

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

2

ZUR SACHE

Datenspende – Wie sich
Sekundärdaten für die medizinische
Forschung nutzen lassen

PHARMAZEUTISCHE MEDIZIN

Pflanzliche Arzneimittel:
Zulassungsarten und spezielle
Herausforderungen im Überblick

QUALITÄTSMANAGEMENT

Unterschied zwischen
Werkskalibrierung und
Kalibrierung nach ISO 17025



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Pflanzen und deren Zubereitungen in Arzneimitteln und Lebensmitteln – Teil 1:
Entscheidend für die Marktzulassung ist die Zweckbestimmung

Pflanzliche Arzneimittel: Zulassungsarten und spezielle Herausforderungen im Überblick

In Deutschland hat die Phytotherapie einen hohen Stellenwert und ist ein wichtiger Wirtschaftsfaktor. Mittlerweile findet man Pflanzen und deren Zubereitungen nicht mehr ausschließlich in Arzneimitteln und Tees, sondern sie sind auch beliebte Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden bilanzierten Diäten sowie von Kosmetika und Medizinprodukten. Prinzipiell ist ihre Verwendung in fast allen Darreichungsformen und Kategorien möglich. Die komplexe Thematik der Verwendung von Pflanzen und deren Zubereitungen in Arzneimitteln und Lebensmitteln wird in einer Serie von zunächst vier Beiträgen in diesem Journal beleuchtet. Hier nachfolgend im ersten Beitrag werden die Zulassungsarten für pflanzliche Arzneimittel erläutert.

| Dr. Bettina Dörr, Dr. Juliane Hellhammer, Dr. Andrea Klütting, Dr. Christoph Strehl, Dr. Meinolf Wonnemann – ‚Initiative Phytopharmaka‘ im DGPharMed-Fachbereich Klinische Prüfung



© Alexander Raths/Shutterstock.com

Einleitung

Entscheidend bei der Entwicklung von Produkten, die pflanzliche Bestandteile enthalten sollen, ist die Zweckbestimmung, für die ihre Verwendung gedacht ist. Auch wenn die Abgrenzung nicht immer klar vorge-

nommen werden kann und es Überschneidungen der verschiedenen Kategorien gibt, sollte am Anfang jeder Produktentwicklung die Frage nach der Zweckbestimmung gestellt werden. Was soll mit dem Produkt und der enthaltenen Pflanzenzubereitung erreicht werden? Geht es um die

Heilung einer Erkrankung, um die Ergänzung der Ernährung und Gesunderhaltung oder sollen andere Zwecke im Falle von Kosmetika bzw. Medizinprodukten erreicht werden?

Je nach Kategorie sind unterschiedliche Regularien zu beachten. Neben den umfangreichen gesetzlichen Bestimmungen und Anforderungen erschweren unterschiedliche nationale Auffassungen den globalen Warenverkehr. So sind beispielsweise in Italien viele pflanzliche Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln zu finden, während diese von den deutschen Behörden bevorzugt als Arzneimittel klassifiziert werden; insgesamt ist der europäische Markt heterogen [1].

Derzeit werden auf politischer Ebene verschiedene Ansätze diskutiert, wie europaweit eine klare Linie vertreten werden kann. Es gibt verschiedene Optionen, wie in Zukunft gesundheitsbezogene Angaben bewertet und von den krankheitsspezifischen Angaben abgegrenzt werden können. Aktuell hat sich der Pharma-

* Der rheinland-pfälzische Pharmadialog wurde im November 2013 vom rheinland-pfälzischen Gesundheitsministerium initiiert, um aktuelle gesundheitspolitische und gesundheitsökonomische Themen mit besonderem Blick auf die rheinland-pfälzische Situation ergebnisoffen zu diskutieren. Beteiligt am Pharmadialog sind neben dem Gesundheitsministerium und dem Wirtschaftsministerium auch Arbeitgeber aus dem Bereich Gesundheitswirtschaft sowie die jeweiligen Pharmaunternehmen und ihre Verbände.

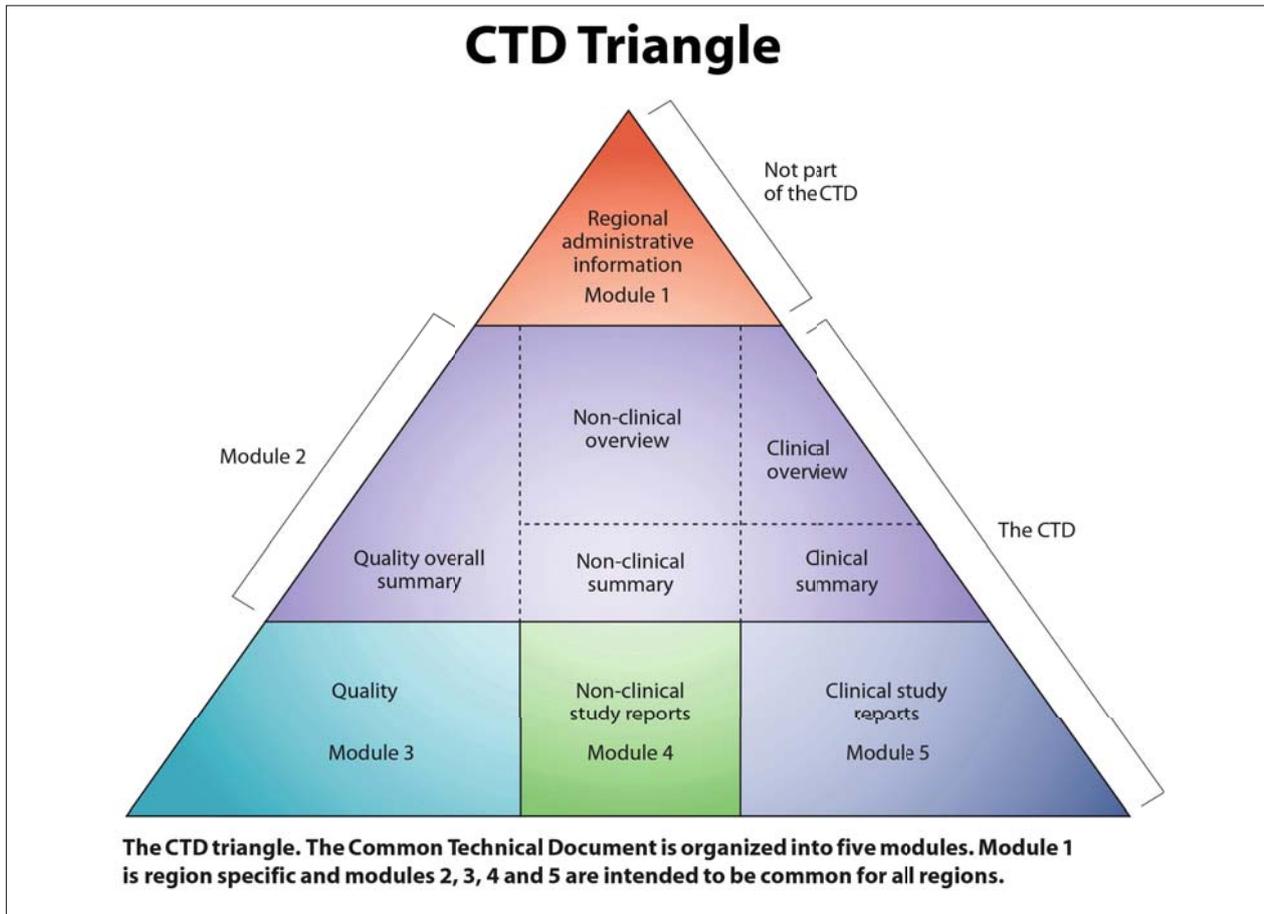


Abbildung 1: CTD Triangle (Common Technical Document) – die fünf Module; Modul 1 ist für jede Region spezifisch, die Module 2, 3, 4 und 5 sollen für alle Regionen gelten [3]

dialog Rheinland-Pfalz* mit einem Positionspapier vom Oktober 2020 für eine zügige Umsetzung der europaweit gültigen Health Claims-Verordnung bezüglich der Verwendung von Pflanzen und deren Zubereitungen eingesetzt.

Die komplexe Thematik der Verwendung von Pflanzen und deren Zubereitungen in Arzneimitteln und Lebensmitteln soll in einer Serie von zunächst vier Beiträgen beleuchtet werden. Dabei legen die Autoren Wert darauf, dass bei der Darstellung der komplexen Anforderungen nur auf ausgewählte Aspekte eingegangen werden kann.

- Beitrag 1: Arzneimittel in der Phytotherapie: ein Überblick zu Zulassung/Registrierung und speziellen Herausforderungen
- Beitrag 2: Zulassung und Herausforderungen bei der Verwendung von Pflanzen und deren Zubereitungen in Lebensmitteln (Schwerpunkt

Nahrungsergänzungsmittel und bilanzierte Diäten)

- Beitrag 3: Herausforderungen bei klinischen und nicht-klinischen Untersuchungen von Phytopharmaka
- Beitrag 4: Zusammenfassung, Gegenüberstellung an Beispielen aus der Praxis sowie Ausblick, Herausforderungen und Entscheidungshilfen

Die Verwendung von Pflanzen und ihren Zubereitungen in Kosmetika und Medizinprodukten wird hier zunächst bewusst zurückgestellt.

Nachfolgend finden Sie den ersten Beitrag zur Zulassung und Registrierung von Phytopharmaka als Arzneimittel.

Zulassungsarten für pflanzliche Arzneimittel

Wie alle Arzneimittel müssen auch pflanzliche Arzneimittel den Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und

Sicherheit erbringen. Auch wenn es für pflanzliche Arzneimittel einige Besonderheiten gibt, gilt für sie die im Rahmen der Zulassung bzw. Registrierung für alle Arzneimittel festgelegte CTD Struktur (Common Technical Document), in der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dokumentiert werden (siehe Abbildung 1).

Für jeden der drei Bereiche Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit gibt es in Europa direkt gültige Verordnungen (Regulations), zum Beispiel Verordnung 726/2004 zur Zulassung von Arzneimitteln in Europa [2], in nationales Recht zu überführende Richtlinien (Directives), zum Beispiel Richtlinie 2001/83/EC zur Schaffung eines Arzneimittelkodexes für Arzneimittel [3], sowie im Einzelfall auch national gültige Regularien. Weiterhin kommt der Frage der Abgrenzung eines Arzneimittels gegenüber Nahrungsergänzung- oder Lebensmitteln und damit verbundene Aussagen zu einer heilenden oder lindernden Wirkung eine zentrale Bedeutung zu.

