



# LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

Dato 29. november 2019

Sagsnr. 2019072605

MASP

## Høringsnotat på baggrund af høring om ændring af den nationale monografi for cannabisblomst i Danske Lægemiddelstandarder

Lægemiddelstyrelsen sendte den 14. oktober 2019 et forslag til en opdateret version af den nationale monografi for cannabisblomst i høring. Den opdaterede version af monografien indeholder en række væsentlige opdateringer, samt et par mindre sproglige rettelser.

Som det fremgik af høringsbrevet, var der særligt tale om opdateringsforslag der ville medføre, at:

- grænserne for det kvantitative indhold blev udvidet med fra +/- 10 pct. til +/- 20 pct.,
- matchfaktoren for UV spektralprofiler blev ændret i monografiens afsnit "Identifikationskrav ved væskechromatografi (UHPLC-PDA)" til 95 pct.,
- maksimumsgrænsen for totalaske blev ændret til 20 pct.,
- metoden for den kvantitative bestemmelse forblev uændret, men at rækkefølgen for mobilfaserne blev ændret, så den mest polære mobilfase nævnes først,
- intervallet for kalibreringskurverne for de respektive referenceopløsninger blev ændret til 50-150 pct., og
- beregningsformlerne for beregningen af henholdsvis  $\Delta^9$ -THC, THCA, CBD, CBDA, CBN og  $\Delta^8$ -THC blev præciseret.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget høringsvar fra følgende parter:

- Cannabis Danmark
- Valeos IVS
- Hemp Valley ApS
- StenoCare A/S
- Canopy Growth Denmark ApS
- Nordic Cannabis ApS
- Region Hovedstaden
- Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI)
- Canna Therapeutic ApS
- Rangers Pharmaceutical A/S

Følgende parter har oplyst, at de ingen bemærkninger har til forslaget til den opdaterede monografi:

- Region Syddanmark
- Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- Region Midtjylland
- Region Sjælland
- Region Nordjylland
- Danmarks Apotekerforening

Lægemiddelstyrelsen skal takke for de modtagne høringssvar. Nedenfor følger en opsummeret gennemgang af høringssvarene og Lægemiddelstyrelsens overvejelser hertil.

### Monografiens bestemmelse om drogens kvantitative indhold

Med den opdaterede monografi blev det foreslået, at den tilladte variationsgrad for drogens kvantitative indhold blev hævet fra +/- 10,0 pct. til +/- 20,0 pct., blandt andet på baggrund af Lægemiddelstyrelsens

fornyeede gennemgang af gældende monografier, monografiforslag og en øget mængde tilgængelige analysecertifikater fra producenter såvel i Danmark som i andre lande.

Til dette forslag har Lægemiddelstyrelsen modtaget følgende bemærkninger, der er blevet opsummeret.

**Canna Therapeutic ApS** har blandt andet fremhævet, at ændringen vil kunne undergrave det danske ry for at være et land, der satser på at producere lægemidler og farmaprodukter af generel høj kvalitet. I forbindelse hermed er det blevet fremhævet, at der ikke bør lempes på dyrknings- og produktionsmetoder inden evalueringen af forsøgsordningen, da der netop er tale om en forsøgsordning. Endvidere er det blevet fremhævet, at ændringen vil virke konkurrenceforvridende, da en række virksomheder har valgt at investere i kostbart produktionsudstyr, der vil kunne sikre et produkt af en høj standard.

Canna Therapeutic har særligt fremhævet, at ændringen vil gøre det nemmere for producenterne at leve op til kravene, men at dette samtidig betyder, at risikoen for uønskede bivirkninger og dermed usikkerhed for læger og patienter øges. I forbindelse hermed anbefales det, at den kvantitative bestemmelse skal udvides til at omfatte test af andre indholdsstoffer end THC og CBD. Ifølge Canna Therapeutic slipper producenterne meget nemt fra det, hvis der i monografien kun specificeres koncentrationerne af to indholdsstoffer.

