorisations, le titulaire peut choisir de soumettre ces modifications dans une seule demande selon la procédure de répartition des tâches.

Après réception d'une notification correcte et complète, dont le positionnement en IB est recevable, l'autorité compétente a **30 jours** pour notifier les conclusions de l'évaluation. Si aucune notification n'est envoyée dans les 30 jours, la modification est réputée acceptée (autorisation implicite). Le titulaire peut mettre en œuvre les changements acceptés avant la mise à jour de l'autorisation par l'ANSM.

Si l'ANSM estime que la modification ne peut être acceptée, elle en informe le titulaire qui a alors 30 jours pour soumettre ses réponses. En l'absence de réponse de la part du titulaire, la modification est réputée rejetée.

L'autorité compétente informe dans les 30 jours suivant la réception des réponses du titulaire de l'acceptation ou du rejet définitif de la modification.

Le cas échéant, l'autorité compétente modifie la décision accordant l'autorisation dans les 6 mois suivant cette information, sous réserve que tous les documents nécessaires à cette modification aient été fournis à l'ANSM.

6.2.3. Modifications majeures de type II

Ces modifications nécessitent d'être approuvées par l'ANSM avant leur mise en œuvre.

Les lignes directrices listent, en annexe, les changements devant être considérées comme modification de type II.

Le titulaire peut demander un positionnement en modification de type II, lors de la soumission, pour une modification qui n'est pas une extension et dont la classification est indéterminée. Cette possibilité est également offerte à l'ANSM, lorsqu'après évaluation il s'avère qu'une modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament concerné.

Le titulaire soumet une demande à l'ANSM, selon la procédure.

Le titulaire peut grouper la soumission de plusieurs modifications majeures de type II, ou grouper la soumission de modifications majeures de type II avec des modifications mineures, pour la même autorisation dans une seule demande, si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du règlement ou en accord avec l'ANSM.

En outre, le titulaire peut soumettre plusieurs modifications de type II ou le même groupe de modifications concernant différentes autorisation dans une demande unique, après accord de l'ANSM.

La procédure d'évaluation commence lorsque la demande est considérée comme conforme. La date de début de la procédure est la date de l'accusé de réception, par l'ANSM, de cette demande conforme ; un calendrier de **60 jours** est généralement appliqué. Toutefois, ce calendrier peut être réduit selon l'urgence, par exemple en cas de modification concernant la sécurité d'utilisation du médicament ou étendu à **90 jours** dans le cas de groupe de modifications.

Ces délais peuvent être suspendus en cas de demande d'informations complémentaires par l'ANSM. L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours.

Le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation par l'ANSM, sous réserve de l'envoi à l'ANSM des documents nécessaires pour modifier l'autorisation et le cas échéant, une modification de la décision d'autorisation lui sera adressé dans les 2 mois suivant l'approbation par l'ANSM.

6.2.4. Extensions d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire

L'annexe I du règlement «Modifications» présente une liste de changements considérés comme des extensions d'autorisation.

Une « extension » est évaluée selon la même procédure que l'autorisation initiale d'utilisation pour une période temporaire à laquelle elle se rapporte et sera incluse dans ladite autorisation ou fera l'objet d'une nouvelle autorisation après approbation.

Le titulaire soumet une demande à l'ANSM.

Le titulaire peut grouper la soumission de plusieurs extensions, ou grouper la soumission d'extensions avec d'autres modifications, pour la même autorisation dans une seule demande, si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du Règlement ou en accord avec l'ANSM.

Après accusé réception d'une demande conforme par l'ANSM, cette demande sera évaluée, selon la procédure, de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire.

6.3. Traitement des groupes de modifications (« grouping »)

Les titulaires d'autorisation d'utilisation pour une période temporaire ont la possibilité de présenter en une demande unique plusieurs modifications concernant une ou plusieurs autorisations, dans les conditions déterminées par le règlement.

