

**Veranstaltung des Bundesinstituts für Arzneimittel und
Medizinprodukte "BfArM im Dialog -
Besondere Therapierichtungen"
am 10. April 2002 in Bonn**

Unter der Leitung von Dr. Konstantin Keller (BfArM) und der Moderation von Rechtsanwalt Burkhard Sträter fand am 10. April 2002 in Bonn das Symposium "**BfArM im Dialog - Besondere Therapierichtungen**" statt. Intention der Veranstaltung war, im Dialog zwischen Zulassungsbehörde, Verbänden der Arzneimittelhersteller, wissenschaftlichen Gesellschaften, sowie Wissenschaftlern und Ärzten eine Bestandsaufnahme von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen Phytotherapie, Homöopathie und Anthroposophie sowie der traditionellen Arzneimittel in der Bundesrepublik und in der Europäischen Union durchzuführen und ihren zukünftigen Stellenwert zu beurteilen¹.

In seiner Begrüßung stellte der BfArM-Präsident Prof. Dr. Harald Schweim fest, daß die politische Zielvorgabe 2005 für die Beendigung der Nachzulassung eingehalten werde und wahrscheinlich sogar schon ein Jahr früher abgeschlossen werden könne.

Vertreter des BfArM nahmen zunächst Stellung zu Fragen der Zulassung und Nachzulassung, der nationalen und europäischen Anforderungen an die Qualität von Phytopharmaka, der Stellung der pflanzlichen Arzneimittel im Europäischen Arzneibuch, Fragen zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie zu aktuellen Risikoaspekten.

Zulassung/Nachzulassung [Zahlen in Klammern](Apotheker Klaus Reh): Für Phytopharmaka insgesamt sind bisher von 4871 [1730] Anträgen für 3233 [1111] Mono- und 1638 [619] Kombinationspräparate 1550 [338] bzw. 314 [28] positiv beurteilt worden. Die geringe Zahl der positiv beurteilten Präparate in der Nachzulassung erklärt sich insbesondere durch den Verzicht lt. 10.AMG-Novelle bzw. Löschung lt. 10. AMG-Novelle sowie der durch die Anforderung von Ex ante-Unterlagen durch das Amt hervorgerufenen Bearbeitungsstau. Kriterien für eine Bearbeitungspriorität von Anträgen sind Arzneimittel mit besonderen Risiken (AM im Stufenplanverfahren, Negativmonographien, Alkaloiddrogen, Drogen mit Herzglykosiden) sowie AM mit hohem Marktanteil. Gleichzeitig strebt das Amt eine Bündelung aller AM mit dem gleichen Wirkstoff in Zulassung und Nachzulassung an.

Qualität von Phytopharmaka (PD Dr. rer.nat. W. Knöss): Die grundlegenden Anforderungen an die Qualität von Phytopharmaka haben sich an den Vorschriften des AMG, der Arzneimittelprüfrichtlinien, der Arzneibücher, der EU-Bestimmungen und der Verordnungen und Bekanntmachungen des BfArM zu orientieren.

Bisherige Qualitätsvorgaben in der EU sind die Note for Guidance (NfG) von 1988 "Quality of Herbal Remedies" und der Annex 7 von 1992 "Manufacture of Herbal Medicinal Products". Aus dem Jahre 2001 stammen: die NfG "Quality of Herbal Medicinal Products", die NfG "Specifications of HMP" und die Points to consider "on Good Agricultural Practice and Good Collection Practice for Starting Material of Herbal Origin".

Probleme der Bearbeitung erwachsen z.B. aus besonderen Verunreinigungen der Ausgangsdroge, Nichtbeachtung zeitlicher und regionaler Aspekte in den Prüfplänen,

¹ In diesem Bericht werden ausschließlich die Beiträge zu **Phytotherapie und Phytopharmaka** referiert.

Nichtberücksichtigung drogenspezifischer Probleme und fehlende Dokumentation der Normierung bei der Herstellung des arzneilich wirksamen Bestandteils, Fehlen von Fingerprintchromatogrammen, und bei der Validierung (vor allem bei der Gehaltsbestimmung) mangelhaftes Design, fehlende Spezifität, Selektivität und Präzision.

Eine Liste zu häufig auftretenden Mängeln in Unterlagen zur Zulassung und Nachzulassung findet sich auf der Homepage des BfArM (<http://www.bfarm.de>) unter FAQ (häufig gestellte Frage).

Ein besonderes Problem bei der Erfüllung des gesetzlichen Auftrages, die Nachzulassung möglichst als 1-phasiges Verfahren durchzuführen ist die Aktualisierung der Dokumentation, die in vielen Fällen nicht einmal auf dem Stand der Arzneimittelpflichtlinien von 1996 ist. Bei unzureichender Aktualisierung der Dokumentation erteilt das BfArM eine Zulassung mit Auflagen (auch z.B. bei fehlenden Unterlagen zur Stabilität des arzneilich wirksamen Bestandteils).

Pflanzliche Arzneimittel im Europäischen Arzneibuch (EA - Pa. Eur. 4)(Dr. rer.nat. D. Schnädelbach): Das EA enthält allgemeine Monographien von Extrakten, pflanzlichen Drogen, pflanzlichen Drogen zur Teebereitung, pflanzlichen fetten Ölen, Tinkturen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen. Das EA informiert über Herstellungs- und Prüfverfahren auf Reinheit u.a. (z.B. Pestizid-Rückstände (2.8.13)). Für Pestizidrückstände gibt das EA verbindliche Grenzwerte an und die Kriterien für validierte Prüfverfahren vor. Die im EA vorgeschlagenen Prüfverfahren sind nicht verbindlich.

Standardisierte Extrakte: "**Standardised extracts are adjusted within an acceptable tolerance to a given content of constituents with known therapeutic activity; standardisation is achieved by adjustment of the extract with inert material or by blending batches of extracts**" (Ph. Eur. 4.3)

Quantifizierte Extrakte: "**Quantified extracts are adjusted to a defined range of constituents; adjustments are made by blending batches of extracts**" (Ph. Eur. 4.3).

