



# BUNDESMINISTERIUM

für Gesundheit und Konsumentenschutz

GZ 2.921.726/7-II/C/16b/95

A-1031 Wien, Radetzkystraße 2

Telefon: 0222/711 72

DVR: 0649856

Auskunft: Jentzsch

Klappe 4673

Betrifft: Antrag auf Zulassung  
Arzneispezialität - human  
U K R A I N

## B e s c h e i d

Am 30.8.1986, im Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz eingelangt am 11.9.1986, beantragte Dipl.Ing. Jaroslaw Wassili Nowicky, Laimgrubengasse 19/5, 1060 Wien, die Zulassung der Arzneispezialität "UKRAIN" gemäß § 13 des Arzneimittelgesetzes, BGBl. Nr. 185/1983.

## S p r u c h

Der Bundesminister für Gesundheit und Konsumentenschutz weist den Antrag auf Zulassung gem. § 22 Abs.1 Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. 185/1983, i.d.F. des Bundesgesetzes BGBl. Nr. 107/1994 ab.

## B e g r ü n d u n g

Dipl.Ing.Jaroslaw Wassili Nowicky (in der Folge: Ast) wandte sich am 28.6.1976 an Herrn Bundeskanzler mit der Bitte, daß man die von ihm entwickelten Präparate in einem staatlichen Institut prüfen möge. Diese Bitte wurde an das damalige Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz am 15.7.1976 weitergeleitet. Bei den genannten Präparaten soll es sich um neue karzinostatische Mittel, nämlich neue Salze von Alkaloidderivaten der Thiophosphorsäure gehandelt haben.

Am 27.7.1981 wandte sich der Ast an den Bundesminister für Gesundheit und Umweltschutz mit dem Ersuchen, sein Präparat Ukrain rasch registrieren zu lassen.

Er verwies auf seine "vorläufigen Ergebnisse" der Untersuchungen über die Wirksamkeit von Alkaloidderivaten aus *Chelidonium majus* L. auf das Wachstum maligner Tumore. Ukrain bewirke mindestens bei einem Drittel der Patienten eine Rückbildung von Tumorgewebe und Tochtergeschwülsten, ohne dabei eine zytotoxische Wirkung zu zeigen. Gesunde Zellen würden nicht zerstört, nur die Tumorzellen aufgelöst. Ukrain schädige keine Schleimhäute, bewirke keinen Haarausfall, zeige keinerlei Nebenwirkungen. Es gebe zwar einige Begleiterscheinungen bei Patienten, deren Tumore auf Ukrain ansprechen. Ukrain könne bei Neoplasmen der Brust, Penis, Haut, Zunge, anaplastischem Carzinom der Lunge und Melanom eingesetzt werden; über die Wirksamkeit auf andere Tumore lägen bisher noch keine sicheren Ergebnisse vor, doch empfehle er, Ukrain auch in diesen Fällen zu verabreichen. Es seien schon 60 Patienten mit Ukrain behandelt worden, 59 davon in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung; die meisten in Frankreich, einige in Jugoslawien, der Schweiz, Polen und Österreich. Der Ast berichtete über Beobachtungen an verschiedenen Patienten, denen Ukrain verabreicht worden war. Daraus schloß er, daß Ukrain das Abwehrsystem stimuliere bzw. eine Lymphozytentransformation bewirke.

Im Jahr 1981 galt für die Zulassung von Arzneyspezialitäten die Spezialitätenordnung 1947, BGBl. Nr. 99 (i.d.F.d. BGBl. Nr. 126/1952 und Nr. 399/1977), wonach gem. § 3 zum Ansuchen um Zulassung nur ein Konzessionsinhaber, Pächter oder Leiter einer inländischen öffentlichen Apotheke bzw. Inhaber einer Konzession nach § 220 oder 222 der Gewerbeordnung 1975, die in das Handelsregister eingetragen waren, berechtigt waren. Dipl.Ing.Nowicky erfüllte diese Bedingung nicht und wurde daher mit Schreiben des Bundesministers für Gesundheit und Umweltschutz vom 14.8.1981 ausführlich über die gesetzlichen Zulassungsbedingungen informiert.

Mit Schreiben vom 22.11.1984 ersuchte der Ast unter Vorlage seines eigenen Beitrages zum 13. Internationalen Chemotherapie-Kongreß in Wien um Aufklärung, welche weiteren Bedingungen er für die Zulassung seiner Arzneyspezialität nach dem inzwischen in Kraft getretenen Arzneimittelgesetz erfüllen müsse. Am 10. Mai 1985 erhielt er vom Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz eine ausführliche Information über die relevante Gesetzeslage, die Bekanntmachungen des Bundesministers und Kontaktadressen für weitere Auskünfte mit dem nochmaligen Hinweis auf die erforderliche Antragslegitimation.

Am 12.9.1985 stellte Dipl.Ing.Nowicky den "vorläufigen" Antrag (unter Beifügung von unzureichenden Unterlagen) auf Zulassung einer Arzneyspezialität (Ukrain), wobei der Ast ausdrücklich darlegte, daß ihm bewußt sei, daß sein Antrag dem Gesetz nicht entspreche. Mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit und Umweltschutz vom 15.1.1986 wurde eine siebenseitige ausführliche Belehrung hinsichtlich der rechtlichen Bestimmungen und der erforderlichen Antragsbeilagen an den Ast übermittelt mit zusätzlichen zweckdienlichen Hinweisen über die Gestaltung der Dokumentation und das Ausfüllen der Formblätter.

Der Ast wandte sich am 28.11.1985 neuerlich an den Bundesminister mit der Bitte, ihm die für die Zulassung erforderliche klinische Studie zu finanzieren bzw. für die Finanzierung zu sorgen. Es war dem Ast bekannt, daß der Einsatz von Ukrain bei Patienten im frühen Krebsstadium nur nach der Zulassung erfolgen dürfte und für die Zulassung eine klinische Studie unerläßliche Voraussetzung wäre.

Das Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz konnte dem Wunsch des Ast unter anderem schon deswegen nicht entsprechen - wie im Antwortschreiben vom 28.6.1986 dargelegt -, da eine klinische Prüfung ja erst dann überhaupt in Frage käme, wenn Angaben über relevante physikalische und chemische Daten oder biologische Eigenschaften sowie über die angewandte Arzneimitteltechnologie vorliegen und aussagefähige Ergebnisse angemessener Prüfungen, die entsprechend dem jeweiligen Stand der Wissenschaften durchgeführt wurden.

Derartige Daten und Prüfungsergebnisse seien vom Ast noch nicht beigebracht worden.

Inzwischen wurden alle Ämter der Landesregierungen vom Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz im Rundschreiben vom 25. Juli 1986 verständigt, daß die Wirksamkeit der nicht zugelassenen, aber von verschiedenen Ärzten bereits in der onkologischen Therapie angewandten Arzneyspezialität Ukrain bisher keineswegs ausreichend belegt sei. Bei einem derart ungeprüften Mittel sei das Inverkehrbringen nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verboten. Die Adressaten des Rundschreibens wurden angewiesen, den Vertrieb von Ukrain und seine unkontrollierte Anwendung zu unterbinden.

Gleichartig wurden auch die Ärztekammer und Apothekerkammer informiert.

Am 30.8.1986 legte Dipl.Ing. Jaroslaw Nowicky beim Bundesminister für Gesundheit und Umweltschutz neuerlich die Formblätter betreffend den Zulassungsantrag für Ukrain samt der schon bekannten unzureichenden Dokumentation vor und bezeichnete die Firma Nowicky als Antragsteller und Hersteller.

Da sich aber an der Tatsache des Fehlens seiner Antragslegitimation nichts geändert hatte, wurde dem Ast nachweislich (Rs vom 15.1.1987) zur Kenntnis gebracht, daß der Berechtigungsnachweis gem. § 14 AMG noch fehle und wie der Mangel behoben werden könne. Es wurde ihm eine Frist von 12 Monaten zur Mängelbehebung eingeräumt.

Erstmalig im März 1988 kündigte der Ast an, daß er über eine Konzessionsurkunde verfüge. Tatsächlich erteilte der Landeshauptmann von Wien erst mit Bescheid vom 18.5.1988, Zl. MA 63-N 37/88, Dipl.Ing. Nowicky gem. § 25 GewO 1973 die Konzession für das Gewerbe der Herstellung von zur arzneilichen Verwendung bestimmten Stoffen und Präparaten, von Giften usf. mit den Berechtigungen nach § 220 Abs. 1 Z 1 GewO 1973, beschränkt auf neue Salze von Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure gem. der unter der Nr. 354644 patentierten Erfindung mit dem Standort in Wien 6, Laimgrubengasse 19, eingeschränkt in diesem Standort auf die Ausübung des Bürobetriebes.

