

Pflanzliche Arzneimittel: Was läuft und was kommt 2024?

Tagungsbericht zum Phytopharmaka-Symposium 2023, veranstaltet von der Alphatopics vom 26.–28. Sept. in Bonn

Prof. Dr. Markus Veit

Alphatopics GmbH, Kaufering

■ ZUSAMMENFASSUNG

Das jährlich in Bonn stattfindende Symposium unter Beteiligung der Behörden aus der DACH-Region hat sich in den letzten Jahren zu einem Branchentreffpunkt entwickelt. Gegenstand eines Vorsymposiums waren diesmal auch die Rahmenbedingungen für stoffliche Medizinprodukte mit pflanzlichen Wirkstoffen. Diese werden sich im Lichte der europäischen Verordnung zu Medizinprodukten zukünftig dramatisch ändern.

Mit einer Palette aktueller Themen boten die Referenten des diesjährigen Phytopharmaka-Symposiums den über 80 Teilnehmern zum einen wieder einen guten Überblick über das, was gerade in Gremien, der Fachöffentlichkeit und mit Behörden diskutiert wird, und gaben zum anderen Hinweise, wie aus ihrer Sicht bestehende Anforderungen in der Praxis umgesetzt und Projekte erfolgreich bearbeitet werden können. Wie immer diente die Veranstaltung auch dem Austausch untereinander (Abb. 1) sowie mit Vertretern aller 3 deutschsprachigen Behörden (Österreich, Schweiz und Deutschland). Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Themen des Symposiums; dabei werden wichtige Inhalte zusammengefasst.

Im Mittelpunkt des Hauptsymposiums standen pflanzliche Extrakte als Wirkstoffe in Arzneimitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und auch in stofflichen Medizinprodukten. Dabei wurde klar, dass für alle Produktkategorien Aspekte der Vergleichbarkeit und Charakterisierung von (unterschiedlich hergestellten) Extrakten aus gleichen pflanzlichen Ausgangsmaterialien von Bedeutung sind. Das betrifft einerseits solche Aspekte, die eine Verkehrsfähigkeit gefährden oder gar unmöglich machen, wie im Fall von neuartigen Lebensmitteln, aber auch solche, die eine Verkehrsfähigkeit erst ermöglichen, wie im Falle der traditionellen pflanzlichen Arzneimittel oder im „well-estab-

lished medicinal use“. Schließlich sind Fragen der Vergleichbarkeit auch für die Überführung pflanzlicher stofflicher Medizinprodukte in pflanzliche Arzneimittel von Bedeutung.

Dem hochaktuellen Themenkomplex mit Fragen zu Lieferketten, genetischen Ressourcen und Nachhaltigkeit für pflanzliche Ausgangsmaterialien für Arzneimittel, stoffliche Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel widmeten sich die Referenten in einem gesonderten Workshop. Schließlich gab es das bewährte Update zu Kontaminanten – dieses Jahr mit einem Vortrag zum How-to-do für Risikobewertungen bzgl. Nitrosamin-Verunreinigungen

in pflanzlichen Arzneimitteln – und ein weiterer Update-Vortrag adressierte rezente Entwicklungen zu Anforderungen für ätherische Öle. Nach dem großen Erfolg im Jahr 2022 gab es auch 2023 wieder am 3. Tag ein Satellitensymposium zu medizinischem Cannabis. Der Beitrag fasst die im Rahmen des Symposiums behandelten Themen zusammen; dabei werden für alle, die nicht teilnehmen konnten, aktuelle Themen und Entwicklungen herausgearbeitet.

Stoffliche Medizinprodukte

Mit der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte („Medical Device Regulation“, MDR) ergeben sich für stoffliche Medizinprodukte vielfältige Konsequenzen. Diese sind nicht zuletzt deshalb auch relevant für Phytopharmaka, weil pflanzliche Produkte, die als Medizinprodukte in den Verkehr gebracht werden, nun der Risikoklasse III angehören. Damit erfordert eine Inverkehrbringung als Medizinprodukt in Zukunft eine sehr viel umfangreichere Konformitätsbewertung zum Nachweis der Leistungsfähigkeit, Sicherheit und des Nutzens, in deren Rahmen auch klinische Daten vorgelegt und bewertet werden müssen. Außerdem ergeben sich nicht nur durch die Neufassung von Definitionen, die Leitlinie zur Abgrenzung von Medizinprodukten und Arzneimitteln (Abgrenzungsleitlinie) der Medical Device Coordination Group (MDGC) und durch die rezente Rechtsprechung neue Rahmenbedin-



Abbildung 1: In den Pausen wurden die Vorträge diskutiert (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

gungen für die Abgrenzung zwischen stofflichen Medizinprodukten und (pflanzlichen) Arzneimitteln. Nicht selten dürfte das dazu führen, dass Inverkehrbringer solcher Produkte in Erwägung ziehen, die zurzeit noch bestehenden Übergangsbestimmungen zu nutzen und eine Registrierung als (traditionelles) pflanzliches Arzneimittel in Europa zu erwirken. Diese Spannungsfelder zwischen den in Zukunft erforderlichen Hausaufgaben für Medizinproduktehersteller und Optionen zu einem Switch hin zum Arzneimittel waren die Themen, die in diesem von der TentaConsult konzipierten Vorsymposium am Vortag des eigentlichen Phytopharmaka-Symposiums adressiert wurden.

Die Themen des Hauptsymposiums

■ Erfahrungen in multinationalen Verfahren zur traditionellen Registrierung

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von europäischen Verfahren (Decentralised Procedure, DCP; Mutual Recognition Procedure, MRP) für pflanzliche traditionelle Arzneimittel durchgeführt. Hierbei handelt es sich insofern um eine Besonderheit, als die Verfahren immer dann, wenn es keine Monografie des Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) gibt, freiwilliger Natur sind. Das trifft immerhin auf ein Drittel

der eingereichten Anträge zu. Dr. Jaqueline Wiesner (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) fasste in ihrem Vortrag (Abb. 2) Erfahrungen aus diesen Verfahren und aktuelle Entwicklungen zusammen. 74 Verfahren zur traditionellen Registrierung wurden bisher in der EU in multinationalen Verfahren eingereicht: 62 Verfahren davon wurden abgeschlossen, 5 Verfahren wurden zurückgezogen, die anderen sind noch nicht abgeschlossen (im Vergleich: Einreichung von 160 Anträgen im Bereich des „well-established use“). Neben Deutschland und Österreich fungierte auch Schweden häufiger als „Reference Member State“.

