

BPI e.V. response to the proposal for a restriction for Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)

The BPI e.V., representing more than 270 members, comprises the whole spectrum of the pharmaceutical industry, ranging from multinational corporations to SMEs, Mid-Caps as well as Start-ups. These companies ensure timely and safe drug supply for all patients across the EU and globally. With successful companies, qualified employees, high productivity, innovative products and good working conditions, we are helping to secure Germany's long-term competitiveness as a pharmaceutical industry location.

Polymeric perfluorinated and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) are indispensable for pharmaceutical production plants and the manufacture of drugs

Polymeric PFAS are used in the pharmaceutical production due to their chemical properties (high resistance to mechanical stress, temperature and aggressive substances like acids and alkalis, very low chemical reactivity). The great advantage is they do not react, or react only to a negligible extent, with potential reaction partners under the given conditions. This makes them the ideal and not exchangeable material for Seals, valves, coatings, hoses, rotor plates, lubricating oils, membranes, sterile filters, films or film distributors – summarized everywhere there is contact with the product in the production facilities or with consumables. For the foreseeable future the pharmaceutical industry is dependent on these materials in their production facilities.

For instance, PFAS encounter the following gases and substances without any chemical reactions taking place:

- Ozone (important component in production for high quality water for drugs)
- Pure steam and plant steam (temperature 140-1200 °C)
- Sodium hydroxide (Purification)
- Citric acid (Purification)

PFAS are used per se as active ingredients, but also as important raw material, precursor, additive (f. e. in metered-dose inhalers for the treatment of asthma and COPD) and in medicinal products (f. e. eyedrops).

Substitution is not trivial

Currently there are no alternative substances despite intensive research. It is also unknown whether manufactures of the individual plant components will be able to develop PFAS- free alternatives at all, that meet the requirements of current PFAS-containing plant components. However, there is no doubt that plant components with precisely these "PFAS properties" are urgently needed for the construction and operation of safe and process-optimized industrial plants - so as things stand today, there is still no substitute.

Therefore, substitutions in chemical-pharmaceutical production plants are not trivial either, which will be exemplified by the following example "alternative membranes":

- PFAS are resistant to hot (>60°C) and thus particularly aggressive acids. Alternatives, for example membranes made of ethylene-propylene-diene-monomer rubber (EPDM) would decompose in a very short time, although they are said to be largely resistant to chemicals.
- In addition, the alternative use of EPDM membranes would involve the risk of EPDM particles getting into the product, which must definitely be ruled out in the pharmaceutical industry.
- Furthermore, during steam generation EPDM-membranes would very quickly become brittle, dissolve, and become dispersed in the system.
- In addition, the use of EPDM materials would cause valve seals to leak quickly, posing a significant product risk as well as a high safety risk.

In addition, PFAS play an important role in connection with excipients in drugs. The medical propellants HFC 134a and HFC 227ea and hydrofluorocarbons (HFCs) are used for example in metered-dose inhalers. It is not possible to simply use an alternative medical propellant. To do this, it must be compatible with the product components and formulation and support the required particle size distributions as well as the uniformity of the administered dose.

Polymeric PFAS, first and foremost PTFE, are used due to their reaction inertia. Therefore, they are a component of material that is in direct contact with the active drug. This not only guarantees the greatest possible safety of the drug, but also the occupational safety of the medical staff, especially when administering highly effective drugs (e.g., immunotherapeutics).