Die bereits im Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz befindlichen Zulassungsunterlagen wurden daraufhin auf Vollständigkeit geprüft und als unvollständig befunden. Dem Ast wurden die Papiere zur Ergänzung und Wiedervorlage innerhalb von 12 Monaten nach weiteren Informationen über den Ablauf des Zulassungsverfahrens und Rechtsbelehrung am 8.3.1988 ausgehändigt.

Am 17.7.1988 wandte sich der Ast an den Sektionschef der Sektion Volksgesundheit mit der Bitte um Beschleunigung des Zulassungsverfahrens und meinte, daß die Erfolgsquote der Behandlung mit Ukrain (offensichtlich von Patienten in Deutschland, Amerika, Polen und Frankreich) teilweise 30%, teilweise 50% und 70% betrage.

Am 29.8.1988 legte der Ast das Konzessionsdekret vom 15.6.1988 betreffend den vom Wiener Landeshauptmann erteilten Bescheid vom 18.5.1988 vor.

Das inzwischen zuständige Bundeskanzleramt übermittelte am 31.8.1988 daraufhin die - wenn auch noch unvollständigen - eingereichten Zulassungsunterlagen den beiden Amtssachverständigen, der Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen und der Bundesstaatlichen Anstalt für exp.pharm.u.baln.Untersuchungen, zur Prüfung und Erstellung eines Gutachtens.

Die Bundesstaatliche Anstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen führte im Gutachten vom 23.12.1988 im wesentlichen aus, daß sie sich gegen die Zulassung von Ukrain aus folgenden Gründen ausspreche:

1. Die Zulassungsunterlagen enthalten unrichtige und unvollständige Angaben und sind für die Beurteilung der Arzneyspezialität nicht zureichend (AMG § 22 Abs.1 Z2).
2. Die Angaben in den Zulassungsunterlagen sind zur Irreführung geeignet (AMG § 22 Abs.1 Z7).
3. Die Wirksamkeit der Arzneyspezialität ist nicht ausreichend nachgewiesen (AMG § 22 Abs.1 Z8).

4. Die Arzneyspezialität stellt im Hinblick auf ihre Wirksamkeit, ihre Zusammensetzung und ihr Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Zubereitung dar (AMG § 22 Abs.1 Z9).
5. Der Entwurf der Gebrauchs- und der Fachinformation entspricht nicht der Verordnung (AMG § 22 Abs.1 Z12 und 13).
6. Die nichtklinischen und klinischen Prüfungen sind nicht dem jeweiligen Stand der Wissenschaften entsprechend durchgeführt (AMG § 22 Abs.1 Z15).

Weiters stellte der Amtssachverständige fest:

Die ho. Anstalt steht jedem echten Fortschritt auf dem Gebiet der Krebstherapie sehr aufgeschlossen gegenüber. Gleichzeitig betrachtet es die ho. Anstalt als mindestens ebenso wichtige Aufgabe, daß unvollständig untersuchte und in ihrer Wirksamkeit überaus fragliche Produkte wie Ukrain nicht zugelassen werden, da derartige Produkte nur dazu angetan sein können, um bei schwerstkranken Patienten falsche Hoffnungen auf Genesung zu wecken.

Insgesamt seien die vorgelegten Dokumente formell und inhaltlich völlig unzureichend.

Das Gutachten wurde mit Schreiben vom 26.1.1989 dem Ast zur Kenntnis gebracht und ihm eine 12-monatige Frist zur Mängelbehebung eingeräumt, und zwar unter zusätzlicher rechtlicher Anleitung.

Im Dezember 1988 wurde dem Bundeskanzleramt mitgeteilt, daß Ukrain vom Ast vertrieben werde und in einem konkreten Fall einer Patientin verkauft worden sei, bei der statt einer Besserung bzw. Heilung das Carzinom trotz Anwendung von Ukrain ein fortgeschrittenes Stadium erreichte. Allerdings verabreichte sich die Patientin das Präparat auf Anraten von Dipl.Ing.Nowicky selbst.

Daraufhin wurde Anzeige bei der Staatsanwaltschaft Wien erstattet.

Die Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen forderte am 3.10.1989 den Ast auf, innerhalb von 6 Monaten weitere Unterlagen (Spezifikationsdaten, Prüfvorschriften, Spektren etc.) nachzureichen, und wies auf die hemmende Wirkung hinsichtlich der Entscheidungspflicht der Behörde hin, solange die Unterlagen fehlen.

Am 1.12.1989 wurde die Bundesstaatlichen Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen neuerlich zu einer Eingabe des Ast um Stellungnahme ersucht.

Mit Eingabe vom 11.1.1990, im Bundeskanzleramt eingelangt am 25.1.1990, reichte der Ast weitere Unterlagen nach, die am 26.2.1990 an die Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen zur Stellungnahme weitergeleitet wurden.

Am 7.3.1990 langten im Bundeskanzleramt zusätzlich eine "Studie" über Ukrain und eine vom Ast herausgegebene Veröffentlichung des "Ukrainian Anti-Cancer Institute" (an der Adresse der Wohnung des Ast) ein, die am 28.3.1990 der Bundesstaatlichen Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen zur allfälligen Stellungnahme übermittelt wurden.

Am 12.4.1990 schickte der Ast ein als "Studie" bezeichnetes Kopienkonvolut über Ukrain aus Banja Luka (Jugoslawien) nach, womit er die geringe Toxizität und immunologische Eigenschaften des Ukrain beweisen wollte. Auch diese Unterlagen wurden (am 26.4.1990) an die Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen zur allfälligen Stellungnahme weitergegeben.

Eine polnische Studie über die Anwendung von Ukrain an Mäusen und Ratten, die der Ast am 26.4.1990 eingesandt hatte, wurde am 28.5.1990 ebenfalls an die vorher genannte Anstalt zur Beurteilung vorgelegt.

Die Bundesstaatliche Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen nahm am 29.5.1990 und 21.6.1990 zu den seit dem letzten Gutachten der Anstalt vom 3.1.1989 eingelangten Papieren des Ast Stellung.

Wesentliche Aussage war, daß diese Unterlagen keine nennenswerte Verbesserung der bisher unzureichenden Dokumentation darstellen; manche Untersuchungen seien in identer Form nochmals vorgelegt worden und hätten sich bereits in den ursprünglich eingebrachten Unterlagen befunden. Die "chronische Toxizitätsstudie" der Universität Lublin (Polen) sei unakzeptabel, da sie nicht dem Stand der Wissenschaft entspreche. Nach der Studie von Banja Luka scheine die Wirksamkeit sowohl beim Schöllkraut als auch beim Thiotepa verloren gegangen zu sein.

Am 4.7.1990 langte im Bundeskanzleramt ein Bewertungsbericht der Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen ein. Daraus ist ersichtlich, daß die Anstalt die Unterlagen des Ast als mangelhaft bewertete. Betreffend das Herstellungsverfahren, die Analysenvorschriften, die Standardisierung und Prüfmethoden enthielten die Unterlagen widersprüchliche Angaben; die exakte Zusammensetzung von Ukrain sei nicht deutlich, die Qualität der Bestandteile sei nicht ausreichend geklärt; die pharmazeutische Dokumentation sei lückenhaft, unverständlich. Der Zulassung der Arzneispezialität könne aus fachlicher Sicht nicht zugestimmt werden.

Alle drei Gutachten der Anstalten wurden dem Ast mit Schreiben vom 18.7.1990 zur Kenntnis gebracht und ihm eine Frist zur Mängelbehebung von 12 Monaten eingeräumt, widrigenfalls der Antrag abgewiesen werden müsse.

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung berichtete am 13.7.1990, daß es dem Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Wien den Auftrag zur "Untersuchung der im Ukrain enthaltenen Alkaloid-Derivate" erteilt hatte.

Die am 4.4.1991, 2.5.1991 und 8.8.1991 vom Ast in der Folge eingereichten ergänzenden Unterlagen übermittelte das Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz am 10.9.1991 den beiden Bundesanstalten zur Stellungnahme innerhalb von 3 Monaten.



Mit Gutachten vom 4.10.1991 stellte die Bundesstaatl.Anstalt f. exp.pharm.u.baln.Untersuchungen fest, daß die vorgelegten Studien erstmals interessante Aspekte enthielten, die eine Weiterentwicklung des Präparates rechtfertigen würden. Jedoch für die Zulassung fehlten einige entscheidende Punkte. Es müßten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe vorgelegt werden. Die vorgelegten Studien müßten dem Stand der Wissenschaft entsprechend ergänzt werden. Die analytisch-chemischen Arbeiten müßten weitergeführt werden, daß Untersuchungen zur Pharmakokinetik gemacht werden könnten. Der schwerste Mangel sei nach wie vor das Fehlen kontrollierter klinischer Studien zum Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Zweckmäßigkeit von Ukrain.