Schwierige Fragestellungen in den Verfahren ergaben sich vor allem dann, wenn in der tradierten Anwen-

dung ein standardisierter Extrakt als Wirkstoff eingesetzt wurde, der dann für den Traditional-Herbal-Medicinal-Product (THMP)-Antrag in einen „Anderen Extrakt“ umdeklariert werden musste. Andere Fragestellungen, die im Verfahren Anlass für Nachfragen und Diskussionen waren, ergaben sich aus den Anforderungen an Nitrosamine und Pyrrolizidinalkaloide, der Transportstabilität und dem Startpunkt von Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Anforderungen in der Wertschöpfungskette. Als Beispiele für „Major Objections“ nannte Frau Dr. Wiesner:

- unzureichende/fehlende Tests auf Genotoxizität
- Abweichungen der antragsgegenständlichen pflanzlichen Zubereitung von der Zubereitung in der Monografie des HMPC
- fehlende Teile des Traditionsbelegs (z. B. für bestimmte Patienten-/ Altersgruppen) sowie
- unterschiedliche nationale Bewertung der möglichen Selbstmedikation

Antragsteller sollten darauf achten, dass sie in der Fachinformation unter Punkt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ nur Informationen mit klinisch bestätigter Relevanz erwähnen. Da für die meisten (traditionellen) pflanzlichen Arzneimittel keine humanpharmakologischen Daten verfügbar sind, können nichtklinische Daten nicht auf ihre klinische Relevanz überprüft werden. Gege-



Abbildung 2: Vortrag von Dr. Jaqueline Wiesner über multinationale Verfahren.

benenfalls sollte man darauf verzichten, in der Fachinformation auf vorliegende nichtklinische pharmakodynamische Daten zu referenzieren. In der Patienteninformation stellen auch eine Reihe von Punkten Spannungsfelder dar. Insgesamt sollten die Hinweise des „Addendum to the Quality Review of Documents templates for SmPC, Labelling and Package Leaflet on Mutual-recognition and Decentralised procedures specific for (Traditional) Herbal Medicinal Products ((T)HMPs)“, CMDh/349/2016, Rev.1 (2022), beachtet werden.

Das HMPC sammelt von den Mitgliedstaaten Informationen zu den Verfahren und wertet diese kontinuierlich aus. Das geschieht auch mit dem Ziel, die Leitlinien und andere Vorgabedokumente stetig zu verbessern und natürlich, um eine Harmonisierung der Anforderungen in den Mitgliedsländern zu erleichtern. Letzteres soll auch durch das Trainingsprogramm des HMPC für die Assessoren in den nationalen Behörden unterstützt werden.

■ Überführung von EU-Zulassungen in die Schweiz (Anerkennungsverfahren)

Das Inverkehrbringen eines verwendungsfertigen Arzneimittels in der Schweiz benötigt eine Zulassung von Swissmedic. Verschiedene Zulassungsverfahren ermöglichen es der Industrie und Swissmedic, verschiedene Produkte in einer jeweils angemessenen Weise und Zeit zu behandeln. Im Rahmen eines Vortrages von Dr. Martin Ziak (Swissmedic) wurden vereinfachte Zulassungsverfahren in der Schweiz vorgestellt, die auf einer bereits erfolgreichen Zulassung in einem EU-Mitglied-/European-Free-Trade-Association(EFTA)-Staat basieren. Solche (vereinfachten) Verfahren sind seit dem Inkrafttreten der Revision des Heilmittelrechtes in der Schweiz im Jahr 2019 möglich. Formal handelt es sich um Überführungen von EU-Zulassungen in die Schweiz im Rahmen eines Anerkennungsverfahrens (Art. 13 und Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-ter} des Heilmittel-

gesetzes, HMG). Auch in der EU traditionell registrierte Arzneimittel können über ein solches Verfahren in der Schweiz zugelassen werden. Die Anzahl zugelassener Phytoarzneimittel in der Schweiz ist von 2007 bis 2022 von 847 auf 413 gefallen. Mit dem neuen Weg der Zulassung sollen zusätzliche Anreize geschaffen werden, um in der EU/EFTA zugelassene pflanzliche Arzneimittel auch in der Schweiz auszurollen, wenngleich die vereinfachten Verfahren nicht nur für pflanzliche Arzneimittel anwendbar sind. Die Vereinfachung im Verfahren ist wie folgt abgebildet:

- Die bibliografische Dokumentation über die pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen prüft die Swissmedic nur summarisch.
- Auf ein pädiatrisches Prüfkonzept und auf einen Pharmacovigilance-Plan kann verzichtet werden.

Anhand einer tabellarischen Zusammenstellung (Modul 1.5.4) der Unterschiede zwischen Neuanmeldung und ausländischem Vergleichsarzneimittel wird vom Antragsteller eine Übersicht vorgelegt, wo im Dossier eine Referenzierung auf das EU-Dossier erfolgt und daher im Antrag keine spezifischen Daten vorgelegt werden (müssen). Der Qualitätsteil des Dossiers, also die Module 2.3 und 3.2 müssen stets vollständig eingereicht werden. Der Zulassungsbescheid für die EU-Zulassung(en) und der vollständige und finale wissenschaftliche Bewertungsbericht muss immer eingereicht werden. Dieser darf nicht älter als 5 Jahre sein. Die Texte werden von der EU-Zulassung mit Anpassungen an Schweizer Besonderheiten übernommen; bei traditionellen Arzneimitteln liegt es im Ermessen des Antragstellers, ob eine Fachinformation erstellt wird oder nicht. Zulassungsgesuche müssen von Personen/Firmen mit Wohnsitz, Geschäftssitz oder Zweigniederlassung in der Schweiz gestellt werden (Art. 10 HMG). Für eine Antragstellung ist dazu formal eine gültige Herstellungs-, Einfuhr- oder Großhandelsbewilligung notwendig, und

