



Berne, 7 juillet 2018

Traiter les personnes gravement malades avec du cannabis

Rapport du Conseil fédéral
en réponse à la motion Kessler (14.4164)

Inhaltsverzeichnis

LISTES.....	4
RÉSUMÉ.....	5
1 Contexte	11
1.1 Motion	11
1.2 Structure du rapport.....	11
2 Utilisation du cannabis à des fins médicales.....	16
2.1 Terminologie.....	16
2.2 Médicaments à base de cannabis	18
3 Situation juridique et pratique de l'utilisation médicale du cannabis en Suisse	20
3.1 Interdiction du cannabis en vertu de la loi sur les stupéfiants.....	21
3.1.1 Interdiction de commercialisation du cannabis	21
3.1.2 Autorisations exceptionnelles à des fins de recherche, de développement de médicaments ou d'une application médicale limitée	21
3.1.2.1 Le cannabis utilisé pour la recherche.....	22
3.1.2.2 Le cannabis utilisé pour le développement de médicaments	23
3.1.2.3 Le cannabis pour une application médicale limitée.....	23
3.2 Médicaments à base de cannabis soumis à autorisation.....	24
3.2.1 Obligation d'obtenir une autorisation et conditions liées à cette autorisation	24
3.2.1.1 Assouplissement des exigences requises pour obtenir une autorisation	26
3.2.1.2 En particulier : autorisation simplifiée en tant que phytomédicament ?	27
3.2.2 Cas particuliers : essais thérapeutiques avec des médicaments à base de cannabis soumis à autorisation ?	27
3.2.2.1 « Unlicensed use »	27
3.2.2.2 « Compassionate use »	28
3.2.2.3 « Off label use »	29
3.2.3 Prise en charge des médicaments autorisés à base de cannabis	29
3.2.4 Médicaments à base de cannabis soumis à autorisation dans la pratique	30
3.2.4.1 Remise d'autorisations exceptionnelles	30
3.2.4.2 Remboursement.....	30
3.3 Médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation	31
3.3.1 Formules magistrales.....	31
3.3.2 Médicaments destinés à des essais cliniques.....	32
3.3.3 Médicaments à base de cannabis non soumis à autorisation dans la pratique	32
3.3.3.1 Remise d'autorisations exceptionnelles	32
3.3.3.2 Remboursement.....	32

3.4	« Automédication » : application médicale du cannabis sans prescription ni autorisation exceptionnelle	33
3.5	Vue d'ensemble des médicaments à base de cannabis disponibles en Suisse	34
4	Recherche sur l'application médicale du cannabis.....	36
4.1	État de la recherche.....	36
4.1.1	Méta-analyses sur les médicaments à base de cannabis en général	36
4.1.2	Études spécifiques sur les fleurs de cannabis.....	39
4.2	Recherche en cours.....	40
4.2.1	Recherche clinique	41
4.2.2	Recherche en Suisse.....	41
4.2.3	Recherche/collecte de données liées spécifiquement à la réglementation de l'application médicale du cannabis	41
4.3	Remarques en vue de recherches futures	41
4.3.1	Innovations en matière de recherche	42
4.3.2	Transfert des résultats de recherche dans la pratique médicale.....	42
5	Situation juridique et pratique actuelles de l'application médicale du cannabis dans quelques pays dotés d'un système d'autorisation comparable	44
5.1	Droit international : Convention unique de 1961	45
5.2	Australie.....	45
5.3	Allemagne.....	46
5.4	Canada	46
5.5	Pays-Bas	47
5.6	Autres pays.....	47
5.7	Comparaison des réglementations selon les pays	48
6	Pistes de solutions envisageables en vue de remplir les objectifs de la motion.....	50
6.1	Abaissement des exigences applicables en vertu du droit des produits thérapeutiques et de celui de l'assurance-maladie spécifiquement pour les médicaments à base de cannabis.....	51
6.2	Simplification et élargissement de l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation.....	52
7	Résumé du Conseil fédéral.....	55

Liste des abréviations

Δ^8 -THC	(-)- Δ^8 - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THC	(-)- Δ^9 - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol
AOS	Assurance obligatoire des soins
ATF	Arrêts du Tribunal Fédéral Suisse - Recueil Officiel
BO	Bulletin officiel
BSK HMG	Commentaire bâlois de la loi sur les produits thérapeutiques (1 ^{re} édition 2006)
CBC	Cannabichromène
CBD	Cannabidiol
CBDN	Cannabinodiol
CBE	Cannabielsoin
CBG	Cannabigerol
CBL	Cannabiccyclol
CBN	Cannabinol
CBT	Cannabitriol
CU 61	Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (RS 0.812.121)
FF	Feuille fédérale
LAMal	Loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance-maladie (RS 832.10)
LMT	Liste des médicaments avec tarif de l'Office fédéral de la santé publique
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques ; RS 812.21)
LS	Liste des spécialités
LStup	Loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, RS 812.121)
OAMal	Ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie (RS 832.102)
OAS _{tup}	Ordonnance du 25 mai 2011 relative à l'addiction aux stupéfiants et aux autres troubles liés à l'addiction (Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants ; RS 812.121.6)
OC _{tup}	Ordonnance du 25 mai 2011 sur le contrôle des stupéfiants (RS 812.121.1)
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OT _{tup} -DFI	Ordonnance du DFI du 30 mai 2011 sur les tableaux des stupéfiants, des substances psychotropes, des précurseurs et des adjuvants chimiques (Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants RS 812.121.11)
RS	Recueil systématique du droit fédéral
THC	Tétrahydrocannabinol

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Médicaments à base de cannabis actuellement utilisés en Suisse	p. 15
Tableau 2 :	Conditions de commercialisation et prise en charge des médicaments à base de cannabis actuellement utilisés en Suisse	p. 30
Tableau 3 :	Preuves scientifiques de l'efficacité des médicaments à base de cannabis (y compris fleurs)	p. 33

Tableau 4 : Tableau comparatif des réglementations dans différents pays

p. 42

Résumé

La conseillère nationale Margrit Kessler a déposé le 11 décembre 2014 la motion 14.4164 « Traiter des personnes gravement malades avec du cannabis », qui charge le Conseil fédéral d'examiner, dans le cadre d'un projet pilote scientifique, si et, le cas échéant, dans quelles circonstances le cannabis à l'état naturel peut être utilisé à des fins médicales comme alternative au cannabis de synthèse ou à la teinture de cannabis prescrite sous forme de préparation magistrale.

Le Conseil fédéral a proposé d'accepter la motion, tout en rappelant dans son avis du 25 février 2015 qu'il n'existe pas de base légale autorisant la réalisation d'un projet pilote par la Confédération. Il se déclare cependant disposé, dans l'intérêt des personnes gravement malades, à faire élaborer des bases décisionnelles appropriées. La motion a été adoptée par le Conseil national le 2 juin 2015 (avec 123 voix pour, 39 voix contre et 17 abstentions) ; le Conseil des États l'a transmise le 8 septembre 2015 sans opposition, suivant la proposition unanime de sa commission d'examen.

Le présent rapport a pour but d'apporter des éclaircissements sur la question complexe de l'utilisation médicale du cannabis ainsi que des bases de décision pour la suite de la procédure. Il se concentre à cette fin sur l'utilisation médicale du cannabis, c'est-à-dire sur le cannabis absorbé à des fins médicales et non consommé à des fins récréatives ou autres (y compris les produits contenant du CBD et dont la teneur en THC est inférieure à 1 %). Il s'articule autour des deux objectifs de la motion acceptée :

- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelles circonstances, les fleurs de cannabis peuvent être utilisées à des fins médicales comme alternative à la teinture de cannabis ou aux cannabinoïdes de synthèse. Il s'agit ainsi de déterminer s'il est envisageable d'*autoriser des médicaments à base de cannabis* pour traiter certaines pathologies lourdes ;
- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, ces médicaments pourraient être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS).

Quelques précisions préliminaires s'imposent :

- *Autorisation des fleurs de cannabis au niveau international* : dans l'avis du Conseil fédéral concernant la motion, il est avancé à tort que les fleurs de cannabis sont autorisées dans d'autres pays en tant que médicament. Or ce n'est pas le cas (voir ci-dessous et chap. 5).
- « *Cannabis naturel* » : le terme « cannabis naturel » est utilisé dans différents sens. Celui-ci recouvre non seulement les fleurs de cannabis (*Cannabis flos*), mais aussi tous les extraits et teintures de cannabis dont les substances actives n'ont pas été modifiées par un processus chimique. L'auteur de la motion comme le Conseil fédéral, dans son avis, utilisent le terme « cannabis naturel » dans le sens de « fleurs ».
- « *Médicaments à base de cannabis* » : conformément à l'acception générale des médicaments dans le droit des produits thérapeutiques, le terme « médicaments à base de cannabis » est utilisé dans le présent rapport pour désigner l'ensemble des produits à base de cannabis utilisés médicalement (y compris les fleurs), indépendamment d'autres classifications juridiques comme les conditions de commercialisation (notamment l'interdiction aux termes du droit des stupéfiants et l'autorisation aux termes du droit des produits thérapeutiques). Les produits spécifiques seront explicitement mentionnés (fleurs, teintures ou extraits de cannabis, par ex.) lorsque la précision sera possible et pertinente.

Situation juridique et pratique de l'utilisation médicale du cannabis en Suisse (chapitre 0)

Les objectifs de la motion concernent les champs d'application de trois domaines juridiques et les recoupements entre ceux-ci : le droit des stupéfiants, le droit des produits thérapeutiques et le droit de l'assurance-maladie.

- L'interdiction légale des stupéfiants ayant des effets de type cannabique exclut précisément une utilisation médicale dans le cadre du système d'autorisation et de contrôle prévu par le droit des stupéfiants (interdiction de mise dans le commerce). Bien que le législateur reconnaisse depuis 2006 (avec une mise en vigueur depuis 2011) une utilité médicale limitée du cannabis et qu'il ait étendu le système d'autorisations exceptionnelles à cette substance, l'interdiction légale de

commercialisation n'a pas été levée. Il en est résulté une certaine contradiction dans la systématique de la loi dans la mesure où, dans des cas exceptionnels, celle-ci autorise l'utilisation médicale du cannabis, alors qu'il reste un « stupéfiant interdit », en tant que « stupéfiant soumis à contrôle » (« substances soumises à contrôle qui sont prohibées », art. 3, al. 2, let. d OCStup¹).

- Le droit des produits thérapeutiques régit quant à lui l'utilisation et en particulier la mise sur le marché (l'autorisation par Swissmedic) des médicaments à base de cannabis. À noter sur ce point que dans le cadre du développement de nouveaux médicaments, il faut compter en moyenne plus de dix ans jusqu'à ce qu'un médicament ait passé tous les examens nécessaires et qu'une demande d'autorisation puisse être déposée. Pour qu'un médicament obtienne une autorisation en Suisse, le requérant doit apporter la preuve qu'il est de qualité, sûr et efficace (art. 10, al. 1 LPTh²).
- Pour être remboursés par l'AOS, les médicaments doivent figurer dans la liste des spécialités (LS), ce qui implique qu'ils aient été autorisés par Swissmedic et que le requérant ait pu attester de leur efficacité, de leur adéquation et de leur économicité.

Dans la pratique, seul un médicament à base de cannabis est autorisé, le Sativex® (indication : atténuer les symptômes de spasticité modérée à sévère chez les patients souffrant de sclérose en plaques n'ayant pas réagi de façon adéquate à un autre traitement antispastique) et peut donc dans ce cas être obtenu sans autorisation exceptionnelle. Pour toutes les autres préparations et indications, des autorisations exceptionnelles doivent être accordées au cas par cas.

Aucune des préparations disponibles n'est prise en charge par l'AOS, car même le Sativex®, bien qu'autorisé, ne figure pas dans la LS. Certains assureurs prennent en charge les coûts dans des cas particuliers.

Si le système des autorisations exceptionnelles est désormais bien établi, il est complexe pour toutes les parties impliquées et se heurte à des limites sur les plans aussi bien pratiques que juridiques. Les chiffres actuels, 9177 autorisations accordées en cinq ans, avec une tendance à la hausse, ne correspondent plus au caractère exceptionnel au sens de la loi sur les stupéfiants. Dans ce contexte, l'exécution de la loi sur les stupéfiants par l'OFSP fait l'objet d'une évaluation, et en particulier la délivrance des autorisations exceptionnelles. Le rapport sera publié sur la page <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/evaluationsberichte.html> (rubrique « Rapports d'évaluation sur les maladies non transmissibles (MNT) et les addictions »).

Les patients peuvent se procurer du cannabis en vue d'une utilisation médicale de différentes manières, soit au moyen d'une prescription médicale et d'une autorisation exceptionnelle, soit par des voies illégales à des fins d'« automédication ». On suppose que ces derniers sont majoritaires.

Afin d'une part d'élargir l'accès aux médicaments à base de cannabis et d'autre part de permettre leur remboursement dans le cadre des législations existantes, il convient de fournir des preuves scientifiques quant à leur efficacité.

Recherche sur l'application médicale du cannabis (chapitre 0)

À l'heure actuelle, les données concernant l'efficacité de l'application médicale du cannabis pour différentes indications sont limitées. Pour de nombreuses indications, elles sont même insuffisantes, voire contradictoires. Cela pourrait également être lié aux efforts relativement limités en matière de recherche clinique dans ce domaine, lesquels n'ont été intensifiés que récemment. De plus, les études disponibles sont extrêmement hétérogènes et sont axées sur différentes indications, préparations et types d'applications.

La recherche a permis d'obtenir des preuves limitées et l'on dispose d'indications toujours plus nombreuses selon lesquelles certaines personnes avec des douleurs chroniques, nausées et vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses, ou des spasmes liés à une sclérose en plaques répondent bien à un traitement avec un médicament à base de cannabis. Pour d'autres indications, les études

¹ Ordonnance du 25 mai 2011 sur le contrôle des stupéfiants (OCStup ; RS 812.121.1)

² Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh ; RS 812.21)

publiées rapportent des résultats variables en termes d'efficacité.

Cependant, en l'état actuel des connaissances, les preuves scientifiques sont globalement insuffisantes pour :

- 1) différencier les bénéfices des fleurs de cannabis par rapport à d'autres produits thérapeutiques à base de cannabis (et ceci sans prendre en compte leur voie d'administration).
- 2) répondre aux exigences du droit des produits thérapeutiques pour l'autorisation et pour l'élargissement de l'accès légal aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation.
- 3) répondre aux exigences du droit de l'assurance-maladie pour une prise en charge des coûts pour les médicaments à base de cannabis.

Ceci explique également pourquoi le seul médicament autorisé à ce jour en vertu du droit des produits thérapeutiques en Suisse est le Sativex®, pour l'atténuation des symptômes de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques.

Au vu des données scientifiques actuellement disponibles, aucun élargissement de l'accès aux médicaments à base de cannabis ne s'impose. Ce fait présente une certaine contradiction avec les attentes et les représentations au sein de l'opinion publique concernant l'efficacité de l'application médicale du cannabis, mais aussi avec la demande croissante en matière de traitements de la part des médecins et des patients.

Situation juridique et pratique relative à l'application médicale du cannabis dans quelques pays dotés d'un système d'autorisation comparable (chapitre 5)

L'analyse de la situation dans les pays dotés d'un système d'autorisation comparable a mis en évidence que, bien que les fleurs de cannabis puissent être utilisées pour l'application médicale à certaines conditions en Allemagne, en Australie, au Canada et aux Pays-Bas, elles ne sont autorisées en vertu du droit des produits thérapeutiques dans aucun de ces quatre pays. La raison est la même au niveau international : les données scientifiques disponibles ne sont pas suffisantes pour mettre sur le marché et rendre accessibles les fleurs de cannabis par la voie habituelle de l'autorisation. De manière générale, seul un très petit nombre de médicaments à base de cannabis dispose d'une autorisation selon le droit des produits thérapeutiques. Si l'on considère les quatre pays mentionnés précédemment, le Sativex® est autorisé en Allemagne, en Australie et au Canada et en Suisse pour des indications légèrement différentes. De plus, en Allemagne, le Canemes® est autorisé pour traiter les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer qui ne réagissent pas de manière adéquate à d'autres traitements antiémétiques.

Par conséquent, les approches adoptées en matière de réglementation dans ces pays, comme dans d'autres, ne découlent pas en premier lieu de considérations scientifiquement fondées, mais d'arguments politiques (qu'ils émanent du gouvernement ou de référendums, comme aux Pays-Bas respectivement dans des États américains) et/ou juridiques (jugements, comme au Canada). C'est aussi pourquoi ces approches sortent du cadre des législations sur les produits thérapeutiques.

Les différents pays règlent ainsi l'accès aux fleurs de cannabis et aux autres médicaments à base de cannabis pour diverses raisons et en poursuivant des objectifs différents. Il en découle des réglementations différentes, qui se distinguent, par exemple, par les objectifs, le rôle de la recherche, le mode de remboursement, les compétences en matière d'exécution, la réglementation de la culture, de la transformation et du commerce, ainsi que les questions liées à l'importation et à l'exportation, ou encore la répartition des compétences nationales et infranationales. Conformément aux prescriptions de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 des Nations Unies (CU 61)³, tout pays qui autorise l'application médicale du cannabis doit mettre en place un organisme gouvernemental chargé d'en contrôler la culture.

³ Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (CU 61 ; RS 0.812.121)

Le remboursement de médicaments à base de cannabis non autorisés n'est réglementé qu'en Allemagne. Il n'y a pas de prise en charge dans les trois autres pays, notamment du fait que ces préparations ne répondent pas à ce jour aux exigences en matière d'efficacité.

Au niveau international, on peut répartir l'ensemble des pays en trois catégories s'agissant de l'application médicale du cannabis⁴ :

1. Aucune réglementation (c.-à-d. que l'application médicale n'est pas possible)
2. Systèmes divers d'autorisations exceptionnelles
3. Systèmes d'accès élargi

Il en ressort que plusieurs pays se situent à différents niveaux et que la Suisse se trouve dans la moyenne européenne. Début 2017, 15 États membres de l'UE ne disposaient d'aucune réglementation, huit États membres de l'UE et la Norvège étaient dotés d'un système d'autorisations exceptionnelles et trois (l'Italie, les Pays-Bas et la République tchèque) de systèmes d'accès élargi. Entre-temps, l'Allemagne a également introduit un système d'accès élargi et certains pays ont entamé une réflexion sur la mise en place de systèmes d'autorisations exceptionnelles (le Luxembourg et la Pologne). L'utilisation médicale du cannabis est ainsi un domaine qui connaît actuellement de grandes mutations. Il n'existe cependant pas de modèle au niveau international qui pourrait être transposé tel quel à la Suisse. Ceci tient notamment aux différences entre les systématiques juridiques nationales de même qu'aux considérations particulières qui sont à l'origine des diverses régulations. Par conséquent, une variante de réglementation pour la Suisse devrait être impérativement adaptée à son système juridique.

Solutions envisageables en vue de remplir les objectifs de la motion (voir chapitre 0)

Les exemples d'autres pays montrent que différentes variantes de réglementation sont possibles dans le cadre des prescriptions du droit international. Cependant, étant donné qu'il n'existe pas de solution type qui pourrait être reprise en Suisse compte tenu notamment des différentes formes de systématique juridique dans chaque pays, le présent rapport décrit deux variantes qui permettraient d'assurer un accès simplifié et, au moins dans certains cas, la prise en charge du cannabis en application médicale pour les personnes gravement malades.

Abaissement des exigences applicables en vertu du droit des produits thérapeutiques et de celui de l'assurance-maladie spécifiquement pour les médicaments à base de cannabis :

Cette variante décrit de quelle manière il faudrait procéder si l'on entendait répondre au sens le plus strict aux objectifs de la motion (autorisation et admission dans la liste des spécialités, LS) dans le cadre des trois domaines juridiques existants. Pour simplifier, une telle approche n'est possible qu'en abaissant spécifiquement pour le cannabis des exigences sur lesquelles se fondent le sens et le but aussi bien du droit des produits thérapeutiques (qualité, sécurité et efficacité) que de celui de l'assurance-maladie (efficacité, adéquation et économie)

Simplification et élargissement de l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation

Cette variante permet de répondre dans un sens plus large aux objectifs de la motion (accès simplifié et prise en compte de la question du remboursement), ce qui crée une solution ne relevant pas de l'autorisation selon le droit des produits thérapeutiques eu égard à l'absence ou à l'insuffisance des preuves scientifiques concernant leur efficacité. Les médicaments dispensés d'autorisation jouent déjà un rôle important dans la pratique actuelle concernant l'application médicale du cannabis. Cette voie devrait être développée en conséquence. Un projet législatif en ce sens devrait ainsi simplifier et élargir la manière d'utiliser les médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation (notamment la culture, la fabrication et la mise sur le marché). Il faudrait de plus recueillir, au moyen d'études menées en parallèle, les données nécessaires pour évaluer l'efficacité de certains médicaments à base de cannabis et de certaines formes galéniques. Ces informations permettraient de prendre une décision avisée sur l'instauration ultérieure d'une obligation de prise en charge par l'AOS ou d'autres financements.

⁴ Sur la base du rapport irlandais, Cannabis for Medical Use – A Scientific Review, Health Products Regulatory Authority Ireland, 2017

La mise en œuvre de ces deux variantes impliquerait cependant une révision de la loi sur les stupéfiants et des ordonnances correspondantes, de sorte que l'application médicale du cannabis serait soumise non plus à une interdiction de mise dans le commerce (art. 8, al. 1, let. d, LStup), mais au système « ordinaire » d'autorisation et de contrôle (art. 4 ss LStup), à l'instar de la morphine ou de la méthadone. Du fait de la levée de l'interdiction, le système actuel d'autorisations exceptionnelles pour l'application médicale du cannabis disparaîtrait. Il faudrait de ce fait déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, le système de contrôle et d'autorisations en vigueur pour la culture du cannabis en Suisse doit être adapté eu égard aux obligations découlant du droit international, conformément aux art. 23 et 28 de la Convention unique de 1961.

Conclusions du Conseil fédéral (chapitre 7)

La demande croissante d'autorisations exceptionnelles ainsi que la claire volonté publique et politique exprimée de mettre en place un accès contrôlé mais simplifié aux médicaments à base de cannabis (cf. notamment la motion de la CSSS-CN 18.3389) montrent que la forme adoptée dans le cadre de la révision de la LStup de 2006 (en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2011) pour l'exécution de l'application médicale limitée au moyen d'autorisations exceptionnelles n'est plus appropriée, et ce à d'importants égards.

Sur la base du présent rapport, le Conseil fédéral propose par conséquent de modifier la législation sur les produits stupéfiants afin que l'utilisation médicale du cannabis ne relève plus d'une interdiction de mise sur le marché (art. 8, al. 1, let. d, LStup) mais du système d'autorisation et de contrôle prévu dans la loi sur les stupéfiants (art. 4 ss LStup). Étant donné que cette modification entraînerait une suppression du système actuel des autorisations exceptionnelles pour l'utilisation médicale du cannabis, il faudrait déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, le système de contrôle et d'autorisations en vigueur pour la culture du cannabis en Suisse doit être adapté eu égard aux obligations découlant du droit international, conformément aux art. 23 et 28 de la Convention unique de 1961.

