

Høringsnotat – Høring over udkast til vejledning om optag af dansk fremstillede cannabisprodukter i forsøgsordningen

Lægemiddelstyrelsen har modtaget høringssvar med bemærkninger til udkastet fra Medican A/S, Medicinsk Cannabis Industri (MCI), Scanleaf ApS og Aurora Nordic Cannabis A/S.

Bemærkning n vedrører:	Bemærkning	Begrundelse for bemærkning	Bemærkning n er fremsat af:	Lægemiddelstyrelsens kommentar
Generelt	Først og fremmest finder Medican A/S, at det er rigtigt godt, at der nu kommer en vejledning for optagelsen af produkter fremstillet i Danmark af dansk dyrket cannabis.	Medican A/S mener, at vejledningen i det store hele er detaljeret og nem at følge.	Medican A/S	Taget til efterretning
Generelt	Aurora Nordic Cannabis A/S takker for muligheden for at afgive bemærkninger til udkastet.	Vi finder overordnet set, at vejledningsudkastet på en lang række punkter giver gode praktiske anvisninger for, hvilke krav der skal opfyldes for at få et cannabisprodukt optaget på Lægemiddelstyrelsens liste over cannabisudgangsprodukter og cannabismelleprodukter, som er omfattet af forsøgsordningen med medicinsk cannabis.	Aurora Nordic Cannabis A/S	Taget til efterretning
Generelt	MCI-takker Lægemiddelstyrelsen for muligheden for at afgive et høringssvar. MCI hilser LMST's initiativ meget velkomment og kvitterer for vejledningen, som MCI opfatter som et markant fremskridt.	Kan vejledningen lede til signifikant kortere sagsbehandlingstider og betydeligt færre mangelbreve vil meget være opnået. Både for industrien og for lægemiddelmyndigheden.	MCI	Taget til efterretning
Generelt	I vejledningen anvendes begreberne <u>Faktorisering</u> og <u>Standardisering</u> .		Medican A/S	Begge danske termer, "faktorisering" og "standardisering" er defineret i vejledningens bilag 1; Definitioner.

	<p>Medican A/S beder om en forklaring på sammenhængen med de engelske begreber Standardisation og Quantification, som blandt andet anvendes i "18 January 2022, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/20051 Rev. 3, Guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products" og "11 March 2010, EMA/HMPC/CHMP/CVM P/287539/2005 Rev.1, Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products".</p>			<p>Lægemiddelstyrelsen finder det ikke relevant herudover at angive og forklare de engelske termer "standardisation" og "quantification" (anvendt for plantelægemidler) i den danske vejledning for medicinsk cannabis.</p>
<p>Generelt</p>	<p>Sagsbehandlingstider hos Lægemiddelstyrelsen for ansøgninger om produktoptagelse for medicinsk cannabis er i praksis alt for lange – og meget længere end angivet på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.</p> <p>Det må ikke tage fx 23 måneder at behandle en ansøgning om godkendelse af et dansk produceret olieprodukt.</p>	<p>Det medfører problemer med at få produkter på markedet til patienter.</p> <p>Rent ressourcemæssigt lægger en så lang sagsbehandlingstid et dræn ind, som udgør en eksistentiel trussel mod den danske medicinske cannabisindustri konkurrenceevne.</p>	<p>MCI og Scanleaf ApS</p>	<p>Lægemiddelstyrelsens erfaringer under forsøgsordningen har vist, at vurderingen af ansøgninger for produkter fremstillet i Danmark af dansk dyrket cannabis er kompleks, og at der er brug for tid til at lave en ordentlig vurdering af det indsendte materiale.</p> <p>For at sikre ensartede sagsbehandlingstider for alle ansøgere, og for at virksomhederne ved, hvad de kan forvente af sagsgangen efter indsendelse af deres ansøgning, har Lægemiddelstyrelsen offentliggjort vores sagsbehandlingstider på vores hjemmeside.</p> <p>De anførte sagsbehandlingstider og overholdelsen af disse er under forudsætning af, at kvaliteten af det indsendte materiale er fyldestgørende og af tilstrækkelig høj kvalitet. Det er endvidere en forudsætning, at virksomheden under proceduren ikke foretager ændringer i ansøgningen og i den medsendte dokumentation, med mindre ændringerne er direkte relaterede til de spørgsmål Lægemiddelstyrelsen har stillet under proceduren.</p> <p>Hvis ansøgningen efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke indeholder de fornødne oplysninger og dokumentation og således ikke er</p>

				<p>fyldestgørende, sendes der et mangelbrev til virksomheden. Sagen og sagsbehandlingstiden sættes ved afsendelse af et mangelbrev i clock stop, mens virksomheden besvarer mangelbrevet. Det bemærkes for god ordens skyld, at der er tale om en cirkulær proces, hvorfor der kan være tale om flere runder med mangelbreve. Således har ansøgningens kvalitet og kvaliteten af besvarelsen af mangelbreve, afgørende betydning for den samlede sagsbehandlingstid.</p>
Generelt	<p>LMST's praksis om, at man kun behandler én produktansøgning ad gangen per producent bør diskuteres og blødes op.</p> <p>Reglen giver god mening i forbindelse med den første produktansøgning, som en virksomhed indsender. Har virksomheden imidlertid først fået godkendt et danskproduceret produkt, bør flere samtidige ansøgninger efterfølgende kunne behandles.</p>	<p>Dette vil ikke alene være til gavn for danske patienters adgang til relevante produkter. Det vil også medvirke til, at der kommer en øget konkurrence på det danske marked. Ligeledes til gavn for patienterne. Endelig vil flere samtidige produktansøgninger øge muligheden for, at virksomhederne hurtigere kan anvende deres danske produktgodkendelser som trædesten i forbindelse med registrering af produkter i andre lande.</p>	MCI og Scanleaf ApS	<p>Hvis der modtages flere ansøgninger fra samme ansøger, påbegynder Lægemiddelstyrelsen ikke vurderingen af disse nye ansøgninger, før den initiale sag er færdigbehandlet. Denne praksis skal tilsikre, at ansøger får lejlighed til at opdatere og tilrette eventuelle fejl og mangler i de nye ansøgninger, som erfares under den forudgående sagsbehandling. Praksissen fremgår på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.</p> <p>Der kan dog afviges fra denne praksis i særlige tilfælde efter en konkret vurdering af Lægemiddelstyrelsen.</p>
Generelt	<p>MCI håber, at den nye vejledning, med tilhørende ansøgningsskema, indvarsler en ny og smidigere administration af produktgodkendelser under forsøgsordningen og et langt bedre samarbejde mellem producenter og myndigheder. Et samarbejde som efter MCI's opfattelse ikke bør begrænse sig til det rent regulatoriske men også bør inkludere kliniske behandlingsvejledninger, systematisk dataindsamling og egentlig forskning. Danmarks position som storekøber af medicinsk cannabis kan hverken fastholdes eller styrkes uden et langsigtet og tillidsfuldt samarbejde mellem industri og myndigheder.</p>		MCI	<p>Lægemiddelstyrelsen er enig med MCI i, at et godt og tillidsfuldt samarbejde mellem industri og myndigheder er afgørende, ved behandlingen af ansøgninger om optag af dansk dyrkede produkter i forsøgsordningen for medicinsk cannabis.</p>