Consequences of any substitutions

Even if a successful substitution of used and established PFASs were to succeed, it would pose major challenges to manufacturers:

- Suitability testing of alternative materials:
Pharmaceutical entrepreneurs must meet regulatory requirements for the materials in contact with the product or components of excipient or the product itself. These various requirements are very specific to produce drugs and active ingredients based medicinal products (GxP; ICH; MDR). New Materials have to undergo a very lengthy proficiency test. In addition, new materials may not be used in production until the dossiers for marketing authorization or registration documents have been approved by the authorities or notified bodies. Pharmaceuticals are also subject to extensive clinical trials. It must be ensured that the drug with, for example, a modified excipient is safe, effective, and pharmaceutically harmless for patients.
- Validation of the use of alternative materials
PFASs are used, for example, as adhesive protection on the inside of tubes used to fill liquids into primary packaging, as well as in mass production. When replacing the tubes material, it would then have to be demonstrated that no contamination of the new tube material diffuses into the liquid and vice versa. The resulting very lengthy

and bureaucratic effort for new validations and analyses would be enormous, very costly and disproportionate.

Consequences of any prohibition

PFAS are used as active ingredients, but also as important raw material, precursor, additive, and excipient during production of active ingredients, as well as in medicinal products. Both the production and use as well as plant engineering aspects must be considered. Without clearly described exceptions, the situation could arise where substances excluded from the restriction or prohibition are permitted but their manufacture within the EU is prohibited. This would mean that relevant substances could only be imported from non-European countries. Examples include active pharmaceutical ingredients that are essential and critical to the treatment of diabetes, cancer, multiple sclerosis and rheumatism, among others, and that are currently still manufactured in the EU or in Germany and serve to supply the European healthcare system. This would then no longer be possible. The consequence would be that the relevant production facilities would be closed, jobs in the EU would be lost, currently planned investments in the EU could not be realized, and the active pharmaceutical ingredients would have to be imported from non-EU countries - here in particular from Asia (especially China and India) - which would further increase the critical dependence of the European healthcare system on these imports.

Furthermore, a comprehensive and radical prohibition of PFASs in production facilities and productions equipment and consumables, there is an immediate and real risk that the manufacturers of such PFAS-containing equipment (e.g., sealing rings, sterile filters, liquid distributors in short-path distillation, product-contacting filter membranes in active ingredient production, mechanical seals on the rotors of liquid-liquid chromatography in the purification of active ingredients) would no longer produce and sell in the usual quantities. Production would also be discontinued for economic reasons. In case of maintenance, for example, these components would no longer be available. If there are (then) also no alternatives, there would be a standstill of the production facilities.

The high risk of discontinuing production and all the consequences described above would also affect the PFAS-containing excipients (e.g., membranes, liners) or also packing material from drugs (e.g., blister foil). Thus, the manufacture and availability of pharmaceuticals, and thus patient care, would be directly affected, even though an exemption is provided per se for the active ingredients themselves in the restriction proposal. It should also be noted that the proposed exemptions should be considered on a case-by-case basis. For example, medicinal propellants ((HFC 134c und HFC 227ea), the proposed 18-month period is neither technically nor economically feasible for affected companies and would equally jeopardize patient care in Europe and beyond.

It should also be considered that the radical nature of the Restriction Proposal hinders innovation. It cannot be ruled out that highly effective active pharmaceutical ingredients containing two or three fluorine atoms (i.e. a fluorinated methylene group or a fluorinated methyl group) will be developed in the future. The ban is therefore a relevant interference in the free economic development of companies in the European Union and a preferential treatment of companies outside the EU. It is almost paradoxical that the substances then declared as active pharmaceutical ingredients would be allowed to be imported back into the EU.

In summary, the proposed restriction increases the risk of a migration of the pharmaceutical industry to less strictly regulated regions and existing products (drugs or combination products) with long-standing approvals disappear from the market (without replacement).

Admissibility of the scope of the Restriction Proposal

It is seriously doubted that polymeric PFAS may be banned in the same way as other (small molecule) PFAS. Polymers such as polytetrafluoroethylene (PTFE) are not only used because of their exceptional technological position but also because of their toxicological harmlessness. It therefore seems in no way justified to ban them on the basis of toxicological properties of other - only distantly related - molecules. The fact of slow biotic degradation and the resulting concerns about accumulation in biological systems such as soils also does not justify this. It should be noted that there are also no data deposited in annexes of the restriction proposal indicating that PTFE accumulates in biological systems. Also in other European reports, such as HBM4EU or the data on PFAS in waters, PTFE is not listed as a substance group. It is therefore doubtful whether PTFE, like other PFAS subgroups, accumulates in biological systems. The mobility in water mentioned in the justification of the Restriction Proposal does not apply to polymeric PFAS anyway. If, despite these considerations, PTFE and other fluorine-containing polymers were to be banned, we believe that a permanent exemption would be possible if a take-back system for the polymers used in industrial plants prevented them from entering the environment.