Endelig er det Canna Therapeutics overbevisning, at de nuværende grænser i den danske monografi (DLS 2019.1) svarer til de gældende grænser i Tyskland og Schweiz, som fastsat i Deutsche Arzneibuch (DAB). Med henvisning til at der arbejdes på en fælles monografi til den Europæiske Farmakopé, anbefaler Canna Therapeutic, at der ikke ændres på standarden, inden man kender til det nærmere indhold af en sådan fælles monografi. Således advarer Canna Therapeutic på det kraftigste imod, at der ændres i monografiens tilladte variationsgrad for det kvantitative indhold.

**Cannabis Danmark** har fremhævet, at ændringen og præciseringen af monografien forhåbentlig betyder, at danske patienter i forsøgsordningen inden længe får adgang til danskproduceret cannabis.

Cannabis Danmark vil gerne i forbindelse hermed understrege, at ved ekstraktion af drogen ønskes anvendelse af metoder, hvor det er muligt at komme ned på en variationsgrad under 10 pct. eller tæt på 0 pct. Af hensyn til patienten skal doseringen være ensartet og korrekt. Hvis drogen anvendes til inhalering af damp eller tebrygning vil variationsgraden på op til 20 pct. derimod være af mindre betydning, da udviklingen af medicinsk udstyr endnu ikke er kommet dertil, at de kan give nøjagtige doseringer.

**Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI)** kvitterer for at grænserne for det kvantitative indhold i monografien sættes til 80,0-120,0 pct., når disse anvendes som faste grænser i forhold til det deklarerede indhold på en specifikation. Det deklarerede indhold på en specifikation skal forstås som styrkeangivelsen, der angiver indholdet af cannabinoider i et produkt, som indeholder droge fra en given sort, varietet eller underart af *Cannabis sativa* L.

Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI) finder det positivt, at der også er mulighed for at anvende de hidtidige grænser på 90,0-110,0 pct. for en given droge, hvis det ønskes af producenten.

Afslutningsvist finder Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI) det samtidig vigtigt, at de danske produkter lever op til de tyske grænser på 90,0-110,0 pct. af det eksakte batchspecifikke indhold af cannabinoider.

**Hemp Valley ApS** har blandt andet fremført, at virksomheden har investeret i optimale dyrkningsforhold, for at kunne leve op til variationen på +/- 10 pct. i det kvantitative indhold, hvilket de må anse som spildt, hvis grænsen hæves til +/- 20 pct.

Hertil fremhæver Hemp Valley ApS, at det ikke er holdbart for patienter, hvis cannabisudgangsprodukter svinger med mere end 10 pct. i styrken. Hemp Valley ApS mener, at ændringen ikke giver mening, da den tyske monografi stiller krav om at afvigelsen ikke er højere end 10 pct. Det fremhæves derfor af Hemp Valley ApS, at man i stedet bør tage udgangspunkt i den tyske monografi, hvor afvigelsen er +/- 10 pct. af det indhold af den specifikke batch, som en producent har dyrket. Hvis producenten således angiver, at produktet indeholder 14,5 pct. THC, må der afviges 10 pct. herfra.

Således mener Hemp Valley ApS ikke, at den foreslåede ændringen til +/- 20 pct. er holdbar, men anbefaler i stedet, at man anvender den tyske model.

**Nordic Cannabis ApS** har blandt andet fremhævet, at ændringsforslaget betyder at patienterne, ved køb af cannabisblomst med 20 pct. THC, én dag kan modtage et produkt med 16 pct. THC og næste gang hele 24 pct. Indholdet i henhold til den oprindelige monografi ville svinge mellem 18 og 22 pct. for samme produkt. Nordic Cannabis ApS mener, at udvidelsen må anses som en afvigelse fra målet om en høj kvalitet for danske cannabisprodukter, hvilket kan påvirke den internationale anerkendelse af dansk cannabis og danske producenter heraf negativt.

Nordic Cannabis ApS foreslår derfor, at den oprindelige grænse bevares.

