

Medizinalcannabis – von Import, Analytik und Freigabe

Dr. Nicole Kordek

Wessling GmbH, Münster

Die im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ansässige Cannabisagentur erteilte im Apr./Mai 2019 nach einem europaweiten Ausschreibungsverfahren den Zuschlag für Anbau, Ernte und Verarbeitung von Cannabis zu medizinischen Zwecken über 10,4 t für 4 Jahre (2,6 t pro Jahr) [1]. Dem gegenüber steht eine Menge von etwa 9 t Cannabisblüten zu medizinischen Zwecken, die im ersten Halbjahr 2021 nach Deutschland geliefert wurden. Davon entfielen knapp 3 t auf das Exportland Kanada. Die Niederlande folgten mit etwa 2 t. Auf den Plätzen 3 und 4 lagen Dänemark (ca. 1,7 t) und Portugal (ca. 1,2 t). Weiterhin lieferten u. a. Australien (485 kg), Uruguay (358 kg), Spanien (165 kg), Österreich (142 kg) und Polen (50 kg) Cannabisblüten nach Deutschland [2].

Vor dem Hintergrund, dass die Versorgung der Patienten bisher ausschließlich mit importierter Ware erfolgt, werden zunächst sowohl das Verbringen (Transfer von Produkten aus einem EU-Mitglieds-/EWR-Vertragsstaat) als auch die Einfuhr (Transfer von Produkten aus einem Drittland in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG)) von Medizinalcannabis nach Deutschland betrachtet. Aufgrund der Tatsache, dass in Europa derzeit keine harmonisierten Arzneibuchmonografien für Cannabisblüten und -extrakte existieren, wird im Folgenden ein Überblick über die aktuellen Qualitätsanforderungen, die Analytik und abschließend das Thema Freigabe gegeben.

Vorbemerkung

Der rechtliche Status von medizinischen Cannabisblüten und daraus hergestellten Zubereitungen soll an dieser Stelle nicht diskutiert werden. Für die weitere Betrachtung wird alleinig der Arzneimittel-Status zugrunde gelegt, da dies der aktuellen Einstufung zahlreicher Aufsichtsbehörden in Deutschland entspricht.

Import

Bei dem Verbringen medizinischer Cannabisblüten aus EU-/EWR-Staa-

ten kommen die Importe derzeit überwiegend aus den Niederlanden nach Deutschland. Cannabisblüten werden dort von nur einer Firma produziert und von der staatlichen Cannabisagentur „Bureau voor Medicinale Cannabis“ (kurz BMC, Office of Medicinal Cannabis) aufgekauft. Die Qualitätskontrollprüfung sowie die Freigabe erfolgen in Verantwortung des BMC.

In Dänemark wurde 2018 ein Pilotprojekt gestartet, welches bis zum 31.12.2025 läuft. Es ermöglicht Ärzten, medizinische Cannabisprodukte zu verschreiben, die bis zum

Start des Programms in Dänemark illegal waren. Die Hersteller dieser Produkte beantragen die Aufnahme in das Projekt. Sie müssen über eine Competent Person verfügen, welche die Ausbildungsvoraussetzungen erfüllt, die von der dänischen Arzneimittelbehörde (Danish Medicines Agency) festgelegt sind [3]. Hat der Hersteller von der Behörde eine „Authorisation to manufacture cannabis bulk and cannabis primary products“ erhalten, wird die Competent Person die produzierten Chargen freigeben können.

Die Arzneimittelbehörden anderer europäischer Staaten stellen nach erfolgreicher Inspektion i. d. R. ein Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Zertifikat gemäß EU-GMP-Leitfaden aus.

AUTOR



Dr. Nicole Kordek

ist Qualified Person und Regulatory Affairs Manager der Wessling GmbH. Nach ihrer Approbation als Apothekerin begann sie ihre Berufslaufbahn im Bereich Krankenhauspharmazie, bevor sie 2001 in die pharmazeutische Industrie wechselte. Sie arbeitete bei verschiedenen Auftragsherstellern und übernahm diverse leitende Positionen im Bereich der Qualitätskontrolle und des Qualitätsmanagements sowie der Zulassung.

Für alle Importe aus EU-/EWR-Staaten gilt: Firmen, die Cannabisblüten von dort nach Deutschland importieren, benötigen eine Großhandelserlaubnis gemäß § 52a Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) und eine Betäubungsmittelerlaubnis nach § 3 Abs. 1 Betäubungsmittelgesetz (BtMG).