En l'espèce, un groupe de modifications peut être soumis lorsque :

- a) plusieurs modifications de type IA et/ou IA_{IN} apportées aux termes d'une même autorisation sont notifiées à l'ANSM ;
- b) les mêmes modifications de type IA et/ou IA_{IN} concernant plusieurs autorisation sont notifiées à l'ANSM, si ces modifications sont identiques ;

La soumission de plusieurs modifications de type IA sous la forme d'un rapport annuel est possible, si les conditions pour un groupement sont respectées (cf. cas a) et b) énoncés ci-dessus) ;

- c) les différentes modifications envisagées sont liées et relèvent des cas visés à l'annexe III du règlement ou, à défaut, après accord préalable de l'ANSM.

Des exemples peuvent être trouvés dans le document du CMDh intitulé « *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products* » disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/96.html>.

En fonction du cas d'espèce, la demande sera soumise sous la forme :

- a) d'une « notification unique » lorsque le groupe ne comprend que des modifications mineures de type IA.
- b) d'une « notification unique » lorsque le groupe ne comprend que des modifications mineures dont l'une au moins est de type IB.
- c) d'une « demande unique » lorsque le groupe comprend des modifications dont l'une au moins est une modification majeure de type II et aucune n'est une extension.
- d) une « demande unique » lorsque le groupe comprend une ou plusieurs extensions de gamme et d'autres modifications concernant le même médicament. Le groupe est alors instruit selon la même procédure que la demande d'autorisation initiale.

Lorsque ce groupe comporte plusieurs types de modifications, il doit être soumis en fonction de la modification la plus « élevée ».

La gestion et le calendrier appliqués au groupe dépendront de la classification de la modification « la plus élevée ».

Lors de la finalisation de la procédure d'évaluation, une conclusion sera rédigée pour chacune des modifications et non pour l'ensemble du groupe. Le titulaire a la possibilité de retirer une modification du groupe lorsqu'une conclusion négative est pressentie.

7. RENOUELEMENT D'AUTORISATION D'UTILISATION POUR UNE PERIODE TEMPORAIRE

L'autorisation est délivrée pour une période de 5 ans renouvelable par période de 5 ans.

Le dossier de demande de renouvellement doit être déposé à l'ANSM au plus tard **9 mois avant l'expiration** de l'autorisation.

Le contenu du dossier de demande de renouvellement est fixé par décision du directeur général de l'ANSM selon l'article R. 5121-76-30 du **CSP**.

En cas de silence de l'agence au jour de l'expiration de l'autorisation, celle-ci est considérée comme renouvelée à cette date (renouvellement tacite).

Commenté [ANSM5]: Lien hypertexte

8. PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

8.1. Activités relatives à la pharmacovigilance

La pharmacovigilance repose sur :

- ◆ Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du CSP, y compris en cas de surdosage, de mésusage,

d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152 du CSP, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant ;

- ◆ Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP;
- ◆ La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP.

Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) définissent le rôle des différents acteurs du système de pharmacovigilance. Elles sont consultables sur le site internet de l'ANSM.

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

Ainsi, la pharmacovigilance s'exerce pour les médicaments à base de cannabis (article L. 5121-15 du CSP) après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.

8.2. Textes réglementaires

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne :

Au niveau Européen

- ◆ Directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ◆ Règlement d'exécution (UE) n°520/2012 de la Commission sur l'exécution des activités de pharmacovigilance
- ◆ Les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP).

Au niveau National

- ◆ Loi – Art L. 5121-22 et suivants du CSP
- ◆ Décret – Art R. 5121-150 et suivants du CSP, notamment les art. R. 5121-xx
- ◆ Décision du Directeur général de l'ANSM du 1er juin 2022, relative au Bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Commenté [ANSM6]: Les articles propres au cannabis seront insérés

8.3. Principales obligations de l'exploitant en matière de pharmacovigilance

8.3.1. Mise en place d'un système de pharmacovigilance

Afin de s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament, y compris un médicament à base de cannabis, met en œuvre un système de pharmacovigilance pour procéder au recueil et à l'évaluation scientifique des effets indésirables, et ce, dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

Le système de pharmacovigilance mis en place est décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

La mise en place, la gestion du système de pharmacovigilance et le contenu du dossier permanent sont décrits par les chapitres I et II du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et par les modules I et II des GVP.

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament dispose en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance au niveau européen résidant et exerçant dans un État membre de l'Union européenne, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance.