**Rangers Pharmaceutical A/S** er bekymret for, at man vil ændre udsvingstolerancen til +/- 20,0 pct. Rangers Pharmaceutical A/S har fremhævet, at udsvingstolerancen i den tyske monografi er +/-10 pct., men at man her fortolker indholdet ud fra det specifikke indhold fra hver batch.

Derfor foreslår Rangers Pharmaceutical A/S, at man beholder en udsvingstolerance på +/- 10 pct., men at man til gengæld følger den tyske fortolkning, der også rummer den fordel, at deklARATIONEN stemmer overens med indholdet. I forbindelse hermed fremhæves det, at det ville kunne skabe modvilje blandt lægerne samt forvirring for både patienter og vores nabolande, hvis Danmark på nuværende tidspunkt ændrer udsvingstolerancen.

**Region Hovedstaden** har ønsket en uddybning af de farmakokinetiske overvejelser og/eller de data, der ligger til grund for ændringsforslaget. Særligt hvad en sådan ændring i den tilladte variationsgrad for indhold af aktive indholdsstoffer ( $\Delta$ 9-THC hhv. CBD) fra +/- 10 pct. til +/- 20 pct. forventes at betyde i forhold til den reelle eksponering for stofferne.

**StenoCare A/S** har blandt andet fremført, at det nye forslag vil indføre nordamerikanske kvalitetsmål, som står i skarp kontrast til kvalitetsmål og udviklingen i øvrige Europa, hvor 10 pct. standardafvigelsen er normen. StenoCare A/S henviser til, at man i Tyskland siden 2017 har anvendt et standardafvigelsesmål på +/- 10 pct. for cannabisblomst, og at det samme har gjort sig gældende i Holland siden 2014.

Således mener StenoCare A/S, at den foreslåede ændring vil svække troværdigheden og tilliden til at danske kvalitetsmål for cannabisblomst kan fastholdes i fremtiden, og at ændringen kan medføre spekulation om yderligere lempelser hos interesseorganisationer og myndigheder.

Hertil fremhæver StenoCare A/S, at det vil blive vanskeligere for læger at medicinere udsatte patientmålgrupper med medicinsk cannabis, hvor præcis dosering og patienteffekt spiller en kritisk rolle for patienttryghed og ønskede behandlingseffekter, og at tilliden til den danske forsøgsordning derfor kan blive svækket. Hertil kan visse patientgrupper blive afskåret fra at anvende lavdosis THC præparater.

Endelig påpeger StenoCare A/S, at danske producenter ikke vil kunne eksportere cannabisblomst til Tyskland og andre europæiske lande med de nye lavere kvalitetsmål for de aktive indholdsstoffer.

StenoCare A/S anbefaler, at de nuværende grænser for det kvantitative indhold fastholdes.

**Valeos IVS** fremhæver, at der indtil videre er et meget begrænset antal af producenter med en bulkfremstillertilladelse, og at det udelukkende er producenter, der dyrker i drivhuse, hvis analysecertifikater den foreslåede ændring må være baseret på. Det mener Valeos IVS ikke kan være repræsentativt for branchen, idet der endnu ikke er nogen indendørs-producenter, der er kommet i gang. På det grundlag mener Valeos IVS, at man ikke bør ændre på de kvalitetsmæssige standarder, der er fastsat for det kvantitative indhold, og som i øvrigt kan give Danmark en enestående position på det globale medicinske cannabismarked. Valeos IVS fremhæver ligeledes, at kravene i Tyskland og Holland også er på +/- 10 pct.

I forbindelse hermed har Valeos IVS påpeget, at man har brugt betydelige ressourcer på at designe og sikre, at deres indendørs GMP-facilitet kan leve op til de nuværende høje kvalitetskrav i monografien. Derfor mener Valeos IVS, at en lempelse, på baggrund af producenter der dyrker cannabis i drivhuse,

vil resultere i at anstrengelserne fra virksomheder, der forpligter sig til at producere konsistente medicinske cannabisblomster, vil blive groft undermineret til fordel for virksomheder, der enten ikke kan eller ikke ser det økonomisk fordelagtigt, at tilfredsstille de fastsatte krav.

