

Arzneipflanzenmonographien im europäischen Umfeld

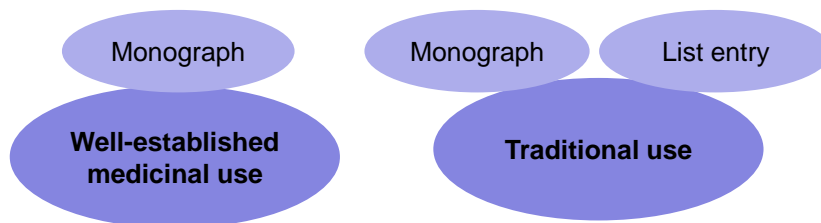
Gemeinsamer Kongress "Phytotherapeutika 2012"

Wien, 19. Mai 2012

Dr. Barbara Steinhoff

Monografien und Listenpositionen des HMPC

- ... sind hilfreich für individuelle Anträge
- ... erleichtern gegenseitige Anerkennung
- ... tragen zur Harmonisierung der wissenschaftlichen Bewertung bei



Regulatorische Voraussetzungen

"Well-established medicinal use" (Zulassung)

- Wirksamkeitsbeleg durch bibliographische Daten und/oder klinische Studien
- Relativ hohes Indikationsniveau

"Traditional use" (Registrierung)

- Beleg der Tradition plus Qualität und Unbedenklichkeit
- Anwendbar ohne ärztliche Überwachung

3

Indikationen

- Mindestanforderungen "well-established medicinal use": "At least one controlled clinical study ... of good quality ..."
(EMA/HMPC/104613/2005)
- "If clinical experience is well-documented and conclusive (human) pharmacological data available": "case-by-case assessment"
- Alternative: "traditional use" ("rechte Hälfte") mit zum Teil umfangreichen Indikationen

4

Beispiele für neuere HMPC-Monografien

- Efeublätter
- Bärentraubenblätter
- Artischocke
- Spitzwegerich
- Nachtkerzenöl
- Public Statement zu Schöllkraut
- Public Statement zu Thujon



5

Beispiele für neue HMPC-Entwürfe

Monografie-Entwurf *Zingiberis rhizoma* (adopted)

WEU:

- "Prevention of nausea and vomiting in motion sickness": 1 bis 2 g 1 Stunde vor Reisebeginn

TU:

- "... for the symptomatic relief of travel sickness": 750 mg 30 Min. vor Reisebeginn
- dyspeptische Indikation (3 x tägl.180 mg)

6

Beispiele für neue HMPC-Entwürfe

Rhodiola rosea (adopted)

- "Traditional herbal medicinal product for relief of symptoms of asthenia such as fatigue and weakness"
- Trockenextrakt (1,5-5:1), Ethanol 67 – 70 % V/V

7

Beispiele für neue HMPC-Entwürfe

Zur Anhörung freigegeben (bis 15.08.2012):

- Eucalyptusblätter
- Grindeliakraut
- Liebstöckelwurzel
- Bittersüßstängel

www.ema.europa.eu (HMPC)

8

Beispiele für neue HMPC-Entwürfe

Draft Public Statement *Viscum album*

Kardiovaskuläre Indikation:

- TU nicht selbstmedikationsgeeignet, WEU nicht klinisch belegt

Krebstherapie:

- TU nicht Richtlinien-konform, WEU auf Basis öffentlich zugänglicher Daten klinisch nicht belegt

9

Indikationen für die traditionelle Anwendung

Beispiel: *Urticae radix* (2009)

HMPC Draft Public Statement:

- Keine traditionelle Anwendung ("BPH is a disease which cannot be treated without medical control")
- Kein WEU ("no such study of good quality can be found in the literature")
- Ausweg: Traditionelle Anwendung nach initialer Diagnose ?
- Z. B. UK Saw Palmetto ("who have a confirmed diagnosis...")?
- Gruppenbewertung "BPH-Drogen"

10

Interpretation der EU-Kommission

"The HMPC welcomed the legal interpretation received from the European Commission concerning the provisions of Article 16a(1)(a) of Directive 2004/24/EC, regarding the possibility for the indications of traditional herbal medicinal products to refer to a prior medical diagnosis with a view to excluding serious conditions, thus ensuring that patients safely self-medicate. Such medical diagnosis can be remote in time from the decision to take a traditional herbal medicine. **Community herbal monographs with indications relating to traditional use may refer to a prior medical diagnosis intended to prevent treatment of more serious pathologies with traditional herbal medicinal products.** In any case, the traditional herbal medicinal product still needs to be intended and designed for use without the supervision of a medical practitioner for diagnostic purposes or for prescription or monitoring of treatment. The traditional herbal medicinal product has to be a non-prescription medicine."

