



Odense Universitetshospital
Neurologisk afdeling
Att.: Søren Hein Sindrup
J.B. Winsløvs Vej 4
5000 Odense C
Danmark

26. oktober 2018
Sagsnummer: 2018010146
Reference:
Frederik Grell
T (dir.) 44889123
E kf@dkma.dk

Tetra-hydro-cannabinol, cannabidiol og deres kombination til behandling af perifer neuropatiske smerter. En randomiseret, placebo-kontrolleret undersøgelse”, protokolnummer CANNA1, EudraCT-nummer 2017-005198-38

Afgørelse:

Lægemiddelstyrelsen giver tilladelse til, at det kliniske lægemiddelforsøg må udføres, jf. lægemiddelovens¹ § 88, stk. 1.

Tilladelsen gælder til og med **1. februar 2020**

Forsøget omfatter følgende forsøgslægemidler:

- Dronabinol
- Cannabidiol
- Cannabidiol/Dronabinol
- Placebo

Tilladelsen gives på følgende vilkår:

IMP: Dronabinol (THC) kapsler 2,5mg (PR1):

1. Der ønskes indsendt et opdateret katalogiseringskema for Dronabinol kapsel 2,5 mg. Ph. Eur. navn bør anvendes for antioxidanten, dvs. ascorbylpalmitat; og gelatine kapsel skal genindføres.

IMP: Cannabidiol (CBD) kapsler 5mg (PR2):

2. Der ønskes indsendt et opdateret katalogiseringskema for Cannabidiol kapsel 5 mg. Ph. Eur. navn bør anvendes for antioxidanten, dvs. ascorbylpalmitat; og gelatine kapsel skal genindføres.

IMP: Cannabidiol (CBD) + Dronabinol (THC) kapsler 5mg + 2,5mg (PR3):

3. Der ønskes indsendt et opdateret katalogiseringskema for Dronabinol + Cannabidiol kapsel 2,5 mg + 5mg. Ph. Eur. navn bør anvendes for antioxidanten, dvs. ascorbylpalmitat; og gelatine kapsel skal genindføres.
4. Jf. nedenstående kommentar vedr. kvalitet, så gøres I opmærksomme på, at der er usikkerhed om dissolution og dermed den absolutte absorption af IMP. I bedes derfor diskutere, om der er tilstrækkelig monitorering af PK-værdier eller om der er behov for at tilføje flere målinger (frekvens, type af test). For at øge absorptionen anbefales det kraftigt, at IMP indtages i forbindelse med fødeindtag. I bedes derfor opdatere protokol og deltagerinformation, så deltagerne informeres om dette. Opdateret protokol og deltagerinformation bedes indsendt til Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

¹ Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, som ændret ved lov nr. 538 af 8. juni 2006 og lov nr. 1557 af 20. december 2006

Bemærkninger:

PR1 + PR2 + PR3:

Det er bemærket at 'forenklet IMPD dronabinol v3', 'forenklet IMPD cannabidiol v3' og 'forenklet IMPD dronabinol + cannabidiol, kombi v3' er indsendt.

Versions nr. fremgår kun af filnavnet. Versions nr. og dato bør fremgå af selve IMPD'en. Tidligere i sagsbehandlingen er det blevet bekræftet, at dokumentationen for råvarerne THC og CBD er identisk med den dokumentation, der er indsendt i forbindelse med sag 2017032085. Det blev desuden bekræftet, at den fremsendte ASMF vedr. cannabidiol (CBD) inkluderes i IMPD'en for cannabidiol; og at dokumentationen for dronabidiol (THC), herunder en kort beskrivelse af fremstillingsmetoden, oplysninger om stamplante, plantedel, ekstraktionsmiddel/solvent, og droge-ekstrakt-forholdet (DERnativ); og dertil en kopi af DAC-monografien som råvaren skal overholde inkluderes i IMPD'en for dronabidiol. Dette er ikke opfyldt i de indsendte opdaterede forenkledede IMPD'er. Det forventes, at tidligere givet bekræftelser efterleves; og at de forenkledede IMPD'er opdateres i henhold til dette.

Det er bemærket, at der er foretaget ændringer i dokumentation som ikke er blevet udbedt af LMST. Fx. tilsættes der nu en antioxidant til PR1 + PR2 + PR3, og gelatine kapslen fremgår ikke længere af katalogiseringskemaerne. LMST ønsker at påpege, at det generelt kun er acceptabelt, at der foretages ændringer i dokumentationen, hvis disse ændringer er udbedt af LMST.

Det anerkendes, at der er indsendt dokumentation vedr. dissolution af dronabinol og cannabidiol kapsler.

Den indsendte dokumentation indikerer, at der kan være udfordringer mht. opløseligheden af THC og CBD fra formuleringen. Dette er yderst relevant information ift. forsøgsdesign; og det forventes at færdigvarefremstiller informerer sponsor om dette.