Således fremføres det, at de virksomheder, der har valgt at dyrke indendørs har gjort et seriøst forarbejde, for at kunne leve op til de krav og målsætninger, der er blevet sat fra starten. Hertil henvises der til Lægemiddelstyrelsens præsentation af en liste over produktionsvariabler, der skal holdes konstant, herunder lysintensitet, lysfarve, temperatur og luftfugtighed. Valeos IVS fremhæver, at det bør være producentens ansvar at justere sine produktionsparametre for at være i overensstemmelse med de gældende retningslinjer, frem for at lave retningslinjerne om.

Valeos IVS henviser således til, at den foreslåede udvidelse er et udtryk for at slække på kvalitetsstandarderne, der belønner de få virksomheder, der ikke har taget de oprindelige krav seriøst, hvilket Valeos IVS finder konkurrenceforvridende og i direkte modstrid med intentionerne om kvalitets- og patientsikkerhed.

Valeos IVS vil derfor kraftigt opfordre til at opretholde de nuværende krav.

### **Lægemiddelstyrelsens overvejelser**

På baggrund af de indsendte høringssvar har Lægemiddelstyrelsen besluttet ikke at foretage en udvidelse af de tilladte grænser for det kvantitative indhold af THC og CBD i den forestående opdatering af Danske Lægemiddelstandarder. Lægemiddelstyrelsen skal dog generelt bemærke, at vi ikke kan genkende alle høringsparternes udlægning af de gældende regler i andre lande og beskrivelse af faktiske forhold.

Lægemiddelstyrelsen vil foretage en grundig gennemgang af de modtagne høringssvar, og revurdere grundlaget for at udvide de tilladte grænser for det deklarerede kvantitative indhold frem mod opdateringen af Danske Lægemiddelstandarder, forventeligt med DLS 2020.2, der sættes i kraft 1. juli 2020. Kommende ændringer af monografien vil blive sendt i høring inden ikrafttrædelse.

Grænserne for drogen vil fortsat blive vurderet i sammenhæng med mulige og ønskede grænser for de deraf fremstillede udgangsprodukter.

**Lægemiddelstyrelsen skal samtidig venligst anmode om**, at alle høringsparter **snarest muligt** indsender så meget dokumentation som muligt, som baggrund for og understøttelse af deres høringssvar. Kun herved kan vi inddrage det i vores gennemgang.

Til dette formål ønskes alle tilgængelige repræsentative batchdata for egenproduceret cannabisblomst og eventuelle drogetilberedninger og udgangsprodukter fremstillet heraf indsendt. Data bedes ledsaget af oplysninger om batchstørrelse, dyrkningsparametre i drivhuse eller indendørs og komposition. Der ønskes ligeledes en bekræftelse på, at – eller i hvilken udstrækning – batcherne opfylder gældende lovgivning, herunder monografien for cannabisblomst i DLS (inkl. anvendelse af validerede analysemetoder til analyserne).

### **Ændringer i monografien for så vidt angår totalaske**

Med høringen foreslog Lægemiddelstyrelsen, at maksimumsgrænsen for totalaske blev hævet fra 10 pct. til 20 pct., på baggrund af Lægemiddelstyrelsens fornyede gennemgang af gældende monografier, monografiforslag og en øget mængde tilgængelige analysecertifikater fra producenter såvel i Danmark som i andre lande.

Til dette forslag har Lægemiddelstyrelsen modtaget følgende bemærkninger, der er blevet opsummeret.

**Canopy Growth Denmark ApS** har fremhævet, at forhøjelsen af grænsen for totalaske fra 10 pct. til 20 pct. understøtter de forsøg, som Canopy Growth har udført under udviklingsordningen. Her er det blevet påvist, at indholdet af totalaske er specifikt for cannabisarten, og for fem ud af seks testede cannabisarter ligger niveauet af totalaske over den oprindelige grænse på 10 pct.

