Sammlung der Rechtsprechung

URTEIL DES GERICHTS (Zehnte Kammer)

23. September 2020*

„Humanarzneimittel – Arzneimittel für seltene Leiden – Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Trecondi-Treosulfan – Beschluss, mit dem ein Arzneimittel aus dem Register für Arzneimittel für seltene Leiden gestrichen wird – Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 – Begriff ‚zufriedenstellende Methode' – Art. 5 Abs. 12 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 – Rechtsfehler"

In der Rechtssache T-549/19,

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH mit Sitz in Wedel (Deutschland), Prozessbevollmächtigter: Rechtsanwalt P. von Czettritz,

Klägerin,

gegen

Europäische Kommission, vertreten durch B.-R. Killmann und A. Sipos als Bevollmächtigte,

Beklagte,

betreffend eine Klage nach Art. 263 AEUV auf teilweise Nichtigerklärung des Durchführungsbeschlusses C(2019) 4858 final der Kommission vom 20. Juni 2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Trecondi-Treosulfan

erlässt

DAS GERICHT (Zehnte Kammer)

unter Mitwirkung des Präsidenten A. Kornezov (Berichterstatter) sowie der Richter J. Passer und G. Hesse,

Kanzler: E. Coulon,

folgendes

* Verfahrenssprache: Deutsch.

Urteil [1]

Vorgeschichte des Rechtsstreits

1 Mit Entscheidung der Kommission der Europäischen Gemeinschaften vom 23. Februar 2004 (im Folgenden: Ausweisungsentscheidung von 2004) wurde ein potenzielles Arzneimittel auf Treosulfan-Basis, dessen Investor die Klägerin, die Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, ist, als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen und gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. 2000, L 18, S. 1) für folgendes therapeutisches Anwendungsgebiet in das Register der Europäischen Union für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen: „Konditionierungstherapie vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation“.

2 Am 13. Oktober 2017 legte die Klägerin der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), genauer dem in Art. 4 der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (im Folgenden: COMP), einen Bericht über die Aufrechterhaltung der Ausweisung von Treosulfan als Arzneimittel für seltene Leiden zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen (im Folgenden: Zulassung) vor.

[*nicht wiedergegeben*]

4 Am 8. November 2018 übermittelte der COMP der Klägerin im Rahmen des Verfahrens, das durch den Bericht der Klägerin vom 13. Oktober 2017 über die Aufrechterhaltung der Ausweisung von Treosulfan als Arzneimittel für seltene Leiden zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung ausgelöst worden war, ein vorläufiges Gutachten über die Aufrechterhaltung dieser Ausweisung (im Folgenden: vorläufiges Gutachten vom 8. November 2018). In diesem Gutachten stellte der COMP fest, dass das in Art. 3 Abs. 1 Buchst. a der Verordnung Nr. 141/2000 festgelegte Prävalenzkriterium erfüllt sei, d. h., dass das Arzneimittel für die Behandlung eines Leidens bestimmt sei, das lebensbedrohend sei oder eine chronische Invalidität nach sich ziehe und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Europäischen Union nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen seien. Zum Vorliegen eines erheblichen Nutzens im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 vertrat der COMP die Auffassung, dass die Klägerin einen solchen Nutzen in Bezug auf die Arzneimittel Busulfan (Busilvex) und Thiotepa (Tepadina) sowie die Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis, die auf nationaler Ebene zugelassen seien, nachweisen müsse.

[*nicht wiedergegeben*]

7 Am 19. Dezember 2018 erstattete der COMP ein Gutachten über die Aufrechterhaltung der Ausweisung von Trecondi-Treosulfan als Arzneimittel für seltene Leiden zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung, in dem er zu dem Schluss kam, dass die Klägerin zwar einen erheblichen Nutzen von Trecondi-Treosulfan im Vergleich zu Busulfan (Busilvex) und Thiotepa (Tepadina) nachgewiesen habe, nicht aber im Vergleich zu den Arzneimitteln auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis.

8 Am 19. März 2019 ersuchte die Klägerin den COMP gemäß Art. 5 Abs. 7 der Verordnung Nr. 141/2000 um Überprüfung seines Gutachtens vom 19. Dezember 2018. Zu diesem Zweck legte sie neue Analysen vor, in denen Trecondi-Treosulfan mit Behandlungen auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis verglichen wurde.