Im Schreiben vom 27.12.1991 der Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen an den Ast wurde er ausführlich über die noch nachzureichenden Nachweise im pharmazeutischen Qualitätsbereich informiert in Form einer genauen Aufstellung sämtlicher Forderungen.

Die beiden Gutachten der Anstalten wurden dem Ast am 15.1.1992 mit dem Hinweis zur Kenntnis gebracht, daß die für die Zulassung notwendigen Unterlagen als Gesamtheit zu einem einzigen Zeitpunkt einzureichen sind. Zur Ergänzung seines Ansuchens wurde ihm wieder eine 12-monatige Frist eingeräumt.

Die vom Ast am 26.6.1992 eingereichten weiteren Publikationen, Berichte und Antworten auf die von den Bundesanstalten gestellten Fragen leitete das Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz am 21.7.1992 zur neuerlichen Stellungnahme an die beiden Bundesanstalten weiter.

Am 20.8.1992 legte der Ast seine Unterlagen auch noch direkt im Büro des Herrn Bundesministers vor.

Auch am 16.10.1992 langten im Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz zusätzliche Papiere des Ast zum Zulassungsverfahren für Ukrain ein, die dem Leiter der Bundesstaatlichen Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen am 3.11.1992 im kurzen Weg übergeben wurden.

Die Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen äußerte sich am 16.11.1992 im wesentlichen folgendermaßen: bei den sieben Ordnern, die vom Ast übermittelt wurden, fehle eine durchgehende Seitennumerierung; zu den in mehreren Varianten bereits mehrfach vorgelegten Papieren wurde schon früher Stellung genommen. Noch immer fehlten für die Zulassung Unterlagen betreffend die Toxikologie, zur Pharmakokinetik und vor allem kontrollierte klinische Studien. Bisher seien nur Fallbeschreibungen erstellt worden, nur offene Studien. Das Ansuchen müßte daher abgewiesen werden.

Das Gutachten wurde dem Ast am 13.1.1993 mit einer 6-monatigen Stellungnahmefrist übermittelt. Das neuerlich am 11.12.1992 vom Ast vorgebrachte Material wurde an die Bundesstaatliche Anstalt für exp.pharm.u.baln.Untersuchungen weitergeleitet.

Am 15.2.1993 beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz wieder die Bundesanstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen, die vom Ast am 8.2.1993 eingebrachten ergänzenden Unterlagen zu überprüfen.

Am 8.4.1993 gaben beide Bundesanstalten nochmals Gutachten ab. Die Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.und baln. Untersuchungen stellte fest, daß nun erstmals eine kontrollierte klinische Studie vorliege, die jedoch Mängel in der Durchführung aufweise. Die weiters vorgelegte offene Studie an 23 Patienten weise grobe Mängel auf und brächte keine Ergebnisse. Zusammenfassend stellte er fest, daß auch die neuen klinischen Daten nicht geeignet wären, die Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit von Ukrain nachzuweisen. Die Anstalt sprach sich gegen die Zulassung aus.

Die Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen befand am 8.4.1993, daß die beigebrachten Unterlagen bis auf wenige Ausnahmen die mitgeteilten Erfordernisse nicht erfüllen. Weiterhin unklar bleibt die Herstellung des Schöllkrautextrakts. Es fehlten Angaben zur Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes des Schöllkrautextrakts,

Angaben zur Bestimmung des Restlösungsmittelgehaltes und zur Bestimmung des Aschengehaltes. Unterlagen zur Spezifikation des Ukrain-Wirkstoffes (Syntheseprodukt Schöllkraut-Thiotepa) - das wesentlichste Qualitätserfordernis - fehlten überhaupt; außerdem fehlten die Spezifikation des Fertigproduktes und die Zusammenfassung der pharmazeutischen Daten.

Auch diese beiden Gutachten wurden dem Ast (am 27.4.1993) mit einer 12-monatigen Frist zur Stellungnahme übermittelt.

Die vom Ast am 21.12.1993 vorgelegten weiteren Äußerungen und Antworten auf die ihm vorgehaltenen Mängel sandte das Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz am 1.2.1994 an die beiden Bundesanstalten.

Die am 16.2.1994 von der Bundesanstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen verfertigte Stellungnahme bezog sich auf die am 21.12.1993 neu vorgelegte Studie der Universität Kiew. Als grundlegender Mangel bei der Studie wurde von der Bundesanstalt festgestellt, daß diese ebenfalls nicht den Anforderungen des heutigen Standes der Wissenschaft entsprechend durchgeführt wurde und somit als Nachweis der Wirksamkeit nicht anerkannt werden kann.

Dem Ast wurde das negative Gutachten der Anstalt am 28.2.1994 zur Stellungnahme mit einer Frist von 6 Monaten zur Kenntnis gebracht.

Am 4.8.1994 übersandte der Ast neue Daten und Publikationen. Der Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen wurde am 26.8.1994 das Unterlagenkonvolut zur letztmaligen Stellungnahme weitergereicht.

Am 6.10.1994 führte die Bundesanstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen dazu aus, daß der vom Ast vorgelegte Publikationsentwurf über klinische Untersuchungen mit Ukrain nicht neu sei. Im pharmakologischen Gutachten vom 16.2.1994, sei dazu bereits Stellung genommen worden. Er weise ebenso gravierende Mängel auf. Er enthalte weder Tabellen noch Abbildungen noch eine

Diskussion, sondern nur eine Konklusion. Der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Ukrain würde somit noch immer nicht erbracht sein.

Dem Ast wurde am 9.12.1994 die Möglichkeit eingeräumt, sich bis 31.1.1995 dazu zu äußern.

Am 27.1.1995 wiederholte der Ast seinen Standpunkt über die sehr gute Verträglichkeit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Ukrain und zeigte keinerlei Verständnis für eine geordnete und dem Stand der Wissenschaft entsprechende Vorgangsweise bzw. Überprüfbarkeit einer Arzneyspezialität entsprechend den österreichischen gesetzlichen Vorschriften bzw. den darauf fußenden Verordnungen, sondern tat dies als verzichtbare Formalismen ab. Nach seiner Ansicht entspreche Ukrain dem letzten Stand der Forschung.

Auch dieses Statement des Ast wurde der Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen (am 15.2.1995) zur Stellungnahme überlassen.

Die letzten Gutachten der beiden im Verfahren als Sachverständige herangezogenen Bundesanstalten sind im folgenden vollinhaltlich wiedergegeben:

Am 24.2.1995 erstattete die Bundesanstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen das letzte Gutachten, das folgenden Wortlaut hat:

Zum ggstl. Zulassungsantrag hat die ho. Anstalt bis jetzt 8 negative Stellungnahmen abgegeben, zuletzt am 6.10.1994. Mit Schreiben vom 27.1.1995 gibt Herr Dr. Nowicky eine Darstellung des bisherigen Zulassungsverfahrens zu Ukrain. Dr. Nowicky bezeichnet Ukrain als "malignotoxisches Medikament", "immunstimulierend" und "zur Induzierung und Auslösung von Apoptosis". Zum letzten Punkt wurde in der Anlage (Seite 227) die Kurzfassung eines Kongreßbeitrages von Liepins und Nowicky vorgelegt, der sich auf in vitro-Untersuchungen stützt und der ohne Vorlage des Gesamtberichtes für Zulassungszwecke nicht beurteilt werden kann.

In der Anlage Seite 224 ff. des o.a. Schreibens wurde das Publikationsmanuskript "Comparison of the chemo- and X-ray therapy with Ukrain monotherapy for colorectal cancer" von Zemskov et al. vorgelegt.

Auch dieses Papier wirft wieder etliche Fragen auf:

Wurde diese Arbeit schon zur Publikation angenommen, und wenn ja, in welcher Zeitschrift? Hat diese Zeitschrift einen wissenschaftlichen Gutachterbeirat?

Wie ist der Unterschied zu den bisherigen Publikationsentwürfen zu erklären, die jeweils 18 mit Ukrain behandelte Patienten beschrieben, während der nunmehr vorgelegte Text von 48 mit Ukrain behandelten Patienten spricht?

In einem mit Firmenschreiben vom 4.8.1994 vorgelegten Versuchsplan waren 20 mit Ukrain behandelte Patienten und 20 Kontrollpatienten vorgesehen; wurde der Versuchsplan geändert und in welcher Form?

Sind die in den früher vorgelegten Publikationsentwürfen beschriebenen je 18 Patienten in den nunmehr beschriebenen je 48 Patienten pro Gruppe enthalten? - Es muß bezweifelt werden, daß dies der Fall ist, denn in den früher vorgelegten Publikationsentwürfen wurde darauf hingewiesen, daß die Kontrollgruppe zusätzlich Immun- und Biomodulatoren erhalten hat, während im Abschnitt "Materials and Methods" des nunmehr vorgelegten Papiers steht: "The symptomatic therapy was the same for both groups".