Unternehmen, die medizinische Cannabisblüten oder -extrakte aus einem Drittland nach Deutschland einführen, müssen neben der Betäubungsmittelerlaubnis auch eine Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG besitzen. Die Anforderungen an deren Erteilung sind denjenigen einer arzneimittelrechtlichen Herstellungserlaubnis vergleichbar. Sie ist bei der zuständigen Aufsichtsbehörde zu beantragen. Liegt für den Hersteller im Drittland noch kein Zertifikat nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG vor, mit dem die zuständige Behörde eines EU-Mitgliedsstaats bescheinigt, dass die GMP-Anforderungen eingehalten werden, ist eine EU-GMP-Inspektion in dem betreffenden Drittstaat notwendig.

Kanada z. B. gehört als Drittland zwar zu den Staaten, mit denen ein Mutual Recognition Agreement (MRA, Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung) besteht, jedoch unterliegt Cannabis dort nicht der lokalen arzneimittelrechtlichen Gesetzgebung. Daher wird eine Bescheinigung nach § 72a Abs. 1 Nr. 1 AMG von der kanadischen Behörde nicht ausgestellt. Eine EU-Inspektion vor Ort ist somit erforderlich und bei der zuständigen Aufsichtsbehörde zu beantragen. Der Anbau und Vertrieb von medizinischem Cannabis wird in Kanada durch das Gesundheitsministerium „Health Canada“ reguliert. Lizenzierte Hersteller müssen die Anforderungen der „Access to Cannabis for Medical Purposes Regulation“ (ACMPR) sowie der Good Production Practices (GPP) implementieren und einhalten [4]. Bislang regelt der GPP-Rahmen den Anbau und die Verarbeitung aller Cannabis-Erzeugnisse sowohl für die medizinische Anwendung als auch für den Freizeitkon-

sum. Die wichtigsten Bestandteile der GPP-Regeln betreffen Einrichtungen und Ausrüstungen, Hygiene, Qualitätskontrolle und -sicherung, das Führen von Aufzeichnungen und Anforderungen an die Sicherheitsmaßnahmen. Es gibt eine Reihe von Bereichen, in denen die beiden Standards EU-GMP und GPP nicht übereinstimmen. So ist es z. B. nach GPP nicht erforderlich, eine Stabilitätsprüfung durchzuführen.

In den außereuropäischen Ländern, aus denen bisher importiert wird oder aus denen importiert werden soll, erfolgt die Gewinnung der Cannabisblüten selten unter EU-GMP-Bedingungen. Der Hersteller sollte sich daher im Vorfeld einer Inspektion frühzeitig mit den Anforderungen von EU-GMP vertraut machen bzw. vertraut gemacht werden.

Mit dem Antrag auf Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG muss der Importeur mitteilen, welche Sorten von Cannabisblüten importiert werden sollen. Für die Erteilung der Erlaubnis sind folgende Voraussetzungen zu erfüllen:

- Etablierung eines pharmazeutischen Qualitätsmanagementsystems
- Meldung einer Sachkundigen Person (QP, Qualified Person)
- Qualifizierung der gesamten Lieferkette

Letztere besteht zumeist aus dem Anbauer im Drittland, ggf. einem Bestrahlungsunternehmen, einem europäischen Prüflabor für den EU-Retest sowie Logistik- und Transportunternehmen, die den Transport der BTM-Ware aus dem Exportland durchführen, als Betriebsstätte der physischen Einfuhr fungieren und die BtMG-konforme Lagerung und Distribution zu den Kunden übernehmen. Die Verantwortlichkeiten für die jeweiligen Aufgaben müssen in Verantwortungsabgrenzungsverträgen klar definiert werden.

Qualitätsanforderungen

Eine der großen Herausforderungen ist es, bei dem Naturprodukt medizi-

nische Cannabisblüten eine angemessene Chargenkonformität sicherzustellen. Es müssen stabile Klone als Kultivare eingesetzt werden, und die Ausbringung, Anbau und Ernte der Pflanzen müssen unter streng kontrollierten Bedingungen stattfinden. Die Kultivare werden unter der Bezeichnung Strains geführt, welche eigene Namen erhalten.

