

# **Richtlinie**

**zur**

**Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten  
in Bezug auf ihre gesundheitliche Auswirkung  
im Vergleich zu Zigaretten anhand von  
Emissionsmesswerten und toxikologischen  
Studien**

## 1. Rechtlicher Rahmen

Gemäß § 10a TNRSOG ist für das Inverkehrbringen von neuartigen Tabakerzeugnissen eine Zulassung vom Bundesministerium für Gesundheit erforderlich. Das Büro für Tabakkoordination ist im Rahmen dieses Zulassungsverfahrens die Bewertungsstelle (NTZulV).

Im Auftrag des BMSGPK hat das Büro für Tabakkoordination in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Risikobewertung eine Strategie zur Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten (neuartige Tabakerzeugnisse) in Bezug auf ihre gesundheitlichen Auswirkungen im Vergleich zu Zigaretten entwickelt.

Basierend auf § 3 Abs. 2 Z 1 NTZulV wurde diese Richtlinie zur Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten erstellt.

Gemäß § 10a Abs. 4 TNRSOG ist die Zulassung zu erteilen, wenn den jeweils geltenden Vorschriften für das betroffene neuartige Tabakerzeugnis entsprochen wird. Sollten mit einem Antrag auf Zulassung mehrere Varianten eines Produktes zur Zulassung beantragt werden, gilt daher jede Variante als gesondert zuzulassendes Produkt.

Das Wort „verfügbar“ in § 10a Abs. 2 Z 3 bis 5 TNRSOG ist (auch) iHa. § 10a Abs. 3, 2. Satz TNRSOG, dahingehend zu verstehen, dass darunter nicht die zufällig im Besitz des jeweiligen Antragstellers befindlichen Studien gemeint sein können, sondern all die Studien, welche nach dem Stand der Technik zur jeweiligen Sachverhaltsfrage in Auftrag gegeben werden können/müssen und für die Beurteilung der Zulassungsfähigkeit notwendig sind. Die gemäß § 10a Abs. 2 Z 3 bis 5 TNRSOG beizubringenden Unterlagen haben somit in Umfang und Qualität, zumindest den Anforderungen der Richtlinien gemäß § 3 Abs. 2 Z 1 und 3 NTZulV zu entsprechen, um eine Prüfung und Beurteilung unter Anwendung von dem Stand der Technik entsprechenden wissenschaftlichen Methoden und Kriterien zu ermöglichen.

Im Interesse der Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit und des Verbraucherschutzes ist eine Zulassung nur dann zu erteilen, wenn im Rahmen der fachlichen Beurteilung keinerlei Hinweise gefunden werden, dass das zulassungsgegenständliche Produkt schädlichere Auswirkungen entfalten könnte, als das zum Vergleich herangezogene Produkt.

**Voraussetzung für eine Zulassung ist folglich, dass die in Punkt 5 dieser Richtlinie genannten Informationen/Daten**

- **für jedes einzelne antragsgegenständliche Produkt**
- **in vollem Umfang der Bewertungsstelle übermittelt werden und**
- **keinen Hinweis geben, dass das zulassungsgegenständliche Produkt schädlichere Auswirkungen entfalten könnte, als das zum Vergleich herangezogene Produkt.**

## 2. Tabakerhitzungsprodukte

sind neuartige Tabakerzeugnisse, die mit einem Gerät erhitzt werden, um Emissionen, die Nikotin und andere Chemikalien enthalten, zu erzeugen, welche durch Inhalation konsumiert werden.

## 3. Strategie zur Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten

Der AGES ist keine Strategie zur Bewertung gesundheitlicher Auswirkungen von Tabakerhitzungsprodukten bekannt, die zuvor von anderen kompetenten Bewertungsstellen oder anderen wissenschaftlichen Gremien empfohlen oder verfolgt wurde.

Daher wurde nach Stand von Wissenschaft und Technik im Auftrag des BMSGPK von der AGES eine entsprechende eigene interne Strategie entwickelt, um gesundheitliche Auswirkungen von Tabakerhitzungsprodukten mit jenen von Zigaretten zu vergleichen.

Aus toxikologischer Sicht ist vor allem der Aufnahmeweg von Schadstoffen, also etwa durch Verschlucken, über die Haut oder eben über Inhalation, ein entscheidender Faktor für gesundheitliche Auswirkungen dieser Schadstoffe.

Nachdem beim Konsum von Tabakerhitzungsprodukten, ähnlich wie bei Zigaretten, ein nikotinhaltiges Aerosol inhaliert wird, erscheint auch aus toxikologischer Sicht der Vergleich mit Zigaretten sinnvoll.

## 4. Gesundheitsschädliche Wirkungen von Zigaretten und zu erwartende Datenlage bezüglich gesundheitlicher Wirkungen von Tabakerhitzungsprodukten

Rauchen schädigt nahezu jedes Organ und verursacht unter anderem Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische obstruktive Lungenerkrankungen sowie andere Lungenerkrankungen und Diabetes. Außerdem erhöht es das Risiko für eine Reihe weiterer Erkrankungen wie Tuberkulose, spezifischen Augenerkrankungen, immunologischen Erkrankungen inklusive rheumatoider Arthritis (CDC , DKFZ).

Einige Erkrankungen treten erst nach jahre- oder jahrzehntelangem Konsum von Zigaretten auf, wie beispielsweise die Entstehung verschiedenster Krebserkrankungen.

Diese Langzeiteffekte im Menschen lassen sich nur durch Langzeitstudien nachweisen. Um für Tabakerhitzungsprodukte ähnliche Langzeiteffekte im Menschen zu prüfen, bedürfte es somit Langzeitstudien. Nachdem es sich bei Tabakerhitzungsprodukten jedoch um Produkte handelt, die, wenn überhaupt, erst seit sehr kurzer Zeit konsumiert werden, stehen solche Studien zur Beurteilung gesundheitlicher Wirkungen üblicherweise nicht zur Verfügung.

Langzeiteffekte können auch in Tierversuchen erforscht werden, die in weiterer Folge Hinweise darauf geben, ob ähnliche Effekte auch beim Menschen möglich sind. Tierversuche zu den Langzeiteffekten von Tabakerhitzungsprodukten wären eine mögliche Informationsquelle, um gesundheitliche Wirkungen der Produkte abzuschätzen zu können. Im Sinne des Tierwohls und der Europäischen Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, wird jedoch die Meinung vertreten, dass Versuche zu Tabakerhitzungsprodukten an Tieren möglichst vermieden werden sollten. Für eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten sollte daher davon ausgegangen werden, dass keine Tierversuchsstudien zur Verfügung stehen.

Folglich ist damit zu rechnen, dass eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten nur sehr eingeschränkt und nur auf Basis von *in vitro* toxikologischen Studien beziehungsweise chemisch/analytischen Daten zu spezifischen Produkteigenschaften erfolgen kann.

**Diesbezüglich wird festgehalten, dass somit keine umfassende Beurteilung gesundheitlicher Auswirkungen der Tabakerhitzungsprodukte möglich ist. Jegliche Langzeiteffekte oder Effekte, die *in vitro* toxikologisch nicht messbar sind, können nicht bewertet werden.**

## 5. Mindestmaß an Information zur gesundheitlichen Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten

Um sich auf die Aussagekraft der Daten verlassen zu können, sollen international anerkannte Testverfahren als Basis für eine gesundheitliche Beurteilung der Tabakerhitzungsprodukte herangezogen werden. Zusätzlich soll sichergestellt sein, dass die als Beurteilungsgrundlage dienenden Tests auch ordnungsgemäß und in einem statistisch aussagekräftigen Umfang durchgeführt wurden.

Folgende Informationen sollten aus Sicht der AGES für eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten jedenfalls herangezogen werden:

### A. Emissionsmesswerte

- von Parametern/Substanzen entsprechend der WHO Prioritätenliste
- weitere Informationen zu Emissionen, die aufgrund spezifischer Produktdesigns oder bestimmter Inhaltstoffe für eine gesundheitliche Bewertung entscheidend sind. Diese sind den jeweiligen Produktgegebenheiten anzupassen. Beispielsweise müssen bei Tabakerhitzungsprodukten, welche Komponenten mit Metallen (beispielsweise eine Ummantelung aus Aluminium) enthalten, oder die bei Verwendung mit metallischen Komponenten (beispielsweise einem Erhitzungsplättchen) in Berührung kommen, Emissionen der entsprechenden Metalle durch die Erzeugnisse ebenfalls berücksichtigt werden.

### B. *in vitro* toxikologische Studien

- Zytotoxizitätstest
- Bakterieller Rückmutationstest
- Genmutationstest oder Chromosomenaberrationstest in Säugerzellen

Es wird ausdrücklich festgehalten, dass eine Bewertung auf Basis dieser Daten keinesfalls eine umfassende Beurteilung gesundheitlicher Auswirkungen der Erzeugnisse darstellt. Die Daten/Studien gemäß der Punkte A und B bieten lediglich Aussagen betreffend der gemessenen Endpunkte und es können keine weitergreifenden Schlüsse zu Emissionen und Toxizität der Tabakerhitzungsprodukte getroffen werden.

Langzeitfolgen des Konsums der Erzeugnisse können nicht abgeschätzt werden. Selbst wenn die Informationen gemäß der Punkte A und B auf geringere Toxizität der Tabakerhitzungsprodukte im Vergleich zu Zigaretten hinweisen, ist dadurch nicht ausgeschlossen, dass trotz alledem ähnliche gesundheitsschädliche Wirkungen, wie von Zigaretten, auch von Tabakerhitzungsprodukten ausgehen. Ebenso können potentielle andere, noch unbekanntes gesundheitliche Folgen des Konsums der Tabakerhitzungsprodukte nicht abgeschätzt und daher nicht ausgeschlossen werden.

## 5.1 Ausführliche Auflistung der benötigten Daten als Beurteilungsgrundlage

### A) Emissionen

Die Probenahme der Tabakerhitzungsprodukte hat entsprechend der aktuell gültigen ISO-Norm 8243 zu einem bestimmten Zeitpunkt in allen Fabriken zu erfolgen. Der Datensatz hat zumindest aus 5 verschiedenen Chargen zu bestehen.

→ Detaillierte Informationen zur durchgeführten Probenziehung (Ort, Zeitpunkt, Probenanzahl, Chargennummern) sind zur Verfügung zu stellen.

Der zu übermittelnde Datensatz hat Emissionsmesswerte zu den in Liste A genannten Parametern des einzelnen Produktes vergleichend zu den Emissionsmesswerten dieser Parameter der Referenzzigarette 3R4F (oder 1R6F) wie folgt zu enthalten:

- als tatsächliche Werte der Emissionen pro Stick
- als Werte bezogen auf den Nikotingehalt in den Emissionen

Für beide Einheiten der Werte (pro Stick und pro mg Nikotin in den Emissionen) sind mindestens folgende Informationen anzugeben:

- Mittelwert
- Standardabweichung

- Anzahl der Chargen/Proben des Produktes, die unabhängig voneinander gemessen wurden (n)
- Vergleichende Darstellung der Werte des Produktes und der Standardzigarette 3R4F (oder 1R6F) hinsichtlich der REDUKTION bzw. ERHÖHUNG von Emissionen einzelner Parameter in %, inklusive statistische Auswertungen dieser.
- Bestimmungsgrenze für jeden einzelnen Parameter (nur bei Werten pro Stick)

**Liste A:** Mindestumfang der benötigten Parameter der Emissionsmessungen für die gesundheitliche Bewertung eines Tabakerhitzungsproduktes.

<u>Alkaloide</u>	Nikotin
<u>Aldehyde</u>	Acetaldehyd
	Acrolein
	Butyraldehyd
	Crotonaldehyd
	Formaldehyd
	Propionaldehyd
<u>Aromatische Amine</u>	1-Aminonaphthalen
	2-Aminonaphthalen
	3-Aminobiphenyl
	4-Aminobiphenyl
<u>Kohlenwasserstoffe</u>	1,3-Butadien
	Benzen
	Isopren
	Toluen
<u>PAK</u>	Benzo[a]pyren
<u>TSNA</u>	N'-Nitrosoornicotin (NNN)
	Nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK)
	N- Nitrosoanabasin (NAB)
	N- Nitrosoanatabin (NAT)
<u>Phenole</u>	Catechol
	m-Cresol
	p-Cresol
	o-Cresol
	Phenol
	Hydroquinon
	Resorcinol

<u>andere organische Verbindungen</u>	Aceton
	Acrylonitril
	Quinolin
	Pyridin
<u>Metalle und Halbmetalle</u>	Arsen
	Cadmium
	Blei
	Quecksilber
	produktspezifische Metalle <sup>1)</sup>
<u>Andere</u>	Ammoniak
	CO
	Cyanwasserstoff
	Stickstoffmonoxid
	Stickstoffdioxid
	"Teer" (nicotine-free dry particulate matter, NFDPM) <sup>2)</sup>
	produktspezifische Emissionen <sup>3)</sup>

- 1) nicht in WHO Prioritätenliste enthalten. Bei Produkten, welche Komponenten mit Metallen (beispielsweise eine Ummantelung aus Aluminium) enthalten oder die bei Verwendung mit metallischen Komponenten (beispielsweise einem Erhitzungsplättchen) in Berührung kommen. Emissionsmessungen zu allen enthaltenen Metallen werden für eine gesundheitliche Bewertung benötigt.
- 2) nicht in WHO Prioritätenliste enthalten. Gemäß §10a Abs. 2 Z 2 iVm § 8 TNRSG sind Emissionsmessungen zu Teer, Nikotin und Kohlenmonoxid zu übermitteln.
- 3) nicht in WHO Prioritätenliste enthalten. Emissionen, die aufgrund spezifischer Produktdesigns oder bestimmter Inhaltsstoffe für eine gesundheitliche Bewertung entscheidend sind, werden benötigt.

## B) *in vitro* toxikologische Studien

- B1) *in vitro* Zytotoxizitätstests (entsprechend der Health Canada Richtlinie T - 502 (HC 2004b))
- B2) Bakterielle Rückmutationstests (entsprechend der OECD Richtlinie 471 und der Health Canada Richtlinie T-501 (HC 2004a, OECD 2020))
- B3) *in vitro* Genmutationstests oder Chromosomenaberrationstests an Säugerzellen (entsprechend der Richtlinien OECD 476; OECD 490; OECD 487 und der Health Canada Richtlinie T-503 in Bezug auf die Probennahme (HC 2004c, OECD 2016a, OECD 2016c, OECD 2016b))



Folgende Kriterien müssen für die oben genannten toxikologischen Studien erfüllt sein, damit sie für eine gesundheitliche Bewertung herangezogen werden können:

- Die Tests wurden unter Einhaltung von GLP und entsprechend international anerkannten Richtlinien durchgeführt (beispielsweise entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, OECD Richtlinien etc.).
- Die Tests wurden für jedes zulassungsgegenständliche Produkt sowie für die Referenzzigarette 3R4F (oder 1R6F) durchgeführt.
- Die Tests wurden jeweils in mehreren technischen und biologischen Replikaten durchgeführt um valide statistische Auswertungen zu ermöglichen (bspw. sind für *in vitro* Zytotoxizitätstests jeweils mindestens 5 unabhängige biologische Replikate für jedes einzelne Produkt durchzuführen).
- Vollständige Studienberichte stehen zur Verfügung die eine Überprüfung der Konformität mit den entsprechenden Richtlinien ermöglichen.
- Die Studienberichte enthalten die Resultate sowie, dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende statistische Analysen dieser.
- Die Studienberichte enthalten statistische Vergleiche der relevanten Werte jedes einzelnen Produktes mit jenen der Referenzzigarette.

## 6. Erläuterungen zu den Beurteilungsgrundlagen

Die gesundheitsschädigenden Wirkungen von Zigaretten ergeben sich durch die Inhalation von Emissionen, die hochgiftige Substanzen enthalten. Einige dieser Substanzen haben mutagene (im Erbgut Mutationen auslösende) Wirkungen. Das Auftreten von Mutationen im Erbgut (Gene) von Zellen ist die Voraussetzung für die Entstehung von Krebs. Mutagene Substanzen gelten als krebserregend. Aufgrund dieser mutagenen Substanzen im Tabakrauch ist Rauchen krebserregend.

Auch ohne Human- oder Tierstudien ist es möglich, Eigenschaften der Emissionen, einschließlich einer ersten Einschätzung der Giftigkeit und potentiellen mutagenen Wirkungen, durch chemisch-analytische Verfahren sowie *in vitro* Toxizitätstests abzubilden.

Um gesundheitliche Auswirkungen von Tabakerhitzungsprodukten mit jenen von herkömmlichen Zigaretten vergleichen zu können, ist es entscheidend zu wissen:

- A. ...welche Substanzen in den Emissionen von Tabakerhitzungsprodukten vorhanden sind, bzw. in welchen Mengen diese im Vergleich zu Emissionen herkömmlicher Zigaretten zu finden sind. (siehe 6.1)
- B. ... welche *in vitro* toxischen Wirkungen die Emissionen Tabakerhitzungsprodukten zeigen und wie diese im Vergleich zu den toxischen Wirkungen der Emissionen von herkömmlichen Zigaretten zu bewerten sind. (siehe 6.2)

## 6.1 Emissionen

### Empfehlung der WHO zu Emissionsdaten

Die WHO hat eine Prioritätenliste mit giftigen Substanzen veröffentlicht. Diese Substanzen sind prinzipiell in Tabakrauch zu finden. Aufgrund ihrer Giftigkeit empfiehlt die WHO, die Substanzen in der Liste prioritär zu testen und zu regulieren. Prioritär deshalb, da noch eine Vielzahl anderer Giftstoffe in Tabakrauch vorkommen. ((WHO 2019) Seite 170; Table 8.2. Emissions of combusted tobacco products considered and evaluated for inclusion in the lists of priorities for testing, reporting and regulation).

Diese Liste wird als geeignetes Mindestmaß an Substanzen in Emissionen erachtet, die jedenfalls für eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten herangezogen werden sollten. Diese Werte können dann mit Werten herkömmlicher Zigaretten verglichen werden. Wünschenswert wären jedenfalls neben den durch die – WHO gelisteten Substanzen noch umfangreichere Daten zu Emissionen von Tabakerhitzungsprodukten zur Verfügung zu haben.

## Weitere Emissionsdaten

Spezifische Eigenschaften der Tabakerhitzungsprodukte (z.B: Produktdesign, bestimmte Inhaltsstoffe) könnten dazu führen, dass abgesehen von den durch die WHO gelisteten Substanzen noch weitere Informationen zu Emissionen entscheidend sind, um die gesundheitlichen Wirkungen der Erzeugnisse einschätzen zu können. Welche weiteren Informationen zu Emissionen, die für eine gesundheitliche Bewertung entscheidend sind, ist von den jeweiligen Produktgegebenheiten abhängig und wäre von Fall zu Fall zu konkretisieren.

### Beispiel Aluminium

Die meisten der derzeit bekannten Tabakerhitzungsprodukte besitzen eine Aluminium-Ummantelung um den Tabakstrang. Toxikologischen Studien zufolge zeigen Aluminium Verbindungen im Tierversuch neurotoxische und embryotoxische Wirkungen sowie negative Effekte auf das männliche Fortpflanzungssystem und auf die neuronale Entwicklung von Nachkommen bei mütterlicher Exposition (EFSA 2008). Studien zu Aluminium-Stäuben am Arbeitsplatz (Schweißarbeiten) zeigten schädliche Auswirkungen auf die Lunge (Auslösen einer Lungenfibrose) und das zentrale Nervensystem (MAK-Commission 2007). Laut der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) ist die berufliche Exposition während der Aluminiumproduktion als krebserzeugend für den Menschen (Gruppe 1) eingestuft (IARC 2012).

Es ist daher aus gesundheitlichen Gründen wichtig nachzuprüfen, ob durch diese Ummantelung beim Konsum des Erzeugnisses Aluminium-Emissionen entstehen, die vom Konsumenten inhaliert werden würden. Etwaige Aluminium-Emissionen bei Tabakerhitzungsprodukten, die eine Aluminium-Ummantelung besitzen, wären mit Aluminium-Emissionen von Zigaretten zu vergleichen.

## 6.2 Toxikologische Studien

Es gibt eine Vielzahl an *in vitro* Testverfahren, die Hinweise auf toxikologische Wirkungen im Menschen geben können.

Folgende *in vitro* toxikologische Testverfahren werden von der AGES als Mindestmaß erachtet, die jedenfalls für eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukte herangezogen werden sollten. Diese Testverfahren sind in der Lage einerseits die generelle Toxizität der Emissionen abzubilden, sowie mutagene Wirkungen dieser zu zeigen.

### Zytotoxizitätstests

Diese Tests sind einfache Tests, mittels welcher die allgemeine Giftigkeit einer Substanz (oder von Emissionen) gemessen wird. Es wird quantitativ gemessen, ob die Zugabe der Substanz dazu führt, dass lebende Zellen (Teile von Körpergewebe) absterben, bzw. bei welchen Dosen der Substanz wie viele Zellen absterben (vereinfacht dargestellt). Es wird getestet, ob bzw. wie stark eine Substanz toxisch ist. Der genaue Wirkmechanismus der Substanz, der zum Absterben der Zellen führt, kann aus den Testergebnissen nicht abgeleitet werden. Es gibt verschiedenste Varianten an Zytotoxizitätstests. Der Neutralrot-Test (*Neutral Red Uptake Assay (NRU Assay)*) ist beispielsweise ein gängiger Zytotoxizitätstest (Repetto et al. 2008).

### Mutagenitätstests

Es gibt toxikologische Tests, die spezifisch zeigen können, ob Substanzen Mutationen auslösen. Ein gut etablierter Test ist der Bakterielle Rückmutationstest (AMES Test). An Bakterien wird getestet, ob eine Substanz Mutationen in Bakterien auslöst. Dieser Test zeigt, ob sogenannte Punkt-Mutationen entstehen. Für den Bakteriellen Rückmutationstest steht eine international anerkannte Richtlinie zur Verfügung (OECD Richtlinie 471). Um diesbezügliche Untersuchungen der Tabakerhitzungsprodukte in eine gesundheitliche Beurteilung miteinbeziehen zu können sollten diese entsprechend

der OECD Richtlinie 471 durchgeführt worden sein, um der Bewertungsstelle die Überprüfung die Qualität der Studien zu ermöglichen.

Da sich Bakterien jedoch biologisch von menschlichen Zellen stark unterscheiden, ist es in toxikologischen Untersuchungen üblich auch Mutationstests in Säugerzellen vorzunehmen. Zudem ist es mit den gängigen Mutationstests in Säugerzellen möglich auch andere Arten von Mutationen als Punkt-Mutationen zu erfassen. Es stehen international anerkannte Richtlinien zu verschiedenen Mutationstests in Säugerzellen zur Verfügung (OECD Richtlinien 476, 490 od. 487). Mindestens einer dieser Tests sollte jedenfalls für eine gesundheitliche Bewertung von Tabakerhitzungsprodukten herangezogen werden. Als Voraussetzung dafür sollten diese Tests entsprechend der Richtlinien (OECD Richtlinien 476, 490 od. 487, durchgeführt worden sein, um der Bewertungsstelle die Überprüfung die Qualität der Studien zu ermöglichen.

## 7. Beurteilung der Unterlagen

Die Bewertungsstelle hält in ihrem Gutachten fest, ob das zulassungsgegenständliche Produkt bei bestimmungsgemäßer Verwendung den Vorgaben des TNRSG entspricht.

Dazu erfolgt ua. eine Überprüfung der eingereichten Unterlagen

- auf Vollständigkeit, Plausibilität und Schlüssigkeit,
- ob das antragsgegenständliche Produkt unter die Definition der rauchlosen Tabakerzeugnisse oder des Rauchtobakerzeugnisses fällt,
- hinsichtlich der Kennzeichnung und des Erscheinungsbildes des Produkts, der Packung und der Außenverpackung,
- auf das Vorhandensein verbotener Zusatzstoffe,
- auf Hinweise, ob das antragsgegenständliche Produkt schädlichere Auswirkungen entfalten könnte, als eine Zigarette.

Bei der Beurteilung der in Punkt 5 dieser Richtlinie genannten Daten/Informationen kann die Bewertungsstelle nur dann zu dem Schluss kommen, dass keinerlei Hinweise auf mögliche schädlichere Auswirkungen gefunden wurden, wenn:

- jegliche Emissionsmesswerte entsprechend Punkt 5.1 A des Tabakerhitzungsproduktes statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger sind als jene der Referenzzigarette.
- jegliche *in vitro* toxikologische Studien entsprechend 5.1 B geringere Toxizität für das Tabakerhitzungsprodukt zeigen als für die Referenzzigarette.

Selbst wenn diese Kriterien erfüllt sind, schließt dies jedoch keinesfalls aus, dass andere Daten, als jene, die in dieser Richtlinie genannt werden, Hinweise darauf geben, dass das zulassungsgegenständliche Produkt schädlichere Auswirkungen entfalten könnte, als das zum Vergleich herangezogene Produkt.

## 8. Referenzen

- CDC Centers for Disease Control and Prevention  
[https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/health\\_effects/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/index.htm)
- DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum  
[https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/Gesundheitliche\\_Folgen\\_des\\_Rauchens.html](https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/Gesundheitliche_Folgen_des_Rauchens.html)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2008). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials on a request from European Commission on Safety of aluminium from dietary intake. The EFSA Journal (2008) 754, 1-34 DOI:  
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.754>
- HC (Health Canada) (2004a). Health Canada Official Method T-501. Bacterial Reverse Mutation Assay for Mainstream Tobacco Smoke, Second Edition November 1, 2004. <https://healthycanadians.gc.ca/en/open-information/tobacco/t500/bacterial>
- HC (Health Canada) (2004b). Health Canada Official Method T-502. Neutral Red Uptake Assay for Mainstream Tobacco Smoke, , Second Edition November 1, 2004. <https://healthycanadians.gc.ca/en/open-information/tobacco/t500/assay>
- HC (Health Canada) (2004c). Health Canada Official Method T-503. In Vitro Micronucleus Assay for Mainstream Tobacco Smoke, Second Edition November 1, 2004. <https://healthycanadians.gc.ca/en/open-information/tobacco/t500/micronucleus>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012). Chemical Agents and Related Occupations, Volume 100 F, A Review of Human Carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans  
<https://publications.iarc.fr/123>
- MAK-Commission (2007). Aluminium, Dusts containing aluminium as metal, aluminium oxide and aluminium hydroxide [MAK Value Documentation, 2007]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: 1-93.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2016a). Test No. 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpprt genes. <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264264809-en>
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2016b). Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264264861-en>
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2016c). Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine

Kinase Gene. <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264264908-en>

OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2020). Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264071247-en>

Repetto Guillermo, del Peso Ana and Zurita Jorge L. (2008). Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. Nature Protocols 3(7): 1125-1131 DOI: 10.1038/nprot.2008.75. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>

WHO (World Health Organisation) (2019). WHO Technical report Series 1015; WHO study group on tobacco product regulation; Report on the scientific basis of tobacco product regulation: Seventh report of a WHO study group. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329445>

## 9. Weiterführende Literatur

Charlotta Pisinger on behalf of the ERS Tobacco Control Committee - European Respiratory Society. "ERS Position Paper on Heated Tobacco Products." abgerufen am 31.5.22, <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products/>.

Kanai Makiko, Kanai Osamu, Tabuchi Takahiro and Mio Tadashi (2021). Association of heated tobacco product use with tobacco use cessation in a Japanese workplace: a prospective study. Thorax 76(6): 615 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216253. <http://thorax.bmj.com/content/76/6/615.abstract>

Riesenhuber M, Hengstenberg C, Metzler B, Eber E, Bolitschek J, Brath H, Zacharasiewicz A, Aigner K and M Neuberger (2021). Erhitzte Tabakprodukte: Empfehlungen der Initiative Ärzte gegen Raucherschäden. Journal für Kardiologie, Austrian Journal of Cardiology J Kardiol 2021; 28 (Pre-Publishing Online). <https://www.kup.at/kup/pdf/15104.pdf>

St.Helen Gideon, Jacob Iii Peyton, Nardone Natalie and Benowitz Neal L. (2018). IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. Tobacco Control 27(Suppl 1): s30 DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054321. [http://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/Suppl\\_1/s30.abstract](http://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/Suppl_1/s30.abstract)