<p>Generelt</p>	<p>Lægemiddelstyrelsen stiller særdeles udvidede krav i forhold til andre europæiske lande, som ellers er kendt for streng overholdelse af GMP og andre krav - f.eks. Tyskland. Danmark er et meget lille marked, og der er grænser for hvor store ekstra omkostninger – i forhold til andre lande – der kan pålægges firmaerne i Danmark.</p> <p>Grundlæggende efterspørges de samme informationer fra myndighederne ved optagelse i produkter i Danmark og Tyskland. Forskelle er dog, at de tyske myndigheder er tilfredse med information på et overordnet plan, mens Danmark går dybt ned i detaljerne. Det er bemærkelsesværdigt, at der er så stor en forskel på sagsbehandlingen i Tyskland og Danmark. Dette er normalt ikke tilfældet for tilsvarende og egentlige lægemidler, der ansøges om i Tyskland og Danmark. Her ser vi en væsentlig større ensartethed i detaljeringsgraden af sagsbehandlingen blandt Tyskland og Danmark. Noget tyder på, at de tyske myndigheder har en udvidet forståelse for, at cannabisprodukter er naturprodukter. Da der ikke foretages kliniske forsøg bag de enkelte cannabisprodukter, kan der argumenteres for, at der ikke bør gælde samme detaljegrade i ansøgningerne. Desuden er medicinsk cannabis naturprodukter, som jo er mere varierende - jævnfør deres oprindelse - end kemisk-fremstillede lægemidler.</p> <p>Det anerkendes at lovgivning er forskellig fra Tyskland til Danmark. Man bør dog stille spørgsmålet om, at hvis de meget respekterede tyske lægemiddelmyndigheder mener, at et produkt er godt nok til tyske patienter, er produktet så også godt nok til danske patienter</p>	<p>I punkterne nedenfor sammenlignes produktoptagelseskravene i Tyskland og Danmark.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der kræves i Tyskland en forholdsmæssigt overordnet procesbeskrivelse og procesdiagram. I Danmark dykkes der ned i meget små detaljer for både procesbeskrivelse og flowdiagram i den konkrete gennemgang af produktansøgninger. Der henvises til punkt 3.N.1 og 3.N.15 i vejledningen. Behovet for en detaljeret granskning af fremstillingsprocesserne fra assessorerne hos Lægemiddelstyrelsen, kan forekomme unødvendig, da faciliteterne og de tilhørende processer allerede er inspiceret og godkendt af GMP-inspektørerne hos Lægemiddelstyrelsen eller andre landes lægemiddelagenturer, hvis GMP-inspektioner er gensidigt anerkendte. 2. I Tyskland er det tilstrækkeligt med oplysningen om at producenten bruger en Ph.Eur. råvare. I Danmark stilles der ofte detaljerede spørgsmål til Ph.Eur. råvarer. Det kan forekomme unødvendigt at granske råvaredetaljer, når de allerede er godkendt af den europæiske farmakopekommission. 3. Tyskland er tilfreds med konkluderende dokumentation, hvorimod Lægemiddelstyrelsen i meget høj grad beder om bagvedliggende data – som f.eks. TLC-plader. Dette giver anledning til en tungere sagsbehandling som potentielt kan lettes. Ansøgere om optagelse af danskproducerede 	<p>Scanleaf ApS</p>	<p>Området for medicinsk cannabis er ikke harmoniseret i EU. Det vil sige at fastsættelse af regler om dyrkning, anvendelse, markedsføring m.m. af medicinsk cannabis er et nationalt anliggende.</p> <p>Virksomheder kan derfor opleve, at regler om medicinsk cannabis er forskellige fra medlemsstat til medlemsstat.</p> <p>De danske regler om medicinsk cannabis er vedtaget af Folketinget og ved fastsættelse af reglerne er der bl.a. taget hensyn til patientsikkerheden. I forbindelse med en ansøgning om produktoptag er dokumentation for kvaliteten af det specifikke produkt samt øvrige regulatoriske krav nødvendig for at sikre patientsikkerheden.</p> <p>Lægemiddelstyrelsen er ikke bekendt med de specifikke krav, som tyske myndigheder stiller til produkterne eller virksomhederne ved import eller fremstilling af medicinsk cannabis.</p>
-----------------	--	---	---------------------	---

		<p>produkter, er allerede godkendt af Lægemiddelstyrelsen til fremstilling. Desuden eksisterer der i forvejen et krav om at analysemetoderne skal valideres. På den baggrund bør det overvejes om en detaljeret granskning er nødvendig.</p> <p>4. Vi har ikke set spørgsmål til doseringsudstyr fra Tyskland, når der anvendes almindeligt anerkendte medicinmål. Hvorimod Lægemiddelstyrelsen har efterspurgt undersøgelser af doseringsnøjagtigheden på helt almindeligt anvendte doseringspipetter. Det forekommer unødigt at stille spørgsmål til doseringsudstyr, der allerede er bredt anerkendt og anvendes til lægemidler og som er testet af leverandøren.</p> <p>5. I Tyskland lægges vægten på kvaliteten af slutproduktet. Hvor man i Danmark gransker detaljerne vedr. mellemtrins produkter og udgangsprodukter. Dette kræves på trods af at mellemtrins produkter ikke anvendes direkte af patienten. Der bør naturligvis laves specifikationer for mellemtrins produkter og udgangsprodukter. Fokus bør dog lægges på kvaliteten af det endelige produkt som skal anvendes af patienten.</p> <p>6. I Danmark er der mange kommentarer til hvordan analyseresultater afleveres – selvom det er helt uden praktisk betydning, når analyseresultaterne er meget langt fra grænserne. Dette krav stilles ikke i Tyskland.</p>		
--	--	--	--	--