es muss eine fachtechnisch verantwortliche Person benannt sein (Art. 5 Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV). Für das Verfahren gibt es eine Reduzierung der Gebühren, die den verminderten Aufwand der Swissmedic bei der Begutachtung abbildet. Mit der Zulassung in der Schweiz liegt eine zwingende Verknüpfung mit der EU-Zulassung vor. Das betrifft alle Aspekte der Pharmakovigilanz, wie z. B. Sicherheitssignale und alle Änderungen im Lebenszyklus bis zum Erlöschen der EU-Zulassung. Ausdrücklich wies Herr Dr. Ziak auf die Möglichkeiten von Firmenmeetings mit der Swissmedic hin, um ggf. offene Fragen zu klären.

■ Absicherung und Qualifizierung der Lieferketten für pflanzliche Arzneimittel

Dr. Inka Wolf adressierte in ihrem Vortrag zu den Wertschöpfungsketten pflanzlicher Arzneimittel eine Reihe von Spannungsfeldern, die sowohl in Entwicklungsprojekten bei der Etablierung von Lieferketten als auch für Bestandsprodukte mit etablierten Lieferketten relevant sind. Die regulatorischen Anforderungen an pflanzliche Drogen, welche als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Wirkstoffen für Phytopharmaka eingesetzt werden, haben sich in den letzten Jahren zunehmend verändert; dabei fordern Behörden heute Qualitätssicherungskonzepte nach GMP für Verarbeitungsstufen, die eigentlich dem Good-Agricultural-And-Collection-Practice(GACP)-Bereich zuzuordnen sind, wie z. B. beim Schneiden von Drogen oder bei der Entfettung. Gleichzeitig verschärfen sich Probleme im GACP-Umfeld durch geopolitische Konflikte, den Klimawandel (extreme Wetterlagen), Kontamination durch Beikräuter und den Einsatz von Pestiziden und Düngemitteln. Das erfordert für den pharmazeutischen Unternehmer einerseits eine angemessene und risikobasierte Lieferantenqualifizierung und andererseits die risikobasierte Etablierung von alternativen (qualifizierten) Lieferanten; in beiden Fäl-

len mit einer stringenten Überwachung der Lieferanten und einem angemessenen Konzept zur Requalifizierung. Bei Bestandsprodukten führt das nicht selten im Rahmen der dabei einzureichenden Typ-II-Änderungsanzeigen zu Diskussionen mit Behörden hinsichtlich der Risiken, inwieweit damit die Gleichheit des Arzneimittels bei unterschiedlichen oder alternativen Lieferanten noch gesichert ist. Durch die Überarbeitung der Kommissionsrichtlinie zur Klassifizierung von Änderungsanzeigen und der GACP-Leitlinie des HMPC sind hier weitere Änderungen zu erwarten. Das Thema ist mit all seinen Facetten zurzeit wieder hochaktuell. Ein besonderer Workshop war deshalb dem Themenkomplex „Pflanzliche Ausgangsmaterialien für Arzneimittel, stoffliche Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel – Lieferketten, genetische Ressourcen und Nachhaltigkeit“ gewidmet.

■ Nachhaltige Beschaffung von Rohstoffen: Herausforderungen und Chancen für Arzneimittelhersteller

Die Beschaffung von Rohstoffen endet heute vordergründig nicht mehr nur bei der verlässlichen Beschaffung der benötigten Ressourcen, sondern sollte vielmehr auch im Rahmen einer nachhaltigkeitsbezogenen Analyse betrachtet werden. Hierzu zählen gleichermaßen internationale Abkommen wie das Nagoya-Protokoll, europäische Gesetzgebungsverfahren im Rahmen des „Green Deal“ und das deutsche Lieferkettengesetz. Darüber hinaus wurden in der EU bereits weitere Gesetze beschlossen, die eine Umsetzung und öffentlich verfügbare Beschreibung von Nachhaltigkeitsmaßnahmen in der Lieferkette erfordern. Dr. Dennis Stern (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, BAH) hat die nicht leichte Aufgabe übernommen, in einem 90-minütigen Vortrag alle Aspekte zusammenzufassen, die in diesem Kontext relevant sind. Am 1. Jan. 2024 tritt die „Corporate Sustainability Reporting Directive“ (CSRD) in Kraft; sie bringt

für Unternehmen in Deutschland eine deutliche Ausweitung der Nachhaltigkeitsberichterstattung. Ab dem 1. Jan. 2024 sind zunächst börsennotierte größere Unternehmen berichtspflichtig. Die in der Nachhaltigkeitserklärung enthaltenen Informationen über das berichterstattende Unternehmen sind um Informationen über die wesentlichen Auswirkungen, Risiken und Chancen zu erweitern, die mit dem Unternehmen durch seine direkten und indirekten Geschäftsbeziehungen in der vor- und/oder nachgelagerten Wertschöpfungskette verbunden sind („Informationen zur Wertschöpfungskette“). Ein EU-Lieferkettengesetz befindet sich im politischen Prozess. Die Verabschiedung ist für 2024 vorgesehen. Diese Initiativen zur Gesetzgebung und bereits vorhandene Regelungen machen deutlich, dass sich Unternehmen in der Zukunft intensiv mit einer nachhaltigen Beschaffung ihrer Roh- und Ausgangsstoffe beschäftigen müssen; das gilt auch für die Inverkehrbringer von pflanzlichen Arzneimitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und Medizinprodukten. Herr Dr. Stern führte mehrere Beispiele von mittelständischen Unternehmen an, die sich bereits heute in der Sache engagieren und auf unterschiedlichen Wegen die Nachhaltigkeit ihrer Produkte sicherstellen. Nachhaltige Beschaffung sichert aus seiner Sicht die Wettbewerbsfähigkeit und Resilienz der Unternehmen.