(Report HMPC Meeting 14.-15.07.2010)

11

Meilenstein "Feverfew"

Tanacetii parthenii herba

- Gepulverte Droge
- "Traditional herbal medicinal product ..."
- (Entwurf) " ... to reduce the frequency and severity of recurrent headaches."
- (Endfassung, 20. Juni 2011) "... for the prophylaxis of migraine headaches after serious conditions have been excluded by a medical doctor."

12

Cucurbitae semen

- Traditionelle Anwendung
 - Zerkleinerte Droge, Dickextrakt, Trockenextrakt, fettes Öl
 - "... for the relief of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia or related to an overactive bladder, after serious conditions have been excluded by a doctor"
-

13

Urticae radix

- Traditionelle Anwendung
 - Zerkleinerte Droge, verschiedene Extrakte
 - "... for the relief of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia, after serious conditions have been excluded by a doctor"
-

14

Genotoxizitäts-Bewertung

- Leitlinien über präklinische Untersuchungen; Genotoxizitätsuntersuchungen; Auswahl der Testsubstanzen ("Bracketing & Matrixing")
- Verbundprojekt der Kooperation Phytopharmaka
- Bereitstellung der Ergebnisse setzt Zustimmung der beteiligten Firmen voraus (Gespräch mit der MLWP am 24.11.2010)
- Verabschiedung von Listenpositionen (Baldrian) offen (im Gegensatz zu Monographien)

15

Interaktionen

- Kein „major issue“ in Europa
- Angaben in ca. 20% der HMPC-Monographien
- Beispiel Johanniskraut („well-established use“)
- Sorgfältig abwägen, ob auf Basis von in vitro-Daten weitere Aktivitäten notwendig sind (Kennzeichnung, Untersuchungen)
- Frage der klinischen Relevanz

16

Besondere Personengruppen

- Kinder/Jugendliche unter 12/unter 18 Jahren: Anwendung mangels Daten nicht empfohlen (Reflection paper ... paediatric population)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frauen im gebärfähigen Alter?
- Ältere Personen, nierengeschädigte Personen?
- **Mögliche Risiken realistisch beurteilen und Anwendungserfahrungen berücksichtigen**

17

„URD-Liste“

Künftig pflanzliche Arzneimittel (WEU + TU) von PSUR-Vorlagepflicht grundsätzlich ausgenommen, aber:

- April 2012 „Union Reference Dates“ (= PSUR-Stichtage) mit 23 pflanzl. Stoffen/Kombinationen
- z.B. Äth. Öle, Schöllkraut, Echinacea, Süßholz
- z.B. Pflanzen mit WEU-Monografie (Baldrian, Johanniskraut, anthrachinonhaltige Laxantien, Flohsamen/-schalen) plus Ginkgo, Sabal

18

Weitere offene Fragen

Europa ist bei der Bewertung von pflanzlichen Arzneimitteln noch nicht harmonisiert

- Anerkennung klinischer Daten zur Wirksamkeit unterschiedlich (WEU – TU)
- Mehrheitsentscheidungen im HMPC
- Akzeptanz gemeinschaftlicher Monographien: „any decision not to accept the content of the monograph as it is adopted by the HMPC **should be duly justified**“ (EU-Kommission 2009)

19

ESCOP

ESCOP = European Scientific Cooperative on Phytotherapy

- Gegründet am 18. Juni 1989 in Köln
- Hauptziel: Harmonisierte Kriterien zur Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Form von Monografien
- Beitrag zur Akzeptanz der Phytotherapie auf europäischer Ebene

20

ESCOP

Mitglieder : Nationale Fachgesellschaften

- Deutschland
- Großbritannien
- Frankreich
- Irland
- Italien
- Niederlande
- Norwegen
- Österreich
- Polen
- Portugal
- Schweden
- Schweiz
- Spanien
- Türkei

21

ESCOP Board of Directors

- **Professor Dr. Liselotte Krenn (A) (Chair)**
- **Simon Mills (GB) (Secretary)**
- **Dr. Stephan Horsten (NL) (Treasurer)**
- **Dr. Yves Barbin (F)**
- **Dr. Valerio Bombardelli (I)**
- **Professor Dr. Salvador Cañigueral Folcarà (E)**
- **Dr. Marijke Frater (CH)**
- **Dr. Martin Willoughby (GB)**
- **Dr. Tankred Wegener (D)**
- Prof. Dr. Fritz H. Kemper (D) (Honorary President)
- Hugh W. Mitchell (UK) (Honorary Vice President)
- Dr. Barbara Steinhoff (D) (Sc Comm Representative)
- Joan Hodge (Administrator)