À l'heure actuelle, les données concernant l'efficacité de l'application médicale du cannabis pour différentes indications sont limitées, ce qui est notamment dû au manque de travaux de recherche dans ce domaine. Ordonner une exception spécifique pour une plante ou une substance, qui plus est uniquement et précisément pour le cannabis, un stupéfiant actuellement interdit, et ce sans raison objective, créerait un précédent, ce qui n'est pas souhaitable.

Dans ces circonstances, le Conseil fédéral conclut dans le présent rapport que le changement de système en ce qui concerne l'application médicale du cannabis doit se faire dans un cadre clairement défini. Afin de répondre, du moins en substance, aux demandes de la motion Kessler (accès simplifié et clarification de la question de la prise en charge), il propose dès lors de simplifier et d'élargir l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation tout en améliorant en parallèle les connaissances sur l'efficacité de ces médicaments.

1 Contexte

1.1 Motion

La conseillère nationale Margrit Kessler a déposé le 12 décembre 2014 la motion « Traiter des personnes gravement malades avec du cannabis » (14.4164).

Texte déposé

Le Conseil fédéral est chargé, en vertu de l'article 8 alinéa 5 de la loi sur les stupéfiants (LStup), d'examiner, dans le cadre d'un projet pilote scientifique, si et, le cas échéant, dans quelles circonstances le cannabis à l'état naturel peut être utilisé à des fins médicales comme alternative au cannabis de synthèse ou à la teinture de cannabis prescrite sous forme de préparation magistrale, comme c'est le cas notamment aux Pays-Bas.

Ce projet pilote doit permettre de déterminer s'il est envisageable d'autoriser que soient traités avec des médicaments à base de cannabis des patients souffrant de pathologies lourdes telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la SLA ou le sida, d'un cancer, de douleurs chroniques, de maladies arthritiques ou rhumatismales.

Développement

En Suisse, les personnes souffrant de douleurs chroniques préfèrent souvent se procurer du cannabis de manière illégale plutôt que de recourir à des thérapies autorisées à base de cannabis, d'une part parce que celles-ci impliquent des procédures d'autorisation compliquées et, d'autre part, parce que le prix des médicaments concernés est très élevé. Les dérogations prévues sont de facto inutiles si le cannabis reste inaccessible pour les patients en raison de son prix et si les caisses-maladie ne sont pas tenues de le rembourser au motif que les préparations à base de cannabis ne figurent pas sur la LS. Une thérapie coûte quelques centaines de francs par mois, une dépense à laquelle peu de patients peuvent faire face.

En outre, des éléments indiquent que le cannabis à l'état naturel, étant donné l'effet combiné des nombreuses substances actives qu'il contient, est un remède plus efficace que le cannabis de synthèse.

La réalisation d'un projet pilote fournirait de nouvelles connaissances en matière de thérapie de la douleur pour les personnes gravement malades et créerait les conditions nécessaires pour que le potentiel, connu depuis longtemps mais encore peu étudié, du cannabis en tant que produit thérapeutique fasse l'objet d'un examen scientifique approfondi.

Le Conseil fédéral a proposé d'accepter la motion, tout en rappelant dans son avis du 25 février 2015 qu'il n'existe pas de base légale autorisant la réalisation d'un projet pilote par la Confédération. Il se déclare cependant disposé, dans l'intérêt des personnes gravement malades, à faire élaborer des bases décisionnelles appropriées. La motion a été adoptée par le Conseil national le 2 juin 2015 (avec 123 voix pour, 39 voix contre et 17 abstentions) et le Conseil des États l'a transmise le 8 septembre 2015 sans opposition, suivant la proposition unanime de sa commission d'examen.

Rectificatif concernant la réponse du Conseil fédéral sur l'autorisation des fleurs de cannabis : dans la réponse du Conseil fédéral à la motion, il est avancé à tort que les fleurs de cannabis sont autorisées dans d'autres pays. Ce n'est pas le cas. Le rapport reviendra plus en détail au chap. 5 sur la situation actuelle dans plusieurs pays fréquemment cités à ce sujet.

1.2 Structure du rapport

Dans le cadre de l'élaboration de bases décisionnelles, le présent rapport s'articule autour des deux objectifs de la motion acceptée :

- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelles circonstances, les fleurs de cannabis peuvent être utilisées à des fins médicales comme alternative à la teinture de cannabis ou aux cannabinoïdes de synthèse. Il s'agit ainsi de déterminer s'il est envisageable d'autoriser des médicaments à base de cannabis pour traiter certaines pathologies lourdes ;

- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, ces médicaments pourraient être pris en charge par l'AOS.

Ces deux objectifs relèvent des champs d'application et des recoupements de trois domaines juridiques brièvement présentés ci-après. C'est également autour de ces éléments que s'articule la structure du rapport. La présentation des bases juridiques pertinentes pour l'utilisation médicale du cannabis est suivie par des informations sur la pratique actuelle (chap. 3), une vue d'ensemble de l'état de la recherche (chap. 4), une comparaison avec d'autres pays (chap. 5) et des pistes de solutions envisageables en vue de remplir les objectifs de la motion (chap. 6).

Droit des stupéfiants : interdiction du cannabis

L'interdiction du cannabis prévue par le droit des stupéfiants (art. 8, al. 1, let. d, LStup⁵) constitue le premier obstacle majeur à une utilisation médicale. Il existe notamment un paradoxe de fond concernant tous les objectifs de la motion acceptée : le législateur définit le cannabis comme un « stupéfiant interdit » (titre de l'art. 8 LStup) précisément parce qu'il ne le considère pas comme médicalement utile. La distinction entre stupéfiants soumis à contrôle et stupéfiants interdits est fondamentale pour comprendre les problèmes et les difficultés liés à toute utilisation médicale du cannabis :

- *Stupéfiants* : l'objectif premier et l'essence du droit des stupéfiants international et national consistent à *seulement autoriser une utilisation à des fins médicales ou scientifiques* pour les stupéfiants.⁶ Pour des raisons sanitaires, il faut tout d'abord empêcher de manière générale l'usage abusif, c'est-à-dire la consommation qui n'est pas médicalement nécessaire car les stupéfiants engendrent par définition une dépendance (art. 2, let. a, LStup). Sont par conséquent interdits et punissables, notamment, la consommation non autorisée, c'est-à-dire sans prescription médicale (art. 19a LStup), la remise sans présentation d'une prescription médicale (art. 19, al. 1, let. c, et art. 20, al. 1, let. d, LStup) de même que la prescription et l'utilisation par des professionnels de la santé jugées non nécessaires selon les règles reconnues des sciences médicales (art. 20, al. 1, let. d et e, LStup). Pour résumer, la législation en matière de stupéfiants vise prioritairement à prévenir la consommation de stupéfiants non indiquée médicalement (art. 1, let. a, LStup). Le droit des stupéfiants, aussi bien au niveau international que national, n'autorise donc jamais l'usage abusif de stupéfiants, y compris la consommation dite « récréative ».
- *Stupéfiants soumis à contrôle* : les *stupéfiants utiles sur le plan médical*, comme la cocaïne, le fentanyl, la méthadone ou la morphine, doivent cependant être disponibles à des fins médicales et scientifiques si nécessaire (cf. art. 1, let. b, LStup). Pour pallier la dangerosité et le risque d'abus de ces médicaments (*générant par définition une dépendance*), un système d'autorisation et de contrôle sanitaire a été instauré, de la culture jusqu'à la remise aux patients⁷. Dans le cadre de ce système et dans un souci de protection de la santé, les *stupéfiants soumis à contrôle* ne doivent en fin de compte être prescrits, employés et remis que par des professionnels de la santé habilités et dans la mesure admise par la science (art. 4 ss et art. 9 ss LStup). Pour simplifier, les stupéfiants sont donc strictement interdits en dehors d'une utilisation médicale ou scientifique. En revanche, ils peuvent faire l'objet d'une *mise sur le marché limitée* à des fins médicales ou scientifiques (interdiction avec clause dérogatoire)⁸.
- *Cannabis, stupéfiant interdit* : le législateur a toujours expressément exclu les stupéfiants interdits tels que le cannabis de ce système d'autorisation et de contrôle et donc de la liste des stupéfiants soumis à contrôle (art. 4, al. 1, LStup). Il rejette donc, *faute d'utilité médicale ou scientifique*, toute forme d'utilisation autorisée et, par conséquent, de manière générale toute mise sur le marché (art. 8,

⁵ Loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (loi sur les stupéfiants, LStup), RS 812.121.

⁶ Cf. par exemple : art. 9 de la Convention internationale de l'opium du 23 janvier 1912, RS 0.812.121.2 ; art. 4 s. et 11 de la Convention internationale relative aux stupéfiants du 19 février 1925, RS 0.812.121.4 ; art. 6, al. 1, let. a, et art. 10 s. de la Convention du 13 juillet 1931 pour limiter la fabrication et réglementer la distribution des stupéfiants, RS 0.812.121.5 ; art. 2, ch. 5, let. b, et art. 21, ch. 1, let. a, CU61, RS 0.812.121.0 ; art. 1, let. a et b, LStup.

⁷ Cf. par exemple le message relatif à la LStup de 1951, FF 1951 I 841, p. 858 : « La surveillance qu'institue la loi s'exerce sur tout le mouvement des stupéfiants, de leur importation ou fabrication à leur emploi. Ce but est atteint et ne peut l'être que par le système des autorisations et des contrôles. »

⁸ Concernant les conditions de commercialisation, cf. par exemple ATF 122 IV 179 cons. 3c p. 182 s.

al. 1, LStup). Pour simplifier, le législateur considère donc que les stupéfiants ayant des effets de type cannabique n'ont pas la moindre utilité médicale ou scientifique, raison pour laquelle il impose à leur sujet une *interdiction absolue de mise dans le commerce* (art. 8, al. 1, let. d, LStup).⁹

- *Cannabis et autorisations exceptionnelles* : présentant une certaine contradiction avec la systématique de base binaire « stupéfiants soumis à contrôle contre stupéfiants interdits », le législateur reconnaît finalement depuis 2006 une *utilité médicale* au cannabis sans pour autant lever l'interdiction légale de mise en circulation. En d'autres termes, bien qu'il ait revu en 2006 l'appréciation selon laquelle le cannabis n'était « pas un médicament » et ne jouait « aucun rôle en médecine »¹⁰, il continue à l'exclure expressément de la mise sur le marché limitée à des fins d'utilisation médicale dans le cadre du système d'autorisation et de contrôle (art. 4, al. 1, et art. 8, al. 1, let. d, LStup), contrairement à la cocaïne, au fentanyl, à la méthadone ou à la morphine, par exemple, qui sont fortement susceptibles d'entraîner une dépendance. Au lieu de cela, l'OFSP peut depuis lors lever l'interdiction appliquée au cannabis faute d'utilité médicale et scientifique en accordant des *autorisations exceptionnelles dans des cas concrets particuliers lorsque le cannabis est utilisé à des fins médicales ou scientifiques* (art. 8, al. 5, LStup). Ce paradoxe légal se reflète dans la troisième catégorie de stupéfiants à l'intitulé contradictoire : « *substances soumises à contrôle qui sont prohibées* » (tableau d ; art. 3, al. 2, let. d, OCStup). Les problèmes d'exécution au niveau aussi bien de l'inscription dans la réglementation que de l'utilisation médicale (au cas par cas) du cannabis sont évoqués à partir du chap. 3.1.

Droit des produits thérapeutiques : utilisation des médicaments à base de cannabis

Si tant est que l'on puisse surmonter l'obstacle de l'interdiction du cannabis, il s'agit alors dans un deuxième temps de répondre aux questions de contenu de la motion, c.-à-d. concernant les conditions-cadres applicables aux opérations en rapport avec les médicaments à base de cannabis (en particulier l'autorisation) surtout celles ayant trait au droit des produits thérapeutiques auxquelles sont soumises

⁹ Concernant l'évolution historique, cf. le message relatif à la LStup de 1951, FF 1951 I 841, p. 851 : « La convention de 1925 [cf. nbp 4] a en outre étendu le contrôle officiel au chanvre indien, dont la résine sert à préparer le hachisch. Par mesure de précaution, les autorités surveillent chez nous le commerce du chanvre indien depuis nombre d'années déjà. Si la loi n'a pas été complétée sur ce point jusqu'ici, c'est parce que ce produit est presque ignoré dans notre pays. Mais comme depuis la guerre, il est possible que des troupes étrangères notamment introduisent du hachisch ou de la marihuana (sommités fleuries et feuilles du chanvre) dans les pays nous avoisinant, d'où ils peuvent être passés en Suisse, il est indiqué d'insérer le chanvre indien dans la liste des stupéfiants. » et p. 855 ch. 3 : « Aux termes d'une recommandation de la convention de 1925, l'interdiction qui frappe actuellement l'opium à fumer doit être étendue au hachisch, qui n'est pas nécessaire en thérapeutique. [...] La question de savoir si la diacétylmorphine [l'héroïne], qui engendre très facilement l'accoutumance et est considérée de ce fait comme un produit extrêmement dangereux, doit être mise hors commerce, a déjà été examinée lors des délibérations sur la convention de 1931 [cf. nbp 4]. On avait alors renoncé à interdire totalement cette préparation, étant donné qu'elle est utilisée comme médicament, [...] » ; on peut lire à ce sujet dans les délibérations parlementaires BO 1951 III 620-CN, p. 621 – rapporteur Leupin : « L'art. 8 décrète des interdictions absolues, et ce pour les substances qui ne doivent pas être utilisées médicalement et auxquelles peuvent donc renoncer les médecins. » ; en conséquence, s'agissant de la suppression du hachisch de l'interdiction lors des délibérations parlementaires BO 1951 III 486-CE, p. 486 s. – rapporteur Despland : « Le Conseil national a biffé la lettre *b*, qui prévoyait l'interdiction générale du hachisch [...]. Il a remplacé cette lettre *b* par un chiffre *1bis*, qui prévoit que seule la remise au public du hachisch est interdite, son importation et sa fabrication restant autorisées [...]. Ce qui a guidé le Conseil national, c'est [...] surtout, qu'il est un moyen hautement apprécié pour lutter contre les cors au pied. Il est, de ce fait, indispensable à la 'bonne marche' de nos concitoyens. (*Rires.*) » ; par la suite, s'agissant de l'interdiction absolue de mise dans le commerce (chanvre et hachisch) lors de la révision de la LStup de 1973, le message correspondant, FF 1973 I 1303, p. 1309 : « Il serait inopportun de mettre toutes les drogues sur un pied d'égalité. La plupart des substances qui engendrent la dépendance peuvent rendre de précieux services comme médicaments ; d'autres en revanche, tel le hachisch, n'en sont pas, bien qu'on les ait occasionnellement considérées comme telles par le passé. » et « [...] Le cannabis ne joue aucune rôle en médecine. » [...] et p. 1310 « Le chanvre et sa résine sont sans doute parmi les drogues les moins dangereuses. » ; cf. enfin, au sujet de la version en vigueur, le rapport de la CSSS-N du 4 mai 2006, FF 2006 8141, ch. 3.1.10.2, p. 8174 : « L'art. 8 régleme certains stupéfiants et psychotropes dont l'utilité médicale est considérée comme moindre ou n'a pas fait l'objet de recherches scientifiques suffisantes. Le risque d'abus et l'attrait de ces substances pour le marché noir sont extrêmement élevés. C'est pourquoi ces substances sont par principe considérées par le législateur comme étant des substances interdites à la prescription et à la mise sur le marché. »

¹⁰ Cf. également le message relatif à la révision de la LStup de 1973, FF 1973 I 1303, p. 1309 s. (cf. nbp 7) ; révisé dans le rapport de la CSSS-N du 4 mai 2006, FF 2006 8141, ch. 3.1.10.2, p. 8175 : « En 1975, le législateur considérait la valeur médicothérapeutique du cannabis comme marginale. Des recherches scientifiques très récentes ont toutefois démontré que les médicaments obtenus naturellement à partir de chanvre peuvent tout à fait convenir à certaines indications [nbp : par ex. comme analgésiques, antiémétiques, anxiolytiques, stimulants de l'appétit, etc., notamment chez les patients cancéreux ou sidéens ayant subi une chimiothérapie. Ces effets thérapeutiques ont surtout été démontrés pour le THC. Toutefois, le spectre d'action et les effets secondaires indésirables du THC contenu dans la marihuana que l'on fume sont encore mal connus.] »

les opérations en rapport avec les produits thérapeutiques (art. 2, al. 1, let. a, LPTh). Au sens de cette loi, on entend par « *médicaments* » les produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels (art. 4, al. 1, let. a, LPTh) :

- Ces *produits* incluent notamment les substances et les mélanges chimiquement définis (y compris les composés chimiques cannabinoïdes, leurs mélanges et solutions existant à l'état naturel ainsi que les composés cannabinoïdes de synthèse) de même que les plantes médicinales (« drogues médicinales » ou « drogues » au sens pharmaceutique du terme : plantes telles que le cannabis, qui contiennent des éléments pharmacologiquement actifs, tout comme leurs parties et composants). Ce terme inclut sans distinction les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finaux.¹¹
- Le fait qu'ils *soient destinés à agir médicalement sur l'organisme* ou non est fondé, indépendamment de l'usage prévu de manière subjective dans les allégations, sur le fait qu'ils sont, *en cas d'usage médical*, objectivement propres (compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques selon l'état des connaissances scientifiques) à avoir des effets bénéfiques pour l'organisme et donc pour la santé humaine¹². Par conséquent, les propriétés pharmacologiques (selon l'état des connaissances scientifiques) du *cannabis à usage médical* en font un médicament, même s'il n'est pas expressément présenté comme tel (cf. également les interdictions de publicité pertinentes), par exemple dans le cas des produits contenant du CBD (voir chap. 2).
- En conclusion, le cannabis utilisé à des fins médicales est par définition un médicament, indépendamment de son origine (parties de la plante telles que les fleurs de cannabis, extraits ou cannabinoïdes synthétisés) et de sa forme (fleurs, capsules, gouttes, spray ou solution pour inhalation).

Ces produits doivent donc satisfaire aux *exigences sanitaires en matière de qualité, de sécurité, et d'efficacité* posées par le droit des produits thérapeutiques en vue de protéger la santé de l'être humain et des animaux (cf. art. 1, al. 1, LPTh). Celles-ci s'appliquent en particulier à la *fabrication*, à la *mise sur le marché* ainsi qu'à la *distribution*, à la *prescription* et à la *remise* de médicaments. Il est ici surtout question de l'autorisation comme condition à la mise sur le marché de médicaments à base de cannabis prêts à l'emploi. C'est pourquoi le rapport présente par la suite le cadre juridique en vigueur relatif à l'autorisation des médicaments à base de cannabis et l'utilisation pratique de ces médicaments soumis à autorisation (voir chap. 3.2). Ensuite, certains médicaments bénéficient à titre exceptionnel d'une dispense d'autorisation. Ces médicaments jouent un rôle important pour l'utilisation médicale actuelle du cannabis, d'autant plus que la pratique concerne majoritairement les préparations magistrales à base de cannabis dispensées de l'autorisation (voir chap. 3.3). Pour finir, l'auteure de la motion souligne qu'une quantité significative de cannabis fabriqué et mis sur le marché de manière illégale, est également utilisée à des fins médicales, invoquant le fait que de nombreuses personnes souffrant de douleurs chroniques préfèrent traiter leurs douleurs de manière illégale avec du cannabis pour trois raisons : parce que le cannabis est une substance interdite, que l'accès aux médicaments à base de cannabis est compliqué et que leur prix est très élevé (voir chap. 3.4).

Droit de l'assurance-maladie : prise en charge

Pour finir, la question soulevée concernant la prise en charge des coûts relève du droit de l'assurance-maladie. L'assurance-maladie sociale alloue des prestations notamment en cas de maladie (art. 3 LPGA ; art. 1a, al. 2, let. a, LAMal¹³). L'AOS prend en charge les coûts des prestations qui servent à diagnostiquer ou à traiter une maladie et ses séquelles. Ces prestations incluent en particulier les médicaments prescrits par un médecin qui figurent dans la LS (art. 52, al. 1, let. b, et art. 25, al. 1 et 2, let. b, LAMal). La LS est de ce fait une liste positive exhaustive, contraignante pour les assureurs. L'obligation de prise en charge se limite donc en principe aux médicaments inscrits dans la LS. Les prix indiqués dans cette dernière sont les prix maximaux remboursés par l'AOS. Pour qu'un médicament

¹¹ Cf. message concernant la LPTh, FF 1999 III 3151, au sujet de l'art. 4, al. 1, let. a, du projet de LPTh, p. 3185.

¹² Cf. à ce sujet, par exemple BSK-HMG, EGGENBERGER STÖCKLI, n° 9 ss ad art. 4 ; précisé à titre d'orientation pour les produits à base de cannabinoïdes dans l'arrêt de la Cour de justice des Communautés européennes (CJCE) du 10 juillet 2014 dans les affaires C 358/13 et C 181/14.

¹³ Loi fédérale du 18.03.1994 sur l'assurance-maladie (LAMal ; RS 832.10)

soit admis dans la LS, il doit disposer d'une autorisation valable de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (art. 65, al. 1, OAMal) et être efficace, approprié et économique (art. 65, al. 3, OAMal). Le caractère économique est évalué sur la base des comparaisons avec d'autres médicaments et avec les prix fixés à l'étranger (art. 65b, al. 2, OAMal).

2 Utilisation du cannabis à des fins médicales

2.1 Terminologie

Cannabis

Le terme cannabis est la dénomination botanique latine du chanvre. Il s'agit d'une plante très répandue, sexuée, qui fait partie de la famille des cannabinaées. La différenciation taxonomique plus poussée du cannabis fait l'objet de débats scientifiques continus et n'est donc pas définie de façon uniforme.¹⁴ Une classification botanique envisageable consiste à considérer toutes les espèces de cannabis comme faisant partie de l'espèce *Cannabis sativa* L., qui se subdivise dans les sous-espèces suivantes : *Cannabis sativa* L. var. *sativa*, *Cannabis sativa* L. var. *indica*, *Cannabis sativa* L. var. *spontanea* et *Cannabis sativa* L. *ruderalis*.¹⁵

Cannabis flos

Le terme « Cannabis flos » est la dénomination latine donnée aux fleurs de la plante femelle de cannabis et peut être utilisé comme synonyme du terme « fleur de cannabis ». Ces fleurs produisent de nombreux composés distincts répartis en 18 classes chimiques différentes parmi lesquelles on retrouve des phytocannabinoïdes, des composés azotés, des flavonoïdes, des terpènes, etc.¹⁶

Cannabinoïdes

On distingue trois catégories de cannabinoïdes : les *phytocannabinoïdes* (dérivés de la plante de *Cannabis sativa* L.), les cannabinoïdes de synthèse (élaborés en laboratoire) et les endocannabinoïdes (neurotransmetteurs du cerveau et du système nerveux périphérique).

- *Phytocannabinoïdes*

Le chanvre ou *Cannabis sativa* L. contient plus de 120 cannabinoïdes qui sont, du point de vue de leur structure chimique, des terpènes-phénols et qui n'existent que dans le plant de cannabis. Ils peuvent être classés en 11 types généraux : (-)- Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), (-)- Δ^8 -*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabigerol (CBG), cannabichromène (CBC), cannabidiol (CBD), cannabinoïde (CBN), cannabielsoin (CBE), cannabicyclol (CBL), cannabitriol (CBT) et des types miscellanés.

