

---

## GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN: EEN TOELICHTING

In de Folia van oktober 2010 werd de commercialisering in België van een preparaat op basis van *Pelargonium sidoides-extracten* (Kaapse geranium, specialiteitsnaam Kaloban®) aangekondigd. De indicatie in de “Samenvatting van de Kenmerken van het Product” (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) luidt: “*Verkoudheid. Deze indicatie is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik van dit geneesmiddel op basis van planten*”.

In de Folia werd vermeld dat “*dit geneesmiddel werd geregistreerd volgens de vereenvoudigde procedure betreffende het traditioneel gebruik van bepaalde planten. Er is geen evidentie over de werkzaamheid of de veiligheid van dit preparaat.*” Dit is onze standaardformulering voor geneesmiddelen geregistreerd op basis van traditioneel gebruik.

Een lezer maakte ons attent op de Europese procedures voor preparaten op basis van planten, en stelde onze formulering in vraag. Deze plant maakt momenteel het voorwerp uit van een Europese beoordeling door de *European Medicines Agency* (EMA). Naar aanleiding van deze discussie leek het ons belangrijk de huidige Europese wetgeving en de toepassing ervan in de Belgische context te verduidelijken en ook het standpunt van het BCFI toe te lichten.

### De Europese procedure

Sedert 2004 werkt het Europese *Herbal Medicinal Product Committee*, één van de commissies van het EMA, aan monografieën over planten. Het regelgevend kader vinden we terug in Directive 2001/83/EC, aangevuld met de Directieven 2002/98/EC,

2004/23/EC, 2004/24/E en 2004/27/EC. Het doel is de registratie van plantaardige geneesmiddelen in Europa te harmoniseren. Zo'n monografie is eigenlijk een soort SKP/bijsluiter, ondersteund door een wetenschappelijk rapport of *assessment report* met een lijst van literatuurreferenties. Vooral de monografie goed te keuren worden de teksten voorgelegd aan de zogenaamde ‘interested parties’, o.a. de Europese Farmacopeecommissie, de *Association of the European Self-medication Industry (AESGP)* en de *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESGOP)*. De documenten zijn vrij raadpleegbaar op de website van de EMA: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal\\_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d)

Bij de evaluatie van kruiden of *herbal substances* die in aanmerking komen als geneesmiddelen of *herbal medicinal products* spelen **kwaliteit, veiligheid** en **doeltreffendheid** een rol.

De **kwaliteit** van het preparaat moet welomschreven zijn wat betreft de delen van de gedroogde of verse plant die gebruikt werden. Er wordt ook gekeken naar de wijze waarop deze plantendelen worden behandeld, bijvoorbeeld vermalen of tot poeder brengen na drogen, of extraheren met een solvent (water, organische solventen of mengsels van beide). Wanneer de plant of het preparaat in kwestie qua kwaliteit welomschreven is in de Europese Farmacopee (EP), wordt dit de kwalitatieve referentie. De kwaliteitsnormen van de EP worden tevens gehanteerd in het bepalen van de

houdbaarheid. Wanneer er (nog) niet kan gerefereerd worden naar de EP, kunnen nationale farmacopees of, bij gebrek daaraan, monografieën opgesteld door de fabrikant gebruikt worden als bron.

Over de **veiligheid** van het product moeten voldoende gegevens qua farmacovigilantie voorhanden zijn. Voor *well established use* moeten de actieve bestanddelen minstens 10 jaar beschikbaar zijn als geregistreerd geneesmiddel in minstens één land van de Europese Unie. De veiligheid moet onderbouwd zijn door bibliografische gegevens. Voor *traditional use* moet het middel gedurende minstens 30 jaar (waarvan minstens 15 jaar in minstens één land van de Europese Unie) beschikbaar zijn voor medisch gebruik (niet noodzakelijk als geregistreerd geneesmiddel). De Europese regelgeving gaat er dus van uit dat voor *traditional use* voldoende lang gebruik zonder meldingen van toxiciteit de veiligheid garandeert.

Als de farmacovigilantiegegevens gunstig zijn kan een monografie opgesteld worden. Hierbij wordt vermeld of er al dan niet gegevens zijn in verband met genotoxiciteit en reprotoxiciteit. Indien de gepubliceerde genotoxiciteitsstudies negatief zijn, worden de preparaten van de monografie automatisch opgenomen in een lijst van traditionele plantaardige geneesmiddelen die niet meer kunnen geweigerd worden door de lidstaten op basis van veilig gebruik. Dit houdt in dat de monografie enkel gaat over de veiligheid en de kwaliteit van de plantaardige producten.

Bij het beoordelen van **doeltreffendheid** wordt de waarde van de beschikbare klinische studies geëvalueerd.