Det accepteres, at ansøger anvender den beskrevne dissolution-metode til det kliniske forsøg. Det skal dog bemærkes, at såfremt der på et senere tidspunkt ønskes ansøgt om en markedsføringstilladelse, kan det ikke forventes at den indsendte dokumentation vedr. dissolution er tilstrækkelig.

Det accepteres at test for udløsning/dissolution udføres på første fremstillede batch til dette kliniske forsøg. Det accepteres altså ikke at test for udløsning/dissolution udelukkende er udført på batch anvendt til andre formål (fx andet klinisk forsøg eller magistrelfremstilling).

Det skal bemærkes, at såfremt der på et senere tidspunkt ønskes ansøgt om en markedsføringstilladelse, kan det ikke forventes at den indsendte dokumentation vedr. analysemetoder og validerings af disse er tilstrækkelig.

Det er ikke blevet bekræftet, at metoden anvendt til bestemmelse af urenheder/nedbrydningsprodukter er blevet valideret. Det forventes, at metoden er valideret ift. bestemmelse af de i specifikationen anførte nedbrydningsprodukter og acceptkriterier inden anvendelse til analyse og frigivelse af batch.

Forsøget må ikke påbegyndes før Lægemiddelstyrelsen har modtaget dokumentationen og kvitteret herfor. Dokumentationen skal være Lægemiddelstyrelsen i hænde **senest 26. november 2018**. Eventuelle ændringer skal fremgå tydeligt f.eks. med track changes.

Det er et vilkår for denne tilladelse, at Lægemiddelstyrelsen **orienteres**, hvis

- Forsøget forlænges udover datoen i tilladelsen
- Der indgår et nyt center eller dette ændres (opdateret xml-fil).
- Principal/koordinerende investigator ændres (opdateret xml-fil)
- CRO/ansøger ændres og
- Når forsøget afsluttes i Danmark.

På vores hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/kliniske-forsog/forsog-med-mennesker/vejledning-til-ansogning-om-tilladelse----mennesker/aendringer-til-kliniske-forsog> fremgår det, hvilke ændringer, Lægemiddelstyrelsen skal give tilladelse til

Følgende er lagt til grund ved Lægemiddelstyrelsens vurdering:

Dokumenter:

- Følgrebrev dateret den 29. januar 2018
- Ansøgningssskema dateret 3. april 2018. PDF + xml-fil.
- Protokol CANNA1, version 2.1, dateret april 2018
- Appendix I: "Study Overview", dateret den 22. december 2017
- Appendix II og III: Rekrutterings materiale, version 1, dateret december 2017
- Appendix V: Deltagerinformation / Samtykke- og fuldmagtserklæring, version 1.0, dateret den 22. december 2017
- Appendix VI: Alvorlige hændelser, version 1.0, dateret den 22. december 2017
- Dagbog til registrering af smerter og medicinforbrug, version 1.0, dateret den 22. december 2017
- Simplified IMPD, Cannabidiol
- Katalogiseringsskema, Cannabidiol
- Simplified IMPD, Dronabinol
- Katalogiseringsskema, Dronabinol
- Simplified IMPD, Cannabidiol/Dronabinol
- Katalogiseringsskema, Cannabidiol/Dronabinol
- Simplified IMPD, Placebo
- Katalogiseringsskema, Placebo
- Færdigvarespecifikationer
- Valideringsrapport for analysemetode for Dronabinol og Cannabidiol
- Analysecertifikat for tomme kapsler samt hard fat (Witepsol H15)
- Metode DAC/NRF 2012/1 "Dronabinol Kapsln 2,5 mg / 5 mg / 10 mg, NRF 22.7
- Udvikling af HPLC-metode til detektion af nedbrydningsprodukter for stabilitetsstudier på cannabisprodukter", Scanpharm
- Præcision af analysemetode på dronabinol 2,5 mg kapsler, Scanpharm
- Validering af analysemetode til bestemmelse af cannabidiol og dronabinol i en kapselformulering fra Glostrup Apotek", Scanpharm
- Rapport, Dissolutionkurver for dronabinol 2,5 mg kapsler i hard fat", Scanpharm
- Rapport - Dissolutionkurver for CBD/dronabinol 5/2,5 mg kombikapsler i hard fat", Scanpharm
- Etiket
- Orienteringsbrev til fremstiller, Glostrup Apotek
- GMP certifikater
- Deltagerinformation, Version 1.1, 14. januar 2018
- Bekræftelse fra Glostrup Apotek, dateret 30. januar 2018
- Lægemiddelstyrelsens begrundet indsigelse, dateret 23. marts 2018
- Svar på begrundet indsigelse fra Glostrup Apotek, dateret 2. april 2018
- Svar på begrundet indsigelse fra Søren Sindrup, dateret 3. april 2018
- Lægemiddelstyrelsens begrundet indsigelse, dateret 16. april 2018
- Svar på begrundet indsigelse fra Søren Sindrup, dateret 17. april 2018
- Svar på begrundet indsigelse fra Glostrup Apotek, dateret 13. september 2018
- Svar på begrundet indsigelse fra Glostrup Apotek, dateret 8. oktober 2018

Forsøget kan påbegyndes når der tillige foreligger en tilladelse fra en videnskabs-etisk komité.

