

## Synopsis

Sponsor	Ensinger Mineral-Heilquellen GmbH Horrheimer Straße 28-36, D-71665 Vaihingen-Ensing
Titel der Studie	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Prüfung zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ensinger Schiller Quelle Heilwasser bei funktioneller Obstipation Amendment 1 vom 19. November 2013 (Prüferwechsel ) Prüfplan Version 1.1 vom 28. April 2013 wurde nach Auflagen der EK erstellt und lag bei Studienstart am Prüfzentrum vor) Prüfplan Version 1.0 vom 20. März 2013 (Antragstellung EK und BfArM)
Studiencode	ENS/007612
Prüfer	Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack (ab 02.12.2013) analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111 10369 Berlin Tel: +49 30/306 40 20 84 Fax: +49 30/306 40 20 70 Email: ruebelhack@analyze-realize.com  Dr. med. Ilona Uebelhack (zu Studienbeginn) analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111 10369 Berlin Tel: +49 30/306 40 20 84 Fax: +49 30/306 40 20 70 Email: iuebelhack@analyze-realize.com
Stellvertreter	Regina Busch (ab 12.07.2013) analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin Tel: +49 (0) 30 – 306 40 20 83 Fax: +49 (0) 30 – 306 40 20 70 Email: rbusch@analyze-realize.com  Dr. med. Carola Lauster (zu Studienbeginn) analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111 10369 Berlin Tel: +49 30/306 40 20 83 Fax: +49 30/306 40 20 70 Email: clauster@analyze-realize.com
Prüfärzte	Dr. med. Udo Bongartz analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin Tel: +49 (0) 30 – 306 40 20 85 Fax: +49 (0) 30 – 306 40 20 70 Email: ubongartz@analyze-realize.com