Canopy Growth Denmark ApS påpeger endvidere, at forsøg har vist, at det er usandsynligt, at forhøjet indhold af aske skyldes forurening med sand eller støv.

Således mener Canopy Growth Denmark ApS, at der med de foreslåede ændringer er lagt op til positive ændringer, som sikrer medicinske cannabisproducenter nødvendige, forbedrede muligheder for at tilbyde relevante patientgrupper medicinske cannabispræparater.

**Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI)** kvitterer for, at maksimumsgrænsen for totalaske ændres til 20 pct.

**Valeos IVS** mener ikke, at der er et behov for at udvide grænserne for totalaske. Det fremhæves, at den foreslåede ændring vil kunne påvirke patientsikkerheden, og at den er baseret på få producenters analyseresultater, der ikke, som også fremhævet i forbindelse med den foreslåede ændringer i monografien i forhold til grænser for det kvantitative indhold, anses for repræsentative.

Ligeledes fremhæver Valeos IVS, at den aktuelle monografis grænseværdi for totalaske må findes rimelig og har fungeret i mange år, og ligeledes fungerer godt i Holland. Derfor mener Valeos IVS, at der er tale om en forringelse, der vil kunne kompromittere udgangsproduktets kvalitet og ensartethed til skade for patientsikkerheden, hvilket vil kunne modarbejde formålet med forsøgsordningen og ikke være fremmede for lægers motivation til at ordinere medicinsk cannabis og gøre det tilgængeligt for patienter.

Valeos IVS finder det dog positivt, at Lægemiddelstyrelsen sætter patientsikkerheden som førsteprioritet, og at det også har været førsteprioriteten under hele lovgivningsarbejdet omkring forsøgsordningen.

#### **Lægemiddelstyrelsens overvejelser**

Lægemiddelstyrelsen anerkender, at en maksimumsgrænse på 20,0 pct. for totalaske må anses for at være høj set i forhold til grænser for andre droger, jf. drogemonografier i den Europæiske Farmakopé, Ph.Eur.

Lægemiddelstyrelsens gennemgang af en større mængde batchdata fra cannabisblomst, der har været dyrket af forskellige producenter i forskellige lande og samtidig har været dækkende for forskellige cannabis-sorter viser, at det ikke er muligt at overholde den nuværende grænse på 10 pct. Niveauet forekommer dog at variere fra sort til sort.

Det er hertil Lægemiddelstyrelsens umiddelbare vurdering, at det høje niveau af totalaske i drogen skyldes det naturlige indhold af stoffer i netop denne planteart, *Cannabis sativa* L., snarere end at det er et tegn på forurening fra jord eller lignende.

Den oprindelige grænse på 10 pct. oprinder fra de hollandske monografiforslag, der er indstillet til EDQM som forslag til en fremtidig fælleseuropæisk monografi. Den hollandske monografi af november 2014 angiver ingen krav til totalaske, ligesom der i det tyske monografiforslag af 2018 samt tyske DAB-monografier af 2018 og 2019 ej heller fremgår et krav til totalaske. Dette ses ligeledes i den italienske monografi. Grænsen på 20 pct. svarer til grænsen i flere andre nationale monografier for cannabisblomst, herunder fra Australien, New Zealand og American Herbal Pharmacopoeia.

På denne baggrund fastholder Lægemiddelstyrelsen, at grænsen for totalaske hæves til 20 pct., og at der ikke herved synes at blive introduceret en umiddelbar fare for patientsikkerheden.

#### **Øvrige ændringer i monografien**

**Canna Therapeutic ApS** har angivet, at de resterende ændringer, foruden ændringen i den tilladte variationsgrad for det deklarerede kvantitative indhold, anses for at være ukontroversielle.

**Cannabis Danmark** har blandt andet om CBN fremhævet, at når tiden modnes med yderligere erfaringsopsamling af og forskning i danskdyrkede produkter – også efter 2022, så bør man overveje, at cannabinoidet CBN ikke længere hverken kategoriseres som affaldsstof eller med en begrænsning på max 1 pct. af et samlet cannabinoidindhold i drogen.