Generelt	For fremstillingen af ekstrakter stilles der gennem hele vejledningen udvidede krav til mellemtrin inden produktet formuleres og fyldes. Den videnskabelig begrundelse for at de udvidede krav kan anfægtes, da ekstraktet blot er et mellemtrin i processen – og der jo bl.a. anvendes standardisering og faktorering af disse tidlige trin.	I stedet bør man fokusere på slutproduktet og hvorvidt specifikationen af det endelige produkt lever op til de definerede grænser og krav.	Scanleaf ApS	Lægemiddelstyrelsen er enig i, at kvaliteten af slutproduktet er vigtig. Udover analyse af mellemproduktet, sikres dette ved dokumenteret kvalitet af de indgående råvarer og mellemliggende trin, jf. §10 i bekendtgørelse nr. 2539 af 14. december 2021 om cannabisbulk og cannabisudgangsprodukter.
Side 3 i udkastet	I vejledningen angives på side 3, at man ikke må lave andre ændringer end det Lægemiddelstyrelsens spørgsmål giver anledning til. Dette er ikke realistisk indenfor de meget lange sagsbehandlingstider.	Da industrien for medicinsk cannabis er ny og i konstant udvikling og forbedring, bør forbedringer kunne inkluderes i ansøgninger. For de fleste producenter er målet at afsætte det samme produkt til flere lande. Ellers er det ikke økonomisk rentabelt. Konsekvensen er desværre at det udelukker muligheden for optagelse af produkter i Danmark.	Scanleaf ApS	<p>For at effektivisere sagsbehandlingen og begrænse sagsbehandlingstiden for en ansøgning om produktoptag er det essentielt, at en ansøgning først indsendes, når produktet og den tilhørende dokumentation er færdigudviklet.</p> <p>Ændringer, som ansøger ønsker introduceret undervejs i ansøgningsproceduren, og som ikke udspringer af spørgsmål, der er stillet i Lægemiddelstyrelsens mangelbreve (fx skift i analysemetode eller hjælpestoffer) ønskes derfor i stedet for indsendt som ændringsanmodninger efter optag af produktet.</p> <p>I særlige tilfælde vil ændringer dog kunne introduceres under ansøgningsproceduren (fx ændring af analyselaboratorium eller holdbarhed). Dog skal det være tydeligt og velargumenteret hvilke ændringer der ønskes introduceret og der vil være tale om en konkret vurdering af de introducere ændringer.</p>
Afsnit 2 og 3 i udkastet	En del af de oplysninger som kræves i afsnit 3 "Oplysninger om cannabisudgangsproduktet", er de samme som allerede kræves i afsnit 2 "Oplysninger om cannabismellemproduktet".	Dette kan være relevant når der er tale om importerede produkter, hvor cannabisudgangsproduktet forhandles som sådan til patienten i hjemlandet. I dette tilfælde gælder det kun danskfremstillede udgangsprodukter, som udgør en mellemvare der venter på at blive etiketteret. En del af oplysningerne i afsnit 3 er det irrelevant at medtage separat, da de allerede i	Scanleaf ApS	<p>I mange tilfælde vil oplysninger og dokumentation for cannabismellemproduktet og cannabisudgangsproduktet være de samme eller gå igen, især hvis fremstiller af udgangs- og mellemproduktet er den samme.</p> <p>Men der findes oplysninger som ikke er de samme for cannabis udgangs- og mellemproduktet, og Lægemiddelstyrelsen finder det derfor nødvendigt at medtage både afsnit 2 og 3 i vejledningen.</p>

		behandlet i afsnit 2 – og nødvendigvis må være ens for produkter fremstillet i Danmark.		<p>Det kan især være relevant i tilfælde, hvor fremstiller af mellemprodukt og udgangsprodukt ikke er den samme virksomhed.</p> <p>Lægemiddelstyrelsen har i vejledningsteksten under afsnit 3 tilføjet sætningen ”Hvis fremstiller af mellemprodukt og udgangsprodukt er den samme virksomhed kan der i relevante punkter blot henvises til pkt. 2.”</p>
Afsnit 2.A og 3.A	Punkt 2.A og 3.A. stiller krav om at udgangsproduktet skal navngives som mellemproduktet, hvilket virker unødvendigt.	Det er relevant for importerede cannabis produkter, da udgangsproduktet er på markedet i et andet land. For danskfremstillede produkter er udgangsproduktet blot et mellemtrin internt hos fremstilleren. Fremstilleren vil ofte anvende samme udgangsprodukt til eksport. Kravet til navnet kan utilsigtet ende med at tvinge fremstilleren til at lave særlige udgangsproduktspecifikationer for Danmark. Dette medfører at der specifikt skal produceres til Danmark fremfor både til eksport og Danmark. Det ville være langt mere hensigtsmæssigt at fremstilleren kan tage en mindre delmængde af et udgangsprodukt med et generisk navn og allokere en pakning til Danmark. Løsningen er derfor at undlade at stille krav til udgangsprodukters navne.	Scanleaf ApS	Lægemiddelstyrelsen kan henvise til § 48 i lov nr. 1668 af 26. december 2017, om forsøgsordning med medicinsk cannabis og om ordning for dyrkning, fremstilling m.v. af medicinsk cannabis, med senere ændringer, samt § 21, stk. 2 i bekendtgørelse om cannabismellemprodukter, hvoraf de beskrevne krav til navngivning af cannabismellemproduktet og cannabislutproduktet fremgår.
Afsnit 2.D: Deklaration side 8 og side 9	I afsnit 2.D er angivet forskellige eksempler på deklarerationer. Efter disse eksempler er angivet, at ”Alle hjælpestoffer angives kvantitativt”. Medican A/S finder, at et vil være		Medican A/S	Taget til efterretning. Eksempel er tilføjet i vejledningen.

