



An das  
Bundesministerium für Soziale Sicherheit  
und Generationen  
Abteilung VIII/C/16  
Radetzkystraße 2  
A-1030 Wien

*hier*

Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen	
Eing. Nr. _____	
Eingel.: 26 FEB. 2001	
Zl. 921.726/11	20 01
Vorzahl <i>3</i> 10 20 01	

*offen 22.2.01 16 hier*

GZ 921.726/1/-VIII/C/16/01

Innsbruck, 06.02.2001

**Betrifft:**     **Arzneispezialität – human**  
              **Ukrain – Zulassungsverfahren**  
              **Bestellung eines nichtamtlichen Sachverständigen im Zulassungs-**  
              **Verfahren nach dem Arzneimittelgesetz**  
              **Nowicky Pharma Dipl.-Ing.Dr. J. Wassyl Nowicky**  
              **Pharmazeutische Produkte, 1040 Wien**

### GUTACHTEN

Laut Bescheid des Ministeriums für Soziale Sicherheit und Generationen, GZ 921.726/1/-VIII/C/16/01 ist die Aufgabe des Gutachters, über „Wirksamkeit und Unbedenklichkeit“ von Ukrain ein Gutachten zu verfassen.

Es wurden zahlreiche Unterlagen vorgelegt, die sehr heterogen waren und nicht den üblichen Aufbau eines Zulassungsdossiers erfüllen. Alle wichtigen Punkte der Unterlagen werden aber der Vollständigkeit halber kritisch analysiert. Um das Gutachten trotzdem überschaubar und logisch aufgebaut zu machen, wurde nach Teil II, III und IV begutachtet und die jeweilige Unterlage mit ihren dort jeweils relevanten Teilen diskutiert.

In einem Brief des Rechtsanwaltes Dr. Witt (Anlage E/1) vom 07.12.2000 wird rückblickend auf 1976 festgestellt: .....: eine Sofortzulassung ist zu erteilen, „wenn

alle Ausgangsprodukte der Arznei bereits bekannt und zugelassen sind und die herausgenommene Arzneimittelspezialität nicht „schädlicher“ und wirksam ist“.

Der Gutachter ist daher besonders der Frage nachgegangen, ob 1976 oder zu irgendeinem Zeitpunkt danach die klinische Wirksamkeit des Präparates sichergestellt wurde. Hierzu ist ein Missverständnis in dem oben zitierten Brief von Dr. Witt aufzuklären. Es wird zur Notwendigkeit kontrollierter Studien festgestellt: „Abgesehen davon sind solche Studien im Sonderfall Onkologie gar nicht erforderlich“, wobei hier auf Beilage 6 bezug genommen wird. Diese Unterlage wird allerdings falsch interpretiert. Kontrollierte Studien sind laut dieser Unterlage für die Optimierung der Therapie (also Einbau in andere Schemata) möglicherweise durch Therapieversuche zu ersetzen. Für den grundsätzlichen Nachweis der Wirksamkeit empfiehlt diese Unterlage keineswegs den Verzicht auf kontrollierte Studien.

## Teil II: Chemisch-pharmazeutisch

Pharmazeutische Vorbedingungen für eine klinische Wirksamkeit: Es ist nicht Aufgabe des Gutachters, die pharmazeutische Charakterisierung des Teils II zu bewerten. Für die Frage der Bewertung der präklinischen (III) und klinischen (IV) Teile ist aber die pharmazeutische Definition des Präparats, z.B. auch bezüglich Stabilität, von großer Bedeutung und sei daher aus pharmakologischer Sicht analysiert.

Seit Beginn der 65er Jahre sind Arzneimittel meist chemisch definierte, neusynthetisierte Substanzen, wobei deren Charakterisierung auf Reinheit und Stabilität heute ein Routineproblem darstellt. Ein weiterer wichtiger Ursprung sind aber auch Pflanzen und Pilze. Hier ist heute die optimale Lösung, den Inhaltsstoff, z.B. ein Alkaloid, zu isolieren und damit ebenfalls eine genaue chemische Charakterisierung zu ermöglichen. Wenn dies noch nicht möglich war, wird versucht, den Extrakt auf eine wichtige Substanz, der man die Wirkung zuspricht, zu standardisieren, um eine verlässliche Therapie zu erhalten. Eine solche Standardisierung erfolgt heute meist chemisch und immunologisch, eine ältere Methode ist der Bioassay, wie er z.B. in der Geschichte der Digitalisglycoside relevant war oder auch bei Hormonen z.T. noch eine Rolle spielt.

Im Falle des Ukrain ist die Situation so, dass Chelidonium-Alkaloide mit Thio-TEPA behandelt werden, was zur Bildung eines Komplexes und damit zu einer klinisch aktiven Verbindung führen soll. Um die mangelnde Charakterisierung dieses Komplexes zu illustrieren, sei aus den von der Firma vorgelegten Gutachten zitiert (Dr. Tittel, Beilage 2): „Ein abschließender Beweis dieser Struktur (des Komplexes) mit modernsten spektroskopisch/chromatographischen Verfahren steht noch aus“. „..... es liegen nur ernst zu nehmende Postulate, aber keine schlüssigen Strukturbeweise vor“. „Wegen der (noch nicht abschließend geklärten) komplexen Zusammensetzung von Ukrain können spezifizierte Gehaltsbestimmungen, wie die HPLC der Alkaloide, nur die Teile messen, die auch physikalisch-chemisch bereits erkannt sind“.

„..... Ukrain - Urreferenzstandard (falls möglich, Hinweise auf Instabilität!)“.

„....., dass nach der Zulassung des Präparats die sehr kostenaufwendige Korrelation zwischen biologischer Wertigkeit (Bioassay) und chemischer Zusammensetzung des Ukrain-Komplexes geplant ist.“

**Zusammenfassung**

Aus pharmakologischer Sicht ist es nicht akzeptabel, dass ein Präparat vorliegt, in dem das Vorliegen eines „aktiven Prinzips“ weder chemisch-pharmazeutisch noch durch einen Bioassay laufend definiert werden kann. Es ist also möglich, dass dieser postulierte Komplex nicht in allen Präparationen vorliegt und sollte er dies tun, unter nicht definierten Bedingungen der Instabilität wieder verschwunden sein kann. Diese Fakten werden nicht vom unterzeichneten Gutachter festgestellt, sondern gehen schon aus der Stellungnahme von Dr. Tittel hervor, die von der Firma vorgelegt wurde.