Andere Extrakte: "**Other extracts are essentially defined by their production process (state of the herbal drug or animal matter to be extracted, solvent, extraction conditions) and their specifications**" (Ph. Eur. 4.3).

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Phytopharmaka(Christine Werner, Ärztin für Innere Medizin - Homöopathie): Das BVerwG (14.10.1993, Az. 3C 46.91 und Az. 3C 21.91) hat die "**Therapeutische Wirksamkeit**" definiert als die **Ursächlichkeit der Anwendung des Arzneimittels für den Heilungserfolg. Erst wenn die Anwendung des Arzneimittels zu einer grösseren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt als seine Nichtanwendung, ist der Schluß gerechtfertigt.** Unzureichend ist die therapeutische Wirksamkeit begründet, **wenn die Unterlagen nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse den geforderten Schluß nicht zulassen**, wenn sie sachlich **unvollständig** sind (fehlende Angaben zu den einzelnen Aspekten) oder wenn sie **inhaltlich unrichtig** sind.

Nach der Richtlinie 2001/83/EC der Kommission vom 6.11.2001 sind bei der Beurteilung der Wirksamkeit folgende Faktoren zu berücksichtigen:

◆ **der Zeitraum, über den ein Stoff verwendet wird,**

- ◆ quantitative Aspekte der Verwendung des Stoffes,
- ◆ der Grad des wissenschaftlichen Interesses der Verwendung des Stoffes (wie dies in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Ausdruck kommt),
- ◆ die Kohärenz wissenschaftlicher Bewertungen.

Der Zeitraum, über den ein Stoff verwendet wird, kann von Fall zu Fall unterschiedlich sein. Er darf jedoch auf keinen Fall **weniger als zehn Jahre** betragen, gerechnet von der ersten systematischen und dokumentierten Verwendung des betreffenden Stoffes als Arzneimittel in der EU. Die vom Antragsteller vorgelegten **Unterlagen** müssen alle **Aspekte der Sicherheits-/Wirksamkeitsbewertung abdecken** und einen **Überblick über die einschlägige Literatur** enthalten.

Besonders zu beachten sind etwaige fehlende Informationen. Ferner muss eine **Begründung** vorgelegt werden, wenn angegeben wird, daß ein annehmbarer Sicherheitsgrad/Wirksamkeit nachgewiesen werden kann, ohne dass bestimmte Untersuchungen vorliegen. Aus dem Sachverständigenbericht muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein **anderes Erzeugnis** betreffen, relevant sind. Es ist zu **beurteilen**, ob das geprüfte Erzeugnis als ein Erzeugnis betrachtet werden kann, das demjenigen ähnlich ist, für das **ungeachtet der bestehenden Unterschiede** eine Zulassung gewährt werden soll.

Die Beurteilung der Arzneimittel erfolgt nach den **Kategorien A, B, C, T und X.** Danach entsprechen die Gruppen A-C allgemein medizinisch angewendeten Arzneimitteln (well-established use; **A: Neue Produkte zur Behandlung schwerer Erkrankungen; B: HMP zur Behandlung und Verhütung von Erkrankungen mit hohem Indikationsanspruch; C: HMP zur Behandlung und Verhütung von Erkrankungen mit geringerem Indikationsanspruch; T: Traditionell angewendete AM ohne Wirksamkeitsnachweis; X: Mittel mit falschen oder irreführenden Indikationsansprüchen).**

Die Begriffe **Schädlichkeit** und **therapeutische Wirksamkeit** können nur in ihrer **wechselseitigen Beziehung** geprüft werden. Aus den Unterlagen muss hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken.

Bericht aus der Kommission E

Der Vorsitzende der Kommission E, Professor Dr.Dr. Hartwig W. Bauer gab einen Überblick über die konkrete Arbeit der Kommission am Beispiel des Zulassungsverfahrens eines ethanolischen Extraktes aus den reifen getrockneten Früchten von Sabal serulata. Für am Markt befindliche Produkte wurde in der Vergangenheit die Zulassung ethanolischer Extrakte auf der Basis der Aufbereitungsmonographie zu Sabal akzeptiert, welche sowohl Hexan- als auch Ethanol-Extrakte zuließ. Bei der Entstehung der Monographie lag für ethanolische Extrakte lag zwar kein hinreichendes Erkenntnismaterial vor, jedoch wurde auf Wunsch pharmazeutischer Unternehmer die ursprünglich nur für Hexanextrakte vorgesehene Sabalmonographie für Ethanol-Extrakte ergänzt.

Die Sichtung des Datenmaterials zur Vergleichbarkeit von Ethanol- und Hexanextrakten zeigt, daß die bisher publizierten kontrollierten klinischen Studien vorwiegend mit Hexan- und CO₂-Extrakten durchgeführt wurden und daß für Ethanol-Extrakt lediglich eine 6-wöchige Kurzzeitstudie sowie einige Anwendungsbeobachtungen (Evidenzgrad C - siehe oben unter "Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Phytopharmaka") vorliegen.

Hier muß angemerkt werden, daß sowohl in einer vor zwei Jahren in JAMA publizierten große Metaanalyse der Cochrane-Gruppe sowie einer weiteren aus dem deutschen Raum die Unterschiedlichkeit von Extrakten überhaupt nicht berücksichtigt wurden.

Mit dem vorliegenden Material (eine placebokontrollierte, randomisierte Kurzzeitstudie über 6 Wochen) und in Hinblick auf die Forderung der Konsensuskonferenz nach einer Therapiedauer von mindestens 6-12 Monaten kann die Wirksamkeit des ethanolischen Sabalextrakts nicht belegt werden. Auch der analytische Vergleichs ergab keine Äquivalenz der beiden Extrakt-Arten. Es zeigte sich dabei, daß die Extraktausbeute an Fettalkohol und Fettsäureestern bei der Extraktion mit Ethanol signifikant geringer war als bei der Extraktion mit Hexan. Da folglich Hexan- und Ethanolextrakte nicht identisch sind versagte die Kommission E dem ethanolischen Sabalextrakt die Zulassung.

