

# Stellungnahme

Bundesverband der  
Pharmazeutischen  
Industrie e.V.

# BPI

Leben ist Vielfalt

Friedrichstraße 148  
10117 Berlin  
www.bpi.de

Zulassung (nat.)/ Maintenance

Telefon: [REDACTED]

Telefax: [REDACTED]

**An:** Bundesministerium für Gesundheit

**Von:** [REDACTED]

**CC:**

**Betreff:** Entwurf eines Gesetzes zur Änderung betäubungs-  
mittelrechtlicher und anderer Vorschriften

(Stand 07.01.2016)

**Datum:** 02.02.2016

Der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) begrüßt ausdrücklich die Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit, durch die geplante Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften

- die Verkehrsfähigkeit,
- die Verschreibungsfähigkeit und nicht zuletzt
- die Erstattungsfähigkeit

verschiedener Arzneimittel auf Cannabisbasis in kontrollierter pharmazeutischer Qualität herzustellen, um bei fehlenden Therapiealternativen schwerwiegend erkrankten Patientinnen und Patienten nach entsprechender Indikationsstellung unabhängig von ihrer wirtschaftlichen Situation den Zugang zur therapeutischen Anwendung zu ermöglichen.

Wir verweisen in dem Zusammenhang auf unsere Stellungnahme vom 8. Mai 2012 im Rahmen der Öffentlichen Anhörung zur BT-Drucksache 17/6127 vor dem Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages zum Thema „Zugang zu medizinischem Cannabis für alle betroffenen Patientinnen und Patienten ermöglichen“. Unsere damalige Argumentation hat seither auf Grund der wachsenden Evidenz für den therapeutischen Nutzen verschiedener Cannabinoide und Cannabis-Wirkstoffe für bestimmte, nach leitlinienkonformer Behandlung als „austherapiert“ geltende Patienten mit sehr unterschiedlichen Beschwerden und Krankheitsbildern an Aktualität und Gewicht beständig zugenommen. Dies nicht zuletzt vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung, die dazu beiträgt, dass die Zahl der Patienten, die mit den für ihre Krankheitsbilder vorgesehenen Standardtherapien nicht zufriedenstellend behandelt werden können, bereits aktuell und vorhersehbar in den kommenden Jahren weiter ansteigen wird.

Im Folgenden werden wir unsere damalige Argumentation mit Bezug zum aktuellen Gesetzesentwurf aufgreifen, vertiefen und – soweit erforderlich – aktualisieren.

### **Chronisch kranke Patienten bisher noch unzureichend versorgt**

Nach wie vor können nicht alle schwer kranken Patienten mit den etablierten Therapien zufriedenstellend behandelt werden. Die Flut der wissenschaftlichen Hinweise, dass einigen von ihnen mit teils sehr unterschiedlichen Beschwerdebildern mit Medikamenten auf Cannabis-Basis geholfen werden könnte, schwillt von Jahr zu Jahr erheblich an. Das therapeutische Potenzial von natürlichen Cannabinoiden wie Tetrahydrocannabinol (Dronabinol, oft kurz als THC bezeichnet) und Cannabidiol (CBD) kann nicht mehr angezweifelt werden.

Dennoch sind viele Patienten in Deutschland unzureichend mit Cannabis-Wirkstoffen versorgt. Zum einen gibt es seit 5 Jahren nur für einen sehr eingeschränkten Indikationsbereich ein zugelassenes Fertigarzneimittel, das für viele weitere Indikationen (z.B. in der Palliativmedizin, der Pädiatrie, etc.) nicht geeignet ist. Zum anderen wird das seit 18 Jahren bewährte verordnungsfähige Dronabinol-Rezepturarzneimittel oft gar nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet. Eine Ausnahme ist seit einiger Zeit die Erstattung von Dronabinol-Rezepturen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) durch die Mitglieder des Verbandes der Ersatzkassen (vdek).

Andere Cannabis-basierte Arzneiformen sind nicht verkehrsfähig und dürfen nur aufgrund einer Einzelgenehmigung der Bundesopiumstelle zur Verfügung gestellt werden. Die in der Regel erheblichen Behandlungskosten von mehreren hundert Euro pro Monat bis hin zu 1.800 € p. M. übersteigen häufig die finanziellen Möglichkeiten der oft krankheitsbedingt nicht erwerbsfähigen Betroffenen bei weitem.

Diese Situation verursacht großes und oft über Jahre andauerndes Leid bei vielen schwer kranken Patienten und ihren Angehörigen, das mit Hilfe der geplanten Regelung zukünftig gelindert oder sogar ganz vermieden werden kann.