Le cannabinoïde principal est le Δ^9 -THC, surtout présent dans la résine contenue dans les extrémités fleuries des pieds femelles et, en moindre concentration, dans les feuilles. La résine peut contenir jusqu'à 25 % de Δ^9 -THC, tandis que les teneurs en Δ^9 -THC de la marijuana (herbe), des feuilles séchées et des extrémités fleuries de la plante varient de 2 à 25 % selon la provenance de la plante. L'autre cannabinoïde important et présent en grande quantité dans la plante est le cannabidiol (CBD). Les autres cannabinoïdes sont présents en quantité moindre. Les teneurs en cannabinoïdes peuvent varier de façon très importante suivant le producteur, les conditions environnementales et les conditions de stockage.

- *Cannabinoïdes de synthèse*

Les cannabinoïdes de synthèse sont des produits chimiques qui imitent les effets des phytocannabinoïdes, principalement du Δ^9 -THC en ayant un effet agoniste sur les récepteurs cannabinoïdes. Le

¹⁴ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>.

¹⁵ International Organization for Plant Information. <http://www2.bgbm.org/IOPI/gpc/results.asp>

¹⁶ ELSOHLY, M. A., et D. SLADE. « Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids », dans *Life Sci.*, vol. 78, 2005, p. 539-548.

dronabinol et le nabilone sont des cannabinoïdes de synthèse utilisés comme principes actifs dans des médicaments.

Il faut noter que de nombreux autres cannabinoïdes de synthèse ont été développés mais n'ont jamais été autorisés comme produits thérapeutiques. Ils sont mélangés à des substances végétales et vendus illégalement comme mélange d'herbes à fumer.¹⁷

- *Endocannabinoïdes*¹⁸

Le corps humain dispose de récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes à la surface de nombreux types cellulaires et il produit divers endocannabinoïdes qui s'y fixent tout en les activant. L'ensemble composé de deux types de récepteurs CB1 et CB2 et des endocannabinoïdes constitue le « système des endocannabinoïdes » de l'organisme. Les récepteurs sont distribués sur différents tissus. Les récepteurs CB1 sont en majorité exprimés dans le système nerveux central et périphérique, alors que les CB2 sont essentiellement distribués dans les cellules du système immunitaire. Les phytocannabinoïdes comme les cannabinoïdes de synthèse ont des structures ressemblant sur de nombreux points à ceux des endocannabinoïdes. Ils vont ainsi activer ou bloquer les récepteurs et provoquer en fonction de leur composition et de leur dose des réactions et des effets différents sur l'organisme.

Pharmacodynamique des cannabinoïdes

La pharmacodynamique décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme, c'est-à-dire le détail de l'interaction entre la substance active et sa cible. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Une grande partie des renseignements pharmacodynamiques sur le cannabis renvoie aux effets du principal constituant, le Δ 9-THC, qui a un effet agoniste partiel sur les deux récepteurs CB1 et CB2 et agit au niveau des récepteurs non CB et d'autres cibles. Il est responsable des effets psychoactifs du cannabis par l'entremise de ses actions sur le récepteur CB1. L'autre constituant, le cannabidiol (CBD), n'a pas d'effet psychoactif décelable et ne semble pas se lier aux récepteurs CB1 ou CB2 à des concentrations physiologiques significatives, mais il touche l'activité de bon nombre d'autres cibles.

Pharmacocinétique des cannabinoïdes

La pharmacocinétique concerne le devenir de substances chimiques non endogènes dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'une substance active apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration ainsi que la forme galénique et de déterminer le schéma posologique optimal (dose, fréquence d'administration) pour son utilisation future. La pharmacocinétique du Δ 9-THC dépend tout d'abord de la teneur de la substance végétale en cette substance. Des différences de teneur en principe actif vont influencer de manière importante sur la pharmacocinétique et la pharmacologie de la substance. Elle va dépendre également du mode d'administration. L'absorption du Δ 9-THC par inhalation ou vaporisation dans le cas du cannabis fumé ou vaporisé est extrêmement rapide, mais très variable, selon la profondeur de l'inhalation, de la durée de l'apnée et de la rétention de la bouffée).

Relation en la pharmacodynamique et pharmacocinétique

En raison de l'hétérogénéité de teneur en différents phytocannabinoïdes de la fleur de cannabis et du ratio de la teneur en Δ 9-THC et en CBD, de la variabilité de la dose absorbée en fonction du mode

¹⁷ Cannabinoïdes de synthèse et « Spice » EMCDDA (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

¹⁸ Renseignements destinés aux professionnels de santé, *Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes*, [Santé Canada, fév. 2013]

d'administration, il est difficile de définir la relation entre la dose par rapport à la réponse pour des applications thérapeutiques possibles de la fleur de cannabis.

Cannabis médicinal (médicament à base de cannabis)

On entend par médicament à base de cannabis toutes les préparations à base de cannabis qui sont utilisées dans le cadre de soins médicaux pour traiter des maladies ou atténuer des symptômes.¹⁹ Cela comprend en premier lieu toutes les préparations à base de plantes et les préparations (partiellement) de synthèse contenant des cannabinoïdes standardisés qu'un médecin peut, sous certaines conditions, prescrire à des patients. Rentrent par ailleurs dans cette catégorie certaines préparations à base de cannabis acquises de façon illégale (achetées sur le marché noir ou produites personnellement) ainsi que certains produits librement accessibles contenant du CBD (voir plus bas) et qui sont utilisés à titre individuel à des fins médicales, en auto-médication (cf. chap. 3.4). Le terme « cannabis médicinal » est ainsi englobé par celui du « médicament à base de cannabis », dans la mesure où les substances en question sont objectivement propres (compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques selon l'état des connaissances scientifiques), en cas d'usage médical, à avoir des effets bénéfiques pour le fonctionnement de l'organisme et par conséquent pour la santé humaine (cf. chap. 2.2).

Le présent rapport se concentre sur l'utilisation médicale du cannabis, c'est-à-dire sur le cannabis absorbé à des fins médicales et non consommé à des fins récréatives ou autres (y compris les produits contenant du CBD et dont la teneur en THC est inférieure à 1 %). Il ne traite pas des produits dont les effets se limitent à une simple influence des fonctions physiologiques (sans être propres à avoir des effets bénéfiques indirects ou directs pour la santé humaine) ou qui sont uniquement consommés pour provoquer un état d'ébriété.

2.2 Médicaments à base de cannabis

Conformément à l'acception générale des médicaments dans le droit des produits thérapeutiques, le terme « médicaments à base de cannabis » est généralement utilisé dans le présent rapport pour désigner l'ensemble des produits à base de cannabis utilisés médicalement (y compris les fleurs) et qui sont propres à avoir des effets bénéfiques sur le fonctionnement de l'organisme et par conséquent pour la santé humaine. Cette définition n'est pas encore associée à une classification juridique indiquant s'il s'agit, et le cas échéant dans quelle mesure, d'un médicament *autorisé*. Ces considérations, notamment concernant les conditions de commercialisation (interdiction aux termes du droit des stupéfiants et autorisation aux termes du droit des produits thérapeutiques) seront analysées de manière plus approfondie dans le corps du rapport. Les produits spécifiques seront mentionnés explicitement (fleurs, teintures ou extraits de cannabis, par ex.) lorsque cette précision sera possible et pertinente. Le tableau ci-après énumère les médicaments à base de cannabis prêts à l'emploi actuellement utilisés en Suisse (pour un tableau des catégorisations juridiques des médicaments utilisés voir chap. 3.5) :

¹⁹ Whiting, Penny F. et al. (2015). *Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis*. In: JAMA. 2015 (24): 2456-2473. <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251?resultClick=1>

Tableau 1 : Médicaments à base de cannabis actuellement utilisés en Suisse

Préparation	Cannabinoïdes	Composants	Mode d'administration
Spray Sativex Extrait mou	Δ^9 -THC / CBD végétal	Extrait mou de Δ^9 -THC et CBD (teneurs standardisées : 2,7/2,5 mg par pulvérisation)	Oral
Solution de dronabinol Solution-gouttes huileuse	Δ^9 -THC de synthèse	Dronabinol (Δ^9 -THC) fabriqué synthétiquement), teneur standardisée en dronabinol	Oral, après dissolution dans un aliment gras
Teinture de cannabis Solution-gouttes à base d'alcool	Δ^9 -THC / CBD végétal	Teneurs standardisées en Δ^9 -THC et en CBD (11mg/g et 22mg/g)	Oral, après dissolution dans de l'eau
Huile de cannabis Solution-gouttes huileuse	Δ^9 -THC / CBD végétal	Teneurs standardisées en Δ^9 -THC et en CBD (11mg/g et 24mg/g)	Oral, après dissolution dans un aliment gras
Huile Sativa Solution-gouttes huileuse	Δ^9 -THC / CBD végétal	Teneurs standardisées en Δ^9 -THC et en CBD	Oral
Fleurs de cannabis (« automédication »)	Δ^9 -THC / CBD végétal et autres cannabinoïdes	Teneur variable en Δ^9 -THC, CBD et autres cannabinoïdes	Oral et inhalation

3 Situation juridique et pratique de l'utilisation médicale du cannabis en Suisse

Résumé du chapitre 3 : Les objectifs de la motion concernent les champs d'application de trois domaines juridiques et les recoupements entre ceux-ci : le droit des stupéfiants, le droit des produits thérapeutiques et le droit de l'assurance-maladie.

- L'interdiction légale des stupéfiants ayant des effets de type cannabique exclut précisément une utilisation médicale dans le cadre du système d'autorisation et de contrôle prévu par le droit des stupéfiants (interdiction de mise dans le commerce). Bien que le législateur reconnaisse depuis 2006 (avec une mise en vigueur depuis 2011) une utilité médicale limitée du cannabis et qu'il ait étendu le système d'autorisations exceptionnelles à cette substance, l'interdiction légale de commercialisation n'a pas été levée. Il en est résulté une certaine contradiction dans la systématique de la loi dans la mesure où, dans des cas exceptionnels, celle-ci autorise l'utilisation médicale du cannabis, alors qu'il reste un « stupéfiant interdit », en tant que « stupéfiant soumis à contrôle » (« substances soumises à contrôle qui sont prohibées », art. 3, al. 2, let. d OCStup).
- Le droit des produits thérapeutiques régit quant à lui l'utilisation et en particulier la mise sur le marché (l'autorisation par Swissmedic) des médicaments à base de cannabis. À noter sur ce point que dans le cadre du développement de nouveaux médicaments, il faut compter en moyenne plus de dix ans jusqu'à ce qu'un médicament ait passé tous les examens nécessaires et qu'une demande d'autorisation puisse être déposée. Pour qu'un médicament obtienne une autorisation en Suisse, le requérant doit apporter la preuve qu'il est de qualité, sûr et efficace (art. 10, al. 1 LPT).
• Pour être remboursés par l'AOS, les médicaments doivent figurer dans la LS, ce qui implique qu'ils aient été autorisés par Swissmedic et que le requérant ait pu attester de leur efficacité, de leur adéquation et de leur économicité.

Dans la pratique, seul un médicament est autorisé, le Sativex®, pour une indication (atténuer les symptômes de spasticité modérée à sévère chez les patients souffrant de sclérose en plaques n'ayant pas réagi de façon adéquate à un autre traitement antispastique) et peut donc dans ce cas être obtenu sans autorisation exceptionnelle. Pour toutes les autres préparations et indications, des autorisations exceptionnelles doivent être accordées au cas par cas.

Aucune des préparations disponibles n'est prise en charge par l'AOS, car même le Sativex®, bien qu'autorisé, ne figure pas dans la LS. Certains assureurs prennent en charge les coûts dans des cas particuliers.

Si le système des autorisations exceptionnelles est désormais bien établi, il est complexe pour toutes les parties impliquées et se heurte à des limites sur les plans aussi bien pratiques que juridiques. Les chiffres actuels, 9177 autorisations accordées en cinq ans, avec une tendance à la hausse, ne correspondent plus au caractère exceptionnel au sens de la loi sur les stupéfiants. Dans ce contexte, l'exécution de la loi sur les stupéfiants par l'OFSP fait l'objet d'une évaluation, et en particulier la délivrance des autorisations exceptionnelles. Les résultats seront disponibles à l'été 2018. Le rapport sera publié sur la page <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/evaluationsberichte.html> (rubrique « Rapports d'évaluation sur les maladies non transmissibles (MNT) et les addictions »).

Sur les cinq préparations à base de cannabis actuellement utilisées, seules deux répondent aux exigences du droit applicable (probablement jusqu'à fin 2018) : le médicament autorisé Sativex® et une solution de dronabinol dispensée d'autorisation. La révision en cours du droit des produits thérapeutiques, dont l'entrée en vigueur est actuellement prévue le 1^{er} janvier 2019, sera déterminante en l'espèce.

Les patients peuvent se procurer du cannabis en vue d'une utilisation médicale de différentes manières, soit au moyen d'une prescription médicale et d'une autorisation exceptionnelle, soit par des voies illégales à des fins d'« automédication ». On suppose que ces derniers sont majoritaires.

Afin d'une part d'élargir l'accès aux médicaments à base de cannabis et d'autre part de permettre leur remboursement dans le cadre des législations existantes, il convient de fournir des preuves scientifiques quant à leur efficacité (LPTh et LAMal).

3.1 Interdiction du cannabis en vertu de la loi sur les stupéfiants

3.1.1 Interdiction de commercialisation du cannabis

Conformément aux accords internationaux²⁰ (cf. chap. 5.1), la LStup a expressément pour but de prévenir la consommation non autorisée de produits stupéfiants, de lutter contre les actes criminels liés au commerce et à la consommation de psychotropes et de réglementer la mise à disposition de stupéfiants à des fins médicales et scientifiques (cf. art. 1, LStup). À cette fin, la loi prévoit que les maisons et les personnes qui cultivent, fabriquent ou préparent des stupéfiants ou qui en font le commerce nécessitent une autorisation de Swissmedic. La disposition relative aux stupéfiants dits interdits est réservée (cf. art. 4, al. 1, et art. 8 LStup).

Contrairement aux stupéfiants soumis à contrôle, tels la cocaïne, le fentanyl, la méthadone ou la morphine, dont la commercialisation est possible sous condition à des fins médicales ou scientifiques, dans le cadre du système de contrôle de la loi sur les stupéfiants (cf. art. 4 ss et art. 9 ss LStup ; annexe 2 / tableau a, OTStup-DFI)²¹, le cannabis est toujours considéré par le législateur comme un produit stupéfiant qui ne peut par principe pas être utilisé à des fins médicales ou scientifiques. Cela est dû au fait que le législateur estime que l'utilité médicale du cannabis n'a pas fait l'objet de recherches scientifiques suffisantes et que le risque d'abus et l'attrait de ces substances pour le marché noir sont extrêmement élevés.²² C'est pourquoi le législateur interdit la commercialisation à des fins médicales ou scientifiques de stupéfiants ayant des effets de type cannabique. Ces substances font l'objet d'une interdiction de mise dans le commerce (« Stupéfiants interdits », art. 8 LStup) ; il s'agit d'une interdiction de police renforcée par une disposition pénale (art. 19 et 19a LStup). Ainsi, les stupéfiants ayant des effets de type cannabique (entre autres, tout ou partie de plantes de chanvre ayant une teneur globale moyenne en THC d'au moins 1 %, le THC, le dronabinol) ne peuvent être ni cultivés, ni importés, ni fabriqués ou mis dans le commerce (art. 8, al. 1, let. d, LStup).

3.1.2 Autorisations exceptionnelles à des fins de recherche, de développement de médicaments ou d'une application médicale limitée

Depuis la révision de la loi sur les stupéfiants, en 2006 (en vigueur depuis 2011), l'art. 8, al. 5, LStup autorise l'OFSP à accorder des autorisations exceptionnelles pour la culture, l'importation, la fabrication et la mise dans le commerce des stupéfiants interdits qui sont utilisés pour la recherche, le développement de médicaments ou une application médicale limitée si aucune convention internationale ne s'y oppose. La loi fédérale sur les produits thérapeutiques s'applique aux stupéfiants utilisés comme produits thérapeutiques (art. 2, al. 1, let. b, LPTh ; art. 1b, phrase 1 LStup). Les dispositions de la loi sur les stupéfiants sont applicables si la loi sur les produits thérapeutiques ne prévoit pas de réglementation ou que sa réglementation est moins étendue (art. 1b, phrase 2 LStup). Le droit d'exécution précise les

²⁰ Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole du 25 mars 1972 portant amendement de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, RS 0.812.121

²¹ Ordonnance du DFI sur les tableaux des stupéfiants, des substances psychotropes, des précurseurs et des adjuvants chimiques (Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants, OTStup-DFI), RS 812.121.11

²² Cf. Rapport de la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil national du 4 mai 2006, in FF 2006 8141, en particulier les pages 8173 ss ; BGer 6B_1058/2014 E. 3.2

conditions techniques relatives aux autorisations exceptionnelles (art. 28 OASup). Le mandant et le fournisseur doivent tous deux satisfaire au minimum aux exigences de demande d'autorisation figurant dans l'art. 15 OCStup (notamment l'indication du nom, de la nature de l'activité, l'énumération des substances, etc.). Si la matière première doit être importée de l'étranger, le requérant doit obtenir non seulement l'autorisation exceptionnelle délivrée par l'OFSP mais aussi une autorisation d'importation de la part de Swissmedic (art. 5 LStup, chap. 3, sections 1 et 2 OCStup).

Avec l'art. 8, al. 5, LStup, le législateur a créé la possibilité d'adapter la règle légale (c.-à-d. l'interdiction par principe du cannabis énoncée à l'art. 8, al. 1, let. d, LStup) dans certains cas, de façon à éviter des rigueurs involontaires et des aspects manifestement inappropriés. Cette disposition ne crée cependant pas de droit à l'attribution d'une autorisation exceptionnelle. La décision d'octroi relève du jugement discrétionnaire de l'OFSP :²³ dans l'application de leur jugement discrétionnaire, les autorités sont liées par la Constitution et sont en particulier tenues de respecter la règle d'égalité devant la loi, le principe de proportionnalité et le devoir de protéger l'intérêt public. Toute correction de la norme légale ou tout développement du droit en direction d'une autorisation exceptionnelle est inadmissible.²⁴ L'octroi d'une autorisation exceptionnelle suppose en outre que la circonstance sur laquelle elle porte présente un caractère exceptionnel.²⁵ Ces autorisations formalisent sur le plan administratif l'exécution d'une activité interdite, en dérogation au cas par cas à la règle de principe (interdiction du cannabis).

En outre, il convient, lors de la remise des autorisations exceptionnelles, de respecter les intentions poursuivies par le législateur en instaurant cette règle de principe dans la loi sur les stupéfiants et d'apprécier de cas en cas les particularités de chaque situation. Ces intentions incluent notamment l'encouragement à l'abstinence, la protection des personnes contre les effets négatifs tant sanitaires que sociaux de troubles psychiques ou comportementaux liés à l'usage d'une substance, la protection de l'ordre public et de la sécurité et la lutte contre les actes criminels (cf. art. 1 LStup). Dans le cadre d'une pesée globale des intérêts, ces buts doivent être garantis y compris lorsqu'une exception à la règle de principe légale est acceptée. C'est pourquoi, tous les éléments du droit sur les stupéfiants qui sont pertinents au regard du cas d'exception doivent être pris en compte.

L'OFSP peut en principe accorder une autorisation exceptionnelle pour des cas individuels dans les trois contextes suivants.

3.1.2.1 Le cannabis utilisé pour la recherche

Le but de la recherche, notamment au sens de l'art. 8, al. 5, LStup, consiste à recueillir des connaissances fondées sur des données probantes (conclusions scientifiques généralisables) afin de les utiliser dans le cadre de l'application médicale de stupéfiants. Quiconque souhaite effectuer des travaux de recherche impliquant des stupéfiants interdits doit prouver, conformément à l'art. 28, al. 2, let. b, OASup²⁶, que « les bonnes pratiques de laboratoire sont respectées ». Le terme « recherche » se rattache ainsi à la recherche en laboratoire. La notion de bonnes pratiques de laboratoire est définie dans l'art. 2, let. e, OASup comme « un système d'assurance qualité comprenant l'organisation du déroulement des études, les conditions générales dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées et contrôlées, l'enregistrement et la diffusion de ces études ainsi que l'archivage de leurs enregistrements ».²⁷

²³ Thomas Fingerhuth, Stephan Schlegel, Oliver Jucker, commentaire de la LStup, 3^e éd., Zurich 2016, art. 8, N°33; Gustav Hug-Beeli, commentaire de la LStup, Bâle 2016, art. 8, N 54.

²⁴ BGE 125 II 206 E. 4 p. 208 ss

²⁵ Pierre Tschannen, Ulrich Zimmerli, Markus Müller, Allgemeines Verwaltungsrecht, Bern 2014, § 44 N 49

²⁶ Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants, RS 812.121.6, OASup

²⁷ Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (OClin, RS 810.305) et Ordonnance sur les bonnes pratiques de laboratoire (OBPL, RS 813.112.1)

3.1.2.2 Le cannabis utilisé pour le développement de médicaments

Le développement de médicaments englobe une phase préclinique (essais en laboratoire et tests réalisés sur des animaux, voir à ce sujet la section précédente) et une phase clinique avec des volontaires. Si un fabricant souhaite développer un médicament avec des stupéfiants interdits, il doit demander une autorisation exceptionnelle à l'OFSP, conformément à l'art. 8, al. 5, LStup, en lien avec l'art. 28, al. 1, let. c, OASup. La législation sur les stupéfiants fait alors avant tout office d'instrument de contrôle (attribution d'autorisation et dispositions pénales).

En vertu de l'art. 4, al. 1, LStup en lien avec l'art. 5, al. 1, OCStup, le développeur du médicament a en outre besoin d'une autorisation d'exploitation lui permettant d'utiliser des médicaments autorisés contenant des substances soumises à contrôle figurant dans le tableau d (notamment le cannabis) : les personnes ou entreprises reçoivent cette autorisation de la part de Swissmedic, les instituts scientifiques de la part du canton.

3.1.2.3 Le cannabis pour une application médicale limitée

Contrairement à l'autorisation exceptionnelle pour la recherche ou le développement de médicaments, celle pour l'application médicale limitée concerne directement les patients et leur traitement. En vertu de l'art. 8, al. 5, LStup, l'OFSP peut accorder des autorisations exceptionnelles pour la fabrication et la mise dans le commerce du cannabis si ce dernier sert à une application médicale limitée et qu'il est donc utilisé comme un médicament. L'application médicale est considérée comme « limitée » dès lors qu'il n'existe pas de traitement alternatif équivalent pour le cas donné et que les prescriptions formelles sont remplies (cas exceptionnel qui, pour des raisons d'équité, justifie à titre exceptionnel une levée de l'interdiction ; application du cannabis à titre subsidiaire, en dernier recours ; limitation de l'application à un petit nombre de symptômes, avec certaines maladies, etc.).²⁸ Dans ces cas de figure, les conditions suivantes doivent être cumulativement remplies²⁹ :

- les patients souffrent d'une maladie généralement considérée comme incurable,
- leurs souffrances peuvent être atténuées par la consommation du stupéfiant interdit,
- les options thérapeutiques existantes ont été épuisées ou il n'existe pas d'option thérapeutique alternative et
- remettre le stupéfiant interdit au patient permet par exemple à ce dernier de rester autonome, car cela lui évite de devoir recourir à un traitement stationnaire.