These considerations also apply to the other end of the scope of the Restriction Proposal: It is seriously doubted that molecules containing two or three fluorine atoms (with a possible molecular weight of several 100 daltons) have the same (environmental) toxicological properties as, for example, a perfluorooctanoic acid, the use of which is already rightly restricted today.

In general, it will have to be clarified whether properties of individual molecules may lead to a ban of an arbitrarily defined group of substances to the extent now planned. We fear that if the Restriction Proposal is implemented, there will be legal uncertainty for many years due to ongoing lawsuits. It is precisely this kind of legal uncertainty that poses a risk to medium-sized companies, as they cannot relocate production to other EU countries in the same way as multinational corporations and, if necessary, bring it back after clarification. Reference is made here to the current legal uncertainty surrounding the use of titanium dioxide in pharmaceuticals.

It must also be ensured that existing ordinances and regulations are observed in order to rule out overregulation. The existing European F-Gas Regulation (517/2014) already comprehensively regulates HFCs. Currently, this regulation is under revision. This will ensure that HFC 134a and HFC 227ea are phased down (in line with the Kigali Amendment to the Montreal Protocol). Currently, two next-generation propellants are under development: HFC 152a and HFO 1234ze. HFC 152a is not subject of the PFAS consultation. It is important that any PFAS restrictions are consistent with the F-Gas Regulation.

BPI demands: Adjustment of the restriction proposal

In order to maintain the security of supply of medicinal products and substance-related medical devices from European production and manufacture, targeted open-ended exemptions from the restriction should be provided for the uses listed above:

- **In the event that polymeric PFASs are not generally removed from the Restriction Proposal due to their toxicological harmlessness, PFAS-containing equipment parts in industrial plants including the necessary supply chain should be excluded.**
Pharmaceutical production plants contain countless components containing PFAS (spare parts, wear parts, used parts), which cannot simply be replaced for the above reasons. It is therefore imperative to implement unlimited exemptions for all PFAS-containing components in pharmaceutical production facilities.
- **Consumables for the production of pharmaceuticals**
The production of pharmaceuticals requires, among other things, a wide variety of consumables (e.g., sterile filters). These are currently also manufactured in Europe. It is therefore imperative to implement unlimited exemptions for all PFAS-containing consumables that are mandatory to produce pharmaceuticals. This also serves the sustainability and economic viability of industrial plants.
- **Intermediates and precursors for the manufacture of pharmaceuticals**
The indefinite exemptions proposed in the restriction proposal relate to the active ingredients themselves and do not cover their manufacturing process. It is therefore imperative that exemptions be implemented for all PFAS-containing substances, their intermediates and processing aids required in the manufacturing process of medicinal products.
- **Excipients as components of medicinal products and combination products**
In some medicinal products or combination products, PFAS-containing coatings are considered excipients as part of the medicinal product or combination product itself, even if they are partially removed before use (e.g. protective films in transdermal systems). Likewise, PFAS-containing coatings are used in primary packaging materials. It is therefore imperative to implement open-ended exemptions for all PFAS-containing components in pharmaceutical products or their primary packaging. Sufficient time must be allowed for exemptions. After all, if the need for an exemption is seen but then defined to an insufficient degree in terms of time, the goal of ensuring patient care cannot be achieved. Companies need sufficient time to develop substitute products, including approval by the drug authorities and a seamless and safe transition in patient care.