9 Am 8. Mai 2019 erstattete der COMP sein abschließendes Gutachten über die Aufrechterhaltung der Ausweisung von Trecondi-Treosulfan als Arzneimittel für seltene Leiden zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung (im Folgenden: abschließendes Gutachten des COMP). Darin bestätigte er die

1 Es werden nur die Randnummern des Urteils wiedergegeben, deren Veröffentlichung das Gericht für zweckdienlich erachtet.

Schlussfolgerungen seines Gutachtens vom 19. Dezember 2018. Insbesondere vertrat er die Auffassung, dass die von der Klägerin in ihrem Überprüfungsantrag vom 19. März 2019 vorgelegten Analysen nicht ausreichend robust seien, und hielt daher an seinem Standpunkt fest, dass sie das Vorhandensein eines erheblichen Nutzens von Trecondi-Treosulfan im Vergleich zu den Arzneimitteln auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis nicht nachgewiesen habe. Somit waren nach dem abschließenden Gutachten des COMP die Voraussetzungen von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung nicht erfüllt. Der COMP empfahl der Kommission deshalb, die Ausweisung von Trecondi-Treosulfan als Arzneimittel für seltene Leiden zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung nicht aufrechtzuerhalten.

10 Am 20. Juni 2019 erließ die Kommission den Beschluss C(2019) 4858 final über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Trecondi-Treosulfan gemäß der Verordnung Nr. 726/2004 (im Folgenden: angefochtener Beschluss). In Art. 1 dieses Beschlusses heißt es: „Für das Arzneimittel ‚Trecondi-Treosulfan', dessen Merkmale in Anhang I dieses Beschlusses zusammengefasst sind, wird eine Zulassung gemäß Artikel 3 der Verordnung … Nr. 726/2004 erteilt. ‚Trecondi-Treosulfan' wird mit folgender Nummer in das Arzneimittelregister der Union eingetragen: EU/1/18/1351."

11 Auf der Grundlage des abschließenden Gutachtens des COMP entschied die Kommission jedoch, dass Trecondi-Treosulfan die Ausweisungskriterien gemäß Art. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 nicht mehr erfülle und daher nicht als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen werden könne (vierter Erwägungsgrund des angefochtenen Beschlusses). Folglich heißt es in Art. 5 des angefochtenen Beschlusses, dass das „Arzneimittel ‚Trecondi-Treosulfan' … nicht als Arzneimittel für seltene Leiden eingestuft [wird]" und dass das „[Unionsregister] für Arzneimittel für seltene Leiden … entsprechend aktualisiert werden [sollte]".

Verfahren und Anträge der Parteien

12 Mit Klageschrift, die am 8. August 2019 bei der Kanzlei des Gerichts eingegangen ist, hat die Klägerin die vorliegende Klage erhoben.

13 Am selben Tag hat die Klägerin einen Antrag auf vorläufigen Rechtsschutz gestellt, der mit Beschluss vom 26. September 2019, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate/Kommission (T-549/19 R, nicht veröffentlicht, EU:T:2019:695), bestätigt durch Beschluss vom 26. Februar 2020, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate/Kommission (C-832/19 P[R], nicht veröffentlicht, EU:C:2020:112), zurückgewiesen wurde.

14 Am 18. Oktober 2019 hat die Kommission ihre Klagebeantwortung eingereicht.

15 Am 23. April 2020 hat das Gericht die Parteien im Rahmen der in Art. 89 seiner Verfahrensordnung vorgesehenen prozessleitenden Maßnahmen aufgefordert, einige Fragen zu beantworten (im Folgenden: erste prozessleitende Maßnahme).

16 Am 12. Mai 2020 hat die Klägerin dem Gericht mitgeteilt, dass sie nicht mehr in einer mündlichen Verhandlung gehört werden wolle, und beantragt, ihr die Einreichung schriftlicher Erklärungen zu gestatten.

17 Am 8. Juni 2020 haben die Parteien ihre Antworten auf die im Rahmen der ersten prozessleitenden Maßnahme gestellten Fragen eingereicht (im Folgenden: Antworten auf die erste prozessleitende Maßnahme).

18 Am 18. Juni 2020 hat das Gericht die Parteien im Rahmen der in Art. 89 seiner Verfahrensordnung vorgesehenen prozessleitenden Maßnahmen aufgefordert, ihre Erklärungen einzureichen, und zwar auch zu den Antworten auf die erste prozessleitende Maßnahme. Die Klägerin ist dieser Aufforderung am 2. Juli 2020 nachgekommen, die Kommission am 15. Juli 2020.

19 Die Klägerin beantragt,

– Art. 5 des angefochtenen Beschlusses für nichtig zu erklären;

– der Kommission die Kosten aufzuerlegen.

