

Aktueller Stand „PA-Kontaminationen im Arzneimittelbereich“

FAH-Sitzung „Arzneipflanzenanbau“

Quedlinburg

21. Mai 2015

Dr. Barbara Steinhoff



FAH Forschungsvereinigung der
Arzneimittel-Hersteller e.V.

AKTIVITÄTEN DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER

- Anfrage des BfArM zur Belastung von Arzneitees 2013
- Gespräche mit BfArM am 20. Februar 2014, 26. Februar und 27. März 2015
- Behördliche Maßnahmen in Diskussion: Eigenverantwortliche Maßnahmen und Vorlage von Daten erwartet
- Umsetzung in der Verwaltungspraxis wahrscheinlich per Bekanntmachung
- Seit März 2014 Initiative zur Erstellung eines Code of Practice Mit Beteiligung des DFA

FAH

CODE OF PRACTICE

- Vollständige Vermeidung von PA aufgrund Anbaumaßnahmen nicht möglich
- Deshalb Chargenprüfung und Monitoring der Belastungssituation
- Prinzipien des Risikomanagements idealerweise als brancheneinheitliches Vorgehen von allen betroffenen Herstellern ausgestaltet und umgesetzt
- CoP als Leitlinie, im pharmazeutischen Unternehmen individuelle Risikomanagementpläne zu entwickeln
- Fertigstellung am 2. Dezember 2014 und Einreichung BfArM



CODE OF PRACTICE

Risiken anhand der Produktionskette und Maßnahmen zur Risikoabwehr:

CoP final 021214.pdf - Adobe Reader

Datei Bearbeiten Anzeigen Fenster Hilfe

Öffnen 6 / 12 75% Werkzeuge Ausfüllen und Unterschreiben Kommentar

Tabelle 1

| Prozessstufe | Risiken | Wahrscheinlichkeit | Einflussmöglichkeit | Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz) | Verantwortliche Stelle |
|---------------------|--|--|---|---|-------------------------------------|
| Anbau: Anbauplanung | Bodenbürtige Beikrautsamen, Nachbarschaftswirkungen (Agrobiodiversitäts-Vorhalteflächen) | Hoch | Auswahl von Feldern ohne entsprechende Beikrautpopulationen, Beachtung von Fruchtfolge (Schließen von Herbizid-Wirklücken über Vorkultur(en) und Bodenbearbeitung, Achtung auf Sauberkeit der Geräte nach Feldwechsel | Große Bedeutung, umsetzbar, mittel- bis langfristige Maßnahme, Forschungsbedarf zur Effektivität von Maßnahmen | Anbauer und Forschungseinrichtungen |
| Anbau: Saatgut | Verunreinigung des Kultursaatguts mit Beikrautsamen | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Pflanzenart | Auswahl von Saatgut unter Berücksichtigung dessen Reinheit, Gewinnung des Saatguts nach Feldkontrolle (intensive Beikrautbe- | Saatgutreinigung ist derzeit technologisch ausgeschöpft, Forschungsbedarf (Projekt Saatgutreinigung in Planung) | Saatgutlieferant |