Für die zukünftige Zulassung ethanolischer Sabalextrakte in der Indikation "Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie" ist eine gegenüber Hexanextrakten äquivalente Wirksamkeit in einem geeigneten pharmakologischen Modell, z.B. Hemmung der 5- α -Reduktase oder in kontrollierten klinischen Studien nachzuweisen. Da die direkte Bestimmung der enzymatischen Aktivität der 5- α -Reduktase sehr aufwendig ist, kann die Hemmung des Enzyms durch ethanolische Sabalextrakte auch durch die Bestimmung der Substrate ausreichend dokumentiert werden. Die Aktivität des Enzyms, das das Testosteron in der Zelle zum eigentlich biologisch aktiven Androgen, dem Dihydrotestosteron reduziert, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen durch den verminderten DHT-Gehalt im Biopsat der Verumgruppe mehrfach nachgewiesen. Ein sehr interessantes Verfahren wurde auf dem amerikanischen Urologenkongress 2001 in Anaheim vorgestellt. Dies besteht in der Bestimmung der DHT-Verminderung in dem durch Feinnadelbiopsie bei mit Hexanextrakt behandelten BPH-Patienten gewonnenen Gewebematerial. Es ergab sich nach 6 Monaten Behandlung mit 320 mg Sabalextrakt/die eine 37%ige Verminderung der DHT-Konzentration im Gewebe. In der mit 5 mg Finasterid behandelten Vergleichsgruppe betrug die Reduktion der DHT-Konzentration 80%.

In den USA haben die Urologen in den letzten Jahren die Phytotherapie mehr und mehr entdeckt. So gab es bei dem jährlichen Kongress der Urologen zur Phytotherapie bzw. Komplementärmedizin nicht nur Hauptvorträge in den zentralen Sitzungen, sondern auch mehrere ganztägige Workshops, in denen auch immer wieder die Arbeit des BfArM und insbesondere die der Kommission E gewürdigt wurde. Bei der FDA wurde eine entsprechende Arbeitsgruppe gebildet, die sich sehr eng an die Vorarbeiten der Kommission E anlehnt.

Abschliessend stellte Bauer fest, daß ein Arzneimittel und die Kenntnis dessen, was die Grundlage für seinen therapeutischen Einsatz darstellt, einer kontinuierlichen Fortentwicklung bedarf und damit einer Anpassung an die Erfordernisse hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Das gilt ohne Zweifel auch für Phytotherapeutika. Diese Fortentwicklung und Anpassung an neue Entwicklungen wird jedoch in der Kommissionsarbeit bei dem einen oder anderen Medikament schmerzlich vermißt und führt dann letzten Endes zu der oft geschmähten Bereinigung. Die Ursache hierfür ist aber zunächst in der mangelnden Aufmerksamkeit des Herstellers gegenüber seinem Produkt zu sehen.

Statements der Verbände und wiss. Gesellschaften

Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. : Der BAH vertritt mehr als 400 Mitgliedsfirmen, von denen mehr als die Hälfte Arzneimittel der besonderen Teherapierichtungen herstellt. Der BAH arbeitet aktiv in verschiedenen wissenschaftlichen Gremien wie z.B. der Gesellschaft für Phytotherapie e.V., der Kooperation Phytopharmaka und der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) mit. Über seinen europäischen Dachverband AESGP und den Weltverband WSMI besteht eine enge Zusammenarbeit mit der WHO.

Als unverzichtbar sieht der BAH die pragmatische Abwicklung der Nachzulassung in Deutschland, für die eine partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen BfArM, Firmen und Verbänden wichtig ist.

Für pflanzliche Arzneimittel gelten die gleichen Anforderungen an Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wie für alle anderen AM auch. Dementsprechend können mögliche Risiken pflanzlicher Arzneimittel gleichermaßen durch Stufenplanverfahren beurteilt werden.

Im Stufenplanverfahren zu Kava-Kava- und Kavain-haltigen AM ist der BAH der Auffassung, dass die dargelegten Daten zur Nutzen-/Risikobewertung für eine weitere Verkehrsfähigkeit dieser AM mit Hinweis auf ein mögliches Risiko in Gebrauchs- und Fachinformationen sprechen und einen Widerruf der Zulassungen nicht rechtfertigen. Anstelle der vom BfArM angekündigten Widerrufs der Zulassung teilt der BAH die Auffassung des Sachverständigenausschusses Verschreibungspflicht, der für eine Verschreibungspflicht von Kava-Kava- und Kavain-haltiger AM votiert hat.

Im Stufenplanverfahren zu Johanniskraut-haltigen AM teilt der BAH die Auffassung, dass grundsätzlich eine Kennzeichnung der Wechselwirkungsrisiken in Packungsbeilage und Fachinformation sachgerecht ist. Allerdings ergibt sich aus Sicht des BAH keine Notwendigkeit einer solchen Kennzeichnung bis zu 1000 mg Drogenäquivalent Tagesdosis, da für diese meist niedrig dosierten, frei verkäuflichen Präparate keine Hinweise auf Wechselwirkungen, weder aus dem Spontanmeldesystem noch aus kürzlich durchgeführten Probandenuntersuchungen, vorliegen. Der BAH hält daher die Streichung der Johanniskrautpositionen von der Traditionsliste nach § 109a AMG für nicht sachgerecht.

Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (Dr. Brand): Dr. Brand nahm für die *BAH/ BPI-Arbeitsgemeinschaft der Extrakthersteller* zum Problem "**Wasser für Extraktionszwecke**" Stellung. "Mit der als eiliges Addendum im Jahre 2000 in das Europäische Arzneibuch implementierten Monographie „Aqua Purificata“ hat die Herstellung und Zulassung von pflanzlichen Extrakten eine ungeahnte Verschärfung erfahren: Zunächst war für die Fachkreise nicht zu erwarten, dass dieses hinsichtlich Mineralien (Leitfähigkeit), Keimen (mikrobiologisches Monitoring) und organischen Stoffen (TOC) aufwendig gereinigte (und zu prüfende) Wasser auch für die Bereitstellung der Auszugsmittel bindend sein würde, die bei der Extraktion von pflanzlichem Ausgangsmaterial benötigt werden. Dies umso mehr, da Frischpflanzen und Drogen bereits von Natur aus beachtliche Mengen an Mineralien (Asche!), Mikroorganismen und organischen Stoffen enthalten. Leider interpretierten manche Behörden und Interessenvertreter

das Arzneibuch anders und verstehen seitdem unter „Wasser“ in jedweder Form „Aqua purificata“.