■ Das Nagoya-Protokoll – Regelungen zum Zugang und zur Nutzung genetischer Ressourcen sowie zum Ausgleich der daraus entstehenden Vorteile

Das Nagoya-Protokoll ist ein bindender transnationaler Vertrag, der unter Berücksichtigung des Schutzes der Biodiversität einen gerechten Vorteilsausgleich für die Nutzung genetischer Ressourcen, wie z. B. Pflanzen zur Arzneimittelherstellung, schaffen soll. Dies betrifft sowohl industrielle Nutzer als auch öffentliche Forschungseinrichtungen. Mit dem

Vortrag sollte ein Überblick über die Hintergründe des Protokolls, die Sorgfaltspflichten, die sich aus der Umsetzung des Protokolls ergeben, und wie Forscher sich am besten auf diese Pflichten einstellen können, vermittelt werden. Da die Referentin zu dieser Thematik, Frau Ellen Frederichs (Bundesamt für Naturschutz, BfN), krankheitsbedingt verhindert war, hat sich Herr Dr. Stern auch dieses Themas angenommen.

Dem Nagoya-Protokoll (EU-Verordnung Nr. 511/2014) liegt die Annahme zugrunde, dass die Nutzung von genetischen Ressourcen, z. B. einer Pflanze, zur Entwicklung neuer Produkte (z. B. Arzneimittel) führt. Dabei werden 2 Bereiche geregelt:

1. „Prior Informed Consent“:
Zustimmung, dass die genetische Ressource transferiert werden darf. Diese bildet den Zugang und die Voraussetzung für die Kooperation. Dabei ist genetische Ressource definiert als genetisches Material, wie Pflanzenteile, Mikroorganismen sowie traditionelles Wissen indigener Gruppen.
2. „Mutually Agreed Terms“: Vereinbarung zwischen dem Nutzer und dem Eigentümer über die Konditionen des Vorteilsausgleichs (Benefit Sharing). Diese kann monetäre oder nichtmonetäre (z. B. Partizipation bei der Produktentwicklung) Komponenten sowie Vereinbarungen zum ökonomischen Gewinn beinhalten.

Bei der Forschung an pflanzlichem Material können je nach dessen Herkunft nationale Regelungen der Herkunftsländer sowie besondere Sorgfaltspflichten nach EU-Recht auf Grundlage des Nagoya-Protokolls zu berücksichtigen sein. In Deutschland stellt sich die Situation wie folgt dar:

- Sammeln oder Erwerb von Arzneimittelpflanzen/Blüten/Blätter/Wurzeln: nicht anwendbar
- Anbau/Vermehrung von Arzneimittelpflanzen in Deutschland: nicht anwendbar
- Züchtung von Arzneimittelpflanzen mit verbesserter Wirkung: anwendbar

- Überprüfung des Vorhandenseins bereits bekannter Eigenschaften: nicht anwendbar
- Forschungen zu neuen pharmakologisch/klinischen Aktivitäten: anwendbar
- Forschungen zum Wirkprinzip zu neuen pharmakologisch/klinischen Aktivitäten: anwendbar

Die Sorgfaltspflichten der EU-Verordnungen (EU-VO) gelten nur, wenn der Anwendungsbereich der EU-VO eröffnet ist.

Ob der Anwendungsbereich eröffnet ist, müssen Nutzende im Rahmen einer allgemeinen Sorgfaltspflicht mit einer Sorgfaltserklärung feststellen. Der Prozess ist jedoch kompliziert und wenig effektiv, wie Herr Dr. Stern erläuterte. Man wird beobachten müssen, wie alle Beteiligten, insbesondere die Behörden, mit diesem Thema in Zukunft weiter umgehen werden.

Ein weiterer Workshop adressierte das Thema „Extrakte in Phytopharmaka, Nahrungsergänzungsmitteln und stofflichen Medizinprodukten“.

■ Alleinstellungsmerkmale auf der Basis spezifisch entwickelter Extrakte

Die Entwicklung innovativer pflanzlicher Arzneimittel erfordert bereits während der Planung von Projekten eine umfassende Analyse, wie Alleinstellungsmerkmale etabliert werden können und ein Intellectual-Property (IP)-Schutz gewährleistet werden kann. Pflanzliche Extrakte, die nicht ohne Weiteres „kopiert“ werden können, bilden in diesem Kontext eine Reihe von Möglichkeiten ab. Das gilt für pflanzliche Arzneimittel sowie stoffliche Medizinprodukte und (neue) Nahrungsergänzungsmittel gleichermaßen. Im Rahmen des Vortrags erläuterte Dr. Markus Veit (Alphatopics) die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Konzepte. Für pflanzliche Arzneimittel können in Entwicklungsprojekten prinzipiell 2 unterschiedliche Typen von Extrakten im Fokus stehen:

1. Standardisierte Extrakte, mit folgenden Aspekten:

- Weniger strenges Chargenkonzept für das Mischen von nativen Extrakten.
 - Bestandteile mit bekannter therapeutischer Aktivität sind der Wirkstoff; der Rest des Extrakts ist von geringerer Bedeutung (kann aber zur Sicherheit und Wirksamkeit beitragen).
 - Änderungen bei der Herstellung über den Lebenszyklus sind weniger kritisch.
 - Nichtklinische Daten können mit reinen Verbindungen ermittelt werden.
 - Rückverfolgbarkeit zu nichtklinischen und klinischen Daten weiterhin kritisch, da der Beitrag der nicht standardisierten Bestandteile unbekannt ist.
 - Kein wesentlicher IP-Schutz durch den Extrakt möglich (Extrakt könnte kopiert werden).
 - Formal sind generische Anträge möglich.
 - Internationale Vermarktung (außerhalb EU und CH) ist möglich (einschließlich FDA).
2. Quantifizierte Extrakte, mit folgenden Aspekten:
 - Strenges Chargenkonzept für die Mischung von (nativen) Extrakten.
 - Der gesamte Extrakt ist der Wirkstoff.
 - Flüchtige Komponenten können entfernt und nach der Extraktion hinzugefügt werden.
 - „Product-by-process“; deshalb ist jede Änderung des Herstellungsprozesses kritisch.
 - Nichtklinische und klinische Prüfungen müssen mit dem gesamten Extrakt durchgeführt werden.
 - Rückverfolgbarkeit zu nichtklinischen und klinischen Daten ist kritisch.
 - Wesentlicher IP-Schutz möglich. Extrakt kann nicht einfach „kopiert“ werden.
 - Internationale Vermarktung (außerhalb EU und Schweiz) ist schwierig (Food and Drug Administration, FDA), da das Konzept quantifizierter Extrakte