	<p>Dr. med. Uwe Hochmann  analyze &amp; realize GmbH  Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin  Tel: +49 (0) 30 – 306 40 20 81  Fax: +49 (0) 30 – 306 40 20 70  Email: uhochmann@analyze-realize.com</p> <p>Dr. med. Elena Kovalchuk  analyze &amp; realize GmbH  Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin  Tel: +49 (0) 30 – 306 40 20 83  Fax: +49 (0) 30 – 306 40 20 70  Email: ekovalchuk@analyze-realize.com</p>
Prüfzentrum	analyze & realize GmbH Weißenseer Weg 111 10369 Berlin
Studiendauer	6 Wochen Behandlungsdauer pro Studienteilnehmer
Einschluss erster Patient	30. Juli 2013
Abschluss letzter Patient	17. Juli 2014
Phase	II
Studienziel	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ensinger Schiller Quelle Heilwasser bei funktioneller Obstipation.
Studiendesign	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische Studie (Phase II), Patientenzahl: 100 Patienten mit Obstipation, Prüfungsdauer: ca. 7 Wochen, Behandlungsdauer: 6 Wochen, Dosierung 4x täglich 250 mL Heilwasser
Indikation	Obstipation
Methoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagebuch zur Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und  Trinkverhalten</li> <li>• Bristol Stool Form Scale Fragebogen</li> <li>• Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI)</li> <li>• SF-12 Fragebogen</li> <li>• Veränderungen der Darmfloraparameter</li> <li>• Leberfunktionsparameter (ALAT, ASAT, GGT, AP,  Bilirubin)</li> <li>• Fettstoffwechselfparameter (Triglyceride,  Gesamtcholesterin, HDL, LDL)</li> <li>• Sicherheitslaborparameter</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Bauch- und Hüftumfang</li> <li>• Globale Beurteilung der Wirksamkeit</li> <li>• Globale Beurteilung der Verträglichkeit</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung der Einnahme von zusätzlicher Medikation</li> <li>• Erfassen von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>
Patientenzahl	100 Patienten geplant / 100 Patienten analysiert
Diagnose und Hauptkriterien für Einschluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 18 - 64 Jahre</li> <li>• BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Stuhlgang an 2 - 4 Tagen pro Woche während der letzten 3 Monate</li> <li>• Funktionelle Obstipation gemäß ROM-III-Kriterien</li> <li>• Bereitschaft, Essgewohnheiten und körperliche Aktivität während der Studiendauer beizubehalten</li> <li>• Gewöhnt an täglichen Verzehr von mindestens 1 Liter Wasser (inkl. Tee) oder Mineralwasser</li> <li>• Bereitschaft, das Prüfpräparat ausschließlich zum eigenen Gebrauch zu nutzen</li> <li>• Bei gebärfähigen Frauen: sicherer Konzeptionsschutz</li> <li>• Schriftliche Einwilligung des Patienten nach erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den Prüfer über Art, Zweck, Folgen und mögliche Risiken der klinischen Prüfung</li> </ul> <p>Folgende Randomisierungskriterien mussten während der 1-wöchigen Run-in-Phase erfüllt werden (nach Angaben im Tagebuch):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stuhlgang an 2 - 4 Tagen pro Woche</li> <li>• tägliche Einnahme von mind. 1 Liter Wasser (inkl. Tee) oder Mineralwasser</li> </ul>
Prüfpräparat	<p>Ensinger Schiller Quelle Heilwasser (Arzneimittel), Placebo</p> <p>Dosierung: 250 ml nüchtern am Morgen / 250 ml im Laufe des Vormittags / 250 ml ca. 30 min vor dem Mittagessen / 250 ml ca. 30 min vor dem Abendessen</p> <p>Chargen-Nummer: 1306V (Verum) und 1306P (Placebo)</p>
Aktive Substanz des Prüfpräparates	Kombination aus Sulfat (1535 mg/l), Calcium (573 mg/l) und Magnesium (105 mg/l) - natürliches Calcium-Magnesium-Sulfat Heilwasser.
Behandlungsdauer	6 Wochen
Zielkriterien (Wirksamkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Zielgröße: Veränderung der Stuhlfrequenz pro Woche zwischen Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo. Hierzu wird die Stuhlfrequenz in der Woche vor der Baseline-Visite mit der Stuhlfrequenz in der Woche vor Visite 4 verglichen (mittels Patiententagebuch)</li> <li>• Veränderung der Stuhlfrequenz im gesamten Studienverlauf</li> <li>• Veränderung der Stuhlkonsistenz zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo (mittels Bristol Stool Form Scale Fragebogen)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des gastrointestinalen Wohlbefindens zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo mittels des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQI)</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo mittels SF-12 Fragebogen</li> <li>• Veränderung der Parameter der Leberfunktion zwischen Screening-Visite und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Veränderung des Parameter des Fettstoffwechsels zwischen Screening-Visite und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Veränderung der Darmfloraparameter zwischen Screening-Visite und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Veränderung des Körpergewichtes zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Veränderung von Bauch- und Hüftumfang zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Globale Bewertung der Wirksamkeit durch Prüfer und Patienten zu Visite 4</li> </ul>
Zielkriterien (Verträglichkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Veränderung des Blutdrucks zwischen Baseline und Visite 3 sowie Baseline und Visite 4 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Sicherheitslaborparameter</li> <li>• Globale Bewertung der Verträglichkeit durch Prüfer und Patienten zu Visite 4</li> </ul>
Statistische Methoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse und deskriptive Auswertung mittels statistischer Kenngrößen</li> <li>• Für metrische Daten Auswertung von Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile, Extrema</li> <li>• Für ordinale Daten Auswertung von Häufigkeitsverteilungen</li> <li>• Die Prüfung der primären Zielgröße erfolgt mittels nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test unter Verwendung der Rangsummen</li> <li>• Sekundäre Zielgrößen, Sicherheitsparameter und weitere studienrelevante Daten werden mit nichtparametrischen Verfahren geprüft: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Gruppenvergleiche)</li> <li>○ Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (Prä-Post-Vergleiche)</li> <li>○ Chi<sup>2</sup>-Test für Anteilswerte</li> </ul> </li> <li>• Quantitative Charakterisierung ergänzend durch parametrische Verfahren (t-Tests)</li> <li>• Prüfung von relativen Veränderungen und</li> </ul>