Die BAH/BPI-Arbeitsgemeinschaft der Extraktersteller hat dieses Problem thematisiert. Sie hat darauf hingewiesen, dass nicht nur in Deutschland, sondern in weiten Teilen Europas (z.B. UK, Italien, Schweiz) von Firmen, die ausschließlich Extrakte aber keine Fertigarzneimittel herstellen, noch nie Aqua Purificata eingesetzt wurde und wird. Das heißt aber nicht, dass dort generell „nur“ Leitungswasser verwendet wird. Die Hersteller setzen im allgemeinen allein schon aus Rücksicht auf ihre Rohrleitungen und andere Ausrüstungen vorsorglich ein bereits aufgereinigtes Trinkwasser ein. Zur Definition von dessen Qualität hat die AG Extrakte dem BfArM eine Monographie „Wasser für Extraktionszwecke“ vorgeschlagen, deren Spezifikation zwischen der von Trinkwasser und Aqua Purificata liegt und die die standortbedingten geogenen Schwankungen der Wasserqualität einengt“.

Das BfArM hat zu diesem Thema bisher eine wenig kompromissbereite Position bezogen: Im Arzneibuch monographierte Extrakte sind mit Aqua purificata, „sonstige“ nicht monographierte Extrakte können mit Trinkwasser hergestellt werden. Bei Wechsel der Wasserqualität werden die vorhandenen Stabilitätsdaten dabei in Frage gestellt. Für den Extraktersteller bedeutet das entweder die Investition einer aufwendigen Wasseraufbereitungsanlage oder das Vorhalten von zwei verschiedenen Wasserqualitäten. Beides ist in der Sache überzogen und nicht sachgerecht.

Die EMEA hat dankenswerterweise dieses Problem erkannt und für Europa erfreulich schnell Trinkwasser als Mindestqualität für Extraktionszwecke akzeptiert.

Die AG-Extrakte hat inzwischen ihren Monographie-Vorschlag für „Wasser für Extraktionszwecke“ bei der europäischen Arzneibuchkommission über Herrn Professor Franz eingereicht. Es wäre zu begrüßen, wenn das BfArM nun in dieser Übergangsphase bis zum Inkrafttreten der europäischen Lösung von seiner bis zuletzt geübten restriktiven Haltung in der Zulassung abließe. Das Abwarten der fachlichen Diskussion mit der Möglichkeit, die Unterlagen später an den Stand der Technik anzupassen, wäre ein pragmatischer Weg.

Ziel von Behörden und Fachkreisen muß eine in Europa einheitliche „Wasserqualität für Extraktionszwecke“ sein, die auf einem näher spezifizierten Trinkwasser beruht. Dabei ist sicherzustellen, dass vorhandene Stabilitätsdaten übernommen werden können und diese nicht wegen bis jetzt standortbedingt unterschiedlicher Wasserqualitäten in Frage gestellt werden. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Auswirkung geringfügig schwankender Wasserqualitäten von Standort zu Standort auf die Qualität eines Extraktes geringer ist, als die naturbedingten Schwankungsbreiten von Drogencharge zu Drogencharge und Erntejahr zu Erntejahr.“

Deutscher Generikaverband e.V. (Dr. Dietmar Buchberger): In seiner Stellungnahme zum Stand der Nachzulassungen im Phytopharma stellt der Deutsche Generikaverband fest, dass ein Abschluss der Nachzulassungen ohne Beeinträchtigung der Neuzulassungen möglich sei, wenn die mit der 10. AMG-Novelle geschaffenen gesetzlichen Möglichkeiten auch genutzt werden, nämlich vor allem die Nachzulassung unter Auflage. Dies müsse für Generika - auch für entsprechende Phytopharmaka - der Regelfall sein.

Der Generikaverband begrüßt die Initiativen aus Politik und Ärzteschaft, die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen sicherer zu machen und fordert das BfArM auf, hierzu bei der Zulassung und Nachzulassung seinen Beitrag zur Lösung des Problems zu leisten.

Nach Angaben der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften kommt es in 16,7% der Fälle zu einem "Off-Label-Use" allein wegen der fachlich falschen Angabe "nicht anzuwenden bei Kindern unter 12 Jahren!", d.h. "Kinder" als Gegenanzeige in der Zulassung. Bei 23% der im Bereich der Jugend- und Kinderpsychiatrie relevanten Erwachsenenarzneimittel mit bekannten Stoffen ist eine Ausdehnung der Indikation auf Kinder oder Jugendliche schon allein aufgrund der Literaturdaten möglich, wie die Erhebungen der entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften zeigen.

In einer Stellungnahme zu *Kava-Kava* stellt der Generikaverband fest, daß die Wirksamkeit dieses Phytopharmakons belegt ist und das toxische Risiko sich auf Einzelfälle beschränkt, in denen bei rechtzeitigem Abbruch der Therapie kein irreversibler Schaden entsteht und keine letalen Verläufe zu erwarten sind. Der Formulierung und Optimierung der Fach- und insbesondere Gebrauchsinformationstexte kommt somit für das rechtzeitige Erkennen der seltenen und zunächst reversiblen Schäden entscheidende Bedeutung zu. Auch hier gilt wie im Falle von *Johanniskraut*, dass ein Maximum an Sicherheit nur durch eine Optimierung der Packungsbeilage insgesamt zu erreichen ist.

Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (Professor Dr. Fritz H. Kemper): *Dialog auf wissenschaftlicher Ebene:* Die Gesellschaft für Phytotherapie, als führende wissenschaftliche Fachgesellschaft auf dem Gebiet der Phytotherapie, im weitesten Sinne einer Anwendung pflanzlicher Arzneimittel (Herbal Medicinal Products) beim Menschen, begrüßt somit die Möglichkeit des Dialogs mit dem BfArM auf wissenschaftlicher Ebene. Die Gesellschaft für Phytotherapie bietet an, dem BfArM in Fragen der Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von HMPs als kompetenter Ansprechpartner zur Verfügung zu stehen.

