

Til:

Lægemiddelstyrelsen
Att.: Stine Gregers Hørsøe

Fra:

Hasse Herlevsen, Direktør, Scanleaf ApS
I samarbejde med,
Valcon Medical A/S

21-OKT-2022

Bemærkninger til Lægemiddelstyrelsens høring over udkast til vejledning til optagelse af danskfremstillede produkter på Lægemiddelstyrelsens liste over cannabisudgangsprodukter og cannabismelleprodukter, som er omfattet af forsøgsordningen med medicinsk cannabis.

Inden vi går i detaljer med vejledningen, ønsker vi at kommentere på en række generelle problemstillinger.

PROBLEMSTILLING NR. 1

Sagsbehandlingstider hos Lægemiddelstyrelsen for ansøgninger om produktoptagelse for medicinsk cannabis er i praksis alt for lange – og meget længere end angivet på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Det medfører problemer med at få produkter på markedet til patienter.

PROBLEMSTILLING NR. 2

Begrænsning på modtagelse af flere produktansøgninger fra samme ansøger. Hvis der modtages flere ansøgninger fra samme ansøger, påbegynder Lægemiddelstyrelsen ikke vurderingen af disse nye ansøgninger, før den initiale sag er færdigbehandlet. Det betyder meget lang behandlingstid, hvis der f.eks. indsendes 4 produkter samtidig. Har et firma allerede én gang haft en produktansøgning behandlet og fået et produkt godkendt, bør det være muligt at sende flere ansøgninger på samme tid.

PROBLEMSTILLING NR. 3

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. 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 detaljegråd i ansøgningerne. Desuden er medicinsk cannabis naturprodukter, som jo er mere varierende - jævnfør deres oprindelse - end kemisk-fremstillede lægemidler.

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? I punkterne nedenfor sammenlignes produktoptagelseskravene i Tyskland og Danmark.

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 Lægemedelstyrelsen, kan forekomme unødvendig, da faciliteterne og de tilhørende processer allerede er inspiceret og godkendt af GMP-inspektørerne hos Lægemedelstyrelsen 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 Lægemedelstyrelsen 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 produkter, er allerede godkendt af Lægemedelstyrelsen 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.
4. Vi har ikke set spørgsmål til doseringsudstyr fra Tyskland, når der anvendes almindeligt anerkendte medicinmål. Hvorimod Lægemedelstyrelsen 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.
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.
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.

Hermed er vore kommentarer til selve vejledningen.

3.N.18:

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 Lægemedelstyrelsen anlægger i den praktiske sagsbehandling ud fra vejledningen.

Af øvrige vejledninger og information fra lægemiddelstyrelsen opfattes medicinsk cannabis som et "herbal medical product"/"drogetilberedninger." Modsat fremgår det af 3.N.18 at:

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 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.

Side 3:

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 burde 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.

Afsnit 2. & 3:

En del af de oplysninger som kræves i afsnit 3 "Oplysninger om cannabisudgangsproduktet", er de samme som allerede kræves i afsnit 2 "Oplysninger om cannabis mellemproduktet". 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 behandlet i afsnit 2 – og nødvendigvis må være ens for produkter fremstillet i Danmark.

2.A & 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 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.

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.

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 for produkter som optages direkte af en patient.

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.

3.N:

I vejledningen anføres i 3.N:

”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.”

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.

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:

”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 mellemprodukt”

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. Cannabisprodukter er naturprodukter med en naturlig variation – og der er ikke kliniske forsøg bag produkterne.

3.N.2:

I punkt 3.N.2 anføres:

”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.”

Det forekommer som et meget specifikt fagligt krav til at kræve stiklingeformering, i stedet for at kræve at risikoen for variation mindskes mest muligt. Ved mere moderne dyrkningsmetoder kan man på anden vis sikre sig det samme.

Generelt og 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 cannabis kravene 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 bred anvendelse indenfor EU. Der skabes hermed en konsensus og harmonisering med den øvrige lande.

2.D & 3.N.5 & 3.N.9:

I punkt 2.D, 3.N.5 og 3.N.9 findes der eksempler på udvidede krav i forhold til eksisterende farmakope-monografier. Det bør overvejes om de pågældende krav er relevante for alle typer cannabisprodukter.

I punkt 2.D i vejledningen anføres: *”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-trans-tetrahydrocannabinol- syre). Indholdet af CBD skal beregnes som total-CBD, dvs. summen af CBD (cannabidiol) og CBDA (cannabidiolsyre).”*

I punkt 3.N.5: *”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-trans-tetrahydrocannabinol; dronabinol) og THCA ((-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinolsyre). Indholdet af total-CBD beregnes som summen af CBD (cannabi- diol) og CBDA (cannabidiolsyre).”*

samt i 3.N.9: ” Specifikationen skal indeholde tests for identifikation, udseende, assay af total-THC og total-CBD, CBN,”

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 en harmonisering med et andet lands farmakope-monografi – som er en monografi, som anvendes bredt i Europa.

3.N.8:

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.

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.”

Der bør i sagsbehandlingen tages højde for at producenterne faciliteter og de tilhørende processer allerede har været inspiceret af GMP-inspektørerne hos Lægemiddelstyrelsen.

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.

3.N.10 og 3.N.19:

I 3.N.10 og 3.N.19 anføres: ”De anvendte referencestoffer forventes at være af tilfredsstillende kvalitet. Dette kan dokumenteres ved at indsende et analysecertifikat for hvert af de anvendte referencestoffer.”

Vi anser det ikke som normal praksis, at man skal indsende certifikat for referencestoffer, når der anvendes et myndighedsgodkendt laboratorium.

Konklusion

Foruden teksten i selve vejledningen, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at undersøge om der skal foretages justeringer i den daglige fortolkning og sagsbehandling af ansøgninger.

Overordnet peger vi på 5 problemstillinger:

1. Fokus på det endelige produkts kvalitet fremfor mellemtrins dokumentation for mellemtrin.
2. Udvidede krav i forhold til andre EU-lande. Der foreslås en større grad af harmonisering med øvrige EU-lande.
3. Fokus på at cannabisprodukter er naturprodukter med mere svingende parametre end kemisk fremstillede lægemidler.
4. For lange sagsbehandlingstider for produktoptagelse af danskfremstillet medicinsk cannabis.
5. Begrænsningen til én ansøgning ad gangen. Det anbefales at begrænsningen afskaffes for ansøgere der allerede har fået optaget et danskfremstillet produkt.

Løsningen på problemstillingerne er gensidigt afhængige. En samlet løsning forventes at sikre danske patienter adgang til medicinsk cannabis under forsøgsordningen. Den politiske hensigt med forsøgsordningen vil dermed bedre kunne opnås. Samtidigt forventes det at løsningen vil komme Lægemiddelstyrelsen til gode da ressourcerne til sagsbehandlingen kan lettes - og en højere grad af harmonisering med kravene i resten af EU opnås.

Vi håber Lægemiddelstyrelsen har forståelse for de praktiske udfordringer.

Med venlig hilsen



Hasse Herlevsen