Il s'agit alors, contrairement au « compassionate use » (voir à ce sujet le chap. 3.2.2.1), d'un traitement contre la douleur ou de médecine palliative visant principalement à maintenir la meilleure qualité de vie possible, et pas nécessairement donc à un traitement dispensé à l'approche de la mort ou la recherche d'un moyen permettant d'éviter la mort ou lors d'une grave invalidité.³⁰

Conformément à l'art. 28, al. 1, OASup, l'autorisation exceptionnelle en vue d'une utilisation limitée d'un stupéfiant interdit, en l'occurrence le cannabis, est délivrée au médecin traitant, qui prescrit le médicament en question. Cette ordonnance permet au patient de recevoir le remède sous la forme d'un médicament dispensé d'autorisation fabriqué en application d'une ordonnance médicale dans une officine de pharmacie et remis par cette dernière (fabrication d'après une formule magistrale, art. 9, al. 2, let. a, LPTh, cf. chap. 3.3.1) ou d'un médicament autorisé pour une indication non autorisée, remis par une officine ou un médecin propharmacien (« off label use » de Sativex, cf. chap. 3.2.2.3). L'octroi d'une autorisation en vue d'une application médicale limitée d'un stupéfiant interdit implique en outre la remise

²⁸ Cf. également le rapport de la commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil des Etats du 4 mai 2006, FF 2006 8174

²⁹ Rapport sur la prescription médicale, 13 ss, rapport explicatif concernant l'OCStup/l'OASup, p. 34 s. in Fingerhuth/Schlegel/Jucker, N 39 au sujet de l'art. 8 LStup.

³⁰ Hug/Beeli N 86, au sujet de l'art. 8 LStup

d'une déclaration écrite préalable du patient par laquelle celui-ci consent à l'application (cf. art. 28, al. 2, let. d, OASup).

3.2 Médicaments à base de cannabis soumis à autorisation

3.2.1 Obligation d'obtenir une autorisation et conditions liées à cette autorisation

En principe, la législation sur les produits thérapeutiques rend obligatoire l'octroi d'une autorisation par Swissmedic pour la mise sur le marché de tout médicament prêt à l'emploi (art. 9, al. 1, LPTh). L'obligation d'obtenir une autorisation, qui découle de règles de police sanitaire, vise à garantir la *qualité*, la *sécurité* et l'*efficacité* des médicaments disponibles (cf. art. 1, al. 1, LPTh ; art. 10, al. 1, let. A, LPTh). Elle s'applique également aux médicaments contenant des stupéfiants, lesquels présentent par essence un risque pour la santé (art. 2, let. a, LStup). Aussi les médicaments contenant du cannabis sont-ils soumis, y compris après une éventuelle autorisation, à des exigences plus élevées concernant les modalités d'utilisation (obligation de prescription, remise par des pharmaciens ou médecins propharmaciens, interdiction de toute forme de publicité destinée au public, entre autres).

Pour obtenir l'autorisation d'un médicament, le requérant doit déposer une demande pour le produit et notamment prouver, au moyen des documents fournis, qu'il dispose des autorisations nécessaires et que le médicament est de qualité, sûr et efficace (art. 10 LPTh). Outre les indications relatives aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, la demande d'autorisation doit comporter les résultats des essais physiques, chimiques, galéniques et biologiques ou microbiologiques et des essais pharmacologiques et toxicologiques (art. 11 LPTh). Ces examens durent en moyenne plus de dix ans, et sur quelque 10 000 substances actives testées, seule une devient commercialisable (autorisation). C'est pourquoi une autorisation du cannabis naturel pour des pathologies graves spécifiques n'est pas possible à court terme ni envisageable à plus long terme sans autres formalités. Selon une procédure simplifiée, une substance active de médicament potentiel doit dans un premier temps faire l'objet d'un programme de développement et d'évaluation préclinique. Ce programme comporte deux phases de tests : 1) *in vitro* (dans des éprouvettes et sur des cultures de cellules) ; 2) *in vivo* (sur au moins deux espèces d'animaux) afin de déceler d'éventuels effets nocifs de la substance. Il s'agit notamment de vérifier si et, le cas échéant, à partir de quelle concentration celle-ci devient toxique (toxicité) et si elle provoque des malformations embryonnaires (tératogénicité), des cancers (cancérogénicité) ou des modifications du patrimoine génétique (mutagénicité). Les résultats de ces examens doivent pouvoir être transposés à l'être humain, afin d'atteindre un certain degré de *sécurité* pour le premier essai clinique chez l'être humain (« *first in human* »). Ce n'est qu'après avoir réussi tous les tests précliniques prescrits qu'une substance peut, dans un second temps, être testée sur l'être humain, dans le cadre d'essais cliniques. De toutes les substances qui ont réussi ces examens précliniques, la grande majorité (env. 92 %) est ensuite rejetée durant la phase des tests cliniques. En résumé, pour qu'un médicament obtienne une autorisation, il doit en principe passer avec succès les étapes du schéma d'examen suivant :

- examens précliniques *in vitro* (en laboratoire ; selon les prescriptions, notamment, des bonnes pratiques de laboratoire) et *in vivo* (expérimentations animales ; selon les prescriptions, notamment, de la législation sur la protection des animaux) ;
- essais cliniques sur l'être humain (selon les prescriptions de la législation relative à la recherche sur l'être humain) qui comportent généralement trois phases.
 - Phase I (« *first in human* ») : contrôle non thérapeutique de l'*efficacité* et de la *tolérance* (pharmacologie humaine) avec 10-80 volontaires en bonne santé (exception : pour des raisons éthiques, les substances oncologiques ou cytotoxiques sont souvent testées sur des patients) ; dosage très faible ; application séquentielle sur les différents volontaires ; contrôle continu.
 - Phase II (« *first in patient* ») : études pilotes sur des patients pour vérifier le concept thérapeutique (exploration thérapeutique, c.-à-d. acquisition des premières preuves quant à l'*efficacité*, à la *tolérance* et à la relation dose-effet) avec jusqu'à une centaine de volontaires atteints de la maladie

concernée (patients) ; traitement d'une durée de quelques mois ; une fois les premières preuves d'efficacité obtenues, recherche du dosage thérapeutique optimal dans le cadre de sous-études (phase IIb). Cette phase présente des difficultés particulièrement grandes pour les tests avec les fleurs de cannabis, ce qui explique d'ailleurs probablement le faible nombre d'études cliniques effectuées sur cette substance (voir à ce sujet le chap. 0). En effet, l'examen de la relation dose-effet et la recherche du dosage optimal pour l'indication visée supposent pour les substances cannabinoïdes examinées, d'une part, de disposer de fleurs de cannabis standardisées qui soient absolument uniformes et, d'autre part, de pouvoir garantir une absorption minimale continue qui puisse être dosée de façon extrêmement précise au fil de l'essai. Ces deux conditions de base sont pour l'heure encore impossibles à remplir pour les essais sur les fleurs de cannabis (cf. dans une orange dont la vitamine C est standardisée, tous les quartiers ne contiennent pas pour autant nécessairement la même quantité de vitamine C) et sur les substances absorbées en fumant ou par vaporisation (le degré d'absorption est très variable d'une personne à une autre, selon la profondeur de l'inhalation, de la durée de l'apnée et de la rétention de la bouffée).

- Phase III (« *pivotal studies* ») : études contrôlées, randomisées et si possible en double aveugle (*randomized controlled trials, RCT*), références absolues en termes de *preuve de l'efficacité* (confirmation de l'effet thérapeutique, c.-à-d. vérification du profil et de la valeur thérapeutiques dans des conditions pratiques, en comparaison avec des alternatives disponibles sur le marché) avec entre quelques centaines et un millier de patients (en fonction du nombre de patients en traitement) ; test de supériorité par rapport au placebo (« *superiority trial* ») et test de non-infériorité par rapport aux traitements standard autorisés (« *non-inferiority trial* ») ; étude sur une durée relativement longue (administration pendant plusieurs semaines ou mois, collecte de données à long terme) ; examen du rapport risque-bénéfice et des interactions avec d'autres médicaments, des produits nutritifs, de l'alcool ou du tabac. En d'autres termes, il s'agit de vérifier de façon stable le dosage standardisé identifié comme optimal durant la phase II ainsi que l'absorption sur le long terme de la substance. Ces aspects constituent là encore une source de difficultés avec les fleurs de cannabis dans la mesure où les essais des phases II et III, qui s'étendent souvent sur plusieurs années, doivent être basés sur « la même plante » (pour exprimer la situation en termes simplifiés).

L'octroi théorique d'une autorisation pour des médicaments à base de cannabis destinés à des personnes gravement malades dépend donc de toute une série de facteurs. En Suisse, pour effectuer des essais précliniques ou cliniques, toutes les interdictions du cannabis résultant de la législation sur les stupéfiants doivent être levées au cas par cas et à chaque niveau d'examen au moyen d'une autorisation exceptionnelle de l'OFSP (cf. 3.1.2 plus haut).

- Afin que le cannabis puisse faire l'objet d'un test préclinique en laboratoire ou d'un essai clinique chez l'être humain, des autorisations exceptionnelles pour le cannabis destiné à la recherche (art. 8, al. 5, LStup, art. 28, al. 1, let. a, OASTup) seront nécessaires dans chaque cas concret et en fonction des circonstances : pour la culture (autorisation exceptionnelle nécessaire pour le cultivateur), la fabrication (pour le cultivateur ; pour le fabricant d'une substance à tester), l'importation (pour l'importateur de cannabis naturel et/ou d'une substance à tester) ou la mise dans le commerce (pour le cultivateur, le fabricant de la substance à tester et/ou l'intermédiaire importateur).
- Ensuite, tout test préclinique en laboratoire ou essai clinique sur l'être humain nécessitera dans chaque cas concret une autorisation exceptionnelle pour la recherche ou du développement d'un médicament pour tous les chercheurs impliqués (art. 28, al. 1, let. b ou c, OASTup).

Si l'OFSP lève toutes les interdictions du cannabis en accordant les autorisations nécessaires (et que les cantons délivrent les autorisations requises en ce qui concerne les expérimentations animales et la recherche sur l'être humain), l'obtention d'autorisations pour des médicaments à base de cannabis pour traiter des maladies graves telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, le sida, des cancers graves, des douleurs chroniques ou encore des maladies articulaires ou rhumatologiques dépendra avant tout des résultats obtenus sur les symptômes ou les

pathologies en question ou sur leur traitement. La décision concernant l'autorisation relève exclusivement du service compétent de Swissmedic, qui évalue la situation au moyen de l'ensemble des informations et documents requis et fournis.

Pour les pathologies graves mentionnées plus haut, le présent rapport esquisse seulement un aperçu de l'état actuel (dans la limite de ce qui est accessible) de la recherche clinique effectuée sur le cannabis et qui soit pertinente en termes d'autorisation éventuelle (cf. chap. 4).

3.2.1.1 Assouplissement des exigences requises pour obtenir une autorisation

La législation sur les produits thérapeutiques prévoit cependant également divers assouplissements en ce qui concerne les exigences à satisfaire pour obtenir une autorisation (art. 12 ss LPTh). Différentes dispositions pourraient notamment s'avérer utiles en lien avec les médicaments à base de cannabis.

- Si un requérant sollicite une autorisation pour un médicament qui est très proche d'un médicament déjà autorisé (préparation originale) et qui est destiné au même emploi, il peut, sous certaines conditions, se référer aux résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques relatifs à la préparation originale (demande dite d'un deuxième requérant, art. 12 LPTh). Une telle préparation imitée peut ensuite, sous certaines conditions, être classée sur le plan de l'assurance-maladie en tant que générique, ce qui a essentiellement des répercussions sur le prix du médicament (voir à ce sujet 3.2.3). À l'heure actuelle, le seul médicament pouvant servir de base à une demande d'un deuxième requérant est la préparation originale Sativex® (solution pour pulvérisation buccale), le seul médicament à base de cannabis autorisé en Suisse, utilisé pour atténuer les symptômes de spasticité modérée à sévère chez les patients souffrant de sclérose en plaques. Du point de vue des patients, cela signifierait entre autres un accès à un médicament meilleur marché.
- Si un médicament a déjà été autorisé à la mise sur le marché dans un autre pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, les résultats des essais effectués pour ce médicament sont pris en considération par Swissmedic (art. 13 LPTh) dès lors que les conditions nécessaires sont remplies, c.-à-d. que l'on dispose d'un rapport d'évaluation de l'autorité étrangère ainsi que des avis d'experts qui ont conduit à l'autorisation du médicament. Cette réglementation permet ainsi à un titulaire d'une autorisation dans un pays déterminé de réutiliser, en vue d'une autorisation en Suisse, les essais cliniques qui ont été effectués. Si les fleurs de cannabis étaient autorisées dans un pays tel que les Pays-Bas, l'Allemagne ou le Canada, les résultats des tests réalisés dans ce cadre pourraient donc également être pleinement pris en considération dans le processus suisse d'autorisation, mais ceci n'est pas encore le cas (cf. chap. 5). Les éléments entrant actuellement en ligne de compte dans le cadre d'une telle procédure sont le médicament Nabinol (autorisé en Allemagne) et les essais effectués en vue de son autorisation.
- Enfin, la procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché en tant que phytomédicament (cf. art. 14, al. 1, let. a et b, LPTh) est en principe envisageable pour les fleurs et extraits de cannabis. Les phytomédicaments sont des médicaments ne contenant comme principes actifs qu'une ou plusieurs substances végétales ou préparations végétales (art. 4 OAMédcophy³¹). Sont notamment exclus de cette catégorie les médicaments dont le ou l'un des principes actifs est issu d'une substance cannabinoïde pure (THC ou CBD, par ex.) et les médicaments contenant des principes actifs de synthèse ou partiellement de synthèse, même si ces derniers, tels que le dronabinol, ont été synthétisés à base de matières premières végétales.³²

³¹ Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée des médicaments complémentaires et des phytomédicaments (Ordonnance sur les médicaments complémentaires et les phytomédicaments, OAMédcophy ; RS 812.121.24)

³² Cf. Instructions pour la présentation des demandes d'autorisation de phytomédicaments à usage humain (Instructions sur les phytomédicaments) (2006) : swissmedic.ch > Médicaments complémentaires et phytomédicaments > Phytomédicaments

3.2.1.2 En particulier : autorisation simplifiée en tant que phytomédicament ?

La question de fond de la motion porte précisément sur la possibilité d'une telle autorisation simplifiée, notamment pour les fleurs de cannabis, vu les difficultés liées à une autorisation ordinaire, évoquées plus haut. Pour envisager une autorisation simplifiée pour des phytomédicaments contenant des substances actives connues³³, il est indispensable de mettre en évidence une équivalence thérapeutique ou pharmaceutique avec un médicament déjà autorisé par Swissmedic. De même, des phytomédicaments dont les substances actives sont nouvelles³⁴ peuvent bénéficier d'une telle autorisation sous certaines conditions (par exemple, lorsque des références suffisantes sur les tests toxicologiques et pharmacologiques ont été publiées dans des articles scientifiques, il est possible de soumettre une documentation bibliographique). Pour chaque cas concret, il appartient cependant là aussi exclusivement au service compétent de Swissmedic d'évaluer et de décider sur la base d'une demande concrète si les conditions pour une autorisation simplifiée en tant que phytomédicament sont remplies.

D'un point de vue abstrait, on peut d'ores et déjà énumérer quelques obstacles à l'autorisation simplifiée de fleurs ou d'extraits de cannabis en tant que phytomédicament :

- Les exigences relatives à la *preuve de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité* sont énoncées à l'art. 7, al. 2, OAMédcophy. Satisfaire ces exigences soit en apportant la preuve de l'*équivalence thérapeutique* (let. a) ou *pharmaceutique* (let. b), évoquée plus haut, soit en fournissant des *données d'application* (let. c ; *tests cliniques*) ou une *documentation bibliographique* (let. d) suppose que le fait d'apporter cette preuve pour le médicament en question soit justifié et possible, notamment eu égard à sa composition, à son innocuité et à l'indication revendiquée. Si l'on compare le millepertuis, utilisé contre la dépression ou la valériane, utilisée contre les troubles du sommeil, il est difficile pour un médicament contenant le stupéfiant interdit qu'est le cannabis de satisfaire aux exigences d'efficacité concernant des indications liées à des maladies graves comme par exemple le cancer.
- *Preuve de l'équivalence* : si justifié et possible, il semble ensuite compliqué de se référer, en particulier avec les fleurs de cannabis, à une préparation autorisée standardisée à base d'extraits de fleurs de cannabis (extrait, teinture, etc.) ou à des articles scientifiques relatifs à une telle préparation. Les fleurs, de même que les préparations à base de celles-ci, devraient en effet afficher un modèle de composants identique (cannabinoides) sur les plans qualitatif et quantitatif.
- *Documentation bibliographique* : celle-ci est possible dès lors que la littérature scientifique publiée offre suffisamment de références et que les résultats sont transposables au phytomédicament. Le manque de recherche clinique et de littérature spécialisée prouvant l'efficacité du cannabis pourrait être à l'origine d'éventuelles difficultés dans la concrétisation de ce point (cf. chap. 3.2.1 et 0).

3.2.2 Cas particuliers : essais thérapeutiques avec des médicaments à base de cannabis soumis à autorisation ?

En Suisse, les professionnels de la médecine sont par ailleurs autorisés, dans le cadre d'essais thérapeutiques individuels, à utiliser, d'une part, des médicaments soumis à autorisation mais non (encore) autorisés (« *unlicensed use* » et « *compassionate use* ») et d'autre part, des médicaments autorisés en dehors de l'indication autorisée (« *off label use* »).

3.2.2.1 « Unlicensed use »

L'utilisation non autorisée, c'est-à-dire l'utilisation d'un médicament soumis à autorisation et qui n'est

³³ Les phytomédicaments avec des substances actives connues sont des médicaments dont la substance active ou la combinaison de substances actives est contenue dans un médicament comparable déjà autorisé par Swissmedic (c.-à-d. uniquement la combinaison de substances actives du Sativex, avec un rapport de 2.7 mg THC / 2.5 mg CBD pour 100 µl de produit fini).

³⁴ Les phytomédicaments avec des substances actives nouvelles contiennent des substances ou préparations à base de plantes que ne contient aucun médicament déjà autorisé par Swissmedic.

pas autorisé en Suisse, est communément désignée dans le monde médical par son appellation anglaise « *unlicensed use* ». Lorsqu'un médicament soumis à autorisation n'est pas (encore) autorisé en Suisse, mais qu'il l'est dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, il est non seulement possible de bénéficier d'un assouplissement des exigences pour obtenir une autorisation, comme évoqué plus haut (art. 13 LPTh), mais aussi, dans certaines conditions, de l'importer en vue d'une remise ou d'une application non autorisée en Suisse. Les professionnels de la médecine titulaires d'une autorisation cantonale de remise de médicaments (en particulier les pharmaciens, les pharmaciens d'hôpital et les médecins propharmaciens) peuvent en effet acheter à l'étranger des médicaments non autorisés en Suisse, sous réserve des conditions énoncées à l'art. 36 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1). Pour les médicaments à base de cannabis, cette démarche suppose au sens de la législation sur les stupéfiants (outre une autorisation exceptionnelle de l'OFSP selon l'art. 8, al. 5, LStup pour l'importation et la mise dans le commerce) une autorisation d'importation de Swissmedic aux termes de la LStup ainsi que, le cas échéant, une *autorisation exceptionnelle de Swissmedic* aux termes de l'OAMéd. Les professionnels de la médecine non titulaires d'une autorisation de remise de médicaments (médecins non reconnus comme propharmaciens) peuvent avoir recours aux services d'une pharmacie ou, lorsqu'une autorisation exceptionnelle est nécessaire, adresser une requête au service compétent de Swissmedic. Dans les cas soumis à autorisation, le professionnel qui introduit le processus de demande doit solliciter une autorisation spéciale auprès de Swissmedic (voir le guide complémentaire sur le site Internet de Swissmedic³⁵). Avant d'octroyer une autorisation spéciale, l'institut vérifie les aspects suivants :

- habilitation du requérant à se procurer des médicaments
- disponibilité de produits de substitution en Suisse
- plausibilité de l'usage médical

Swissmedic ne vérifie pas si le médicament en question satisfait aux exigences de sécurité, d'efficacité et de qualité qui sont valables actuellement en Suisse. L'utilisation du produit en question se fait entièrement et exclusivement sous la responsabilité du médecin traitant.

3.2.2.2 « *Compassionate use* »

Par ailleurs, Swissmedic peut autoriser, sous réserve des conditions énoncées à l'art. 9, al. 4, LPTh et art. 18 OASMéd, l'application de médicaments soumis à autorisation mais non (encore) autorisés en Suisse pour traiter des maladies graves et potentiellement mortelles ou invalidantes. L'*autorisation spéciale de mise sur le marché à durée limitée (autorisation préalable et limitée dans le temps)*, délivrée par Swissmedic, déploie les mêmes effets juridiques qu'une autorisation ordinaire. Elle permet de recourir, par usage compassionnel (« *compassionate use* »), à des médicaments expérimentaux prometteurs et de les prescrire à des patients en dehors des tests cliniques ainsi que, sous certaines conditions (c.-à-d. lorsque cela est indiqué d'après les règles de l'art médical), de prescrire une utilisation *off label* de médicaments autorisés dans d'autres pays pour des indications spécifiques. Cette réglementation a pour but de mettre des médicaments contre des maladies mortelles ou invalidantes ayant déjà passé l'essentiel des tests cliniques avec succès à la disposition de patients n'ayant pas pu participer aux essais cliniques. Vu l'état de santé des patients en question, il ne serait pas raisonnable de leur demander d'attendre la fin du processus d'autorisation pour obtenir le traitement, car ils risqueraient d'être déjà décédés ou sévèrement invalides. Apparemment, il n'existe dans le monde à ce jour encore aucun médicament expérimental à base de cannabis contre une maladie mortelle ou invalidante. De plus, Swissmedic n'a pour l'heure délivré aucune autorisation spéciale de mise sur le marché à durée limitée pour un médicament à base de cannabis.

³⁵ https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/bewilligungen_zertifikate/autorisation-speciale.html

3.2.2.3 « Off label use »

Il convient enfin de noter la possibilité dite du *off label use*, qui correspond à l'utilisation de médicaments autorisés en dehors des modalités prévues dans l'autorisation, qu'il s'agisse des indications, de la posologie (y compris la fréquence des administrations ou la vitesse d'infusion), de l'application à des groupes de patients déterminés (sexe, application chez les enfants plutôt que chez les adultes) ou des aspects technico-pharmaceutiques (durée de conservation, utilisation d'un solvant indiqué).³⁶ La prescription *off label use* est en principe autorisée voire parfois médicalement indiquée, dans le respect du devoir de diligence prescrit par les règles professionnelles et la législation sur les produits thérapeutiques (art. 3 LPTh) et des règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales (art. 26 LPTh). Pour les médicaments autorisés à base de cannabis (Sativex®), ce type de prescription suppose cependant l'obtention au cas par cas d'une dérogation au droit des stupéfiants (art. 28, al. 1, let. e, OAS-tup).