Stellungnahme des BPI e.V. zum Beschränkungs-vorschlag PFAS

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) vertritt die gemeinsamen wirtschaftlichen Interessen seiner Mitgliedsunternehmen vor allem in den Bereichen Gesundheits- wie Standortpolitik, Versorgungssicherheit und Arzneimittelgesetzgebung auf Landes- und Bundesebene sowie in Europa. Wir wirken mit erfolgreichen Unternehmen, qualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, hoher Produktivität, innovativen Produkten und guten Arbeitsbedingungen daran mit, den Pharma-Standort Deutschland langfristig und wettbewerbsfähig zu sichern.

Polymere per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS) sind für pharmazeutische Produktionsanlagen und die Herstellung von Arzneimitteln unverzichtbar

Polymere PFAS finden in pharmazeutischen Produktionsanlagen aufgrund ihrer Eigenschaften (hohe Beständigkeit gegen mechanische Belastung, Temperatur und aggressive Stoffe wie Säuren und Laugen, ganz geringe chemische Reaktivität) Verwendung. Der große Vorteil ist, dass sie unter den gegebenen Bedingungen nicht oder nur in vernachlässigbarem Umfang mit potenziellen Reaktionspartnern reagieren. Das macht sie zum idealen und nicht austauschbaren Werkstoff für Dichtungen, Ventile, Beschichtungen, Schläuche, Rotorplatten, Schmieröle, Membranen, Sterilfilter, Folien oder Folienverteiler - also überall dort, wo in den Produktionsanlagen oder mit Verbrauchsmaterialien Kontakt mit dem Produkt besteht. Die pharmazeutische Industrie ist somit auch auf absehbare Zeit weiterhin auf den Einsatz von PFAS in Produktionsanlagen angewiesen.

Beispielsweise kommen PFAS mit folgenden Gasen und Substanzen in Kontakt, ohne dass es dabei zu chemischen Reaktionen kommt:

- Ozon (wichtiger Bestandteil in der Produktion von hochwertigem Wasser für die Herstellung von Arzneimitteln)
- Reindampf und Schwarzdampf (Temperatur 140-1200 °C)
- Natriumhydroxid (Reinigung)
- Zitronensäure (Reinigung)

PFAS werden per se als Wirkstoffe eingesetzt. Sie kommen aber auch als wichtige Roh-, Vor-, Zwischen-, Hilfsstoffe (z.B. in Dosieraerosolen, beispielsweise Asthmasprays und Sprays zur Behandlung von COPD) und in Medizinprodukten (z.B. Augentropfen) zum Einsatz.

Substitution ist nicht trivial

Alternative Materialien sind trotz intensiver Forschung derzeit nicht bekannt und es ist auch nicht bekannt, ob die Hersteller der einzelnen Anlagenteile in der Lage sein werden, überhaupt PFAS-freie Alternativen zu entwickeln, die den Anforderungen der aktuellen PFAS-haltigen Anlagenteile entsprechen. Zweifelsohne werden aber gerade Anlagenteile mit genau diesen „PFAS-Eigenschaften“ dringend für den Bau und Betrieb sicherer und prozessoptimierter Industrieanlagen benötigt – es gibt also nach heutigem Stand noch keinen Ersatz.

Daher sind auch die Substitutionen in chemisch-pharmazeutischen Produktionsanlagen nicht trivial, was exemplarisch am nachfolgenden Beispiel „alternative Membranen“ verdeutlicht werden soll:

- PFAS sind gegenüber heißer (> 60 °C) und somit besonders aggressiver Säuren und Laugen resistent. Alternative Materialien, wie beispielsweise Membranen aus Ethylen-Propylen-Dien-Monomer-Kautschuk (EPDM), denen ebenfalls eine weitgehende Chemikalienbeständigkeit nachgesagt wird, würden sich innerhalb kürzester Zeit zersetzen.
- Zudem bestünde bei der alternativen Verwendung von EPDM-Membranen die Gefahr, dass EPDM-Partikel in das Produkt gelangen, was in der pharmazeutischen Industrie definitiv auszuschließen ist.
- Weiterhin würden EPDM-Membranen bei der Dampferzeugung sehr schnell spröde werden, sich auflösen und im System verteilt werden.
- Außerdem würde die Verwendung von EPDM-Materialien dazu führen, dass Ventildichtungen schnell undicht werden, was neben einem erheblichen Produkt- auch ein hohes Sicherheitsrisiko darstellen würde.