	hensigtsmæssigt, hvis hjælpestofferne angives i eksemplerne – eller der anføres min. et eksempel på en fuld deklaration.			
Afsnit 2.D	<p>Blomster, som videreforarbejdes til ekstrakt, skal overholde en specifikation for indholdet af THC og CBD. Dette krav ønsker MCI fjernet under henvisning til, at det er uden betydning. Det eneste som bør betyde noget, er indholdet af hhv. THC og CBD, som findes i den standardiserede slutekstrakt.</p> <p>Vi opfordrer derfor LMST til at frafalde kravet om, at opgøre hvor mange gram blødt ekstrakt, som er anvendt til fremstilling af én flaske ekstrakt. Jf. ovenstående er det, efter vores opfattelse, uvæsentligt og alene et procesmål.</p>		MCI	<p>Kontrol af udgangsmaterialer og mellemliggende trin er med til at sikre, at mellemproduktet, som fremstilles ud fra disse, opfylder en tilfredsstillende kvalitet.</p> <p>Retningslinjerne for deklaration af medicinsk cannabis er fastsat i lighed med retningslinjerne for plantelægemidler, dvs. opfyldelse af EMA "Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products", jf. §7, stk. 1, nr. 2 i bekendtgørelse nr. 2521 om mærkning m.m. af canabismellemprodukter.</p> <p>Lægemiddelstyrelsen ser derfor ikke behov for at ændre vejledningen på disse punkter.</p>
Afsnit 2.D og 3.N.4	I forlængelse af det i boksen ovenfor anførte, beder vi LMST overveje kravet om, at indgangsmateriale (cannabis droge) skal leve op til DLS-monografiens krav til assay og mikrobiologi. Det er vores opfattelse, at disse krav er unødvendige og ligger udenfor, hvad der forventes af materiale til fremstilling af droger, der skal videreforarbejdes. I dette tilfælde anvendes indgangsmaterialet ikke direkte af patienten, men udgør råmaterialet for fremstilling af ekstraktet. Drogen videreforarbejdes til ekstrakt og standardiseres. Det er naturligt, at der er klare specifikationer for indgangsmaterialet, men disse bør ikke være skærpede, jf. DLS-monografien.		MCI	<p>Kontrol af udgangsmaterialer og mellemliggende trin er med til at sikre, at mellemproduktet, som fremstilles ud fra disse, opfylder en tilfredsstillende kvalitet.</p> <p>Hvis udgangsmaterialet er tørret cannabisblomst skal denne, som udgangspunkt, opfylde DLS-monografien, med mindre det kan retfærdiggøres, at monografien ikke er velegnet til det pågældende produkt. I sidstnævnte tilfælde skal der etableres en passende intern specifikation. Dette er præciseret i vejledningens afsnit 3.N.4.</p>
Afsnit 2.D og 3.N.8	Det fremgår i udkastet til vejledningen, at deklarationen for drogen/drogetilberedningen i begge tilfælde skal angives og beregnes som total-THC (dvs. summen af THC ((-)-delta-9-trans-	Følgende scenarie kan opstå: En patient indtager et ekstrakt med en vis total-THC-deklaration. Ekstraktet er ikke decarboxyleret, hvormed indholdet	Aurora Nordic Cannabis A/S	Lægemiddelstyrelsen anerkender Auroras betragtninger og er klar over, at produkterne vil indeholde virksomme bestanddele af varierende grad af decarboxylerede cannabinoider og derved

	<p>tetrahydrocannabinol (dronabinol)) og THCA ((-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol-syre)) og total-CBD (dvs. summen af CBD (cannabidiol) og CBDA (cannabidiolsyre)).</p> <p>Aurora Nordic Cannabis A/S anerkender, at total-THC og total-CBD beregnes for en droge eller en drogetilberedning i tilfælde af en pulveriseret droge.</p> <p>I begge tilfælde skal cannabisproduktet varmetilberedes af patienten før administrering, enten i form af brygning af te eller fordampes vha. passende medicinsk udstyr ("vaporizer"). En varmpåvirkning er essentiel for at opnå farmakologisk effekt af de aktive indholdsstoffer, idet syregruppen fjernes fra THCA og CBDA ved en decarboxyleringsproces, således THC og CBD dannes. THCA og CBDA har ikke tilstrækkelig bindingsaffinitet overfor bl.a. de endocannabinoidreceptorer (CB1 og CB2), som betragtes væsentlige for den farmakologiske virkning, hvilket THC og CBD derimod har.</p> <p>For cannabisprodukter der udgøres af en drogetilberedning i form af et standardiseret ekstrakt, som patienten administrerer uden forudgående tilberedning (opvarmning), er det således essentielt, at ekstraktet på forhånd er decarboxyleret. Under pkt. 3.N.8 angives der "... , evt. decarboxylering, ...", når ansøger skal beskrive fremstillingsprocessen af drogetilberedningen. Aurora Nordic Cannabis A/S mener, at der bør udspecificeres et krav om, at cannabisproduktet skal decarboxyleres såfremt det skal indtages uden forudgående tilberedning.</p>	<p>hovedsageligt udgøres af THCA, men dette fremgår ikke af deklARATIONEN. Hvis patienten senere skifter til et ekstrakt med samme total-THC-deklARATION fra en anden fremstiller, hvor ekstraktet er decarboxyleret, hvormed indholdet hovedsageligt er THC, er der risiko for THC-overdosering.</p> <p>Derfor mener Aurora Nordic Cannabis A/S, at deklARATIONEN for ekstrakter skal angives som mængden af THC og CBD, mens total-THC og total-CBD fortsat angives og beregnes for ikke decarboxylerede cannabisprodukter. Denne differentiering vil højne sikkerheden for patienterne og gøre det sikkert at skifte mellem ekstrakter med samme THC- og CBD-indhold. Ligeledes vil en sådan differentiering være i tråd med de gældende tyske monografier (DAB, Deutsches Arzneibuch) for hhv. cannabisblomst og standardiseret cannabisekstrakt, hvor bestemmelse af procentvis indhold af THC og CBD beregnes på forskellig vis, idet total-THC og total-CBD beregnes for cannabisblomst og for standardiseret cannabisekstrakt angives mængden af THC og CBD. DAB anses for at være en egnet national monografi, idet endnu ingen monografi for cannabisekstrakt er optaget i Ph.Eur.</p>		<p>forskellige forhold mellem syreformer og neutrale former. Dette vil dog gælde for både ubehandlede droger og drogetilberedninger, idet decarboxyleringsgraden forventes at afhænge af bl.a. metoden til te brygning, metoden til fremstilling af inhalationsdamp samt holdbarheden af produktet (der kan forekomme gradvis decarboxylering hen gennem opbevaringen; før og efter åbning af emballagen).</p> <p>En deklARATION af THC og CBD i stedet for total-THC og total-CBD ville således ikke afspejle den sande mængde af THC og CBD, som patienten indtager ved enhver dosering af produktet.</p> <p>Lægemiddelstyrelsen finder det derfor ikke optimalt at fastsætte restriktioner for hel eller delvis decarboxylering eller at ændre retningslinjerne for deklARATION.</p>
Afsnit 2.D	I relation til ekstrakter er det efter MCI's opfattelse misvisende at anvende total-CBD og total-THC til deklARATIONEN. CBD og THC bør	CBDA og THCA er ikke biotilgængeligt. Brugen af total-CBD og total-THC på	MCI	Se besvarelse ovenfor.