3.2.3 Prise en charge des médicaments autorisés à base de cannabis

En principe, l'AOS ne rembourse que les médicaments admis dans la LS. Si un médicament ne figure pas sur cette liste, l'AOS n'est donc nullement tenue de le rembourser. Actuellement, la LS ne comporte aucun médicament à base de cannabis.

Exceptionnellement et à titre individuel, il est néanmoins possible, qu'un médicament ne figurant pas sur la LS soit remboursé (art. 71a à 71d OAMal). En effet, l'art. 71b OAMal, entre autres, instaure une obligation exceptionnelle de remboursement pour les médicaments qui ne sont pas admis dans la LS mais qui sont prescrits pour les indications mentionnées sur la notice de Swissmedic (hors liste) ou en dehors de celles-ci (*off label use*).

L'AOS n'est cependant tenue de rembourser exceptionnellement un médicament que si, dans le cas concret, les critères des art. 71a, al. 1, let. a ou b, OAMal sont remplis. Si le recours à un médicament constitue un préalable indispensable à la réalisation d'une autre prestation prise en charge par l'AOS et que celle-ci est largement prédominante, l'AOS prend également en charge le médicament, bien qu'il ne figure pas sur la LS (c'est ce que l'on appelle le « complexe thérapeutique », cf. art. 71a, al. 1, let. a, OAMal). Dès lors que le complexe thérapeutique n'est pas caractérisé, il faut que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique élevé pour que l'AOS envisage le remboursement exceptionnel d'un médicament en cas de maladie susceptible d'être mortelle pour l'assuré ou de lui causer des problèmes de santé graves et chroniques. En outre, le critère de l'absence d'alternative thérapeutique implique qu'il n'existe aucun autre traitement efficace autorisé, figurant sur la LS (art. 71a, al. 1, let. b, OAMal).

Il appartient aux assureurs-maladie, après consultation du médecin-conseil, d'évaluer les situations au cas par cas, indépendamment du fait que l'admission du médicament dans la LS ait été demandée ou refusée. En d'autres termes, le médecin traitant doit déposer auprès de l'assureur une demande complète de garantie de prise en charge pour le traitement envisagé, et ce avant de débiter ce dernier. Avant d'accorder cette garantie, l'assureur consulte son médecin-conseil, qui examine avant tout si les critères évoqués plus haut permettant un remboursement exceptionnel sont remplis du point de vue médical (art. 71d, al. 1, OAMal). Si la demande de prise en charge des coûts est complète, l'assureur rend sa décision dans les deux semaines (art. 71d, al. 3, OAMal). À noter que le rapport entre les coûts pris en charge par l'AOS et le bénéfice thérapeutique doit être approprié (art. 71d, al. 2, OAMal).

Le Sativex a été autorisé comme médicament par Swissmedic. Pourtant, il n'a pas encore été admis dans la LS. Le Sativex peut donc dans certains cas être remboursé à titre exceptionnel par l'AOS, en tant que médicament ne figurant pas sur la LS, dès lors que le cas particulier satisfait aux conditions énoncées à l'art. 71b OAMal.

³⁶Siehe exemplarisch Geth, Off-label-use von Arzneimitteln und strafrechtliche Produkthaftung, recht 2013 S. 122 f.; Lachenmeier, Die Anwendung "nicht zugelassener" Arzneimittel in der Krebstherapie nach schweizerischem Recht ("off-label-use"), Jusletter vom 11. Mai 2009, Rz 38; vgl. auch Positionspapier KAV, Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln vom 1.6.2016

3.2.4 Médicaments à base de cannabis soumis à autorisation dans la pratique

3.2.4.1 Remise d'autorisations exceptionnelles

Le seul médicament à base de cannabis autorisé en Suisse est le phytomédicament Sativex®. Le Sativex est un spray contenant comme substances actives du THC et du CBD (standardisé), à appliquer dans la cavité buccale. Il est utilisé pour atténuer les symptômes de spasticité modérée à sévère chez les patients souffrant de sclérose en plaques (SEP) n'ayant pas réagi de façon adéquate à un autre traitement antispastique et ayant présenté pendant une phase de test du traitement une amélioration clinique significative en ce qui concerne les symptômes liés à la spasticité. Une publication de Claude Vaney en 2016 dresse un état des lieux de l'expérience acquise à ce jour pour cette indication. La probabilité de développer une dépendance est très faible. Les patients n'augmentent généralement pas les doses du médicament en cas d'utilisation à long terme. L'indication doit cependant être particulièrement suivie chez les patients atteints de troubles psychiques³⁷.

L'utilisation de Sativex® en dehors de l'indication autorisée (pour le traitement des douleurs ou des nausées en cas de cancer, par ex.) nécessite une autorisation exceptionnelle de l'OFSP. Cette information est clairement explicitée aux médecins dans le Compendium³⁸

Sur la base des autorisations exceptionnelles émises par l'OFSP, il n'est pas possible de fournir de chiffres exacts pour l'utilisation du Sativex® pour l'ensemble des années 2016 et 2017. On peut cependant supposer que les chiffres sont en augmentation vu que le nombre d'autorisations pour la période 2012 à 2015 s'élevait à 10, contre 40 environ pour la première partie de 2016. À noter que chaque changement de prescription s'accompagne d'une nouvelle demande d'autorisation exceptionnelle à l'OFSP. Sans cette adaptation, le médecin ne peut pas modifier le traitement.

Lors des communications directes à l'OFSP ou dans les courriers des médecins sollicitant une demande d'autorisation exceptionnelle, quelques éléments en défaveur du Sativex® ont été invoqués :

- Les effets secondaires. Une liste exhaustive figure dans le Compendium³⁹. Les médecins mentionnent plus particulièrement les lésions buccales.
- La présentation : l'utilisation d'un spray peut ne pas être appropriée pour les patients avec des troubles de la motricité.
- Les proportions entre le THC/CBD (les préparations magistrales utilisées en Suisse ne contiennent pas toutes les mêmes proportions des deux principes actifs).
- Une posologie inférieure de THC que celle contenue dans le spray est souhaitée (par administration ou au total sur la journée). Les préparations en gouttes permettent d'ajuster plus finement la posologie que le spray.

3.2.4.2 Remboursement

Une prise en charge (parfois partielle) des coûts du Sativex® par les assurances peut en revanche influencer le choix thérapeutique en faveur du Sativex®. Le nombre d'emballages remboursés au cours des trois dernières années sont : 461 (2015), 1'124 (2016), 1'006 (2017). La répartition entre les emballages ordonnés en vue d'une application in label et ceux d'une application off label est inconnue. Le prix de l'emballage est passé de 648,80 CHF (2015) à 421,85 CHF (2016) puis à 690,60 CHF (2017). Certains patients ne débutent pas le traitement sans avoir au préalable la garantie d'être remboursés. Les médecins proposent parfois aux patients de payer le premier emballage afin de s'assurer de l'efficacité

³⁷ Swiss medical Forum Les cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques, 2016; 16(2); 48-50 <https://medicalforum.ch/fr/resource/ff/journal/file/view/article/fms.2016.02501/fms-02501.pdf/>

³⁸ www.compendium.ch

³⁹ www.compendium.ch

du médicament. Une fois celle-ci avérée, ils adressent leur demande à l'assurance⁴⁰. D'autres médecins répètent les démarches administratives pour un même patient et obtiennent finalement gain de cause.

3.3 Médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation

La législation sur les produits thérapeutiques prévoit à l'art. 9, al. 2, LPT^h une série d'exceptions à l'obligation d'autorisation. Dans la pratique, la dispense d'autorisation pour les formules magistrales est déterminante pour les médicaments à base de cannabis (3.3.1). À l'avenir, la dispense pour les médicaments destinés à des essais cliniques pourrait aussi s'avérer pertinente sous certaines conditions (3.3.2).

3.3.1 Formules magistrales

On entend par formules magistrales (art. 9, al. 2, let. b LPT^h), les médicaments dispensés d'autorisation qui sont fabriqués en application d'une ordonnance médicale dans une officine publique ou une pharmacie d'hôpital et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminés (*formula magistralis*). Sur la base de cette ordonnance, le médicament peut être fabriqué *ad hoc*⁴¹ ou par lot⁴² dans une officine publique ou une pharmacie d'hôpital, mais il ne peut être remis à la personne en question que sur la base d'une nouvelle ordonnance médicale.

Selon l'intention du législateur, il n'est pas possible ni nécessaire de procéder à une procédure de contrôle pour les formules magistrales comme le fait Swissmedic pour les médicaments dans le cadre des autorisations. La garantie que le médecin établit la bonne ordonnance et que le pharmacien l'exécute dans les règles de l'art est apportée par leur formation (cf. art. 6-9, 17 ss LPMéd). De surcroît, le canton exerce une surveillance par le biais des autorisations d'exercer la profession (cf. art. 34 et 41 LPMéd) et par des inspections dans les établissements (cf. art. 30, al. 2, LPT^h). Le devoir de diligence veut que le pharmacien valide la prescription médicale (principe du double contrôle). Il est important de vérifier si la préparation comporte un potentiel de risques faible ou élevé. Le cas échéant, le pharmacien contacte le médecin prescripteur, voire refuse d'exécuter la prescription.⁴³ Il convient de noter que la mention expresse des officines publiques et des pharmacies d'hôpital exclut que des pharmacies privées (notamment des médecins propharmaciens), soient autorisées à fabriquer des médicaments car leurs propriétaires ne possèdent pas les qualifications requises.⁴⁴ En revanche, une pharmacie peut en principe charger un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication de fabriquer une formule magistrale (c.-à-d. d'exécuter une ordonnance médicale). C'est ce que l'on appelle la « fabrication en sous-traitance » (art. 9, al. 2^{bis}, LPT^h).

Si l'on considère la *fabrication* magistrale de médicaments à base de cannabis, il convient de souligner non seulement des restrictions quantitatives à la fabrication dans des pharmacies ou « à façon » (art. 19c OMéd) mais surtout des restrictions qualitatives (principes actifs autorisés, art. 19d OMéd). Pour l'heure, du moins, il n'existe donc que deux principes actifs autorisés pouvant être utilisés dans des formules magistrales à base de cannabis : il y a, d'une part, sur la base de l'art. 19d, let. a, OMéd, le *spissum*, principe actif du Sativex, autorisé par Swissmedic (c.-à-d. le THC et le CBD, dans des

⁴⁰ Swiss medical Forum Les cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques, 2016; 16(2); 48-50 <https://medicalforum.ch/fr/resource/ff/journal/file/view/article/fms.2016.02501/fms-02501.pdf/>

⁴¹ Une formule magistrale non soumise à autorisation peut en cas de besoin être préparée sur ordonnance médicale pour un patient individuel et lui être remise ; cette option peut notamment se révéler nécessaire lorsqu'un médicament avec une composition ou le dosage voulu n'est pas disponible sur le marché (cf. Message du 1^{er} mars 1999 concernant la LPT^h, FF 1999 III 3151, Ch. 22.03.2 p. 3191; Arrêt du Tribunal fédéral 6B_526/2011 du 20.03.2012, E. 1.3.2).

⁴² Une formule magistrale fabriquée par lot est préparée et stockée à l'avance, sur la base d'une ordonnance médicale, pour une personne ou un cercle de personnes déterminé ; l'utilisateur à qui le médicament est destiné n'a pas besoin d'être connu à ce stade. La fabrication par lot se situe ainsi entre la production *ad hoc* et la production industrielle en série, à grande échelle (cf. Message du 1^{er} mars 1999 concernant la LPT^h, FF 1999 III 3151, Ch. 22.03.2 p. 3191; Arrêt du Tribunal fédéral 6B_526/2011 du 20.03.2012, E. 1.3.2).

⁴³ Message concernant la révision de la LPT^h, FF 2007, 2245, ch. 2 p. 2267.

⁴⁴ Message de 1999 concernant la LPT^h, FF 1999 III 3151, ch. 22.03.2 p. 3192.

proportions 2,7:2,5) et, d'autre part, sur la base art. 19d, let. b, OMéd, le THC pur (nabilone), principe actif du Canemes®, un médicament autorisé en Allemagne. Les principes actifs ne correspondant pas strictement à cette combinaison ou à cette substance ne peuvent donc pas être utilisés dans une formule magistrale. Il convient cependant de tenir compte, à cet égard, des modifications prévues dans le cadre de la révision en cours du droit des produits thérapeutiques, dont l'entrée en vigueur est actuellement prévue le 1^{er} janvier 2019 (voir chap. 6.2).

3.3.2 Médicaments destinés à des essais cliniques

Les médicaments destinés à des essais cliniques sont également dispensés d'autorisation (art. 9, al. 2, let. d, LPTh). En effet, les tests cliniques sur de telles substances expérimentales permettent en premier lieu de récolter les données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament, lesquelles seront ensuite requises pour obtenir l'autorisation. Si des médicaments expérimentaux à base de cannabis devaient être testés en Suisse dans le cadre d'essais cliniques, ils pourraient donc être remis aux volontaires sans autorisation préalable. En ce qui concerne les médicaments contre des maladies mortelles ou engendrant une invalidité chronique, les médicaments expérimentaux peuvent, dans certaines conditions et sous réserve du respect des conditions strictes énoncées à l'art. 9, al. 4, LPTh et à l'art. 18 OASMed, en principe aussi être remis à des patients en dehors des essais cliniques (*compassionate use*, voir 3.2.2.2).

3.3.3 Médicaments à base de cannabis non soumis à autorisation dans la pratique

3.3.3.1 Remise d'autorisations exceptionnelles

Si le système des autorisations exceptionnelles est désormais bien établi, il est complexe pour toutes les parties impliquées. De plus, la meilleure reconnaissance de l'application médicale du cannabis se traduit par une augmentation du nombre des autorisations exceptionnelles pour l'application médicale limitée qui sont accordées.⁴⁵ Même si les demandes individuelles sont cliniquement justifiées, les chiffres actuels, 9177 autorisations accordées en cinq ans, avec une tendance à la hausse, ne correspondent plus au caractère exceptionnel au sens de la loi sur les stupéfiants. Dans ce contexte, l'exécution de la loi sur les stupéfiants par l'OFSP fait l'objet d'une évaluation, et en particulier la délivrance des autorisations exceptionnelles. Les résultats seront disponibles à l'été 2018.

De plus, il est apparu que (du moins) trois des quatre médicaments utilisés pour l'application médicale limitée (la teinture de cannabis, l'huile de cannabis et l'huile de sativa) ne remplissent pas les conditions de la législation sur les produits thérapeutiques applicable (probablement jusqu'à fin 2018) (cf. chap. 3.3.1 et vue d'ensemble chap. 3.5 ; voir également chap. 6.2 sur les modifications actuellement prévues dans le cadre de la révision en cours du droit des produits thérapeutiques, dont l'entrée en vigueur est prévue le 1^{er} janvier 2019).

3.3.3.2 Remboursement

L'AOS ne rembourse des formules magistrales que lorsque les préparations, principes actifs et adjuvants utilisés figurent dans la liste des médicaments avec tarif (LMT). Les dispositions relatives à la LS s'appliquent par analogie à l'admission dans la LMT.⁴⁶ Pour l'heure, aucun élément ou produit issu du cannabis n'y a été admis. Par ailleurs, l'admission de principes actifs dans la LMT doit tenir compte des dispositions du droit sur les produits thérapeutiques en matière de formules magistrales. Les principes actifs autorisés pour la fabrication sont énumérés de manière exhaustive à l'art. 19d OMéd. Par consé-

⁴⁵ Voir également : Medical use of cannabis in Switzerland Analysis of approved exceptional licences. Gablu Kilcher, Marcel Zwahlen, Christopher Ritter, Lukas Fenner, Matthias Egger (*Swiss Medical Weekly*, 10. July 2017).

⁴⁶ art. 63, al. 2, OAMal.

quent, on ne peut légalement fabriquer que des médicaments contenant comme principe actif du *cannabis sativae folii cum flore extractum spissum*, autrement dit du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD), dans les proportions du Sativex, autorisé en Suisse, ou du tétrahydrocannabinol « pur » (THC, Dronabinol). Ces principes actifs pourraient alors être admis dans la LMT, pour autant qu'une demande en ce sens soit adressée à l'OFSP et qu'ils remplissent les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité. Du point de vue du droit des produits thérapeutiques, il n'est pas possible d'utiliser d'autres principes actifs pour la fabrication de formules magistrales, raison pour laquelle une admission, dans la LMT, des principes actifs concernés s'est avérée superflue jusqu'ici.

Actuellement, quatre formules magistrales contenant du cannabis sont appliquées. Puisqu'il s'agit de formules magistrales, elles ne sont pas autorisées par Swissmedic. Comme indiqué précédemment, les principes actifs utilisés dans ces formules ne figurent pas sur la LMT ; le remboursement de telles formules, contenant du cannabis, n'est donc pas prévu. Il n'existe pas de base légale permettant aux assureurs de rembourser des formules magistrales dont les substances ne sont pas inscrites sur la LMT. Le remboursement dans des cas particuliers⁴⁷ n'est pas applicable pour ces formules car la réglementation fait référence aux médicaments (prêts à l'emploi) autorisés en Suisse ou par une autorité étrangère reconnue par Swissmedic.

Dans la pratique, certaines assurances prennent néanmoins en charge les préparations magistrales (communications directes par les médecins traitants ou mention de prise en charge par les caisses-maladie dans les courriers des médecins qui font une demande d'autorisation exceptionnelle à l'OFSP). On ne dispose d'aucune donnée fiable à ce sujet.

3.4 « Automédication » : application médicale du cannabis sans prescription ni autorisation exceptionnelle

L'accès aux produits thérapeutiques à base de cannabis, possible en Suisse selon le mode décrit ci-dessus, est néanmoins critiqué et ce principalement en raison des démarches administratives requises ou de l'absence de prise en charge par les caisses-maladie. D'autres éléments sont remis en question par un certain nombre de médecins ou patients (communications orales ou écrites à l'OFSP) : la possibilité de recourir aux médicaments à base de cannabis seulement après avoir éliminé toutes les autres possibilités thérapeutiques ; prix du traitement de l'ordre de plusieurs centaines de francs par mois selon l'indication et la posologie.

Dans ce contexte, l'hypothèse que des personnes cherchent à se procurer du cannabis en dehors du système des autorisations exceptionnelles, y compris de façon illicite, tel que relevé dans la motion, est à examiner de plus près. Selon différentes observations à l'étranger, entre 30 à 50 % des consommateurs réguliers de cannabis illicite y recourent pour des raisons médicales (valeurs respectives pour le Canada et Israël ; les conditions médicales recouvertes par ce terme sont inconnues, tout comme le type de produit à base de cannabis employé). On ignore l'ampleur de ce phénomène en Suisse. Sur la base de la prévalence de la consommation mensuelle de cannabis en 2016 (3 % des personnes âgées de plus de 15 ans, soit 222 000), on peut très grossièrement estimer que le nombre de ces personnes oscille entre 66 000 et 111 000. On peut donc partir du principe qu'en termes de chiffres, l'« automédication » dépasse de loin le recours à l'application médicale avec autorisation exceptionnelle. On ignore sous quelle forme ce cannabis est absorbé, de même que les raisons qualifiées de médicales à son origine.

Par ailleurs, il existe des associations de patients en Suisse. On en dénombre plusieurs qui ont des activités variables (conseils, contacts avec des médecins, voire remise de fleurs contenant un taux de THC > 1 %). Des poursuites pénales auprès d'une association ou de leurs usagers ont eu lieu.

Récemment, le contexte s'est encore modifié avec l'arrivée sur le marché de nouveaux produits contenant du CBD ainsi que du THC en faible quantité (THC < 1 %) (licites sur le plan de la loi sur les stupéfiants). Les informations disponibles sont lacunaires, que ce soit en ce qui concerne l'effet du CBD,

⁴⁷ Au sens des art. 71a à 71d OAMal.

l'ampleur du groupe de population (nombre de patients) qui consomme ces produits ou les motivations qui poussent à cette consommation. Bien que le présent rapport ne porte pas sur ces produits, il était important de les mentionner brièvement, ne serait-ce que pour signaler qu'une situation déjà complexe (sur les plans juridique, technique, etc.) est en passe de le devenir encore plus.

Un nombre de personnes vraisemblablement non négligeable (sans pour autant pouvoir en préciser la proportion exacte, malheureusement) recourt donc à diverses formes et préparations de cannabis pour des raisons médicales, sans accompagnement par un professionnel de santé. Le cannabis (sous des formes et des contenus variables) relève de l'automédication, avec les limites que cela comprend, en particulier : absence d'indication claire, de contrôle de qualité, de sécurité et des prix, ou encore difficulté d'identifier et de calculer une posologie. En effet, le cannabis sur le marché illicite possède des teneurs variables en CBD et THC qui ne sont pas contrôlées, ainsi que des substances toxiques tels que des résidus de pesticides ou des métaux lourds.

Ces usagers développent néanmoins une certaine expérience dans l'utilisation de ces produits, expérience qui reste largement inconnue et qui resterait à explorer dans le cadre d'un projet scientifique (cf. chap. 4.4).

3.5 Vue d'ensemble des médicaments à base de cannabis disponibles en Suisse

Le tableau synoptique ci-dessous dépeint l'état actuel en termes de commercialisation et de remboursement de médicaments à base de cannabis disponibles en Suisse (selon la réglementation applicable probablement jusqu'à fin 2018).