Bereits die Frage der Chargendefinition kann unterschiedlich beantwortet werden. Meist wird eine Charge über ihre Herkunft und das Alter der Klone definiert. Die Aufzucht der Pflanzen kann z. B. aus sog. Mutterpflanzen erfolgen, von denen einige hundert Stecklinge (Klone) geschnitten und herangezogen werden. Wird indoor kultiviert, wird die Blüte durch das Umstellen der Tageslänge (Belichtungsintervall) induziert. Für Cannabispflanzen, die zur medizinischen Verwendung oder Verarbeitung eingesetzt werden, forderte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in seiner Ausschreibung, dass Anbau/Herstellung in Deutschland in einer geschlossenen Produktionsanlage stattfinden [5]. Das Wachstum im Freien zieht naturbedingt Qualitätsschwankungen mit sich, die sich durch kontrollierte Wachstumsbedingungen vermeiden lassen. Mittels künstlicher Beleuchtung werden die Menge an Licht, deren Qualität und die Beleuchtungsdauer gesteuert. Damit setzt man die Cannabispflanzen einer geregelten Photoperiode aus. Weitere Umweltfaktoren, mit denen das Pflanzenwachstum standardisiert werden kann, sind die CO₂-Konzentration der Luft, die Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie das Wasser- und Nährstoffangebot.

Fakt ist jedoch, dass bei der Herstellung der Blüten als Arzneimittel die Blütenstände nicht geschnitten werden. Somit ist eine vollständige Homogenisierung innerhalb einer Charge nicht möglich und es kann zu deutlichen Schwankungen des Gehalts an Δ^9 -Tetrahydrocannabi-

nol (THC) und Cannabidiol (CBD) kommen.

Einen ersten Schritt zur Qualitätssicherung und Gewährleistung einer gleichbleibend hohen Qualität stellt beim Anbau die Einhaltung der Vorgaben der Guten Praxis für die Sammlung und den Anbau von Arzneipflanzen (Good Agricultural and Collection Practices, GACP) dar [6]. Der Anhang 7 des EU-GMP-Leitfadens „Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln“ bietet eine Anleitung für die Anwendung von GACP [7].

Die Herstellung von Blüten als Arzneimittel für den deutschen Markt erfolgt in den Ursprungsländern meist nicht nach GMP. Mit der Trocknung und dem Putzen (Trimmen) der Blüten, also dem Verlassen des GACP-Bereichs, findet jedoch der Übergang zu den Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens statt. Das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers ist also ggf. hinsichtlich dieser Anforderungen zu erweitern. Die Themen Qualifizierung, Stabilitätsstudien, Validierung von Prozessen (z. B. Trocknungsprozess), Site-Master-File, Product-Quality-Review, Out-of-Specification(OOS)-Prozesse, Change-Control-Verfahren sind einige der GMP-relevanten Punkte, die häufig noch in das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers implementiert werden müssen.

Werden die Cannabisblüten im Exportland zur Keimreduktion mit ionisierenden Strahlen behandelt, sind sie in Deutschland nur mit einer entsprechenden Zulassung verkehrsfähig (§ 7 AMG und § 1 der „Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel“ (AMRadV)). Den Antrag muss der Inverkehrbringer beim BfArM stellen. Der erläuternden Veröffentlichung der Cannabisagentur „Allgemeine Hinweise zum Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln, die zur Verminderung der Keimzahl mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind (§ 7 AMG und § 1 AMRadV)“ ist zu entnehmen, dass mit dem Schritt der Trocknung der Cannabisblüten ein

gültiges GMP-Zertifikat einzureichen ist [8]. Sollte die Zulassung zur Bestrahlung versagt werden, stellt die Nutzung der unbestrahlten Blüten zur Extrakterstellung kein Problem dar, sofern die notwendige Qualität eingehalten wird.

Analytik

Individuelle Monografien für Cannabisblüten existieren in einigen nationalen Arzneibüchern der Mitgliedstaaten der EU (z. B. Dänemark, Deutschland, Niederlande) und in der Schweiz. Für Cannabisextrakt gibt es eine Monografie im Deutschen Arzneibuch (DAB). Darüber hinaus haben andere Länder wie z. B. die USA ihre eigenen Qualitätsstandards (American Herbal Pharmacopoeia (AHP): Cannabis Inflorescence). Diese Standards sind derzeit jedoch nicht harmonisiert – weder zwischen den EU-Mitgliedsstaaten noch zwischen der EU und/oder Kanada, den USA usw.

Nach Deutschland importierte Cannabisblüten oder THC- bzw. CBD-haltige Öle müssen vom Prüfumfang her den Anforderungen der jeweiligen DAB-Monografien entsprechen und die Vorgaben der weiteren relevanten Monografien erfüllen.

So ist zusätzlich zur DAB-Monografie „Eingestellter Cannabisextrakt“ die allgemeine Monografie „Pflanzliche Extrakte“ der European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) maßgeblich. Für Cannabisblüten ist neben der DAB-Monografie „Cannabisblüten“ die allgemeine Ph.-Eur.-Monografie „Pflanzliche Arzneimittel“ zu berücksichtigen.

