

Zukunftschancen für Phytopharmaka

Fortbestand und Innovationen

Dr. Nicole Armbrüster¹, Angela Müller², Babette Reiken³, Dr. Bernd Roether⁴, Prof. Dr. Barbara Sickmüller⁵

¹Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI e. V.), Berlin ²Schwabe Group, Karlsruhe ³G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Hohenlockstedt ⁴Bionorica SE, Neumarkt ⁵Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs e. V., Bonn

Von der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) wurde am 15. Sept. 2022 ein Workshop¹⁾ durchgeführt, der zum Ziel hatte, ein gemeinsames Verständnis für die Herausforderungen bei der Herstellung, Zulassung und Vermarktung von Phytopharmaka zu entwickeln. Dabei ging es zum einen um die Angemessenheit von Regularien, der zweite Schwerpunkt beschäftigte sich mit der Frage, was für die Neu- bzw. Weiterentwicklung von Phytopharmaka notwendig ist. In Workshops wurden verschiedene Fragestellungen mit Vertretern pharmazeutischer Unternehmen und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) diskutiert, Herausforderungen und Probleme identifiziert, aber auch Lösungsvorschläge erarbeitet. Die wichtigsten Ergebnisse werden in diesem Artikel vorgestellt.

Einführung

Phytopharmaka nehmen einen großen Stellenwert in der Selbstmedikation ein und sind fester Bestandteil der Gesundheitsversorgung. Für pflanzliche Arzneimittel müssen Wirksamkeit und Sicherheit wissenschaftlich belegt werden. Sie erfreuen sich bei Patienten sowie bei den behandelnden Ärzten und Apothekern in der Beratung großer Beliebtheit und breiter Akzeptanz. Die Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel bei Erkrankungen in der Selbstmedikation hat sich bewährt und wegen ihrer guten Verträglichkeit werden sie sehr geschätzt. Ebenso werden sie als

sinnvolle Ergänzung zu synthetischen Medikamenten verbunden mit weniger Neben- und Wechselwirkungen betrachtet. Aufgrund der positiven Erfahrungen ist die Nachfrage nach pflanzlichen Arzneimitteln sehr groß.

Im Jahr 2022 wurden rund 118 Mio. Packungen an Phytopharmaka in den Apotheken abgesetzt, damit war jede achte Packung ein pflanzliches Arzneimittel, das im Bereich der Selbstmedikation verkauft wurde [1]. Insgesamt hat sich das Absatzvolumen im Vergleich zum massiven Rückgang in den ersten beiden Pandemie Jahren wieder erholt und liegt im Jahr 2022 wieder auf dem Niveau der Jahre vor dem Ausbruch der Corona-Pandemie. Phytopharmaka werden besonders häufig bei Erkältungskrankheiten eingesetzt, weitere wichtige Präparategruppen sind aber auch Magen-Darm- und Beruhigungsmittel sowie

Präparate bei Harnwegsbeschwerden (Abb. 1).

Obwohl Phytopharmaka eine große Bedeutung im Bereich der Selbstmedikation einnehmen, geht die Anzahl marktfähiger Zulassungen und Registrierungen von Phytopharmaka stetig zurück. Waren im Jahr 2007 (Stand Oktober) noch 2 436 verkehrsfähige Phytopharmaka laut Statistik des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verzeichnet, ist deren Anzahl aktuell (Stand Februar 2023) auf 1 202 Präparate gesunken, was einem Rückgang von 51 % entspricht [2]. Diese Entwicklung ist alarmierend, insbesondere vor dem Hintergrund der letzten sehr stark ausgeprägten Erkältungssaison 2022/2023. Mit Blick auf die Versorgungssicherheit war die Verfügbarkeit der pflanzlichen Arzneimittel gerade auch in der Therapie von Kindern bei der Versorgungslücke mit Fiebersäften eine wichtige Therapiealternative bei der Behandlung von fiebrigen Erkältungskrankheiten.

Die Gründe für den drastischen Rückgang zugelassener und registrierter pflanzlicher Arzneimittel sind vielfältig. Insbesondere die stetig wachsenden regulatorischen Anforderungen sowie fehlende Anreize für Innovationen und Weiterentwicklungen, aber auch die Konkurrenz durch andere Produktkategorien wie stoffliche Medizinprodukte, Kosmetika und insbesondere Nahrungsergänzungsmittel auf Basis von pflanzlichen Bestandteilen (sog. Botanicals) trugen und tragen dazu bei, dass die

¹⁾ Zukunftsperspektiven für Phytopharmaka – Fortbestand und Innovationen, Workshop der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA), 15. Sept. 2022, Wissenschaftszentrum Bonn.