	<p>Kovarianzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<p>Ethische und rechtliche Aspekte</p>	<p>Die vorliegende klinische Prüfung wurde in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki), der Leitlinien zur guten klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95; Topic E6 (R1)) und der GCP-V durchgeführt.</p> <p>Die klinische Prüfung wurde in Übereinstimmung mit dem klinischen Prüfplan und erst nach Erhalt der zustimmenden Bewertung durch die Ethik-Kommission durchgeführt.</p> <p>Essentielle Prüfungsdokumente, die in den ICH-GCP Leitlinien spezifiziert sind, werden mindestens 10 Jahre lang archiviert.</p>
<p>Ergebnisse:</p>	<p><u>Wirksamkeitsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der FAS- und VCAS-Population bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Stuhlfrequenz pro Woche von Visite 2 zu Visite 4 zwischen Verum und Placebo.</li> <li>• Im Mittel erhöhte sich die Anzahl der Stuhlgänge pro Woche von Visite 2 zu Visite 4 in der FAS-Population in der V-Gruppe um <math>1,74 \pm 1,88</math> (63%) und in der P-Gruppe um <math>1,22 \pm 1,72</math> (42%); in der VCAS-Population in der V-Gruppe um <math>1,83 \pm 1,90</math> (65%) und in der P-Gruppe um <math>1,12 \pm 1,87</math> (39%).</li> <li>• In diesem Zeitraum erhöhte sich in der FAS-Population die Stuhlfrequenz bei 76% der Patienten der V-Gruppe und 66% der P-Gruppe; in der VCAS-Population bei 74% der V-Gruppe und 59% der P-Gruppe.</li> <li>• Für den Zeitraum von Visite 2 zu Visite 3 konnten sowohl in der FAS-Population als auch in der VCAS-Population statistisch signifikante Unterschiede in der Veränderung der Stuhlfrequenz pro Woche zugunsten des Verums beobachtet werden.</li> <li>• Im Mittel erhöhte sich die Anzahl der Stuhlgänge pro Woche von Visite 2 zu Visite 3 in der FAS-Population in der V-Gruppe um <math>2,02 \pm 2,22</math> (73%) und in der P-Gruppe um <math>0,88 \pm 1,67</math> (30%), <math>p=0,005</math>; in der VCAS-Population in der V-Gruppe um <math>1,97 \pm 2,51</math> (70%) und in der P-Gruppe um <math>0,74 \pm 1,58</math> (25%), <math>p=0,028</math>.</li> <li>• In der FAS-Population erhöhte sich die Stuhlfrequenz bei 82% der Patienten der V-Gruppe und 54% der Patienten der P-Gruppe; in der VCAS-Population bei 74% der Patienten der V-Gruppe und 53% der Patienten der P-Gruppe.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Es bestanden in der FAS-Population zwischen der V-Gruppe und der P-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen des Anteils der Stuhlgänge mit Stuhltyp 3 &amp; 4 (normale Stuhltypen), weder von Visite V2 zur Visite V4 (pU = 0,347) noch von Visite V2 zur Visite V4 (pU = 0,736).</li><li>• Das Ergebnis zur Befragung der Patienten anhand des GLQI-Fragebogens zeigte im Allgemeinen qualitative und quantitative Änderungen in der Verum- bzw. Placebo-Gruppe nach 3 und 6 Wochen Einnahme (FAS-Population).</li><li>• Von Visite 2 zu Visite 4 hat sich der Gesamtscore in der V-Gruppe durchschnittlich um <math>7,78 \pm 10,44</math> Punkte (7%) erhöht, in der P-Gruppe um <math>3,69 \pm 11,90</math> Punkte (3%); die statistische Signifikanz für diesen Unterschied war knapp verfehlt (p=0,062).</li><li>• Die Anzahl von Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores betrug nach 6 Wochen Behandlung 80% in der V- und 72% in der P-Gruppe.</li><li>• Die Unterschiede in den einzelnen Dimensionen waren nicht statistisch signifikant, außer in der Dimension "Physische Funktion" nach 6 Wochen (p=0,015).</li><li>• Das Ergebnis zur Befragung der Patienten anhand des SF-12-Fragebogens zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo, außer bei Fragen „Einschränkungen beim Treppensteigen“ (p=0,001) und „Beeinträchtigung des Kontakts zu anderen Menschen“ (p=0,034), jeweils zugunsten der V-Gruppe.</li><li>• Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo hinsichtlich der Änderungen der Laborparameter zur Leberfunktion.</li><li>• Im Bereich der Laborparameter zum Fettstoffwechsel gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo, jedoch statistisch signifikante Verringerungen der Werte von Gesamtcholesterin (p=0,023) und LDL-Cholesterin (p=0,006) in der V-Gruppe.</li><li>• Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo hinsichtlich der Änderungen des Körpergewichts bzw. des Bauch-/Hüftumfangs.</li><li>• Die globale Beurteilung der Wirksamkeit gaben in der V-Gruppe 46% der Patienten mit „gut“ bis „sehr</li></ul>
--	--