#### **Lægemiddelstyrelsens kommentarer**

Lægemiddelstyrelsen skal i forbindelse hermed præcisere, at CBN klassificeres som et nedbrydningsstof, og at der gælder en maksimumsgrænse på 1,0 pct., beregnet i forhold til drogens tørvægt.

Lægemiddelstyrelsen vil selvfølgelig lade fremtidige forskningsresultater indgå i styrelsens fremtidige arbejde med såvel den danske som en fælleseuropæisk monografi.

**Canopy Growth Denmark ApS** har foreslået en række ændringer til analysemetoden til de kvantitative bestemmelser. For repeterbarhed fremhæver Canopy Growth Denmark ApS, at den foreslåede koncentration på 0,005 mg/ml er meget lav og ligger meget tæt på QL. Canopy Growth Denmark ApS foreslår, at der i stedet indføres en mere åben formulering, således at det alene fremgår, at koncentrationen skal ligge i det typiske måleområde. Hvis det fastholdes at angive en specifik koncentration, henstiller Canopy Growth Denmark ApS til, at denne i stedet fastlægges til minimum 0,025 mg/ml. Begrundelsen herfor er, at testen for nøjagtighed er en del af SST kravene, som skal sikre, at metoden og udstyret er egnet til analyse. På den baggrund vil Canopy Growth Denmark ApS anbefale, at opløsningen har en koncentration, der ligger i det typiske måleområde, for de fleste produkter.

Canopy Growth Denmark ApS foreslår, at analysemetodens beskrivelse af fremstillingen af Testopløsning 1 omformuleres. Dette er baseret på, at Canopy Growth Denmark ApS har opnået sammenlignelige data i forsøg med at ekstrahere drogen med hhv. 40 ml, 25 ml og 25 ml, som det er beskrevet i analysemetoden, og med 3 x 30 ml. Canopy Growth ApS foreslår derfor, at det i beskrivelsen af fremstillingen af Testopløsning 1 i stedet kommer til at fremgå, at der skal ekstraheres tre gange med et totalvolumen på omkring 90 ml, f.eks. tre gange med hhv. 40, 25 og 25 ml.

Baseret på erfaringer opnået under Udviklingsordningen foreslår Canopy Growth Denmark ApS desuden, at man fjerner kravet til anvendelsen af papirfilter til filtrering af opløsninger, baseret på at studier har vist, at det er tilstrækkeligt at anvende teflonfiltre. Canopy Growth Denmark ApS refererer til, at den hollandske monografi heller ikke anvender papirfiltre.

Canopy Growth Denmark ApS foreslår endvidere, baseret på at analysen kører på UHPLC, hvor det normalt anbefales at filtrere prøveopløsninger med et 0,2 µm filter, at kravet til porrestørrelsen på filteret ændres fra 0,45 µm til ≤ 0,45µm, idet det vil levne mulighed for at anvende både 0,2 µm og 0,45 µm filtre.

Af analysemetoden fremgår, at indholdet af Δ9-THC, CBD, CBN og Δ8-THC skal bestemmes ud fra Testopløsning 2, og at indholdet af THCA og CBDA skal bestemmes ud fra Testopløsning 3. Canopy Growth Denmark ApS påpeger, at indholdet af de forskellige substanser varierer kraftigt de forskellige cannabissorter imellem, og opfordrer derfor til, at der gives mulighed for at brugeren selv kan vælge at anvende enten Testopløsning 2 eller 3 til bestemmelserne, afhængig af det konkrete indhold af substanserne i de forskellige prøver.

Derudover foreslår Canopy Growth Denmark ApS, at fortyndingen (analysemetodens beskrivelse af fremstillingen af hhv. Testopløsning 2 og Testopløsning 3) beskrives som en "10x/100x" fortynding med et dertilhørende eksempel, f.eks. "1,0 ml til 10 ml", da dette vil give mulighed for at bruge andre volumener, f.eks. "2 ml til 20 ml".