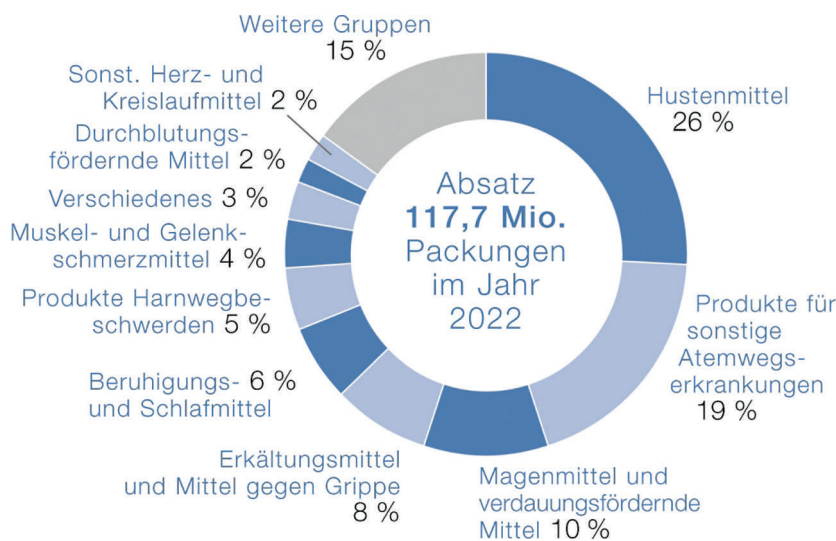


Abbildung 1: Die führenden Präparatengruppen bei pflanzlichen Arzneimitteln (Quelle: BPI basierend auf Daten des IQVIA® OTC-Report 2023).

Aufrechterhaltung der Marktfähigkeit von pflanzlichen Arzneimitteln zu einer immer größer werdenden Herausforderung wird. Die Pflege bestehender Zulassungen und Registrierungen wird immer zeit- und kostenintensiver. Bedenkt man, dass mehr als 80 % der auf dem Markt befindlichen Phytopharmaka ein Umsatzvolumen von weniger als 500 000 Euro Jahresumsatz (ApU) haben, wird deutlich, dass die Wirtschaftlichkeit vieler Präparate bei steigenden Kosten nicht mehr gegeben sein wird (Tab. 1). Vor diesem Hintergrund stellt sich aber auch die Frage, inwieweit eine Erhöhung der regulatorischen Vorgaben angemessen ist, oder nur den Aufwand unverhältnismäßig erhöht, ohne ein pflanzliches Arzneimittel wirklich si-

cherer bzw. wirksamer zu machen. In diesem Beitrag sollen die aktuellen Herausforderungen und Probleme, aber auch mögliche Lösungsansätze vorgestellt werden, die im Rahmen von drei Workshops mit allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern erarbeitet wurden.

Regulatorische Hürden

■ Kontinuierlich wachsender Aufwand für Maintenance

In den letzten Jahren konnte festgestellt werden, dass es in den Zulassungsabteilungen der Unternehmen eine stetige Verlagerung der Ressourcenbindung in Richtung der Pflege bestehender Zulassungen und Registrierungen gegeben hat. Eine auf-

wendige Änderungsgesetzgebung, die den Besonderheiten von pflanzlichen Arzneimitteln nicht gerecht wird, sowie kleinteiliges Change Management machen es notwendig, dass mehr und mehr Fokus auf den Erhalt von Zulassungen und Registrierungen gelegt werden muss. Seit Einführung dieser Änderungsgesetzgebung ist die Anzahl der Änderungsanzeigen von 2010 bis 2017 um über 50 % angestiegen. Damit steigen nicht nur die Gebühren für die Änderungsanzeigen, sondern auch die Arbeitsbelastung in den Unternehmen und Behörden [3]. Innovationsprojekte werden eingestellt oder gar nicht erst begonnen.