In den allgemeinen Ph.-Eur.-Monografien werden weitere Qualitätsanforderungen hinsichtlich möglicher Kontaminationen der Produkte mit

- Pestiziden (Ph. Eur. 2.8.13),
- Aflatoxinen (Ph. Eur. 2.8.18),
- Ochratoxin A (Ph. Eur. 2.8.22),
- Schwermetallen (Ph. Eur. 2.4.27),
- mikrobiellen Kontaminationen (Ph. Eur. 5.1.8, ggf. 5.1.4), sowie

- Rückständen der ggf. verwendeten organischen Lösungsmittels in den Extrakten (Ph. Eur. 5.4) definiert.

Aufgrund der oben beschriebenen Variabilität im Gehalt ist ein angemessener Musterzugsplan von entscheidender Bedeutung für die Analytik. Neben repräsentativen Analysenmustern muss ein großes Augenmerk auf der Probenvorbereitung liegen, v. a. auf der Homogenisierung.

Cannabisblüten, die aus einem Drittland importiert werden, müssen in der EU einem analytischen Retest unterzogen werden. Wenn der auf dem Produkt aufgedruckte THC- und/oder CBD-Gehalt nicht verlässlich ermittelt wurde, besteht die Gefahr, dass der EU-Retest der Charge, welcher i. d. R. nur an einigen wenigen Mustern erfolgt, außerhalb der gemäß DAB-Monografie erlaubten Toleranz von +/-10 % des deklarierten Gehalts liegt. Die Charge kann somit nicht freigegeben werden.

Aktuell sind von der Cannabisagentur für den AMRadV-Antrag 2 Gehaltsspezifikationen für bestrahlte Cannabisblüten definiert. Diese sind abhängig von den deklarierten Gehaltswerten: Für Blüten mit einem Gehalt über 15,0 % gelten weiterhin die oben erwähnten +/-10 % des deklarierten Gehalts (relative Abweichung). Bei Gehaltswerten unter 15,0 % wird eine absolute Abweichung von +/-1,5 % vom deklarierten Gehalt akzeptiert (von der Cannabisagentur aufgeführtes Beispiel: bei einem deklarierten Gehalt von 7,5 % gilt die Spezifikation 6,0–9,0 %).

Die Begründung für diese Differenzierung liefert das BfArM in den allgemeinen Hinweisen gleich mit:

„In den letzten Jahren sind zahlreiche Anbauer und Importeure von Cannabisblüten als Rezepturarmittel auf das BfArM zugekommen und haben vorgetragen, dass insbesondere bei niedrigeren Gehaltswerten und einer kombinierten Spezifikation mit Gehaltsspannen von

THC und CBD die Zielgehalte nicht eingehalten werden können. Es wurde dargelegt, dass zu viele nicht direkt steuerbare Einzelfaktoren beim Anbau das Ergebnis beeinflussen. (...) Die Schwierigkeiten bei dieser speziellen Arzneidroge sind nachvollziehbar, jedoch gibt es ebenso wichtige Argumente, die bei pflanzlichen Fertigarzneimitteln angewendeten Spezifikationsgrenzen zu nutzen. Als Kompromisslösung hat das BfArM für die Anträge auf die Zulassung einer Behandlung mit ionisierenden Strahlen nach AMRadV und für die Erteilung einer Erlaubnis nach dem Betäubungsmittelgesetz eine Festlegung für Cannabisblüten als Rezepturarzneimittel erarbeitet, die für Anbauer und Importeure akzeptabel sein sollte. Gleichzeitig werden auch die Belange der Therapiesicherheit berücksichtigt, die im Vordergrund stehen müssen.“ [8]

Das Verhältnis von nativen Cannabinoid-Säuren zu Cannabinoiden kann genutzt werden, um lagerungs- und trocknungsbedingte Veränderungen innerhalb einer Cannabissorte aufzuzeigen. Cannabinol (CBN), ein Abbauprodukt des THC, ist ebenfalls ein Qualitätsmarker. Es zeigt eine unsachgemäße oder zu lange Lagerung der Charge an und ist in der DAB-Monografie mit <1 % spezifiziert.

Den in den Cannabisblüten vorhandenen Terpenen wird ebenfalls eine pharmakologische Aktivität zugeschrieben. Des Weiteren sind sie ein klarer Qualitätsmarker hinsichtlich einer schonenden Trocknung und Lagerung des Produkts. Sie werden jedoch in der DAB-Monografie aktuell nicht spezifiziert.