	<p>gut“ an; in der P-Gruppe waren es ebenfalls 46%. Die Prüfarzte beurteilten die Wirksamkeit in der V-Gruppe für 50% der Patienten mit „gut“ bis „sehr gut“; in der P-Gruppe für 48%. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo.</p>
<p>Ergebnisse:</p>	<p><u>Verträglichkeitsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Verlauf der klinischen Prüfung wurden insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wovon alle als „leicht“ oder „moderat“ und keines als „schwerwiegend“ beurteilt wurden. Ein Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfpräparates wurde bei zwei Patienten als „möglich“ beurteilt („Meteorismus“ in der V-Gruppe; „Diarrhoe“ in der P-Gruppe).</li> <li>• Die Unterschiede zwischen Verum und Placebo hinsichtlich der Veränderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks waren im Verlauf der klinischen Prüfung von Visite 2 zu Visite 4 nicht statistisch signifikant.</li> <li>• Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo hinsichtlich der Änderungen der Sicherheitslaborparameter (außer einer nicht klinisch relevanten Verringerung der Leukozyten beim Placebo).</li> <li>• Global wurde die Verträglichkeit des Prüfpräparates in der V-Gruppe von 96% der Patienten mit „sehr gut“ oder „gut“ beurteilt; in der P-Gruppe waren es 98%. Die Prüfarzte beurteilten die Verträglichkeit in der V-Gruppe für 98% der Patienten mit „sehr gut“ oder „gut“ und in der P-Gruppe für 100%. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo.</li> </ul>
<p>Ergebnisse</p>	<p><u>Zusammenfassung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den ersten 3 Wochen Einnahme konnten statistisch signifikante Unterschiede der Veränderungen der Stuhlfrequenz zugunsten von Ensinger Schiller Quelle Heilwasser im Vergleich zu Placebo sowohl in der FAS-Population wie auch in der VCAS-Population gezeigt werden.</li> <li>• Für die im Zeitraum von 6 Wochen Einnahme beobachteten Unterschiede konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden.</li> <li>• Die Befragung der Patienten anhand des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex ergab Änderungen in der Verum- und Placebo-Gruppe nach 3 und 6</li> </ul>

	<p>Wochen Einnahme (FAS-Population); dabei konnte für die in der Dimension "Physische Funktion" beobachteten Unterschiede nach 6 Wochen statistische Signifikanz gezeigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Befragung der Patienten anhand des Gesundheitsfragebogens SF-12 ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo bei Fragen „Einschränkungen beim Treppensteigen“ und „Beeinträchtigung des Kontakts zu anderen Menschen“.</li><li>• Es konnte eine statistisch signifikante Verringerung der Werte von Gesamt- und LDL-Cholesterin in der V-Gruppe beobachtet werden.</li></ul> <p>Anhand der erhobenen Sicherheitsparameter konnte eine sehr gute Verträglichkeit von Ensinger Schiller Quelle bei Patienten mit funktioneller Obstipation nachgewiesen werden, die mit der Verträglichkeit des Placebos vergleichbar ist.</p>
Datum Abschlussbericht	05. August 2015