	være ”fri”, da der ikke sker yderligere decarboxylering ved indtagelse af ekstrakter.	deklaration giver derfor et forkert indtryk af den styrke, der doseres med.		
Afsnit 2.I: Medicinmål side 10	<p>Afsnit 2.I omhandler medicinmål og krav til disse. Her er angivet, at" ... <i>Kun i tilfælde af, at der er tale om et standardmedicinmål i almindeligt apotekssortiment, og dette medicinmål er dokumenteret egnet til det ansøgte produkt, kan det accepteres, at det er apoteket, som udleverer medicinmålet....</i> " og "<i>Uanset om medicinmålet vedlægges ... eller om medicinmålet er et medicinmål i standard apotekssortiment og derfor foreslås at skulle udleveres af apoteket, skal mellemproduktfremstilleren ved ansøgningen om optagelse i forsøgsordningen vedlægge information om det foreslåede anvendte medicinmål samt dokumentation for, at det foreslåede medicinmål er egnet til anvendelse af det specifikke produkt. Der skal derfor vedlægges en tegning/et foto af medicinmålet ... hvilken type og fabrikat, der er tale om, ... oplysning om, hvilket materiale (fx plastpolymer og kvalitet) medicinmålet er lavet af. Der skal endvidere vedlægges dokumentation for ...</i> ".</p> <p>Medican mener, at det ovenfor anførte synes at gå væsentligt længere end lovens intention.</p>	<p>Medican A/S mener, at det skyldes, at der i lovbemærkningerne til lovforslag nr. L 44 fremsat den 7. oktober 2021 i punkt 3.5.1 om Ændring vedrørende medicinmål er anført: "<i>Mellemproduktfremstilleren er forpligtiget til at oplyse om anvendelsesmåde for produktet, herunder om der stilles bestemte krav til brug af medicinmål. Lægemedelstyrelsen offentliggør herefter disse oplysninger. Mellemproduktfremstilleren har dog ikke andre pligter i forhold til at sikre, at der er relevant medicinmål i pakningen for cannabisproduktet, eller at patienterne kan få et egnet medicinmål udleveret.</i>" [Medican's fremhævning]</p>	Medican A/S	<p>Lægemedelstyrelsen kan henvise til § 7a, stk. 5 i lov nr. 1668 af 26. december 2017, om forsøgsordning med medicinsk cannabis og om ordning for dyrkning, fremstilling m.v. af medicinsk cannabis, med senere ændringer, hvoraf det fremgår, at ansøger skal vedlægge dokumentation for, at det foreslåede medicinmål er egnet til anvendelse af det specifikke produkt.</p> <p>Af lovbemærkningerne til lovforslag nr. L 44 fremsat den 7. oktober 2021 i punkt 3.5.2 fremgår følgende: <i>"For at højne patientsikkerheden, sikre en så ensartet dosering som muligt samt sikre patienternes behov for et medicinmål, der passer til det enkelte produkt, finder Sundhedsministeriet det derfor nødvendigt, at der stilles krav om at cannabismellemproduktfremstilleren skal vedlægge et medicinmål i cannabismellemproduktets pakning, hvis et standardmedicinmål i almindeligt apotekssortiment ikke kan anvendes ved doseringen af produktet. Det vedlagte medicinmål skal passe til den specifikke form, administrationsvej og dosering, der er for det pågældende cannabisslutprodukt og skal være egnet til dosering af det specifikke produkt."</i></p> <p>Lægemedelstyrelsen vurderer derfor, at den beskrevne dokumentation i vejledningen, ligger inden for det beskrevne i lovens § 7a.</p> <p>Lægemedelstyrelsen vil desuden påpege, at Medicans citerede tekst fra lovforslaget, vedrørende medicinmål, er klippet ud fra lovforslagets punkt 3.5.1, som omhandler gældende ret for medicinmål på tidspunktet for lovforslagets fremsættelse. Dvs. at der er tale om</p>