Können die Patientenbögen für alle 96 Patienten zugänglich gemacht werden? Der vorgelegte Publikationstext erlaubt keine Identifizierung der einzelnen Patienten.

Die Liste der o.a. Fragen zeigt, daß auch die mit Schreiben vom 27.1.1995 vorgelegte Arbeit derart gravierende Mängel aufweist, daß sie für den Nachweis der Wirksamkeit von Ukrain nicht geeignet ist.

Herr Dr. Nowicky hat mit Schreiben vom 26.1.1995 der ho. Anstalt das Protokoll einer klinischen Studie mit Ukrain übermittelt, die an der II. Univ.-Frauenklinik Wien stattfinden soll. Der Unterzeichnete ist bereit, an der Planung dieser und eventueller weiterer Studien mitzuarbeiten, damit die Frage der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Ukrain endlich auf eine nachvollziehbare Basis gestellt wird. Der Unterzeichnete hat mit Herrn Dr. Nowicky in dieser Angelegenheit direkten Kontakt aufgenommen.

Bis zum Nachweis der Wirksamkeit von Ukrain in Form von kontrollierten klinischen Studien, die der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den EU-Richtlinien für die Durchführung klinischer Prüfungen entsprechen, muß sich die ho. Anstalt weiterhin gegen die Zulassung von Ukrain aussprechen.

Abschließend weist der Unterzeichnete unter Bezugnahme auf das Schreiben von Dr. Nowicky vom 27.1.1995 darauf hin, daß sich ein Amtsgutachter in seiner gutachterlichen Tätigkeit durch Goldmedaillen und sonstige Ehrenzeichen in keiner Weise beeindrucken lassen darf.

Das am 27.3.1995 von der Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen erstellte letzte Gutachten lautet:

Im Zuge des gegenständlichen Zulassungsantrages mußten seitens der ho. Bundesanstalt bereits mehrmals Mängelgutachten erstellt bzw. schriftliche und mündliche Nachforderungen von pharmazeutischen Daten getätigt werden (siehe ho. Gutachten vom 29.6.1990 und 8.4.1993 und ho. schriftliche Nachforderungen vom 3.10.1989 und 27.12.1991).

In dem - nach der da. Aufforderung zur letztmaligen Stellungnahme vom 21.7.1992 - zuletzt erstellten ho. Gutachten vom 8.4.1993 waren nach wie vor zahlreiche, gravierende Mängel aufzuzeigen. Zu den daraufhin mit den da. Schreiben vom 1.2.1994 und 15.2.1995 vorgelegten, umfangreichen, teilweise neuen Zulassungsunterlagen wird - wiederum unter Bezugnahme auf die einzelnen Punkte im obgenannten Mängelgutachten vom 8.4.1993 bzw. im vorangegangenen ho. Nachforderungsschreiben vom 27.12.1991 - wie folgt Stellung genommen:

ad 1) Spezifikationen für den Synthesegrundstoff Schöllkraut-Alkaloidextrakt:

Die von der ho. Bundesanstalt geforderte Herstellungsvorschrift für den Chelidoniumextrakt wurde (samt Spezifikationen für die Ausgangsdroge) vorgelegt und bietet keinen Grund zur Bemängelung mehr.

ad 1a) Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes:

Die für die argentometrische Titration des Gesamtalkaloidgehaltes des Chelidoniumextraktes geforderte Angabe des Äquivalentgewichtes wurde vorgelegt. Die Firma hätte jedoch noch die Berechnung für den als mittleres Molekulargewicht der Chelidonium-Alkaloide angegebenen Wert von 355 vorzulegen. Bemerkt sei diesbezüglich noch, daß hierfür üblicherweise das Äquivalentgewicht des Hauptbestandteiles - dies ist Chelidonin mit einem Äquivalentgewicht von 353 - verwendet wird.

Hinsichtlich der Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes des Chelidoniumextraktes mittels Perjodidfällung und anschließender jodometrischer Titration wurden von der Firma die ho. geäußerten Bedenken zum stöchiometrischen Ablauf dieser Reaktion experimentell bestätigt. So wird bei dieser Methode Protopin - dieses stellt mit einem Sollgehalt von 17 % +/- 5 % immerhin einen Hauptbestandteil des Chelidoniumextraktes dar - nicht miterfaßt. Somit ist diese Analysenvorschrift hierfür nicht geeignet.

Zur Lösung dieser Probleme kann jedoch seitens der ho. Bundesanstalt folgendes vorgeschlagen werden: Die auf Vorschlag der ho. Bundesanstalt entwickelte HPLC-Methode zur Bestimmung der Hauptalkaloide könnte auf Grund der ausgezeichneten Trennung und Erfassung praktisch aller Chelidonium-Alkaloide bei entsprechender Erweiterung (Verwendung eines überprüften Chelidoniumextrakt-Standards, Festsetzung der entsprechenden Sollwerte) auch für die Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes verwendet werden und somit die im Vorhergehenden genannten Methoden ersetzen.

ad 1b) HPLC-Bestimmung der Hauptalkaloide:

Dieser Punkt wurde bereits im ho. Gutachten vom 8.4.1993 positiv erledigt.

ad 1c) Ankündigung von Analyseergebnissen über den Restlösungsmittelgehalt:

Den diesbezüglichen, äußerst knappen Angaben ist zu entnehmen, daß die verwendeten Meßmethoden (DC und HPLC; die Unterlagen über die Meßmethoden und -ergebnisse fehlen allerdings) hierfür wenig geeignet

sind. Dem kann aus ho. fachlicher Sicht zugestimmt werden, da die Bestimmung von Restlösungsmitteln sinnvollerweise mittels (Haedspace-) GC erfolgt. Diese Daten wären daher neu zu erstellen. Hinzugefügt sei auch noch, daß eine diesbezügliche GC-Analyse bereits im Firmenschreiben vom 25. Juni 1992 auf Seite 4 angekündigt wurde.

ad 1d) Bestimmung des Glührückstandes:

Hinsichtlich der widersprüchlichen Angaben zum Aschengehalt gibt der Antragsteller bekannt, daß es sich hierbei um einen Druckfehler handelt, die geforderte Angabe des richtigen Wertes fehlt jedoch nach wie vor.

ad 1e) Bestimmung von Schwermetallen:

Die geforderte Schwermetallbestimmung samt Angabe eines Grenzwertes wurde vorgelegt. Da die diesbezüglichen Daten in den zu begutachtenden Unterlagen an 2 verschiedenen Stellen unter verschiedenen Kapiteln (Grenzwert unter 2.2, Analysenmethode unter 4.4) aufscheinen, hätte die Firma klarzustellen, ob diese zusammengehören. Bei der Analysenvorschrift wird die Probe nämlich verwirrenderweise als "preparat" bezeichnet, es wäre daher klarzustellen, ob hierbei wirklich der Chelidoniumextrakt überprüft wird. Ferner wären zu dieser Bestimmung noch folgende Fragen zu beantworten:

- 1) Warum wird diese Schwermetallbestimmung aus einem wässrigen Auszug und nicht - wie üblich - aus dem Glührückstand durchgeführt (diesbezüglich vergleiche mit der Monographie Extracta sicca des gültigen Österreichischen Arzneibuches)?
- 2) Werden bei dieser Analysenmethode nachweislich alle enthaltenen Schwermetalle erfaßt?

ad 2) Spezifikationen für den Reaktionspartner Thio-Tepa:

Die schon im ho. Nachforderungsschreiben vom 27. Dezember 1991 gestellten Fragen bezüglich der durch Einsatz dieses Reaktionspartners in Form der (anorganische Hilfsstoffe enthaltenden) registrierten Arzneispezialität Thio-Tepa-15-mg-Lederle-Trockenstechampullen (Z.Nr. 13.722) zu erwartenden Probleme wurden wiederum nicht beantwortet. Diesbezüglich darf in Erinnerung gerufen werden, daß dieser ungewöhnliche Syntheseschritt lt. Auskunft des Antragstellers (Sprechstunde vom 5. Dezember 1991) auf Grund der Weigerung des Herstellers der obgenannten Arzneispezialität, den Antragsteller mit reinem Thio-Tepa-Wirkstoff zu beliefern, nötig ist.

Hinsichtlich der nun zu Thio-Tepa vorgelegten Spezifikationen sei nur kurz angemerkt, daß diese fehler- und mangelhaft sind (z.B.: fehlende Wasserbestimmung, fehlende Gehaltsbestimmung etc.). Da diese Verbindung jedoch als Monographie in namhaften Arzneibüchern (z.B.: USP 23/NF 18, BP 93) enthalten ist, hätte dieser Bestandteil nach ho. fachlicher Ansicht diesen Anforderungen zu entsprechen. Zuallererst hätte die Firma allerdings - im Hinblick auf den im vorherigen Absatz angeführten Sachverhalt - nachzuweisen, in welcher Form Thio-Tepa eingesetzt wird.