analyze & realize GmbH • Waldseeweg 6 • 13467 Berlin • Germany

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Fachregistratur „Klinische Prüfungen“  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

analyze & realize GmbH  
Waldseeweg 6  
13467 Berlin  
Germany

Felix Alt  
Tel. +49 30 4000 8150  
Fax +49 30 4000 8501

falt@analyze-realize.com  
www.analyze-realize.com

Berlin, 19. November 2013

Antrag auf Genehmigung von Änderungen (substantial amendment)  
in der klinischen Prüfung ENS/007612; EudraCT-Nr.: 2013-000861-36  
- Gesch.Z.: 61-3910-4038980  
Vorlage-Nr.: 4038980

Sehr geehrter Herr Dr. Schrödter,

wir möchten Ihnen mitteilen, dass die Funktion des Prüfers  
in der o.g. Studie ab 01. Dezember 2013 anstelle von Frau Dr. med. Ilona  
Uebelhack von Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack übernommen wird.

Zur Prüfung unseres Antrages zur Bewertung von nachträglichen Änderungen  
(substantial amendment) erhalten Sie anbei folgende Dokumente in 4-facher  
Papierausfertigung:

- Anlage 1: Lebenslauf, Prof. Uebelhack
- Anlage 2: GCP-Zertifikate, Prof. Uebelhack
- Anlage 3: Ausschluss eines finanziellen Interesses, Prof. Uebelhack
- Anlage 4: Unterschriftenseite des klinischen Prüfplans, Prof. Uebelhack
- Anlage 5: Antragsformular CTA PDF Form
- Anlage 6: Substantial Amendment Notification Form
- Anlage 7: Patienteninformation Version 1.3 vom 19.11.2013
- Anlage 8: Einwilligungserklärung Version 1.3 vom 19.11.2013

Des Weiteren erhalten Sie eine CD mit der xml-Datei (Full-Data) des veränderten  
Antragformulars (ENTR/CT Modul 1) sowie den o. g. Anlagen als pdf-Dateien.

Mit freundlichen Grüßen,



Felix Alt  
Projektmanagement

Bank: UniCredit Bank AG  
BLZ: 100 208 90  
Konto: 327 90 90 96

SWIFT: HYVEDEMM 488

IBAN: DE 51 1002 0890  
0327 9090 96

VAT No. DE 812 207 552  
Steuer-Nr. 27/419/06260  
Geschäftsführer:  
Matthias Miller  
Amtsgericht  
Berlin – Charlottenburg  
HRB 151594 B

analyze & realize GmbH • Waldseeweg 6 • 13467 Berlin • Germany

Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo)  
Frau Martina Kolbe  
Geschäftsstelle der Ethikkommission des Landes Berlin  
Fehrbelliner Platz 1  
10707 Berlin

analyze & realize GmbH  
Waldseeweg 6  
13467 Berlin  
Germany

Felix Alt  
Tel. +49 30 4000 8150  
Fax +49 30 4000 8501

falt@analyze-realize.com  
www.analyze-realize.com

Berlin, 19. November 2013

Geschäftszeichen 13/0134 – EK 11

Antrag zur Bewertung von Änderungen (substantial amendment)  
in der klinischen Prüfung ENS/007612; EudraCT-Nr.: 2013-000861-36

Sehr geehrte Frau Kolbe,

wir möchten Ihnen mitteilen, dass die Funktion des Prüfers in der o.g. Studie ab 01. Dezember 2013 anstelle von Frau Dr. med. Ilona Uebelhack von Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack übernommen wird.