Tableau 2 : Conditions de commercialisation et prise en charge des médicaments à base de cannabis actuellement utilisés en Suisse

Préparation	Principe actif	Commercialisation	Remboursement
Spray Sativex Extrait mou	Extrait mou issu de feuilles et de fleurs de chanvre, avec des teneurs standardisées en THC et en CBD (pour 7,3-8,6 mg d'extrait mou par pulvérisation à 100 µl : 3,8-4,4 mg d'extrait mou, correspondant à 2,7 mg de THC / 3,5-4,2 mg d'extrait mou, correspondant à 2,5 mg de CBD)	Commercialisable pour l'indication autorisée à la mise sur le marché Toute utilisation en dehors de l'indication autorisée (<i>off label use</i>) nécessite une autorisation exceptionnelle de l'OFSP.	Pas d'obligation de remboursement ; possible au cas par cas
Solution de dronabinol Solution-gouttes huileuse	Teneur standardisée en dronabinol (THC produit semi-synthétiquement)	Commercialisable dans des cas particuliers en tant que préparation magistrale et avec une autorisation exceptionnelle de l'OFSP (Dronabinol : principe actif autorisé aux termes de l'art. 19d, let. b, OMéd)	Pas de remboursement
Teinture de cannabis Solution-gouttes à base d'alcool	Teneurs standardisées en THC et en CBD (11 mg/g et 22 mg/g)	En principe les teintures sont commercialisables dans des cas particuliers en tant que formule magistrale, avec une autorisation exceptionnelle de l'OFSP Cette combinaison de THC et de CBD ne constitue cependant pas un principe actif licite aux termes de l'art. 19d OMéd	Pas de remboursement

<p>Huile de cannabis Solution-gouttes huileuse</p>	<p>Teneurs standardisées en THC et en CBD (11 mg/g et 24 mg/g)</p>	<p>En principe les huiles sont commercialisables dans des cas particuliers en tant que formule magistrale, avec une autorisation exceptionnelle de l'OFSP Cette combinaison de THC et de CBD ne constitue cependant pas un principe actif licite aux termes de l'art. 19d OMéd</p>	<p>Pas de remboursement</p>
<p>Huile Sativa</p>	<p>Teneurs standardisées en THC et en CBD</p>	<p>En principe les huiles sont commercialisables dans des cas particuliers en tant que formule magistrale, avec une autorisation exceptionnelle de l'OFSP Selon l'art. 19d, let. a, OMéd, combinaison de THC et de CBD autorisée uniquement dans la proportion présente dans le Sativex (2,7 mg de THC / 2,5 mg CBD pour 100 µl de produit fini)</p>	<p>Pas de remboursement</p>
<p>Fleurs de cannabis</p>	<p>Teneurs standardisées en THC et en CBD (différenciées selon l'espèce) mais aussi de nombreuses autres cannabinoïdes non standardisés ayant un impact sur l'effet général</p>	<p>Les fleurs standardisées sont commercialisables dans des cas particuliers en tant que formule magistrale, avec une autorisation exceptionnelle de l'OFSP Principe actif autorisé uniquement dans la combinaison de THC et de CBD présente dans le Sativex (2,7 mg de THC : 2,5 mg CBD pour 100 µl de produit fini) ; en revanche, les autres combinaisons de cannabinoïdes sont interdites.</p>	<p>Pas de remboursement</p>

4 Recherche sur l'application médicale du cannabis

Résumé du chapitre 4 : à l'heure actuelle, les données concernant l'efficacité de l'application médicale du cannabis pour différentes indications sont limitées. Cela pourrait également être lié aux efforts relativement limités en matière de recherche clinique dans ce domaine, lesquels n'ont été intensifiés que récemment. De plus, les études disponibles sont extrêmement hétérogènes et sont axées sur différentes indications, préparations et types d'applications. Pour de nombreuses indications, ces recherches sont donc insuffisantes, voire contradictoires.

La recherche a permis d'obtenir des preuves limitées et l'on dispose d'indications toujours plus nombreuses selon lesquelles certaines personnes avec des douleurs chroniques, nausées et vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses, ou des spasmes liés à une sclérose en plaques répondent bien à un traitement avec un médicament à base de cannabis. Pour d'autres indications, les études publiées rapportent des résultats variables en termes d'efficacité.

Cependant, en l'état actuel des connaissances, les preuves scientifiques manquent pour :

- 1) différencier les bénéfices des fleurs de cannabis par rapport à d'autres produits thérapeutiques à base de cannabis (et ceci sans prendre en compte leur voie d'administration).
- 2) répondre aux exigences du droit des produits thérapeutiques pour l'autorisation et pour l'élargissement de l'accès légal aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation.
- 3) répondre aux exigences du droit de l'assurance-maladie pour une prise en charge des coûts pour les médicaments à base de cannabis.

Ceci explique également pourquoi le seul médicament autorisé à ce jour en vertu du droit des produits thérapeutiques en Suisse est le Sativex®, pour l'atténuation des symptômes de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques.

Au vu des données scientifiques actuellement disponibles, un accès élargi aux médicaments à base de cannabis ne s'impose donc pas. Ce fait présente une certaine contradiction non seulement avec les attentes et les représentations au sein de l'opinion publique concernant l'efficacité de l'application médicale du cannabis, mais aussi avec la demande croissante de traitements de la part des médecins et des patients.

4.1 État de la recherche

4.1.1 Méta-analyses sur les médicaments à base de cannabis en général

Quatre documents principaux ont été retenus comme référence pour ce chapitre. Ils ont le mérite de présenter des synthèses des principales données disponibles à ce jour en ce qui concerne l'efficacité du traitement des médicaments à base de cannabis dans différentes conditions, ainsi que des éléments concernant leurs effets indésirables.

Penny F. Whiting; et al, 2015. Cannabinoids for Medical Use – A Systematic Review and Meta-Analysis (<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>). Traduction en allemand disponible sur le site internet de l'OFSP⁴⁸.

Une méta-analyse a été commandée pour établir un aperçu systématique des effets tant positifs que négatifs de l'application médicale de médicaments à base de cannabis, y compris les fleurs, pour différentes indications (nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie, stimulation de l'appétit chez les personnes atteintes de VIH/Sida, douleurs chroniques, spasticité en cas de sclérose en

⁴⁸ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/forschungsberichte/forschungsberichte-sucht/forschungsberichte-cannabis.html>

plaques ou de paraplégie, dépression, troubles anxieux, troubles du sommeil, psychose, glaucome ainsi que le syndrome de la Tourette). Pour cela, 79 études cliniques (auxquelles ont participé en tout 6462 personnes) ont été analysées. Selon les conclusions de la méta-analyse, la prise de cannabis entraîne une baisse des symptômes mais statistiquement, on ne peut pas établir un effet pour chacune des indications. La preuve était **modérée** pour le traitement de douleurs neuropathiques chroniques et de douleurs liées au cancer ainsi que de spasticité en cas de sclérose en plaques. S'agissant des nausées engendrées par la chimiothérapie, de la perte de poids chez les patients infectés par le VIH ou souffrant du sida, des troubles du sommeil et du syndrome de la Tourette, la preuve était **limitée**.

Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl, 2016; Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids (Critical Reviews in Plant Sciences, 35:5-6, 378-405) ⁴⁹

Ces deux auteurs ont dressé un état des lieux des publications les plus significatives (RCT) sur les effets du *cannabis flos* et des cannabinoïdes (monosubstances CBD ou THC, Sativex®) pour différentes indications (douleurs d'origine diverses, nausées et vomissements en cas de chimiothérapie, spasticité, anorexie lors de cancer ou d'infection par le VIH, syndrome de Tourette, etc.). Sur la base des 140 études recensées depuis 1975 (8000 patients), ils rapportent une **preuve substantielle** (*substantial*) pour traiter les nausées et vomissements liés à une chimiothérapie, l'inappétence et l'anorexie liées au cancer et l'infection VIH, les douleurs neuropathiques et chroniques, ainsi que la spasticité en cas de sclérose en plaques.

Eva Hoch & Miriam Schneider, Bundesministerium für Gesundheit, Cannabis: Potential und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis), Kurzbericht, 2017

Une étude de la littérature (comprenant la consommation récréative de cannabis et l'utilisation médicale) a été effectuée par une équipe de chercheurs à Munich (Allemagne) sur mandat du Ministère de la santé. Un résumé de la publication est disponible en ligne. L'efficacité et les effets secondaires ont été examinés pour différentes indications (douleurs d'origine diverses, spasticité, nausées et vomissements, maladies du système digestif, troubles psychiatriques, etc.), ainsi que dans le contexte de l'automédication. Pour le traitement des douleurs chroniques, les indices sont variables (positifs pour une réduction partielle des douleurs, et absents pour une réduction substantielle). Pour la spasticité, les résultats sont inconsistants. Le traitement des nausées associées à une chimiothérapie est, quant à lui, efficace, tandis que l'amélioration de l'appétit en cas de cancer ou d'infection par le VIH est peu significative ⁵⁰

Sciences, Engineering, and Medicine, 2017: The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press ⁵¹

Ce document (de loin le plus exhaustif des quatre) est basé sur une revue de plus de 10 000 résumés d'articles scientifiques. Il présente une synthèse portant sur : l'efficacité, le manque de preuve pour considérer les médicaments à base de cannabis comme inefficaces ou pour tirer toute conclusion en termes d'efficacité. Une copie des pages résumant les degrés de certitude scientifique (128-9) figure en

⁴⁹ Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl, 2016; Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids (Critical Reviews in Plant Sciences, 35:5-6, 378-405, DOI: 10.1080/07352689.2016.1265360)

⁵⁰ Eva Hoch & Miriam Schneider, Bundesministerium für Gesundheit, Cannabis: Potential und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis), Kurzbericht, 2017 http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Kurzbericht/171127_Kurzbericht_CAPRis.pdf

⁵¹ Sciences, Engineering, and Medicine, 2017: *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. National Academies Press. <https://www.nap.edu/read/24625/chapter/1#ix>

annexe. Une synthèse sous forme de tableau présente ici l'état des lieux actuel des preuves scientifiques concernant l'efficacité des produits thérapeutiques (y compris les fleurs) à base de cannabis utilisés en médecine.⁵²

Tableau 3 : Preuves scientifiques de l'efficacité des médicaments à base de cannabis (y compris fleurs)

Niveau de preuve	Définitions de la preuve (selon p 7-8)	Affectation, symptôme	Produits thérapeutiques considérés dans les études
1	<p>Preuve avérée (<i>conclusive evidence</i>)</p> <p>Des études randomisées contrôlées concluent à l'efficacité du traitement.</p> <p>Les preuves apportées par les études randomisées contrôlées pour appuyer ou réfuter une association statistique entre le traitement et la condition étudiée sont solides.</p> <p>Les résultats de bonne qualité sont nombreux, ils ne peuvent pas être contredits de manière crédible.</p> <p>Les conclusions sont robustes.</p>	<p>Douleurs chroniques chez les adultes</p> <p>Nausées et vomissements liées à une chimiothérapie</p> <p>Spasticité en cas de sclérose en plaques.</p>	<p>Seules les études qui ont porté sur les douleurs ont également compris les fleurs de cannabis. Les études pour les deux autres indications ont porté sur un médicament à base de cannabis (forme orale)</p>
2	<p>Preuve substantielle (<i>substantial evidence</i>)</p> <p>L'efficacité du traitement est forte (strong).</p> <p>Les preuves pour appuyer ou réfuter une association statistique entre le traitement et la condition étudiée sont solides.</p> <p>Les résultats de bonne qualité sont relativement nombreux, ils peuvent être contredits de manière crédible par très peu de résultats opposés.</p> <p>Les conclusions sont robustes ; les limitations sont mineures.</p>	<p>Idem que ci-dessus</p>	
3	<p>Preuve modérée (<i>moderate evidence</i>)</p> <p>Il existe certaines preuves d'efficacité du traitement (some evidence) ou pour appuyer ou réfuter une association statistique entre le traitement et la condition étudiée.</p> <p>Il y a plusieurs résultats de qualité modérée à bonne avec peu ou pas de résultats opposés crédibles.</p> <p>Des conclusions peuvent être faites ; des limitations ne sont pas exclues.</p>	<p>Troubles du sommeil (amélioration à court terme) liés à une fibromyalgie, des douleurs chroniques et la sclérose en plaques.</p>	<p>Les études ont porté sur les cannabinoïdes, principalement le Sativex®</p>
4	<p>Preuve limitée (<i>limited evidence</i>)</p> <p>L'efficacité du traitement à base de cannabis est faible (weak).</p> <p>Les preuves pour appuyer ou réfuter une association statistique entre le cannabis et la condition étudiée sont faibles.</p>	<p>Inappétence en cas d'infection VIH</p> <p>Syndrome de Tourette</p> <p>Anxiété</p> <p>Syndrome de stress post traumatique</p>	<p>Cannabis fleurs et cannabinoïdes oraux</p> <p>Capsules de THC</p> <p>Cannabidiol</p> <p>Analogue synthétique du THC</p>

⁵² ibid, pp.7/8 et 128/129

	Il y a plusieurs résultats de qualité modérée ou variable. Les conclusions sont incertaines.		
5	Preuve insuffisante ou absente (no or insufficient evidence to support the association) Les preuves d'efficacité du traitement ou pour appuyer ou réfuter une association statistique entre le traitement et la condition étudiée sont insuffisantes ou absentes. Les résultats sont mitigés. Aucune conclusion ne peut être tirée.	Amélioration des conséquences négatives lors d'accident cardiovasculaire ou traumatisme cérébral	

Les auteurs listent également un certain nombre d'indications pour lesquelles **les preuves sont limitées** pour considérer les produits thérapeutiques à base de cannabis comme **inefficaces** (*limited evidence that cannabinoids are ineffective for...*) dans le traitement des symptômes liés à la démence, le glaucome, la dépression en cas de douleurs chroniques ou de sclérose en plaques.

Finalement, **l'absence ou le manque de preuves pour soutenir ou au contraire réfuter toute conclusion concernant l'efficacité** du traitement est également prise en compte. De nombreuses indications pour lesquelles la recherche est encore en cours sont concernées : cancer (y compris gliome), perte de poids ou manque d'appétit en cas de cancer ou d'anorexie nerveuse, syndrome du côlon irritable, épilepsie, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, dystonies, troubles addictifs, schizophrénie.

Cette synthèse concernant l'efficacité de médicaments à base de cannabis doit être considérée avec précaution, car les auteurs ne sont pas unanimes dans leurs conclusions. De plus, des publications portant sur une indication précise concluent parfois à des résultats différents. Par exemple, si les douleurs chroniques figurent dans les catégories « preuve modérée » ou « preuve substantielle » dans les quatre références citées ici, deux publications récentes concluent elles à une preuve limitée⁵³, voire insuffisante⁵⁴. L'inconsistance des résultats scientifiques est également visible dans l'étude de Koch&Schneider. Les auteurs concluent que la preuve est solide pour une réduction légère des douleurs chroniques (diminution d'au moins 30 % du symptôme primaire étudié) et une amélioration des symptômes secondaires pour ces malades, tandis que les preuves font défaut pour une réduction significative des douleurs (réduction de plus de 50%).⁵⁵

4.1.2 Études spécifiques sur les fleurs de cannabis

Ces dernières années, la recherche clinique ne s'est que faiblement intéressée aux fleurs de cannabis, les données nécessaires pour une autorisation sont donc clairement insuffisantes. Dans la revue systématique réalisée par Whiting et al. en 2015, 7 des 79 études avaient porté sur des fleurs de cannabis (fumées ou vaporisées) et une seule de ces sept études avait été réalisée de façon randomisée, en

⁵³ Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien, Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke <https://www.aerzteblatt.de/medizin/wissenschaft?aid=193428>

⁵⁴ The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zakher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kansagara D. Ann Intern Med. 2017 Sep 5;167(5):319-331. doi: 10.7326/M17-0155. Epub 2017 Aug 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806817>

⁵⁵ Eva Hoch & Miriam Schneider, Bundesministerium für Gesundheit, Cannabis: Potential und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis), Kurzbericht, 2017 http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Kurzbericht/171127_Kurzbericht_CAPRis.pdf

double aveugle, avec un contrôle contre placebo (RCT). Depuis 2014, quelques autres études RCT ont été réalisées avec des fleurs de cannabis, dans le but d'examiner leurs caractéristiques positives. La plupart se sont concentrées sur le traitement par inhalation de cannabis (différentes teneurs en THC et différents dosages) de douleurs (neuropathiques) de causes diverses. Deux ont porté sur un nombre réduit de patients (16-42). L'efficacité sur la douleur variait en fonction de la dose de THC utilisée. Par rapport au placebo, les fleurs de cannabis montraient une efficacité analgésique significative⁵⁶.

Une très large majorité de la recherche effectuée à ce jour a donc porté sur les préparations orales, ce qui s'inscrit a priori davantage dans une logique sanitaire. Les rares études comparant les différentes préparations et modes d'administration (administration par voie pulmonaire - fumée ou vaporisation - ou voie orale par exemple) ne permettent actuellement pas d'indiquer clairement si les fleurs de cannabis présentent un avantage par rapport aux autres méthodes d'application ni, le cas échéant, quel avantage.

4.2 Recherche en cours

Plusieurs éléments (liste non exhaustive) contribuent au fait que la recherche pour l'utilisation du cannabis en médecine soit à ce jour relativement peu développée, tout en présentant de nombreux défis.

1. Le caractère interdit de la plante, en particulier du THC.
2. La richesse et la complexité de la plante qui contient un nombre élevé de composants, aux propriétés pharmacologiques diverses qui interagissent directement ou indirectement dans le corps humain (divers récepteurs et système endocannabinoïde). Un produit thérapeutique peut potentiellement avoir un effet sur plusieurs symptômes.
3. Le spectre étendu des symptômes qui peuvent être traités par le cannabis (jusqu'à 50 selon Grotenhermen & Müller-Vahl 2016).
4. L'interaction, entre eux, des différents composants et en particulier du THC et du CBD. Il est ainsi possible de concevoir un nombre très élevé de produits thérapeutiques qui présentent des proportions diverses de ces deux principaux cannabinoïdes (rapport de THC/CBD de 1/1 ; 1/2 ; 1/3, etc.) qui pourraient toutes être testées pour une indication donnée avec des voies d'administration différentes. La présence d'autres composants tels que les terpènes qui contribuent à l'effet « entourage » des produits à base de plantes ajoute une dimension de complexité supplémentaire, car ils exercent également un effet⁵⁷. Le caractère synthétique ou naturel des produits est donc également à prendre en compte dans la comparaison des effets qu'ils provoquent. À relever que les processus d'extraction modifient aussi le contenu des produits à partir des fleurs⁵⁸.
5. La corrélation entre la posologie du produit absorbé (fleurs par exemple), la concentration plasmatique des métabolites actifs correspondants et l'efficacité sur un symptôme est également largement inconnue et reste à explorer⁵⁹.
6. Certains individus sont des consommateurs réguliers de cannabis (récréatif), ce qui va exercer une influence sur la posologie et la tolérance des produits thérapeutiques à base de cannabis.

⁵⁶ Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain*. 2015 Jul;16(7):616-27. doi: 10.1016/j.jpain.2015.03.008. Epub 2015 Apr 3. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH

An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain*. 2016 Sep;17(9):982-1000. doi: 10.1016/j.jpain.2016.05.010. Epub 2016 Jun 7. Wilsey B1, Marcotte TD2, Deutsch R2, Zhao H3, Prasad H3, Phan A3.

⁵⁷ Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011 Aug;163(7):1344-64. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165946/>

⁵⁸ Evaluation of Cannabinoid and Terpenoid Content: Cannabis Flower Compared to Supercritical CO2 Concentrate. Sexton M, Shelton, K Haley P, West M. *Planta Med*. 2017 Sep 19. doi: 10.1055/s-0043-119361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=Planta+Med+2017+Evaluation+of+Cannabinoide>

⁵⁹ A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. Wilsey BL, Deutsch R, Samara E, Marcotte TD, Barnes AJ, Huestis MA, Le D. *J Pain Res*. 2016 Aug 31;9:587-98. doi: 10.2147/JPR.S113138. eCollection 2016.

7. Dans la mesure où de nombreuses indications/affections concernent des maladies chroniques, souvent accompagnées de comorbidités, les personnes concernées prennent en général plusieurs médicaments différents (polymédication). Les interactions entre ces médicaments et les produits thérapeutiques à base de cannabis sont un facteur supplémentaire à prendre en compte dans le protocole de recherche.

4.2.1 Recherche clinique

Des études sont en cours pour mesurer l'efficacité du cannabis sur les symptômes/maladies suivants : épilepsie, maladie de Parkinson, douleurs d'origines diverses, spasmes liés à différentes maladies neurologiques, maladie d'Alzheimer, lésions de la moelle épinière, syndrome de stress post traumatique, dépendances aux substances psychoactives, etc. Une liste figure dans la base de données du site de l'International Association for Cannabinoide Medicine: Clinical Studies and Case Reports⁶⁰.

Sur le site américain de ClinicalTrials.gov⁶¹, on peut voir combien de recherches sont en cours avec une préparation de cannabis. Le 31 décembre 2017, on en comptait 709.

4.2.2 Recherche en Suisse

Ces dernières années, les autorisations exceptionnelles remises pour la recherche scientifique portant sur l'usage du cannabis en médecine sont restées très rares en Suisse. On peut citer par exemple une étude publiée en 2016 par une équipe de chercheurs de Lausanne (« Drug vaping applied to cannabis: Is "Cannavaping" a therapeutic alternative to marijuana? »)⁶² Actuellement (Janvier 2018), aucun projet de recherche sur l'utilisation médicale de médicaments à base de cannabis (y compris les fleurs) n'est en cours en Suisse.

4.2.3 Recherche/collecte de données liées spécifiquement à la réglementation de l'application médicale du cannabis

L'impact sur la santé des individus et notamment sur certains symptômes dans les États qui ont un programme d'accès aux produits thérapeutiques à base de cannabis (y compris les fleurs) est un domaine de recherche encore neuf (cf. chap. 4.3). En effet le recours à d'autres classes de médicaments (plus nocifs et toxiques), par exemple pour traiter la douleur, peut être réduit⁶³.

4.3 Remarques en vue de recherches futures

Les difficultés liées à la recherche laissent présager que de nombreuses années (voire décennies selon Grotenhermen) seront encore nécessaires avant l'arrivée sur le marché de médicaments (y compris les fleurs) à base de cannabis remplissant les critères d'efficacité, de sécurité, d'adéquation et d'économie (cf. chap. 3.2). Selon Cremer-Schaeffer (2016), il n'existe pas de raison de soustraire le cannabis aux exigences habituellement requises par la mise sur le marché des autres médicaments. C'est pour cela que des solutions de réglementations (intermédiaires ou parallèles) sont donc à trouver au vu de l'intérêt grandissant pour l'utilisation des produits thérapeutiques à base de cannabis, de l'augmentation du nombre des autorisations exceptionnelles et des utilisations illicites de cannabis pour des raisons de santé.⁶⁴ L'industrie pharmaceutique joue un rôle déterminant dans le développement de médicaments

⁶⁰ <https://www.cannabis-med.org/studies/study.php>

⁶¹ <https://clinicaltrials.gov/>

⁶² Drug vaping applied to cannabis: Is "Cannavaping" a therapeutic alternative to marijuana? Varlet V, Concha-Lozano N, Berthet A, Plateel G, Favrat B, De Cesare M, Lauer E, Augsburg M, Thomas A, Giroud C. Sci Rep. 2016 May 26;6:25599. doi: 10.1038/srep25599

⁶³ Effects of Legal Access to Cannabis on Scheduled II-V Drug Prescriptions. Stith SS, Vigil JM, Adams IM, Reeve AP. J Am Med Dir Assoc. 2017 Sep 9.

⁶⁴ Cannabis. Was man weiß, was man wissen sollte, Peter Cremer-Schaeffer, Hirzel, 2016

et dans le financement de la recherche clinique nécessaire pour l'autorisation de ces médicaments. Pourtant, celle-ci fait preuve d'une certaine retenue en ce qui concerne la recherche sur les médicaments contenant des cannabinoïdes.

4.3.1 Innovations en matière de recherche

La recherche elle-même se doit d'être innovante, afin de disposer d'un maximum de données pour prendre des décisions adéquates pour concevoir ces solutions de réglementation. Des données peuvent faire l'objet de recherche en complémentarité avec la recherche scientifique animale ou les essais cliniques randomisés.