**ad 3) Strukturbeweise und Spezifikationen für das Syntheseprodukt  
Ukrain-Wirkstoff:**

Zu diesem besonders wichtigen Punkt wurde von der Firma neben zahlreichen alten und somit bereits bekannten Daten auch neue Unterlagen vorgelegt.

**Begutachtung der Strukturbeweise für den Ukrain-Wirkstoff:**

Vorweg ist festzustellen, daß hierfür auch die "alten" spektroskopischen Daten (UV-, VIS-, Fluoreszenz-, IR-, NMR- und EI-MS-Spektren) nochmals übermittelt wurden, die nötigen und bereits mehrfach geforderten Interpretationen fehlen jedoch nach wie vor.

Zum Nachweis der Wirkstoffsynthese wurden weiters folgende, teilweise neue Analysen vorgelegt:

**3.1) Fraktionierung mittels Gelpermeationschromatographie:**

Hierbei wurden 2 Fraktionen isoliert (S1 und S2), die in Summe 80 % (S.18) bzw. 90 % (S.46) von Ukrain ausmachen sollen. Weitere (vor allem spektroskopische) Untersuchungen dieser beiden Hauptfraktionen wären naheliegend, wurden aber nicht durchgeführt. Vom Hersteller wird bloß - in Anbetracht der raschen Elution von S1 und S2 bei der Gelchromatographie und auf Grund des Sitzenbleibens dieser beiden Fraktionen am Start bei einer Dünnschichtchromatographie (siehe auch nächsten Absatz) - auf eine im Vergleich mit den Chelidoniumalkaloiden höheres Molgewicht von Ukrain geschlossen. Diese Untersuchung kann daher bestenfalls als nicht abgeschlossen bewertet werden.

Festzustellen ist ferner noch, daß die bei der Dokumentation der Gelpermeationschromatogramme mehrmals verwendeten Parameter "% cm length in time" und "velocity in mm/min". in Fachpublikationen unüblich (und ho. unbekannt) sind und aus ho. fachlicher Sicht durch Angabe der RT-bzw.  $K_{av}$ -Werte zu ersetzen wären.

**3.2) Fraktionierung mittels präparativer Schichtchromatographie und spektroskopische Untersuchungen der dabei isolierten Hauptfraktionen:**

Obwohl bei der dünnschichtchromatographischen Analyse der überwiegende Teil von Ukrain am Start sitzen bleibt und diese Trennmethode folgerichtig von der Firma als "kaum geeignet" bezeichnet wird, wurden Fraktionen geschnitten. Die hierbei aus dem Startbereich ( $R_f=0,00$  und  $R_f=0,04$ ) isolierten Fraktionen UF1-1 und UF2-3 sind lt. Firmenangabe zu 50 % bzw. 25 % in Ukrain enthalten und wurden deshalb vor allem spektroskopisch näher untersucht: Die von UF1-1 und UF2-3 aufgenommenen  $^1H$ -NMR-Spektren zeigen jedoch keine Signale von aromatischen Protonen der chemisch gebundenen Chelidonium-Alkaloid-Strukturen! Die beiden PD-Massenspektren (diesbezüglich siehe auch nächsten Absatz) weisen zahlreiche Fragmente, jedoch keine erkennbaren Moleküllionen auf. Die Elementaranalysen stimmen ebenfalls nicht mit der Struktur des erwarteten Syntheseproduktes überein, da z.B. der hierbei gefundene Phosphorgehalt von UF1-1 und UF2-3 ca. das 8-fache, der ermittelte Kohlenstoffgehalt hingegen bloß ca. 40 % des theoretischen Wertes beträgt.



Schließlich wird von der Firma das kryoskopisch ermittelte, mittlere Molekulargewicht von UF1-1 mit 1.100 - 1.200 angegeben, hiezu fehlen jedoch alle experimentellen Daten und Berechnungen. Diese Untersuchungen liefern daher - zumindest unter den verwendeten experimentellen Bedingungen - keine Strukturbeweise für Ukrain sondern weisen eher auf eine nicht abgelaufene oder andersartige Synthese hin.

### 3.3) Fraktionierung durch Umkristallisation und spektroskopische Untersuchungen der dabei isolierten Fraktion U-KRS:

Durch Umkristallisation von Ukrain-Wirkstoff aus Wasser wurde mit 66-prozentiger Ausbeute ein kristallines Produkt erhalten, welches bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung zum Überwiegenden Teil am Start sitzen bleibt und laut gelpermeationschromatographischer Analyse hauptsächlich die Fraktion S1 (siehe vorletzten Absatz) darstellen soll; ausreichend detailliertere Analyseergebnisse zum Reinheitsnachweis von U-KRS fehlen jedoch und erschweren somit die folgenden Untersuchungen zur Strukturaufklärung:

Hiefür wurde U-KRS vor allem spektroskopisch näher (jedoch auch hier ohne Erstellung der erforderlichen, ausreichenden Spektreninterpretationen) untersucht:

So sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von U-KRS - im Gegensatz zu UF1-1 und UF2-3 - zumindest Signale von aromatischen Protonen bei der gleichen chemischen Verschiebung (ca. 7ppm) wie im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Chelidonin.HCl enthalten; eine vollständige Interpretation wäre noch durchzuführen.

Das Infrarot-Spektrum von U-KRS ist mangelhaft kopiert (Wellenzahlenskala nicht lesbar) und - wie bereits allgemein angeführt - ebenfalls nicht interpretiert.

Das kryoskopisch ermittelte, mittlere Molekulargewicht von U-KRS wird mit 1.200 - 1.400 angegeben, hiezu fehlen jedoch (wie bei UF1-1, siehe vorletzten Absatz) alle experimentellen Daten und Berechnungen (so wurde z.B. nicht einmal das zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung verwendete Lösungsmittel angegeben).

Bei der Elementaranalyse weichen die von der Firma errechneten Sollwerte von den ho. errechneten ab; die Berechnung wäre daher samt der als Berechnungsgrundlage herangezogenen Summenformel vorzulegen. Ferner hätte die Firma auch das teilweise deutliche Abweichen der gefundenen Werte von den Sollwerten - so beträgt z.B. der gemessene Phosphorgehalt von U-KRS 3.27 %, der berechnete hingegen bloß 2,02 % (Firmenberechnung) bzw. 1.78 % (ho. Berechnung) - zu erklären. Auf Grund des auffallend hohen, gefundenen Sauerstoffgehaltes von U-KRS wird das Vorhandensein von 15 Kristallwasseranteilen postuliert; dies wäre noch experimentell (z.B: mittels Karl-Fischer-Bestimmung) abzusichern.

Dem abschließend zu begutachtenden Massenspektrum von U-KRS kommt - auch in Anbetracht der nicht ausreichenden, obgenannten Strukturbeweise - besondere Bedeutung zu:

Der Antragsteller ließ von U-KRS (ebenso wie von UF1-1 und UF2-3, siehe oben) ein Plasma-Desorptions-Massenspektrum (PDMS, Ionisierung mit  $^{252}\text{Cf}$ ) aufnehmen. Der völlig unzureichenden firmenseitigen Interpretation ist zu entnehmen, daß "...durch die Vielzahl von Peaks zwischen Masse 150 und 741 das Molgewicht mit dem kryoskopisch zu 1200 - 1400 ermittelten (siehe oben) übereinstimmt"!!!