Aus diesem Grunde ist die pharmakologische Wertung aller im weiteren diskutierten Untersuchungen mit der Unsicherheit verbunden, ob wirklich jeweils die gleiche Wirksubstanz vorgelegen hat oder untersucht wurde.

### Teil III: Pharmakologisch-toxikologisch

- **Expert Report on the clinical documentation of Ukrain** (von Dr. G. Nahler)

Im folgenden werden alle wesentlichen Aussagen dieses Reports und die vorgelegten Unterlagen (siehe Zahlen) zum Teil III analysiert um festzustellen, ob die Schlussfolgerungen gerechtfertigt sind.

Wirkungsmechanismus und Toxizität (siehe 1,2):

In einer Arbeit (8) wird an Patienten/innen histopathologisch und mit Immunfluoreszenz das Tumorgewebe (Mammakarzinom) nach Ukraingabe untersucht und u.a. behauptet, dass es zu entzündlichen Infiltrationen kommt. Eine Vergleichsgruppe wurde offensichtlich nicht inkludiert.

In einer elektronenmikroskopischen und histochemischen Studie (9) wird behauptet, dass sich signifikante Änderungen im Tumorgewebe nach Ukraingabe bei Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergeben. Nachdem der unterzeichnete Gutachter publizierte Erfahrungen auf diesem Gebiet hat, sei einfach festgestellt: Eine vergleichende morphologisch/histochemische Studie dieser Art, in der die Untersucher nicht „geblindet“ waren, ist für eine kritische Bewertung nutzlos.

Im weiteren wird eine *in vitro* Arbeit an menschlichen Leukämiezellen diskutiert (10). Ein bimodaler Effekt auf den programmierten Zell-Tod wurde beobachtet. Die Arbeit ist leider methodisch völlig unzulänglich, es fehlt jegliche statistische Auswertung, es wurde das wichtige Kontrollexperiment unterlassen, Ukrain mit dem „nicht komplexen“ Chelidonium Alkaloid zu vergleichen (dieses könnte ja selbst eine Wirkung haben) und letztlich verbleibt es ungeklärt, ob Konzentrationen von 6.25 – 12.5  $\mu\text{g/ml}$  *in vitro* irgendwelche Relevanz für klinische Daten haben.

Es folgt eine Zitierung (12) von Daten des National Cancer Institutes, Bethesda, USA, die allerdings nicht von dem Institut sondern dem Einreicher für Ukrain, Dr. Nowicky, in einem Abstract eines Meetings berichtet werden – eine etwas ungewöhnliche Vorgangsweise. Ukrain wurde auf zahlreiche Tumorzellen getestet, insbesondere auf Tumorwachstum und Zellverlust. Ab Konzentrationen von 1.0  $\mu\text{M}$  wurden Effekte gesehen. Die Angabe in molaren Konzentrationen ist allerdings nicht gerechtfertigt, da das Molekulargewicht des vermutlichen Komplexes nicht sichergestellt ist. Vergleichsstudien mit Chelidonium Alkaloiden fehlen, auch konnten

keine Daten über normale Zelllinien gefunden werden. Es bleibt auch völlig unklar, ob hier spezifische Effekte oder generell toxische Effekte gefunden wurden und ob diese *in vitro* Konzentrationen klinisch relevant sind.

Zitat 13 beschreibt ohne Vergleichsstudien weitere *in vitro* Effekte (erst ab der hohen Konzentration von 10 µg/ml). Das gleiche gilt für eine Testung an Pankreaskarzinom-Zelllinien (Zitat 27).

Letztlich wird festgestellt, dass Ukrain eine niedrigere Toxizität hat. In der zitierten Beilage 11 lag allerdings keine einschlägige Arbeit vor (Einordnungsfehler?). Über die akute Toxizität und mutagene Eigenschaften liegen aber weitere Unterlagen vor und werden daher separat besprochen. Zur wichtigen Frage der chronischen Toxizität wird von Dr. Nahler keine Aussage gemacht.

#### **Zusammenfassung Expert Report**

Dieser Expert Report diskutiert völlig unkritisch einige Unterlagen zum Wirkungsmechanismus. Keine der vorgelegten Studien (siehe oben zur genaueren Diskussion) erlaubt eine definitive Aussage.

Der Autor betont die niedrigere Toxizität von Ukrain, geht aber nicht auf die Frage einer chronischen Toxizität ein.

Wenn der Experte mit dieser Diskussion eine präklinische Dokumentation für Ukrain etablieren wollte, so war ihm dies offensichtlich nicht möglich (siehe Diskussion weiterer Unterlagen).

#### Toxikologie Studien

- **“Ukrain Konzentrat”**: Acute intravenous toxicity study with mice
- **“Ukrain Konzentrat”**: Acute intravenous toxicity with rats
- **“Ukrain Konzentrat”**: Acute oral toxicity study with rats
- **“Ukrain Konzentrat”**: Acute intramuscular toxicity with rats

Vier Studien beschäftigen sich mit der akuten Toxizität bei Ratten und Mäusen.

Als Wirkstoff wurde eine wässrige Lösung von Ukrain verwendet, die bis zur ersten Verabreichung bei Dunkelheit aber bei Raumtemperatur gehalten wurde. Laut

Hersteller soll diese Lösung bis zum Jahre 2001 stabil sein. Da aber die Instabilität des Komplexes, dessen Vorliegen nicht nachweisbar ist, diskutiert wird, ist es äußerst fraglich, ob eine wässrige Lösung, die bei Raumtemperatur(!) gehalten wird, noch das Vorliegen des vermuteten Komplexes garantiert.

