

*Theodor Dinger mann, Frankfurt*

## Statement zum Thema

### **Phytopharmaka Forschung verändert das Marktspektrum**

Auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) kann man unter dem Link

[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/besTherap/statistik/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/besTherap/statistik/_node.html) die aktuellen Zulassungszahlen für Phytopharmaka, Präparate mit pflanzlichen plus chemischen Wirkstoffen, Homöopathika und Anthroposophika einsehen. Danach sind 1409 Phytopharmaka (768 zugelassen/641 nachzugelassen), 131 Kombinationspräparate aus pflanzlichen plus chemischen Wirkstoffen (18 zugelassen/113 nachzugelassen), 1241 Homöopathika zugelassen (181 zugelassen/1060 nachzugelassen) und 1028 Anthroposophika (100 zugelassen/928 nachzugelassen) zugelassen.

Diese Zahlen umfassen auch die entsprechenden traditionellen Arzneimittel gemäß § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG. Dies sind insgesamt 319 Präparate, darunter 137 Monopräparate und 182 Kombinationspräparate. Zusätzlich sind 3670 registrierte Arzneimittel verkehrsfähig (1037 registriert/2633 nachregistriert).

Alle oben genannten Präparate nutzen Arzneidroge n bzw. Arzneipflanzen als das wichtigste Basismaterial, und nicht selten wird bei der Beurteilung der verschiedenen Arzneimittel wenig differenziert. Dabei sind die Hintergründe, die zur Herstellung der verschiedenen Arzneimittel führen, teils extrem verschieden. Und dies gilt auch für die Zulassungskriterien und für den Evidenzgrad, den die einzelnen Arzneimittel belegen können.

Grundsätzlich besteht durchaus Bedarf für all die unterschiedlichen Arzneimittel, denn ihr Einsatz sollte vom konkreten Behandlungsanlass geleitet werden. Nicht selten verlangt dieser Behandlungsanlass aber eine zuverlässige und nicht etwa eine zufällige Wirksamkeit. Die ist dann am ehesten gewährleistet, wenn die Präparate mit eigenen klinischen Daten aufwarten können. Dieses Kriterium lässt sich jedoch aus dem Zulassungs- oder Registrierungsstatus kaum ableiten.

Zur Übersicht seien hier noch einmal die groben Grundrisse aufgeführt, nach denen Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika zugelassen oder registriert werden.

Grundsätzlich werden zwar pflanzliche Arzneimittel in den gleichen Zulassungsverfahren bewertet wie chemisch-definierte Arzneimittel. Jedoch sind unterschiedliche Verfahren möglich, um eine Verkehrsfähigkeit für ein Produkt zu erlangen.

- ✓ Die umfangreichste Antragsart ist der so genannte Vollantrag, in dem vollständige präklinische und klinische Berichte auf Basis von präparatespezifisch durchgeführten Untersuchungen zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im beantragten Anwendungsgebiet vorzulegen sind. Dieses Verfahren hat jedoch wegen seiner hohen Anforderung kaum Relevanz für die Marktzulassung der oben genannten Arzneimittel.
- ✓ Von weitaus größerer praktischer Bedeutung ist die Antragstellung unter Bezug auf die „allgemeine medizinische Verwendung“ („well-established use“). Gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG [1] ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse eigener präklinischer oder klinischer Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass die Wirkstoffe des Arzneimittels für mindestens zehn Jahre allgemein medizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit gemäß den Bedingungen des Anhangs I aufweisen. In diesem Fall werden die Ergebnisse dieser Versuche durch eine einschlägige wissenschaftliche Dokumentation ersetzt.

Bei entsprechend positiver Beleglage führen sowohl der Vollantrag als auch der „well-established use“-Antrag für ein pflanzliches Arzneimittel zu einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in Form einer **Zulassung**.

Im Gegensatz dazu wurde für traditionelle pflanzliche Arzneimittel, für die der Wirksamkeitsbeleg nicht ausreichend erbracht werden kann, in Artikel 16a-16i ein vereinfachtes Registrierungsverfahren etabliert. Hier treten bibliographische Angaben über eine 30-jährige medizinische Verwendung („traditional use“) an die Stelle des Wirksamkeitsbeleges und ermöglichen unter bestimmten weiteren Voraussetzungen die Erteilung einer Genehmigung in Form einer **Registrierung**.

