



Bericht vom BfArM im Dialog zum Thema „Traditionelle pflanzliche Arzneimittel von der Tradition zu neuen Perspektiven“

von Monika Gerhardus, ANME e.V.

am 18.10. 2007 fand unter diesem Motto eine Veranstaltung in Bonn statt. Es kamen etwa 160 Teilnehmer aus der Politik, Verbänden und pharmazeutischen Unternehmen. Die Leitung hatte Herr Dr. Werner Knöss vom BfArM.

Das BfArM hat intern eine neue Struktur geschaffen:

Abteilung 5.	ist zuständig für die Arzneimittelzulassungen der „Besonderen Therapierichtungen und Traditionellen Arzneimittel“
Fachgebiet 51	ist das Verfahrensmanagement
Fachgebiet 52	Traditionelle pflanzliche Arzneimittel
Fachgebiet 53	Homöopathische Arzneimittel und Anthroposophische Medizin

1. Zulassungen

Ziel der Veranstaltung war, Wege in die Zukunft aufzuzeigen, wie Produkte erhalten werden können und neue Produkte auf den Markt und in Europa erschlossen werden können. Herr Dr. Knöss betonte, dass das BfArM den deutschen Standpunkt in Europa besser positionieren möchte, Marktausweitungen ermöglicht werden sollen und dass die Zukunft der Phytotherapeutika aktiv mitgestaltet werden sollen,

Frau Stolte fragte in ihrem Beitrag, ob der Ruf, dass an den Traditionsbeleg überzogene Anforderungen gestellt werden, Wahrheit oder Legende sei.

Sie erläuterte die Überführung von § 109 a mit § 141, Abs. 14 nach §§ 39a ff AMG sowie die Umsetzung der Richtlinie 2004/24 EG und deren nationale Umsetzung §§ 39a ff. AMG.

Nach §§39a ff. AMG können Fertigarzneimittel, die pflanzlicher Herkunft und Arzneimittel (AM) im Sinne § 2 abs. 1 AMG sind nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie registriert sind.

Ein Spielraum für Interpretation ergibt sich daraus, dass dies auch für pflanzliche Arzneimittel gilt, die Vitamine oder Mineralstoffe enthalten, sofern diese die Wirkung der traditionellen pflanzlichen AM im Sinne auf das Anwendungsgebiet oder die Anwendungsgebiete ergänzen.

! Wichtig ist die nationale Übergangsvorschrift vom §109a zum §39a AMG:

Die Zulassung eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittel, die nach § 105 in Verbindung mit § 109a AMG verlängert wurde, erlischt am 30.04.2011, es sei denn:

Ein Antrag auf Zulassung der Registrierung nach § 39 a AMG wurde vor dem 01.01.2009 gestellt.

Es muss also ein Neuantrag auf Registrierung bis zum 31.12.2008 für das identische Arzneimittel gestellt werden.

Ohne vorliegenden Antrag ist das Mittel ab 2011 vom Markt!!

Die Zulassungen können unter 2 Rubriken fallen:

Rubrik 1:	Zulassungsverfahren:	Wirksamkeitsbeleg + klinische Prüfungen
Rubrik 2:	Vereinfachtes Verfahren:	Wirksamkeitsplausibilität : Lange Tradition (Wirksamkeit ist plausibel aufgrund seiner langjährigen Verwendung) = Traditionsbeleg

Traditionsbeleg ist der Beleg der medizinischen Verwendung desselben Präparates über mindestens 30 Jahre

15 Jahre EU + 15 Jahre weltweit = 30 Jahre

! Problem:

Was geschieht mit denjenigen Arzneimitteln, die in den letzten 15 bis 30 Jahren ihre Zusammensetzung und ihre Darreichungsform im Rahmen der Nachzulassung oder aus anderen Gründen geändert haben?

- Wie sieht der Beleg der Tradition in der neuen Form aus?
- Hierüber entscheidet das BfArM, wenn das Gesamtpaket der Anträge vorliegt.
- Das BfArM bietet intensive Beratungen im Vorfeld an.

2. Konzepte zu Anforderungen an die Unbedenklichkeit lt. BfArM

Ein Beitrag, der für die Zukunft der Vielfalt unserer Phytotherapeutika von großer Bedeutung und Tragweite sein kann, war der Beitrag „**Konzepte zu Anforderungen an die Unbedenklichkeit**“ von Frau Dr. Jaqueline Koch, BfArM.