22

ESCOP Scientific Committee

- Mariam **Aslam**, GB
- Professor Anna Rita **Bilia**, I
- Dr. Jozef G. **Corthout**, B
- Professor Maria **do Céu Costa**, P
- Professor Jürgen **Drewe**, CH
- Dr. Frans M. van den **Dungen**, NL
- Dr. Marijke **Frater-Schröder**, CH (Co-Secretary)
- Dr. Lene **Gudiksen**, DK
- Dr. Didier **Guédon**, F
- Dr. Ingrid **Hook**, IRL
- Dr. Stephan F.A.J. **Horsten**, NL (Co-Chair)
- Roberta **Hutchins**, GB
- Professor Liselotte **Krenn**, A (Co-Secretary)
- Dr. Frédérique **Lafforgue**, F
- Dr. Andrzej **Ostrowicz**, PL
- Dr. Georg **Seidel**, D
- Dr. Barbara **Steinhoff**, D (Co-Chair)
- Dr. Sonja **Sturm**, A
- Professor Funda Nuray **Yalçın**, TR

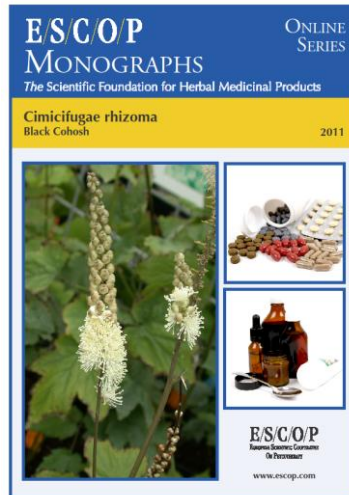
23

Monographie-Erstellung

- Scientific Committee mit zwei Subcommittees (4 x/Jahr)
- Einbindung externer Experten (projektbezogen)
- Board of Supervising Editors
- Finalisierung
- Sprachlicher "Final Check"
- Publikation
- Online 2011 Cimicifugae rhizoma als Pilotprojekt, dann ca. 25 weitere Monographien

24

Neu: Online



25

Derzeitige ESCOP-Projekte

Überarbeitung bestehender Monografien unter Berücksichtigung neuer Literatur für z. B.

- *Allii sativi bulbos* (fertig)
- *Uvae ursi folium* (fertig)
- *Symphyti radix* (fertig)
- *Hyperici herba* (demnächst)
- Melisse (läuft)
- Enzian (läuft)

26

"Blick über den Tellerrand"

Arzneimittel	Zulassung Registrierung
Lebensmittel	keine Zulassung/ Registrierung

27

Nahrungsergänzungsmittel als Alternative?

Abgrenzung?

"Unsere Nahrungsmittel sollen Heilmittel, unsere Heilmittel Nahrungsmittel sein."

Hippokrates, griechischer Arzt (um 460 v.Chr. – um 377 v. Chr.)



28

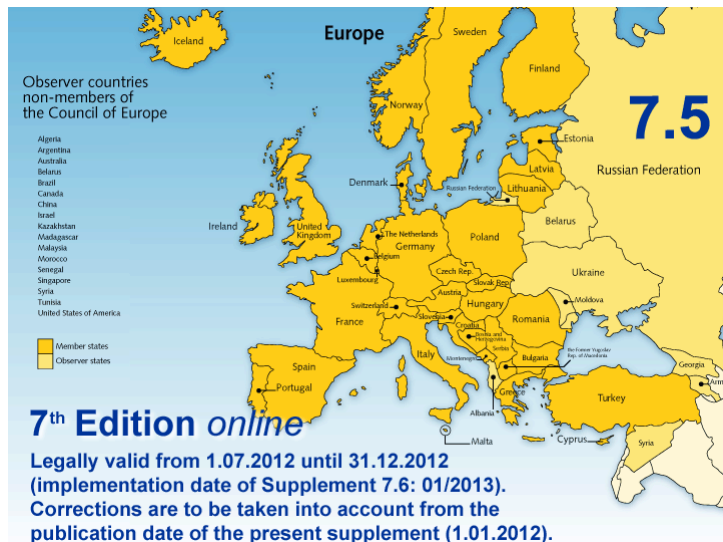
Bewertung durch die EFSA

“Health Claims”