### **Mit der Neuregelung schließt Deutschland auf zur internationalen Entwicklung**

In zwei Drittel der US-amerikanischen Bundesstaaten wurde in den letzten Jahren der Zugang zu medizinischen Cannabis und Zubereitungen mit Tetrahydrocannabinol (THC) erleichtert. In inzwischen sogar 40 US-Bundesstaaten ist die Verwendung des nicht psychoaktiven Cannabis-Wirkstoffs Cannabidiol (CBD) zur Symptomlinderung bei schwerwiegenden frühkindlichen Epilepsieformen (z.B. bei Dravet Syndrom oder dem Lennox Gastaut Syndrom) gestattet. In Israel geht man nach mehrjährigen Erfahrungen mit medizinischem Cannabis inzwischen dazu über, vermehrt auf Extrakte und gut zu dosierende Zubereitungen zu setzen und die Verschreibungsfähigkeit für eine Vielzahl von Indikationen sicher zu stellen.

## **Maßnahmen zur Verhinderung von Missbrauch verordneter Arzneimittel**

Der BPI fordert Maßnahmen für eine klare Abgrenzung eines medizinisch-therapeutischen Einsatzes Cannabis-basierter Wirkstoffe von einem denkbaren Freizeitkonsum zu Genusszwecken. Einer Zweckentfremdung verordneter Arzneimittel sollte durch das Gesetz in angemessener Weise vorgebeugt werden.

Dies gelingt – wie sowohl die Erfahrung der vergangenen zwei Jahrzehnte in Deutschland als auch der Blick ins Ausland belegen – einfach und gut praktikabel mit Fertigarzneimitteln und Rezepturarzneimitteln. Hierbei handelt es sich um Darreichungsformen, die sich deutlich von den gängigen Konsumformen für Genusszwecke unterscheiden und insbesondere gegenüber Cannabisblüten aus pharmazeutischer Sicht zahlreiche Vorteile aufweisen, auf die im weiteren Verlauf noch eingegangen werden soll.

## **Unterschiede in der Anwendungssicherheit Cannabis-basierter Arzneiformen**

Unverzichtbare Eigenschaften von Arzneimitteln sind neben ihrer Wirksamkeit und guten Verträglichkeit ihre Sicherheit in der Anwendung und ihre gleichbleibend hohe pharmazeutische Qualität.

Cannabis-basierte Arzneimittel sind derzeit als zugelassene Fertigarzneimittel (Sativex), magistrale Rezepturen (Dronabinol als Tropfen oder Kapseln, Cannabidiol als Tropfen), standardisierter Cannabis-Extrakt und Cannabis-Blüten (Arzneidroge, ‚Cannabis flos‘) verfügbar. Grundsätzlich bieten Fertigarzneimittel und Monosubstanz-Rezepturen mit ihren zu 100% definierten und bekannten Inhaltsstoffen das höchste Maß an pharmazeutischer Qualität, Sicherheit und Reproduzierbarkeit der Dosierung durch den Anwender, gefolgt von standardisierten Extrakten. Diese Arzneiformen werden durchweg oral eingenommen.

Dronabinol und Cannabidiol sind im Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) jeweils durch eine Wirkstoff-Monografie hinreichend beschrieben; im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) liegen offizielle Herstellenweisungen für Rezepturen mit diesen Substanzen vor.

Deutlich weniger definiert ist die Applikationsform bei Cannabisblüten als Arzneidroge, die geraucht, nach Verdampfen inhaliert oder nach Verarbeitung durch den Patienten als Tee oder in Form von Keksen oder dergleichen konsumiert werden. Entsprechend unterschiedlich sind die Bioverfügbarkeit und die Pharmakokinetik der wirksamkeitsbestimmenden Cannabinoide aus den Blüten. So verursachen Rauchen oder Inhalation entsprechender Cannabisarten innerhalb weniger Minuten hohe Blutspiegel von Tetrahydrocannabinol (THC, syn. Dronabinol), die zu unerwünschten Nebenwirkungen inklusive der vom Freizeitkonsum bekannten Rauschzustände

und sonstigen psychotropen Wirkungen führen können. Die THC-Blutspiegel fallen dann aber innerhalb einer Stunde wieder ab.

Die orale Aufnahme in Form von Tropfen oder Kapseln dagegen führt zu sehr viel niedrigeren THC-Blutspiegeln, die sehr selten medizinisch unerwünschte psychotrope Wirkungen bzw. Rauschwirkung haben, dafür über viele Stunden relativ konstant bleiben. In der Therapie chronischer Beschwerden sind meistens langfristig stabile Wirkstoffspiegel erwünscht, ein rascher Wirkeintritt innerhalb von Minuten dagegen nur selten erforderlich. In den Fällen, in denen ein schneller Wirkeintritt gewünscht ist, ist aus Sicht des BPI die Verdampfung genau definierter Wirkstoffmengen (z.B. von Monosubstanz-Rezepturen) in Erwägung zu ziehen. Das Verdampfen oder gar Rauchen von Pflanzenteilen mit unklarem Wirkstoffgehalt erscheint aus pharmazeutischer Sicht archaisch. Rauchen kann schon vor dem Hintergrund der Entstehung von Teer und Kondensat mit ihren bekannten Gesundheitsrisiken nicht empfohlen werden. Aus gutem Grund gibt es keine Arzneimittel – gleich welcher Indikation – die geraucht werden.