Text-Box 1:

Pflanzliche Extrakte – Definitionen

Pflanzliche Extrakte werden analog zum Europäischen Arzneibuch wie folgt definiert:

Standardisierter Extrakt: Hier ist die wirksamkeitsbestimmende Komponente eindeutig identifiziert, die Wirkung erfolgt auch ohne begleitende sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe und weitere Substanzen. Die Extrakte werden auf einen bestimmten Gehalt eingestellt (Beispiel: Sennesblätterextrakt).

Quantifizierter Extrakt: Von einem oder mehreren Bestandteilen des Extraktes ist bekannt, dass sie für die Wirksamkeit des Fertigarzneimittels mitverantwortlich sind, jedoch tragen weitere Begleitstoffe des Extraktes zur Gesamtwirkung bei (Beispiel: Weißdornextrakt).

Sonstige Extrakte: Bei den sogenannten sonstigen Extrakten wird die Qualität allein durch den Herstellungsprozess definiert. Wirksamkeitsbestimmende Bestandteile sind nicht bekannt, auch wenn für viele der Inhaltsstoffe durchaus nicht-klinische und klinische Belege für eine Wirksamkeit vorliegen können (Beispiel: Baldrianwurzelextrakt). Es werden ein oder mehrere analytische Marker im Rahmen der Qualitätskontrolle bestimmt.

Während chemisch-definierte Arzneimittel meist nur einen oder wenige eindeutig charakterisierte Wirkstoffe enthalten, für die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen werden müssen, handelt es sich bei pflanzlichen Zubereitungen i. d. R. um Vielstoffgemische, die aus einer oder mehreren Pflanzen- oder Pflanzenteilen zumeist als Extrakt unter Einsatz von Lösungsmitteln/ Lösungsmittelgemischen gewonnen werden (siehe Text-Box 1).

Qualitätsaspekte

Neben der Art und Menge der eingesetzten Pflanzenmaterials haben vor allem die Wahl des Auszugsmittels sowie das gesamte Know-how der Extraktzubereitung und der weiteren Herstellungsschritte eine entscheidende Bedeutung für die Qualität eines Phytopharmakons. In diesem Zusammenhang sei besonders auf die Bedeutung des Droge-Extrakt-Verhältnisses (DEV) hingewiesen, das die Vergleichbarkeit von

Phytoextrakten ermöglicht, die weder standardisiert noch quantifiziert sind. Als Maßnahmen für eine gleichbleibend gute Qualität werden eindeutige Spezifikationen festgesetzt, kritische Prozessparameter durchgängig kontrolliert und die Qualität durch intensive begleitende Analytik sowohl der Ausgangsdroge als auch des erhaltenen Extraktes bestätigt.

Für die Wirkung der quantifizierten und sonstigen Extrakte mit all ihren möglicherweise pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffen gilt, was auch in der Ernährung gezeigt wurde: isolierte Komponenten wie Vitamine oder Fettsäuren haben eine andere Wirkung, als die Anwendung oder der Verzehr eines intakten Lebensmittels. Es gilt wie so oft, das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.

Die Qualität der pflanzlichen Zubereitung beginnt beim Saatgut und geht über den Anbau, die Ernte und die Behandlung der Ernte weiter. Schon an diesen Stellen muss sich der pharmazeutische Unternehmer mit

den Vorschriften der guten Anbaupraxis (Good Agricultural and Collection Practice – GACP) und der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice – GMP) auseinandersetzen und bei den Vertragspartnern für die Einhaltung und Umsetzung der Anforderung Sorge tragen. Seit spätestens 2016 sind auch die Bestimmungen des Nagoya Protokolls (siehe Text-Box 2) einzuhalten.

Die Qualität der pflanzlichen Zubereitung, die in das Produkt „hineinproduziert“ wird, setzt sich fort über den gesamten Produktionsprozess. Entscheidende Faktoren sind die Extraktion mit all ihren determinierenden Faktoren von der Auswahl des Extraktionsmittels, der zur Produktion genutzten Ausrüstung und der gewählten Determinanten und Spezifikationen.

Im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung wird eine anspruchsvolle Analytik entwickelt und validiert, um die Qualität der pflanzlichen Zubereitung jederzeit gewährleisten zu kön-

Text-Box 2:

Nagoya Protokoll

Das Nagoya Protokoll ist ein völkerrechtlich bindendes Abkommen über den Zugang zu genetischen Ressourcen und darauf bezogenem Wissen, das die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus der Nutzung ergebenden Vorteile regelt. Hauptbestandteile sind die "Convention on Biological Diversity (CBD)" und das sogenannte "Access and Benefit Sharing" (ABS). Ziel ist es, den Wert der biologischen Vielfalt bei der Erforschung und Herstellung neuartiger Produkte besser zu berücksichtigen und gleichzeitig die Biodiversität und nachhaltige Nutzung der Natur zu bewahren. In Deutschland wurde die Rechtsverbindlichkeit mit Bekanntmachung der EU-Kommission (2016/C 313/01) erreicht. Die Regelungen beinhalten Hürden und Herausforderungen für Neuentwicklungen auf Basis von neuen Pflanzen aus Ländern mit Zugangsregelungen.