te außerhalb Europas nicht bekannt bzw. regulatorisch verankert ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass nur für quantifizierte Extrakte mit einem distinkten (nicht transparenten) Herstellungsverfahren Alleinstellungsmerkmale und IP-Schutz generiert werden können. Das ist eine Chance, bedeutet jedoch auch, dass durch das proprietäre Herstellungsverfahren im Kontext von Änderungen immer gezeigt werden muss, dass mit dem geänderten Herstellungsverfahren immer noch ein Extrakt resultiert, der angemessen ähnlich („essentially similar“) zu dem Extrakt ist, mit dem die klinische Entwicklung durchgeführt wurde, und der in der Erstzulassung beschrieben ist und damit die gleiche Wirksamkeit hat wie der Extrakt vor der Änderung – das stellt ein Risiko dar. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass Extrakte Vielstoffgemische darstellen, die inhärent variabel sind. Die sich daraus ergebenden Besonderheiten sind insbesondere bei der Generierung nichtklinischer Daten vielfältig. Deshalb sollten in der Entwicklung neuer pflanzlicher Produkte klinische Daten im Fokus stehen. Standardisierte Extrakte ermöglichen immer eine Bezugnahme und können kopiert werden. Prinzipiell wäre mit solchen Extrakten auch eine generische Zulassung denkbar.

Die für Arzneimittel dargestellten Möglichkeiten zur Etablierung von Alleinstellungsmerkmalen und IP-Schutz gelten uneingeschränkt auch für Extrakte als Stoffe in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM). Die Möglichkeiten sind bei NEM wegen der größeren Intransparenz und fehlenden Vorgaben zur Kennzeichnung deutlich größer. Die dargestellten Risiken und Probleme gelten auch, werden jedoch kaum (behördlich) überwacht. Das gilt für die Substantiierungen von Claims wie Änderungen in der Herstellung im Lebenszyklus gleichermaßen. Das wird häufig ausgenutzt und führt auch zu Täuschungen der Verbraucher. Zu beachten ist, dass proprietäre Extrakte

nicht selten neuartige Lebensmittel sein können und eine Zulassung durch die European Food Safety Authority (EFSA) erfordern, um verkehrsfähig zu sein. Das ist eine gute Überleitung zum nächsten Vortrag.

■ Pflanzenextrakte: Anforderungen an die Verwendung in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln

Funktionelle Lebensmittel wie Nahrungsergänzungsmittel oder Getränke werden nicht nur mit den klassischen Vitaminen und Spurenelementen angereichert, sondern zunehmend auch mit pflanzlichen Zubereitungen wie Extrakten. Je nach Art der „Botanicals“ und deren Verarbeitung bildet sich auf technologischer und physiologischer Ebene eine Schnittmenge mit pflanzlichen Arzneimitteln oder stofflichen Medizinprodukten, wobei sich die regulatorischen Vorgaben für die jeweiligen Kategorien deutlich unterscheiden. Für Unternehmen mit Erfahrung im Bereich der pflanzlichen Drogen, deren Verarbeitung, Zulassung und Marketing setzt der Einstieg in die Welt der Lebensmittel in vielen Punkten ein Andersdenken voraus. Trotz zahlreicher Verordnungen und Gesetze auf nationaler und EU-weiter Ebene gibt es keine generelle Genehmigungspflicht für Lebensmittel, was jedoch nicht bedeutet, dass es nicht bestimmter Zulassungen bedarf. Es obliegt den Unternehmen in Selbstverantwortung, den für sie passenden und sicheren Weg zu finden. Die dabei zu berücksichtigenden Aspekte zur Herstellung, Prüfung, Auslobung und Kennzeichnung erläuterte Dr. Marion Gebhart (MAG Food). Im Mittelpunkt steht dabei immer wieder die Fragestellung, ob ein Extrakt als „neuartig“ einzustufen ist oder nicht. In einem Grundlagenpapier der Lebensmittelchemischen Gesellschaft über Pflanzenextrakte in Lebensmitteln, an dessen Erarbeitung Frau Dr. Gebhart beteiligt war, wird dazu Folgendes festgestellt:

„Extrakte aus Botanicals, die eine Verwendungsgeschichte als sichere Lebensmittel in der EU haben, werden in der Regel nicht als neuartig angesehen, wenn die charakteristischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials, wie Nährwert, Geschmack/Aroma, Farbe oder charakteristische Stoffe erhalten bleiben. Ebenso sollte das Verhältnis der Inhaltsstoffe untereinander nicht stark von den natürlicherweise vorkommenden Verhältnissen im Ausgangsmaterial abweichen. Speziell für Extrakte werden detaillierte Angaben zum Ausgangsmaterial, dem Herstellungsverfahren und der Spezifikation gefordert. Eine weitere Frage zielt darauf ab, ob die Menge der Extraktbestandteile auch über das Ausgangslebensmittel als Bestandteil der normalen Ernährung aufgenommen werden könnte. Es besteht überwiegend Konsens, dass bei etablierten wässrigen bzw. wässrig-ethanolischen Extraktionsverfahren mit niedrigem Droge-Extrakt-Verhältnis die charakteristischen Eigenschaften erhalten bleiben. Werden dagegen Stoffe oder Stoffgruppen selektiv stark angereichert, könnten die charakteristischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials verändert werden. Art und Grad der Veränderung sind im Einzelfall zu prüfen und zu bewerten. Führt die Extraktion zu dem Vorliegen nahezu reiner Stoffe, liegt die Einstufung als neuartiges Lebensmittel nahe.“

Zusammenfassend stellte Frau Dr. Gebhart fest, dass es ein komplexes rechtliches Umfeld mit vielen einzelstaatlichen Regelungen gibt, das nur bedingt zwischen den EU-Mitgliedstaaten harmonisiert ist. Es obliegt der Eigenverantwortung der Inverkehrbringer bei Herstellung und Verwendung von Botanicals, die Einhaltung aller Regularien sicherzustellen.