#### **Cannabisblüten vom Patienten nicht korrekt dosierbar und daher abzulehnen**

Die teilweise angewendete Herstellung von Tee, also einem Heißwasseraufguss, durch den Patienten ist pharmakologisch nicht sinnvoll, da die wirksamkeitsbestimmenden Cannabinoide nicht wasserlöslich sind und daher ganz überwiegend im Teesatz verbleiben und mit ihm entsorgt werden, die Herstellung von Speisen wie Keksen oder Brownies führt zu ebenso unkalkulierbaren Dosisschwankungen und birgt darüber hinaus die Gefahr des versehentlichen Konsums durch Dritte.

Bei der Verordnung von Cannabisblüten wird also die Aufbereitung des Rohstoffs Arzneidroge zu einem konsumierbaren Arzneimittel, die gerade in Anbetracht der schlecht wasserlöslichen wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe und des Betäubungsmittelcharakters ein hohes Maß an pharmazeutischem Wissen und Können verlangt, in die Hand des medizinischen Laien gelegt.

Ein starker Hinweis auf die Unzulänglichkeit dieser laienhaften Aufbereitung von Cannabisblüten ergibt sich aus der Erfahrung, dass die benötigten THC-Äquivalente für eine medizinische Wirksamkeit bei der Verwendung der Arzneidroge um den Faktor 10 bis 40 höher liegen als bei Verwendung von Dronabinol als Rezeptur oder von Fertigarzneimitteln. Inwieweit hierbei auch ein erhöhtes Missbrauchspotenzial eine Rolle spielt, sei dahingestellt.

Darüber hinaus lässt sich schon das Ausgangsmaterial für den Patienten – die Arzneidroge – als Pflanzenmaterial hinsichtlich ihrer Haupt-Inhaltsstoffe Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) nicht annähernd so gut standardisieren wie ein pharmazeutischer Extrakt oder gar eine Reinsubstanz zur Herstellung von Rezepturen bzw. Fertigarzneimitteln.

### **Nur Fertigarzneimittel, Rezepturen und Extrakte sind sicher genug und sollten verkehrs- und erstattungsfähig werden**

Aus diesen Gründen fordert der BPI, die Verkehrs-, Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit Cannabis-basierter Arzneiformen auf Fertigarzneimittel, magistrale Monosubstanz-Rezepturen von Cannabinoiden und standardisierte Cannabisextrakte zu beschränken. Cannabisblüten sollten in Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes verbleiben, um gesundheitliche Risiken aus dieser schlecht definierten Arzneiform für ohnehin schwer kranke Patienten sowie einem möglichen Missbrauch verordneter Betäubungsmittel vorzubeugen. Die Freigabe eines schlecht dosierbaren Betäubungsmittels mit obendrein schwankender Zusammensetzung erscheint fahrlässig.

Ein Ausschluss von Cannabisblüten aus der Erstattung wäre auch unter Kostengesichtspunkten empfehlenswert, da die monatlichen Behandlungskosten bei Anwendung von Cannabisblüten bis etwa 3-4-mal so hoch liegen können wie bei Dronabinol-Rezepturen in Form ölgiger Tropfen.

Im Unterschied zu Cannabisblüten sind standardisierte Cannabisextrakte in ihrer Zusammensetzung homogen und reproduzierbar herzustellen und zum Beispiel als Tropfen für den Patienten gut und gleichmäßig dosierbar. In solchen Extrakten werden die therapeutischen Effekte der Hauptcannabinoiden wie Dronabinol von verschiedenen Begleitsubstanzen aus der Cannabispflanze moduliert. Unter diesen Substanzen sind derzeit neben anderen Cannabinoiden, die in geringeren Mengen natürlich vorkommen, vor allem Cannabis-Terpene im Fokus der pharmakologischen Forschung. Sie können nach gegenwärtigem Wissensstand dazu beitragen, dass standardisierte Cannabisextrakte in bestimmten Indikationen bzw. bei individuellen Patienten und komplexen Beschwerdebildern besser wirksam ist oder besser vertragen wird als eine Reinsubstanz. Um diese komplexen Einflüsse zu verstehen und therapeutisch optimal nutzen zu können, sind allerdings weitere präklinische und klinische Studien erforderlich.