	Zentrales Verfahren Verordnung 726/2004	MRP/DCP Verfahren Richtlinie 2001/83/EC	Registrierung als THMP Richtlinie 2004/24/EC
Zulassung gültig	In allen MS	Beteiligte MS; ein MS hat die Federführung RMS	Nationale Gültigkeit; eine Anerkennung oder DCP ist im Vorfeld mit den beteiligten Behörden abzustimmen
Dossieranforderung	Vollständiges Dossier (in Abhängigkeit von der Antragsart)	Vollständiges Dossier (in Abhängigkeit von der Antragsart)	Erleichterte Anforderung in Bezug auf nicht-klinische und klinische Dokumentation
Zwingend für Arzneimittel mit/für	<ul style="list-style-type: none"> • biotechnologisch hergestelltem Wirkstoff, • neuem Wirkstoff gemäß Verordnung 726/2004 therapeutische Indikation Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes, erworbenes Immundefizienz-Syndrom, Viruserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und andere Immunschwächen • seltene Leiden 		

Abkürzungen (alphabetisch): DCP: Decentralised Procedure; MRP: Mutual Recognition Procedure; MS: Member State; RMS: Reporting Member State; THMP: Traditional Herbal Medicinal Product.

Tabelle 1: Zulassungsverfahren für pflanzliche Arzneimittel

nen. Dies erfordert bei einem pflanzlichen Vielstoffgemisch sehr viel Know-how. Insbesondere Verunreinigungen, die aus der Droge selbst oder aus dem Herstellungsprozess stammen, müssen kontrolliert werden. Dazu gehören die Verunreinigungen durch toxische Metalle, Rückstände von Pestiziden und Begasungsmitteln, Mykotoxine, Pyrrolizidinalkaloide (genuin in der Pflanze vorkommend oder über den Anbau eingetragen), polyzyklische aromatische Carbonsäuren, Abbauprodukte und Lösungsmittelrückstände.

Die "Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" stellt eine Basisforderung dar, die durch zahlreiche einzelne Guidelines, Questions and Answers-Zusammenstellungen, Reflection und Concept Papers ergänzt wird [4].

Für bestimmte, in Pflanzen genuin vorkommende Substanzen, wie Furanocumarine und Estragole, gelten besondere Vorschriften. Sie müssen zum Teil abgereichert werden,

oder es sind spezielle Warnhinweise erforderlich [5][6].

Die Änderung eines pflanzlichen Arzneimittels, betreffend die geografische Herkunft, die Herstellung oder die Produktion, erfordert regulatorisch immer eine Änderungsanzeige Typ II mit entsprechender Dokumentation in Modul 3 des CTD und ein neues Sachverständigengutachten.

Neben den hier dargestellten Einzelaspekten zur pharmazeutischen Qualität gibt es auch für die Bereiche Nicht-Klinik und Klinik spezielle Anforderungen, auf die in einer gesonderten Publikation im Rahmen dieser Serie eingegangen wird. Die Umsetzung der Anforderungen bedingt beträchtliche Investitionen, bei einerseits erheblichem Risiko, dass die erhobenen Daten nicht den Erwartungen entsprechen (z.B. zu den Resultaten, die in einer klinischen Studie erhoben werden) und andererseits, dass ein "return on investment" nicht unbedingt erwartet werden kann, betrachtet man die (meist fehlende) Erstattung durch die Kosten-

träger (Stichwort: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Die Kosten für Phytopharmaka werden meist von den Patienten selbst getragen.

Grundsätzlich können pflanzliche Arzneimittel nach sämtlichen Verfahrensarten, die auch für chemisch-definierte Wirkstoffe vorgesehen sind, zugelassen werden. Eine Besonderheit besteht für die sogenannten traditionellen pflanzlichen Arzneimittel (traditional Herbal Medicinal Products – THMP), für die ein spezielles Registrierungsverfahren vorgesehen ist (siehe Tabelle 1).

Alle Anforderungen für ein vollständiges Zulassungsdossier finden sich in der "Notice to Applicants" (NTA; Volume 2B, Notice to Applicants. Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier. Common Technical Document – CTD). Für pflanzliche Arzneimittel sind dort auch die besonderen Anforderungen zur Dokumentation der Qualität (Module 3 und 2.3 des CTD) definiert.

Vollständiges Dossier

Im Rahmen eines vollständigen Antrages (full dossier) müssen sämtliche Punkte der Module 1 bis 5 eines CTD mit eigenen Daten oder durch Kombination mit Literaturverweisen adressiert werden bzw. es muss eine valide Begründung für die Verzichtbarkeit darauf gegeben werden. Die Anforderungen und der Umfang der vorzulegenden Daten unterscheiden sich zwischen chemisch-synthetischen und pflanzlichen Arzneimitteln.