Nach der Direktive 2004/24/EC vom 31. März 2004 gilt:

- Die Angaben über die traditionelle Verwendung des Produktes sind ausreichend
- Das Produkt ist unschädlich unter den angegebenen Anwendungsbedingungen
- Die pharmakologische Wirkung oder Wirksamkeit ist plausibel auf der Basis der langjährigen Anwendung und Erfahrung

Aber:

Über Abweichungen kann das HMPC auf Antrag eines Mitgliedsstaates entscheiden!
Laut EMEA / HMPC / 32116 / 2005 (1) wird vermutet, dass bibliographische Informationen zur Präklinik durch die weitverbreitete Nutzung in erheblichem Umfang zu erwarten sind.
Dort wird beschrieben, dass

- Minimalforderungen an präklinische Sicherheitspakete bei der Registrierung angesprochen werden müssen
- dass zusätzliche präklinische Tests gefordert werden, wenn die Minimalforderungen durch die publizierte Literatur nicht erfüllt werden können (mixed application).

Laut EMEA / HMPC / 32116 / 2005 (2) ist **nicht notwendig:**

- **Die Prüfung auf akute und chronische Toxizität, Immuntoxizität, lokale Verträglichkeit bei ausreichender und gut dokumentierter Erfahrung beim Menschen**
- **Pharmakologische Tests (einschließlich Sicherheitspharmakologie und Pharmakokinetik bei Arzneimitteln ohne spezifisches Risiko)**

Laut EMEA / HMPC / 32116 / 2005 (2) ist zu diskutieren:

- **Wie ist das Potential für pharmakokinetische Interaktionen zwischen der Droge und/oder der Zubereitung und anderen Arzneimitteln einzuschätzen?**
- **Besondere Aufmerksamkeit ist zu richten auf:**
 - 1.) **Reproduktionstoxikologie**
 - 2.) **Genotoxizität**
 - 3.) **Karzinogenität**

zu 1.) Reproduktionstoxikologie

Das BfArM sieht in der Prüfung bezogen auf die **Fertilität** eine **wichtige Aufgabe**:

- ist diese Prüfung notwendig, wenn ein Verdacht besteht oder das Arzneimittel explizit in der Schwangerschaft angewendet wird?

In Bezug zur **embryo-fetalen und peri-postnatalen Entwicklung** stellen sich folgende Fragen:

- ist das toxikologische Potential zu beachten (d.h. die Anwendungsdauer)?
- Tests werden notwendig, wenn Ergebnisse nicht signifikant sind oder sich ein klar begründeter Verdacht ergibt.

Das BfArM hält keine Studien für notwendig, wenn:

- Ergebnisse von Studien vorliegen (post-marketing, epidemiologisch)
- Kein positives Signal nach Datenlage (umfangreiche Literatur, post-marketing Erfahrungen) und keine Einnahme während Schwangerschaft und Stillzeit vorgesehen ist
- Ergebnisse von Untersuchungen an Schwangeren und Neugeborenen vorliegen
- Keine Anwendung an Frauen im gebärfähigen Alter geplant ist

zu 2.) Genotoxizität

Das BfArM sieht die Prüfung auf eine mögliche Erbgutschädigung **als zwingend an**.

Die Probleme für die betroffene Pharmaindustrie stellen sich wie folgt:

- Daten: Werden eigene neue Daten benötigt? (z.B. umfangreiche Studien)
- Ergebnis: Was passiert, wenn Daten unzureichend oder positiv sind?
- Genmutation: Reicht der AMES-Test aus?
- Chromosomenmutation: Sind weitere Tests nötig, um auch Chromosomenaberrationen zu erfassen?
- Procedere: Welche Testabläufe werden für nötig gehalten und/oder finden Mutationen statt?