Dem ist aus ho. fachlicher Sicht aus folgenden Gründen zu widersprechen: Das Molgewicht der Ukrain-Base beträgt lt. vorgelegter Strukturformel 1251. Die erwähnte Strukturformel resultiert aus der angenommenen N-Alkylierung von 3 Molekülen Chelidonin (dies ist mit ca. 50 % der Hauptbestandteil des Chelidoniumextraktes) mit 1 Molekül Thio-Tepa und weist somit 3 quartäre Stickstoffatome auf. Demzufolge müßte - falls die gewählte PDMS-Technik hierfür geeignet ist - bei  $MG/3 = 417$  ein Molekülion sichtbar sein. In diesem Bereich (ca. 400-500) sind jedoch nur äußerst schwache, auf Grund ihrer Form vermutlich von metastabilen Ionen stammende Signale zu sehen, die zudem auch im PDMS-Spektrum von Chelidonin.HCl mit gleicher Intensität auftreten. Deutlich zu sehen sind in beiden Spektren die auffallend großen Signale bei  $m/e=354$ , diese stellen offensichtlich die Molekülionen (als  $M+H$ -Ion) von (nicht umgesetztem) Chelidonin dar. Bei den äußerst schwachen, knapp über  $m/e = 700$  liegenden Signalen dürfte es sich um - bei dieser Massenspektrometrie-technik häufig auftretende - dimere Molekülionen von Chelidonin handeln. Als praktisch einzig signifikanten Unterschied zum Chelidonin-Massenspektrum tritt im Ukrain-Massenspektrum als Basision - dieses ist somit sogar etwas größer als das bereits diskutierte Signal bei  $m/e=354$  - ein Signal bei  $m/e=370$  auf; die Herkunft dieses Ions wäre daher zu klären (Chelidonin-N-oxid?). Erwähnenswert ist auch, daß dieser Peak auch im Massenspektrum von Chelidonin - jedoch mit einer vielfach geringeren Intensität - auftritt. Zur Beurteilung der Eignung der gewählten Massenspektroskopietechnik kann gesagt werden, daß die PDMS-Technik für die Molekulargewichtsbestimmung polarer und oftmals wesentlich hochmolekularerer Verbindungen wie z.B. Peptide und Kohlehydrate benutzt wird. Daher kann man für Ukrain im Flugzeitmassenspektrometer mit dieser Ionisierungstechnik aller Wahrscheinlichkeit nach ein Molekülion erwarten; es ist jedoch nochmals festzuhalten, daß es Sache des Antragstellers ist, die zum Strukturbeweis geeigneten Analysemethoden auszuwählen und die daraus resultierenden Ergebnisse richtig und vollständig zu interpretieren. Das PDMS-Spektrum von U-KRS liefert jedenfalls aus ho. fachlicher Sicht ebenfalls keinen Beweis für die angeführte Molekülstruktur. Zur Begutachtung dieser Massenspektren sei abschließend noch bemerkt, daß die ho. Bundesanstalt über keine praktische Erfahrung mit der PDMS-Technik verfügt und deshalb mit dem ausführenden Labor (Institut für Analytische Chemie der Universität Wien) Rücksprache gehalten hat. Hierbei wurde die ho. Spektreninterpretation bestätigt. Gleichzeitig konnte auch in Erfahrung gebracht werden, daß - entgegen diesbezüglichen Angaben der Firma Nowicky - eine Spektreninterpretation durch Prof. Schmid im Sinne einer Strukturbestätigung von Ukrain nicht stattgefunden hat. Die obgenannten Besprechungen fanden am 5. Dezember 1994 (Prof. Schmid - Dr. Mayrhofer) und am 22. Februar 1995 (Dr. Allmeier - Dr. Mayrhofer) statt. Seitens der ho. Bundesanstalt sei hier nochmals für diese kostenlose Hilfeleistung gedankt.

#### 3.4) Molekülgrößenbestimmung mittels Agar-Agar-Diffusionstest:

Laut Firmenangabe konnten hierbei "deutliche Unterschiede in der Molekülgröße von Ukrain erkannt werden". Zusätzlich zu dieser unpräzisen Aussage ist ferner zu bemängeln, daß auch diese Untersuchung mittels Radialdiffusion völlig unzureichend dokumentiert ist, offensichtlich ohne Einsatz von Standardsubstanzen durchgeführt wurde und aus ho. Fachverständnis nur als Vorprobe für die Gelpermeationschromatographie (siehe Punkt 3.1) angesehen werden kann.

**Begutachtung der Spezifikation für Ukrain-Wirkstoff:**

ad 3a) Bestimmung der Hauptkomponenten des Wirkstoffes und Festsetzung diesbezüglicher Sollwerte:

Zu dieser ho. Forderung wurden - mit Ausnahme der mangelhaften Gel-permeationschromatographie (siehe Punkt 3.1) und der Erwähnung einer schon von der Firma als ungeeignet bezeichneten GC-, HPLC- und DC-Methode - keine inhaltlich neuen Daten vorgelegt. Nochmals betont sei auch die erforderliche und noch immer fehlende Festsetzung von Sollwerten.

ad 3b) Bestimmung von basischem Stickstoff und Chlorid und Festsetzung diesbezüglicher Sollwerte:

Auch hierfür wurden keine inhaltlich neuen Daten vorgelegt und keine Sollwerte festgesetzt. Auch die ho Frage, wie in einem Molekül mit 3 basischen Stickstoffatomen 6 Chloridionen gebunden sein können wurde abermals nicht beantwortet.

ad 3c) Bestimmung des Phosphor- und Schwefelgehaltes und Festsetzung diesbezüglicher Sollwerte:

Diesbezüglich wurden bloß die (teilweise zu beanstandenden) Elementaranalysen von einigen Ukrainfraktionen (siehe Punkt 3.2 und 3.3) vorgelegt. Entsprechende Daten für den Gesamtwirkstoff fehlen jedoch nach wie vor. Die firmenseits hierfür aufgestellte Forderung, daß "...Ukrain unter Berücksichtigung von ca. 10 % phosphor- und schwefelfreien Nebenprodukten die Elementaranalyse von P und S 20 (!) Gewichts-Gewichtsprozente weder unter- noch überschritten soll....", ist schlicht unverständlich und wäre präziser bzw. richtig zu formulieren. Hiezu sei noch bemerkt, daß z.B. die bei der Fraktion U-KRS ermittelten Phosphor- bzw. Schwefelgehalte bloß 3,3 % bzw. 2,8 % betragen (siehe Punkt 3.3).

ad 3d) Bestimmung von möglichen Verunreinigungen:

Bei den Experimenten zur Strukturaufklärung von Ukrain wurden zwar mehrmals ca. 10 % des nicht umgesetzten Syntheseausgangsstoffes Extraktum Chelidoni nachgewiesen, die Vorlage einer detaillierten und validierten Analysenvorschrift samt Festsetzung diesbezüglicher Grenzwerte fehlt jedoch noch immer.

Auf für die Syntheseausgangsverbindung Thio-Tepa bzw. nur teilweise umgesetztes Thio-Tepa fehlt nach wie vor die Vorlage einer detaillierten und validierten Analysenvorschrift samt Festsetzung diesbezüglicher Grenzwerte. Bezüglich der geforderten Methodvalidierung sind hier noch besonders die wichtigen Parameter der Spezifität und der Bestimmungs- bzw. Erfassungsgrenze zu betonen. Die von der Firma erwähnten Methoden (HPLC, DC, Reaktion mit Thiosulfat) sind jedenfalls völlig unzureichend und teilweise sogar unverständlich beschrieben und überhaupt nicht validiert. Zur Betonung der Wichtigkeit dieser Prüfung sei noch angemerkt, daß Thio-Tepa in großem Überschuß eingesetzt wird und ein stark wirksames, alkylierendes Zytostatikum darstellt.

Da der letzte Syntheseschritt (Herstellung des Hydrochlorids) aus Chloroform und Diäthyläther erfolgt, hätte die Firma den Ukrain-Wirkstoff auch auf einen eventuellen Restlösungsmittelgehalt zu prüfen (vergl. mit Punkt 1c).

Der Glührückstand bzw. die Sulfatasche von Ukrain wurde - ohne die erforderliche Beschreibung der Bestimmungsmethode - mit maximal 7,2% festgesetzt. Dieser Wert steht jedoch nicht im Einklang mit den diesbezüglichen, relativ viel niedrigeren Werten (< 1 ppm) für das fertige Präparat (in diesem ist Ukrain in einer Konzentration von 1 mg/ml Aqua ad inj. enthalten). Hierzu hätte die Firma Stellung zu nehmen bzw. entsprechende Richtigstellungen durchzuführen.

Die Haltbarkeitsuntersuchungen für den neuen Wirkstoff Ukrain fehlen trotz mehrmaliger ho. Nachforderungen immer noch und sind daher durchzuführen und vorzulegen.

ad 4) Spezifikationen und Stabilitätsprüfungen für das Fertigprodukt:

Aufgrund der zahlreichen, aufgezeigten Mängel bei der Strukturaufklärung und den Spezifikationen des Wirkstoffes (siehe Punkt 3) sind zwangsläufig auch die Unterlagen über die Gehalts- und Reinheitsbestimmungen von Ukrain in den fertigen Ampullen mangelhaft. Diese wären daher nach Behebung der in Punkt 3 festgestellten Mängel samt Deklaration der diesbezüglichen Sollwerte zu erstellen. Die von der Firma kurz angeführten Produkt-Analysen mittels DC und HPLC sind völlig unzureichend beschrieben und offensichtlich für die Wirkstoffprüfung im Fertigprodukt wenig geeignet, da laut Firmenangabe hierbei nur die nicht umgesetzten Chelidoniumalkaloide entwickelt werden. Hinsichtlich der vorgelegten physikalisch-chemischen Daten fehlen für die Bestimmung des Brechungsindex und der optischen Drehung die Angabe der Analysenbedingungen (vor allem die Konzentrationen der vermutlich mit Wasser hergestellten Verdünnungen).

