

INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE
Universität Innsbruck
Peter-Mayr-Straße 1a
A-6020 Innsbruck
ÖSTERREICH

Tel +43 512 507/3700
Fax +43 512 507/2868

DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY
University of Innsbruck
Peter-Mayr-Straße 1a
A-6020 Innsbruck
AUSTRIA



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

16
29.03.02
29.03.02

Innsbruck, 14. März 2002

off. 19.3.02 16 Hw

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

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

Es wurde bereits mehrmals (06.02.2001, 02.04.2001, 23.04.2001 und 01.10.2001) zu den Unterlagen bezüglich Ukrain Stellung genommen. Es wurden nun neuerlich Unterlagen eingereicht, die zu bewerten waren. Die früheren Gutachten sind integraler Bestandteil des jetzigen Gutachtens. Zum besseren Verständnis der Gesamtbewertung werden aber auch Teile dieser früheren Gutachten zitiert.

Teil II

Es wurde bereits festgestellt (siehe Gutachten vom 23.04.2001): "Zu Teil II ist aus pharmakologischer Sicht zu bemerken, dass die mangelnde Definition und

Ab der hierin erwähnten Stelle...

Nachweisbarkeit des „Wirkkomplexes“ und die Möglichkeit einer Instabilität eine unakzeptable Basis für Teil III und IV darstellen. Das Fehlen des vermuteten Komplexes ist jetzt von einer unabhängigen Arbeitsgruppe bestätigt worden. Die neuen Unterlagen ändern an der Bewertung nichts. Nun stellt sich aus der neuen Stellungnahme von Dr. Tittel heraus, dass der Ukrain Komplex kein partialsynthetisches Derivat im Sinne der im Patent postulierten Umsetzung zwischen Thio-TEPA und Alkaloiden ist. Damit ist nun auch von dem von der Firma beauftragten Sachverständigen festgestellt, dass das pharmazeutische Konzept, wie vom Antragsteller vorgeschlagen und patentiert, nicht mehr existent ist. Damit fehlt eine solide Basis für die pharmakologischen und klinischen Untersuchungen, da in diesem komplexen Gemisch des Ukrain irgendeine Teilkomponente z.B. die *in vitro* Effekte auslösen kann. Die Forderung des unterzeichneten Gutachters, einen Vergleich mit den freien Alkaloiden durchzuführen (siehe unten), die auch nach Dr. Tittel nun in dem Präparat vorhanden sind, ist daher bestätigt. Da nicht klar ist, welche Komponente des Gemisches eine Wirkung entfaltet, kann auch nicht sichergestellt werden, ob diese Komponente bei Lagerung stabil ist. Es müssten daher biologische Stabilitätsstudien zusätzlich durchgeführt werden.

Offensichtlich ist dieses Präparat derzeit zu wenig definiert, um verlässliche Studien zu Teil III und IV durchzuführen.

Soweit die frühere Begutachtung.

Die neuen Unterlagen ändern nichts an dieser früheren Bewertung. Sichergestellt erscheint, dass Ukrain Chelidoniumalkaloide, aber keinen neuen halbsynthetischen Komplex enthält. Dies wird nun durch Studien zum Teil III (siehe unten) noch weiter belegt.

Teil III

Am 23.04.2001 wurde bereits festgestellt: "Im 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. Eine unabhängige Arbeitsgruppe hat nun gezeigt, dass die in Ukrain enthaltenen freien Alkaloide die cytotoxischen Effekte *in vitro* erklären können und dass keine spezifische Wirkung auf Tumorzellen vorliegt. Eine weitere vorgelegte Arbeit von

Kazmin & Todor bestätigt diese Daten, obwohl der Antragsteller auch hier eine offensichtlich falsche Interpretation vornimmt.

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

Für die in früheren Unterlagen diskutierte chronische Toxizitätsstudie an Kaninchen wurden nun tabellarische Resultate (ohne Wertung und Diskussion) vorgelegt. Hierzu wurde bereits früher (01.10.2001) festgestellt: Die Dosen zur Charakterisierung einer chronischen Toxizität sind zu niedrig gewählt (0,7 mg/kg), da z.B. bei Ratten, um eine Tumorförderung zu finden, 1 mg/kg verabreicht werden muss (siehe auch nachfolgenden Kommentar zur Konzentration).

In den neu eingereichten Unterlagen findet sich nun noch ein wesentlicher Beitrag zu den obigen Fragestellungen: In einer Studie aus der Universität Ulm wurde von Ramadani et al. nun ein genauer qualitativer und quantitativer Vergleich von Ukrain mit dem freien Alkaloid Chelidonium bezüglich der Wirkung auf das Zellwachstum durchgeführt. Diese Arbeit bestätigt die früheren unabhängigen Arbeiten von Panzer (siehe 02.04.2001 und 23.04.2001). *In vitro* wurde mit Ukrain in der jetzigen Arbeit eine Hemmung des Zellzyklus mit 5 µg/ml gefunden, mit dem freien Alkaloid aber bereits bei 0,6 µg/ml. Wie oben für Teil II diskutiert, steht jetzt fest, dass Ukrain als möglicherweise wirksame Verbindung Chelidoniumalkaloide enthält. Die Ulmer Studie zeigt nun, dass Ukrain zwar den gleichen Effekt wie das freie Alkaloid hat, aber schwächer wirksam ist.

Noch ein Kommentar zur Konzentration: *In vitro* war Ukrain in einer Dosis von 5 µg/ml, also 5 mg/l zellwachstumshemmend. Bei einer Gabe von 20 mg am Menschen sind solche Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten nicht zu erreichen. Dies dürfte auch das Fehlen von Nebenwirkungen am Menschen bei dieser Dosis erklären. Es bestätigt auch das oben Gesagte über die unzureichende Dosierung für die Toxizitätsstudie am Kaninchen.

Da Ukrain Chelidoniumalkaloide aus dem Schöllkraut als möglicherweise wirksame Substanz enthält, ergibt sich ein weiteres wesentliches toxikologisches Problem. Schöllkrautalkaloide können laut mehreren Berichten am Menschen zur toxischen Hepatitis führen (Arzneitelegamm 6,65,1999; Gastroenterology 117,1234,1999). Es müssen daher für Ukrain Tierversuche mit ausreichenden Konzentrationen (!) durchgeführt und gezielt eine mögliche Lebertoxizität geprüft werden.

Für Teil III kann nun, noch klarer als bisher, festgestellt werden: Ukrain hat keine spezifische Wirkung auf Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen (siehe 02.04.2001 und 23.04.2001). Es entfaltet nur eine Wirkung, die der von freien Chelidoniumalkaloiden entspricht, auf einer Gewichtsbasis ist es weniger wirksam als freie Alkaloide.

Daraus ergibt sich aber als weitere Konsequenz: Wenn Ukrain seine Wirkung durch das freie Chelidonium entfaltet, sind alle Nebenwirkungen dieses relativ toxischen Alkaloids (Sokoloff, 1968; Oncology 22,49,1998; siehe oben für Lebertoxizität) zu erwarten. Wenn diese in verschiedenen Untersuchungen nicht beobachtet wurden, ist dies offensichtlich auf eine zu geringe Dosierung zurückzuführen, bzw. fehlen gezielte Tierversuche mit ausreichender Konzentration, um z.B. die beim Menschen beobachtete Lebertoxizität zu charakterisieren.

Teil IV

Zu diesem Teil wurden in den neuen Unterlagen zwei klinische Studien vorgelegt. Bereits in den früheren Unterlagen, die am 06.02.2001 bewertet wurden, war eine Studie von Zemskov et al. (Drugs Exptl. Clin. Res. XXVI,179,2000) inkludiert. Damals wurde nur eine Publikation vorgelegt, in den jetzigen Unterlagen findet sich ein Gesamtbericht mit einer ausführlichen Dokumentation über Patienten/innen etc. Der neue Bericht wurde nicht mehr von Principal Investigator V.S. Zemskov, sondern von einer Wiener Firma (DDr. Nafit) geschrieben, die für Dr. Nowicky bereits mehrfach tätig war. Da nunmehr gegenüber früher ausführliche Unterlagen vorliegen, sei diese Studie noch einmal bewertet. Es wurde bei Patienten/innen mit Pankreaskarzinom nach Operation eine Gruppe, die Ukrain mit Vitamin C (n=21) erhielt, mit einer zweiten Gruppe nur mit Vitamin C (n=21) verglichen. Da diese Studie ohne Blindung war, sind Aussagen über den untersuchten Karnofsky Status nicht zu verwerten, zusätzlich wurde aber als wesentlicher Parameter die "survival time" untersucht. Für diesen "harten" Parameter kann mit einem gewissen Recht argumentiert werden, dass eine Placebowirkung zumindest gering sein müsste. Die untersuchte "survival time" unterschied sich zwischen der Vitamingruppe mit 197 Tagen versus Ukrain mit 574 Tagen signifikant. Nach 3 Jahren waren auch in der Ukraingruppe 16 von 21 und nach 4 Jahren 20 (von 21) Patienten/innen verstorben. Diese Daten stehen oder fallen mit der Frage, ob die Gruppen vergleichbar waren und damit verbunden, ob die

Randomisierung wirklich funktionierte. Hier ergeben sich signifikante Zweifel. Bei mehreren Parametern ist eine Ungleichheit zwischen den Gruppen gegeben. So fällt auf, wenn man die zeitliche Aufteilung der Patienten/innen auf die 2 Gruppen betrachtet, dass diese nicht zufällig erscheint. Tatsächlich wurden in der Ukraingruppe 9 Patienten/innen bis 1997 (12 dann 1998) rekrutiert, in der Vitamin C-Gruppe 13 bis 1997 (8 im Jahr 1998). Das durchschnittliche Alter der 2 Gruppen zeigte ebenfalls Unterschiede und zwar 65,4 versus 60,7. Wenn man alle Lymphknoten, die bei der Operation entfernt wurden zusammenzählt, ergeben sich 63 für die Ukraingruppe, aber nur 39 für die Vitamin C-Gruppe, was auf Unterschiede zwischen den Operationen in der jeweiligen Gruppe hinweist. Man kann natürlich argumentieren, dass diese Unterschiede bei den doch kleinen Gruppengrößen von 21 zufällig sein können. Völlig unakzeptabel wird aber die Situation, wenn man die Geschlechtsverteilung betrachtet. Hier finden sich in der Ukraingruppe 17 Männer und nur 4 Frauen, in der Vitamin C-Gruppe 10 versus 11, ein statistisch signifikanter Unterschied. Offensichtlich hat bei dieser Studie die Randomisierung nicht funktioniert; dies kann durch einen Zufall bedingt sein, könnte aber auch andere Gründe haben. **Wie dem auch sei, durch diese Fehler in der Durchführung sind die Gruppen nicht vergleichbar und daher die Daten zur Überlebenszeit relativiert und können nicht als Beweis für eine Ukrainwirkung genommen werden.**

Es ist auch in dieser Studie überraschend, dass Ukrain keine offensichtlich toxischen Effekte zeigt. Da inzwischen geklärt ist (siehe Teil III), dass Ukrain als möglichen Wirkstoff Chelidoniumalkaloide enthält, die sowohl normale als auch maligne Zellen in ihrem Zellwachstum beeinflussen, ist von einer **wirksamen** Dosis dieser Alkaloide am Menschen eine Nebenwirkung z.B. auf das Knochenmark, zwingend zu erwarten, so wie sie z.B. Gemcitabin zeigt, das bei Pankreastumoren lebensverlängernd wirkt (vgl. J. Clin. Onc. 15,2403,1997). Auch diese klinische Studie spricht daher dafür, dass in dieser Studie keine wirksame Konzentration von Chelidoniumalkaloiden erreicht wurde (siehe oben Diskussion im Teil III bezüglich wirksamer Konzentration und verwendeter Dosis).