Auch die Diskussion um den Ersatz des Hilfsstoffes Titandioxid und damit einhergehend die entsprechenden Anpassungen der Arzneimittelrezepturen stellt die Hersteller vor große Herausforderungen. Die EMA fordert dazu auf, innerhalb von 3 Jahren die Möglichkeit zu überprüfen, inwieweit Titandioxid in den vorhandenen Rezepturen ersetzt werden kann. EU-weit sind davon mehr als 90 000 Arzneimittel betroffen, in Deutschland knapp 17 000 Zulassungen, von den 1 202 pflanzliche Arzneimittel enthalten ca. 550 Präparate diesen Hilfsstoff. Auch dies ist mit erheblichen Investitionen und Bindung von Ressourcen verbunden, um angepasste Formulierungen bei den Behörden erfolgreich zur Genehmigung zu bringen. Deshalb prüfen Unternehmen vor solch größeren Investitionen, ob sich der Aufwand für den Erhalt einer Zulassung bzw. Registrierung überhaupt lohnt.

Hinzu kommen stets steigende Analysekosten für die Bestimmung, z. B. von Pyrrolizidinalkaloiden (PAs), Schwermetallen und der jüngst zu analysierenden Gruppe der Nitrosamine, die zusätzlich die Wirtschaftlichkeit der einzelnen pflanzlichen Arzneimittel belasten. Insbesondere die Phytopharmaka mit geringeren Umsätzen sind mit steigenden regulatorischen Anforderungen vom Aussterben bedroht.

■ Tabelle 1

Jahresumsätze Phytopharmaka 2021 (ApU)
 (Quelle: IQVIA).

Umsatz [Mio. €]	Produkte [n = 1 071]
>50	2
10–50	16
1–10	89
0,5–1	77
<0,5	887

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

■ Abweichende Anforderungen an Phytopharmaka vs. chemisch-synthetische Arzneimittel

Die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Phytopharmaka sind teilweise deutlich höher als für Arzneimittel mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen und oft für die Besonderheiten der Phytopharmaka nicht sachgerecht. Als Beispiel kann hier die Änderung der geografischen Quelle der Drogenherkunft dienen, die als Änderungstatbestand Typ II eingestuft wird, selbst wenn sich an Spezifikationen keine Änderungen ergeben und über die Arzneibuchkonformität die gleichbleibende Qualität bestätigt wird. Diese zustimmungspflichtigen Änderungen benötigen für die behördliche Bearbeitung nicht selten zwischen 60 und 180 Tagen. Dies ist mit deutlich erhöhten Gebühren, aber auch einem unverhältnismäßigen logistischen Aufwand verbunden, der die Beschaffung des pflanzlichen Rohstoffs unnötig erschwert.

Im Vergleich zu Ausgangsstoffen für chemisch-synthetische Arzneimittel werden von den Behörden zusätzliche Anforderungen an die Dokumentation des pflanzlichen Ausgangsmaterials beginnend beim Anbau gestellt (Good Agricultural and Collection Practice, GACP). Hierbei ist teils die Auslegung der Behörden, was die GACP/GMP-Trennlinie der Qualitätssicherung für pflanzliche Arzneimittel betrifft, nicht nachvollziehbar. So werden bei pflanzlichen Ausgangsstoffen/Drogenschnitten vermehrt GMP-Zertifikate gefordert, die aber von den (Lohn-)Herstellern nicht oder nur mit größtem Aufwand vorgelegt werden können. Änderungen in dieser Hinsicht erfordern zumeist wieder Typ-II-Änderungsverfahren. Der enorme Aufwand für die Qualifizierung eines Schneideprozesses auf das pharmazeutische GMP-Niveau ist für die Hersteller/Lieferanten häufig unwirtschaftlich, die Konsequenz somit die Umorientierung dieser Dienstleister in die weitaus weniger regulierten Nischen, z. B. der pflanzlichen Nah-

rungsergänzungsmittel und Kosmetika.

Auch die Erstellung von sog. Gemeinschaftsmonografien (European Union Herbal Monograph) durch das Komitee für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat einen erheblichen Einfluss auf diesen Arzneimittelmarkt. Initial ins Leben gerufen, um den europäischen Markt zu harmonisieren, unterliegen diese Monografien einer stetigen Revision mit dem Ziel der Angleichung an den jeweils geltenden wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Dies führt zwangsläufig dazu, dass die Neubewertung des Nutzens, gemessen an zum Zeitpunkt der klinischen Prüfungen noch nicht etablierten Standards, sukzessive als geringer bewertet wird und etablierte Indikationsaussagen zusammengestrichen oder Anwendungen in der Kinderpopulation eliminiert werden. Dies geht gleichermaßen mit einer Herabstufung der Arzneimittel in eine allein traditionsbelegte Anwendung einher. Beispiel hierfür ist u. a. die nun lediglich traditionelle Anwendung von Mariendistelprodukten bei Verdauungsproblemen, die über Jahrzehnte zur Behandlung chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen eingesetzt wurden. Derartige regulatorische Mechanismen über den Einsatz von Monografien verbunden mit einer systematischen Neubewertung der vorhandenen wissenschaftlichen Daten existieren für chemisch-synthetische Arzneimittel nicht. Damit profitieren chemisch-synthetische Arzneimittel von einem Bestandsschutz der zugelassenen Indikationen und Altersklassen, den es so für auf Basis von HMPC-Monografien referenzierende pflanzliche Arzneimittel nicht gibt.

■ Beschaffung pflanzlicher Rohstoffe

Hochwertiges pflanzliches Ausgangsmaterial in reproduzierbarer Qualität und ausreichender Menge stellt die Basis für die Herstellung pflanzlicher Wirkstoffe dar. Die einschlägigen

GACP- und GMP-Regularien setzen hier hohe Standards fest, die es einzuhalten gilt. Die Beschaffung pflanzlicher Rohstoffe ist in den letzten Jahren jedoch zu einer immer größeren Herausforderung geworden. Immer häufiger kommt es zu Ernteausfällen durch Naturkatastrophen (z. B. Überschwemmungen, extreme Dürren), die aufgrund des Klimawandels noch weiter steigen werden. Mittlerweile liegen auch bereits Forschungsergebnisse vor, die einen Hinweis darauf geben, dass der Klimawandel verschiedene Arzneipflanzen zurückdrängt und deren Bestand gefährdet. Damit einher gehen Änderungen der Inhaltsstoffspektren der Pflanzen, die sich wiederum auf die Wirksamkeit daraus hergestellter Wirkstoffe auswirken können. Diese Entwicklung zeichnet sich weltweit ab [4].

Darüber hinaus führen pandemische Situationen und geopolitische Konflikte dazu, dass sich das Risiko unterbrochener Lieferketten erhöht und damit die Gefahr von Lieferengpässen größer wird. Durch die stetig gestiegenen Anforderungen im regulatorischen Bereich ergibt sich die Situation, dass manche Lieferanten den erhöhten Qualitätsanforderungen und dem damit verbundenen Dokumentationsaufwand (z. B. hinsichtlich Ernte, Verarbeitung und Konformität mit den Arzneibuchspezifikationen) nicht mehr nachkommen können oder wollen. Die produzierten Rohstoffe werden anstatt an die pharmazeutische Industrie an die Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie geliefert, wo die Qualitätsanforderungen nicht so hoch sind und das gesamte Dokumentationssystem einfacher ist.

Einen Lieferanten pflanzlichen Ausgangsmaterials für die Herstellung von Phytopharmaka zu wechseln, ist aktuell in ein sehr starres und unflexibles System eingebettet. Ein Austausch oder alternative Lieferanten sind nicht ohne Genehmigung möglich. Das pflanzliche Ausgangsmaterial ist durch Herstellung, Spezifikationen und die geografische Herkunft, aber auch Nennung der jeweili-

gen Hersteller, welche an der Sammlung, dem Anbau sowie der weiteren Verarbeitung und Lieferkette beteiligt sind, im Zulassungsdossier fixiert und Änderungen bedürfen oft einer zustimmungspflichtigen Änderungsanzeige (Typ II). Die geografische Herkunft wird dabei auf Länderebene gefordert, was zu einem erhöhten Pflegeaufwand führt. Sinnhafter erscheint eine Angabe von Geoschemes oder Regionen mit charakteristischem Klima, Boden oder Höhenprofil. Die Aufnahme eines zusätzlichen Lieferanten aus einer bereits genehmigten geografischen Herkunft sollte nicht genehmigungspflichtig sein, sondern mit einer Typ-IA-Änderung spezifikationskonform angezeigt werden können. Gleiches sollte auf Änderungen der geografischen Herkunft Anwendung finden, solange diese geoklimatisch vergleichbar sind und zu spezifikationskonformen Analyseergebnissen inkl. Fingerprint führen. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass die Variation Guideline in der Schweiz anders als die europäische Guideline keinen Änderungstatbestand bezüglich der geografischen Herkunft kennt.

Darüber hinaus sind Personen bzw. Firmen, die gemäß den gültigen Regelungen aus Sicht der Behörden unter GMP im Rahmen der Wirkstoffherstellung fallen, sowohl in dem Dossier als auch unter Part A der QP Declaration der Behörde anzuzeigen und zu genehmigen. Die Trennlinie zwischen GACP und GMP ist oft strittig, die Dokumentation umfangreich. Dies trägt zusätzlich dazu bei, dass Erweiterungen oder Änderungen sehr aufwendig sind und unter dem Strich wenig Flexibilität für den Zulassungsinhaber bleibt. Neben hohen Kosten für die Lieferantenqualifizierung, die schnell im 6-stelligen Bereich liegen können, kann der gesamte Prozess der Umstellung, je nach Behörde, bis zu 2–3 Jahre dauern. Schlankere Dokumentationsansätze, wie z. B. Mini-CEPs, weniger Analysenzertifikate, zentrale Hinterlegung von Methoden bis hin zur Akzeptanz von Lebensmittelstandards sind denkbare Optionen, um einer-

seits der Besonderheit der pflanzlichen Ausgangsstoffe als Vielstoffgemische Rechnung zu tragen und ihre hohe reproduzierbare Qualität zu sichern, aber andererseits auch die Flexibilität und damit Handlungsfähigkeit zu erhöhen.

Innovationen bei pflanzlichen Arzneimitteln

Unter Innovation versteht man im Allgemeinen neue Ideen, Entwicklungen und Erfindungen. Sie resultieren erst dann aus Ideen, wenn sie in neue Produkte, Dienstleistungen oder Verfahren umgesetzt werden, die tatsächlich erfolgreich Anwendung finden und den Markt durchdringen [5].

Welche Innovationen sind für pflanzliche Arzneimittel vorstellbar? Hier sind sicherlich neue Arzneimittel aus unbekanntem Arzneidrogen, neue Zubereitungen aus bekannten Arzneidrogen (Sprung-Innovationen), neue Indikationen für bekannte Stoffe, neue Patientengruppen oder eine andere Anwendungsart (Schritt-Innovationen) als Beispiele zu nennen. In den letzten Jahren hat es nur wenige wirkliche Sprung-Innovationen mit einer Vollzulassung im Bereich der pflanzlichen Arzneimittel gegeben. Beispiele für Präparate mit einem neuen Wirkstoff sind hier ein standardisierter Grünteelblätterextrakt zur Behandlung von Feigwarzen und ein Cannabisextrakt zur Behandlung der Spasmen bei Multipler Sklerose. Beide wurden in einem dezentralen Verfahren zugelassen. Erstes und bislang einziges zentral zugelassenes Phytopharmakon mit einer Vollzulassung enthält einen quantifizierten Birkenrindenextrakt zur Behandlung von oberflächlichen Brandwunden. Leider ist letzteres Arzneimittel nie in den Markt eingeführt worden. Die Zulassung wurde sogar mittlerweile wieder zurückgezogen und das Präparat mit dem Fokus auf seltene Erkrankungen weiterentwickelt. Insgesamt sind solche Sprung-Innovationen mit immensen hohen Kosten, einem hohen Zeitaufwand und erheblichen Risiken

verbunden, so dass es für Unternehmen ein großes Wagnis ist, derartige Projekte in Angriff zu nehmen. Voraussetzung für ein Investment in dieser Größenordnung ist die Absicherung durch einen möglichen Patentschutz für eine neue Substanz, Formulierung, Anwendung oder Dosierung. Weiterhin ist eine ausreichende Finanzierung sicherzustellen, die Risikokapital oder Mission Investment erfordert, evtl. noch durch Fördermittel ergänzt. Zudem erleichtern Indikationen mit hochpreisigen Arzneimitteln die Finanzierung von Innovationen, vorausgesetzt, dass ein Patentschutz möglich ist.

Neben einer überschaubaren Anzahl von Sprung-Innovationen bei Phytopharmaka gibt es auch nur einige wenige Quasi-neue-Innovationen oder neue traditionelle pflanzliche Arzneimittel in der EU. Die Gesamtzahl der Innovationen in der Entwicklung pflanzlicher Arzneimittel ist somit sehr gering.

Die Gründe hierfür liegen zum einen darin begründet, dass Hersteller pflanzlicher Arzneimittel überwiegend Mittelstandsunternehmen mit begrenztem Investitionsbudget sind. Dem stehen Entwicklungskosten von mindestens 50–80 Mio. Euro bei einem pflanzlichen Arzneimittel mit neuem Wirkstoff gegenüber, eine öffentliche Förderung gibt es für diesen Bereich so gut wie nicht. Weiterhin ist für diese Sprung-Innovationen ein Zulassungsverfahren nach Art. 8(3) der Richtlinie 2001/83/EG notwendig und damit einhergehend die Vorlage eines sog. Pädiatrischen Prüfplans (Paediatric Investigation Plan, PIP) und ein HTA (Health Technology Assessment), bei der die zu erwartenden Therapiekosten dem zu erwartenden Nutzen des neuen Präparates gegenübergestellt werden. Somit werden zusätzliche Kosten für Prüfungen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für klinische Prüfungen mit Kindern und Jugendlichen notwendig. Auch die Schutzmöglichkeiten über Wirkstoffpatente sind nur eingeschränkt möglich. Mit der Zulassung eines neuen

Wirkstoffe wäre außerdem die Verschreibungspflicht für die ersten 3 Jahre verbunden. Nachdem seit dem 1. Jan. 2004 alle nichtverschreibungspflichtigen Arzneimittel aus der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen wurden, haben die meisten Phytopharmaka-Hersteller allerdings ihr Firmenportfolio auf den OTC-Bereich hin optimiert und preislich angepasst. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die gegebenen Rahmenbedingungen innovative Ansätze für Neu- und Weiterentwicklungen für den Mittelstand nahezu unmöglich machen.

Konkurrenz durch andere Produktkategorien

Wie bereits dargestellt, ist die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel ein arbeits- und kostenintensiver Prozess, der in den letzten Jahren immer größere Herausforderungen mit sich bringt. Hersteller von Lebensmitteln und insbesondere von den zu dieser Kategorie gehörenden Nahrungsergänzungsmitteln bringen in den letzten Jahren immer mehr Produkte auf den Markt, die auch pflanzliche Stoffe enthalten (Botanicals). Oft handelt es sich hierbei um Extrakte, die Verbrauchern auch aus pflanzlichen Arzneimitteln bekannt sind. Nicht selten werden bei diesen Nahrungsergänzungsmitteln mit Bezug auf die Pflanzenstoffe gesundheitsbezogene Angaben, sogenannte „Health Claims“ gemacht. Dadurch sind die Produkte für Verbraucher und teils auch für das Fachpublikum kaum noch von Arzneimitteln zu unterscheiden.

Während Arzneimittelhersteller die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneistoffe wissenschaftlich belegen müssen, erfolgt bezüglich der gesundheitsbezogenen Angaben bei Nahrungsergänzungsmitteln bislang keine Einzelprüfung. Für Verbraucherinnen und Verbraucher sowie die Hersteller pflanzlicher Arzneimittel wird dies zum Problem. Irreführende gesundheitsbezogene Angaben und fehlende Sicherheitshinweise könnten vermie-

den werden, wenn die EU-Verordnung über gesundheitsbezogene Angaben (EG) 1924/2006 (Health Claims-Verordnung,) wie vom Gesetzgeber ursprünglich vorgesehen, Anwendung finden würde. Die behördliche Bewertung dieser Health Claims bei pflanzlichen Stoffen wurde jedoch im Jahr 2010 von der Europäischen Kommission ausgesetzt, sodass gesundheitsbezogene Angaben bei Botanicals de facto noch immer nicht reguliert sind. Bis dato wurden 530 Claims durch die EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) bewertet, die aber alle ein negatives Votum erhalten haben. Mehr als 2 000 Claims inklusive der bereits negativ bewerteten gesundheitsbezogenen Angaben für Lebensmittel mit pflanzlichen Stoffen befinden sich zurzeit noch auf einer „On-hold“-Liste. Aufgrund von Übergangsregelungen können diese noch weiterhin benutzt werden. Die Europäische Kommission müsste die EFSA beauftragen, mit der Weiterbewertung fortzufahren, was jedoch aufgrund anderer politischer Prioritäten nicht erfolgt. Die ausstehende Bewertung widerspricht dem europäischen Grundprinzip des Verbraucherschutzes, da sich Nahrungsergänzungsmittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen auf dem Markt befinden, deren Health Claims nicht belegt sind. Darüber hinaus müssten Nahrungsergänzungsmittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen oft spezifische Warnhinweise zum Schutz des Verbrauchers tragen, welche jedoch nicht selten fehlen, da keine europäisch harmonisierte Gesetzgebung zur Nutrivigilanz und nur eine stichprobenhafte Überwachung gegeben ist.

Doch auch die Trennschärfe zwischen pflanzlichen Arzneimitteln und Produktkategorien wie stofflichen Medizinprodukten und Kosmetika verwässert immer mehr. Auch für diese existieren weniger regulatorische Anforderungen als bei Arzneimitteln. Neue innovative Produkte können innerhalb kurzer Zeit auf den Markt gebracht werden und werden für viele Hersteller von Gesundheitsprodukten zu einer attraktiven Alternative.

Lösungswege

Generell ist eine Vereinfachung des Variationssystems wünschenswert, um eine Verringerung des Verwaltungsaufwands für die Industrie herbeizuführen und Ressourcen freizusetzen, die derzeit durch eine große Zahl von Variations gebunden sind. Viele Klassifizierungen sind für Änderungen pflanzlicher Arzneimittel nicht angemessen, sodass Anpassungen und Umklassifizierungen des Variationssystems unbedingt notwendig sind. Insbesondere sollte überprüft werden, inwieweit bestimmte Typ-II-Änderungen bei gleichbleibender Spezifikation wirklich angemessen sind. Vor allem bei notwendigem Lieferantenwechsel des Ausgangs- oder Wirkstoffs oder bei Änderungen der geografischen Quelle müssen Bedingungen geschaffen werden, die eine bessere Planbarkeit ermöglichen, um Lieferschwierigkeiten zu vermeiden. Ein dahingehender Vereinfachungsprozess sollte im Rahmen der Überarbeitung des Änderungsrahmens für die Zulassung von Arzneimitteln (Revision of the variation framework for medicines) erfolgen, der gemäß Arbeitsplan 2023 der Europäischen Kommission angestrebt wird.

Anreize für die Generierung neuer wissenschaftlicher Daten könnten, z. B. in Form eines verbesserten Unterlagenschutzes, gegeben werden. Insgesamt sollte die Forschung im Bereich der Phytotherapie durch öffentliche Forschungsförderung unterstützt werden. Dazu wären neue Entwicklungsprogramme und Förderschwerpunkte zu etablieren.

Sowohl für well-established use-Präparate als auch für traditionelle pflanzliche Arzneimittel müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, die es ermöglichen, Indikationserweiterungen oder auch Ausweitungen der Altersgruppen zu erzielen, ohne dass die Hersteller regulatorisch zu einer Neuzulassung gezwungen werden. In diesem Zusammenhang sollte auch der Nutzen von Real World Data/Real World Evidence eine größere Bedeutung erhal-

ten. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sich das HMPC laut ihres aktuellen Arbeitsprogramms mit einer verbesserten Auswertung von Daten aus der pädiatrischen klinischen Praxis (Real World Evidence/Real World Data) für die sichere Verwendung pflanzlicher Stoffe bei Kindern beschäftigen möchte, was sehr zu begrüßen ist.

Neben nationalen Zulassungsverfahren nehmen pharmazeutische Unternehmen zwar immer häufiger MRP (Mutual Recognition Procedure)- und DCP (Decentralised Procedure)-Verfahren in Anspruch, jedoch sind diese Verfahren sehr zeit- und kostenintensiv. Nationale Verfahren spielen daher noch immer die größte Rolle. Eine leichtere EU-weite Anerkennung von nationalen Registrierungen und Zulassungen wäre von großer Bedeutung, um Unternehmen zu entlasten und die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel attraktiver zu machen.

Auf europäischer Ebene ist es unbedingt erforderlich klare Abgrenzungskriterien zwischen Arzneimitteln und anderen Produktkategorien festzulegen. Vor diesem Hintergrund ist hier die Initiative des HMPC zu begrüßen, das sich im Arbeitsprogramm 2023 sowohl mit einer verstärkten Harmonisierung in der EU bei der Produktklassifizierung im pflanzlichen Bereich und Abgrenzungsfragen zu Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika beschäftigen möchte als auch eine neue Kommunikationsinitiative für alle Stakeholder ankündigt. In diesem Zusammenhang wäre es auch wünschenswert, wenn sich das HMPC unterstützend für die Etablierung stärkerer Indikationsformulierungen, insbesondere bei traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln, einsetzen würde. Dadurch ist eine bessere Unterscheidbarkeit der verschiedenen Produktkategorien für Verbraucherinnen und Verbraucher möglich.