Schließlich wurden auch für das Fertigprodukt trotz mehrmaliger ho. Nachforderungen wiederum keine Stabilitätsuntersuchungen übermittelt; diese wären daher (für die beantragte Laufzeit von 24 Monaten) durchzuführen und vorzulegen.

ad 5) Zusammenfassung der pharmazeutischen Daten:

Die unter den Punkten 1) - 4) geforderten zusätzlichen Unterlagen sind schlußendlich auch bei der Zusammenfassung der pharmazeutischen Daten zu berücksichtigen.

Die ho. Bundesanstalt kann daher einer Zulassung der gegenständlichen Arzneispezialität auf Grund der angeführten, zahlreichen Mängel bei den pharmazeutischen Daten nicht zustimmen.

Bezüglich des gegenständlichen Zulassungsantrages ist auch noch festzuhalten, daß firmenseits bei einer persönlichen Vorsprache am 26.5.1994 /Hr.Dipl.Ing.Dr.Nowicky/Dr. Mayrhofer) wegen der Durchführung von Schwermetallanalysen für das in Rede stehende Präparat nachgefragt wurde (dies wurde von der ho. Bundesanstalt abgelehnt) und ferner die Vorlage neuer diesbezüglicher Analysenergebnisse angekündigt wurde. Derartige Unterlagen sind jedoch bisher ho. nicht eingelangt.

Zur Form der bisher vorgelegten pharmazeutischen Daten ist allgemein auch noch zu bemerken, daß deren Begutachtung durch das vollkommene Fehlen einer systematischen und übersichtlichen und bei nahezu allen Arzneimittelherstellern üblichen Gliederung gemäß A.Sp.V. §§ 39 - 44 (so sind in den gegenständlichen Unterlagen z.B. Daten über den Wirkstoff teilweise mit Fertigprodukt Daten und pharmakologischen Unterlagen "vermischt"!!) und durch das Treffen von (fallweise sogar widersprüchlichen) Aussagen ohne ausreichende und vollständig dokumentierte analytische Absicherung äußerst schwierig ist. Darum erforderten die bisherigen Begutachtungen der gegenständlichen Zubereitung im Vergleich mit einem ordnungsgemäß dokumentierten Zulassungsantrag grob geschätzt ca. den 50-fachen Zeitaufwand. Dieses Problem wurde dem Antragsteller von ho. Seite zweimal zur Kenntnis gebracht und in der Folge auf dessen Wunsch hin zweimal eine ho. "Checkliste" zur Komplettierung der pharmazeutischen Daten übergeben. Eine entsprechende Verbesserung der pharmazeutischen Daten konnte jedoch nicht festgestellt werden. Aus all diesen Gründen sollte - falls es zu einer neuerlichen Begutachtung der in Rede stehenden Arzneispezialität kommt - von der da. Zentralstelle unbedingt eine vollständige und sinnvollerweise dem EU-Format entsprechende Neueinreichung verlangt werden.

In diesem Zusammenhang sei abschließend auch noch die Anmerkung gestattet, daß die gegenständlichen Unterlagen schon auf Grund einer da. Vollständigkeitsprüfung - so fehlen z.B. auch 7 Jahre nach Antragstellung immer noch die Haltbarkeitsdaten - gar nicht der ho. Bundesanstalt zur absehbar negativen Begutachtung (im Dringendverfahren) vorgelegt werden sollten.

Zu beiden Gutachten wurde dem Ast am 18. April 1995 wieder Gelegenheit zur Äußerung (bis 15. Mai 1995) gegeben.

Am 8. März 1995 langte die Säumnisbeschwerde gegen den Bundesminister für Gesundheit und Konsumentenschutz ein.

Am 12. und 15. Mai 1995 brachte der Ast zwei gleichlautende Stellungnahmen zu den übermittelten Gutachten ein, und zwar gegliedert nach den einzelnen Punkten in den Gutachten. Angeschlossen ist auch das Abschlußgutachten des Arzneimittelbeirats beim Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz vom 3.11.1992, das aber nicht als Kriterium für eine positive Bewertung des Zulassungsantrages verwendet werden kann. Vielmehr wäre das Gutachten des Arzneimittelbeirates erst eine der Voraussetzungen für die Erstellung einer wesentlichen Zulassungsunterlage (Ergebnisse von klinischen Prüfungen) gewesen.

Bei der Entscheidung ist der Bundesminister für Gesundheit und Konsumentenschutz von folgenden Erwägungen ausgegangen:

Bis zum Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes, BGBI. Nr. 185/1983 am 1.4.1984, galt für die Zulassung von Arzneyspezialitäten die Spezialitätenverordnung, BGBI. Nr. 99/1947. Die Spezialitätenverordnung ist im Rahmen des gegenständlichen Verfahrens nur insofern interessant, als die erste Antragstellung für Ukrain bereits in eine Zeit fällt, in der das Arzneimittelgesetz noch nicht in Geltung stand. Aufgrund der in § 3 der Spezialitätenverordnung definierten Antragslegitimation hätte bereits damals der Antrag zurückgewiesen werden können.

Inzwischen sind die Zulassungsbedingungen für eine Arzneyspezialität durch das Arzneimittelgesetz in Verbindung mit der Arzneyspezialitätenverordnung (ASpV), BGBI. Nr. 82/1985, detailliert neu geregelt.

Die rasche Entwicklung der medizinischen Wissenschaften und der Pharmazie, ein stark expandierendes Angebot an Arzneimitteln und nicht zuletzt auch gesundheits- und sozialpolitische Ziele, die in die Politik aller entwickelten Industriestaaten Eingang gefunden haben, wie der erhöhte Schutz der Bevölkerung vor Gesundheitsschädigungen und Gefährdungen und der Konsumentenschutz, waren Beweggründe für die Erstellung eines zeitgemäßen Arzneimittelgesetzes. Die Zulassungspflicht wurde mit dem Arzneimittelgesetz erweitert und vor allem wurden Regeln für die nichtklinische und klinische Prüfung erstmals gesetzlich verankert. Das Arzneimittelgesetz trägt den von fachlichen Erfordernissen getragenen Bedürfnissen nach detaillierten Vorschriften auf diesem Gebiet Rechnung und hat zusätzlich durch eine Verordnungsermächtigung die Möglichkeit, den internationalen Bestrebungen nach Rahmenbedingungen für die nichtklinische (vor allem tierexperimentelle) Prüfung Rechnung zu tragen. Darüber hinaus wurden allgemeine Anforderungen an Arzneimittel (Qualität und Unbedenklichkeit) im Interesse ihrer sicheren Anwendung gestellt. Das Arzneimittelgesetz ist getragen von der Idee der Arzneimittelsicherheit und des Schutzes der Gesundheit von Mensch und Tier.

Die wesentlichen Anforderungen, die an eine Arzneyspezialität gestellt werden, sind Qualität (§ 4 AMG), Wirksamkeit (§ 2 Abs.18 AMG) und Unbedenklichkeit (§ 2 Abs.14 AMG).



Gem. § 22 Abs.1 Arzneimittelgesetz hat der Bundesminister für Gesundheit und Konsumentenschutz einem Antrag auf Zulassung einer Arzneispezialität dann nicht stattzugeben, wenn

1. der Antragsteller gemäß § 14 zur Antragstellung nicht berechtigt ist,
2. der Antrag unrichtige oder unvollständige Angaben enthält oder die gemäß §§ 15 bis 18 beizubringenden Zulassungsunterlagen unrichtige Angaben enthalten, sich als unvollständig oder für die Beurteilung der Arzneispezialität als nicht zureichend erweisen,
3. nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und nach den praktischen Erfahrungen nicht als gesichert erscheint, daß die Arzneispezialität auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch keine schädliche Wirkung hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgeht,
4. die Arzneispezialität Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen enthält, deren Unbedenklichkeit durch wissenschaftliche Erkenntnisse und durch praktische Erfahrungen nicht gesichert erscheint,
5. die Arzneispezialität in ihrer Qualität dem jeweiligen Stand der Wissenschaft nicht entspricht,
6. die Arzneispezialität einer Verordnung gemäß § 5 nicht entspricht,
7. die Bezeichnung der Arzneispezialität oder die Angaben in den Zulassungsunterlagen zur Irreführung geeignet sind,
8. die Wirksamkeit der Arzneispezialität nicht ausreichend nachgewiesen ist,
9. die Arzneispezialität im Hinblick auf ihre Wirksamkeit, Zusammensetzung, Stärke, Beschaffenheit, Arzneiform, Dosierung, Haltbarkeit, Anwendungsart oder ihr Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Zubereitung darstellt,
10. die für die Arzneispezialität vorgesehenen Handelspackungen im Hinblick auf die Zusammensetzung, Stärke, Beschaffenheit, Arzneiform, Dosierung, Haltbarkeit, Anwendungsart oder das Anwendungsgebiet der Arzneispezialität gesundheitlich bedenklich oder unzureichend sind,
11. der Entwurf der Kennzeichnung nicht dem § 7 oder einer gemäß § 7 Abs. 6 erlassenen Verordnung entspricht,

12. der Entwurf der Gebrauchsinformation nicht den §§ 8 und 9 oder einer gemäß § 8 Abs. 4 erlassenen Verordnung entspricht,
13. der Entwurf der Fachinformation nicht dem § 10 oder einer gemäß § 10 Abs. 10 erlassenen Verordnung entspricht,
14. die angegebene Wartezeit nicht ausreicht,
15. die nichtklinischen Prüfungen, deren Ergebnisse dem Antrag beigefügt sind, nicht entsprechend dem jeweiligen Stand der Wissenschaften oder einer gemäß § 48 erlassenen Verordnung durchgeführt wurden oder
16. die klinischen Daten für die Beurteilung der Arzneyspezialität nicht geeignet sind oder nicht dem jeweiligen Stand der Wissenschaften entsprechen.