Well-Established Use (WEU) Zulassung (vollständiges Dossier mit überwiegend Literaturdaten)

Ist ein Arzneimittel nachgewiesenermaßen für 10 Jahre in der allgemeinen medizinischen Verwendung (WEU), ist es möglich, die Dossierteile der Nicht-Klinik und Klinik ausschließlich mit Literaturdaten zu füllen.

Gerade für die pflanzlichen Arzneimittel stellt ein WEU-Antrag (Art. 10a 2001/83/EC) eine auf den ersten Blick gute Option dar. Doch allein die Tatsache, dass es sich bei pflanzlichen Arzneimitteln um Vielstoffgemische handelt, deren besondere Eigenschaften stark durch die Herstellung definiert werden, macht die Demonstration der Übertragbarkeit von Literaturdaten auf das eigene, antraggegenständliche Arzneimittel außerordentlich schwer. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass für viele der zu adressierenden Fragestellungen keine oder nur unvollständige Literaturdaten verfügbar sind. Publierte Daten zur klinischen Wirkung, die aus Studien abgeleitet werden, deren Methodik nicht (mehr) den Anforderungen an ein Design entsprechen, das geeignet ist, einen evidenzbasierten Indikationsanspruch abzuleiten oder deren Veröffentlichung nicht den CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Anforderungen [7] entsprechen, können nur sehr eingeschränkt zum Beleg der Wirksamkeit herangezogen werden.

Traditionell pflanzliche Arzneimittel (THMP) Registrierung

Die Möglichkeit der Registrierung als „Traditionell pflanzliches Arznei-

mittel“ (Traditional Herbal Medicinal Product – THMP) wurde für pflanzliche Arzneimittel mit langer Tradition in der Anwendung geschaffen, die nicht die üblichen Zulassungsanforderungen erfüllen, deren „Heilkraft“ im Bewusstsein in der Bevölkerung jedoch verankert ist (zum Beispiel die beruhigende Wirkung von Hopfen und Baldrian).

So können pflanzliche Arzneimittel registriert werden, ohne dass z.B. Ergebnisse aufwendiger klinischer Wirksamkeitsstudien beigefügt werden müssen, sofern sich hinreichend belegen lässt, dass das Arzneimittel seit mindestens 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der europäischen Gemeinschaft, medizinisch verwendet wird. Dieser sogenannte Traditionsbeleg muss die Konsistenz der Tradition in Bezug auf Dosierung, Darreichungsform und Indikation belegen. Ein Sachverständigengutachten bewertet die Plausibilität der pflanzlichen Inhaltsstoffe in Bezug auf die beantragte Indikation.

Die Indikation eines THMP muss für die Selbstmedikation geeignet sein und die Therapie sollte ohne eine ärztliche Diagnose und Überwachung der Therapie möglich sein. Üblicherweise handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung selbstlimitierender Erkrankungen. Da häufig die Ergebnisse zur Langzeittoxizität fehlen, ist die Therapiedauer oft auf 14 Tage begrenzt.

Die Darreichungsform ist auf die orale Einnahme und die äußerliche Anwendung einschließlich der Inhalationen begrenzt. Bei den Anforderungen zur Arzneimittelqualität gibt es keine grundsätzlichen Unterschiede bzw. Erleichterungen im Vergleich zu den Anforderungen eines chemisch-synthetischen Arzneimittels. Die Anforderungen an das Dossier sind detailliert geregelt [8].

Für den Beleg der Arzneimittelsicherheit ist der Traditionsbeleg wichtig, auch wenn die traditionelle Anwendung nicht ausreicht, um fehlende Daten, zum Beispiel im Rahmen der Langzeittoxizität, zu belegen. Mindestanforderungen, z.B. für die Abwesenheit einer

möglichen Genotoxizität, müssen für das traditionelle Arzneimittel vorgelegt werden. Die praktische Durchführung und die Interpretation der Ergebnisse können dabei durchaus eine Herausforderung darstellen [9][10].

Die Vorgaben zur Registrierung eines THMP sind nicht für einen Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit traditioneller medizinischer Therapiekonzepte, wie zum Beispiel Traditional Chinese Medicine (TCM) oder der Ayurvedischen Medizin geeignet [11].

Zusätzlich gibt es auch für Registrierungsanträge eines THMP eine Fülle von Guidelines, deren Anforderungen erfüllt sein müssen [12].

Pflanzliche Arzneimittel und ihre Indikationen in Abhängigkeit von der Qualität der verfügbaren nicht-klinischen und klinischen Daten und der Zulassungsart

Monografien

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC), der als wissenschaftlicher Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) für die Bewertung von pflanzlichen Arzneimitteln zuständig ist, hat es sich zur Aufgabe gemacht, das wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen aufzuarbeiten und in Monografien zusammenzustellen. Das Verfahren zur Bewertung sowie das Verfahren zur Erstellung der Monografien sind transparent auf der Seite der EMA dargestellt. Monografien können als Basis der Zulassung/Registrierung dienen und sollen zur Harmonisierung der Phytotherapie innerhalb Europas beitragen. Soweit vorhanden, sind Monografien bei der Bewertung eines entsprechenden Antrages zur Zulassung/Registrierung durch die nationalen Agenturen gebührend zu berücksichtigen. Dies gilt auch umgekehrt für den Antragsteller zum Beispiel für die Übernahme der Formulierung zur Indikation.