***Einbindung des Sachverständigen der Kommission E:* Die Gesellschaft für Phytotherapie hält die Fortsetzung der Einbindung der Kommission E in grundlegende Entscheidungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Phytopharmaka für essentiell, um den speziellen Belangen der Phytotherapie Rechnung zu tragen. Hierher gehören beispielsweise grundsätzliche, auch gutachterlich zu klärende Fragen der Unbedenklichkeit u.a. von Kava-Kava und Johanniskraut, aber auch die Wirksamkeitsbewertung wie z.B. von Sabalextrakten. Die Mitglieder der Kommission E verfügen über einen ausgezeichneten Sachverstand und langjährige Erfahrung in diesen Bereichen.**

***Erhalt der Erstattungsfähigkeit im Interesse der Verbraucher/Patienten, aber auch der Vorsorge und Gesunderhaltung:* Die Gesellschaft für Phytotherapie setzt sich satzungsgemäß für eine Erhaltung und Gleichbehandlung von HMPs als wirksame und unbedenkliche Arzneimittel und damit der Erstattungsfähigkeit ein. Hierbei ist es besonders wichtig, dass im Interesse der Verbraucher alle Beteiligten aus Behörden, Firmen und Wissenschaft "an einem Strang" ziehen und dass gemeinsame Initiativen anstelle von Einzelaktionen durchgeführt werden. Es kann nicht angehen, dass wissenschaftliche Organisationen, die insbesondere bei Nicht-Insidern den Eindruck eines Ausschließlichkeitsanspruchs erwecken könnten, sich erst gegen eine Positivliste aussprechen und dann selbst eine Liste erstellen.**

Phytotherapie in Europa: Die in der Bundesrepublik Deutschland tätige Gesellschaft für Phytotherapie als Gründungsmitglied von ESCOP (European Scientific Cooperative for Pyhtotherapy) verfolgt aufmerksam die Entwicklungen in Europa. Besonders wichtig ist hier der Sachverstand der Arbeitsgruppe CPMP-HMPWP (Herbal Medicinal Products Working Party) von Herrn Professor Dr. Keller, die im Bereich der Bewertung von Phytopharmaka (HMPs) wichtige Dokumente geschaffen hat. Auf wissenschaftlicher Ebene hat die 1989 gegründete ESCOP mit ihren 60 publizierten und 20 in der "Pipeline" befindlichen Monographien etabliert, von denen ein Großteil in Deutschland erstellt worden ist. Diese Monographien haben einen hohen Stellenwert, da sie der HMPWP des CPMP als Grundlage dienen, Leitlinien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Form von Core.SPCs/Core-Data (SPC = Summary of Product Characteristics) zu erstellen. Diese sind hilfreich für alle Antragsteller in Europa, aber ebenso für die Wissenschaft z.B. an den Hochschulen und in den Kliniken.

Seit Anfang 2002 ist das wissenschaftliche Journal "Phytomedicine" offizielles Organ von ESCOP.

Kinderdosierungen von HMPs: Für nebenwirkungsarme bzw. -freie Phytopharmaka bestehen immer noch Restriktionen hinsichtlich ihrer Anwendung bei Kindern. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeit der Kooperation Phytopharmaka hingewiesen, deren Aktivitäten von den Arzneimittelverbänden und der Gesellschaft für Phytotherapie getragen werden. Die 2. Auflage der Publikation "Kinderdosierungen von Phytopharmaka" enthält neben den Empfehlungen zur Anwendung und Dosierung von Phytopharmaka, monographierten Arzneidrogen und ihren Zubereitungen in der Pädiatrie die Ergebnisse einer von IMS durchgeführten empirischen Untersuchung zu Kinderdosierungen ausgewählter Arzneidrogen (Bereich 1: Erkältung). Die dritte Auflage mit empirischen Untersuchungen zum Bereich "gastrointestinale Störungen" ist in Vorbereitung.

Traditionelle Arzenimittel: Die traditionelle Richtlinie hat anerkanntermaßen viele gute Seiten, da die traditionellen und in Deutschland altbekannten Arzneimitteln in Europa ein rechtliches "Rückgrat" gibt. Hierbei muß jedoch ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden, dass der Bestand der in Deutschland etablierten Phytopharmaka mit ihren abgesicherten hochrangigen Indikationen keinesfalls in Frage gestellt wird. Wir brauchen deshalb eine klare Abgrenzung dieser beiden Gruppen, so wie wir sie in Deutschland seit langer Zeit haben. Nur so besteht ein Anreiz, klinische Forschung mit Phytopharmaka zur Absicherung bedeutsamer Indikationen im Sinne einer wirksamen und sicheren Pyhtotherapie auch in der Zukunft weiter zu betreiben. Zukunft soll und muß sich orientieren an den Vorgaben der Direktive 2001/83/EU, die unterscheidet zwischen 109-er Präparaten und traditionellen Arzneimitteln.

WHO-Monographien: Die WHO-Monographien werden häufig zusammen mit den Monographien der Kommission E und denen von ESCOP genannt. Die WHO-Monographien sind in ihrer Intention nach vorzugsweise für in Entwicklung befindliche Länder bestimmt und folglich auch deren Inhalte bzw. Auswahl an Arzneipflanzen. Daher haben diese Monographien auch andere Anpruchsvoraussetzungen, d.h. als SPCs. Verweisen sei in diesem Zusammenhang auf Band 4 der Auswahlliste.

Homepage der Gesellschaft für Phytotherapie: Die Homepage der Gesellschaft für Phytotherapie <http://www.phytotherapy.org> bietet außer Informationen über die Gesellschaft, aktuelle Publikationen zur Phytotherapie, Inhaltsverzeichnissen, Abstracts, Editorials und Buchrezensionen der Zeitschrift für Phytotherapie eine Fülle von Links zu den Homepages anderer wissenschaftlicher Gesellschaften, Institute und Behörden.

Entwicklungen in der EU: Traditionelle Arzneimittel

EMEA-Arbeitsgruppe: pflanzliche Arzneimittel (Klaus Reh - BfArM): Die EMEA/CPMP Working Party on Herbal Medicinal Products (1992-1994 tätig als informelle Arbeitsgruppe des CPMP, 1997 als Ad Hoc Working Group on Herbal Remedies bzw. EMEA Working Party in HMPs, seit 2001 als EMEA/CPMP Working Party on HMPs) wird geleitet von Dr. Konstantin Keller. Stellvertreter ist Dr. Pittner (Österreich). Sie besteht aus je 2 Delegierte der Mitgliedsländer Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Grossbritannien, Irland, Italien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweden, und Spanien. Hinzu kommen Beobachter der CADREC-Staaten (2001) sowie seit 2002 aus Litauen, Polen und Ungarn.

Die Aufgaben der EMEA-Arbeitsgruppe ist die Erleichterung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung von Zulassungen zur Vermeidung von Schiedsverfahren, der Austausch von Erfahrungen, die Erstellung von Leitlinien für Zulassungsbehörden und Antragsteller, die Entwicklung neuer Leitlinien für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die Weiterentwicklung und Kommentierung bestehender Regelungen, die Beratung von MRFG (mutual recognition and facilitating gremium) und CPMP bei Schiedsverfahren sowie die Beratung der Europäischen Kommission.

Die Arbeit der EMEA-Arbeitsgruppe führte zu folgenden bisherigen Ergebnissen:

Regulatorische Fragen:

- **Comments to the Commission Regulations (EC) No. 541/95 and 542/95 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation;**
- **Comments to the Draft Common Technical Document (CTD) [Ende der Übergangsperiode 1. Juli 2003]**

Pharmakovigilanz:

- **Zusammenarbeit mit der PhVWP: Joanniskraut, Knoblauch, Kava-Kava, Schöllkraut;**
- **Kommentierung von Riskostudien zu methyleugenol, Safrol, β -Asaron, Johanniskraut.**

Wirksamkeit:

- **SOP "Recording of core data for herbal drugs/products";**
- **Points to consider on the evidence of safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products in bibliographic applications;**
- **concept paper on definition of terms defining the level of evidence required for a certain claim.**

- **Core-Daten zur Wirksamkeit wurden als Endfassung für Baldrianwurzel und indische Flohsamenschalen (Deutschland) verabschiedet. Im Entwurf fertig gestellt wurden Core-Daten zur Wirksamkeit von Indischen Flohsamen (Deutschland), Hopfenzapfen, Melissenblätter, Passionsblumenkraut (Schweden), Ringelblumenblüten (Österreich) und Teufelskrallenwurzel (Frankreich). Vorentwürfe liegen vor für Brennesselblätter, Brennesselkraut (Ungarn), Leinsamen (Deutschland), Echtes Goldrutenkraut, Orthosiphonblätter, Steinklee Kraut (Frankreich), Pfefferminzblätter, Pfefferminzöl (Portugal), Primelwurzel (Österreich) und Weidenrinde (Belgien).**

Entwicklung und aktuelle Zahlen zur Nachzulassung nach §109a AMG (Dr. Holger Blumentritt - BfArM): Als Gründe für die Zulassung nach § 109a AMG nannte Dr. Blumentritt die Berücksichtigung nationaler Eigenheiten, die ein hohes Maß an Heterogenität inklusive der Erfahrungsmedizin aufweisen, die fehlenden Wirksamkeitsbelege nach gültigen Standards, den politischen Willen zum Erhalt tradierter Produkte und die Notwendigkeit einer beschleunigten Aufarbeitung des hiesigen AM-Marktes im Rahmen der Nachzulassung.

Die Nachzulassung erfolgt nach Bewertung des Erfahrungsschatzes zu bestimmten Stoffen und Festlegung spezifischer plausibler Indikationen durch ein Fachgremium. Grundvoraussetzungen des vereinfachten Verfahrens sind Listenposition plus eidesstattliche Versicherung des Herstellers zur Qualität.

Die Qualität gilt als gegeben, wenn eine eidesstattliche Versicherung des Herstellers vorliegt. Eine Prüfung durch das BfArM erfolgt nicht. Eine eventuelle Kontrolle bzw. behördliche Verantwortung liegt im Ermessen der Länder.

Derzeit gibt es 969 Listenpositionen und 1293 Nachzulassungsanträge nach § 109a AMG. Zum Zeitpunkt März 2002 sind von den 1293 Anträgen 862 (66%) positiv beschieden, 100 (8%) befinden sich in der Prüfung, 55 (4%) in der Anhörung, 61 (5%) liegen zur Bescheidfertigung vor, 215 (17%) wurden negativ beschieden. Neue Kommissionssitzungen als Folge von Entscheidungen der Gerichte sind möglich, aber nach Ansicht des BfArM nicht wahrscheinlich. Gegebenenfalls resultieren schriftliche Befragungen zu Urteilen aus anhängigen Klageverfahren. Turnummäßige Verlängerungen nach § 31 AMG sind angelaufen.

Geplante EU Direktive zu traditionellen Arzneimitteln in der EU (Dr. Konstantin Keller - BfArM): Die Probleme der traditionellen AM resultieren aus der Tatsache, daß AM mit "langer Tradition" ohne nachvollziehbare Wirksamkeitsbelege im Handel sind und die Produzenten behaupten, die Anforderungen für AM seien für traditionelle Produkte nicht adäquat und Anforderungen an den Beleg der Wirksamkeit, speziell klinische Prüfungen, nicht erfüllbar.

Die heutige Situation in der EU ist gekennzeichnet durch folgende Probleme:

- **heterogene Situation;**
- **Importe aus Drittländern z.B. USA und Asien;**
- **"unlicensed medicines" or "food supplements";**
- **keine oder nur teilweise Implementierung der Richtlinie 65/65 EWG in einigen europäischen Mitgliedstaaten;**

- **unmittelbare Auswirkungen auf andere europäische Mitgliedstaaten: Gesundheitsgefährdung durch importierte Produkte.**

Lösungsansätze der Europäischen Kommission: Hinsichtlich der Art des Wirksamkeitsbelegs sind drei Kategorien denkbar:

- **Anträge mit eigenen klinischen Prüfungen und präklinischen Untersuchungen Art. 8(3)i. der RL 2001/83/EG;**
- **Direktive 1999/83/EG zum "well-established use": Erläuterung der Anforderung an bibliographische Anträge;**
- **Vorschlag einer Direktive zu traditionellen AM.**

Die Gesetzgebung zu Lebensmitteln könnte erweitert werden um die Begriffe "Nahrungsergänzungsmittel" und "funktionelle Lebensmittel". Als Definition der Nahrungsergänzungsmittel heißt es in Artikel 2a EU "gemeinsamer Standpunkt" Dezember 2001:

Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen und die aus.....Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung bestehen und in dosierter Form in den Verkehr gebracht werden, d. h. in Form von z. B. Kapseln, Pastillen, Tablet-

Grundkonzepte der Direktive des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der RL 2001/83/EG in Hinblick auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel vom 17. Januar 2002 (COM(2002) 1 final) sind:

- **Gewährleistung des Verbraucherschutzes (Qualitätsanforderungen für pflanzl. AM gelten auch für die traditionellen AM; Beleg der Sicherheit entspricht im Wesentlichen den bibliographischen Anträgen);**
- **Gewährleistung von Verfügbarkeit/Zugang (u.a. GATT);**
- **Erleichterung für den Hersteller beim Wirksamkeitsbeleg;**
- **Schaffung eines europäischen Gremiums analog CPMP**

Geltungsbereich der EU-Direktive

- **Die EU-Direktive gilt für pflanzliche Arzneimittel gemäß Definition des CPMP;**
- **Bei Antragstellung muß ein entsprechendes Produkt mindestens 30 Jahre im Bereich der EU in medizinischem Gebrauch sein;**
- **Falls das Produkt mindestens 15 Jahre außerhalb der EU medizinisch verwendet wurde, genügen 15 Jahre Gebrauch in der EU.**

Unterlagen und Anforderungen

- **Die Unterlagen zur *Qualität* müssen den CPMP/HMPWP-Kriterien entsprechen;**
- **Eine bibliographische Übersicht über die *Sicherheit* sind zusammen mit einem Sachverständigengutachten einzureichen;**
- **Bibliographische Unterlagen/Gutachten über den Gebrauch (Tradition, sinnvoll: Plausibilität) sind vorzulegen.**

Der Ausschuss der EU für pflanzliche Arzneimittel (Artikel 16h der RL 2001/83/EG) wird gebildet von je einem Vertreter der Mitgliedsstaaten. Er wird für 3 Jahre benannt. Aufgaben des Ausschusses sind:

- **die Erstellung von Monographien zu bibliographisch dokumentierten und traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln (Art. 16h Nr. 3);**
- **Erstellung einer Liste mit pflanzlichen Wirkstoffen mit traditionellen Indikationen.**

Erleichterungen für den Antragsteller bestehen in der Möglichkeit, Monographien des "Herbal CPMP" als Grundlage für bibliographische Zulassungsanträge zu verwenden, d.h. an Stelle der bibliographischen Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit können Monographien vorgelegt werden. Bei Vorlage von gelisteten traditionellen pflanzlichen Wirkstoffen können Anwendungsbeleg und das Gutachten zur Sicherheit entfallen.

Als positive Perspektiven nannte Keller traditionelle AM mit gesicherter Qualität und die Möglichkeit bibliographischer Anträge in der EU, als problematisch dagegen die Tatsache, dass der Anreiz für Forschung fehlt und die Gefahr, dass sich die traditionellen AM zum medizinhistorischen Museum entwickeln könnten.

Beiträge der Verbände zu traditionellen Arzneimitteln

Dr. Barbara Steinhoff (BAH): Der BAH begrüsst die Schaffung der neuen Richtlinie zu traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln und die in ihr erfolgte Abgrenzung von "well-established use" und "traditional use" und setzt sich für den Erhalt des Bestandes der auf der Basis von bibliographischen Daten und Kommission E-Monographien zugelassenen Phytopharmaka im Sinne des "well-established use" auf europäischer Ebene ein.

Im Rahmen der traditionellen pflanzlichen Arzneimittel fordert der BAH, dass auch traditionelle pflanzliche AM den grundsätzlich gleichen Qualitätsanforderungen unterliegen wie andere AM und ebenfalls nach GMP hergestellt werden müssen.

Christine Mayer-Nicolai (BPI): Zum Richtlinienvorschlag (Richtlinie zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG [<http://www.pharmcos.eudra.org/F2/home.html>]) fordert der BPI:

- **Eine gleichberechtigte Vorgehensweise im Richtlinientext unabhängig davon, ob die Produkte pflanzlichen oder anderen Ursprungs sind;**
- **die gleichberechtigte Position der Herbal Medicinal Products Working Party neben der CPMP (Ausschuß für Humanarzneimittel) auch für die Bearbeitung von Pharmakovigilanzfragen und Schiedsverfahren nach mißglückter gegenseitiger Anerkennung;**
- **die Einfügung eines Anhörungsrechtes der pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung von Monographien oder Listen zur traditionellen Anwendung;**

- **die Beibehaltung nationaler Listen zum Erhalt der stark national beeinflussten unterschiedlichen Traditionen.**

Mit Inkrafttreten der Richtlinie soll auch ein Ausschuß für pflanzliche Arzneimittel bei der EMEA geschaffen werden, der gemeinschaftliche, für die Registrierung und Zulassung pflanzlicher AM maßgebliche Pflanzenmonographien und zusätzlich eine Liste pflanzlicher Stoffe, die die Voraussetzungen für das Registrierungsverfahren erfüllen, erstellen soll. Der Ausschuß soll auch weitere Aufgaben wahrnehmen, jedoch ist derzeit noch nicht ganz klar, wie eine Abgrenzung der Kompetenzen dieses Ausschusses zum CPMP erfolgt.