- Indien er gepubliceerde gecontroleerde studies bestaan die de doeltreffendheid en de veiligheid bevestigen, wordt besloten tot *well established use* in die indicaties waarvoor de studies evidentie geven.
- Indien er geen of onvoldoende klinische evidentie voorhanden is, spreekt men van *traditional use* of traditioneel gebruik: de hier gestelde indicaties beperken zich tot symptomen die de patiënt zonder al te veel risico's kan behandelen; er zijn dus geen specifieke indicaties (ziektebeelden of risicofactoren). Zie bijvoorbeeld de specialiteit op basis van *Pelargonium sidoides* (cf. supra). Deze geneesmiddelen voor traditioneel gebruik voldoen dus niet aan de principes van *evidence based medicine* (EBM), en het accent ligt op kwaliteit en veiligheid.

Zowel voor *well established use* als voor *traditional use* werken fabrikanten volgens de “*Good Manufacturing Practice*” (GMP). Zij dienen daarenboven een sluitend systeem voor geneesmiddelenbewaking voor te leggen. Er dient opgemerkt dat een bedrijf ook een aanvraag voor een klassieke registratieprocedure kan starten.

### **Geneesmiddelen versus voedingssupplementen**

De Europese regelgeving voor geneesmiddelen op basis van planten onderscheidt zich van de regelgeving omtrent de voedingssupplementen op basis van planten.

- (1) Voedingssupplementen mogen geen therapeutische indicaties voeren, maar mogen wel zogenaamde gezondheidsbeweringen (*health claims*) dragen. Voorbeeld: voor de voedingssupplementen op basis van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) is de bewering bij-

voorbeeld “voor een evenwichtig gemoed”. Dergelijke gezondheidsbeweringen worden nu op wetenschappelijke waarde onderzocht door EFSA (*European Food Safety Authority*). Deze organisatie moet in de loop van 2011 uitspraak doen over de honderden ingediende aanvragen voor *health claims*.

- (2) Voedingssupplementen moeten niet aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen als geneesmiddelen. De publiciteit voor voedingssupplementen is niet onderhevig aan de regelgeving voor geneesmiddelen die zonder voorschrift kunnen afgeleverd worden.
- (3) Geneesmiddelen onderscheiden zich door een bijsluiting opgesteld volgens een geïkht schema.
- (4) Voor voedingssupplementen bestaat er geen specifiek geneesmiddelenbewakingssysteem.

Deze argumenten worden vaak aangehaald om in de apotheek en de medische praktijk het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen te verkiezen boven voedingssupplementen indien er voor een bepaalde plant een keuze kan gemaakt worden.

### **De situatie in België**

Geneesmiddelen op basis van planten vallen onder de bevoegdheid van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De Europese regelgeving werd in België omgezet in het Koninklijk Besluit van 14 december 2006. In de Belgische apotheken vindt men naast geneesmiddelen op basis van planten, ook voedingssupplementen. In drogisterijen en grootwarenhuizen worden geen geneesmiddelen verkocht. Voor

de patiënt is dit een moeilijk onderscheid, maar ook vele artsen vinden er zich niet gemakkelijk in terug (zo bijvoorbeeld zijn sommige preparaten op basis van Sint-Janskruid als geneesmiddel beschikbaar, andere zijn beschikbaar als voedingssupplement). In het Repertorium van het BCFI worden alleen geneesmiddelen opgenomen.

### **Standpunt van het BCFI**

Het BCFI hanteert geen specifieke benadering van geneesmiddelen op basis van planten. Elk geneesmiddel, van welke aard ook, dient geëvalueerd te worden op basis van doeltreffendheid, veiligheid, kwaliteit, gebruiksgemak en prijs. Bij nieuwe geneesmiddelen is de veiligheid dikwijls nog grotendeels onbekend, zodat er meestal tot voorzichtigheid aangemaand wordt. Voor geneesmiddelen op basis van planten heeft de EMA geoordeeld dat in het kader van traditioneel gebruik na 30 jaar de veiligheid voldoende bewezen is, tenzij er negatieve rapporten kwamen uit farmacovigilantie of mutageniteitstesten. Deze stellingname gaat er vanuit dat geneesmiddelenbewaking gebaseerd op het spontaan melden van ongewenste effecten een betrouwbaar beeld geeft van de veiligheid van geneesmiddelen; een dergelijk systeem volstaat, gezien zijn beperkingen, echter voor geen enkel geneesmiddel als enig bewijs van veiligheid. Binnen deze context zou onze standaardformulering voor de geneesmiddelen geregistreerd op basis van traditioneel gebruik beter luiden: *“Er is geen evidentie over de werkzaamheid van dit preparaat. De veiligheid wordt aangenomen maar werd niet actief bestudeerd.”*