Der niederste LD<sub>50</sub> Wert (43 mg/kg) wurde für markierte Ratten bei i.v. Injektion gesehen. Die Toxizität wird als eine Folge des pH Wertes der Lösung interpretiert. Wenn dies der Fall ist, dann war dies eine unsinnige Planung des Versuches, weil es keine Aussage über die Substanz selbst erlaubt. Der pH der Injektionslösung hätte nach entsprechender Messung korrigiert werden müssen.

Die LD<sub>50</sub> Daten zeigen große, unerklärte Unterschiede zwischen intramuskulärer und intravenöser Injektion.

Es fehlen Vergleichsdaten, ob nicht das Alkaloid selbst (also ohne den vermuteten Komplex) oder residuales bzw. wieder freigesetztes Thio TEPA für die toxische Wirkung verantwortlich ist.

Es wird berichtet, dass die Tiere seziert wurden, aber nicht welche Organe und Befunde erhoben wurden.

- **“Ukrain 5mg Ampullen”**: Salmonella Typhimurium reverse mutation test
- **“Ukrain Konzentrat”**: Micronucleus test with mice
- **“Ukrain Ampullen”**: Micronucleus test with mice

Im Ames Test und im Micronucleus Test mit Mäusen konnten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen gesehen werden.

- **Intravenous, intraarterial, paravenous and intramuscular irritation study with “Ukrain-Injektionslösung 5mg/5ml” in rabbits**

Diese Studie wurde an 4 Kaninchen durchgeführt, um eine lokale Irritation durch i.m. oder i.v. Injektion auszuschließen.

Bei einmaliger i.v. Injektion konnte keine Reizung beobachtet werden, schon bei einmaliger i.m. Injektion kam es lokal zu milder bis moderater Irritation.

Eine einmalige Injektion erlaubt keine sichere Aussage über Irritation, daher ist es besonders bedenklich, dass es bei der i.m. Injektion schon nach einmaliger Injektion zur Reizung kam.

Diese limitierten Daten sind unzureichend, um die Verträglichkeit von häufigen i.m. Injektionen am Menschen festzustellen.

### Zusammenfassung

Die akut toxikologischen Versuche sind methodisch mangelhaft. Die Interpretation, dass keine hohe akute Toxizität vorliegt, dürfte aber gerechtfertigt sein (ob diese allerdings einem Komplex, der vielleicht nicht mehr vorhanden war, oder dem Alkaloid selbst zuzuschreiben ist, bleibt ungeklärt).

Die negativen Ergebnisse im Ames und Micronucleus Test sind abgesehen von der Frage des mangelnden Nachweises des vermuteten Komplexes akzeptabel.

Eine einmalige i.m. Injektion scheint zur lokalen Reizung zu führen. Es fehlen Untersuchungen an einer größeren Zahl von Tieren und der Versuch, diese Reizung (pH?) zu eliminieren.

- **Ukrain: Results of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies**

Es werden aus dieser Broschüre nur die Daten besprochen, die nicht schon auf der Basis anderer Unterlagen diskutiert werden.

S.018: *In vitro* Studien an Zelllinien

Es liegt nur ein Abstract vor, sodass eine Bewertung kaum möglich ist. Es wird berichtet, dass Ukrain auf Tumorzelllinien, aber nicht auf normalen Zellkulturen wachstumshemmend wirkt. Vergleichsstudien mit Zytostatika und Chelidonium Alkaloiden fehlen.

S.020: *In vitro* Studien

In einer Kurzmitteilung ohne statistische Analyse wird berichtet, dass zur Hemmung des Wachstums von Endothelzellen 10x höhere Konzentrationen als von Tumorzellen notwendig sind. In der obigen Arbeit



(S.018) wurde hingegen berichtet, dass Endothelzellen mit 10x höherer Konzentration nicht beeinflusst werden.

S.024: Ukrain in Ehrlich Ascites Tumor Mäusen

Es wird behauptet, dass Mäuse, die Ukrain erhalten, länger leben. Für die Daten wird auf Fig.1 verwiesen. Diese zeigt allerdings *in vitro* Daten. Es fehlt also die Präsentation der Daten. Solche Befunde werfen ein bedenkliches Licht auf die Qualität der durchgeführten Arbeit. Zusätzlich wird der Einfluss von Ukrain auf den O<sub>2</sub>-Verbrauch *in vitro* gemessen.

S.035: Ukrain und Sauerstoff Metabolism in Melanoma Mäusen

Ukrain verändert den Muskel- und Leber-Sauerstoffverbrauch in Melanom-Mäusen. Eine Kontrollgruppe mit normalen Mäusen wurde nicht untersucht. Die Dosen waren 1mg/kg.

Durch Ukraininjektion wurde das Tumorgewicht und das Metastasenvolumen signifikant reduziert, aber nicht die Zahl der Metastasen.

S.040: Ukrain hemmt *in vitro* die Angiogenese

Es erfolgte kein Vergleich mit den nicht komplexierten Alkaloiden.

S.045: Diese *in vitro* Studie berichtet, dass Ukrain die lytische Aktivität von Milz-Lymphozyten steigert. Die Autoren berichten, dass andere Alkaloide ähnliche Effekte haben. Trotzdem wurden nicht Chelidonium Alkaloide im Vergleich getestet.

S.089: Ukrain wurde an Mäusen auf Anti-Tumorwirkung (Adenokarzinome) getestet.

In der Dosis von 4 µg/Maus wurde bei s.c. oder i.p. Injektion kein Effekt auf das Tumorwachstum gesehen, bei i.v. Injektion schon. Es ist völlig unerklärlich, warum nur die i.v. Route effektiv sein soll. Da nur an 5 Mäusen pro Gruppe getestet wurde, kann es sich um einen Zufallsbefund handeln.

Ukrain soll *in vitro* die cytotoxische Wirkung von Macrophagen fördern.

S.115: Autofluoreszenz von Ukrain

Diese Arbeit ist nicht zu bewerten, da keine experimentellen Details angeführt werden.