Quelques propositions concernant la recherche sont :

- Effectuer un monitoring de l'utilisation médicale du cannabis.
- Se concentrer en priorité sur les indications pour lesquelles on ne dispose pas suffisamment de preuves scientifiques, mais pour lesquelles le cannabis est déjà utilisé en pratique de manière illicite (par exemple trouble du sommeil, anxiété).
- Rendre généralisables les résultats de traitements individuels effectués dans le cadre des autorisations exceptionnelles remises par l'OFSP par des études⁶⁵ :
 - épidémiologiques rétrospectives sur la base des données disponibles à l'OFSP
 - prospectives sur l'efficacité des médicaments à base de cannabis prescrits en Suisse en demandant au médecin prescripteur de mesurer les résultats du traitement au moyen d'un outil objectif (échelle pour mesurer la douleur ou la spasticité, par exemple).

En d'autres termes, tout le système des autorisations exceptionnelles actuelles pourrait bénéficier d'un accompagnement scientifique. En effet, l'efficacité des préparations magistrales et de l'utilisation off label du Sativex® n'ont à ce jour pas fait l'objet d'étude rigoureuse pour mesurer leur efficacité dans le traitement de diverses atteintes/symptômes. Les médicaments à base de cannabis n'ont pas non plus été comparés entre eux. Les rapports des médecins remis avec les demandes de renouvellement des autorisations exceptionnelles décrivent l'efficacité du traitement sur un plan individuel, sans recourir à un ou à d'autres outils qui permettraient de généraliser les connaissances tirées de ce traitement. Un indicateur indirect de l'efficacité peut cependant être estimé à partir des demandes de renouvellement des autorisations exceptionnelles. Il semble logique qu'un traitement conduit sur plusieurs années et dans une très large proportion (la majorité⁶⁶) des cas à la charge du malade lui-même, soit interrompu en l'absence d'efficacité. Les chiffres indiquent pourtant que la proportion des autorisations exceptionnelles remises pour un renouvellement du traitement augmente constamment.

- Mener plus spécifiquement des études auprès de la population qui recourt illégalement au cannabis pour des raisons de santé (automédication).

4.3.2 Transfert des résultats de recherche dans la pratique médicale

La recherche étant en partie controversée et évoluant rapidement, il est relativement difficile de tirer des conclusions immédiatement transposables pour la pratique clinique. Actuellement, le médecin prescripteur intéressé doit rechercher lui-même l'information pertinente pour son patient dans les articles référencés, afin de décider quel médicament prescrire. À relever également que les études portent parfois uniquement sur un petit nombre de sujets (moins de 10 ou de l'ordre de quelques dizaines, voire centaines de participants). Une efficacité limitée pour un produit thérapeutique donné n'exclut pas nécessairement une meilleure efficacité ou tolérance d'un autre médicament. En pratique, en Suisse, cela explique pourquoi un médecin peut souhaiter prescrire une préparation magistrale contenant à la fois du CBD et du THC (à base de plantes), après avoir constaté qu'une préparation contenant seulement

⁶⁵ Voir 3.3 Traitement dans le cadre d'un projet de recherche Directives médico-éthiques Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) 2015

⁶⁶ Cf. „Medical use of cannabis in Switzerland Analysis of approved exceptional licences“ Gablu Kilcher, Marcel Zwahlen, Christopher Ritter, Lukas Fenner, Matthias Egger (*Swiss Medical Weekly*, 10. July 2017).

du THC (synthétique) était restée inefficace ou présentait des effets indésirables.

Des résultats même limités ou sur un petit nombre d'individus sont également importants lorsqu'ils concernent une maladie extrêmement gênante pour la personne concernée, et que des traitements efficaces manquent par ailleurs (syndrome de Tourette par exemple). Finalement, des résultats de recherche insuffisants par rapport à l'efficacité sur un symptôme étudié n'excluent pas le fait qu'un patient ressent un bénéfice par rapport à d'autres symptômes, avec une influence positive sur sa qualité de vie (amélioration du sommeil par exemple), ou sur sa vie sociale (reprise d'une activité professionnelle par exemple).

En d'autres termes, même lorsqu'un article rapporte des résultats de recherche sur le traitement d'un symptôme donné, avec une préparation donnée, les cliniciens disposent de peu de recommandations ou de directives pour la pratique.

En Allemagne, des démarches pour rédiger des recommandations pour la pratique voient le jour, par exemple, le document « Medizinisches Cannabis – eine praxisbezogene Hilfestellung » rédigé par des membres de la « Bayerische Akademie für Suchtfragen »⁶⁷. Un autre exemple est celui de l'Australie. Des informations pour les patients et des recommandations pour les médecins ont été rédigées sur mandat du département de la santé.⁶⁸

⁶⁷ http://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Papiere/Med_Cannabis_Hilfestellung_2017.pdf, Zugriff: 12.01.2018.

⁶⁸ <https://www.tga.gov.au/publication/guidance-use-medicinal-cannabis-australia-overview>, Zugriff: 12.01.2018.

5 Situation juridique et pratique actuelles de l'application médicale du cannabis dans quelques pays dotés d'un système d'autorisation comparable

Résumé du chapitre 5 : si l'application médicale des fleurs de cannabis est possible à certaines conditions en Allemagne, en Australie, au Canada et aux Pays-Bas, elles ne sont autorisées en vertu du droit des produits thérapeutiques dans aucun de ces quatre pays. La raison est la même au niveau international : les données scientifiques disponibles ne sont pas suffisantes pour mettre sur le marché et rendre accessibles les fleurs de cannabis par la voie habituelle de l'autorisation. De manière générale, seul un très petit nombre de médicaments à base de cannabis dispose d'une autorisation selon le droit des produits thérapeutiques. Si l'on considère les quatre pays mentionnés précédemment, le Sativex® est autorisé en Allemagne, en Australie et au Canada et en Suisse pour des indications légèrement différentes. De plus, en Allemagne, le Canemes® est autorisé pour traiter les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer qui ne réagissent pas de manière adéquate à d'autres traitements antiémétiques.

Par conséquent, les approches adoptées en matière de réglementation dans ces pays, comme dans d'autres, ne découlent pas en premier lieu de considérations scientifiquement fondées, mais d'arguments politiques (qu'ils émanent du gouvernement ou de référendums, comme aux Pays-Bas respectivement dans des États américains) et/ou juridiques (jugements, comme au Canada). C'est aussi pourquoi ces approches sortent du cadre des législations sur les produits thérapeutiques.

Les différents pays règlent ainsi l'accès aux fleurs de cannabis et aux autres médicaments à base de cannabis pour diverses raisons et en poursuivant des objectifs différents. Il en découle des réglementations différentes, qui se distinguent, par exemple, par les objectifs, le rôle de la recherche, le mode de remboursement, les compétences en matière d'exécution, la réglementation de la culture, de la transformation et du commerce, ainsi que les questions liées à l'importation et à l'exportation, ou encore la répartition des compétences nationales et infranationales. Conformément aux prescriptions de la CU 61, tout pays qui autorise l'application médicale du cannabis doit mettre en place un organisme gouvernemental chargé d'en contrôler la culture.

Le remboursement de médicaments à base de cannabis non autorisés n'est réglementé qu'en Allemagne. Il n'y a pas de prise en charge dans les trois autres pays, notamment du fait que ces préparations ne répondent pas à ce jour aux exigences en matière d'efficacité.

Au niveau international, on peut répartir l'ensemble des pays en trois catégories s'agissant de l'application médicale du cannabis⁶⁹ :

1. Aucune réglementation (c.-à-d. que l'application médicale n'est pas possible)
2. Systèmes divers d'autorisations exceptionnelles
3. Systèmes d'accès élargi

Il en ressort que plusieurs pays se situent à différents niveaux et que la Suisse se trouve dans la moyenne européenne. Début 2017, 15 États membres de l'UE ne disposaient d'aucune réglementation, huit États membres de l'UE et la Norvège étaient dotés d'un système d'autorisations exceptionnelles et trois (l'Italie, les Pays-Bas et la République tchèque) de systèmes d'accès élargi. Entre-temps, l'Allemagne a également introduit un système d'accès élargi et certains pays ont entamé une réflexion sur la mise en place de systèmes d'autorisations exceptionnelles (le Luxembourg et la Pologne). L'utilisation médicale du cannabis est ainsi un domaine qui connaît actuellement de grandes mutations. Il n'existe cependant pas de modèle au niveau international qui pourrait être transposé tel quel à la Suisse. Ceci tient notamment aux différences entre les systématiques juridiques nationales de même qu'aux considérations particulières qui sont à l'origine des diverses réglementations.

⁶⁹ Sur la base du rapport irlandais, Cannabis for Medical Use – A Scientific Review, Health Products Regulatory Authority Ireland, 2017

5.1 Droit international : Convention unique de 1961

Le droit international règle principalement l'acquisition et la circulation des stupéfiants entre les États signataires : la Convention unique de 1961⁷⁰ permet l'utilisation de stupéfiants exclusivement aux fins médicales et scientifiques (art. 4 CU 61). L'art. 4 de la convention dispose que les parties « prendront les mesures législatives et administratives qui pourront être nécessaires, [...] sous réserve des dispositions de la présente Convention, pour limiter exclusivement aux fins médicales et scientifiques la production, la fabrication, l'exportation, l'importation, la distribution, le commerce, l'emploi et la détention des stupéfiants. ». Il en découle que la Convention unique ne s'oppose pas, sur le principe, à l'utilisation du cannabis à des fins médicales et scientifiques, à la condition que celle-ci ait lieu sous la surveillance et le contrôle de l'État signataire concerné (art. 2, ch. 5, let. b, CU 61). La convention laisse au législateur national une certaine flexibilité dans la définition des mesures nécessaires⁷¹. Si le système d'autorisations exceptionnelles actuellement employé en Suisse était abandonné à l'avenir, il faudrait déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, le système de contrôle et d'autorisations en vigueur pour la culture du cannabis en Suisse doit être adapté eu égard aux obligations découlant du droit international, conformément aux art. 23 et 28 de la Convention unique de 1961.

5.2 Australie

Depuis 1989, un accès limité au cannabis était possible en Australie pour l'application médicale (essais cliniques, autorisation exceptionnelle au cas par cas). Depuis une modification de la loi en 2016, la culture, la production et la fabrication du cannabis sont maintenant légales pour cette application et les médecins agréés peuvent également prescrire des produits à base de cannabis non autorisés par le droit des médicaments, tels que l'huile, les teintures, les extraits ou les fleurs. Les groupes de patients bénéficiant d'un accès et les produits dont la fabrication est autorisée sont déterminés par les autorités au niveau des États et des territoires, en concertation avec la Therapeutic Goods Administration⁷². La compétence pour la loi de 2016 modifiant la loi sur les stupéfiants (Narcotic Drugs Amendment Act) appartient à l'Office de contrôle des stupéfiants (Office of Drugs Control, ODC), au sein du Département australien de la santé (l'ODC assume également le rôle d'agence nationale de contrôle du cannabis tel qu'imposé par la Convention unique). Il est notamment en charge des licences pour la culture, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation, etc. Les produits sont temporairement importés du Canada et d'Europe. Des produits issus de la culture australienne devraient être disponibles courant 2018⁷³. S'agissant de la qualité, le cannabis destiné à une application médicale doit être conforme à la norme Therapeutic Goods Order n° 93 (« Standard for Medicinal Cannabis »)⁷⁴.

Une prise en charge générale n'est pas prévue : il faudrait pour ce faire que le cannabis destiné à une application médicale soit inclus dans le Pharmaceutical Benefits Scheme, ce qui n'est pas le cas.

Il n'est pas non plus prévu de mettre en place un relevé de suivi officiel concernant la nouvelle législation. Néanmoins, le Département national de la santé coordonne, en collaboration avec les autorités au niveau des États et des territoires, l'élaboration de directives cliniques relatives à la prescription de cannabis pour une application médicale ainsi que des évaluations continues des données. Dans le document d'information aux patients publié en décembre 2017⁷⁵, il est précisé dans la description des produits actuellement disponibles, par exemple, que les fleurs de cannabis ne doivent pas être fumées, mais vaporisées.

⁷⁰ Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement, RS 0.812.121

⁷¹ (cf. Hans-Jörg Albrecht, « Internationales Betäubungsmittelrecht und internationale Betäubungsmittelkontrolle », dans : A. Kreuzer [éd.], *Handbuch des Betäubungsmittelstrafrechts*, Munich 1998, § 10 N 49).

⁷² <https://www.odc.gov.au/patient-access>, accès : 10 janvier 2018

⁷³ Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia: Patient information, version 1, décembre 2017, p. 4

⁷⁴ <https://www.odc.gov.au/patient-access>, accès : 10 janvier 2018.

⁷⁵ Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia: Patient information, version 1, décembre 2017, p. 3

5.3 Allemagne

En Allemagne, il est possible depuis le 10 mars 2017 de prescrire au moyen d'une ordonnance des fleurs ou des extraits de cannabis de qualité pharmaceutique. Une autorisation exceptionnelle délivrée par l'Agence fédérale de contrôle des opiacés (Bundesopiumstelle) n'est plus nécessaire, et dans certains cas et sur demande, les coûts peuvent être pris en charge par les caisses-maladie (même en cas d'utilisation hors indication du Sativex® et du Canemes®). Ce régime spécifique pour les médicaments à base de cannabis a été choisi entre autres en vue d'exclure l'autoproduction par les patients à des fins médicales et éviter ainsi un approvisionnement en médicaments dont la qualité de fabrication ne pouvait être garantie⁷⁶. Le dronabinol, les fleurs de cannabis et d'autres extraits de cannabis restent ainsi non autorisés aux termes du droit des produits thérapeutiques ; ils peuvent toutefois, lorsque certaines conditions sont remplies, être prescrits médicalement et remis par les pharmacies. Ce sont en règle générale ces dernières qui fabriquent pour la remise aux patients les formules magistrales ou, le cas échéant, les médicaments, qui ne sont pas soumis à autorisation.

La réglementation allemande comprend en outre un relevé de suivi : le Bundesopiumstelle, au sein de l'Institut allemand des médicaments et des produits médicaux (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM), effectue ce relevé sur l'application de médicaments à base de cannabis dans le but d'acquérir de nouvelles connaissances sur les effets qu'il produit⁷⁷. Les médecins conventionnés (c.-à-d. les médecins habilités à traiter les assurés du régime général d'assurance-maladie, ou GKV) communiquent au BfArM des données anonymisées sur le traitement au moyen de médicaments à base de cannabis. Ces données sont collectées sur cinq ans puis évaluées. L'objectif consiste, par des recherches supplémentaires, à autoriser sur le long terme des médicaments (produits finis) à base de cannabis. Jusqu'ici, en effet, les pharmaciens doivent généralement produire eux-mêmes les médicaments, selon les prescriptions médicales⁷⁸.

Par ailleurs, l'Allemagne et les Pays-Bas travaillent à l'élaboration de deux monographies, l'une sur les fleurs de cannabis et l'autre sur les extraits de cannabis. L'établissement d'une monographie pour la pharmacopée européenne et sa ratification par les États membres durent plusieurs années, raison pour laquelle aucune date de publication ne peut être donnée pour le moment.

5.4 Canada

Au Canada, l'application médicale du cannabis (marijuana séchée) a été autorisée légalement pour la première fois en 1999. Suite à différentes décisions de justice, des réglementations ont été développées et étendues (2001 : Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales, RAMM ; 2013 : Règlement sur la marijuana à des fins médicales, RMFM). Le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (RACFM) est entré en vigueur le 24 août 2016. Selon cette base légale, les fleurs de cannabis (fraîches ou séchées) et les produits dérivés (y compris l'huile) peuvent être utilisés médicalement (Santé Canada soulignant qu'il n'est pas recommandé de fumer du cannabis). La décision d'administrer un tel traitement appartient au médecin traitant ou à l'« infirmier praticien » (professionnel de la santé qualifié). Bien qu'une prise en charge générale des médicaments à base de cannabis ne soit pas prévue, les caisses-maladie peuvent les rembourser sur une base volontaire.

L'exécution du RACFM est encadrée par Santé Canada (agence nationale de contrôle du cannabis au sens de la Convention unique), ministère de la santé au niveau national. Santé Canada joue à ce titre deux rôles principaux :

⁷⁶ Source : citation Bundestag : 18/6361 – Antrag: Zugang zu Cannabis als Medizin umfassend gewährleisten – 14.10.2015; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/063/1806361.pdf>

⁷⁷ http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/_node.html;jsessionid=EEBA4C620B95DA5CD5945DBCB5681290.1_cid344

⁷⁸ <https://www.bundesregierung.de/Content/DE/Artikel/2017/03/2017-03-03-cannabisagentur.html>

- délivrer des licences et superviser l'industrie commerciale (dispositions en matière de sécurité, contrôle de la mise en œuvre, inspections) ;
- enregistrer les personnes qui produisent une quantité limitée de cannabis pour leurs propres fins médicales (ou chargent un tiers de le produire pour elles.

Pour s'acquitter de ces missions, Santé Canada collabore étroitement avec différents acteurs : la justice et la police, les communes et les villes, les autorités provinciales et territoriales chargées de l'octroi des licences en soins de santé, le personnel de santé et les citoyens s'intéressant à l'application médicale du cannabis⁷⁹.

5.5 Pays-Bas

Les Néerlandais consommant du cannabis notamment à des fins médicales alors que son caractère illégal empêchait la mise en place de contrôles de la qualité, les autorités néerlandaises ont adapté la loi relative aux opiacés en 2003. Depuis lors, les médecins peuvent prescrire des fleurs de cannabis (fleurs entières ou granulés) et de l'huile de cannabis, la remise étant effectuée en pharmacie. Il n'y a pas de limitation des indications pour lesquelles l'application médicale est autorisée : la décision appartient au médecin traitant. L'exécution de la loi sur les opiacés incombe à l'Office of Medical Cannabis (OMC, agence nationale de contrôle du cannabis au sens de la Convention unique), qui fait partie du Ministère néerlandais de la santé, des affaires sociales et des sports. L'OMC est compétente en matière de culture, de qualité, ainsi que pour les questions en lien avec l'importation et l'exportation. L'office a mandaté pour la culture une société (Bedrocan), qui produit cinq variétés de cannabis (Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica et Bedrolite). Le Conseil néerlandais des assureurs-maladie a décidé en 2003 que le cannabis ne serait pas pris en charge dans le cadre du régime de base, faute de preuves scientifiques suffisantes. Les caisses-maladies peuvent toutefois le rembourser sur une base volontaire⁸⁰.

5.6 Autres pays

Les autres pays dotés de réglementations (spéciales) concernant l'application médicale du cannabis sont les suivants : Israël⁸¹, l'Italie, la République tchèque et l'Uruguay (aucun produit pour application médicale n'est sur le marché pour l'instant). D'autres pays disposent, à l'instar de la Suisse, de divers systèmes d'autorisations exceptionnelles (Croatie, Danemark, Estonie, Malte, Norvège, Pologne et Suède) et/ou envisagent de mener des projets pilotes, comme le Danemark⁸² et l'Irlande⁸³. Dans une enquête menée par l'autorité compétente irlandaise (Health Products Regulatory Authority) et publiée début 2017, 16 autres pays de l'UE ont indiqué ne disposer d'aucune réglementation s'agissant de l'application médicale du cannabis.

⁷⁹ D'après : « Comprendre le nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales », Santé Canada, août 2016, lien : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html>, accès le :

⁸⁰ <http://www.ncsm.nl/english/practical-considerations/health-insurance>, accès : 10 janvier 2018

⁸¹ Cannabis for Medical Use – A Scientific Review, Health Products Regulatory Authority Ireland, 2017. p. 71

⁸² Cannabis for Medical Use – A Scientific Review, Health Products Regulatory Authority Ireland, 2017. p. 71

⁸³ Cannabis for Medical Use – A Scientific Review, Health Products Regulatory Authority Ireland, 2017. p. 25/26

5.7 Comparaison des réglementations selon les pays

Tableau 4 : Comparaison des réglementations selon les pays

	Autorisé (commercialisable)	Non autorisé, mais commercialisable	Prise en charge
Suisse	Produits prêts à l'emploi - Sativex® : <i>pour améliorer les symptômes de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques</i>	- Application hors indication du Sativex® - Formules magistrales ⁸⁴ <i>Indications : fondées sur les résultats de la recherche et déterminées au cas par cas. Le médecin définit le produit qu'il souhaite prescrire et l'OFSP autorise au cas par cas le traitement pour une indication précise ou le refuse.</i>	Remboursement du Sativex (pour une indication in label ou off label) au cas par cas, sur demande
Allemagne	Produits prêts à l'emploi - Sativex® : <i>pour le traitement de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SP) chez l'adulte</i> - Canemes® (substance active : nabilone) : <i>pour le traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer qui ne répondent pas de manière adéquate à d'autres traitements antiémétiques</i>	- Application hors indication de médicaments autorisés - Formules magistrales à base de dronabinol - Fleurs de cannabis - Extraits de cannabis <i>Les indications ne sont pas limitées. Décision du médecin.</i>	Oui, sous certaines conditions (un accord préalable de la caisse-maladie est nécessaire lors de la première prescription. La caisse-maladie ne peut refuser que dans des cas justifiés) Remboursement au cas par cas sur demande en cas d'application hors indication du Sativex® et du Canemes®
Pays-Bas	- Aucun	- Fleurs de cannabis (fleurs entières ou parties de fleurs, poudre, granulés) : Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica, Bedrolite (standardisées, avec contrôle de la qualité) - Huile de cannabis <i>Les indications ne sont pas limitées. Décision du médecin.</i>	Non (Hormis par les caisses-maladie sur une base volontaire ou parfois via l'assurance-complémentaire)
Canada	Sativex® : <i>traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique en présence de sclérose en plaques chez les adultes</i> ⁸⁵	- Fleurs de cannabis (fraîches ou séchées) et produits dérivés de ces dernières (y c. l'huile) (standardisées et avec contrôle de la qualité chez les producteurs agréés ; ce n'est pas le cas pour l'auto-production) <i>Les indications ne sont pas limitées. Décision du médecin traitant ou de l'infirmier praticien</i>	Non (par les caisses-maladie sur une base volontaire)

⁸⁴ Voir détails dans le tableau 2, chap. 3. 5

⁸⁵ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/fact-sheet-sativex.html>

<p>Austra- lie</p>	<p>Sativex® : <i>treatment of moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis in a patient who is intolerant to anti-spasticity medication and/or has not adequately responded to anti-spasticity medication</i></p>	<p>- Huile, teintures, extraits - Fleurs <i>Les indications ne sont pas limitées au niveau national. Les États et les territoires peuvent définir des restrictions. Prescription par des médecins agréés (parfois, autorisation de l'État ou du territoire également nécessaire)⁸⁶</i></p>	<p>Non</p>
-------------------------------	--	---	------------

⁸⁶ *Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia: Patient information, version 1, décembre 2017*

6 Pistes de solutions envisageables en vue de remplir les objectifs de la motion

Résumé du chapitre 6 : les exemples d'autres pays montrent que différentes variantes de réglementation sont possibles dans le cadre des prescriptions du droit international. Cependant, étant donné qu'il n'existe pas de solution type qui pourrait être reprise en Suisse compte tenu notamment des différentes formes de systématique juridique dans chaque pays, le présent rapport décrit deux variantes qui permettraient d'assurer un accès simplifié tenant compte de la question de la prise en charge au moins partielle du cannabis en application médicale pour les personnes gravement malades.