20 Die Kommission beantragt,

– die Klage als unbegründet abzuweisen;

– der Klägerin die Kosten aufzuerlegen.

21 Da keine der Parteien innerhalb von drei Wochen nach der Bekanntgabe des Abschlusses des schriftlichen Verfahrens am 17. Juli 2020 einen entsprechenden Antrag gestellt hat, hat das Gericht, das sich für durch die Aktenstücke der Rechtssache hinreichend unterrichtet hält, gemäß Art. 106 Abs. 3 der Verfahrensordnung beschlossen, ohne mündliches Verfahren zu entscheiden.

22 Mit Schriftsatz, der am 18. August 2020 bei der Kanzlei des Gerichts eingegangen ist, hat die Klägerin nach Art. 85 der Verfahrensordnung neue Beweisangebote zur Stützung des dritten und des fünften Klagegrundes vorgelegt und, hilfsweise, gemäß Art. 84 der Verfahrensordnung einen neuen Klagegrund vorgebracht. Sie hat außerdem beantragt, das mündliche Verfahren nach Art. 113 Abs. 2 der Verfahrensordnung wiederzueröffnen. Das Gericht hat beschlossen, das mündliche Verfahren nicht wiederzueröffnen, da im vorliegenden Fall keine der in Art. 113 Abs. 2 der Verfahrensordnung vorgesehenen Voraussetzungen erfüllt ist. Insbesondere sind die neuen Beweisangebote und das neue Vorbringen der Klägerin aus den nachstehend erläuterten Gründen für die Entscheidung des Gerichts nicht von maßgeblicher Bedeutung.

Rechtliche Würdigung

23 Zur Begründung ihrer Klage trägt die Klägerin fünf Klagegründe vor, mit denen sie geltend macht: erstens einen offensichtlichen Rechtsfehler bei der Auslegung des Begriffs „zufriedenstellende Methode“ im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000, zweitens einen Ermessensmissbrauch und einen Verstoß gegen die Bekanntmachung der Kommission vom 18. November 2016 betreffend die Anwendung der Artikel 3, 5 und 7 der Verordnung Nr. 141/2000 (ABl. 2016, C 424, S. 3) (im Folgenden: Bekanntmachung der Kommission von 2016), drittens einen Verstoß gegen die Grundsätze der Gleichbehandlung und des Vertrauensschutzes, da die Kommission eine Definition des seltenen Leidens, das mit dem Arzneimittel Trecondi-Treosulfan behandelt werden solle, zugrunde gelegt habe, die weiter gefasst sei als die ursprünglich angenommene, viertens einen offensichtlichen Ermessensmissbrauch durch Nichtakzeptanz und Verwerfung der von ihr vorgelegten Vergleichsdaten und fünftens einen Ermessensmissbrauch wegen Verstoßes gegen den Grundsatz der Gleichbehandlung durch Zurückweisung indirekter Vergleichsdaten.

[*nicht wiedergegeben*]

Zum ersten und zum zweiten Klagegrund

[*nicht wiedergegeben*]

Zur Begründetheit

49 Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 sieht alternative Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden vor, nämlich, dass in der Union noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde (erste Alternative) oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, im Vergleich zu den bereits bestehenden zufriedenstellenden Methoden von erheblichem Nutzen sein wird (zweite Alternative).

50 Der Begriff „Leiden“ in Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 ist der in Art. 3 Abs. 1 Buchst. a dieser Verordnung definierte Begriff, d. h. ein Leiden, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Union nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind.

51 Wie oben in Rn. 9 ausgeführt, kam der COMP im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die Klägerin zwar einen erheblichen Nutzen von Trecondi-Treosulfan im Vergleich zu den Arzneimitteln auf Busulfan-Basis (Busilvex) und auf Thiotepa-Basis (Tepadina) nachgewiesen habe, nicht aber im Vergleich zu den Arzneimitteln auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis. In diesem Zusammenhang vertritt die Klägerin im Wesentlichen die Auffassung, dass die Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis angesichts ihrer jeweiligen Merkmalszusammenfassungen keine „zufriedenstellenden Methoden“ für die Behandlung des seltenen Leidens, das mit Trecondi-Treosulfan behandelt werden solle, seien und dass der COMP daher zu Unrecht das Ausweisungskriterium des Art. 3 Abs. 1 Buchst. b erste Alternative der Verordnung Nr. 141/2000 ausgeschlossen habe.

52 Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass ein Arzneimittel nur dann als „zufriedenstellende Methode“ im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 eingestuft werden kann, wenn es in der Union oder in einem Mitgliedstaat der Union für dasselbe seltene „Leiden“ „zugelassen“ ist wie das, das mit dem Arzneimittel behandelt werden soll, für das die Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden beantragt wird.

53 Nach Art. 2 Abs. 3 Unterabs. 2 Buchst. a der Verordnung Nr. 847/2000 können die „[zufriedenstellenden] Methoden in der [Union] zugelassene Arzneimittel, Medizinprodukte oder sonstige in der [Union] gängige Diagnose-, Verhütungs- oder Behandlungsmethoden umfassen“. Außerdem muss mit ihnen das „betreffende Leiden“ oder „[das] Leiden“ behandelt werden sollen.

54 Um den Geltungsbereich der Zulassung eines Arzneimittels in der Union zu bestimmen, ist erstens darauf hinzuweisen, dass nach Art. 6 Abs. 1 Unterabs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. 2001, L 311, S. 67) „[e]in Arzneimittel … in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden [darf], wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine [Zulassung] erteilt hat oder wenn eine [Zulassung] nach der Verordnung [Nr. 726/2004] … erteilt wurde“. Art. 6 Abs. 1 Unterabs. 2 der Richtlinie sieht für ein Arzneimittel, für das eine Erstzulassung gemäß Unterabs. 1 erteilt worden ist, vor:

„[A]uch alle weiteren Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege und Verabreichungsformen sowie alle Änderungen und Erweiterungen gemäß Unterabsatz 1 [müssen] [zugelassen] oder in die [Erstzulassung] einbezogen werden. Alle diese [Zulassungen] werden insbesondere für den Zweck der Anwendung des Artikels 10 Absatz 1 als Bestandteil derselben umfassenden [Zulassung] angesehen.“

55 Zweitens muss für die Erteilung einer Zulassung auf nationaler Ebene ein Antrag bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats gestellt werden. Dieser Antrag umfasst nach Art. 8 Abs. 3 Buchst. j der Richtlinie 2001/83 eine Merkmalszusammenfassung. Nach Art. 11 dieser Richtlinie enthält die Merkmalszusammenfassung eine Reihe von Angaben über das betreffende Arzneimittel in

der in dieser Bestimmung genannten Reihenfolge, wie die Anwendungsgebiete (Nr. 4.1), die Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und – soweit erforderlich – bei Kindern (Nr. 4.2) und das „Datum der Überarbeitung des Textes" der Zusammenfassung (Nr. 10). Gemäß Art. 21 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 teilt die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats bei der Erteilung einer Zulassung dem Inhaber die von ihr genehmigte Merkmalszusammenfassung des Erzeugnisses mit.

56 Drittens verpflichtet Art. 23 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83 nach der Erteilung einer Zulassung den Inhaber, sicherzustellen, dass die Produktinformationen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gehalten werden, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Art. 26 der Verordnung Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

57 Demnach wird der Geltungsbereich der Zulassung des vorhandenen Arzneimittels im Beschluss über die Zulassung definiert, zu dem die Merkmalszusammenfassung des betreffenden Arzneimittels in der eventuell zum Zeitpunkt des Antrags auf Zulassung des Arzneimittels für seltene Leiden aktualisierten Fassung gehört.

58 Daraus folgt erstens, dass der Off-Label-Gebrauch eines Arzneimittels nach den vorstehenden Erwägungen nicht als „zugelassen" angesehen werden kann und dass daher ein Arzneimittel im Off-Label-Gebrauch keine in der Union zugelassene „zufriedenstellende Methode" im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 sein kann.

59 Diese Schlussfolgerung wird durch die Bekanntmachung der Kommission von 2016 bestätigt, in deren Abschnitt B.4 („Zufriedenstellende, in der EU zugelassene Methode") es in den Abs. 3 und 4 heißt:

„… Arzneimittel, die in Erwägung gezogen werden, sollten … für die Behandlung der Krankheit als solche zugelassen werden oder zumindest genau dieselbe Gruppe von Symptomen behandeln.

Jedwede Bezugnahme auf ein bereits zugelassenes Arzneimittel kann nur die Bestimmungen der Zulassung betreffen. Deshalb kann ein Arzneimittel, das nicht im Einklang mit der genehmigten Fachinformation verabreicht oder verwendet wird (Off-Label-Gebrauch), nicht als zufriedenstellende Methode im Sinn von Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe b angesehen werden."

60 Diese Schlussfolgerung wird im Übrigen von den Parteien nicht bestritten. Insbesondere räumt die Kommission in ihrer Klagebeantwortung ein, dass der Off-Label-Gebrauch nicht als zufriedenstellende Methode angesehen werden könne.