### Zusammenfassung

Kritisch ist zu bemerken, dass fast alle Studien in einem Supplement der Zeitschrift *Drugs Exptl.Clin.Res.* veröffentlicht wurden, die zumindest als Supplement offensichtlich auch Publikationen mit völlig unzureichender Qualität publiziert.

In keiner der Studien wurde der Versuch gemacht, beobachtete Wirkungen auf das nicht komplexierte Alkaloid zurückzuführen. Nachdem das Vorhandensein des vermuteten Komplexes nicht demonstriert werden kann, sind solche Vergleiche essentiell um sicherzustellen, dass tatsächlich der „Komplex“ diese *in vitro* Wirkung entfaltet.

Die Untersuchung (S.035) an Melanom-Mäusen über Tumorstadium könnte ein interessanter Ansatz sein, wenn sie an einer größeren Tierzahl unabhängig bestätigt werden könnte.

Gesamt gesehen sind die Studien meist methodisch unzulänglich und an zu kleinen Gruppen durchgeführt. Der mangelnde Vergleich mit den Reinalkaloiden ist gravierend.

- **Drugs under experimental research**

S.247: Es wird gezeigt, dass Glukose und Succinat die cytotoxische Wirkung von Ukrain auf Ascites Zellen verändern.

S.253: Ukrain soll die Einwanderung von Makrophagen in den Ascites stimulieren.

S.261: Der Effekt von Ukrain auf HA-I Tumoren in Mäusen wurde untersucht. Es wurde eine Erhöhung der Lebensdauer und eine Reduktion der Metastasen gefunden (n=10). Bei der Ascites Tumor Entwicklung war allerdings nach 10 Tagen ein erhöhtes Tumorstadium und bereits nach 12 Tagen wieder eine Verminderung gegenüber Kontrollen zu sehen, was ein überraschendes Ergebnis ist und auf Inkonsistenzen hindeutet.

S.271: Wenn Ukrain mit Tumorzellen injiziert wird, wird das Tumorgewicht reduziert. Wenn Ukrain contralateral von der Tumordinjektion injiziert wird, steigt das Tumorgewicht. Dies wird so interpretiert, dass Ukrain Macrophagen anzieht, die dann entweder die gemeinsam injizierten

Tumorzellen abtöten oder, wenn auf kontralateraler Seite injiziert wurde, den Tumor wegen Mangels an Macrophagen stärker wachsen lässt. Wenn man dieses Modell auf den Menschen überträgt, könnte eine Ukrain Injektion außerhalb des Tumorbereiches zu vermehrtem Tumorwachstum führen, da es dem Tumor sozusagen die Macrophagen wegnimmt.

Diese Arbeit ist ein gutes Beispiel für die inkonsistenten und widersprüchlichen Resultate, die in diesem Falle eine Ukrain-Injektion am Menschen sogar gefährlich erscheinen lassen.

S.277: In dieser Studie wird Ukrain mit Cyclophosphamid und Cisplatin verglichen. Die Zytotoxizität von Ukrain soll ähnlich der der Zytostatika sein, aber auch noch bei Zytostatika Resistenz zum Tragen kommen. Hier wird zum ersten Mal für Ukrain eine Zytostatika-ähnliche Wirkung postuliert. An anderen Stellen wird immer wieder der Unterschied betont.

Größere vergleichende Studien dieser Art, um den Wirkungsmechanismus von Ukrain zu verstehen, wären angebracht gewesen, liegen aber offensichtlich nicht vor.

S.295 und S.305: 6 Wochen-Studien an Kaninchen

In Dosen von 0.3 bis 3.0 mg/kg wurden keine Organeffekte, aber Veränderungen des Blutbildes gesehen. Die Thyroxin-Spiegel stiegen an.

Längere Behandlung mit Ukrain hat offensichtlich signifikante Effekte. Dies zeigt, dass Langzeitstudien mit höheren Dosen vorliegen müssen, um negative Effekte definieren zu können.

- **Ukrain – Investigator Brochure**

Hier werden nur ein paar Punkte diskutiert, da alle anderen Aspekte bereits analysiert wurden.

### 2.1 Pharmacokinetics:

Die Behauptung, dass sich Ukrain spezifisch im Tumor anreichert und dass es über einen aktiven Transport aufgenommen wird, war nicht zu verifizieren, da für diese Referenzen (126, 127: Internal Report) keine Unterlagen vorgelegt wurden.

### 2.2 Pharmacodynamics:

Die vorgelegten Unterlagen zu diesem Punkt wurden bereits diskutiert. Es wird angenommen, dass alle entscheidenden Unterlagen vorgelegt wurden und nicht weitere detaillierte Studien vorliegen, die die vom Gutachter vorgenommene Bewertung ändern würden.

### 2.3 Chronic Toxicity

Hierfür wurden keine Unterlagen vorgelegt. Es wird hier nur ein Abstract zitiert (136), was natürlich völlig unzureichend ist. Ohne Unterlagen sind diese Studien nicht zu bewerten. Die für diese Studien verwendeten Dosen von 0.7 mg/kg abwärts sind aber offensichtlich zu niedrig, um eine chronische Toxizität am Tier zu bewerten und damit Rückschlüsse auf die Sicherheit (mögliche Gefährdung von Organen?) am Menschen zu ziehen. Am Menschen werden chronisch 5-10 mg, also ca. 0.07 – 0.14 mg/kg verabreicht.

#### **Generelle Zusammenfassung für Teil III**

Es werden zahlreiche Daten von meist sehr kleinen und heterogenen Studien vorgelegt. Zum Großteil wurden sie im Supplement einer Zeitschrift (Drugs Exp.Clin.Res.) veröffentlicht, die offensichtlich nicht auf eine hohe Qualität der Datenpräsentation Wert legt.

*In vitro* werden Effekte an verschiedenen Zellen beobachtet. Es fehlt jeglicher Vergleich von Ukrain mit den darin enthaltenen freien Alkaloiden (ohne Thio-TEPA Behandlung). Die Effekte könnten also auch durch nicht komplexierte Alkaloide bzw. durch residuales oder wieder freigesetztes Thio-TEPA ausgelöst worden sein. Ein Vergleich mit etablierten Zytostatika, um möglicherweise gemeinsame Wirkungsmechanismen zu etablieren, ist offensichtlich nur einmal ansatzweise versucht worden. Verlässliche Schlüsse auf eine spezifische

Wirkung von Ukrain oder einen definierten Wirkungsmechanismus sind derzeit nicht möglich.

In kleinen Studien wurden tumorhemmende Effekte beschrieben. Wenn diese Studien in einer großen kontrollierten Serie („geblindet“) in einer anerkannten und unabhängigen Institution bestätigt werden könnten, würde dies eine wichtige und akzeptable Grundlage für klinische Testungen darstellen.

Akute toxikologische Studien und Studien zur Mutagenität wurden vorgelegt und weisen trotz methodischer Mängel auf eine niedere akute Toxizität hin. Unterlagen für chronische toxikologische Studien, die essentiell sind, wurden nicht vorgelegt, sondern nur als Internal Report diskutiert. Die zitierten Dosen, die bei dieser Untersuchung verwendet worden sein sollen, sind aber offensichtlich zu niedrig, um eine chronische Toxizität zu definieren. Daten für eine Langzeittoxizität mit entsprechend hohen Dosen dürften daher fehlen. Untersuchungen an Kaninchen mit niederen Dosen über nur 6 Wochen zeigen bereits Hormonspiegel- und Blutbildveränderungen.

Das Fehlen der Daten für chronische Toxizität mit entsprechend hohen Dosen ist nicht akzeptabel. Damit sind auch keine Rückschlüsse über kanzerogene Eigenschaften bei chronischer Verabreichung möglich.

Die Daten des Teil III sind derzeit nicht ausreichend um eine mögliche klinische Wirkung zu untermauern. Die für Teil III vorgelegten Daten sind nicht ausreichend, um eine Zulassung in Hinblick auf diesen Teil zu rechtfertigen.

## Teil IV: Klinisch

### Klinische Wirksamkeit

- **Expert Report on the clinical documentation of Ukrain** (von Dr. G. Nahler)

#### 2.1 Pharmacodynamics

In einer Phase II Studie (14) an 19 gesunden Probanden/innen wurden in einer Dosis bis zu 50 mg keine auffälligen Befunde erhoben. Bei i.m. Injektion kam es zu lokalen Schmerzen. Geringfügige RR-Abfälle traten bei einigen Patienten auf. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit Tierversuchen, wo erst ab höheren Dosen Blutdrucksenkung zu beobachten war (15). Auch in Patienten wurden Dosen von 50 bis 100 mg Ukrain gut vertragen und es zeigte sich keine signifikante Veränderung bezüglich Laborwerte und Hormonspiegel (16,17,18).

Die in Referenz 19 diskutierte Arbeit wurde in den „übrigen Unterlagen“ kritisch diskutiert und bezieht sich eigentlich auf Teil III.

#### 2.2 Immune System

Die zitierten Arbeiten (20,21,22) sind für einen möglichen Effekt auf Lymphozyten nicht verlässlich zu bewerten, da Kontrollgruppen und statistische Auswertung fehlen. Ob die *in vitro* erhobenen und uneinheitlichen Daten an Lymphozyten (24) und Monozyten (25) klinisch relevant sind, ist unklar.

#### 2.3 Pharmacokinetics

Es liegen keine Daten vor. Die Behauptung, dass Ukrain spezifisch im Tumorgewebe aufgenommen würde, wird von keiner der Unterlagen belegt.

#### 2.4 Drug interactions

Es fehlen wichtige Daten, ob diese Alkaloidpräparation den Stoffwechsel anderer Pharmaka beeinflusst. Gerade in der letzten Zeit hat sich z.B. bei dem Pflanzenextrakt Johanniskraut gezeigt, dass klinisch relevante Wechselwirkungen durch Pflanzenextrakte ausgelöst werden können.

Die diskutierten Wechselwirkungen (29,30) von Ukrain in hohen Dosen an Mäusen (9.5 und 19 mg/kg) mit Morphin könnten bereits auf eine toxische Wirkung von Ukrain zurückzuführen sein.

Die Beeinflussung der Aminophenazon-Wirkung durch Ukrain (31) findet keine Erklärung über irgendeinen Wirkungsmechanismus dieser Substanz.

Die erhobenen Daten sind schwer zu interpretieren und wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz. Die fehlenden Studien der pharmakokinetischen Wechselwirkung mit anderen Substanzen sind zu bemängeln.

### 3.1 Klinische Studien mit Kontrollgruppen

#### *Colorectales Karzinom*

Für colorectale Karzinomata wird eine Studie aus der Ukraine vorgestellt (22). Patienten erhielten entweder Ukrain oder 5-fluorouracil (5-FU) vor und nach einer Operation.

Die Studie wurde nicht blind durchgeführt, sodass Placebo-Effekte am Patienten und subjektive Probleme bei der Auswertung nicht ausschließbar sind. Daten über subjektive Besserungen sind daher nicht verwertbar.

Zwei Gruppen mit jeweils 15 Patienten hatten Metastasen. In der Gruppe, die mit Ukrain behandelt wurde, hatten 12 Patienten eine palliative Operation, in der 5-FU Gruppe nur 7. Damit sind die Gruppen nicht gleichwertig und unterschiedliche Ergebnisse können durch diesen Umstand verursacht sein.

Es wird in der Arbeit behauptet, dass ein objektiver Response (Verkleinerung des Primärtumors oder der Lebermetastasen) in 40% der Ukraingruppe beobachtet wurde, aber nicht in der 5-FU Gruppe. Es wird nirgends definiert, wie dieser objektive Response festgestellt wurde. Wenn die Bewerter nicht „geblindet“ waren, sind solche Daten nicht zu verwerten.

Laut Daten im Expert Report (unpublished) waren nach 5 Jahren 4 Patienten in der Ukrain Gruppe und 2 in der 5-FU Gruppe noch am Leben. Eine statistische Auswertung all dieser Daten erfolgte nicht.