Vor diesem Hintergrund ist ebenfalls von großer Bedeutung, dass die Europäische Kommission endlich ihrer Verpflichtung nachkommt, die Health Claims-Verordnung umzusetzen und die EFSA mit der Weiterbe-

wertung der gesundheitsbezogenen Aussagen für Botanicals beauftragt.

Ausblick

Phytopharmaka müssen als wichtiger Bestandteil unseres Gesundheitssystems zukünftig eine Chance haben, unter dem gegebenen massiven wirtschaftlichen Wettbewerb und abreisenden Lieferketten zu überleben. Die Pflege der Zulassungen bzw. Registrierungen und deren Anpassungen an regulatorische Änderungen bez. Wirksamkeit und Sicherheit liegt selbstverständlich auch im Eigeninteresse der pharmazeutischen Hersteller. Dennoch muss dringend eine Überprüfung erfolgen, ob die regulatorischen Vorgaben für die Aufrechterhaltung einer angemessenen Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate tatsächlich erforderlich sind. Die Einführung adäquater risikobasierter Rahmenbedingungen ist somit essenziell. Sonst sind mittel- und langfristige v. a. weitere der kleineren Präparate der Phytotherapie vom Aussterben bedroht oder wandern in den Bereich der weniger stark regulierten Produktkategorien (z. B. Nahrungsergänzungsmittel, Kosmetika) ab.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die in diesem Jahr geplante Überarbeitung der Richtlinie 2001/83/EG als auch die Überarbeitung des Änderungsrahmens für die Zulassung von Arzneimitteln einige der in diesem Artikel adressierten Lösungen zur Sicherstellung der Versorgung implementiert werden können.

Neben diesen Gesetzesvorhaben sind allerdings noch weitere gesetzliche Initiativen zu erwarten, die großen Einfluss auf die Zukunft der Phytopharmaka haben können. Unter dem Dach des sog. Green Deals sind eine Vielzahl von gesetzlichen Änderungen zu erwarten, die auch auf die pflanzlichen Arzneimittel zukommen werden. So ist u. a. angedacht, auch eine Umweltbewertung für Altoriginale durchzuführen oder das EU-Lieferkettengesetz zu implementieren. Faktisch müssen etliche weitere gesetzliche Neuerungen auf Betroffen-

heit bewertet und implementiert werden. Es ist zu hoffen, dass die Entscheider aus Politik und Behörden bei jeder Gesetzesinitiative nicht vergessen, dass mit Herstellung und Inverkehrbringen von Arzneimitteln v. a. der Mittelstand betraut ist.

Hier ist nicht nur die Politik gefragt, Rahmenbedingungen zu schaffen, die pflanzliche Arzneimittel zukunftsfähig machen. Insbesondere die deutschen und europäischen Behörden sind gefordert, gerade in den Fragen eines regulatorisch flexibleren Rahmens den pflanzlichen Arzneimitteln eine Zukunftsperspektive zu bieten als auch den Graubereich bei Abgrenzungsfragen gegenüber anderen Produktkategorien stärker auszuleuchten.

LITERATUR

- [1] OTC-Daten 2023 [Internet]. Berlin: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI); 2003. S. 39. Abrufbar unter: <https://www.bpi.de/index.php?eID=dumpFile&t=fcf=75165&token=661be7838199ee92e0c784cc2067808ef53e9f84>
- [2] Statistik "Besondere Therapierichtungen und Traditionelle Arzneimittel" [Internet]. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2023. Abrufbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Statistiken/Arzneimittelzulassung/Besondere-Therapierichtungen/_node.html;jsessionid=F37E7D664CB46C68F90DD7008BFCA08.intranet661
- [3] Study on the experience acquired as a result of the procedures for authorisation and monitoring of medicinal products for human use. Final report [Internet]. European Commission – DG SANTE; 2020. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-08/mpfu-map-eyrep_en_0.pdf
- [4] Applequist WL, Brinckmann A, Cunningham AB, Hart RE, Heinrich M, Katerere DR, van Anel T. Scientists' Warning on Climate Change and Medicinal Plants. *Planta Med.* 2020;86:10–18
- [5] Innovation [Internet]. Wikipedia; Abrufbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Innovation>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 17.05.2023.

Korrespondenz:

Dr. Nicole Armbrüster
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Friedrichstr. 148
10117 Berlin
E-Mail: narmbruester@bpi.de