En France, l'entreprise dispose d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance (responsable local) rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance. Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable local en France peut être également la personne responsable de la pharmacovigilance au niveau européen.

Les missions de la personne qualifiée et de la personne de référence sont décrites à l'article R. 5121-164 du CSP.

8.3.2. Obligations en matière de déclaration

Toute entreprise exploitant un médicament à base de cannabis bénéficiant d'une autorisation d'utilisation temporaire est tenue selon l'article R. 5121-174-1 :

- d'enregistrer dans son système de pharmacovigilance, tous les effets indésirables suspectés d'être dus à ce médicament, survenus dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont elle a connaissance, que ces effets aient été signalés de façon spontanée ou sollicitée par des professionnels de santé ou des patients ou observés lors d'une étude post-autorisation ;
- de déclarer au directeur général de l'ANSM selon des modalités qui seront précisées :
 - tout effet indésirable grave suspecté, dont elle a connaissance, sans délai et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information,
 - tout effet indésirable non grave suspecté, dont elle a connaissance, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'information.

8.3.3. Modalités de suivi des patients traités (sur décision du DG de l'ANSM)

L'autorisation d'utilisation des médicaments à base de cannabis est assortie de l'obligation de mise en place par le titulaire de l'autorisation d'un recueil des données de suivi des patients traités, dont les modalités sont fixées par la [décision du XXXX /2024](#) du directeur général de l'ANSM.

Décision en cours

Commenté [ANSM7]: Lien hypertexte

8.3.4. Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Toute entreprise exploitant un médicament à base de cannabis bénéficiant d'une autorisation d'utilisation temporaire transmet au directeur général de l'ANSM, tous les 6 mois pendant 2 ans suivant l'autorisation puis annuellement et immédiatement sur demande, un rapport périodique actualisé de sécurité mentionné au I de l'article R. 5121-168 (Art. R. 5121-174-1).

Ce rapport est établi selon le modèle type fixés par la Commission européenne.

Les titulaires d'une autorisation doivent soumettre à l'ANSM des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) contenant :

- a) des résumés des informations sur les risques du médicament ;
- b) une évaluation scientifique du profil du risque au regard des indications et du bénéfice attendu du médicament ;
- c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

Ces PSURs sont soumis sous format électronique et devront être déposés via CESP (voir document [« modalités de soumission »](#)) :

Commenté [ANSM8]: Lien hypertexte

- immédiatement sur demande du directeur général de l'ANSM,
- semestriellement pendant les deux premières années suivant la première autorisation,
- annuellement, pendant les trois années suivantes.

8.3.5. Obligations en matière de gestion du risque des médicaments

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament à base de cannabis met en œuvre et tient à jour un système de gestion des risques pour chaque médicament (article R. 5121-76-15) (voir trame de résumé du système de gestion des risques) et les GPV module 5).

De plus, l'exploitant surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du profil de risque au regard des indications et du bénéfice attendu du médicament.

Toute mesure de réduction des risques validée par l'ANSM, le cas échéant, doit faire l'objet d'une surveillance par l'exploitant du médicament.

8.3.6. Gestion des signaux

L'exploitant et/ou le titulaire d'AUT notifie par voie électronique à l'ANSM (pharmacovigilance@ansm.sante.fr), dès que possible et au plus tard dans les 3 jours ouvrables après validation, tout signal urgent de sécurité (« Emerging safety Issues ») pouvant entraîner une modification du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament et nécessitant une communication urgente auprès des patients et des professionnels de la santé, conformément au module IX des GVP et au chapitre 7 des BPPV.

9. MODALITES DE DIFFUSION DE L'INFORMATION AUPRES DES PS

Décision en cours

Les conditions de diffusion de toute information relative à l'autorisation d'utilisation pour une période temporaire des médicaments à base de cannabis auprès des professionnels de santé sont fixées par la décision du XXX/2024 du directeur général de l'ANSM.

Commenté [ANSM9]: Voir document n°3 trame du résumé du système de gestion des risques

Commenté [ANSM10]: Lien hypertexte

PROJET

143/147, boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex
Tél. 33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr