

Ha



BUNDESMINISTERIUM
FÜR SOZIALE SICHERHEIT UND GENERATIONEN

An die
Kanzlei Schönherr Rechtsanwälte OEG
Dr. Christian Hauer
Tuchlauben 17
1014 Wien

eingelangt am:
Kauf 6. Juni '02
26. APR. 2002

Frist/Termin:
überprüft:
vorgemerkt: Sch. KAU

GZ: 921.726/13-VI/16/02

Wien, 25. April 2002

Betreff: Zulassung der Arzneyspezialität
Ukrain,
Firma Nowicky Pharma, Dipl.Ing. Dr. J. Wassyl Nowicky,
Pharmazeutische Produkte, Margaretenstr. 7, 1040 Wien

B E S C H E I D

Mit Erkenntnis des Verwaltungsgerichtshofes vom 26. Februar 1996, Zl. 95/10/0124, wurde der Bescheid des Bundesministeriums für Gesundheit und Konsumentenschutz (GZ 2.921.726/7-II/C/16b/95) mit dem der Abtrag des DDr. Nowicky vom 30. August 1986 auf Zulassung der Arzneyspezialität Ukrain abgewiesen wurde, wegen Rechtswidrigkeit infolge Verletzung von Verfahrensvorschriften aufgehoben.

Im fortgesetzten Verfahren ergeht über den Antrag von Herrn DDr. Nowicky vom 30. August 1986, zuletzt modifiziert hinsichtlich der relevanten Anwendungsgebiete mit Schreiben vom 7. Dezember 2000, sowie über den Antrag vom 5. März 2001 auf Zulassung von Ukrain als Arzneyspezialität unter der Auflage „nach Versagen als Standardtherapie“ nachfolgender Spruch:

S P R U C H

Der Bundesminister für soziale Sicherheit und Generationen weist

- 1) den Antrag vom 30. August 1986 in der Fassung des Schreibens vom 7. Dezember 2000 auf Zulassung der Arzneyspezialität Ukrain für die beantragten Indikationen (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, maligne Tumore, die auf andere Therapien nicht ansprechen und präoperative



Anwendung zur Kennzeichnung des Tumors) gemäß § 22 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch BGBl. I. Nr. 33/2002, (AMG) ab;

- 2) den Antrag vom 5. März 2001 auf Zulassung von UKRAIN als Arzneispezialität unter der Auflage „nach Versagen als Standardtherapie“ gemäß § 22 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 33/2002, (AMG) ab.

BEGRÜNDUNG

Im folgenden wird der Verfahrensablauf dokumentiert:

Noch vor der Aufhebung des negativen Bescheides vom 2. Juni 1995 durch den Verwaltungsgerichtshof am 26. Februar 1996 wurden seitens des Antragstellers im Juli 1995 neuerliche Zulassungsunterlagen der zuständigen Abteilung des Bundesministeriums für Gesundheit und Konsumentenschutz vorgelegt. Im fortgesetzten Verfahren wurden die entsprechenden Experten des Bundesministeriums für Gesundheit und Konsumentenschutz beauftragt, diese Unterlagen zu bewerten. Bezüglich der zu bewertenden Indikationsgebiete musste auf eine am 9. November 1989 vorgelegte Fachinformation (Stand 7. November 1998) zurückgegriffen werden, da keine neue Version der Fachinformation seitens des Antragstellers vorgelegt wurde. Als Indikationsgebiete wurden beantragt: „Maligne Neoplasien mit oder ohne primärer oder sekundärer immundefizienter Symptomatik. Speziell bei Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, kleinzelligen Lungenkarzinomen, malignen Melanomen, malignen Prozessen des lympho- und leukoplastischen Apparates. Es empfiehlt sich, das Präparat auch bei Präkanzerosen einzusetzen.“

In der Stellungnahme der Bundesstaatlichen Anstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen vom 31. Mai 1996 sprach sich der Sachverständige gegen eine Zulassung von Ukrain aus, da der Wirksamkeitsnachweis nach dem Stand des Wissens von Ukrain nicht erbracht wurde. (Stellungnahme vom 31. Mai 1996 – Anlage 1)

Die mit 12. Juni 1996 vorgelegte Stellungnahme der Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen war ebenfalls negativ aufgrund der groben Mangelhaftigkeit der vorliegenden pharmazeutischen Daten. (Stellungnahme vom 12. Juni 1996 – Anlage 2)

Der Antragsteller wurde am 6. August 1996 vom Inhalt dieser Stellungnahmen informiert. Mit 29. August 1996 hat Herr Dr. Nowicky, vertreten durch RA Dr. Michael Graff, eine Gegenäußerung zu den beiden obgenannten Gutachten vorgelegt.

Wie in diesem Schriftsatz vom 29. August 1996 angekündigt, wurde seitens des Antragstellers am 24. Oktober 1996 ein pharmakologisches Privatgutachten von Dr. Walter Knapp vorgelegt.

Da im Erkenntnis des Verwaltungsgerichtshofes vom 26. Februar 1996 festgestellt wurde, das Bundesministerium hätte zusätzlich andere externe – unbefangene – Gutachter zur Bewertung heranzuziehen, wurde als externer Gutachter Herr Prof. Dr. Unger vorgeschlagen. Dieser externe Gutachter wurde von DDr. Nowicky am 5. November 1996 als befangen abgelehnt.

Mit Schreiben vom 16. Mai 1997 legte der Antragsteller, wie bereits im Schreiben vom 24. Oktober 1996 angekündigt, zwei weitere Privatgutachten vor. Weiters legte der Antragsteller eine Zusammenstellung aller Publikationen über Ukrain von 1983 bis 1996 und einen Erfahrungsbericht von Ärzten, Wissenschaftern und Patienten über die Arzneispezialität Ukrain vor. Mit 17. Juli 1997 und 23. Juli 1997 wurden seitens des Antragstellers weitere Unterlagen im Zusammenhang mit dem Zulassungsantrag Ukrain vorgelegt.

Zur Begutachtung dieser mit 16. Mai 1997, 17. Juli 1997 und 23. Juli 1997 vorgelegten Unterlagen wurde Herr Univ. Prof. Dr. Hans-Georg Eichler, Vorstand des Institutes für Klinische Pharmakologie der Universität Wien, als Sachverständiger zur Frage herangezogen, ob die Wirksamkeit von Ukrain im Sinne des § 22 Abs. 1 Z. 8 Arzneimittelgesetz gegeben ist.

Am 29. August 1997 wurde Herr Univ. Prof. Dr. Hans-Georg Eichler als nichtamtlicher Sachverständiger bestellt und zur Überprüfung der Wirksamkeit von Ukrain beauftragt, nachdem seitens Herrn DDr. Nowicky diesbezüglich kein Einwand erhoben wurde.

In der Stellungnahme von Herrn Univ. Prof. Dr. Hans-Georg Eichler vom 25. November 1997 (Anlage 3) wird eindeutig festgehalten, dass zu diesem Zeitpunkt keine einzige Unterlage vorlag, welche dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechend und glaubwürdig einen Patientennutzen durch Ukrain belegt. Der Einsatz von Ukrain als Therapeutikum außerhalb von geplanten, kontrollierten klinischen Prüfungen sei nach dem Stand der Wissenschaft nicht gerechtfertigt.

Am 31. Oktober 1997 beauftragte das Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales die Bundesanstalt für chemisch-pharmazeutische Untersuchungen, die seitens des Antragstellers neu vorgelegten Unterlagen zu bewerten. In dem Gutachten der Bundesanstalt für chemisch-pharmazeutische Untersuchungen vom 8. Jänner 1998 wird festgehalten, dass der seitens des Antragstellers definierte Wirkstoff Ukrain (Komplex) überhaupt nicht existiert. Im Endprodukt konnten alle Synthesausgangsprodukte (Chelidoniumalkaloide) unverändert nachgewiesen werden; der Reaktionspartner Thio-Tepa liegt in polymerer Form vor. (Anlage 4)

Mit Schreiben des Bundesministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales vom 5. März 1998 wurden dem Antragsteller, vertreten durch Rechtsanwalt Dr. Michael Graff, diese beiden obgenannten Stellungnahmen von Univ. Prof. Dr. Hans-Georg Eichler vom 25. November 1997 und von der Bundesanstalt für chemisch-pharmazeutische Untersuchungen vom 8. Jänner 1998 übermittelt, unter dem Hinweis der Möglichkeit gemäß § 45 Abs. 3 AVG innerhalb von zwei Monaten nach Erhalt dieses Schreibens eine Stellungnahme abzugeben.

Mit Schreiben vom 11. Mai 1998 legte der Antragsteller, vertreten durch RA Dr. Michael Graff, eine Kommentierung von Dr. Biog. Dr. Eick zum Sachverständigen Gutachten von Univ. Prof. Dr. Eichler vor. Zusätzlich wurden mit Schreiben vom 16. Juni 1998 weitere Unterlagen – ein klinischer Expert report zu Ukrain vom 30. April 1998 sowie eine Synopsis der wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekte der pharmazeutischen Substanz Ukrain vom 26. März 1998 vorgelegt.

Am 22. Juni 1998 wurde der externe Sachverständige Univ. Prof. Dr. Hans-Georg Eichler beauftragt, diese neuerlich vorgelegten obgenannten Unterlagen zu bewerten. Am 13. August 1998 wurde das Zusatzgutachten – Ukrain von Prof. Eichler dem Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales vorgelegt (Anlage 5). In der Zusammenfassung dieser Stellungnahme von Prof. Eichler wird darauf hingewiesen, dass die neu übermittelten Unterlagen keine neuen Daten zu Ukrain beinhalten, sondern lediglich eine kommentierende Zusammenfassung der bereits vorgelegten Unterlagen und somit in seinem Gutachten vom 25. November 1997 bereits kommentiert wurden. Es lag nach wie vor keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Ukrain vor. Da sich aus den neu vorgelegten Dokumenten keine neuen Gesichtspunkte ergaben, wurde die diesbezügliche Stellungnahme dem Antragsteller nicht mehr neuerlich zur Kenntnis gebracht.

In weiterer Folge fanden am 16. April 1999 und am 4. Mai 1999 mündliche Besprechungen zwischen dem Antragsteller DDr. Nowicky und dem Mitarbeiter des Bundesministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales (Univ. Doz. Dr. Pittner) statt.

Mit Schreiben vom 12. Mai 1999 wurden dem Ministerium über RA Dr. Michael Graff mitgeteilt, dass der Antrag auf eine eingeschränkte Zulassung von Ukrain „zur Bekämpfung des kolorektalen Karzinoms“ gestellt wird. Zur Untermauerung dieses Vorbringens wurden wiederum Unterlagen vorgelegt.

Am 19. Mai 1999 besprach DDr. Nowicky mit einem Mitarbeiter des Bundesministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales (Univ. Doz. Dr. Pittner) persönlich einen Studienplan bezüglich einer klinischen Prüfung, die in Moskau durchgeführt werden soll, jedoch mit dem Ziel, die Indikation „Lungenzellkarzinom“ zu belegen. DDr. Nowicky wurde darauf hingewiesen, dass es sich hierbei um eine neue Indikation handelt, die völlig unabhängig von der am 18. Mai 1999 persönlich mit ihm besprochenen, bzw. mit Schreiben vom 12. Mai 1999 durch RA Dr. Michael Graff beantragten Indikation „Kolorektales Karzinom“ ist.

Am 24. Februar 2000 wurde der Mitarbeiter des Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Herr Univ. Doz. Dr. Pittner, vom neuen RA Dr. Ronald Rast unter Bezug auf eine Besprechung vom 4. Februar 2000 ersucht, in Form einer Checkliste bekanntzugeben, welche Unterlagen aus seiner Sicht noch für den präklinischen Bereich beizubringen sind.

Weiters erging am 24. Februar 2000 ein Schreiben von RA Dr. Ronald Rast zu Händen Herrn Gruppenleiter Dr. Jentzsch, in dem ebenfalls Bezug auf die Besprechung vom 4. Februar 2000 genommen wurde, in der auch vereinbart worden sei, eine Checkliste bezüglich der chem.-pharmazeutischen Mängel zu erstellen, mit der Mitteilung, dass dieses Ersuchen bezüglich einer aktuellen allgemeinen Checkliste für die pharmazeutischen Daten bereits direkt am 10. Februar 2000 an

Herrn Dr. Mayrhofer (Abteilungsleiter des Bundesinstitutes für Arzneimittel) gerichtet wurde.



In einem Informationsschreiben vom 6. März 2000 teilte Herr Dr. Rast bezüglich der weiteren verfahrenstechnischen Vorgangsweise im Zulassungsverfahren Ukrain mit, dass vor der Durchführung der präklinischer Untersuchungen die Ergebnisse neuer pharmazeutischer Untersuchungen abgewartet werden sollen.

Am 14. März 2000 fand ein Gespräch zwischen Frau Dr. Schuster (BMAGS) und Dr. Demel (RA Dr. Ronald Rast) statt, in dem die Möglichkeit der Erstellung einer Checkliste bezüglich der chem.-pharmazeutischen Mängel besprochen wurde. Mit Schreiben von RA Dr. Ronald Rast vom 12. April 2000 wurde diese Checkliste urgirt.

Am 17. Juli 2000 wurde seitens des BMSG der Rechtsvertretung des Antragstellers, Herrn RA Dr. Ronald Rast die geforderte Checkliste – auf Basis der bisherigen pharmazeutisch-chemischen Gutachten - sowie die beiden Sachverständigengutachten von Univ.Prof. Dr. Hans-Georg Eichler vom 25. November 1997 und vom 13. August 1998 übermittelt, mit der Aufforderung diesbezüglich bis spätestens bis 15. Jänner 2001 Stellung zu nehmen.

Bereits am 3. August 2000 wurden dem BMSG von der Firma Nowicky Pharma direkt weitere Unterlagen vorgelegt, wobei in dem Begleitschreiben von Dr. Nowicky auf das Mängelschreiben inhaltlich nicht eingegangen wurde. Es wurde von Dr. Nowicky bemängelt, dass ihm das Zusatzgutachten von Dr. Eichler vom 13. August 1998 nicht zur Kenntnis gebracht worden sei. Dieses wurde seitens des BMSG jedoch aus den bereits obgenannten Gründen dem Antragsteller nicht zur Kenntnis gebracht, da sich daraus keine neuen Gesichtspunkte ergaben. Bezüglich der beantragten Indikationsgebiete ergab sich mit dieser neuen Vorlage der Unterlagen wiederum eine Änderung. In der nunmehr vorgelegten englischsprachigen Fachinformation wurden folgende Anwendungsgebiete beantragt: „Pancreas cancer, adenocarcinomas, especially in the colorectal area, mammary, bladder, prostata, ovary, cervix, endometrium, plate epithelial carcinomas, small cell and non-small cell lung cancer, tumors in head – neck area, testicles carcinomas, sarcomas, malignant melanomas and lymphomas“. Hiermit war der Antrag vom 12. Mai 1999 von RA Dr. Michael Graff, in dem mitgeteilt wurde, dass der Antrag auf Zulassung von Ukrain einzuschränken ist, nämlich ausschließlich „zur Bekämpfung des kolorektalen Karzinoms“ hinfällig.

Am 8. August 2000 wurde durch RA Dr. Rast mitgeteilt, dass außer diesen von DDr. Nowicky am 4. August 2000 vorgelegten Unterlagen, noch eine inhaltliche Stellungnahme innerhalb der von der Behörde gesetzten Frist abgegeben wird.

Am 17. August 2000 fordert DDr. Nowicky wieder persönlich vom BMSG eine Stellungnahme zu den mit 3. August 2000 vorgelegten Unterlagen. Das Bundesministerium für Soziale Sicherheit und Generationen teilte dem Antragsteller daraufhin mit, dass der seitens des Antragstellers Bevollmächtigte Rechtsanwalt Dr. Ronald Rast mit Eingabe vom 8. August 2000 mitgeteilt hat, dass außer dem Antrag vom 3. August 2000 noch eine inhaltliche Stellungnahme abgegeben wird.



Unter Bezugnahme auf dieses Schreiben teilte der Antragsteller Dr. Nowicky am 21. August 2000 entgegen der Mitteilung seines bevollmächtigten Rechtsanwaltes Herrn Dr. Rast mit, dass keine weiteren Unterlagen und inhaltliche Stellungnahmen seitens des Antragstellers abgegeben werden.



Mit der Bewertung der seitens des Antragstellers am 3. August 2000 vorgelegten Unterlagen wurde einerseits das Bundesinstitut für Arzneimittel für die Bewertung der chemisch-pharmazeutischen Daten, andererseits Herr Univ. Doz. Dr. Pittner mit der Bewertung der nichtklinischen und klinischen Unterlagen beauftragt.

Am 2. Oktober 2000 wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel eine Stellungnahme vorgelegt nach der der Zulassungsantrag nicht befürwortet werden kann (Anlage 6). Der grundlegende, schwerwiegende Mangel der chemisch-pharmazeutischen Dokumentation besteht darin, dass für den Wirkstoff, Ukrain-Komplex, ein Strukturbeweis nicht erbracht werden konnte. Demzufolge werden auch bei den Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfungen des Wirkstoffs und des Fertigproduktes von Charge zu Charge uneinheitliche Analyseergebnisse erhalten. Es liegen keine ausreichenden Daten hinsichtlich Zusammensetzung, Herstellung, Wirkstoffdeklaration, Qualität der Bestandteile und Haltbarkeit vor. Die zur Zulassung beantragte Arzneyspezialität entspricht somit nicht der Grundanforderung an eine Arzneyspezialität wie sie im § 1 Arzneimittelgesetz definiert ist. „Arzneyspezialitäten sind Arzneimittel die im voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt werden“.

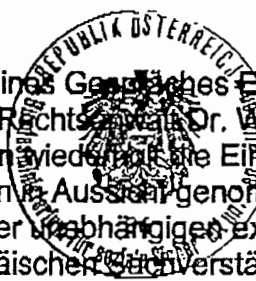
Am 9. Oktober 2000 wird das BMSG per Fax davon unterrichtet, dass der im Zulassungsverfahren berufsmäßige Parteienvertreter Dr. Rast für dieses Verfahren nicht mehr zuständig ist. Dr. Nowicky erteilte nun die Vollmacht im Zulassungsverfahren Ukrain der Kanzlei Rechtsanwalt Dr. Witt.

Am 23. Oktober 2000 wurde das pharmakologische Sachverständigengutachten von Herrn Univ. Doz. Dr. Pittner zu den Unterlagen, die am 3. August 2000 dem Bundesministerium für Soziale Sicherheit und Generationen übermittelt wurden vorgelegt. Auch dieses Gutachten bemängelt nach wie vor zu den klinischen Unterlagen, dass bis zu diesem Zeitpunkt keine einzige kontrollierte und GCP-gerechte klinische Studie zu Ukrain vorliegt (Anlage 7).

Am 15. November 2000 wurde eine Zusammenfassung dieser Gutachten dem Antragsteller über seinen neuen Rechtsanwalt Dr. Witt zur Kenntnis gebracht und er wurde aufgefordert, binnen 4 Wochen mitzuteilen, welcher Zeitraum vom Antragsteller benötigt wird um die erforderlichen noch ausstehenden Nachweise zu erbringen, bzw. einen für das weitere Zulassungsverfahren relevanten Antrag zu stellen unter Bezug auf die exakte Festlegung der Anwendungsgebiete.

Am 7. Dezember 2000 wurden von Dr. Nowicky vertreten durch Rechtsanwalt Dr. Witt eine Stellungnahme und Unterlagen zu den chemisch-pharmazeutischen Daten sowie zu den toxikologischen Daten vorgelegt. In der Stellungnahme vom 7. Dezember 2000 wurden der Antrag hinsichtlich der relevanten Anwendungsgebiete wie folgt geändert: kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, maligne Tumore, die auf andere Therapien nicht ansprechen und präoperative Anwendung zur Demarkation des Tumors.





Gemäß einer mündlichen Vereinbarung anlässlich eines Gespräches Ende Oktober 2000 im Büro des Herrn Staatssekretärs zwischen Rechtsanwalt Dr. Witt und den zuständigen Fachabteilungen des BMSG wurde nun wiederholt die Einholung von weiteren unabhängigen Sachverständigengutachten in Aussicht genommen. Dementsprechend erfolgte nunmehr die Auswahl der unabhängigen externen Sachverständigen auf Grund einer offiziellen europäischen Sachverständigenliste, die von der EMEA (European Medicinal Evaluation Agency in London) publiziert ist. Für die Begutachtung der nichtklinischen und klinischen Daten wurde Prof. DDr. Hans Winkler (Vorstand des Institutes für Pharmakologie Innsbruck) mit 15. Jänner 2001 bestellt. Mit der Begutachtung der chemisch-pharmazeutischen Daten wurde der EU-weit anerkannte Experte Dr. Jean-Louis Robert aus Luxemburg (Chairman der europäischen Qualitätsarbeitsgruppe) am 2. Februar 2001 beauftragt. Rechtsanwalt Dr. Witt wurde bezüglich der Bestellung der genannten externen Sachverständigen am 19. Februar 2001 schriftlich verständigt.

Am 6. Februar 2001 sind dem BMSG weitere Unterlagen, die chemisch-pharmazeutische Dokumentation betreffend, von RA Dr. Witt vorgelegt worden. Diese wurden Dr. Robert zusätzlich übermittelt mit der Bitte, diese bei der Gutachtenerstellung mit zu berücksichtigen.

Am 26. Februar 2001 langte im BMSG das von Herrn Prof. Winkler erstellte Gutachten vom 6. Februar 2001 ein (Anlage 8). In der Zusammenfassung dieses Gutachtens wird festgehalten, dass es aus pharmakologischer Sicht nicht akzeptabel ist, dass ein Präparat vorliegt, in dem das Vorliegen des Wirkstoffs weder chemisch-pharmazeutisch noch durch einen Bioassay definiert werden kann. Aus diesem Grunde ist die pharmakologische Wertung aller Untersuchungen mit der Unsicherheit verbunden, ob wirklich jeweils die gleiche Wirksubstanz vorgelegen hat oder untersucht wurde. Es liegen keine konsistenten Daten vor, die einen Wirkungsmechanismus für Ukrain am Menschen etablieren.

„Über die Pharmakokinetik am Menschen ist nichts bekannt. Solange keine Nachweismethode für den vermuteten Komplex vorliegt, ist dies auch nicht zu erwarten. Wechselwirkungen mit der Pharmakokinetik anderer Substanzen wurden nicht untersucht. Zur klinischen Wirksamkeit liegt keine einzige Studie vor, die diese im Sinne einer Phase III Pilot-Studie belegen würde.“

Eine größere Doppelblindstudie, die an einer anerkannten und durch Inspektion überprüfbarer Institution durchgeführt wird, ist zu fordern. Es liegen keine Daten vor, die aufgrund einer „outstanding activity“ eine solche Studie unnötig erscheinen ließen. Es liegen auch keine objektiven Daten vor, die eine Verwendung an sonst therapieresistenten Patienten/innen rechtfertigen würde. Die akute Verträglichkeit der Substanz erscheint relativ gut. Die Langzeitsicherheit ist schwer zu bewerten, weil keine Tierversuche zur chronischen Toxizität mit hohen Dosen vorliegen. Daher ist ein mögliches Risiko im klinischen Dauergebrauch schwer einzuschätzen, auch wenn die vorliegenden Daten über Routineparameter keine auffälligen Befunde ergeben haben.

Gesamtzusammenfassung des Gutachtens:
 Anmerkung: Teil II – chemisch-pharmazeutische Daten
 Teil III – präklinische Daten
 Teil IV – klinische Daten





Die vorgelegten Unterlagen waren von schlechter Qualität und Präsentation (kein einheitlicher Aufbau, Doppel- und Tripeldokumente etc.). Der Gutachter hat trotzdem versucht, nach Studium aller Unterlagen eine klare Bewertung zu finden.

Zu Teil II ist aus pharmakologischer Sicht zu bemerken, dass die mangelnde Definition und Nachweisbarkeit des „Wirkkomplexes“ und die Möglichkeit einer Instabilität eine unakzeptable Basis für Teil III und IV darstellen.

In Teil III ist nicht sichergestellt, ob beobachtete Wirkungen auf den vermuteten Komplex oder auf freie Alkaloide bzw. auch freies Thio-Tepa zurückzuführen sind. Verlässliche Schlüsse auf eine spezifische Wirkung oder einen Wirkungsmechanismus sind nicht möglich.

Es fehlen Daten zur chronischen Toxizität mit ausreichend hoher Dosierung und für die Frage einer kanzerogenen Wirkung.

Zum Teil IV fehlen verlässliche Daten zum Wirkungsmechanismus, zur Pharmakokinetik und zu Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka.

Die klinische Wirksamkeit ist nicht belegt.

Keine einzige Studie ist so durchgeführt und dokumentiert, dass sie als ausreichende Grundlage für eine Zulassung angesehen werden kann.

Eine größere Doppelblindstudie, die von einer anerkannten und überprüfbaren Institution durchgeführt wird, ist zu fordern.

Die akute Verträglichkeit der Substanz erscheint gut. Die chronische Verträglichkeit ist aufgrund der fehlenden Tierversuchsdaten nur bedingt zu bewerten.

Weder die Unterlagen zu Teil III noch zu Teil IV würden die Zulassung dieser Substanz rechtfertigen.“

Am 19. März 2001 wurden von dem Antragsteller DDr. Nowicky neuerlich Unterlagen mit dem Ersuchen um Prüfung übermittelt.

Diese Unterlagen wurden zur neuerlichen Beurteilung und Gutachtenerstellung an Herrn Prof. DDr. Hans Winkler übermittelt. Unterlagen die chemisch-pharmazeutische Dokumentation betreffend wurden Dr. Robert zur Kenntnisnahme übermittelt.

Das Zusatzgutachten von Herrn Prof. Winkler datiert mit 2. April 2001 langte im BMSG am 10. April ein (Anlage 9) und hält fest, dass die Vorlage dieser praktisch gleichen Unterlagen an der Aussage und Schlußfolgerung des ersten Gutachtens nichts ändert.

Mit 6. April 2001 wurden seitens des Antragstellers wiederum Unterlagen zum Wirkungsmechanismus von Ukrain vorgelegt. Neuerlich wurde Herr Prof. Winkler mit der Beurteilung dieser Unterlagen beauftragt. Dieses dritte Gutachten von Herrn Prof. Winkler, datiert mit 23. April 2001, hält fest, dass die neuen Unterlagen an der Bewertung nichts ändern (Anlage 10).

Mit 9. April 2001 wurde in einem Schreiben von DDr. Nowicky direkt an den Herrn Bundesminister wiederum die Ausstellung einer Amtsbestätigung gefordert. Die Ausstellung einer Amtsbestätigung ist nicht möglich, da die Firma Nowicky Pharma für ihren Betrieb in 1040 Wien, Margaretenstraße 7 keinen Antrag gemäß § 63 des Arzneimittelgesetzes (Erteilung einer Betriebsbewilligung) gestellt hat. Die Firma ist somit nicht berechtigt, Arzneimittel herzustellen, zu kontrollieren oder in Verkehr zu



bringen. In diesem Zusammenhang wird festgehalten, dass Novartis Pharma in den Antragsformblättern als Hersteller des (nicht nachgewiesenen) Wirkstoffes angeführt wird, obwohl nach wie vor keine Herstellungserlaubnis besteht. Darauf wurde der Antragsteller oftmals hingewiesen.



Am 10. April 2001 wurde seitens des chemisch-pharmazeutischen Experten Dr. Jean-Louis Robert das Gutachten datiert mit 5. April 2001 die chemisch-pharmazeutische Dokumentation betreffend vorgelegt (Anlage 11).

Die Schlußfolgerung dieses Gutachtens ergab:

„Wie schon am Anfang vermerkt, damit aus chemisch-pharmazeutischer Sicht einem Arzneimittel eine Zulassung erteilt werden kann, muß der Nachweis erbracht werden, dass das Arzneimittel zur Genüge charakterisiert ist, die vorgesehenen Prüfverfahren die Qualität gewährleisten und die Herstellung von Charge zu Charge reproduzierbar ist.

Da diese Voraussetzungen hier nicht erfüllt sind, kann aus meiner Sicht nur der Rat gegeben werden, aufgrund der vorgelegten chemisch-pharmazeutischen Unterlagen, keine Zulassung zu erteilen.

Da die Mängel bezüglich Qualität von fundamentaler Natur sind, wurde in diesem Gutachten darauf verzichtet, auf weitere einzelne Punkte detailliert einzugehen z.B. Beschreibung und analytische Validierung der Prüfverfahren, Eignung der Spezifikationen.

Eines der Hauptprobleme bei diesem Antrag liegt darin, dass der Wirkstoff ungenügend charakterisiert ist, das heißt, dass die Identität des Ukrain (Ukrain-Complexe) nicht bekannt ist. Es geht aus den Unterlagen auch nicht hervor, ob überhaupt der Versuch und wenn ja, welche Versuche unternommen wurden die Struktur des Ukrain aufzuklären oder wenigstens weitgehend zu charakterisieren. Offensichtlich sind noch weitere Versuche geplant (Schreiben Dr. G. Tittel vom 30. November 2000). Nur die Kopie eines Patentess vorzulegen kann nicht akzeptiert werden. Daraus ergibt sich auch die Schwierigkeit oder sogar die Unmöglichkeit, geeignete Prüfverfahren zu entwickeln oder zumindest den Beweis zu bringen, dass die vorgeschlagenen Prüfverfahren geeignet sind, die Qualität des Produktes zu überprüfen. Ferner geht auch aus den Unterlagen nicht hervor, wer für die Herstellung des Wirkstoffes und für die Freigabe der Ukrain-Ampullen zuständig ist.

Desweiteren sind in verschiedenen Teilen des Dossiers oder auch in der Produktinformation, unterschiedliche Spezifikationen für die gleichen Qualitätsmerkmale enthalten (zum Beispiel: pH, Gehaltsspezifikation, Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen), was den Schluß zulässt, dass bei der Entwicklung dieses Produktes kein Konzept vorlag und/oder keine Sorgfalt angewandt wurde.

Unklar ist auch ob der Hersteller der Ampullen eine gültige Herstellungserlaubnis besitzt und wer für die Freigabe der Ampullen verantwortlich ist.

Die pharmazeutische Entwicklung dieses Produktes ist vollständig zu überarbeiten, beginnend mit einer sorgfältigen Charakterisierung bzw. Strukturaufklärung des Wirkstoffes.“



Dieses Gutachten unterstützt die bisherigen fachlichen Bewertungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel.

Mit Schreiben vom 25. April 2001 lehnte DDr. Nowicky den Poststellantrag des Sachverständigen Prof. Winkler mit der Begründung ab, dass dieser einerseits zum Ressort in einem außergewöhnlichen Naheverhältnis stünde und andererseits nicht über das nötige Spezialwissen verfüge. Mit Verfahrensordnung vom 11. Mai 2001 hat das Bundesministerium für Soziale Sicherheit und Generationen dem Ablehnungsantrag mit folgender Begründung nicht stattgegeben:

Gemäß AMG § 21 entscheidet das Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen als zuständige Behörde über Anträge auf Zulassung einer Arzneyspezialität zum allgemeinen Apothekerverkehr. Die Beiziehung von Sachverständigen ist grundsätzlich immer dann notwendig, wenn die Beantwortung entscheidungsrelevanter Tatfragen besonderes Fachwissen erfordert, über das die Verwaltungsorgane selbst nicht verfügen. Die Beurteilung eines Zulassungsdossiers (Part II, III und IV) erfolgt routinemäßig durch Sachverständige.

Gemäß § 52 Abs. 2 des AVG kann, wenn Amtssachverständige nicht zur Verfügung stehen, oder es mit Rücksicht auf die Besonderheit des Falles geboten ist, die Behörde andere geeignete Personen nach entsprechender Beeidung als Sachverständige heranziehen. Die Eidesformel beinhaltet, dass die Befunde und Gutachten nach bestem Wissen und Gewissen, nach den Regeln der Wissenschaft und unparteiisch abgegeben werden. Sowohl die Amtssachverständigen als auch die externen Sachverständigen sind hinsichtlich der Gutachtenerstellung weisungsfrei. Auch erfolgen keinesfalls seitens der Behörde Vorgaben im Bezug auf den fachlichen Inhalt des zu erstellenden Gutachtens.

Herr Prof. DDr. Winkler ist in der europäischen Expertenliste als unabhängiger Gutachter angeführt; er bürgt mit seiner Unterschrift für seine vollständige Unabhängigkeit.

Mit Schreiben vom 2. Mai 2001 wurde das BMSG von der Rechtsanwaltskanzlei Dr. Witt & Partner informiert, dass die erteilte Vertretungsvollmacht vom Antragsteller widerrufen wurde.

Am 16. Mai 2001 wurden die 3 Gutachten von Herrn Prof. Winkler vom 6. Februar 2001, 6. April 2001 und 23. April 2001 sowie das Gutachten von Dr. Robert vom 5. April 2001 DDr. Nowicky direkt zur Kenntnis gebracht, da dieser zu diesem Zeitpunkt durch keinen dem BMSG bekannten Rechtsbeistand vertreten war. Das Schreiben des BMSG enthielt den Hinweis, dass gemäß § 45 Abs. 3 AVG die Möglichkeit besteht innerhalb von 3 Wochen nach Erhalt des Schreibens eine Stellungnahme zu obgenannten Gutachten abzugeben.

Seitens des Antragstellers wurde am 31. Mai 2001 eine Fristverlängerung beantragt. Diese Fristverlängerung wurde dem Antragsteller bis 2. Juli 2001 gewährt.

Mit 29. Juni 2001 wurde fristgerecht die Stellungnahme der Firma Novitsky Pharma zu den Gutachten von Prof. Winkler und Dr. Robert vorgelegt. Zur eindeutigen Abklärung der Frage, ob diese neuerlich vorgelegte Dokumentation neue Erkenntnisse bringen könnte, wurde vereinbart, wiederum eine externe Sachverständige, die zuletzt die Dokumentation im Zulassungsverfahren Ukrain

bewertet haben, nochmals mit der Beurteilung zu beauftragen. Die Beauftragung erfolgte mit 17. Juli 2001.



Ein neuerliches Ansuchen von DDr. Nowicky vom 25. Juli 2001 auf zusätzliche Fristerstreckung für die Vorlage eines Berichtes über die chronische Toxizität bis 15. August 2001 wurde seitens des BMSG mit Schreiben vom 2. August 2001 abgelehnt unter dem Hinweis, dass bereits am 18. Juni 2001 auf das Schreiben des Antragstellers vom 31. Mai 2001 eine letztgültige Fristerstreckung bis 2. Juli 2001 gewährt wurde.

Datiert mit 1. Oktober 2001 wurde dem BMSG das Gutachten von Prof. Winkler zu dem von DDr. Nowicky am 29. Juni 2001 vorgelegten Unterlagen vorgelegt (Anlage 12). Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die vorgelegten Stellungnahmen und zusätzlichen Unterlagen nichts an der ursprünglichen Bewertung ändern. Eine Arzneimittelzulassung von Ukrain könne daher nicht vertreten werden.

Mit Schreiben vom 7. November 2001 wurden dem Ministerium von der Kanzlei Schönherr Rechtsanwälte OEG, dem nunmehr bevollmächtigten Vertreter von Dr. Nowicky, Informationen übermittelt bezüglich einer an der Universität Ulm durchgeführten Studie mit Ukrain.

Am 11. Jänner 2002 langte im BMSG das Zusatzgutachten von Dr. Jean-Louis Robert datiert mit 28. Dezember 2001, zu den seitens des Antragstellers am 29. Juni 2001 neuerlich vorgelegten Unterlagen ein (Anlage 13). Auch dieses Gutachten ergab keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Bewertung des Zulassungsantrages. Die Schlußfolgerung des Gutachters lautet:

„Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die insgesamt vorgelegte chemisch-pharmazeutische Dokumentation einschließlich der Stellungnahme von Dr. Tittel aufgrund der in meinen beiden Gutachten aufgezeigten Mängel und Unstimmigkeiten als unvollständig und mangelhaft, und für die Beurteilung der Arzneispezialität als nicht ausreichend erwiesen haben. Der Nachweis dass Ukrain in seiner Qualität dem heutigen Stand der Wissenschaft entspricht, wurde somit ebenfalls nicht erbracht.“

Am 11. Jänner 2002 wurden von der Firma Nowicky Pharma vertreten durch Rechtsanwaltskanzlei Schönherr OEG Unterlagen zu der bereits obgenannten Studie, die an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde, vorgelegt. Diese Unterlagen wurden an den externen Sachverständigen Herrn Prof. Winkler mit der Bitte um erneute Beurteilung im Zulassungsverfahren Ukrain übermittelt.

Am 14. März 2002 wurde von Herrn Prof. Winkler die abschließende Beurteilung der vorgelegten Unterlagen erstellt (Anlage 14). Die Zusammenfassung dieses Gutachtens zeigt eindeutig:

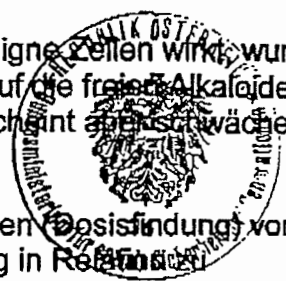
„Eine Zulassung von Ukrain kann nicht empfohlen werden.“

„Der Antrag hat sowohl für Teil III als auch Teil IV massive Mängel, es fehlen entscheidende Daten.“

Das ursprüngliche Konzept des Antrages, dass Ukrain einen neuartigen Molekülkomplex zwischen Chelidoniumalkaloiden und Tiro-Topa darstellt, ist



hinfällig. Das Konzept des Antrages, dass Ukrain nur auf maligne Zellen wirkt, wurde widerlegt. Die in vitro Wirkung auf das Zellwachstum dürfte auf die freien Alkaloide, die in Ukrain enthalten sind, zurückzuführen sein. Ukrain erscheint als schwächer wirksam als unbehandelte Alkaloide.



Es fehlen ausreichende Tierversuche mit verschiedenen Dosen (Dosisfindung) von Ukrain und unbehandelten Alkaloiden, um eine Tumorstudie in Relation zu Nebenwirkungen bewerten zu können. Es fehlen chronische Toxizitätsstudien mit ausreichender Dosierung. Die am Menschen beobachtete Lebertoxizität dieser Alkaloide wurde nicht speziell untersucht. Es ist derzeit nicht möglich festzustellen, welche Dosierung zweckmäßigerweise klinisch getestet werden soll.

Die klinischen Studien sind zum Großteil nicht verwertbar. Die zwei Studien an Pankreastumoren, die jetzt vorgelegt wurden, haben offensichtlich methodische Mängel, sodass sie eine Wirkung von Ukrain nicht belegen können.“

Da die Gutachten der externen Sachverständigen vom 1. Oktober 2001, 28. Dezember 2001 bzw. 14. März 2002 keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Bewertung des Zulassungsantrages ergaben, wurden diese nicht mehr dem Antragsteller zur Kenntnisnahme übermittelt.

Die Zulassung von Ukrain muss daher entsprechend den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes § 22 Abs. 1 verweigert werden, da sich der Antrag als unvollständig und für die Beurteilung der Arzneispezialität als nicht zureichend erwiesen hat. Die Arzneispezialität entspricht in ihrer Qualität nicht dem Stand der Wissenschaft. Die Wirksamkeit der Arzneispezialität ist nicht ausreichend nachgewiesen, weder durch klinische Studien noch durch anderes wissenschaftlich abgesichertes Erkenntnismaterial. Die klinischen Daten diese Arzneispezialität betreffend sind für die Beurteilung nicht geeignet .

Es kann daher aufgrund dieser genannten Mängel auch dem Antrag vom 5. März 2001 nicht stattgegeben werden, in dem die Zulassung der Arzneispezialität unter der Auflage „Nach Versagen der Standardtherapie“ beantragt wurde. Eine Säumnisbeschwerde in Bezug auf diesen Antrag wurde mit Beschluss des Verwaltungsgerichtshofes vom 18. Februar 2002 zurückgewiesen.

Aufgrund des aufgezeigten Sachverhaltes und der gegebenen Rechtslage war spruchgemäß zu entscheiden.

RECHTSMITTELBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid ist kein ordentliches Rechtsmittel zulässig.





Gegen diesen Bescheides kann innerhalb von sechs Wochen ab der Zustellung eine Beschwerde beim Verfassungs- bzw. Verwaltungsgerichtshof erhoben werden. Sie muss von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein.

Bei der Einbringung einer solchen Beschwerde ist eine Gebühr von 180,- € zu entrichten.

Für den Herrn Bundesminister:
Wirkamer-Höche

Für die Richtigkeit
der Ausfertigung:

