

Positionspapier der Expertengruppe „Medizinischer Cannabis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

Qualitätskontrolle und Chargenzertifizierung von medizinischen Cannabisblüten zur Abgabe in Apotheken in Deutschland

Kurzfassung

Cannabisblüten werden in Deutschland als magistrale Arzneimittel basierend auf individuellen Verschreibungen von Ärzten in Apotheken abgegeben. Es handelt sich dabei um einen sogenannten No-label-use, da für die Blüten keine Arzneimittelzulassung vorliegt. Dennoch handelt es sich um Arzneimittel, und diese müssen deshalb allen Anforderungen an die Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln entsprechen. Dazu gehört eine qualitätsgesicherte Herstellung unter „*Good Agricultural And Collection Practice*“ (GACP) und „*Good Manufacturing Practice*“ (GMP). Bis zur Ernte erfolgt der Anbau von Arzneipflanzen stets unter GACP. Im Annex 7 des EU-GMP-Leitfadens wird die Abgrenzung zwischen Verarbeitungsschritten nach der Ernte, die dann weiter unter GACP stattfinden, und solchen, die unter GMP erfolgen, als Obliegenheit des Inhabers der GMP-Herstellungserlaubnis definiert. Diese Abgrenzung ist nur dann sachgerecht, wenn sie risikobasiert erfolgt. Im Rahmen der Herstellung von Cannabisblüten zur medizinischen Verwendung ist die Trocknung sicher der Schritt, der – aufgrund seines Einflusses auf die mikrobiologische Qualität der Blüten – mit der größten Gefährdung von Patienten verbunden ist. Diese Gefährdung ergibt sich aus dem Umstand, dass Cannabisblüten mittels Verdampfung verabreicht werden. Während des Verdampfungsvorgangs erfolgt keine sichere Abtötung aller Mikroorganismen und Sporen – sie können mit dem erzeugten Aerosol in die Lunge gelangen. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass eine Verwendung von Pflanzlichen Arzneimitteln zur Inhalation nach Verdampfen bei der Revision des Anhang 7 im Jahr 2009 mangels damals rechtlich zulässiger Cannabisprodukte gar nicht berücksichtigt wurde und damit verbundene Risiken deshalb im Annex 7 nicht adressiert werden.

Vor diesem Hintergrund besteht in der Fachöffentlichkeit weitgehender Konsens, dass die GMP-Herstellung der Cannabisblüten spätestens mit der initialen Trocknung beginnt. Auch andere Verarbeitungsschritte nach der Ernte können einen erheblichen Einfluss auf die Qualität der Blüten haben und müssen deshalb unter GMP erfolgen. Das gilt beispielsweise für Verarbeitungsschritte, die zur Reinigung der Blüten („Trimmen“) durchgeführt werden.

„GMP-Washing“

In zunehmendem Maße werden in die EU Blüten importiert, die als pflanzliche Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Zubereitungen deklariert sind, jedoch nicht unter GMP-Bedingungen (manchmal sogar nicht einmal GACP-konform) gewonnen wurden. Es handelt sich beispielsweise um nicht sachgerecht bzw. nicht vollständig getrocknete Blüten, die in großen Gebinden gelagert und transportiert werden. Im EU-Binnenraum erfolgen dann nach dem Import ein Nachtrocknen und/oder andere Herstellungsschritte, wie Sieben oder Homogenisieren, in einem Betrieb mit einer GMP-Herstellungserlaubnis, um diese Blüten als „GMP-Blüten“ in den Verkehr bringen zu können. Für diese Praxis hat sich die Bezeichnung „GMP-Washing“ etabliert. Einzelne Behörden in der EU und offenbar auch in

Deutschland tolerieren diesen Vorgang, obwohl bei einer nicht sachgerechten, unvollständigen und nicht validierten Trocknung ein hohes Risiko einer Verkeimung während des Transportes der Blüten besteht. Diese kann im Rahmen der mikrobiologischen Prüfungen nicht immer erkannt werden. Da die Cannabisblüten nicht zerkleinert und homogenisiert werden, gibt es keine repräsentativen Muster. Die erhaltenen Prüfergebnisse spiegeln daher nicht unbedingt die Qualität einer Charge wider. Aus diesem Grund muss eine qualitätsgesicherte Gewinnung im Vordergrund stehen. Außerdem werden Blüten mit nicht sachgerechten Keimbelastungen freigegeben, und es kommt auch zu Reklamationen zu verschimmelten Cannabisblüten in Apotheken.

Dekontamination

Angesichts der Risiken und Keimbelastungen, die aus dem „GMP-Washing“ resultieren können, werden Cannabisblüten inzwischen immer häufiger dekontaminiert. Dabei kann man sich auf den Standpunkt stellen, dass Dekontamination sicher nicht die *Ultima Ratio* ist, sondern stattdessen umfassende Hygienemaßnahmen vom Anbau bis zur Abgabe in der Apotheke zu fordern sind, um eine angemessene mikrobiologische Qualität der Cannabisblüten zu gewährleisten. Grundlegende, qualitätssichernde Maßnahmen sind auch deshalb wichtig, weil Dekontaminationsmaßnahmen nicht immer dazu führen, dass auch Pilzsporen, insbesondere *Aspergillus*-Sporen, abgetötet werden und ggf. vorhandene Mykotoxine eliminiert werden. Es wird auch nicht auf alle ggf. für Cannabisblüten relevanten Mykotoxine geprüft. Alle Dekontaminationsverfahren implizieren Risiken für die Qualität der Blüten und auch für deren sichere Anwendung und Stabilität. Diese Risiken müssen im Rahmen eines Risikomanagementprozesses bewertet und mit einer angemessenen Strategie kontrolliert werden.