Je nach Qualität des verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnismaterials zu Präparaten/Extrakten in den Mitgliedsländern, billigt das HMPC der pflanzlichen Zubereitung einen WEU-Status (Well Establish Use) mit entsprechender Indikation oder den Status eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels zu. Reichen die Informationen weder für die Anerkennung eines WEU- noch für einen THMP-Status aus, findet das jeweilige Präparat oder der Extrakt in der Monografie keine Erwähnung. Grundsätzlich gilt, dass für die Anerkennung eines WEU-Status Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bzw. der pflanzlichen Zubereitung gemäß Directive 2001/83/EC belegt sein müssen. Für ein traditionell pflanzliches Arzneimittel muss die Sicherheit ausreichend belegt sein und die Wirksamkeit muss aufgrund der enthaltenen pflanzlichen Bestandteile und deren Verwendung in der Heilkunde plausibel sein. Die Monografien enthalten in Form der Gliederung analog einer Fachinformation die Informationen zu den Indikationen, den Anwendungskreis sowie die Informationen, die eine sichere Anwendung gewährleisten.

Sogenannte „Monografien mit Listeneintrag“ sind durch einen Kommissionsentscheid bindend. Dies bedeutet, dass Textformulierungen dieser Monografien zwingend die Grundlage von Informationstexten und damit auch der Indikation des betreffenden pflanzlichen Arzneimittels darstellen. Mit Stand August 2020, also ca. 20 Jahre nach Inkrafttreten der Regularien, sind bislang 13 verabschiedete Listeneinträge ausschließlich für die Registrierung traditionell pflanzlicher Arzneimittel verfügbar.

Dies zeigt, wie schwer ein kleinster gemeinsamer Nenner für die harmonisierte Betrachtung in Europa zu definieren ist und wie hoch die Anforderungen sind.

Möchte sich ein Antragsteller im Rahmen eines Zulassungsverfahrens auf eine Monografie beziehen, so sollte er als erste Voraussetzung prüfen, ob seine pflanzliche Zubereitung in Bezug auf DEV (Droge-Extrakt-Verhältnis) und Auszugsmittel mit einer in der Monografie beschriebenen Zubereitung übereinstimmt. Wenn nicht, muss die Übereinstimmung der sogenannten „inneren Zusammensetzung“ demonstriert werden, damit die Bewertungen des HMPC auf das eigene Arzneimittel übertragen werden können (weiterführende Literatur: [13][14]).

Ausgewählte Beispiele

Am Beispiel der klassischen Arzneipflanze Weißdornblätter mit Blüten (Arzneipflanze des Jahres 2019), sollen die Unterschiede zwischen einer traditionellen und der WEU-Zulassung verdeutlicht werden.

Im Jahr 2016 erschien die Monografie „Crataegus spp., folium cum flore“ (EMA/HMPC/159075/2014, nachfolgend kurz Crataegus genannt), die den Extrakten der daraus zubereiteten Fertigarzneimittel die traditionelle Verwendung zuerkennt. Das bei Monografieerstellung vorliegende wissenschaftliche Erkenntnismaterial reichte nicht aus, um die Indikation, die bis dahin zugelassen war, zu stützen. Diese lautete: „nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA“ (Schema zur Einteilung der Schwere-

grade der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association).

Zu den in der Hauptsache in Deutschland produzierten Trockenextrakten liegen zwar nicht-klinische und klinische Studien vor, diese wurden vom HMPC als nicht ausreichend bewertet. Die relevanten klinischen Endpunkte, Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate, die nur in sehr großen und sehr lange dauernden klinischen Prüfungen gezeigt werden können, waren in älteren Studien nicht den heutigen Anforderungen an Evidenzkriterien entsprechend erhoben worden. In einer aktuellen Studie konnte kein diesbezüglicher signifikanter Effekt für Crataegus nachgewiesen werden [15].

Daher lautet die Formulierung des nun als traditionell pflanzlich registrierten Arzneimittels wie folgt: „Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion. Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, das ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist.“

Dies gilt für alle Arzneimittel, die Weißdornblätter mit Blüten enthalten, unabhängig davon, ob es sich um eine pulverisierte Droge (z.B. enthalten in Doppelherz® Weißdorn-Dragees; Wirkstoff: Weißdornblätter mit Blüten Pulver, überzogene Tablette), eine Droge im Teeschnitt oder um phytochemisch charakterisierte Extrakte (z.B. Crataegutt® 80mg Herz-Kreislauf-Tabletten 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 80mg Trockenextrakt aus Weißdornblättern mit Blüten (4 – 6,6 : 1), Auszugsmittel: Ethanol 45% [m/m]) handelt. Will der pharmazeutische Unternehmer eine andere Indikation erlangen, so muss er diese durch entsprechende klinische Daten belegen und zeigen, dass das Arzneimittel in dieser Indikation wirksam und sicher ist.

Weißdornzubereitungen sind auch als Nahrungsergänzungsmittel im Handel, die dann zum Beispiel wie in Text-Box 3 gekennzeichnet sind [16].