297 x 210 mm



CODE OF PRACTICE

CoP Final 02.214.pdf - Adobe Reader

7 / 12 100%

Werkzeuge Ausfüllen und Unterschreiben Kommentar

- 7 -

| | | | | | |
|----------------------|--|---|---|--|--|
| Anbau: Kulturverlauf | Nichtkennung von PA-haltigen Beikräutern | Hoch | Verbreitung von wissenschaftlichem Erkenntnis-material in der Landwirtschaft | Große Bedeutung, Projekt Beikrautdatenbank | FAH, Forschungseinrichtungen und Berater |
| | Verunkrautung | Hoch | Anbauverfahrens- und artspezifische Maßnahmen im Beikrautmanagement, selektive Pflanzenschutzmaßnahmen (auch Teilflächen- und Zivilschneerihenbehandlung), Applikationstechnologien | Große Bedeutung, mittel- bis langfristig Erweiterung des chemischen Pflanzenschutzes und Vereinfachung/Beschleunigung von Zulassungs- und Genehmigungsverfahren erforderlich | Anbauer, Zulassungs- und Einvernehmensbehörden |
| | | | Intensivierung der manuellen/mechanischen Beikrautbekämpfung | Große Bedeutung, kurz- bis mittelfristig umsetzbar, Forschungs- und Innovationsbedarf für Bekämpfung in der Pflanzreihe | Anbauer und Forschungseinrichtungen |
| Ernte | Mitbeerntung von Beikräutern | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzehart und Erntetechnik | Optimierung von Erntetechnologie (u.a. Zeitpunkt, Technik, Schnitthöhe) | Große Bedeutung, eingeschränkte Machbarkeit abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren | Anbauer |
| Wildsammlung | Mitbeerntung von Beikräutern | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzehart und Sammeltechnik (z.B. Handlese vs. Mechanisch unterstützte Sammlung) | Risikoanalyse unter Einbeziehung von Droge, Sammel-Erntetechnik, Standort/Begleitflora, Sammel-Erntetechnik, Standort/Begleitflora, Sammel-Erntetechnik, Standort/Begleitflora, Sammel-Erntetechnik | Große Bedeutung, zentraler Ansatzpunkt: Schulung, Umsetzbarkeit kurzfristig | Drogenlieferant, Sammelorganisation |

297 x 210 mm

FAH

CODE OF PRACTICE

CoP Final 02.214.pdf - Adobe Reader

8 / 12 100%

Werkzeuge Ausfüllen und Unterschreiben Kommentar

- 8 -

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| Trocknung | Kreuzkontamination durch Stäube | Niedrig | Sorgfältige Reinigung der Trocknungsanlagen | Geringe Bedeutung | Trocknungsbetrieb, Drogenlieferant |
| Wareneingang Rohdroge | Nichtkennern einer PA-Belastung durch Beikräuter | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Droge und Kontrollverfahren | Risikobasierte Auswahl von Rohdrogen, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für verarbeitbare Rohdrogenqualitäten | Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller | Hersteller |
| Drogenaufbereitung | Verschleppung von PA-haltigen Beikräutern | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Droge | Reinigungsmöglichkeiten, z.B. Sortierung von geringen Mengen Erntegut | Große Bedeutung, kurzfristig umsetzbar, aber personell bzw. technologisch hoher Aufwand | Drogenverarbeiter, Drogenlieferant |
| Drogenaufbereitung und alle weiteren Prozessstufen | Kreuzkontamination mit PA-haltigen Beikräutern | Niedrig | Sorgfältige Reinigung der Prozessanlagen | Geringe Bedeutung | Drogenverarbeiter, Drogenlieferant, Hersteller |
| Herstellung Wirkstoff | Verschleppung von PA in den Wirkstoff | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Rohdroge und dem Extraktionsverfahren | Entwicklung von Extraktionsverfahren zur Abreicherung von PA | Geringe Bedeutung, hoher technischer und regulatorischer Aufwand | Hersteller |

297 x 210 mm

FAH

CODE OF PRACTICE

| | | | | | |
|-----------------------------|--|--|---|---|------------|
| Freigabe Wirkstoff | Nichterkennung einer PA-Belastung | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Rohdroge und dem Extraktionsverfahren | Risikobasierte Auswahl von Wirkstoffen, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für den Wirkstoff | Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller | Hersteller |
| Herstellung Arzneimittel | Verschleppung von PA in das Fertigarzneimittel | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der PA-Belastung des Wirkstoffs | Keine | | Hersteller |
| Freigabe Fertigarzneimittel | Nichterkennung einer PA-Belastung | Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der PA-Belastung des Wirkstoffs | Risikobasierte Auswahl von Fertigarzneimitteln, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für das Arzneimittel | Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller | Hersteller |

AKTIVITÄTEN ARZNEIMITTEL-HERSTELLER

Datensammlung

- Verbändekoordinierter Aufbau einer Datenbank zur Erfassung der Befunde
- PA-Kontaminationen und „typische“ PA-Drogen, Tees/ Teemischungen, Urtinkturen, Extrakte, Arzneimittel
- Derzeit 25 Firmen
- 1. Auswertung Juli 2014 (noch nicht repräsentativ), nächste Sammlung bis Mai 2015 erfolgt, Auswertung Juli 2015