Des Weiteren spielen PFAS im Zusammenhang mit Hilfsstoffen in Arzneimitteln eine wichtige Rolle. In Dosieraerosolen werden beispielsweise die medizinischen Treibmittel HFC 134a und HFC 227ea, Fluorkohlenwasserstoffe (HFKW), verwendet. Es ist nicht möglich, einfach ein alternatives medizinisches Treibmittel in Dosieraerosole zu "geben". Es muss dafür mit den Produktkomponenten und der Formulierung kompatibel sein und die erforderlichen Partikelgrößenverteilungen sowie die Gleichmäßigkeit der abgegebenen Dosis unterstützen.

Polymere PFAS, allen voran PTFE, werden aufgrund ihrer Reaktionsträgheit, vermehrt als Material eingesetzt, welches direkt mit dem Arzneimittel in Berührung steht. Dadurch wird nicht nur die größtmögliche Unbedenklichkeit des Arzneimittels garantiert, sondern gerade bei der Verabreichung von hochwirksamen Arzneistoffen (z. B. Immuntherapeutika), auch der Arbeitsschutz des medizinischen Fachpersonals.

Konsequenzen etwaiger Substitutionen

Selbst, wenn eine erfolgreiche Substitution verwendeter und etablierter PFAS gelingen würde, würde diese die Hersteller vor große Herausforderungen stellen:

- **Eignungsprüfung alternativer Materialien:**
Pharmazeutische Unternehmen unterliegen aufgrund der verschiedenen spezifischen regulatorischen Anforderungen für die Herstellung von Arzneimitteln und wirkstoffbasierten Medizinprodukten (GxP, ICH, MDR usw.) strengen Prüfanforderungen bezüglich der Eignung der bei der Herstellung verwendeten Materialien, die mit dem Produkt in Kontakt kommen bzw. Bestandteil der Hilfsstoffe des Produktes oder des Produktes selbst sind. Neue Materialien werden daher einer langwierigen Eignungsprüfung unterzogen. Darüber hinaus dürfen neue Materialien erst dann in der Produktion eingesetzt werden, wenn die Zulassungsdossiers oder Registrierungsunterlagen von den Behörden oder benannten Stellen genehmigt wurden. Arzneimittel unterliegen zudem einer umfangreichen klinischen Prüfung. Es muss sichergestellt werden, dass das Arzneimittel mit zum Beispiel einem veränderten Hilfsstoff für Patienten sicher, wirksam und pharmazeutisch unbedenklich sind.
- **Validierung des Einsatzes alternativer Materialien:**
PFAS werden beispielsweise als Haftschutz auf der Innenseite von Schläuchen verwendet, mit denen Flüssigkeiten in Primärverpackungen abgefüllt werden, sowie in der Massenproduktion. Beim Austausch des Schlauchmaterials müsste dann nachgewiesen werden, dass keine Kontamination des neuen Schlauchmaterials in die Flüssigkeit diffundiert und umgekehrt. Der daraus resultierende sehr langwierige und bürokratische Aufwand für neue Validierungen und Analysen wäre enorm, sehr kostenintensiv und unverhältnismäßig.