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Herbal Medicinal Products Committee, HMPC) der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat sich aufgrund der zunehmenden Bedeutung des Themas Cannabis angenommen und prüft die Möglichkeit, eine EU-Monografie für Cannabisblüten zu erstellen [9].

Freigabe

Die aus dem Drittland importierten Arzneimittelchargen müssen durch eine QP gemäß § 14 AMG freigegeben werden. Die QP trifft ihren Freigabeentscheid auf Basis des Analysenzertifikats des EU-Retests, der Chargendokumentation des Herstellers, der Dokumentation der Transportbedingungen und der Bestätigung des Rückstellmusterzugs und der -lagerung.

Aber nicht nur die aus einem Drittland importierten Arzneimittel werden in der EU erneut geprüft. Auch die aus einem EU-/EWR-Land verbrachten Chargen werden ggf. in ein zweites Mal analysiert – und zwar dann, wenn sie bislang in einem Labor analysiert wurden, das kei-

ne Herstellungserlaubnis hat. Voraussetzungen für die Reduktion des Umfangs der Wareneingangsanalytik in der öffentlichen Apotheke ist gemäß §§ 6 und 11 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) die analytische Prüfung in einem Betrieb mit Herstellungserlaubnis. Von diesem Labor, welches auch eine Betäubungsmittel-erlaubnis besitzt, wird ein Prüfzertifikat erstellt, das die Anforderungen des § 6 Abs. 3 ApBetrO erfüllt. Auf dieses Zertifikat kann sich die Apotheke berufen. Somit kann sich die Analytik in der Apotheke auf die Identitätsprüfung beschränken.

Fazit

Viele Aspekte sind beim Anbau, dem Import und der Distribution von Cannabisblüten und -extrakten zu beachten. Erschwerend kommen die unterschiedlichen Definitionen dieser Produkte durch die Behörden hinzu. Handelt es sich um ein Arzneimittel oder um einen Wirkstoff? Für die Zukunft wären weltweite und/oder in der EU harmonisierte Rechtsvorschriften (z. B. in Bezug auf Arzneibuchmonografien) wünschenswert, die die

Prozesse rund um medizinische Cannabisprodukte für Erzeuger/Lieferanten und Importeure und Exporteure einheitlicher gestalten würden.

■ LITERATUR

- [1] Vergabeverfahren erfolgreich abgeschlossen: BfArM erteilt verbliebene vier Zuschläge für Anbau von Cannabis zu medizinischen Zwecken. Pressemitteilung des BfArM, Nr. 4/19 vom 20.05.2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2019/pm4-2019.html#:~:text=Die%20Ausschreibung%20umfasst%20insgesamt%2010.400,Quartal%202020>
- [2] Aktuelle Entwicklungen auf dem deutschen Drogenmarkt. Antwort der Bundesregierung auf die kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Wieland Schinzenburg, Michael Theurer, Renata Alt, wei-

terer Abgeordneter und der Fraktion der FDP. Drucksache 19/32520, 21.09.2021. <https://dserver.bundestag.de/btd/19/325/1932520.pdf>

- [3] <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/special/medicinal-cannabis-/medicinal-cannabis-pilot-programme/security-guidelines/authorisation-to-manufacture-cannabis-bulk-and-cannabis-primary-products/>
- [4] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/cannabis-regulations-licences-producers.html>
- [5] Ausschreibungsdetails: Anbau, Weiterverarbeitung, Lagerung, Verpackung und Lieferung von Cannabis zu medizinischen Zwecken. <https://www.evergabe-online.de/tenderdetails.html?1&id=206953>
- [6] Guidance on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin. EMEA/HMPC/246816/2005
- [7] Annex 7: Manufacture of Herbal Medicinal Products. In: European Commission (Hrsg.): EudraLex – Volume 4 – Good

Manufacturing Practice (GMP) guidelines. European Union, 2008

- [8] „Allgemeine Hinweise zum Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln, die zur Verminderung der Keimzahl mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind (§ 7 AMG und § 1 AMRadV)“. https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Cannabis-agentur/Hinweise-ionisierende-Strahlen.html?cms_nllid=1162286.
- [9] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): work plan 2022. EMA/135877/2022 Corr. 1.

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 19.07.2022.

Korrespondenz:

Dr. Nicole Kordek
Wessling GmbH
Johann-Krane-Weg 42
48149 Münster (Germany)
E-Mail: nicole.kordek@wessling.de