Zwei weitere Gruppen mit jeweils 33 Patienten hatten keine Metastasen. Hier entstand eine Ungleichheit der Gruppen, weil nur in der 5-FU Gruppe zusätzlich 11 Patienten eine Strahlentherapie erhielten. Nach zwei Jahren waren in der Ukrain Gruppe 22 Patienten noch am Leben und nach 5 Jahren noch 14, in der 5-FU Gruppe waren die Zahlen 8 bzw. 5.

Aufgrund methodischer Mängel (nicht Doppelblind, Unterschied zwischen Gruppen, limitierte Dokumentation, mangelnde statistische Auswertung etc.) kann diese Studie nicht als Pilot-Studie einer Phase III akzeptiert werden.

Eine weitere Studie aus der Ukraine (33) untersuchte 48 Patienten mit Rektumkarzinom.

24 Patienten erhielten Strahlentherapie und 5-FU, eine zweite Gruppe (n=24) erhielt Ukrain in Dosen bis zu 60mg kumulativ vor der Operation, 40 mg danach und mehrere Zyklen mit 100 mg Ukrain pro Zyklus.

Nach 2 Jahren hatten 8 in der FU-Gruppe und 4 in der Ukrain Gruppe ein rektales Tumorrezidiv. Daten der Lebensverlängerung liegen nicht vor.

#### *Mamma-Karzinom:*

In einer Studie aus Polen und Belarus wurden jeweils 25 Patientinnen mit 50 oder 100mg Ukrain präoperativ behandelt, die 3. Gruppe war eine Kontrolle. Diese Studie hätte jederzeit als Doppelblindstudie durchgeführt werden können. In Ukrain Patientinnen soll der Tumor in der Sonographie und Mammographie größer und von besserem Kontrast sein. Die Daten dazu in der Tabelle IV sind aber anscheinend nicht statistisch signifikant.

Es ist interessant anzumerken, dass diese Patientinnen über 20 Tage Ukrain erhielten und die Operation 7-10 Tage nachher erfolgt. Trotz dieser Therapie sehen die Autoren eine Zunahme des Tumors, wobei hier die Daten präsentiert werden.

In der oben zitierten Studie (22) an colorectalem Karzinom wurde ohne Präsentation der Methodik und der Daten eine Abnahme des Tumors festgestellt. Diese Gruppe erhielt ebenfalls über 20 Tage Ukrain (bis 100 mg). Es ist anzunehmen, dass der Tumorresponse zu einem ähnlichen Zeitpunkt wie in den anderen Studien untersucht wurde. Dieser Datenvergleich zeigt, wie unklar und inkonsistent die Ergebnisse dieser Studien sind.

Subjektives Befinden der Patientinnen kann ohne Placebo-Kontrolle nicht bewertet werden.

Für Parameter wie Lymphozytenpopulation wurden inkonsistente Werte erhalten.

Diese Studie enthielt keine Daten über die weitere Entwicklung der Patientinnen (time to recurrence, survival etc.). Auch eine weitere Studie (17) der gleichen Gruppe enthält keine solchen Daten.

#### *Pancreas Karzinom*

Diese Studie (34) wurde von der gleichen Gruppe in der Ukraine durchgeführt, die auch die Studie an colorectalen Karzinomen publizierte (22). Patienten/innen mit



Pankreaskarzinom, die nach der Operation Chemotherapie ablehnten, erhielten entweder Ukrain (n=21) oder Vitamin C.

Die Überlebensrate war nach 12 Monaten mit 81% für Ukrain und 14% für die Kontrolle deutlich unterschiedlich, nach 3 Jahren war der Unterschied aber nur 3 (14%) versus 1 (5%) Patienten, was nicht statistisch signifikant sein dürfte.

Es ist schwer verständlich, warum diese Studie, die erst jetzt veröffentlicht wurde, nicht nach den seit vielen Jahren etablierten Kriterien durchgeführt wurde. Mit 21 Patienten/innen pro Gruppe ist sie zu klein, um verlässliche Daten zu liefern. Sie hätte doppelblind durchgeführt werden müssen, um Aussagen über den Karnofsky Index akzeptabel zu machen. Aber auch für die Tumorrecurrence kann ein Placebo-Effekt eine Rolle spielen. Leider sind nur Survival Daten gegeben, die zeigen, dass zwar nach 1 Jahr, aber praktisch nicht mehr nach 3 Jahren ein Benefit vorhanden ist. Time to Recurrence Daten wären zusätzlich interessant gewesen.

#### *Blasenkarzinom*

Eine Studie wurde von der gleichen Gruppe, die auch die Mammakarzinom-Studie durchführte, publiziert (35).

Diese Studie wurde an 28 Patienten/innen durchgeführt. Neun Patienten/innen erhielten einen Zyklus mit Ukrain (Gruppe I), 10 Patienten/innen zwei (Gruppe II) und 9 Patienten/innen drei (Gruppe III). 2 Wochen später wurde eine Zystoskopie durchgeführt. Hierbei wurde in der Gruppe I bei 4 Patienten/innen ein partieller Tumorresponse festgestellt. In Gruppe II hatte ein Patient eine völlige Tumorregression, 4 hatten eine partielle. In Gruppe III hatten 2 Patienten/innen völlige Remissionen und 6 partielle.

Offensichtlich kann eine solche Studie, wo keine Kontrollgruppe vorliegt und nicht zumindest der Untersucher geblindet ist, keine verlässlich verwertbaren Daten liefern. Die Daten dieser Studien wurden noch einmal an anderer Stelle (17th Cancer Congress, 1998) veröffentlicht (siehe Firmendokumentation Ukrain, Results of *in vivo*, *in vitro* and clinical studies: S.111).

### 3.2 Klinische Studien ohne Kontrollgruppe

Solche Studien ohne Kontrollgruppe können keine verlässlichen Antworten über eine mögliche Tumorwirkung geben, wenn sie aber zumindest gut und objektiv dokumentiert sind, sind erste Rückschlüsse möglich. In einigen der folgenden vom Experten Dr. Nahler hier aufgenommenen Studien ist zwar eine Art Kontrollgruppe beschrieben, wir stimmen aber mit Dr. Nahler überein, dass aufgrund methodischer Mängel diese Studien als ohne Kontrollgruppen angesehen werden müssen.