Konsequenzen etwaiger Verbote

PFAS sind wichtige Wirkstoffe und werden zudem als Roh-, Vor-, Zwischen- und Hilfsstoffe für verschiedene Endprodukte bei der Herstellung von Wirkstoffen, sowie in Medizinprodukten eingesetzt. Dabei müssen sowohl die Herstellung und Verwendung als auch anlagentechnische Aspekte berücksichtigt werden. Ohne klar beschriebene Ausnahmen könnte die Situation entstehen, dass Stoffe, die vom Anwendungsbereich ausgeschlossen sind, zwar erlaubt sind, aber die Herstellung innerhalb der EU aufgrund eines Verbots von Vorprodukten verboten ist.

Dies würde bedeuten, dass entsprechende Stoffe nur aus außereuropäischen Ländern importiert werden könnten. Beispiele sind vom nationalen Gesetz bestimmte versorgungsnotwendige und versorgungskritische pharmazeutische Wirkstoffe u.a. zur Behandlung von Diabetes, Krebs, Multipler Sklerose und Rheuma, die derzeit noch in der EU oder in Deutschland hergestellt werden und der Versorgung des europäischen Gesundheitssystems dienen. Dies wäre dann nicht mehr möglich. Die Folge wäre, dass die entsprechenden Produktionsstätten geschlossen würden, Arbeitsplätze in der EU verloren gingen, derzeit geplante Investitionen in der EU nicht realisiert werden könnten und die

pharmazeutischen Wirkstoffe aus Nicht-EU-Ländern - hier insbesondere aus Asien (vor allem China und Indien) - importiert werden müssten, was die kritische Abhängigkeit des europäischen Gesundheitssystems von diesen Importen weiter erhöhen würde.

Weiterhin besteht durch ein flächendeckendes und radikales Verbot von PFAS in Produktionsanlagen und Verbrauchsmaterialien die unmittelbare und reelle Gefahr, dass die Hersteller solcher PFAS-haltiger Anlagenteile (z.B. Dichtungsringe, Sterilfilter, Flüssigkeitsverteiler in Kurzwegdestillationen, produktberührende Filtermembranen bei der Wirkstoffherstellung, Gleitringdichtungen an den Rotoren der Flüssig-Flüssig Chromatographie bei der Wirkstoffaufreinigung) diese nicht mehr in gewohnten Mengen produzieren und verkaufen würden und somit die Produktion aus wirtschaftlichen Gründen eingestellt werden würde. Da diese Anlagenteile dann beispielsweise im Fall einer Wartung nicht mehr zur Verfügung stehen und es möglicherweise (noch) keine Alternativen gibt, würde es mittelbar zu einem Stillstand der Produktionsanlagen kommen.

Auch besteht durch selbiges Verbot von PFAS als Bestandteil von Hilfsstoffen oder Arzneimitteln bzw. Kombinationsprodukten (z.B. Membranen, Linern) oder Bestandteil der Packmittel von Arzneimitteln (z.B. Blisterfolien) die unmittelbare und reelle Gefahr, dass die Herstellung der betroffenen Produkte mit PFAS-haltigen Bestandteil (als Hilfsmittel, Excipient oder primäres Packmittel) nicht mehr produziert und verkauft würden und aufgrund fehlenden Alternativen die Produktion und Vermarktung eingestellt werden würde. Somit wäre die Herstellung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln und damit die Patientenversorgung direkt betroffen, auch wenn für die Wirkstoffe selbst im Beschränkungs-vorschlag per se eine Ausnahmegenehmigung vorgesehen ist. Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass die vorgeschlagenen Ausnahmeregelungen im Einzelfall zu betrachten sind. Beispielsweise medizinische Treibmittel (HFC 134c und HFC 227ea), der vorgeschlagene Zeitraum von 18 Monaten ist weder technisch noch wirtschaftlich für betroffene Unternehmen realisierbar und würde gleichermaßen die Patientenversorgung in Europa und darüber hinaus gefährden.