				en beskrivelse af retstilstanden før indsættelse af den nuværende § 7a i loven. En retstilstand som man med indsættelsen af § 7a, netop gerne ville ændre.
Afsnit 2.K	MCI opfordrer til, at mærkningen af flydende ekstraktprodukter gøres relevant, således at det ikke kræves at emballagen mærkes med teksten: "Rygning af cannabisproduktet frarådes".		MCI	Lægemiddelstyrelsen fastholder mærkningsteksten "Rygning af cannabisproduktet frarådes" også for flydende ekstrakter, fx cannabis olier. Mærkningen findes også relevant for flydende ekstrakter, selvom rygning ikke er den oplagte administrationsmåde for denne type produkter, idet nogle kan misbruge produkterne fx ved at smøre dem på joint/tobaksprodukter.
Afsnit 2.K	Krav om indsendelse af mock-up med design af etiket/karton inden mærkningens indhold er afklaret med Lægemiddelstyrelsen, pålægger ansøger en unødvendig udgift.	Mock-up bør laves til allersidst.	Scanleaf ApS	Kommentaren tages til efterretning og teksten i vejledningen er tilrettet.
Afsnit 3.N	I vejledningen anføres i 3.N: <i>"Hvis den virksomme bestanddel udgøres af en drogetilberedning fx et ekstrakt (og dermed ikke en droge), skal der udarbejdes og indsendes fuld dokumentation for både den anvendte droge og drogetilberedningen."</i> Der kan sættes spørgsmålstejn ved, hvorvidt det overhovedet er relevant med fuld dokumentation for drogen, når den kun anvendes som et udgangsmateriale.	Det må være tilstrækkeligt at se på parametre der er kritisk for produktets kvalitet. Et tilsvarende krav opleves ikke fra øvrige lande i EU.	Scanleaf ApS	Kontrol af udgangsmaterialer og mellemliggende trin er med til at sikre, at mellemproduktet, som fremstilles ud fra disse, opfylder en tilfredsstillende kvalitet.
Afsnit 3.N.1	Lægemiddelstyrelsen har indført et nyt krav i punkt 3.N.1 om beskrivelse af udviklingsarbejde. I punkt 3.N.1 anføres således: <i>"Der ønskes desuden fremsendt et dokument med beskrivelse af relevant udviklingsarbejde, som er gået forud for indsendelse af ansøgningen, dvs. som giver baggrundsviden og forklaring på den endeligt valgte formulering og fremstillingsmetode for hhv. droge, evt. drogetilberedning, udgangsprodukt og</i>	Cannabisprodukter er naturprodukter med en naturlig variation – og der er ikke kliniske forsøg bag produkterne.	Scanleaf ApS	En kort beskrivelse af og evt. dokumentation for relevant udviklingsarbejde vil give den fornødne baggrundsviden og forståelse af kvaliteten af det ansøgte produkt. Dette er præciseret i vejledningen. Som eksempler på relevante parametre kan nævnes valg af ekstraktionsmiddel og fremstillingsmetode for ekstrakt, og for udgangs-/mellemprodukt; behov for tilsætning af antioxidant, valg af produktform, pakkemateriale

	<p><i>mellemprodukt</i></p> <p>Vi håber, at der i den praktiske sagsbehandling vil være forståelse for, at man ikke bør kræve samme detaljeringsniveau i udviklingsdokumentation til cannabisprodukter som til lægemidler.</p>			og medicinmål ift. tilberedningsmåde, administrationsmåde og forventet dosering.
Afsnit 3.N.2	<p>I punkt 3.N.2 anføres: <i>"For at minimere risikoen for intra-batch-variation og batch-til-batch-variation bør drogen udelukkende fremstilles ved stiklingeformering (dvs. kloning) fra samme hun-moderplante. Oprindelsen og opformering af moderplanten skal således præciseres."</i></p> <p>Det forekommer som et meget specifikt fagligt krav til at kræve stiklingeformering, i stedet for at kræve at risikoen for variation mindskes mest muligt.</p>	Ved mere moderne dyrkningsmetoder kan man på anden vis sikre sig det samme.	Scanleaf ApS	Taget til efterretning. Hvis det kan dokumenteres, at en anden formeringsmetode sikrer ensartet kvalitet af drogen, vil dette kunne accepteres. Teksten i vejledningen afsnit 3.N.2 er tilrettet.
Afsnit 3.N.2 side 16 og afsnit 3.N.8 side 18	<p>Medican A/S mener dog, at der er enkelte steder, hvor vejledningen kan læses, som om der kræves for detaljerede oplysninger. Medican A/S mener at det specielt drejer sig om afsnittene 3.N.2 side 16 og 3.N.8 side 18, hvor det angives, at <i>"Alle trin af fremstillingsprocessen beskrives i detaljer ..."</i>.</p> <p>Medican A/S forudsætter, at det kun er et krav at gennemgå eventuelle kritiske procestrin og at øvrige blot nævnes.</p>	Dels gennemgås processer og procestrin samt procesparametre og kontrol med disse ved Lægemiddelstyrelsens inspektioner dels vil det gøre mulighederne for procesoptimering endog meget vanskelig.	Medican A/S	<p>Kvaliteten skal fastlægges for det enkelte produkt (inkl. fremstillingsmetode for droge og drogetilberedning); selvom fremstilleren besidder en fremstillertilladelse. Det er således præciseret i vejledningen, at alle trin af fremstillingsprocesserne skal beskrives.</p> <p>Det er desuden essentielt, at en ansøgning først indsendes, når produktet og den tilhørende dokumentation er færdigudviklet. Senere ændringer, som ansøger ønsker introduceret, kan indsendes som ændringsanmodninger efter optag af produktet.</p>
Afsnit 3.N.2	<p>MCI beder LMST om frafalde kravet om, at industrien skal retfærdiggøre, at de "organoleptiske egenskaber" ikke ændres ved en dekontaminering af drogen. Vi savner en god forklaring på, hvorfor det at bevare smag/duft/udseende på et medicinsk produkt skulle trumfe en, rent patientsikkerhedsmæssigt, mikrobiologisk kontrol. Vil LMST ikke imødekomme dette ønske, vil vi gerne indgå i</p>		MCI	Ved anvendelse af dekontaminering skal det dokumenteres, at dekontamineringsmetoden ikke ændrer kvaliteten af produktet signifikant (udover en reduktion i kimtal), med mindre andet kan retfærdiggøres. Dette er præciseret i vejledningens afsnit 3.N.2.