Zur Prüfung unseres Antrages zur Bewertung von nachträglichen Änderungen (substantial amendment) erhalten Sie anbei folgende Dokumente in 4-facher Papieraufbereitung:

- Anlage 1: Lebenslauf, Prof. Uebelhack
- Anlage 2: GCP-Zertifikate, Prof. Uebelhack
- Anlage 3: Ausschluss eines finanziellen Interesses, Prof. Uebelhack
- Anlage 4: Unterschriftenseite des klinischen Prüfplans, Prof. Uebelhack
- Anlage 5: Antragsformular CTA PDF Form
- Anlage 6: Substantial Amendment Notification Form
- Anlage 7: Patienteninformation Version 1.3 vom 19.11.2013
- Anlage 8: Einwilligungserklärung Version 1.3 vom 19.11.2013

Des Weiteren erhalten Sie eine CD mit der xml-Datei (Full-Data) des veränderten Antragsformulars (ENTR/CT Modul 1) sowie den o. g. Anlagen als pdf-Dateien.

Mit freundlichen Grüßen,



Felix Alt  
Projektmanagement

Bank: UniCredit Bank AG  
BLZ: 100 208 90  
Konto: 327 90 90 96

SWIFT: HYVEDEMM 488

IBAN: DE 51 1002 0890  
0327 9090 96

VAT No. DE 812 207 552  
Steuer-Nr. 27/419/06260

Geschäftsführer:  
Matthias Miller  
Amtsgericht  
Berlin – Charlottenburg  
HRB 151594 B



BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

29. Nov. 2013

Ensinger Mineral-Heilquellen  
GmbH  
Herrn Thomas Fritz  
Horrheimer Strasse 28-36  
71665 Vaihingen-Ensingen

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-4318  
(0228) 99307-4318  
Telefax: (0228) 207-5207  
(0228) 99307-5207  
E-Mail: [klinpruefung@bfarm.de](mailto:klinpruefung@bfarm.de)

**Nachrichtlich:**  
Landesbehörden  
Baden-Württemberg / Berlin  
Ethikkommission Landesamt für Gesundheit  
und Soziales, Berlin

per Fax: 070422809449  
Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn, 22. Nov. 2013

19.11.2013

61-3910-4038980

4318

**Betr.: Genehmigung nachträglicher Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V**

<b>Eingang Änderungsantrag</b>	:	<b>21.11.2013</b>
<b>EudraCT-Nummer</b>	:	<b>2013-000861-36</b>
<b>Vorlage-Nummer</b>	:	<b>4038980</b>
<b>Sponsor</b>	:	<b>Ensinger Mineral-Heilquellen GmbH</b>
<b>Legal representative Sponsor</b>	:	<b>./.</b>
<b>Prüfplancode des Sponsors</b>	:	<b>ENS/007612</b>
<b>IMP Nummer PR01</b>	:	Heilwasser, 1000 ml, Heilwasser (Ensinger Schillerquelle, Zul.Nr.: 58415.00.00), studienspezifisch gekennzeichnet
<b>IMP Nummer PL01</b>	:	Placebo zu PR1, Heilwasser

**Titel der klinischen Prüfung** :  
A clinical trial to demonstrate the safety and efficacy of a healing water (Ensinger Schiller Quelle Heilwasser) on constipation compared to placebo

**Leiter/in der klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG:**  
Neu: Prof. Ralf Übelhack, Berlin  
Alt: Dr. Ilona Übelhack, Berlin

**Bescheid**

Gegen die beantragten genehmigungspflichtigen Änderungen (LKP Wechsel) der o. g. klinischen Prüfung werden keine Einwände erhoben. Die Änderungen sind genehmigt.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Die Unterlagen werden unter der o. g. Vorlagennummer verwahrt. Bitte geben Sie die Vorlage-Nr. und den Code des Prüfplans stets im weiteren Schriftverkehr zur o.g. klinischen Prüfung an und verwenden Sie als Postanschrift:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,  
Fachregistratur „Klinische Prüfungen“  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,  
Tel. +49 (0)228-207-4318, Fax +49 (0)228-207-5207



Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag



Heiko Preußner

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin  
Postfach 310929, 10639 Berlin (Postanschrift)



analyze & realize ag  
Herr Felix Alt  
Waldseeweg 6  
13467 Berlin

Geschäftszeichen (bitte immer angeben)  
13/0134 - EK 11

Dienstgebäude:  
Fehrbelliner Platz 1, 10707 Berlin

vorab per Fax: 400 08 501

Bearbeiter/in:  
Martina Kolbe  
Zimmer: 4090

Telefon: 030/90229-1226

Telefax: 030/9028-3383

E-Mailadresse:  
martina.kolbe@lageso.berlin.de  
(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)

Datum: 02.12.2013

**Klinische Prüfung eines Arzneimittels** Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung, § 42 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), § 7 Abs. 1 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen (GCP-V).

**Nachträgliche Änderung i.S.d. § 10 Abs. 1 GCP-V**  
**Wechsel des Prüfers Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack**

Antrag vom:	19.11.2013
Eingang am:	21.11.2013
Sponsor:	Ensinger Mineral-Heilquellen GmbH
Bevollmächtigter Vertreter des Sponsors:	analyze & realize ag
Leiter der klinischen Prüfung:	<b>Neu: Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack, Berlin</b>
EudraCT-Nummer:	2013-000861-36
Prüfplancode:	ENS/007612
Titel der klinischen Prüfung:	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Prüfung zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ensinger Schiller Quelle Heilwasser bei funktioneller Obstipation

Nachrichtlich an:  
Bundesinstitut f. Arzneimittel u. Medizinprodukte

Verkehrsverbindungen: Sprechzeiten  
U3 Fehrbelliner Platz nach telefonischer  
U7 Fehrbelliner Platz Vereinbarung  
Fahrstuhl vorhanden  
Bus 101, 104, 115  
Haltestelle  
Fehrbelliner Platz  
Internetadresse: <http://www.lageso.berlin.de>

Zahlungen bitte  
bargeldlos an die  
Landeshauptkasse  
Klosterstr. 59  
10179 Berlin

Geldinstitut  
Postbank Berlin  
Berliner Bank AG  
Landesbank Berlin  
Deutsche  
Bundesbank  
Filiale Berlin

Kontonummer  
58100  
9 919 260 800  
0990 007 600  
10 001 520

Bankleitzahl  
100 100 10  
100 200 00  
100 500 00  
100 000 00

Sehr geehrter Herr Alt,

der Ausschuss 1 der Ethik-Kommission des Landes Berlin hat über den Antrag auf nachträgliche Änderung beraten und erlässt folgende

## **Bewertungsentscheidung**

1. Die beantragte nachträgliche Änderung der vorbezeichneten klinischen Prüfung wird zustimmend bewertet.

### **Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack (Prüfer)**

Stellvertreterin:

Regina Busch

analyze & realize ag

Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin

## **Rechtliche Bewertung**

Dem Antrag war stattzugeben und die nachträgliche Änderung der o.g. klinischen Prüfung zustimmend zu bewerten. Es wird festgestellt, dass Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 Satz 7 AMG nicht vorliegen.

Die Sachentscheidung beruht auf §§ 40-42 AMG.

### Hinweise / Besondere Pflichten

Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34) einzuhalten.

Auf die in §§ 12, 13 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004 (BGBl. 2004, Teil I, S. 2081, 2086) niedergelegten Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten wird hingewiesen.

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin geht davon aus, dass alle Prüfer und ihre Stellvertreter vom Sponsor, seinem Vertreter oder Beauftragten hinsichtlich ihrer sich aus dem 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften ergebenden Pflichten v. 19.10.2012 (BGBl. I S. 2192) zur Auswahl, Anleitung, Überwachung und Information der Mitglieder der Prüfgruppe unterrichtet werden, sofern diese Kenntnisse nicht durch Vorlage eines aktuellen Schulungsnachweises bereits belegt sind.