In Referenz 32 wurden 70 terminale Tumorpatienten/innen untersucht. Positive Wirkungen im Sinne einer Tumorregression werden beschrieben, aber ohne irgendwelche Dokumentation. Diese Daten sind nicht zu verwerten.

In Referenz 36 wurden 36 Karzinompatienten/innen mit Ukrain behandelt. Auch hier werden Tumorregressionen ohne Dokumentation beschrieben. Es wird auch über einen Abfall von Tumormarkern berichtet, ohne dass irgendwelche Streuungen etc. angegeben werden. Daten dieser Art sind nicht zu verwerten.

In Referenz 17 wird über 10 Patientinnen mit Mammakarzinom berichtet. Nach Ukrainbehandlung soll es zur besseren Abgrenzung (offensichtlich ein subjektiver Eindruck) des Tumors kommen, über Verlaufsänderungen der Erkrankung wird nicht berichtet.

In Referenz 23 wird über 10 Patientinnen mit Mammakarzinom berichtet. Über den Krankheitsverlauf sind keine Daten enthalten.

Referenz 37 berichtet über 10 Patientinnen mit Mammakarzinom. Es wurde eine Kontrollgruppe eingeschlossen, aber eine Vergleichbarkeit der Therapien ist nicht dokumentiert. In der Ukrain-Gruppe (n=10) soll innerhalb eines Jahres kein Wiederauftreten des Tumors beobachtet worden sein, in der Kontrollgruppe (n=22) ein Fall. Offensichtlich sind solche Daten nicht zu verwerten.

In Referenz 21 wurden 9 Patienten/innen mit Lungentumoren untersucht. Da die Ukrain-Behandlung von einer Chemotherapie gefolgt war, sind die berichteten Remissionen des Tumors nicht zu bewerten.

In Referenz 38 wird über 8 Patienten/innen mit malignen Tumoren berichtet. Da die Patienten neben Ukrain andere Behandlungen erhielten (z.B. auch operiert wurden) und die beobachteten Tumorregressionen nicht dokumentiert sind, ist keine Aussage zu machen.

Keine der von Dr. Nahler in diesem Abschnitt (3.2) zitierten Arbeiten erlauben irgendeine verlässliche Aussage über eine mögliche Ukrainwirkung.

### 3.3 Ausgewählte Fallberichte

In diesem Abschnitt werden zahlreiche Berichte über Einzelfälle besprochen. Daten dieser Art sind wissenschaftlich nicht bewertbar. In einer Studie (39) aus der Villa Medica Clinic in Deutschland werden Behandlungserfolge an 203 Patienten/innen mit fortgeschrittenem Karzinom berichtet. Es fehlt jegliche Dokumentation, um die Relevanz dieser Berichte bewerten zu können.

### Weitere Unterlagen

In zusätzlichen Unterlagen werden weitgehend wieder Arbeiten diskutiert, die schon in anderen Dokumenten vorgelegt wurden. Diese Zweigleisigkeit ist für eine Dokumentation für eine Arzneimittelzulassung ein unakzeptables Merkmal mangelnder Qualität des Ansuchens. Trotzdem werden auch diese Unterlagen im folgenden bewertet.

- **Colorectales Karzinom**

Es werden wieder Daten zu Teil III vorgelegt, die schon in anderen Unterlagen enthalten waren. Weiters wird eine Zahl von Briefen, Krankengeschichten, Einzelberichten vorgelegt, die für eine wissenschaftliche Auswertung ungeeignet sind.

Zwei klinische Arbeiten wurden bereits besprochen.

Schließlich werden noch einmal die Rattentoxizitätsversuche beigegeben.

- **Reasons for the implementation of a study on small cell lung cancer**

Es werden auch in diesem Kompendium zum Großteil wieder Unterlagen beigelegt, die sich bereits in anderen Dokumenten fanden.

Zwei Arbeiten seien noch diskutiert:

#### S.63: Effekt von Ukrain auf DNA, RNA und Protein Synthese

Es wurden Zelllinien zweier normaler Zellen mit mehreren Tumorzelllinien verglichen. Offensichtlich wurden nur jeweils 2 Experimente durchgeführt, die in 20

Einzelabbildungen dargestellt werden. Es werden dann Streuungen angegeben, von denen nicht klar ist, ob es sich um SD oder SEM handelt und ob sie von  $n=2$  berechnet wurden, was unkorrekt ist. Aufgrund solcher Daten wird dann geschlossen, dass Ukrain selektiv im Vergleich zu „normalen“ Zellen die Synthese der verschiedenen Komponenten in Tumorzellen hemmt. Tatsächlich zeigen die Daten bei Konzentrationen bis zu  $10 \mu\text{g/ml}$  (also relativ hoch) meist keinen Effekt, bei der höchsten Dosis von  $100 \mu\text{g/ml}$  bei einigen Zelllinien einen meist deutlichen Effekt. Diese Art von Daten erlaubt keine Rückschlüsse über einen spezifischen Wirkungsmechanismus auf maligne Zellen, höchstens die Feststellung, dass es bei sehr hohen Dosen aufgrund ungeklärter Mechanismen den Zellen sehr „schlecht“ geht. Jeder, der mit Zellkultur, wie der unterzeichnete Gutachter, gearbeitet hat, weiß um die Unspezifität solcher Daten.

S.199: In dieser Arbeit wurde die Aufnahme von  $^{99}\text{Tc}$  im Tumorgewebe *in vivo* unter dem Einfluss von Interferon und Ukrain untersucht. Die Autoren beobachteten einen starken Effekt (highest) auf die Aufnahme für Interferon, einen bescheidenen (modest), statistisch nicht mehr signifikanten ( $p=0.09$ ) für Ukrain.