Es ist zudem zu bedenken, dass die Radikalität des Restriction Proposals Innovationen behindert. Es ist nicht auszuschließen, dass zukünftig hoch wirksame Arzneimittelwirkstoffe, die zwei oder drei Fluoratome (also eine fluorierte Methylengruppe oder eine fluorierte Methylgruppe) enthalten, entwickelt werden. Das Verbot ist also ein relevanter Einschnitt in die freie wirtschaftliche Entfaltung von Unternehmen in der Europäischen Union und eine Bevorteilung von Unternehmen außerhalb der EU. Es ist geradezu paradox, dass die dann als Arzneimittelwirkstoffe deklarierten Substanzen wieder in die EU importiert werden dürften.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit dem vorgeschlagenen Beschränkungs-vorschlag die Gefahr einer Abwanderung der pharmazeutischen Industrie in weniger streng regulierte Regionen wächst und Bestandsprodukte (Arzneimittel oder Kombinationsprodukt) mit langjährigen Zulassungen (ohne Ersatz) vom Markt verschwinden.

Zulässigkeit des Umfangs des Restriction Proposal

Es wird ernsthaft bezweifelt, dass polymere PFAS gleichermaßen wie andere (kleinmolekulare) PFAS verboten werden dürfen. Polymere wie Polytetrafluorethylen (PTFE) sind nicht nur aufgrund ihrer technologischen Ausnahmestellung im Einsatz sondern auch wegen ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit. Es erscheint daher keinesfalls berechtigt, sie aufgrund toxikologischer Eigenschaften anderer – nur entfernt verwandter – Moleküle zu verbieten. Auch die Tatsache eines langsamen biotischen Abbaus und der daraus resultierenden Bedenken hinsichtlich der Anreicherung in biologischen Systemen wie Böden rechtfertigt dies nicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass auch in Anhängen des Beschränkungsvorschlages keine Daten hinterlegt sind, die darauf hindeuten, dass PTFE sich in biologischen Systemen anreichert. Auch in anderen europäischen Reporten, wie HBM4EU oder den Daten zu PFAS in Gewässern, wird PTFE als Stoffgruppe nicht aufgeführt. Es ist somit anzuzweifeln, ob PTFE, sich wie andere PFAS-Untergruppen, in biologischen Systemen anreichert. Die in der Begründung des Restriction Proposals angeführte Mobilität in Wässern trifft für polymere PFAS ohnehin nicht zu. Sollte es trotz dieser Überlegungen zu einem Verbot von PTFE und anderer fluorhaltiger Polymere kommen, wäre aus unserer Sicht eine permanente Ausnahme möglich, wenn durch ein Rücknahmesystem der in Industrieanlagen verwendeten Polymere der Eintrag in die Natur ausgeschlossen ist.

Auch für das andere Ende des Scope des Restriction Proposal gelten diese Überlegungen: Es wird ernsthaft bezweifelt, dass Moleküle, die zwei oder drei Fluoratome enthalten (bei einem möglichen Molekulargewicht von evtl. mehreren 100 dalton) die gleichen (umwelt-) toxikologischen Eigenschaften besitzen wie beispielsweise eine Perfluorooctansäure, deren Verwendung zu Recht bereits heute beschränkt ist.

Generell wird zu klären sein, ob Eigenschaften einzelner Moleküle in dem jetzt geplanten Umfang zu einem Verbot einer willkürlich definierten Substanzgruppe führen dürfen. Wir befürchten, dass im Falle eines Vollzugs des Restriction Proposals für lange Jahre Rechtsunsicherheit wegen laufender Klageverfahren besteht. Gerade solche Rechtsunsicherheit ist für Unternehmen mittlerer Größe eine Gefahr, da sie nicht wie multinationale Konzerne Produktionsverlagerungen in das EU-Ausland vornehmen können und ggf. nach Klärung wieder zurückholen. Hier wird auf die aktuelle Rechtsunsicherheit bei der Verwendung von Titandioxid in Arzneimitteln verwiesen.