Zum Extrakt im Nahrungsergänzungsmittel werden keine Angaben gemacht. Inwieweit eine phytochemische Vergleichbarkeit mit einem etha-

Text-Box 3:

Ein Beispiel: Weißdornzubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel

Zutaten pro Kapsel:

- 450mg Extrakt aus Weißdornblättern mit Blüten
- 100mg Cellulose (= vegetarische Kapselhülle)

Keine weiteren Zusätze.

Verzehrempfehlung:

1–2 mal täglich eine vegetarische Kapsel mit Flüssigkeit zu den Mahlzeiten einnehmen.

nolischen Extrakt besteht, wie er z. B. in Crataegutt® eingesetzt wird, kann von den Autoren an dieser Stelle nicht beurteilt werden.

Das Nahrungsergänzungsmittel wird gänzlich ohne eine gesundheitsbezogene Aussage angeboten und rät zu einer Tagesdosis von 900 mg. Es ist unklar, um wie viel Ausgangsdroge es sich dabei handelt. Vom Arzneimittel sollen 480 mg Weißdornextrakt eingenommen werden. Dies entspricht beim angegebenen DEV einer Menge von 2.700 mg Droge.

Die Fachinformation des Arzneimittels Crataegutt® weist, neben den anderen, im Arzneimittelgesetz geforderten Angaben, auch präklinische Daten zur Sicherheit des darin enthaltenen pflanzlichen Extrakts aus: „Aus mehreren In-vitro- und einem In-vivo-Test (Mikronukleus-Test) ergibt sich für den Trockenextrakt WS 1442® kein Hinweis auf ein genotoxisches Risiko. Die orale Gabe des Trockenextrakts WS 1442® in Dosierungen bis zu 1,6 g pro kg Körpergewicht hat bei Ratte und Kaninchen keine teratogene Wirkung. Bei der Ratte beeinflusst der Extrakt weiterhin weder die Peri- und Postnatalentwicklung noch die Fertilität behandelte männlicher und weiblicher Ratten sowie ihrer F1-Nachkommen.“ [17].

Auf Grundlage eines bibliografischen Antrags und in Entsprechung zu der HMPC Monografie *Hedera helix* folium (EMA/HMPC/325716/2017) wurde das Arzneimittel „Mucoplant cough syrup“ im Verfahren AT/H/0516/001 in Bulgarien, Kroatien, der Tschechischen Republik, Deutschland, Ungarn, Italien, Litauen, Lettland, Polen, Rumänien und Slowenien zugelassen [18].

Ohne HMPC Monografie-Bezug und als WEU (hybrid application) ist die Zulassung von Sinupret® extract erfolgt [19]. Dieses Arzneimittel enthält als Wirkstoff einen Trockenextrakt aus einer Mischung von fünf verschiedenen Pflanzen. Dem Public Assessment Report (PAR) ist zu entnehmen, dass der Antragsteller nicht nur auf die umfangreichen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dem bereits zugelassenen Präparat (Sinupret® forte) zurückgreifen konnte, sondern

zusätzlich noch eine Reihe eigener Studien in den Bereichen Nicht-Klinik und Klinik vorgelegt hat [20] [21][22].

Hingegen erfolgte die Antragstellung von SolvoHexal®, das in der deklarierten Zusammensetzung mit Sinupret® forte identisch ist, als traditionelles pflanzliches Arzneimittel und nicht als Generikum.

Bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel definiert der Prozess das Produkt [23], und die Demonstration der wesentlichen Gleichheit (essential similarity) als Voraussetzung für einen generischen Antrag ist sehr schwer.

Ein Beispiel für ein pflanzliches Arzneimittel ohne Bezug auf eine Monografie (new active substance) und Zulassung in mehreren Mitgliedstaaten der EU ist das Präparat Veregen® im Jahr 2009. Hier wurde ein Extrakt aus Grünteelblättern als neuer Wirkstoff mit eigenem vollständigen Dossier in 23 Mitgliedstaaten unter der MR Nummer DE/H/1659/001 zugelassen [24].

Ein zentral gemäß Verordnung 726/2004 zugelassenes pflanzliches Arzneimittel ist das Präparat Episalvan® (EU/1/15/1069/001), ein Birkenrindenextrakt zur Behandlung von oberflächlichen Hautwunden (Epidermis und obere Dermis) und Verbrennungswunden der Haut vom Grad IIa bei Erwachsenen [25].

Der quantifizierte Extrakt besteht zu 80 Prozent aus Betulin (quantitative Markerverbindung), Betulinsäure, Lupeol und Oleananderivaten [26][27].

Für einen Wirkstoff aus Birkenrinde besteht darüber hinaus seit 2011 eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden, nämlich der Behandlung der Epidermolysis bullosa [28].

Dass hier noch keine Zulassung erfolgte, verdeutlicht, wie lange eine Entwicklung dauert, obwohl die Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden einer speziellen Förderung unterliegen.

Als Kosmetikum im Handel ist Imlan® zur Pflege hochsensibler Haut. Das Produkt enthält Betulin, Jojobaöl und Wasser.