Hinsichtlich der Unterlagen, die zusammen mit dem Zulassungsantrag beizubringen sind, gilt die auf § 20 AMG gestützte Arzneyspezialitätenverordnung, BGBl. Nr. 82/1985.

Die Verordnung regelt sehr detailliert die Grundsätze für die Art und Qualität der Zulassungsunterlagen.

So normiert § 6 Arzneyspezialitätenverordnung, daß die Zulassungsunterlagen dem jeweiligen Stand der Wissenschaften entsprechen müssen; daß sie so ausführlich und genau sein müssen, daß Prüfungen und Kontrollen in allen Details nachvollziehbar sind.

Was nun die vom Ast seit dem Jahr 1976 dem zuständigen Bundesministerium eingereichten Unterlagen betrifft, so haben entsprechend den klaren Aussagen der Bundesanstalten, die als Sachverständige herangezogen wurden, diese niemals ausgereicht, um die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Ukrain im erforderlichen Sicherheitsausmaß nachzuweisen.

Der Ast unterliegt einem gravierenden Irrtum, wenn er meint, daß nicht er die Wirksamkeit von Ukrain, sondern die Behörde ihm die Unwirksamkeit nachweisen müßte.

Der Grund, warum der jeweils zuständige Minister nicht bereits viel früher den Zulassungsantrag von Dipl.Ing.Nowicky zurück- bzw. abge-



wiesen hat, lag in der Hoffnung, daß der Ast für sein Arzneimittel bei einer so wichtigen Indikation doch die entsprechenden Beweise oder Unterlagen vorlegen könne. Letztlich war der Bundesminister für Gesundheit und Konsumentenschutz doch zu einer Entscheidung gezwungen, wenn sie auch abweisenden Inhaltes sein muß.

Im gegenwärtigen Zeitpunkt liegen die Gutachten der Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen vom 24.2.1995 und der Bundesanstalt für chem.u.pharm. Untersuchungen vom 27.3.1995 vor, zu denen der Ast zuletzt im Mai 1995 abschließend Stellung genommen hat.

Im einzelnen wird auf die Antwort des Ast zum Gutachten der Bundesstaatl.Anstalt für exp.pharm.u.baln. Untersuchungen wie folgt eingegangen:

Wie schon erwähnt, liegt es beim Zulassungswerber, die Beweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneyspezialität zu erbringen. Wenn die Anstalt daher darlegt, daß noch Fragen offen sind, kann also der erforderliche Nachweis nicht als erbracht angesehen werden.

Die Behauptung des Ast, daß er ausreichende Nachweise geliefert hätte, mag vom subjektiven Standpunkt des Ast vielleicht erklärlich sein, hält aber gegenüber einem unabhängigen Sachverständigen nicht stand.

Bei der angeschlossenen Publikationsliste, auf die sich der Ast zum Beweis der Wirksamkeit von Ukrain stützt, fällt auf, daß es sich dabei im wesentlichen um Kongreßbeiträge des Ast selbst handelt, die weitgehend denselben Inhalt haben, bereits den Amtsgutachtern schon früher vorgelegt worden waren und nicht als Studien gewertet werden konnten, die den Anforderungen des § 38 Arzneyspezialitätenverordnung bzw. dem VII. Abschnitt der genannten Verordnung entsprechen. Auch auf die nicht vom Ast selbst verfaßten Beiträge trifft die Aussage zu, daß es sich nicht um verwertbare Nachweise im Sinn der Arzneyspezialitätenverordnung handelt.

Zum Gutachten der Bundesanstalt für chem.u.pharm.Untersuchungen betreffend die Qualitätskriterien hat der Ast ebenfalls Stellung genommen. Dazu ist festzustellen, daß die Herstellungsvorschrift für den Chelidoniumextrakt erstmals am 11.5.1995 vorgelegt wurde. Nunmehr anerkannte der Ast den Wert 353 für das Äquivalentgewicht von Chelidonin. Zur Erfassung der Gesamtalkaloide bot der Ast eine Methode an, die vom Vorschlag der Bundesanstalt abwich, jedoch durch keine Unterlagen belegt ist.

Hinsichtlich der Bestimmung des Glührückstandes hat die Wertangabe eine zu große Breite (5 %), die wissenschaftlich unüblich ist und daher nicht akzeptiert werden kann.

Die Anregung der Bundesanstalt hinsichtlich der Schwermetallbestimmung übernahm der Ast.

Zum Punkt "Spezifikationen für Thio-Tepa" gab der Ast nunmehr an, daß nun die Qualität gemäß dem amerikanischen Arzneibuch (USP 23/NF) verwendet werde.

Zur Struktur für den "Ukrain-Wirkstoff" hat der Ast zwar eine Erklärung vorgelegt, die jedoch keine Interpretation enthält.

Die Angaben zur Fraktionierung mittels Gelpermeationschromatographie bieten keine Erklärung für die von der Bundesanstalt gestellten Fragen; es gibt dazu keine entsprechenden Unterlagen.

Auf die von der Bundesanstalt kritisierte Diffusionsmethode zur Molekülgrößenbestimmung legt der Ast keinen Wert mehr.

Der Hauptkritikpunkt aber, nämlich daß der Strukturbeweis für den "Ukrain-Wirkstoff" fehlt, bleibt nach wie vor aufrecht. Der Antragsteller hat dazu keine entsprechenden Unterlagen geliefert. Die Fragen der Bundesanstalt hat der Ast nur stereotyp beantwortet, ohne Beweise, Prüfungen bzw. Validierung.

Auf die Forderung der Bundesanstalt nach der Vorlage einer detaillierten und validierten Analysenvorschrift samt Festsetzung von Grenzwerten ist der Ast nur mangelhaft eingegangen und hat keine wissenschaftlichen Unterlagen angeschlossen.

Noch immer fehlen geeignete Haltbarkeitsuntersuchungen für den Wirkstoff.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der wesentlichste Mangel aus der Sicht der Bundesanstalt für chem.u.pharm.Untersuchungen der nach wie vor fehlende Qualitätsbeweis inclusive Strukturbeweis des Wirkstoffes Ukrain ist.

Für die Qualität des Fertigproduktes fehlt vollständig die Spezifikation (Laufzeitbestimmung, Prüfvorschriften etc.), was jedoch als Folgemangel anzusehen ist.

Die Zulassung von Ukrain muß daher entsprechend den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verweigert werden, da einerseits die Qualität der Arzneyspezialität nicht nachgewiesen und daher nicht gesichert ist, andererseits auch die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit weder durch klinische Studien noch durch anderes wissenschaftlich abgesichertes Erkenntnismaterial erwiesen werden konnte.

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

#### Rechtsmittelbelehrung

Gegen diesen Bescheid ist kein ordentliches Rechtsmittel zulässig.

Hinweis

Gegen diesen Bescheid kann sowohl beim Verfassungsgerichtshof als auch beim Verwaltungsgerichtshof Beschwerde eingebracht werden, und zwar innerhalb von sechs Wochen ab Zustellung des Bescheides. Sie muß von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein.

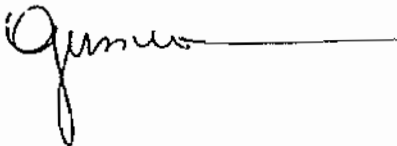
Ergeht an:

1. Rechtsanwalt  
Dr. Michael Graff  
Gonzagagasse 15  
1010 Wien
2. Nowicky Pharma  
Dipl. Ing. Dr. J. W. Nowicky  
Margaretenstraße 7  
1040 Wien

2. Juni 1995

Für die Bundesministerin:  
Jentzsch

Für die Richtigkeit  
der Ausfertigung:

A handwritten signature in cursive script, followed by a horizontal line extending to the right.