### **Lægemiddelstyrelsens overvejelser**

Vedrørende fremstillingen af opløsningen til bestemmelse af repeterbarhed, så fastholder Lægemiddelstyrelsen at der i analysemetoden angives en specifik koncentration. Dette er begrundet i, at det ikke giver mening, at man med forskellige koncentrationer skal overholde det samme krav mht. den relative standardafvigelse på arealbestemmelsen (≤ 2,0 pct.) for 6 gentagne injektioner af opløsningen. Lægemiddelstyrelsen imødekommer dog samtidig, at den foreslåede reduktion i koncentrationen af THCA i opløsningen fra 1,0 mg/ml til 0,005 mg/ml kan være for stor. Derfor vil koncentrationen af THCA i opløsningen til bestemmelse af repeterbarhed blive ændret til 0,025 mg/ml, som foreslået af Canopy Growth Denmark ApS.

Vedrørende analysemetodens beskrivelse af ekstraktionsproceduren til fremstilling af Testopløsning 1, så har Lægemiddelstyrelsen besluttet, ikke at ændre i denne del af monografiens tekst. Dette begrundes med, at analysemetoden skal benyttes til at analysere prøver, der kan være væsentligt forskellige fra de prøver, der indgik i forsøget hos Canopy Growth Denmark ApS, og at det er samme ekstraktionsprocedure, der indgår i den hollandske monografi. I den tyske monografi indgår også den samme ekstraktionsprocedure, dog med anvendelse af de halve volumener.

Lægemiddelstyrelsen har besluttet, ikke at ændre i beskrivelsen af de filtre, som Testopløsning 1 skal filtreres igennem og som er i overensstemmelse med beskrivelsen i den hollandske monografi. Canopy Growth Denmark ApS refererer til, at den hollandske monografi ikke anvender papirfiltre. En gennemgang af den pågældende monografi har dog vist, at der stilles krav om anvendelse af papirfilter, hvorfor forslaget ikke imødekommes.

Lægemiddelstyrelsen har besluttet at imødekomme forslaget om at overlade til brugerne af monografien selv at beslutte, hvilken fortynding af Testopløsning 1, hhv. Testopløsning 2 (10x fortynding af Testopløsning 1) eller Testopløsning 3 (10x fortynding af Testopløsning 2 = 100x fortynding af Testopløsning 1), der vil være mest relevant/egnet at benytte til kvantificeringen af de enkelte indholdsstoffer. Ligeledes har styrelsen besluttet at imødekomme forslaget om at ændre beskrivelsen af fremstillingen af hhv. Testopløsning 2 og Testopløsning 3, så der i monografien kommer til at stå, at Testopløsning 2 fremstilles som en 10 x fortynding af Testopløsning 1, eksempelvis som "1,0 ml til 10,0 ml" og på tilsvarende måde beskrives fremstillingen af Testopløsning 3 (ud fra Testopløsning 2).

**Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI)** har anført, at foreningen tror på, at ændringerne vil betyde en øget fremdrift i virksomhedernes muligheder for at producere dansk medicinsk cannabis af meget høj kvalitet.

Dansk Gartneri, Medicinsk Cannabis Industri (MCI) tilslutter sig samtidig Lægemiddelstyrelsens synspunkt om at arbejde hen imod en fælles EU-monografi, herunder med stabilitetskravet, som det beskrives og tolkes i den tyske monografi.

#### ***Lægemiddelstyrelsens kommentarer***

Lægemiddelstyrelsen deltager i det samarbejde om Europæiske Farmakopé under Europarådet (EDQM), hvor man arbejder i retning mod at oprette en fælles monografi for cannabisblomst til den Europæiske Farmakopé.

Vi skal dog i forbindelse hermed bemærke, at styrelsen ikke genkender, at der skal arbejdes imod at inkludere stabilitetskrav i den europæiske monografi, som det beskrives og tolkes i den tyske monografi.