Eine zweite Studie, die vorgelegt wurde, basiert auf Daten aus der Ulmer Universitätsklinik (Gansauge et al.: NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of

pancreatic cancer. Results of a phase II trial). In dieser Studie wurden jeweils 30 Patienten/innen mit nicht resezierbarem Pankreaskarzinom entweder mit Gemcitabin oder Ukrain bzw. Ukrain mit Gemcitabin behandelt. Es handelt sich um keine geblindete Studie, sodass Bewertungen der Lebensqualität nicht verlässlich sind. In den Ukrain-Gruppen wurde ein positiver Tumorresponse mit bildgebenden Verfahren (Röntgen und CT-Scan) festgestellt. Für solche Methoden ist aber eine geblindete Studie essentiell, um verlässliche Daten zu erhalten. Tatsächlich widersprechen Daten mit der besser objektivierbaren Messung von Tumormarkern klar den Resultaten mit den bildgebenden Verfahren. Die Tumormarker zeigten in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied. Ukrain beeinflusste daher das Tumorwachstum nicht signifikant.

Als weiterer Parameter wurde die "survival time" bestimmt: für die Gruppe A (Gemcitabin) lag das Median Survival bei 5,15 Monaten, für B (Ukrain) bei 7,85 Monaten und für C (Gemcitabin+Ukrain) bei 10,4 Monaten. Entscheidend ist auch hier die Frage, ob die Ausgangslage der 3 Gruppen gleich bzw. ob die Randomisierung erfolgreich war. Hierzu zeigen sich nun bedenkliche Unterschiede. So variiert in den 3 Gruppen die Geschlechtsverteilung von 14 zu 16 weiblich gegen männlich (B) bis zu 8 versus 22. Das mittlere Alter variiert von 63,8 bis zu 58,2. In Gruppe B und C mit der längeren Überlebenszeit finden sich Patienten/innen ab 40 bzw. 22 (!) Jahren, während in der Gruppe A das unterste Alter 53 Jahre ist. Auch die Vorbehandlungen (Chemotherapie und Radiochemotherapie) unterscheiden sich auffällig: Während in Gruppe A nur 2 Patienten/innen eine solche Vorbehandlung hatten, waren dies in Gruppe B und C jeweils 5.

In Tabelle 3 (Seite 11) wird festgestellt, dass in der Gruppe B 9 von 30 Patienten/innen noch nicht einmal 3 Monate in Behandlung waren, während in Gruppe A und C dieses Kriterium schon alle erfüllten. Offensichtlich eine Ungleichheit in der Randomisierung. Zusätzlich bedenklich erscheint, dass über diese Studie, obwohl hier massive Ungleichheiten in der Therapiedauer in den einzelnen Gruppen vorliegen, schon jetzt, offensichtlich zu früh, berichtet wird.

Alle diese diskutierten Punkte zeigen Probleme in der Randomisierung, entweder zufällig oder durch andere Mechanismen, auf. Solche Unterschiede in Vorbehandlung, Alter, Zeit des Eintrittes in die Studie und Geschlecht können natürlich die Überlebensdauer verändern.

Zusammenfassend kann man zu dieser randomisierten, aber nicht geblindeten Studie feststellen, dass Ukrain keinen signifikanten Effekt auf den Tumormarkerresponse hat. Die in den Ukraingruppen zu beobachtende Verlängerung der Überlebenszeit ist aufgrund methodischer Mängel (Randomisierung nicht ausreichend) nicht zu bewerten.

Zusammenfassung


Eine Zulassung von Ukrain kann nicht empfohlen werden.

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

Das ursprüngliche Konzept des Antrages, dass Ukrain einen neuartigen Molekülkomplex zwischen Chelidoniumalkaloiden und Thio-TEPA darstellt, ist hinfällig. Das Konzept des Antrages, dass Ukrain nur auf maligne Zellen wirkt, wurde widerlegt. Die *in vitro* Wirkung auf das Zellwachstum dürfte auf die freien Alkaloide, die in Ukrain enthalten sind, zurückzuführen sein. Ukrain erscheint aber schwächer wirksam als unbehandelte Alkaloide.

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

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



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