Fazit und Ausblick

Die Übersicht mit den aufgeführten Beispielen zeigt die komplexe Situation bei pflanzlichen Arzneimitteln. Der nächste Beitrag dieser Serie wird sich mit der „Zulassung“ und den Herausforderungen bei der Verwendung von Pflanzen und deren Zubereitungen in Lebensmitteln beschäftigen, mit dem Schwerpunkt Nahrungsergänzungsmittel und bilanzierte Diäten. |

Referenzen

- [1] Bilia A.R., Costa M.D.C.: Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine*, 2021. 81: p. 153421.
- [2] Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official Journal of the European Union* 30.04.2004 – L 136:1–33. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0726> (letzter Aufruf: 19.05.2021).
- [3] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* 28.11.2001 – L 311:67–128. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083> (letzter Aufruf: 19.05.2021).
- [4] CHMP and CVMP, Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, in WC500003370, EMEA, Editor. 2006.
- [5] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole; 2nd Draft – Revision 1, in EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1, HMPC, Editor. 2019.
- [6] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): REFLECTION PAPER ON THE RISKS ASSOCIATED WITH FUROCOUMARINS CONTAINED IN PREPARATIONS OF ANGELICA ARCHANGELICA L., in EMA/HMPC/317913/2006, HMPC, Editor. 2007.
- [7] Schulz K.F., et al.: CONSORT [Consolidated Standards of Reporting Trials] 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010. 340: p. c332.
- [8] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Final Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application

for traditional herbal medicinal products, EMA, Editor. 2016.

[9] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): CONCEPT PAPER ON SELECTION OF TEST MATERIALS FOR GENOTOXICITY TESTING FOR TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS/ HERBAL MEDICINAL PRODUCTS. EMEA/HMPC/315413/2008, 2008a.

[10] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): GUIDELINE ON SELECTION OF TEST MATERIALS FOR GENOTOXICITY TESTING FOR

TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS/ HERBAL MEDICINAL PRODUCTS. EMEA/ HMPC/67644/2009, 2009.

[11] Commission of the European Communities: COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE COUNCIL AND THE EUROPEAN PARLIAMENT concerning the Report on the experience acquired as a result of the application of the provisions of Chapter 2a of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2004/24/EC, on specific provisions applicable to traditional herbal medicinal products, in

COM(2008) 584 final, C.o.t.E. Communities, Editor. 2008.

Die vollständige Liste der Quellen kann in der Redaktion (Eckhard Böttcher-Bühler – boebue@boebue.de) angefordert oder unter www.dgpharmed.de im Menü „JOURNAL > Quellenangaben“ geladen werden.

AUTOREN



Dr. Bettina Dörr gründete 2006 ihr eigenes Unternehmen und bietet Beratung, Vortrags- und Autorentätigkeit zu medizinisch-wissenschaftlichen so-

wie regulatorischen Fragestellungen an. Zu ihren Spezialgebieten gehören die Produktkategorien der Nahrungsergänzungsmittel und Lebensmittel für spezielle Verbrauchergruppen, die bilanzierten Diäten. Sie ist von der IHK München & Oberbayern als Sachverständige für die Abgrenzung von Arzneimitteln und Lebensmitteln öffentlich bestellt und vereidigt und greift auf ein umfangreiches Repertoire an gerichtlichen und außergerichtlichen Fragestellungen, auch im Bereich der pflanzlichen Inhaltsstoffe, zurück.

Kontakt:
doerr@sv-dr-doerr.de



Dr. Juliane Hellhammer ist Psychoneuroendokrinologin, Leiterin des Auftragsforschungsinstituts daacro, Trier, mit Schwerpunkt ZNS und psychotrope

Wirkung von Substanzen. Das Institut bietet von Beratung über Durchführung Klinischer Studien bis Publikation alles aus einer Hand an. Ein Labor zur Analyse von Hormonen im Speichel und ein Stress-Zentrum ergänzen das Angebot.

Kontakt:
hellhammer@daacro.de



Dr. Andrea Klüting ist seit 2007 bei der HWI group, die spezialisierte pharmazeutische Dienstleistungen für die Pharma-, Biotech- und Medtech-Branche anbietet. Sie berät zu regulatorischen Frage-

stellungen und erstellt die erforderlichen Dokumentationen in den Bereichen Nicht-Klinik und Klinik und verfügt über besondere Erfahrung im Bereich Phytopharmaka. Als Informations- und Stufenplanbeauftragte begleitet sie die Arzneimittel über ihren Lebenszyklus.

Kontakt:
a.klueing@hwi-group.de



Dr. Christoph Strehl hat Diplom-Biologie mit Hauptfach Zoologie und Nebenfächern Pharmazeutische Biologie, Genetik und Rechtsmedizin studiert. Seit

seiner Promotion an der Universität Würzburg ist er im Bereich der klinischen Forschung tätig, wo er sowohl für Contract Research Organizations (CROs) als auch Hersteller arbeitete. Seit März 2019 ist er Leiter der Klinischen Forschung bei Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG im Raum Frankfurt am Main.

Kontakt:
C.Strehl@engelhard.de



Dr. Meinolf Wonnemann ist seit 2012 bei der Bionorica SE beschäftigt. Sein Wissen im Bereich Phytopharmaka erstreckt sich vom präklinischen bis klinischen

Entwicklungsbereich mit besonderer Expertise in den Bereichen Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD), Bioanalytik und Biometrie.

Kontakt:
meinolf.wonnemann@gmx.de