Auch der Besonderheit homöopathischer Arzneimittel wird in der Richtlinie 2001/83/EG [1] in Form eines besonderen Verfahrens Rechnung getragen. Gemäß Artikel 14 ist für homöopathische Arzneimittel ein vereinfachtes Registrierungsverfahren ohne Zuerkennung einer therapeutischen Indikation möglich. Daneben wird in Artikel 16 der Richtlinie explizit das Zulassungsverfahren mit einer therapeutischen Indikation auch für homöopathische Arzneimittel benannt. Artikel 16 (2) enthält für diese Fälle eine Öffnungsklausel, die jedem Mitgliedsstaat die Möglichkeit gibt, abweichende besondere Vorschriften für homöopathische Arzneimittel anzuwenden.

Für anthroposophische Arzneimittel werden nur sehr wenige spezifische Belange durch die Richtlinie 2001/83/EG [1] dahingehend geregelt, dass bestimmte Anthroposophika hinsichtlich der Genehmigungsverfahren den Homöopathika gleichgestellt sind.

Auf nationaler Ebene sind in Deutschland die relevanten rechtlichen Vorgaben über den Verkehr mit Arzneimitteln im Arzneimittelgesetz (AMG)

[3] niedergelegt. Begriffsbestimmungen liegen hier in Analogie zur Richtlinie 2001/83/EG [1] für pflanzliche (§ 4 Abs. 29) und homöopathische (§ 4 Abs. 26) sowie darüber hinaus seit 2009 zusätzlich für anthroposophische (§ 4 Abs. 33) Arzneimittel vor. Die mit den Vorgaben der Richtlinie korrespondierenden Regelungen für die Zulassung, die auch auf pflanzliche Arzneimittel anwendbar sind, finden sich im AMG in den §§ 21 ff., wohingegen das Registrierungsverfahren für traditionelle pflanzliche Arzneimittel in den §§ 39a ff. in das AMG implementiert.

***Leider werden Phytopharmaka immer noch – und dies auch von Experten – über die Arzneipflanze wahrgenommen. Dies ist deshalb so fatal, da die Produkte, die sich von einer bestimmten Arzneipflanze ableiten, extrem heterogen in Qualität und hinsichtlich ihres therapeutischen Anspruchs sind, wie dies die Zulassungssystematik eindrucksvoll belegt.***

Pharmazeutische Hersteller, die sich einer schulmedizinischen Medizin verpflichtet fühlen, entwickeln ihre Extrakte als Spezialextrakte, die durch einen Produktcode eindeutig identifizierbar sind, z.B. EGb761, STW 3-VI, BNO 1055). Hinter einem solchen Code steht ein strikt einzuhaltendes Spezifikations-Werk. Dieses bildet die Voraussetzung dafür, sinnvoll klinische Studien mit dem Spezialextrakt durchzuführen. Denn nur dann macht eine klinische Studie Sinn, wenn man die erhaltenen Ergebnisse zuverlässig auch auf künftige Produktchargen übertragen kann.

All dies ist weitläufig kaum bekannt. Und so sind klinische getestete Präparate in dem großen Produktangebot kaum identifizierbar und werden folglich als solche kaum wahrgenommen.

Mit der Publikation des aktualisierten **Kompendium Phytopharmaka** möchte KFN ein wenig mehr Transparenz in den komplexen Markt der Phytopharmaka im weitesten Sinne hineinbringen. Dies ist keine Positivliste im Sinne einer Verordnungsempfehlung. Wie bereits betont, sollte Behandlungsanlass die Therapieentscheidung bestimmen. Das Kompendium listet aber die Phytopharmaka auf, mit denen eigene klinische Studien durchgeführt wurden. Dies ist ein aufwendiger und kostspieliger Prozess, und wenn dies zu einem veränderten Marktspektrum führen wird, dann werden diese besonderen Anstrengungen in Richtung wissenschaftlicher Evidenz auch gewürdigt und honoriert. ***Denn nur Forschung garantiert auch Fortschritt.***

Literatur:

[1] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28. November 2001 und nachfolgende Änderungen).

[2] Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.04.2004, S. 1).

[3] Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 10. Oktober 2013 (BGBl. I S. 3813) geändert worden ist.

*Prof. Dr. Theo Dingermann*  
*Institut für Pharmazeutische Biologie*  
*Biozentrum*  
*Max-von-Laue-Straße 9*  
*60438 Frankfurt*  
[dingermann@em.uni-frankfurt.de](mailto:dingermann@em.uni-frankfurt.de)