■ Vergleichbarkeit von Extrakten für pflanzliche Arzneimittel – Wie speziell ist speziell?

Dr. Astrid Obmann (BASG/AGES) ging in ihrem Vortrag der Frage nach, welche Kriterien beim Ver-

gleich von Extrakten anzulegen sind, was schließlich auch für die Fragestellung relevant ist, wann eine Zubereitung die Zuschreibung „Spezialextrakt“ oder „special extract“ verdient und wann nicht. Welche Besonderheiten zeigen sich in der Charakterisierung solcher Extrakte und welche Konsequenzen haben diese für die Vergleichbarkeit mit anderen pflanzlichen Zubereitungen? Auf den ersten Blick viele Fragen. Der Beitrag sollte einen Anstoß zu einer Diskussion über eine solche Klassifizierung geben. Beschäftigt man sich mit dem Thema, wird man zunächst feststellen, dass es keine allgemein akzeptierte Definition für einen „Spezialextrakt“ gibt. Der Begriff wird verwendet, wenn durch geeignete Verfahrensschritte erwünschte Inhaltsstoffe in einem Extrakt angereichert und ggf. unerwünschte abgereichert werden, aufwendige Herstellungsverfahren zum Einsatz kommen, aber auch, wenn bei der Extrakt Herstellung andere Auszugsmittel als Ethanol und/oder Wasser verwendet werden. In manchen Fällen wird durch distinkte Bezeichnungen das Vorliegen eines „Spezialextraktes“ suggeriert, ohne dass spezifische Herstellungsschritte vorliegen. Frau Dr. Obmann erläuterte anhand von Beispielen, welche Kriterien infrage kommen, um „Spezialextrakte“ von generischen Extrakten abzugrenzen. Im Mittelpunkt steht dabei sicher das Herstellungsverfahren. Je nach Ausmaß der Charakterisierung des resultierenden Extrakts und öffentlich zugänglichen Informationen zum Herstellungsprozess kann ein sehr spezielles Herstellungsverfahren dazu führen, dass ein „Spezialextrakt“ nicht in eine HMPC-Monografie aufgenommen wird. Das war beispielsweise bei Beinwellwurzelextrakt oder Grünteublätterextrakt der Fall. Wenn diese Informationen verfügbar sind, kann auch das Gegenteil der Fall sein und eine HMPC-Monografie ausschließlich auf einem solchen Extrakt beruhen, wie im Fall des „well-established use“ für die im Europäischen Arzneibuch monografierten Extrakte aus

Johanniskraut (raffiniert, quantifiziert) oder Cayennepfeffer (standardisiert).

■ Ätherische Öle – aktuelle Entwicklungen

Ätherische Öle als pflanzliche Wirkstoffe werden überwiegend nach traditionellen Verfahren aus frischen oder teilgetrockneten Pflanzen gewonnen. Dies erfordert eine spezielle Herangehensweise an alle Aspekte der Herstellung und Weiterverarbeitung, um eine angemessene Qualität und Sicherheit der Produkte zu gewährleisten. Frühe Prozessstufen der Herstellung werden dabei im Europäischen Arzneibuch aktuell nicht abgedeckt. Obschon die jüngste Überarbeitung der Allgemeinen Monografie hinsichtlich verschiedener Aspekte eine Hilfestellung leisten kann, hängen viele Qualitätsattribute vom Prozess ab. Es handelt sich bei ätherischen Ölen um sogenannte „products by process“. Das bedeutet gleichzeitig, dass das Herstellungsverfahren auch das Produkt definiert. Deshalb können Produkte mit unterschiedlichem Herstellungsverfahren hinsichtlich der Ernte und Prozessierung des pflanzlichen Ausgangsmaterials und unterschiedlichen Verfahren zur Gewinnung des ätherischen Öls (z. B. Hydrodestillation, Kohobation, Rektifikation, Redestillation) niemals als gleiche Produkte angesehen werden. Herstellungsverfahren können einen erheblichen Einfluss auf die innere Zusammensetzung von ätherischen Ölen haben bzw. diese verändern („significantly altered“). Die Monografien im Europäischen Arzneibuch werden diesen Besonderheiten nur bedingt gerecht; es fehlen wichtige Angaben zur Herstellung. Die zu etablierende Kontrollstrategie muss alle Prozessstufen angemessen abbilden; das gilt auch für Stabilitätsdaten. Frau Claudia Valder (Systema Natura) beleuchtete in ihrem Vortrag rezente Beispiele mit erfolgreichen Konzepten hinsichtlich Herstellung und Zulassung von Arzneimitteln mit ätherischen Ölen. Bedeutsam sind in diesem Kon-

text insbesondere Aspekte der Stabilität und Analytik, sowie der Abgrenzung zwischen GACP und GMP. Die im Einzelfall komplexe Wertschöpfungskette muss risikobasiert auch in der Lieferantenqualifizierung abgebildet sein; sie ist eine Obliegenheit des Antragstellers oder Zulassungsinhabers. Das HMPC hat angekündigt, spezifische Aspekte der frühen Herstellungsstufen in die überarbeitete GACP-Leitlinie einzuarbeiten.