Dies ist eine der wenigen Arbeiten, die in einer generell akzeptierten Zeitschrift (J.Immunol.Methods) publiziert wurde und in der auch die Daten kompetent präsentiert werden. Es handelt sich wohl nicht zufällig um eine firmenunabhängige Arbeit einer amerikanischen Klinik. Diese Arbeit findet zwar keinen signifikanten Effekt, bezeichnet aber „the preliminary data“ als interessant. Der Gutachter kann sich dieser Meinung anschließen und sich einen positiven Ansatzpunkt für weitere Studien vorstellen.

- **Erfahrungsberichte von Ärzten, Wissenschaftlern und Patienten über Ukrain**

Ärzte wurden aufgefordert, über ihre Erfahrungen mit Ukrain zu berichten. Es entstand eine Sammlung von Briefen, die keine wissenschaftliche Auswertung erlauben. Solche Unterlagen sollten einem Ansuchen um Arzneimittelzulassung nicht beigelegt werden.

- **Ukrain – Summary of Product Characteristics**

Valid from: June 2000

Es wird hier eine Fachinformation vorgelegt. Im Brief von Dr. Witt (Anlage E/1) vom 7.12.2000 wird allerdings die Beilage 5 als die neu verfasste Fachinformation vorgelegt. Diese wird daher besprochen.

### **Zusammenfassung**

Die vorgelegten kontrollierten Studien zeigen zahlreiche methodische Mängel und sind wieder im Supplement einer Zeitschrift publiziert, die leider nicht eine akzeptable Qualität der Präsentation garantiert. Dies erschwert die Auswertung. Es ist unverständlich, warum für Ukrain, das schon so lange untersucht wurde, in den letzten Jahren nicht eine den modernen Standards entsprechende Studie durchgeführt wurde.

Eine solche klinische Studie müsste doppelblind geplant werden, nur dadurch können Daten wie für den Karnofsky Index oder die Bewertung der Tumorgröße in verlässlicher Weise erhalten werden. Placeboeffekte sind ja nicht einmal auf die Tumorentwicklung selbst auszuschließen.

Auch wenn die vorgelegten Studien nicht doppelblind waren, so müssten zumindest die Kriterien der Bewertung z.B. einer objektiven Tumorregression definiert werden und zumindest der Bewerter geblindet sein. Dies war offensichtlich in keiner der Studien der Fall oder wurde nicht dokumentiert. Bezüglich des objektiven Tumorresponses widerlegt derzeit die besser dokumentierte Studie am Mammakarzinom die Daten bei Patienten mit colorectalem Tumor.

Es fehlt weitgehend eine statistische Auswertung der Daten.

Derzeit sind die vorgelegten klinischen Studien mit Kontrollgruppen keineswegs ausreichend, um eine positive Wirkung von Ukrain an Tumorpatienten zu belegen. Alle anderen Daten können keinen Beitrag für eine wissenschaftliche Auswertung leisten.

Eine große und verlässliche Doppelblindstudie ist absolut notwendig, um eine Wirkung an Karzinompatienten/innen sicherzustellen. Diese Studie müsste an einer anerkannten Institution durchgeführt werden, wo auch eine Inspektion zur Überprüfung der Einhaltung der GCP möglich ist.

## Klinische Verträglichkeit und Sicherheit

In Übereinstimmung mit dem Gutachten von Dr. Nahler kann festgestellt werden, dass akute Gaben von Ukrain relativ gut verträglich sind. Da keine Placebo-kontrollierten Studien vorliegen, ist es nicht festzustellen, welche der beobachteten Nebenwirkungen der Substanz oder einer subjektiven Erweiterungsreaktion zugeschrieben werden können.

Auf jeden Fall wurden Übelkeit, Schwindel, Schmerzen im Tumor, Wärmegefühl, Temperaturanstieg (0.5 bis 1.5°C), Herzfrequenzerhöhung, Blutdruckabfälle und Durst beschrieben.

Noch schwieriger ist die Langzeitverträglichkeit aufgrund des Mangels kontrollierter Langzeitstudien zu bewerten. Es dürfte aber korrekt sein festzustellen, dass die routinemäßig erhobenen Parameter, wie sie Leber und Blutbild betreffen, keinen Hinweis auf ernsthafte Nebenwirkungen ergeben. Allerdings fehlen anscheinend Studien für die chronische Toxizität mit entsprechend hoher Dosis am Tier. Solche Studien könnten Hinweise auf eine gezielte Organtoxizität geben und sind auch für die Frage eines kanzerogenen Potentials von Bedeutung.

Da Hinweise von solchen Teil III Studien fehlen, ist für den Menschen für eine chronische Therapie derzeit zwar kein gezielter Verdacht, aber eben auch keine Sicherheit für eine Langzeittherapie gegeben.

### **Generelle Zusammenfassung für Teil IV:**

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 überprüfbar 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.

### **Stellungnahme zur Fachinformation**

Da weder die vorgelegten Unterlagen für Teil III noch Teil IV eine Zulassung rechtfertigen, seien nur ein paar Kommentare abgegeben.

- 5.1 Über die Pharmakologie, z.B. Wirkungsmechanismus, liegen keine konsistenten Daten vor, die eine Aussage rechtfertigen würden. Die Behauptungen über spezifische Veränderungen im Tumor sind nicht durch kontrollierte Studien belegt.
- 5.2 Für eine spezifische Anreicherung im Tumorgewebe wurden keine verlässlichen Daten gefunden.
- 5.3 Die chronische Toxizität ist nicht mit entsprechenden Dosen untersucht. Eine kanzerogene Wirkung ist nicht ausgeschlossen.
- 6a Keine der Indikationen ist durch die Unterlagen gerechtfertigt.
- 6g Es gibt keine Studien, die eine verlässliche Dosis/Wirkungsbeziehung belegen.

### Gesamtzusammenfassung des Gutachtens

Die vorgelegten Unterlagen waren von schlechter Qualität der 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.

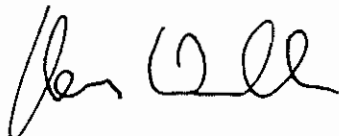
Die klinische Wirksamkeit ist nicht belegt.

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.



Univ.-Prof. Dr.med. H. Winkler, D. Phil. MA Oxon