Die Vorschläge der Europäischen Kommission für die Neugestaltung des europäischen Zulassungssystems (Review) weisen die Zuständigkeit für die gegenseitige Anerkennung und dem neu eingeführten dezentralen Verfahren einer Koordinierungsgruppe (entsprechend der derzeitigen MRGF) zu. Von zentraler Bedeutung wird auch die Abwicklung des nach den Vorschlägen zum Review verbindliche vorgesehenen Schiedsverfahren sein, die über die CPMP erfolgen soll.

Beim Vorliegen einer vom zuständigen Ausschuß verabschiedeten Pflanzenmonographie sollten dieser Monographie entsprechende Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit (soweit keine neuen Erkenntnisse vorliegen) grundsätzlich weder von einzelnen Mitgliedstaaten noch vom CPMP in Zweifel gezogen werden. Häufig werden jedoch Anträge gestellt, bei denen die bibliographischen Daten durch eigene ergänzt werden, die im Zulassungsverfahren über die Koordinierungsgruppe erfolgen, nicht aber durch den Ausschuss für pflanzliche AM. Die Bewertung der Einzelanträge auf nationaler Ebene würde aber durch Hinzuziehen von Phytopharmaexperten der nationalen Zulassungsbehörden erfolgen, aus denen sich voraussichtlich der Ausschuss weitgehend zusammensetzen wird. Eine direkte Übertragung der Bewertung von Zulassungs- und Schiedsverfahren an den neuen Ausschuss würde bedeuten, daß dessen Kompetenz bei diesen Produkten sicher effizienter eingesetzt wird..

Auswirkungen der Richtlinie: Für die Umsetzung der Richtlinie und den Review in den Mitgliedstaaten ist derzeit ein Zeitrahmen bis 31.12.2004 geplant. Für traditionelle pflanzliche AM, die sich bei Inkrafttreten dieser Richtlinie bereits im Verkehr befinden, sollen die Bestimmungen innerhalb von fünf Jahren nach dem Inkrafttreten angewendet werden.

Nach Einschätzung der Kommission dürften die Auswirkungen dieser Richtlinien im Bereich der Herstellung traditioneller AM sehr positiv sein, da sie den direkten Zugang zu den Märkten und anderen Mitgliedstaaten öffnet. Der Zugang zu einem grösseren Absatzmarkt auf der Grundlage harmonisierter Zulassungspotentiale würde die Wettbewerbsfähigkeit dieser Unternehmen verbessern. Dabei wird betont, daß der Vorschlag nicht darauf abzielt, die derzeit bestehenden technisch-regulativen Anforderungen zu verschärfen.

Entgegen der erklärten Absicht der Europäischen Kommission ist jedoch zu befürchten, daß die derzeit auf der Grundlage der unterschiedlichsten nationalen Vorgaben in Verkehr befindlichen AM stark dezimiert werden. Dies könnte sich zum einen aufgrund der vereinheitlichten Anforderungen zur Qualität ergeben, die in den jeweiligen nationalen Regelungen bisher teilweise nicht reduziert waren.

Andererseits könnte sich bei der Erstellung von Listen und Pflanzenmonographien durch den Ausschuss die Kommission auf den "kleinsten gemeinsamen Nenner" einigen. Daraus ergäbe sich, daß diese Beschlüsse dann rückwirkend auch auf bereits bestehende Registrierungen für traditionelle AM angewendet werden müssen.

Obwohl kein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für das eingeführte vereinfachte Registrierungsverfahren vorgesehen ist, soll auf diesem Wege eine Harmonisierung des Marktes erreicht werden. Da es derzeit noch unklar ist, nach welchen Kriterien Stoffe bzw. AM für die Liste bzw. Pflanzenmonographien durch den Ausschuss zur Bewertung ausgewählt werden, bleibt zu hoffen, dass dieser sich auf diejenigen Stoffe bzw. AM konzentriert, die europaweit bewertet werden können. Weitere Arzneimittel, insbesondere Kombinationsarzneimittel sollten jedoch auf Grundlage der national erteilten Registrierungen für traditionelle AM weiterhin bestehen bleiben.

Prof. Dr. Theodor Dinger mann (Komitee Forschung Naturmedizin e.V. - KFN-):

Als Vertreter des KFN stellte Prof. Dinger mann in seinem Referat fest, dass die deutschsprachigen Länder zweifellos die größte Erfahrung mit pflanzlichen Arzneimitteln und der Forschung in diesem Bereich haben. Daher sollten bei anstehenden Harmonisierungsverfahren die deutschen Erfahrungen genutzt werden, um den hohen Standard dieser Länder bei der Beurteilung pflanzlicher Arzneimittel auch für ein einheitliches Europäisches Zulassungsverfahren sicherzustellen.

In Deutschland wird zwischen sogenannten rationalen Phytopharmaka (AM, die wie die meisten chemisch-synthetischen AM neben der Qualität auch Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch Daten belegen müssen) und traditionell angewandten AM (bei traditionellen AM wird vom Hersteller lediglich eine eidesstattliche Erklärung einer angemessenen pharmazeutischen Qualität verlangt) unterschieden. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ergeben sich aus der langen traditionellen Erfahrung mit diesen Arzneimitteln. Aus Sicherheitsgründen wurde die Dosierung dieser Präparate jedoch deutlich auf etwa 10-30% der Dosierungen, die nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen als wirksam gilt, reduziert).

Das KFN befürwortet den stark an die Praxis in Deutschland angelehnten Entwurf der Europäischen Kommission, macht aber darauf aufmerksam, dass unbedingt sicherzustellen ist, dass durch die neue Gesetzesinitiative der europäische Phytopharmaka-Markt ohne Verlust an Differenziertheit einheitlicher und transparenter wird.

Dinger mann fordert für pflanzliche AM europaweit folgende Einteilung:

- **"Traditional-Use"-Präparate;**
- **"Well-Established-Use"-Präparate (Zulassung auf der Basis der Richtlinie 65/65/EWG und Bezug auf die Monographien der Kommission E bzw. auf die ESCOP-Monographien;**
- **Rationale Phytopharmaka (Zulassung auf der Basis eigener Daten gemäß Richtlinie 2001/83/EG).**

Professor Dr. Hans D. Reuter
Siebengebirgsallee 24
50939 Köln