Forum Kontaminanten

■ Stand der Diskussion zu Grenzwerten von Kontaminanten

Die Prüfung auf Kontaminanten in pflanzlichen Ausgangsstoffen und Zubereitungen spielt eine wichtige Rolle für die Herstellung sicherer pflanzlicher Arzneimittel. Sowohl auf nationaler als auch europäischer Ebene existieren zahlreiche behördlich vorgegebene Anforderungen, die das Risiko einer Verunreinigung mit unerwünschten und insbesondere toxischen Substanzen auf ein Minimum reduzieren sollen. In den letzten Jahren stellte insbesondere die mögliche Kontamination mit Pyrrolizidinalkaloiden (PAs) die Hersteller pflanzlicher Arzneimittel vor große Herausforderungen. Aktuell steht auch die Diskussion um Estragol im Fokus regulatorischer Maßnahmen. Mit dem „Forum Kontaminanten“ wurden im Phytopharmaka-Symposium aktuelle Entwicklungen aufgegriffen und nachverfolgt. Im diesbezüglichen Vortrag gab Dr. Nicole Armbrüster (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., BPI) auch einen Überblick über aktuelle Grenzwertdebatten. Im Fall von Estragol ist aktuell noch keine abschließende Bewertung möglich, da es noch zu viele offene Fragen gibt. Das gilt vor allem hinsichtlich der Qualität der verfügbaren Studien, der nicht geklärten Linearität/Nicht-linearität von Effekten und möglichen Matrixeffekten. In dem 2023 aktualisierten Papier des HMPC zur

Thematik „Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole“ (EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1 Corr 1) wird basierend auf der ICH-M7-Leitlinie ein „Guidance value“ basierend auf TD₅₀ von 0,052 mg/Tag errechnet, mit dem Hinweis, dass bis zum Vorliegen von als sicher geltenden Grenzwerten der Gehalt an Estragol so niedrig wie möglich sein sollte. Das gilt auch im Lichte der Hintergrundbelastung durch Lebensmittel. Die Anwendung entsprechender Arzneimittel sollte auf 2 Wochen begrenzt sein. Sensible Gruppen müssen besonders geschützt werden; hier werden Grenzwerte für Kinder (1 µg/kg Körpergewicht, KG) und Schwangere (0,05 mg/Tag) genannt. Die Grenzwerte sind auch für Bestandsprodukte anwendbar; falls erforderlich sind dazu angepasste Kontrollstrategien und Spezifikationen innerhalb von 2 Jahren im Rahmen einer Änderungsanzeige einzureichen. Zu Estragol informierte Frau Dr. Armbrüster auch über die Aktivitäten des HMPC hinsichtlich der Monografien mit estragolhaltigen Pflanzen und der EFSA zu Estragol in Lebensmitteln und Forschungsprojekten zur Toxikologie von Estragol. Hinsichtlich möglicher Kontaminationen mit Pyrrolizidinalkaloiden wurde zwischenzeitlich eine Bestimmungsmethode in das Europäische Arzneibuch implementiert und in die Dachmonografie „Pharmazeutische Zubereitungen“ wurde ein Abschnitt zu PAs aufgenommen, der zwingend eine Kontrolle der als sicher geltenden Grenzwerte vorsieht. In dem HMPC-Papier „Public Statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs), including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs“ (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1) wird die Bewertung der Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden und die Entwicklung der unterschiedlichen Grenzwerte zusammenfassend dargestellt. Ein Grenzwert von maximal 0,0237 µg/kg KG

(entspricht gerundet 1,0 µg PA/Tag für Erwachsene – 50 kg KG) wurde definiert und zusätzlich eine Differenzierung für sensible Personengruppen vorgenommen. Mit Bekanntmachung des BfArM am 1. März 2023 wird klargestellt, dass diese Grenzwerte vollumfänglich gelten – für alle Arzneimittel, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen enthalten, und analog auch für pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen, Urntinkturen, homöopathische Zubereitungen und homöopathische Arzneimittel, einschließlich anthroposophischer Arzneimittel, die homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten. Eine Risikobewertung für homöopathische und anthroposophische Fertigarzneimittel mit Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs ist nicht notwendig, wenn mindestens Verdünnungsgrad D4 (statt bisher D2) vorliegt. Ein weiteres Thema im Vortrag von Frau Dr. Armbrüster war die erforderliche Risikobewertung zu Metallverunreinigungen, nachdem die ICH Q3D durch die Vorgaben in der Dachmonografie „Pharmazeutische Zubereitungen“ im Europäischen Arzneibuch in Europa prinzipiell auch für pflanzliche Arzneimittel anwendbar ist. Sie beleuchtete aber auch die Diskussion zu weiteren unerwünschten Substanzen bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel, wie z. B. per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PAFS), und ging auf mögliche Konsequenzen des Lieferkettensorgfaltspflichtengesetzes (LKSG) für pflanzliche Arzneimittel ein. Schließlich gab Frau Dr. Armbrüster auch einen Einblick in die derzeitige Diskussion zu angemessenen mikrobiologischen Grenzwerten für Cannabisblüten zum Verdampfen. Sie wies darauf hin, dass es für Cannabisblüten durchaus andere Spezialthemen gebe, die bisher in den europäischen Regularien nicht abgebildet seien. Als Beispiel nannte sie den Einsatz von nicht als Pestizid deklarierten „PGR (plant growing regulator)/PGPR (plant growing promoting rhizobacteria)“ und der Fra-

ge, ob sich daraus ggf. ein potenzielles Qualitätsrisiko ergibt.

■ Risikobewertung für Nitrosamine als mögliche Verunreinigungen in pflanzlichen Arzneimitteln

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der European Medicines Agency (EMA) hat ein Gutachten publiziert, welche Maßnahmen Unternehmen ergreifen müssen, um das Vorhandensein von Nitrosaminen in Humanarzneimitteln weitestmöglich zu begrenzen. In diesem Zusammenhang müssen Unternehmen generell das Risiko des Vorhandenseins von Nitrosaminen in Arzneimitteln bewerten. Das gilt auch für Bestandsprodukte, wenn ein Risiko vorhanden ist. Die Behörden in Europa haben klargestellt, dass das prinzipiell auch für pflanzliche Arzneimittel gilt. Wie eine Risikobewertung für pflanzliche Humanarzneimittel aussehen kann und was zu beachten ist, stellte Dr. René Roth-Erang (Finzelberg) in seinem Vortrag vor. Risiken können sich für pflanzliche Arzneimittel insbesondere dann ergeben, wenn ein Amin und ein Nitrosierungsmittel unter günstigen Bedingungen kombiniert werden:

- Verwendung von Nitratsalzen und -estern (z. B. NaNO₃, Alkyl-nitrite) oder anderen Nitrosierungsmitteln
- Vorhandensein von sekundären oder tertiären Aminen (Reagenzien, Lösungsmittel, z. B. DMF)
- Verwendung von kontaminierten Rohstoffen im Herstellungsprozess des Wirkstoffs
- Verwendung von kontaminierten, wiedergewonnenen oder recycelten Materialien (z. B. Lösungsmitteln)
- Verwendung von kontaminierten Ausgangs- und Zwischenprodukten
- Verschleppung von Nitrosaminen, die während des Herstellungsprozesses zur Kreuzkontamination durch unterschiedliche Prozesse führt

- Verwendung bestimmter Verpackungsmaterialien (Blister mit nitrozellulosehaltiger Deckelfolie)

Die Risikobewertung muss auf allen Stufen der Herstellung erfolgen und Roh- und Hilfsstoffe einschließen. Wie sich aus vorstehender Liste leicht entnehmen lässt und basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen, ist ein Risiko für pflanzliche Wirkstoffe und Arzneimittel sicher nur in Ausnahmefällen gegeben.

■ Update zu „Leachables & Extractables“

Mit der Erarbeitung einer ICH-Q3E-Leitlinie zu „Extractables & Leachables“ ist das Thema wieder mehr in den Fokus der Qualitätsbewertung im Rahmen der Zulassung und bei Änderungen gelangt. Das führt auch dazu, dass Behörden mittlerweile konsistent nach einer Bewertung möglicher Interaktionen zwischen Packmitteln und Verschlussystemen und Wirkstoffen bzw. Arzneimittel fragen. Dr. Markus Veit vermittelte in seinem Vortrag einen Überblick zu den diesbezüglichen Anforderungen. Diese sind vor allem dann relevant, wenn es eine Kontaktfläche zwischen dem Kunststoffprimärpackmittel (auch Verschlussystem) und dem pflanzlichen Arzneimittel gibt. Das ist vor allem bei flüssigen und halbfesten Zubereitungen der Fall. In diesem Kontext wird häufig vergessen, dass auch eine innenschutzlackierte Tube formal ein Kunststoffprimärpackmittel ist, bei dem die primäre Kontaktfläche der Lack ist. Bei diesen Lacken auf Epoxidphenolharzbasis besteht ein Risiko, dass Restmonomere, wie Bisphenol A (BPA) und Bisphenol A-Diglycidether, als „Leachables“ in das Produkt migrieren. Insbesondere bei pflanzlichen Arzneimitteln mit lipophilen Bestandteilen, wie ätherischen Ölen, besteht ein Risiko, dass derartige Verunreinigungen aus den Packmitteln und Verschlussystemen relevant sind. Da „Leachable“-Studien Interaktionsstudien sind, mit der die Eignung des Packmittels belegt werden muss, und diese in Echtzeit als Teil von Stabi-

litätsstudien durchzuführen sind, müssen sie zwingend in den entsprechenden Entwicklungsprojekten vorgesehen werden, wenn es ein entsprechendes Risiko gibt. Das gilt auch für Änderungen des Packmittels oder Verschlusssystems. Extraktions („Extractable“)-Studien helfen, ein entsprechendes Risiko zu evaluieren. Sie werden unter drastischen Bedingungen durchgeführt und zeigen, welche Stoffe in Kunststoffen Migranten darstellen, die in das Arzneimittel (oder auch Wirkstoffe) migrieren können. Werden kritische Substanzen als „Leachables“ identifiziert, ist eine analytische Methode zu entwickeln und zu validieren, mit der diese quantifiziert und kontrolliert werden können. In diesem Fall muss eine Kontrollstrategie entwickelt und ggf. Leachables in die Laufzeitspezifikation aufgenommen werden.

Die Europäische Kommission plant, Beschränkungen für Bisphenol A (BPA) und andere Bisphenole in Materialien mit Lebensmittelkontakt aufgrund der reproduktionstoxi-

schen Einstufung von BPA zu erlassen. Der zulässige Grenzwert für Lebensmittelverpackungen wurde dieses Jahr bereits herabgesetzt. Die Verwendung von BPA für Innenschuttlacke für Aluminiumtuben und Sprühdosen für Arzneimittel und Medizinprodukte liegt außerhalb des Geltungsbereichs der lebensmittelrechtlichen Vorgaben. Deshalb haben die angekündigten Beschränkungen auf den ersten Blick keine Bedeutung für die derzeitige Verwendung in Primärverpackungen für Arzneimittel und Medizinprodukte. Eine indirekte Auswirkung wird jedoch dadurch implizit, als die Sicherheitsbewertung von pharmazeutischen Packmitteln nicht selten auf der Unbedenklichkeit für Lebensmittelverpackungen beruht. Hier wird man die weitere Entwicklung verfolgen müssen.

Der dritte Tag des Symposiums war als Satellitensymposium Fragestellungen rund um medizinischen Cannabis gewidmet. Einige Themen der Veranstaltung wurden bereits in

einem früheren Beitrag in der pharmind adressiert (M. Veit, Medizinischer Cannabis und Cannabis-Arzneimittel in Deutschland. Spannungsfelder im Kontext von Herstellung, Prüfung, Inverkehrbringung und Abgabe; Pharm. Ind. 2022; 84 (12):1368–1377).

Das nächste, 13. Phytopharmaka-Symposium findet am 15. Mai 2024 wieder in Bonn statt. Es wird einen europäischen Schwerpunkt haben, auch mit Vortragenden aus den Behörden außerhalb der DACH-Region; aus dem HMPC und dem EDQM; deshalb werden die Vorträge in Englisch gehalten. Nähere Informationen gibt es unter <https://www.phytopharmaka-symposium.com/>.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Markus Veit
Alphatopics GmbH
Iglingerstr. 27
86916 Kaufering
m.veit@alphatopics.de