HMPC-BEWERTUNG



FAH

HMPC-BEWERTUNG

- 22. Dezember 2014: Final nach zwei Anhörungsverfahren publiziert
- Ursprünglich für typische „PA-Pflanzen“, aber generell „herbal medicinal products“
- Bisherige Diskussion: Null bzw. 0,035 µg/Tag für orale und kutane Anwendung (entspricht 3,5 µg/kg Droge bei 10 g Tee täglich)
- Stellungnahmen der verarbeitenden Industrie: Frage der Begründetheit (Toxikologie) und der Einhaltbarkeit, gerade im Hinblick auf die (neue) Kontaminationsproblematik

FAH

HMPC-BEWERTUNG

- Neu: Grenzwert **0,35 µg/Tag** (Basis 50 kg KG) für orale und kutane Anwendung
- EFSA-Empfehlung Lebensmittel: 0,42 µg/Tag
- Stufenplangrenzwert (1992) von 1 µg bei innerer Anwendung mit entsprechenden Einschränkungen aus Sicht HMPC nicht mehr haltbar
- Begrenzung der Anwendungsdauer auf 14 Tage (!)
- TTC-Grenzwert 1,5 µg/Tag sowie „Less-than-lifetime (LTL) approach“ vom HMPC nicht akzeptiert
- Kontaminationsproblematik unter dem Aspekt „Hintergrundbelastung“ erwähnt



UMSETZUNG IN DER PRAXIS

Nächste Schritte

- Derzeitige Abstimmung mit dem BfArM über eigenverantwortliche Maßnahmen der pharmazeutischen Unternehmen (TK 27. März 2015)
- **Bekanntmachung in Vorbereitung (abgestufte Maßnahmen je nach Risiko bzw. Befund/Grenzwertüberschreitung)**
- Industrie.: Kurzfristige Umsetzung des HMPC-Grenzwertes nur in wenigen Fällen machbar
- Weiterbearbeitung des Code of Practice im Hinblick auf konkrete Handlungsanweisungen für die Hersteller
- **Sitzung 29. April 2015 und TK 18. Mai 2015 zum CoP**



NEU: ZL-PUBLIKATION

- Zentrallabor Deutscher Apotheker, Eschborn
- Phytomedicine (vorab als uncorrected proof)
- **169 Arzneiteeproben mit 11 Überschreitungen der EFSA/BfR-Empfehlung**
- Keine Nennung von Produkten oder Firmen
- Bedeutung des Code of Practice und eigenverantwortlicher Maßnahmen!

The logo for FAH (Fachverband der Apotheker) is displayed in a bold, blue, sans-serif font.

OFFENE FRAGEN ZU DEN KONSEQUENZEN DER HMPC-BEWERTUNG 2014

- Grenzwert einhaltbar ? Vorschlag für ein abgestuftes Vorgehen im überarbeiteten Code of Practice
- Frage der Anwendungsdauer (max. 14 Tage) noch zu diskutieren
- Toxikologische Absicherung der Klasseneinteilung (Gutachten Professor Schrenk in Arbeit)
- Zeitrahmen zur Umsetzung?

The logo for FAH (Fachverband der Apotheker) is displayed in a bold, blue, sans-serif font.

VORSCHLAG DER HERSTELLER IM CODE OF PRACTICE, STAND 18. MAI 2015

| Klasse | $\mu\text{g PA/Tag}$ im Endprodukt | Prüfumfang | Akzeptanzkriterium |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| A | $\leq 0,1$ | Stichprobenprüfung | Einhaltbar bei 90 % der untersuchten Stichproben, kein Wert über $0,35 \mu\text{g/Tag}$ |
| B | $\leq 0,35$ | Engmaschigere Stichprobenprüfung | 90 % der untersuchten Stichproben liegen in diesem Bereich, kein Wert über $2 \mu\text{g/Tag}$ |
| C | ≤ 2 | Routineprüfung (freigaberelevant) | Kein Wert über $2 \mu\text{g/Tag}$ |

FAH



Vielen Dank!