« *Abaissement des exigences applicables en vertu du droit des produits thérapeutiques et de celui de l'assurance-maladie spécifiquement pour les médicaments à base de cannabis* » : cette variante décrit comment procéder pour répondre au sens le plus strict aux objectifs de la motion (autorisation et admission dans la liste des spécialités LS) dans le cadre des trois domaines juridiques existants. Pour simplifier, une telle approche n'est possible, pour le cannabis, qu'en abaissant les exigences sur lesquelles se fondent le sens et le but aussi bien du droit des produits thérapeutiques (qualité, sécurité et efficacité) que de celui de l'assurance-maladie (efficacité, adéquation et économie).

Simplification et élargissement de l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation : cette variante permet de répondre dans un sens plus large aux objectifs de la motion (accès simplifié et prise en compte de la question du remboursement), ce qui crée une solution ne relevant pas de l'autorisation selon le droit des produits thérapeutiques eu égard à l'absence ou à l'insuffisance des preuves scientifiques concernant leur efficacité. Les médicaments dispensés d'autorisation jouent déjà un rôle important dans la pratique actuelle concernant l'application médicale du cannabis. Cette voie devrait être développée en conséquence. Un projet législatif en ce sens devrait ainsi simplifier et élargir la manière d'utiliser les médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation (notamment la culture, la fabrication et la mise sur le marché. Il faudrait de plus recueillir, au moyen d'études menées en parallèle, les données nécessaires pour évaluer l'efficacité de certains médicaments à base de cannabis et de certaines formes galéniques. Ces informations permettraient de prendre une décision avisée sur l'instauration ultérieure d'une obligation de prise en charge par l'AOS ou d'autres financements.

Afin de mettre en œuvre les deux pistes de solutions, il faudrait par ailleurs réviser la loi sur les produits stupéfiants et les ordonnances correspondantes de telle sorte que l'application médicale du cannabis ne fasse plus l'objet d'une interdiction de mise dans le commerce (art. 8, al. 1, let. d, LStup) mais soit soumise au système d'autorisation et de contrôle du droit sur les stupéfiants (à l'instar de la morphine ou la méthadone, par ex.).

Du fait de la levée de l'interdiction, le système actuel d'autorisations exceptionnelles disparaîtrait. Il faudrait donc déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, le système de contrôle et d'autorisations en vigueur pour la culture du cannabis en Suisse doit être adapté eu égard aux obligations découlant du droit international, conformément aux art. 23 et 28 de la Convention unique de 1961..

Tant que les preuves d'efficacité requises ne peuvent pas être apportées, les médicaments à base de cannabis ne pourront en principe ni être autorisés en Suisse, ni inscrits dans la liste des spécialités (LS). Si les fleurs de cannabis étaient autorisées dans un pays doté d'un système de contrôle des médicaments comparable, comme l'Allemagne, le Canada ou les Pays-Bas, les résultats des examens réalisés à cet effet seraient pris en compte en Suisse (voir 3.2). Or il n'existe pas à l'étranger d'autorisation pour les fleurs de cannabis (voir chap. 5) ; apparemment, les évaluations scientifiques requises n'existent nulle part (voir chap. 4). L'absence actuelle de preuves scientifiques de l'efficacité des médicaments à base de cannabis face aux symptômes ou maladies graves en question constitue donc le problème fondamental car cela empêche dans un avenir proche aussi bien une autorisation qu'une prise en

charge par l'AOS. La Confédération ne peut pas apporter elle-même les preuves d'efficacité nécessaires pour l'autorisation, car la recherche et le développement de médicaments ne sont pas des tâches publiques, c'est-à-dire qu'il n'existe ni de compétence fédérale constitutionnelle ni de base légale pour ce faire.

Afin de répondre aux objectifs de la motion, des adaptations sont nécessaires au niveau légal. Concrètement, deux variantes entrent en ligne de compte. Toutes deux nécessiteraient une révision de la loi sur les produits stupéfiants et des ordonnances correspondantes de telle sorte que l'application médicale du cannabis ne soit plus frappée d'une interdiction de mise dans le commerce (art. 8, al. 1, let. d, LStup) mais soumise au système d'autorisation et de contrôle (art. 4 ss LStup), à l'instar du fentanyl, de la méthadone ou de la morphine⁸⁷. La suppression de l'interdiction légale permettrait uniquement une utilisation médicale ou scientifique dans le cadre de ce système. Le cannabis passerait de la catégorie des stupéfiants interdits par la loi (art. 8, al. 1, let. d, LStup) à celle des stupéfiants « ordinaires » (art. 4, al. 2, LStup). Le Département fédéral de l'intérieur (DFI) pourrait alors, sur demande de Swissmedic, retirer le cannabis (ou seulement certaines préparations de cannabis telles que les extraits ou les teintures) du tableau des substances prohibées soumises à contrôle et l'inscrire dans celui des substances soumises à contrôle (art. 2a LStup, en rel. avec l'art. 3, al. 1, OCStup, en rel. avec l'art. 7 OCStup)⁸⁸. La levée de l'interdiction légale n'aurait en outre aucune influence sur le fait que le cannabis resterait un stupéfiant, désormais soumis à contrôle (voir également la définition des stupéfiants à l'art. 2, let. a, LStup). En tant que tel, l'usage abusif du cannabis à des fins non médicales ou non scientifiques ne serait toujours pas autorisé (l'usage récréatif demeurerait donc interdit et punissable). Le cannabis serait seulement disponible pour une utilisation médicale dans le cadre du système de contrôle prévu par le droit des stupéfiants, tout comme pour les opiacés mentionnés, sans qu'il soit nécessaire de recourir au système complexe d'autorisations exceptionnelles délivrées au cas par cas pour une application médicale limitée (voir à ce sujet 3.1.2 et 3.3.3). En d'autres termes, une telle levée de l'interdiction de mise dans le commerce ouvrirait dans un premier temps la porte à une utilisation médicale (légale et contrôlée) du cannabis.

Étant donné que le système actuel d'autorisations exceptionnelles pour l'application médicale du cannabis disparaîtrait du fait de la levée de l'interdiction, il faudrait déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, le système de contrôle et d'autorisations en vigueur pour la culture du cannabis en Suisse doit être adapté eu égard aux obligations découlant du droit international, conformément aux art. 23 et 28 de la Convention unique de 1961.

6.1 Abaissement des exigences applicables en vertu du droit des produits thérapeutiques et de celui de l'assurance-maladie spécifiquement pour les médicaments à base de cannabis

Pour répondre au sens le plus strict aux deux objectifs de la motion, on pourrait théoriquement abaisser les exigences du droit des produits thérapeutiques en termes d'autorisation et celles du droit de l'assurance-maladie concernant l'admission dans la liste des spécialités de sorte qu'elles soient remplies par les médicaments à base de cannabis au vu de l'état actuel de la recherche. Il faudrait toutefois, pour l'essentiel, abroger spécifiquement pour les médicaments contenant du cannabis, stupéfiant interdit, une grande partie des exigences centrales en matière d'efficacité qui constituent la pierre angulaire des droits des produits thérapeutiques et de l'assurance-maladie en termes de politique sanitaire et de droit

⁸⁷ Ce qui signifie, pour simplifier, que suite à un transfert des médicaments en question, la culture, la fabrication, la préparation ou le commerce requièrent uniquement une autorisation de Swissmedic (art. 4 LStup) ; il n'est plus nécessaire d'obtenir une autorisation exceptionnelle préalable délivrée par l'OFSP au cas par cas (art. 8, al. 5, LStup). Il en va de même pour les matières premières (et les substances actives pour les médicaments à base de cannabis préparés).

⁸⁸ La mesure dans laquelle les différents stupéfiants/médicaments à base de cannabis (préparations ou fleurs, par ex.) doivent être soumis à un régime de contrôle intensif particulier ou continuer à être soumis à l'interdiction de commercialisation pourrait donc être examinée et évaluée au niveau du département (art. 8, al. 3, LStup, en rel. avec l'art. 3, al. 1, OCStup, en rel. avec l'OTStup-DFI). Le cas échéant, Swissmedic pourrait demander au DFI, en se fondant sur un examen basé sur les développements internationaux et les risques nouveaux présumés, de procéder aux modifications correspondantes (accès simplifié du fait de la suppression de l'obligation d'obtenir une autorisation exceptionnelle).

des assurances sociales. Concrètement :

- Concernant le droit des produits thérapeutiques, une révision portant spécifiquement sur le cannabis visant à éliminer les difficultés décrites semble tout à fait envisageable en théorie. Cela impliquerait cependant, en simplifiant, d'abaisser, voire d'annuler les exigences de la politique sanitaire uniquement pour les médicaments contenant le stupéfiant jusqu'ici interdit, le cannabis (c.-à-d. depuis les prescriptions actuelles pour la fabrication jusqu'à la mise sur le marché et pour finir, éventuellement, la publicité). Cependant une telle révision, spécifiquement pour une substance, serait notamment contraire au sens et au but du droit des produits thérapeutiques (qualité, sécurité et efficacité, art. 1 HMG).
- Du point de vue du droit de l'assurance-maladie, les médicaments contenant du cannabis (à savoir, le seul médicament à base de cannabis autorisé à ce jour, le Sativex) n'ont pas été admis dans la LS. L'OFSP peut, sur la base d'une demande appropriée déposée par un titulaire d'autorisation, examiner l'admission dans la LS de médicaments contenant du cannabis. Pour inscrire dans la LS des médicaments contenant du cannabis comme le Sativex alors que les critères de l'efficacité et de l'adéquation, en particulier, ne sont pas remplis, il faudrait créer une base correspondante dans la LAMal, laquelle prévoirait pour ces médicaments des exigences moins strictes concernant ces deux aspects. En effet, l'art. 32, al. 1, LAMal impose que toutes les prestations prises en charge par l'AOS soient efficaces, appropriées et économiques de manière égale. Il serait cependant difficile de justifier cette modification par rapport à d'autres prestations, en particulier à des médicaments, pris en charge.

Pour conclure, il ne semble pas possible de répondre aux objectifs de la motion en procédant à différentes adaptations mineures dans les domaines juridiques concernés. Autoriser des médicaments à base de cannabis pour traiter des pathologies lourdes et les admettre dans la LS impliquerait l'abandon de la preuve d'efficacité comme exigence essentielle du point de vue de la politique sanitaire et du droit des assurances sociales spécifiquement pour le stupéfiant cannabis. Une entaille aussi profonde dans l'ordre juridique porterait atteinte aussi bien à la protection de la santé visée par le droit des produits thérapeutiques (art. 118 Cst. et art. 1 LPTh : garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et *efficaces*) qu'à la solidarité prévue par le droit de l'assurance-maladie (art. 32 LAMal : pour que l'AOS prenne en charge les coûts, les prestations doivent être *efficaces*, appropriées et économiques) et ébranlerait précisément le sens et le but principaux des deux législations. Ordonner une exception spécifique pour une plante ou une substance, qui plus est uniquement et précisément pour le cannabis, un stupéfiant actuellement interdit, et ce sans raison objective, créerait un précédent qui n'est pas souhaitable du point de vue du Conseil fédéral. Eu égard à ce précédent, cette application pourrait alors être réclamée pour tous les autres médicaments.

6.2 Simplification et élargissement de l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation

La deuxième variante permet de répondre dans un sens plus large aux exigences de la motion (accès simplifié et prise en compte de la question du remboursement), étant donné que, eu égard au manque ou à l'insuffisance de preuves scientifiques de l'efficacité, elle crée une solution ne relevant pas de l'autorisation selon le droit des produits thérapeutiques. Les médicaments dispensés d'autorisation jouent déjà un rôle important dans la pratique actuelle concernant l'application médicale du cannabis. Il faudrait simplifier et développer en parallèle ce système alternatif. Il s'agirait primo de permettre l'utilisation médicale de médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation sans obstacles administratifs majeurs (« accès »), secundo de remédier à l'absence de preuves grâce à la collecte de données scientifiques pertinentes (études menées en parallèle) et tertio de régler, au moins à moyen terme, le problème fréquent du manque de prise en charge des coûts (« remboursement »). Le premier aspect

est au cœur de la démarche adoptée par différents États compte tenu de la situation actuelle de la recherche et du développement dans le domaine des médicaments à base de cannabis (voir chap. 5). Ainsi, ces pays ont récemment mis en place des systèmes parallèles pour rendre le cannabis accessible à des fins médicales, en dépit de l'absence des preuves scientifiques de l'efficacité nécessaires notamment en vue d'une autorisation selon le droit des produits thérapeutiques. Les deux autres aspects, concernant la collecte de données relatives à l'efficacité et la prise en charge par l'AOS, sont notamment prévus par le cadre juridique allemand en vigueur (voir chap. 5.3).

À ce stade, il est possible d'une part de nommer les instruments législatifs appropriés et d'autre part d'évoquer de manière abstraite les bases et les limites matérielles qui devront être prises en compte dans le cadre de travaux approfondis. Le présent rapport n'avait pas pour objet d'élaborer un concept normatif, le travail d'élaboration approfondi sera effectué dans le cadre d'un éventuel futur projet législatif. Un tel projet pourrait prendre l'une de ces deux formes :

- un acte modificateur unique prévoyant les modifications nécessaires et étroitement liées du point de vue matériel des actes applicables, notamment dans les domaines du droit des stupéfiants, du droit des produits thérapeutiques et du droit de l'assurance-maladie, en vue d'atteindre l'objectif souhaité (conformément au modèle allemand de l'acte « Cannabis als Medizin », en tant que « loi modifiant les dispositions du droit des stupéfiants et d'autres réglementations ») ;
- une nouvelle loi réglant matériellement les questions pertinentes pour la réalisation de l'objectif souhaité (conformément au modèle canadien du « Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales »).

La levée de l'interdiction de mise dans le commerce décrite précédemment constitue la base de la mise en œuvre de ces deux variantes. Dans le cadre d'un tel projet législatif, il conviendrait par ailleurs de définir les formes pharmaceutiques (fleurs, extraits, teintures, huiles, etc.) devant devenir commercialisables et de fixer les conditions d'autorisation relatives à une éventuelle culture de matières premières en Suisse. Enfin, il faudrait examiner la possibilité d'une prise en charge au moins partielle des coûts de ces médicaments par l'AOS ou un autre financement.

Il conviendrait d'identifier dans un premier temps les nouvelles règles qui encadreront la simplification de l'accès aux médicaments à base de cannabis et le remboursement de ces derniers du fait de la révision ordinaire de la LPT^h adoptée par le Parlement le 18 mars 2016 et notamment des adaptations du droit d'exécution afférentes qui sont en cours (entrée en vigueur prévue le 1er janvier 2019):

En cas de levée de l'interdiction de mise dans le commerce en vertu du droit des stupéfiants, les modifications actuellement prévues au niveau du droit des produits thérapeutiques créent dans certaines circonstances de nouvelles possibilités permettant d'utiliser des principes actifs extraits du cannabis dans la fabrication de formules magistrales dispensées d'autorisation. Ainsi, dans le cadre de la révision, la liste des principes actifs autorisés doit aussi être étendue pour ces dernières (actuel art. 19d Oméd). Ces modifications pourraient également être applicables pour une utilisation ultérieure des principes actifs extraits du cannabis. Cependant, ce sont les futures interprétations et pratiques des autorités cantonales d'exécution de la LPT^h qui détermineront au bout du compte si cela s'avère exact et, le cas échéant, dans quelle mesure. Une légalisation des principes actifs extraits du cannabis du point de vue des produits thérapeutiques pour les formules magistrales dispensées d'autorisation permettra à son tour une admission dans la liste LMT par l'OFSP pour autant que les conditions prévues par le droit de l'assurance-maladie soient remplies. La LMT énumère les produits et les substances actives et auxiliaires employés pour la prescription magistrale ainsi que leur tarif (incluant aussi les prestations des pharmaciens), qui servent de base pour une prise en charge par l'AOS. Le fait que des principes actifs extraits du cannabis puissent à l'avenir être admis sur demande dans la LMT en cas d'autorisation de mise dans le commerce en vertu du droit des stupéfiants et d'admissibilité du point de vue du droit des produits thérapeutiques dépend concrètement, quant à lui, de la conformité du principe actif en question aux exigences en termes d'efficacité, d'adéquation et d'économicité.

Du fait de l'insuffisance des preuves concernant l'efficacité, un remboursement intégral des médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation doit être examiné de manière critique. Deux approches sont donc envisageables à cet égard :

- Des études systématiques menées en parallèle permettent d'obtenir des données probantes propres à servir de base pour une future prise en charge par l'AOS (ou une autre source de financement publique).
- Le remboursement par l'AOS (ou une autre source de financement) pour certaines formes pharmaceutiques et indications est introduit à l'essai et évalué au terme d'un délai défini en vue de former une décision définitive concernant la prise en charge.

Dans les deux variantes, des études systématiques menées en parallèle revêtent une importance capitale dans l'élargissement ciblé des connaissances relatives à l'efficacité des médicaments à base de cannabis. Dans le premier cas, il s'agit d'obtenir tout d'abord les données nécessaires avant de prendre des décisions sur une éventuelle prise en charge de certaines formes pharmaceutiques et indications. À noter que dans ce cas de figure, les critères de l'efficacité, de l'adéquation et de l'économicité doivent s'appliquer de manière analogue.

Dans le second cas, la légitimité de la prise en charge est examinée ex post, bien qu'il soit possible également d'évaluer en parallèle les effets du remboursement en lui-même. Cette variante équivaldrait à une législation expérimentale, dans laquelle, à titre d'essai, le remboursement d'applications médicales du cannabis pour certaines pathologies ne serait plus réglé par le droit des produits thérapeutiques ni par le droit de l'assurance-maladie. Pendant la durée de validité limitée, il serait possible de recueillir des expériences pratiques et des connaissances puis d'évaluer l'efficacité de la réglementation. L'objectif serait d'acquérir suffisamment de données sur l'efficacité des médicaments à base de cannabis pour statuer sur un financement définitif.

7 Résumé du Conseil fédéral

Le présent rapport s'articule autour des deux objectifs de la motion acceptée :

- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelles circonstances, les fleurs de cannabis peuvent être utilisées à des fins médicales comme alternative à la teinture de cannabis ou aux cannabinoïdes de synthèse. Il s'agit ainsi de déterminer s'il est envisageable d'*autoriser des médicaments à base de cannabis* pour traiter certaines pathologies lourdes ;
- un examen visant à déterminer si, et le cas échéant dans quelle mesure, ces médicaments pourraient être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS) ou si un autre mode de financement pourrait être mis en place.

Le rapport montre que les objectifs de la motion concernent les champs d'application de trois domaines juridiques : le droit des stupéfiants, le droit des produits thérapeutiques et le droit de l'assurance-maladie. Dans le domaine du droit des stupéfiants, l'interdiction légale des stupéfiants ayant des effets de type cannabique exclut précisément une utilisation médicale dans le cadre du système d'autorisation et de contrôle prévu par le droit des stupéfiants (interdiction de mise dans le commerce, art. 8, al. 1, let. d, LStup).

Bien que le législateur reconnaisse depuis 2006 (avec une mise en vigueur depuis 2011) une utilité médicale limitée du cannabis et qu'il ait étendu le système d'autorisations exceptionnelles à cette substance, l'interdiction légale de commercialisation n'a pas été levée. Il en est résulté une certaine contradiction dans la systématique de la loi dans la mesure où, dans des cas exceptionnels, celle-ci autorise l'utilisation médicale du cannabis, alors qu'il reste un « stupéfiant interdit », en tant que « stupéfiant soumis à contrôle » (« substances soumises à contrôle qui sont prohibées », art. 3, al. 2, let. d, OCS-tup).

Si le système des autorisations exceptionnelles est désormais bien établi, il est complexe pour toutes les parties impliquées et se heurte à des limites sur les plans aussi bien pratiques que juridiques. Les chiffres actuels, 9177 autorisations accordées en cinq ans, avec une tendance à la hausse, ne correspondent plus au caractère exceptionnel au sens de la loi sur les stupéfiants. Les patients peuvent se procurer du cannabis en vue d'une utilisation médicale de différentes manières, soit au moyen d'une prescription médicale et d'une autorisation exceptionnelle, soit par des voies illégales à des fins d'« automédication ».

Le présent rapport du Conseil fédéral reconnaît l'intérêt public et politique d'un accès facilité aux médicaments à base de cannabis. Il est établi que certaines personnes ayant des douleurs chroniques, des nausées et des vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses, ou des spasmes liés à une sclérose en plaques répondent bien à un traitement effectué avec un médicament à base de cannabis. Le présent rapport note néanmoins une certaine contradiction entre l'état actuel des connaissances scientifiques et les représentations au sein de l'opinion publique quant à l'efficacité de l'application médicale du cannabis, ce qui est notamment dû au manque de travaux de recherche dans ce domaine.

Le Conseil fédéral rejette fermement l'idée d'abaisser les exigences applicables en vertu du droit des produits thérapeutiques et de celui de l'assurance-maladie spécifiquement pour les médicaments à base de cannabis en vue de permettre une autorisation et une prise en charge par l'AOS. Une telle mesure constituerait une entaille profonde dans la réglementation en vigueur pour une substance spécifique. Un démantèlement de la sorte dénaturerait en effet l'essence même de ces deux législations, à savoir la protection de la santé visée par le droit des produits thérapeutiques (art. 118 Cst. et art. 1 LPT_h : garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces) et la solidarité prévue par le droit de l'assurance-maladie (art. 32 LAMal : pour que l'AOS prenne en charge les coûts, les prestations doivent être efficaces, appropriées et économiques) et ébranlerait précisément le sens et le but principaux des deux législations. Le Conseil fédéral estime qu'ordonner cette exception, et ce sans raison objective, créerait un précédent qui n'est pas souhaitable.

Dans ce contexte, le Conseil fédéral est d'avis qu'un changement de système dans un cadre clairement

défini est souhaitable en ce qui concerne l'application médicale du cannabis. Les résultats provisoires d'une évaluation externe sur l'exécution de la loi sur les stupéfiants par l'OFSP et notamment sur le système d'autorisations exceptionnelles pour l'application médicale limitée du cannabis confirment également que les bases juridiques ne sont plus appropriées et doivent être révisées.

Le Conseil fédéral charge par conséquent le DFI de simplifier et d'élargir l'accès aux médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation. Un projet de consultation doit lui être soumis d'ici mi-2019, lequel contiendra les éléments-clés suivants :

1. une levée de l'interdiction de commercialisation pour les stupéfiants ayant des effets de type cannabique et une levée du système d'autorisations exceptionnelles pour le cannabis dans le droit des stupéfiants ainsi qu'une modification du système de contrôle en tenant compte des obligations découlant du droit international ;
2. si nécessaire, des adaptations juridiques supplémentaires pour simplifier et élargir les activités en lien avec les médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation ;
3. la création des conditions juridiques d'une collecte systématique de données permettant de mener en parallèle des études ciblées sur l'obtention de données factuelles.

Par ailleurs, le Conseil fédéral mandate le DFI d'examiner la prise en charge des médicaments à base de cannabis dispensés d'autorisation par l'assurance obligatoire des soins (AOS) ou par une source de financement alternative. Il convient à cet effet d'analyser de manière plus approfondie les conditions et les modalités d'un éventuel futur financement.