	en diskussion af, hvordan organoleptiske egenskaber i praksis kan testes.			Til en vurdering af ændring i de organoleptiske egenskaber er der ikke krav om brug af særlige, validerede metoder.
Afsnit 3.N.2-3.N.7 om Droge	<p>Aurora Nordic Cannabis A/S mener, at kravene til opsætning af specifikationer for droger, der udelukkende anvendes som udgangsmateriale til fremstilling af et standardiseret ekstrakt, skal ændres.</p> <p>Kravet om angivelse af assay for cannabinoider skal udelades i denne type specifikation, da mængden af aktive ingredienser i drogen ikke er væsentlig for opnåelse af den deklarerede mængde i udgangsproduktet fx mundhuledråber.</p>	Et variabelt indhold af cannabinoider i drogen vil resultere i en variabel mængde nativekstrakt, men dette har ingen indflydelse på deklARATIONEN, da ekstraktet efterfølgende standardiseres eller faktoriseres ved justering af ekstraktionsmiddel eller mængden af tilsatte bærestoffer til opnåelse af det deklarerede indhold.	Aurora Nordic Cannabis A/S	Se besvarelsen ovenfor under 2D.
Afsnit 3.N.4 side 17	<p>I afsnit 3.N.4 side 17 er det angivet, at foruden THC, CBD og CDN også "<i>Analyse af øvrige indholdsstoffer (fx terpener og andre cannabinoider) og nedbrydningsprodukter bør overvejes.</i>"</p> <p>Medican A/S vil foreslå, at man specificerer det til "<i>andre relevante indholdsstoffer</i>", da der er så mange andre cannabinoider i cannabis og det vil ikke være relevant at undersøge for alle disse.</p> <p>Samtidig forudsætter Medican, at det er op til firmaerne selv at vurdere hvilke indholdsstoffer, der er relevante.</p>		Medican A/S	Taget til efterretning Teksten i vejledningens afsnit 3.N.4 er tilrettet.
Afsnit 3.N.4	Der stilles i 3.N.4 krav om at droger der anvendes til danskfremstillede produkter som indgangsmateriale (cannabis droge) lever op til DLS-monografien. Dette er bl.a. indenfor grænserne til assay og mikrobiologi. Kravet vurderes at være unødvendigt og udenfor hvad der normalt kan forventes til fremstilling af droger, der skal videreforarbejdes.	I dette tilfælde anvendes indgangsmaterialet ikke direkte af patienten, men udgør et råmateriale i fremstilling af ekstraktet. Drogen videreforarbejdes til ekstrakt og standardiseres. De præcise grænser for drogens indhold har altså ikke videnskabelig betydning. Der sættes naturligvis en specifikation for indgangsmaterialet, men denne bør ikke være med lige så stramme grænser som	Scanleaf ApS	Se besvarelsen ovenfor under 2D.

		for produkter som optages direkte af en patient.		
Generelt 3.N.4 og 3.N.9	Vejledningen beskriver at der kan bruges anden national monografi (DAB) - men der er mange ekstra krav, som ikke er en del af DAB. Det er nærliggende for producenterne at søge inspiration fra EU i sit udviklingsarbejde. F.eks. fra den Tyske monografi for cannabis ekstrakt samt den Europæiske Farmakopé. Dog opleves der i praksis at der stilles væsentlige flere krav end i DAB. Sagsbehandlingen stiller i langt højere grad krav om at producenten selv fastlægger og retfærdiggør sin produktspecifikation. Der tages i mindre grad udgangspunktet i eksisterende krav som kan findes indenfor EU.	De udvidede krav fra Lægemiddelstyrelsen ligner i højere grad kravene til lægemidler end medicinsk cannabiskravene i andre EU-lande. Medicinsk cannabis bør i sagsbehandlingen betragtes som et naturprodukt – hvilket bør differentiere kravene fra kravene til kemiskfremstillede lægemidler. Naturprodukter vil svinge mere i parametre end kemiskfremstillede stoffer, hvilket der syntes at være konsensus om i de øvrige EU-lande. En løsning kunne være at henvise direkte til DAB-monografien i vejledningen da denne allerede finder bredanvendelse indenfor EU. Der skabes hermed en konsensus og harmonisering med den øvrige lande.	Scanleaf ApS	Området for medicinsk cannabis er ikke harmoniseret i EU. Det vil sige, at fastsættelse af regler til bl.a. optag af produkter er et nationalt anliggende. Virksomheder kan derfor opleve, at regler om medicinsk cannabis er forskellige fra medlemsstat til medlemsstat. Jf. besvarelsen ovenfor. Når der senere hen optages monografier for cannabisblomst og cannabisekstrakter i Ph. Eur., vil disse monografier kunne finde anvendelse for produkter optaget i den danske forsøgsordning. Generelt set vil monografier fra andre nationale farmakopéer ligeledes kunne anvendes. Der vil dog altid være tale om en konkret vurdering af mulig egnethed i forhold til det enkelte produkt. Lægemiddelstyrelsen har derfor ikke til hensigt at inkludere en generel accept af den tyske DAB-monografi for cannabisekstrakt i den danske vejledning.
Afsnit 2.D og 3.N.5 og 3.N.9	I punkt 2.D, 3.N.5 og 3.N.9 findes der eksempler på udvidede krav i forhold til eksisterende farmakopemonografier. Det bør overvejes om de pågældende krav er relevante for alle typer cannabisprodukter. Der er to grundlæggende problemer med disse krav: A. Det er ikke relevant for drogetilberedninger, der fremstilles ud fra decarboxyleret udgangsmateriale. B. Disse regler er ikke i overensstemmelse med DAB-monografien. Løsningen kunne være at direkte henvise til DAB-monografien i vejledningen. Derved opnås også	<u>I punkt 2.D</u> i vejledningen anføres: <i>”Mængden af de aktive indholdsstoffer i drogen/drogetilberedningen; dronabinol (THC) og cannabidiol (CBD), angives. Indholdet af THC skal beregnes som total-THC, dvs. summen af THC ((-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (dronabinol)) og THCA ((-)-delta-9-transtetrahydrocannabinol-syre). Indholdet af CBD skal beregnes som total-CBD, dvs. summen af CBD (cannabidiol) og CBDA (cannabidiolsyre).”</i>	Scanleaf ApS	Se besvarelse ovenfor under 2D og 3.N.9