Zertifizierung durch eine Sachkundige Person und Chargenfreigabe

Die Zertifizierung und Chargenfreigabe von zugelassenen Arzneimitteln werden im Annex 16 des EU-GMP-Leitfadens adressiert. In Deutschland erwarten die Behörden in der Regel auch für Cannabisblüten als Rezeptur-Ausgangsstoffe in der Apotheke eine Zertifizierung und Chargenfreigabe in Anlehnung an die Prinzipien des Annex 16, insbesondere im Rahmen von § 72a AMG für importierte Chargen.

Diese Vorgehensweise erscheint sachgerecht. Dennoch ergeben sich wegen fehlender verbindlicher Regelungen Unterschiede in der Verwaltungspraxis zwischen einzelnen Überwachungsbehörden und damit auch Unsicherheiten für Sachkundige Personen, Apotheken, Ärzte und Patienten gleichermaßen.

Vorschläge der Expertengruppe

Es werden daher folgende Vorschläge für eine „Best Practice“ gemacht. Diese sollen nicht nur einer Vereinheitlichung der Verwaltungspraxis in Deutschland dienen, sondern auch der Patientensicherheit.

- Die gesamte Herstellungs- und Lieferkette von Cannabisblüten muss dokumentiert werden und der Sachkundigen Person („*Qualified Person*“, QP) vorliegen – auch wenn die eigentliche Freigabe in Drittländern, also außerhalb der EU, erfolgt. Die QP muss einen vollständigen Überblick über die Gewinnung der Cannabisblüten und die in der

Wertschöpfungskette jeweils verfolgten qualitätssichernden Maßnahmen haben. Es sollte eindeutig ersichtlich sein, welche Herstellungsschritte unter GACP und welche unter GMP erfolgen, welche Herstellungsstätten involviert sind und ob alle erforderlichen behördlichen Genehmigungen für die in der Lieferkette beteiligten Unternehmen sowie eine Erklärung des anbauenden Betriebes zur Einhaltung der europäischen GACP-Vorgaben vorliegen.

- Da die Trocknung erheblichen Einfluss auf die mikrobiologische Qualität hat (s.o.), ist zu fordern, dass der gesamte Trocknungsprozess bis zur Erfüllung der Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs unter GMP stattfindet.
- Die mikrobiologische Qualität von Cannabisblüten sollte durch geeignete Maßnahmen bei Anbau und Verarbeitung, geeignete Packmaterialien sowie durch sachgerechte Lagerung und Transport sichergestellt werden. Die Notwendigkeit einer Dekontamination muss begründet werden. Als kritischer Prozessschritt ist eine Dekontamination unter GMP durchzuführen.
- Alle kritischen Prozessschritte, auch die der Trocknung nachgeordneten Herstellungsschritte, erfordern GMP-konforme Prozessvalidierungen und Qualifizierungen aller Systeme, Einrichtungen, Geräte und, soweit erforderlich, Kalibrierungen.
- Alle Reinigungsverfahren sollten validiert werden.
- Der deutsche Großhändler sollte sicherstellen, dass er nur mit solchen Blüten Handel betreibt, bei denen eine entsprechende Überprüfung und Freigabe erfolgt ist.
- Ein Retest jeder Charge aus einem Drittland ohne MRA in der EU ist zwingend erforderlich, damit die QP eine Freigabeentscheidung treffen kann. Der Retest muss in einem Labor mit einer entsprechenden Erlaubnis erfolgen (siehe ApBetrO §6). Nur solche „*Certificates of Analysis*“ (CoAs) ermöglichen den Apotheken eine Beschränkung der Wareneingangsprüfung auf einen Identitätstest.

Konformitätserklärung

Für Apotheken relevante Informationen zur Chargenfreigabe sollten ergänzend zum CoA in einer Konformitätserklärung („*Certificate of Conformity*“, CoC) zusammengefasst werden:

- Die QP zertifiziert im CoC, dass die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels gemäß den EU-GMP Vorgaben sowie entsprechend der Monographie „Cannabis Flos Ph. Eur.“ erfolgt ist.
- Die QP kann sich dabei auf CoCs anderer QPs, welche z. B. Teilherstellungsschritte zertifizieren, berufen, wenn sie die Lieferkette vollumfänglich, z. B. durch Audits, qualifiziert haben.
- Das CoC enthält alle relevanten Daten der Charge sowie häufig die Anzahl der freigegebenen Einheiten, das Herstellungsdatum sowie das Verfallsdatum. Es ist kein Ersatz für ein CoA.

Es ist nicht unüblich, dass CoA und CoC in einem Dokument zusammengefasst werden. Hier gilt, dass das Zertifikat alle Pflichtangaben eines rechtskonformen CoA sowie CoC enthält.

Das Dokument muss in diesem Fall jedoch von der QP für die Chargenfreigabe unterschrieben werden, da nur sie eine Chargenzertifizierung durchführen kann.

Korrespondenzadresse: Dr. Markus Veit | markus@veit-office.de

Für die Expertengruppe Medizinischer Cannabis der DPhG