Klagevejledning:

De kan klage over denne afgørelse til Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K. Ministeriet kan dog ikke efterprøve styrelsens faglige skøn.

Der henvises til uddrag af lovgivning i vedlagte bilag.

Spørgsmål bedes rettet til Cand. Pharm Frederik Grell

T: 96 51 86 71

E: frgr@dkma.dk

Med venlig hilsen



Mette Andersen

En særskilt tilladelse til udlevering af euforiserende stoffer er sendt til Glostrup Apotek

Lovmæssige forpligtelser i forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg.

God klinisk praksis (GCP)

Kliniske lægemiddelforsøg skal foregå i overensstemmelse med god klinisk praksis (GCP), jf. lægemiddellovens² § 88, stk. 2, og bekendtgørelse om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker³.

God fremstillingspraksis (GMP)

Lægemidler til kliniske forsøg skal overholde gældende standarder for god fremstillingspraksis, jf. lægemiddellovens § 92, stk. 1, og bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter. Forsøgslægemidler der fremstilles eller indføres fra et 3. land (ikke EU/EØS-land) skal overholde standarder for god fremstillingspraksis (mindst svarende til EU GMP).

For sikring af, at forsøgslægemidlerne fremstillet i 3. land overholder EU GMP eller tilsvarende, er det Lægemiddelstyrelsens praksis, at der på forlangende skal kunne fremskaffes dokumentation herfor for fremstillerssted(erne) i 3. land. Dette kan være i form af GMP-certifikat fra EU myndighed, og/eller EU GMP auditrapport fra en QP og/eller anden EU GMP myndighedsrapport. Dette gælder også for fremstillerssted for aktive biologiske substanser. For lande med MRA aftale (Canada, Schweiz, Australien og New Zealand) kan ovenstående dokumentation erstattes af et GMP certifikat og/eller fremstillertilladelse udstedt af myndighed i det pågældende MRA land.

God distributionspraksis (GDP)

Distribution af lægemidler til forsøgssites skal ske i overensstemmelse med GDP regler, jf. bekendtgørelse om distribution af lægemidler. Lægemiddelstyrelsen skal give tilladelse til bl.a. en gros- eller detailforhandling af lægemidler, dvs. distribution af lægemidler, jf. lægemiddellovens § 39.

Gratis udlevering af forsøgslægemidler

Forsøgslægemidler og eventuelle anordninger, der anvendes til at indgive forsøgslægemidler, skal udleveres gratis til forsøgspersoner, jf. Bekendtgørelse om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker § 13.

Ændringer i kliniske forsøg

§ 4 i bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker anfører, hvornår der skal ansøges om Lægemiddelstyrelsens tilladelse til at foretage ændringer i et forsøg. Se også "Ændringer (amendments) til ansøgning om klinisk forsøg" på <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/kliniske-forsog/forsog-med-mennesker/vejledning-til-ansogning-om-tilladelse---mennesker/aendringer-til-kliniske-forsog>

Rapportering af bivirkninger i forsøget

Sponsor skal underrette Lægemiddelstyrelsen

- omgående ved uventede og alvorlige formodede bivirkninger
- en gang årligt med en liste over alle alvorlige formodede indtrufne bivirkninger samt en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed, jf. lægemiddellovens § 89, stk. 2.

Afslutning af forsøget

Sponsor skal underrette Lægemiddelstyrelsen

- om forsøgets afslutning (senest 90 dage herefter)
- om afbrydelse af forsøget tidligere end planlagt (inden 15 dage). Der skal indsendes en begrundelse herfor, jf. lægemiddellovens § 89.

Forsøgsresultater

- Forsøgsresultater skal indberettes til EudraCT databassen senest 1 år efter at forsøget er afsluttet i henhold til http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf

² Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, som ændret ved lov nr. 538 af 8. juni 2006 og lov nr. 1557 af 20. december 2006

³ Bekendtgørelse nr. 744 af 29. juni 2006 om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker

- Lægemiddelstyrelsen skal ikke orienteres om ovenstående og ej heller have indsendt rapport over forsøget resultater, da Lægemiddelstyrelsen selv kontrollerer om resultater findes i EudraCT databasen