**Die Ethik-Kommission des Landes Berlin bittet um die vierteljährliche Vorlage einer Liste aller während der o.g. klinischen Prüfung gemeldeten Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, beginnend ab dem Zeitpunkt des Beginns der o.g. klinischen Prüfung in Deutschland.**

**Die Verpflichtungen des Sponsors zur Vorlage von Einzelmitteilungen gem. § 13 Abs. 2 bis 4 GCP-V und eines jährlichen Sicherheitsberichts gem. § 13 Abs. 6 GCP-V bleiben hiervon unberührt.**

Die Ethik-Kommission behält sich vor, die vorstehende zustimmende Bewertung des o.g. Antrags zum Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer ganz oder teilweise mit Wirkung für die Zukunft zu widerrufen, wenn sie auf Grund nachträglich eingetretener Tatsachen berechtigt wäre, die zustimmende Bewertung zu versagen.

...

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin vertritt die Auffassung, dass die Verarbeitung der Initialen und/oder des vollständigen Geburtsdatums eines Prüfungsteilnehmers mangels „Ersetzung der identifizierenden Angaben“ keine Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten i.S.d. § 40 Abs. 2a S. 2 Nr. 1 b)-d) AMG i.V.m. § 3 Abs. 6a Bundesdatenschutz (BGDS) darstellt und daher unbefugt i.S.d. § 43 Abs. 2 Nr. 1, ggf. i.V.m. § 44 Abs. 1 BDSG ist.

Die Festsetzung und Erhebung der Gebühren erfolgt durch gesonderten Bescheid.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid ist die Klage vor dem Verwaltungsgericht zulässig. Die Klage ist innerhalb eines Monats nach Zugang dieses Bescheides bei dem Verwaltungsgericht Berlin, Kirchstr. 7, 10557 Berlin (Tiergarten), schriftlich oder zur Niederschrift bei dem Urkundsbeamten der Geschäftsstelle oder in elektronischer Form mit einer qualifizierten Signatur im Sinne des Signaturgesetzes versehen (vgl. hierzu [www.berlin.de/erv](http://www.berlin.de/erv)) einzulegen; der Klageschrift soll eine Abschrift beigefügt werden. Die Klage ist gegen das Land Berlin, vertreten durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, zu richten. Es wird darauf hingewiesen, dass bei schriftlicher Klageeinlegung die Klagefrist nur dann gewahrt ist, wenn die Klage innerhalb dieser Frist bei dem Verwaltungsgericht eingegangen ist.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Ingrid Mai  
stellv. Vorsitzende des Ausschusses 1  
der Ethik-Kommission des Landes Berlin

Anlagen:

- Liste der beschlussfassenden Mitglieder der Ethik-Kommission des Landes Berlin
- Liste der bewerteten Unterlagen

Anlage zum Bescheid vom 02.12.2013

**An der Beschlussfassung waren folgende Mitglieder beteiligt:**

Herr Prof. Dr. med. K. Thomas Moesta  
(Vorsitzender)

Facharzt für Chirurgie

Frau Dr. Ingrid Mai  
(stellvertretende Vorsitzende)

Fachärztin für klinische  
Pharmakologie

Frau Dr. Britta Oldörp

Fachärztin für Anästhesiologie

Herr Dr. Heiko Krüger

Volljurist, Rechtsanwalt

Herr PD Dr. Michael Kulig

Biometriker

Herr Dr. Jochen Kotwas

Pharmazeut

Herr Thomas Friedl

Laie

Herr David Schumann

Laie

Anlage zum Bescheid vom 02.12.2013

**Liste der eingereichten Unterlagen**

- Anlage 1: Lebenslauf, Prof. Uebelhack
- Anlage 2: GCP-Zertifikate, Prof. Uebelhack
- Anlage 3: Ausschluss eines finanziellen Interesses, Prof. Uebelhack
- Anlage 4: Unterschriftenseite des klinischen Prüfplans, Prof. Uebelhack
- Anlage 5: Antragsformular CTA PDF Form
- Anlage 6: Substantial Amendment Notification Form
- Anlage 7: Patienteninformation Version 1.3 vom 19.11.2013
- Anlage 8: Einwilligungserklärung Version 1.3 vom 19.11.2013