	<p>en harmonisering med et andet lands farmakope-monografi – som er en monografi, som anvendes bredt i Europa.</p>	<p>I punkt <u>3.N.5</u>: ”Beskrivelse af analysemetoder samt valideringer heraf (...). Beskrivelse af analysemetoderne til test af drogen skal foreligge. Indholdet af total-THC beregnes som summen af THC ((-)-delta-9-transtetrahydrocannabinol; dronabinol) og THCA ((-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinolsyre). Indholdet af total-CBD beregnes som summen af CBD (cannabi-diol) og CBDA (cannabidiolsyre).”</p> <p>samt i <u>3.N.9</u>: ” Specifikationen skal indeholde tests for identifikation, udseende, assay af total-THC og total-CBD, CBN,”</p>		
Afsnit 3.N.8	<p>Vejledningen angiver i pkt. 3.N.8 oplysninger der skal indgå i flowdiagram og procesbeskrivelse. Dog beskrives den forventede detaljegrad ikke nærmere. Konkret findes der eksempler fra sagsbehandlingen hvor der blev spurgt ind til hvilke præcise nyttedyr der anvendes ved dyrkning af planter. Det bør overvejes om niveauet for detaljegrad er sat for højt i praksis.</p> <p>Løsningen kunne være at flowdiagram og procesbeskrivelse beskriver fremstillingen overordnet – selvfølgelig med angivelse af de enkelte trin – men uden detaljer som procesparametre, proceskontroller, nyttedyr og batchstørrelse.</p>	<p>Det anføres i 3.N.8 at: ”Alle trin af fremstillingsprocessen beskrives i detaljer, herunder evt. findeling af den anvendte droge, selve ekstraktionen, evt. decarboxylering, opkoncentrering, oprensning og standardisering samt på- fyldning og opbevaring. Procesparametre beskrives for hvert trin. Proceskontroller og batchstørrelse oplyses.”</p> <p>Der bør i sagsbehandlingen tages højde for at producenterne faciliteter og de tilhørende processer allerede har været inspiceret af GMP-inspektørerne hos Lægemiddelstyrelsen.</p>	Scanleaf ApS	<p>Kvaliteten skal fastlægges for det enkelte produkt (inkl. fremstillingsmetode for droge og drogetilberedning); selvom fremstilleren besidder en fremstillertilladelse, jf. vejledningens afsnit 3.N.2 og 3.N.8.</p> <p>Formålet med et flowdiagram er derimod at give det fornødne overblik over kvaliteten af det ansøgte produkt, hvorfor kun overordnede trin skal inkluderes heri, jf. vejledningens afsnit 3.N.1.</p>
Afsnit 3.N.10 og 3.N.19	<p>I 3.N.10 og 3.N.19 anføres: ”De anvendte referencestoffer forventes at være af tilfredsstillende kvalitet. Dette</p>		Scanleaf ApS	<p>Kvaliteten af anvendte referencestoffer kan fx dokumenteres ved indsendelse af analysecertifikater. Dette er præciseret i vejledningen.</p>

	<p><i>kan dokumenteres ved at indsende et analysecertifikat for hvert af de anvendte referencestoffer.”</i></p> <p>Vi anser det ikke som normal praksis, at man skal indsende certifikat for referencestoffer, når der anvendes et myndighedsgodkendt laboratorium.</p>			
Afsnit 3.N.18	<p>Af punkt 3.N.18, vedr. specifikation af udgangsprodukt, fremgår det at: ”der udarbejdes en specifikation for udgangsproduktet. Denne baseres på opfyldelse af de generelle krav til den aktuelle produktform, jf. de generelle monografier for lægemiddelformer i Ph. Eur.; ”Dosage Forms”.</p> <p>Man kan imidlertid ikke aflæse de fortolkninger som LMST anlægger i den praktiske sagsbehandling ud fra vejledningen. I al anden information fra LMST opfattes medicinsk cannabis som et ”herbal medical product” eller ”drogetilberedninger.”</p>	<p>Vi oplever, at uforudsete krav fra LMST kan diskvalificere det udviklingsarbejde, som ligger til grund for konkrete ansøgninger. Producenterne kan dermed blive bragt i en situation, hvor de reelt skal starte forfra med udviklingsarbejdet. Dette gælder ikke mindst i relation til de nødvendige stabilitetsstudier, der skal omgøres for at leve op til kravene i Danmark. Blandt godkendte producenter af medicinsk cannabis opleves det, at LMST’s sagsbehandling i høj grad stiller krav om, at producenten selv fastlægger og retfærdiggør sin produktspecifikation. LMST forekommer i mindre grad at tage udgangspunktet i eksisterende krav, som findes indenfor EU. Det er på den baggrund, vi beder om, at de danske regler i højere grad end nu tilpasses den tyske monografi for cannabissekstrakt samt den Europæiske Farmakopé. Dette vil være en hjælp for industriens udviklingsarbejde.</p>	MCI	<p>Lægemiddelstyrelsen vurderer, at vejledningen er tilstrækkelig uddybet, og at relevante begreber er definerede i vejledningens ”bilag 1 – Definitioner”. Hvor relevant er der henvist til Ph. Eur. og EU guidelines for (plante-)lægemidler, fx EU guidelines for stabilitetsforsøg.</p> <p>Området for medicinsk cannabis er ikke harmoniseret i EU. Det vil sige, at fastsættelse af regler til bl.a. optag af produkter er et nationalt anliggende.</p> <p>Virksomheder kan derfor opleve, at regler om medicinsk cannabis er forskellige fra medlemsstat til medlemsstat, jf. besvarelsen ovenfor.</p>
Afsnit 3.N.18	<p>Det er en forbedring, at de enkelte punkter er gennemgået meget detaljeret med forklaring på, hvordan oplysningerne skal skrives. Problemet opstår når det bliver vanskeligt at gennemskue de fortolkninger Lægemiddelstyrelsen anlægger i den praktiske sagsbehandling ud fra vejledningen.</p>		Scanleaf ApS	Se besvarelse ovenfor under 3.N.18.

	<p>Af øvrige vejledninger og information fra lægemiddelstyrelsen opfattes medicinsk cannabis som et "herbal medical product"/"drogetilberedninger." Modsat fremgår det af 3.N.18 at: <i>Specifikation for udgangsprodukt "Der udarbejdes en specifikation for udgangsproduktet. Denne baseres på opfyldelse af de generelle krav til den aktuelle produktform, jf. de generelle monografier for lægemiddelformer i Ph. Eur.; "Dosage Forms".</i></p> <p>I dette krav går Lægemiddelstyrelsen væk fra at betragte cannabisprodukter som drogetilberedninger. Dette skifte i lægemiddelform gør det vanskeligt at fortolke, hvilke krav, der lægges på produkterne. Løsningen på dette kunne være at Lægemiddelstyrelsen i alle krav betragter cannabis mellemprodukter som drogetilberedninger (herbal medical product) og ikke skifter lægemiddelform ved de forskellige krav i vejledningen – samt i sagsbehandlingen af produktansøgninger.</p>			
--	---	--	--	--

Lægemiddelstyrelsen har desuden modtaget høringssvar fra følgende parter uden konkrete bemærkninger:
Erhvervsstyrelsen