Es ist außerdem sicherzustellen, dass bereits bestehende Verordnungen und Regelungen beachtet werden, um eine Überregulierung auszuschließen. So regelt die bestehende europäische F-Gase-Verordnung (517/2014) HFKW bereits umfassend. Aktuell befindet sich diese Verordnung in Revision. Damit wird sichergestellt werden, dass HFKW 134a und HFC 227ea (im Einklang mit der Kigali-Änderung des Montrealer Protokolls) schrittweise heruntergefahren werden. Derzeit befinden sich zwei Treibmittel der nächsten Generation in der Entwicklung: HFC 152a und HFO 1234ze. HFC 152a ist nicht Gegenstand der PFAS-Konsultation. Es ist wichtig, dass alle PFAS-Beschränkungen mit der F-Gase-Verordnung kohärent sind.

Forderungen des BPI: Anpassung des Beschränkungsvorschlags

Zur Wahrung der Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln und stoffgebundenen Medizinprodukten aus europäischer Produktion und Herstellung, sollten für die oben nachfolgenden Verwendungen gezielt unbefristete Ausnahmeregelungen von der Beschränkung vorgesehen werden:

- **Für den Fall, dass polymere PFAS aufgrund ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit nicht generell aus dem Restriction Proposal gestrichen werden, sollten PFAS-haltige Anlagenteile in Industrieanlagen inklusive der dafür nötigen Lieferkette ausgenommen werden**
Pharmazeutische Produktionsanlagen enthalten unzählige PFAS-haltige Komponenten (Ersatzteile, Verschleißteile, Gebrauchtteile), die aus o. g Gründen nicht einfach ausgetauscht werden können. Es müssen daher zwingend unbefristete Ausnahmeregelungen für alle PFAS-haltigen Komponenten in pharmazeutischen Produktionsanlagen implementiert werden.
- **Verbrauchsmaterialien für die Herstellung von Arzneimitteln**
Für die Produktion von Arzneimitteln werden u.a. verschiedenste Verbrauchsmaterialien benötigt (z.B. Sterilfilter). Diese werden aktuell auch in Europa hergestellt. Es müssen daher zwingend unbefristete Ausnahmeregelungen für alle PFAS-haltigen Verbrauchsmaterialien implementiert werden, die für die Herstellung von Arzneimitteln obligatorisch sind. Dies dient auch der Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit industrieller Anlagen.
- **Vor- und Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln**
Die im Beschränkungsvorschlag vorgeschlagenen unbefristeten Ausnahmeregelungen beziehen sich auf die Wirkstoffe selbst und umfassen nicht deren Herstellungsprozess. Es müssen daher zwingend Ausnahmeregelungen für alle PFAS-haltigen Substanzen, deren Zwischenprodukte und Prozesshilfsmittel, die im Herstellungsprozess von Arzneimitteln benötigt werden, implementiert werden.
- **Hilfsstoffe als Bestandteile von Arzneimitteln und Kombinationsprodukten**
In einigen Arzneimitteln oder Kombinationsprodukten zählen PFAS-haltige Beschichtungen zu den Hilfsstoffen als Bestandteil des Arzneimittels oder Kombinationsproduktes selbst, auch wenn diese teilweise vor Anwendung wieder entfernt werden (z.B. Schutzfolien bei transdermalen Systemen). Ebenfalls werden PFAS-haltige Beschichtungen in primären Packmitteln eingesetzt. Es müssen daher zwingend unbefristete Ausnahmeregelungen für alle PFAS-haltigen Komponenten in pharmazeutischen Produkten oder deren primären Verpackung implementiert werden. Es muss bei Ausnahmeregelungen ausreichend Zeit eingeräumt werden. Denn, wenn die Notwendigkeit einer Ausnahmeregelung zwar gesehen, dann aber in einem zeitlich unzureichenden Maß definiert wird, kann das Ziel der Sicherstellung der Patientenversorgung nicht erreicht werden. Für die Entwicklung von Ersatzprodukten brauchen Unternehmen ausreichend Zeit, dies schließt die Zulassung durch die Arzneimittelbehörden und die nahtlose und sichere Umstellung in der Patientenversorgung mit ein.