- In Tranchen seit 2008 mehrere Tausend Claims bewertet, viele davon negativ, 222 genehmigte Claims von der EU-Kommission am 16. Mai 2012 publiziert
- Etwa 1500 Claims für "Botanicals" noch nicht bearbeitet
- Problem: Humanstudien meist nicht akzeptiert, da z.B. Studien bei Rheumapatienten nicht zum Beleg von Claims wie "Gesunderhaltung der Gelenke" anerkannt
- "Traditionelle" Claims als Option? GPT/ ESCOP: Nicht akzeptabel!
- Zusätzlich **Qualitätskriterien** im Rahmen der Sicherheitsbewertung sowie Anleitung zur Genotox-Prüfung

29

Das Europäische Arzneibuch (Ph.Eur.)



30

Das Europäische Arzneibuch (Ph.Eur.)

Commission Sessions		7th Edition Supplements	Publication Schedule	Implementation Date
Session N°	Date			
–	–	7th Edition	1 June 2010	1 Jan. 2011
136	Mar. 2010	7.1	1 Oct. 2010	1 Apr. 2011
137	June 2010	7.2	1 Jan. 2011	1 July 2011
138	Nov. 2010	7.3	1 June 2011	1 Jan. 2012
139	Mar. 2011	7.4	1 Oct. 2011	1 Apr. 2012
140	June 2011	7.5	1 Jan. 2012	1 July 2012
141	Nov. 2011	7.6	1 June 2012	1 Jan. 2013
142	Mar. 2012	7.7	1 Oct. 2012	1 Apr. 2013
143	June 2012	7.8	1 Jan. 2013	1 July 2013
144	Nov. 2012	8th Edition	1 June 2013	1 Jan. 2014

Quelle: EDQM Website

31

Neue Ph.Eur.- Individualmonographien

Geänderte und neue Monographien, angenommen Juni 2011, Publikation Ph.Eur. 7.5 (1. Januar 2012)

- Ash leaf (Zeichnungen)
- Cimicifugae rhizoma (NEU)
- Coriander (Zeichnungen)
- Dandelion herb with root (NEU)
- Greater Celandine (Zeichnungen)
- Melilot (Zeichnungen)
- Peppermint oil (Chromatographic profile)
- Saw palmetto fruit (Identität; Assay)
- Verbena herb (Zeichnungen)
- Neu: Niaouli oil, cineole type

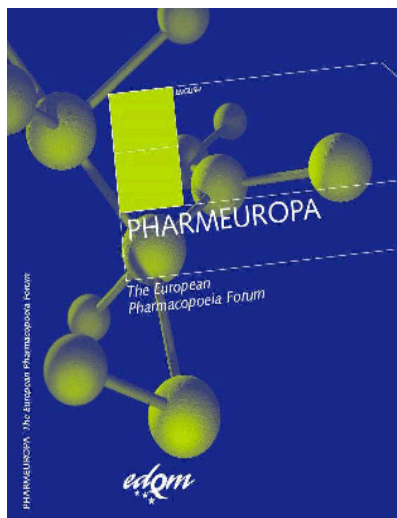
32

Pharmeuropa

- Vorpublikation neuer, revidierter (inhaltliche Änderungen) und korrigierter Monographen (redaktionelle Änderungen)
- Publikation wissenschaftlicher Meinungen
- Technical Guide
- Arbeitsprogramm (Beteiligung der Fachkreise erwünscht!)
- Sonstige Informationen, Ankündigungen, etc.
- Erscheint 4 x pro Jahr

33

Pharmeuropa



- Bislang:
Bezugsquelle
EDQM, Straßburg,
einschließlich
Zugangscode
Online-Version
- Seit Januar 2012
nur noch Online
(und kostenlos)

34

Pharmeuropa: Neue Entwürfe

Sinn und Zweck der Erstellung zahlreicher Monographien für TCM-Drogen?

- Politische Bedeutung
- Pflanzen im europäischen Markt?
- Qualitätskriterien

35

HMPC vs. Ph.Eur.-Monographien

- HMPC- (und ESCOP-) Monographien: Dosierungsempfehlungen abgeleitet aus klinischen Studien, Literaturdaten, Tradition
- Basis: etablierte und/oder Konventionenmethoden (meist unspezifisch)
- Konsequenzen Methodenänderung?
- Insbesondere bei standardisierten Zubereitungen Methode angeben
- Abstimmung HMPC – EDQM über die Einstufung von Extrakten („standardisierte“, „quantifizierte“, „andere“)

36