Aus diesen Gründen sollte momentan bei gegebener Indikation als erster Schritt ein individueller Therapieversuch mit einem Fertigarzneimittel oder einer magistralen Monosubstanz-Rezeptur mit Dronabinol bzw. Cannabidiol vorgesehen werden. Sollten diese Formen nicht hinreichend wirksam sein, kann ein Therapieversuch mit standardisiertem Cannabisextrakt sinnvoll sein.

### **Übereinstimmung mit führenden deutschen Pharmazeuten**

Mit dieser Bewertung der in Frage kommenden Arzneiformen weiß sich der BPI in Übereinstimmung mit der Meinung wissenschaftlich führender deutscher Pharmazeuten, wie der Diskussionsbeitrag von Prof. Dr. Theo Dingermann, Prof. Dr. Robert Fürst, Prof. Dr. Manfred

Schubert-Zsilavec und Frau Dr. Ilse Zündorf (alle tätig an der Goethe-Universität in Frankfurt/M.) in Ausgabe 32/2015 der Pharmazeutischen Zeitung<sup>1</sup> belegt.

### **Umfasst der Gesetzesentwurf auch auf Cannabidiol standardisierte Arzneiformen?**

Das einzige derzeit in Deutschland zugelassene Cannabis-basierte Fertigarzneimittel (Sativex) enthält einen Cannabis-Dickextrakt mit annähernd gleichen Anteilen der beiden natürlichen Cannabinoide Dronabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Während Tetrahydrocannabinol schon seit Jahrzehnten hinsichtlich seiner therapeutischen Potenziale, aber auch seiner insbesondere bei medizinisch unkontrolliertem Konsum möglichen Risiken wissenschaftlich untersucht wird, ist der nicht psychoaktive Cannabis-Inhaltsstoff Cannabidiol erst in den letzten Jahren in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt.

Insbesondere durch einige spektakuläre Fallbeispiele therapeutischer Erfolge bei Kindern mit bis dahin therapieresistenter schwerer Epilepsie ist das Cannabinoid auch der interessierten Öffentlichkeit bekannt. Inzwischen ist die medizinische Evidenzlage insbesondere durch präklinische Studien (Zellkulturen, Tierversuche), aber auch durch gut dokumentierte Fallbeispiele und erste klinische Studien so belastbar, dass die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA dem Wirkstoff den ‚Orphan Drug‘ Status in mehreren Indikationen zuerkannt hat. Dabei handelt es sich um die schweren kindlichen Epilepsieformen Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und infantile Spasmen sowie um die kindliche Schizophrenie, die Organ-Abstoßungsreaktion ‚Graft-versus-Host-Disease‘ als Komplikation nach Transplantationen und die häufigste Form von Hirntumoren (Gliome und Glioblastome), die mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen.

In Deutschland wurde Ende 2015 eine Wirkstoffmonografie für Cannabidiol als Rezeptursubstanz im Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) verankert, die US-Zulassung eines ersten Fertigarzneimittels mit Cannabidiol als einzigem Wirkstoff wird für 2017 erwartet.

Vor dem Hintergrund dieser neuen Entwicklung stellt sich die Frage, inwieweit auf Cannabidiol als wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoff standardisierte Cannabis- extrakte sowie Cannabidiol-Monosubstanzrezepturen von der geplanten Gesetzesänderung mit erfasst sind. Der BPI schlägt vor, dies im Gesetzestext deutlich kenntlich zu machen.

### **Fazit**

Der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie begrüßt die Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit, die Verkehrsfähigkeit, die Verschreibungsfähigkeit und nicht zuletzt die

<sup>1</sup> <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59176>

Erstattungsfähigkeit verschiedener Arzneimittel auf Cannabisbasis herzustellen, um schwer kranken Patientinnen und Patienten den Zugang zur therapeutischen Anwendung zu ermöglichen. Diese Maßnahme schließt eine augenfällig gewordene Lücke in der medizinischen Versorgung von Menschen, bei denen die jeweils vorgesehenen Standardtherapien nicht hinreichend wirksam sind oder nicht angewendet werden können. Aus Gründen der Anwendungssicherheit und zur Minimierung des Missbrauchspotenzials schlagen wir vor, die Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit von Cannabis-basierten Arzneimitteln auf Fertigarzneimittel, Monosubstanz-Rezepturen und Cannabisextrakte zu beschränken. Dabei sollten im individuellen Therapieversuch vorläufig Fertigarzneimittel und Monosubstanz-Rezepturen, deren Sicherheit und gute Verträglichkeit bereits durch jahre- bzw. jahrzehntelange Erfahrungen in der klinischen Anwendung bestätigt ist, Vorrang haben vor Extrakten. Cannabisblüten sollten auf Grund ihres ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses in Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes verbleiben und nicht verkehrsfähig werden.