Dazu: Wie sehen Standardtests auf Genotoxizität aus?

a. in-vitro-Tests

- An Bakterien (AMES) Genmutation
- An Säugerzellen Chromosomenmutation bei permanenten Zell-Linien und humanen Lymphozyten

b. in-vivo-Tests

- Bei Nagern
 - Am Mikrokern
- Knochenmark

zu 3.) Karzinogenität

Eine Untersuchung auf eine mögliche Karzinogenität hält das BfArM **nicht notwendig, wenn kein Verdacht besteht.**

Bei Verdacht wird das Arzneimittel wie folgt bewertet:

- Basiert der Verdacht auf Genotoxizitätsstudien und kann er durch weitere Studien (in vivo) ausgeräumt werden?
- Basiert der Verdacht auf möglichen epigenetischen Mechanismen?
- Sind Umfang und Qualität der wissenschaftlichen Daten ausreichend, um den Verdacht zu widerlegen?
- Sind Umfang und Qualität der wissenschaftlichen Daten ausreichend, um zu einem positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu kommen?

Das BfArM teilt die **Umsetzung der Prüfungen** auf Reproduktionstoxikologie, Genotoxizität und Karzinogenität in drei Drogen-Gruppen auf:

1. Drogengruppe = Es liegt eine bereits bekannte Genotoxizität vor (z.B. Colchicum)

Das BfArM verlangt hier **strenge Leitlinien** unter der Beachtung der entsprechenden Tests (AMES-Test, Chromosomenaberrationstests, Mikronukleustest in vivo, Karzinogenitätsteststudie (2 Jahre), Reproduktionstoxikologie Nager/ Nichtnager)

2. Drogengruppe = Es besteht ein möglicher Zusammenhang mit hormoneller Wirksamkeit (Literatur oder eigene Angaben, z. B. Sabal, Cimicifuga)

Hier verlangt das BfArM den **AMES - Test, den Chromosomenaberrationstests, die Reproduktionstoxikologie für Nager/ Nichtnager**

3. Drogengruppe = alle anderen Drogen (kein bekanntes Risiko)

Hier verlangt das BfArM

- Den AMES - Test,
- Chromosomenaberrationstests,
- Reproduktionstoxikologie Nager/ Nichtnager

Das BfArM verlangt Warnhinweise für Schwangere und Stillende Mütter. Gegebenenfalls verlangt das BfArM nach 5 Jahren eine Reproduktionstoxikologie.

Das BfArM hält keine weiteren Untersuchungen für erforderlich bei:

- Drogen, die auch Lebensmittel sind + negativen AMES -Test vorweisen.
- Drogen mit langjährigem umfangreichem Gebrauch als Arzneipflanze + negativem AMES -Test
- Drogen, die als Arzneipflanze weniger gebräuchlich sind, jedoch mit Tradition (als einzelne Arzneimittel) + negativem AMES -Test

Ungeklärt bleiben die folgenden Fragen:

- Was ist, wenn ein AMES -Test positiv ausfällt*?
- Was geschieht mit Mischungen aus Drogen / Zubereitungen?

*bei positivem AMES -Test sind umfangreiche Begründungen erforderlich, z.B. durch den Nachweis, dass es sich um Kurzzeitanwendungen handelt; nur extern auf geringen Flächen angewendet werden soll; Dosierungen mit Sicherheitsabstand erfolgen sollen.

Fazit:

Diese Forderungen des BfArM bedeuten für unsere Naturheilmittel, die gerade durch die jahrelange Nachzulassung gegangen sind, eine neuerliche Gefährdung. Die oben geschilderten Anforderungen bedeuten für die herstellenden Firmen hohe Kosten und einen gewaltigen administrativen Aufwand. Hersteller und Behandler sollen auf Wunsch des BfArM etwas beweisen, dessen Existenz nur auf einem Verdacht beruht. Alle Pflanzen (Drogen) werden dem Verdacht ausgesetzt reproduktionstoxisch, erbgutschädigend und Krebs erzeugend zu sein!

Um diesen Generalverdacht entkräften zu können ist ein enormer Aufwand nötig, der letztendlich vom Patienten bezahlt werden muss - entweder das Mittel verschwindet vom Markt oder es verteuert sich sehr.

Trotz jahrzehntelangem Gebrauch und damit ausreichend belegtem Nachweis auf Unschädlichkeit geht hier eine Verdrängung der pflanzlichen Arzneimittel in den Lebensmittelbereich voran, die die momentane Qualität dieser Naturheilmittel zerstört. Steht uns ein neuerlicher Kahlschlag bei den Naturheilkunde-Mitteln bevor?