61 Zweitens sind bei der Prüfung, ob die geltend gemachte bestehende Methode für dasselbe „Leiden" vorgesehen ist wie das, das mit dem vom Antrag erfassten Arzneimittel für seltene Leiden behandelt werden soll, alle wesentlichen Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die für die zugelassene Anwendung der bestehenden Methode gelten, insbesondere ihr therapeutisches Anwendungsgebiet und ihre Zielpopulation, wie sie in der Merkmalszusammenfassung definiert sind.

62 Insoweit ist zu beachten, dass die Merkmalszusammenfassung eines Arzneimittels nur eng ausgelegt werden kann. Die zuständige Behörde muss sich nämlich vor Erteilung einer Zulassung und auch im Zusammenhang mit der Änderung oder Erweiterung einer bestehenden Zulassung auf der Grundlage der vom Investor vorgelegten Unterlagen und Angaben vergewissern, dass der mit der Wirksamkeit verbundene Nutzen des Arzneimittels höher zu bewerten ist als die potenziellen Risiken (vgl. den siebten Erwägungsgrund und Art. 26 der Richtlinie 2001/83). Ebenso sollte es nach dem 14. Erwägungsgrund der Verordnung Nr. 726/2004 möglich sein, „[anhand der] Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nach den Richtlinien 2001/83/EG und 2001/82/EG … das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Arzneimittel beim Inverkehrbringen, bei der Verlängerung der Genehmigung und wenn die zuständige Behörde dies für zweckmäßig hält, zu analysieren".

63 Zu diesem Zweck sieht Art. 6 Abs. 1 Unterabs. 2 der Richtlinie 2001/83, wie oben in Rn. 54 ausgeführt, vor, dass auch alle Änderungen und Erweiterungen einer bestehenden Zulassung gemäß Unterabs. 1 zugelassen oder in die Erstzulassung einbezogen werden müssen, während Art. 23 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83 den Inhaber eines bereits zugelassenen Arzneimittels dazu verpflichtet, die Produktinformationen dieses Arzneimittels auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten.

64 Daraus folgt, dass eine Änderung der Merkmalszusammenfassung keineswegs eine Formalität darstellt und jede solche Änderung einer zusätzlichen Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit des Arzneimittels für das vorgeschlagene neue Anwendungsgebiet zu unterziehen ist, gegebenenfalls begleitet von klinischen Studien.

65 Somit erstreckt sich die Zulassung eines Arzneimittels nicht auf die Diagnose, Verhütung oder Behandlung von Krankheiten oder Patientengruppen, die nicht in der Merkmalszusammenfassung dieses Arzneimittels aufgeführt sind.

66 Drittens ist darauf hinzuweisen, dass, wenn das vom Antrag auf Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden erfasste Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung von Krankheiten oder Patientengruppen bestimmt ist, für die die Referenzarzneimittel nach ihren jeweiligen Merkmalszusammenfassungen – sei es auch nur teilweise – nicht zugelassen sind, diese Referenzarzneimittel nicht als „zufriedenstellende Methoden“ für diese Krankheiten oder Patientengruppen angesehen werden können.

67 Da nämlich bestimmte Krankheiten so selten auftreten, dass die pharmazeutische Industrie wenig geneigt ist, Arzneimittel für ihre Diagnose, Verhütung oder Behandlung unter normalen Marktbedingungen zu entwickeln (erster Erwägungsgrund der Verordnung Nr. 141/2000), und da das Ziel der Verordnung Nr. 141/2000, das in ihrem Art. 1 festgelegt ist, gerade darin besteht, Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln zu schaffen, die zur Behandlung solcher Krankheiten bestimmt sind, liefe es dem verfolgten Ziel zuwider, ein potenzielles Arzneimittel von den in der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Vorteilen allein deshalb auszuschließen, weil für einen Teil der seltenen Leiden, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollen, „zufriedenstellende Methoden“ vorliegen.

68 Ferner erlaubt es Art. 7 Abs. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 gerade im Stadium der Erteilung der Zulassung eines Arzneimittels für seltene Leiden, den Fall einer teilweisen Überschneidung mit der Zulassung anderer Arzneimittel zu berücksichtigen, wenn er vorsieht, dass „[f]ür Arzneimittel für seltene Leiden erteilte [Zulassungen] … ausschließlich für solche therapeutische Anwendungsgebiete [gelten], die den Kriterien des Art. 3 entsprechen“, und dass „[d]ie Möglichkeit, für andere Anwendungsgebiete außerhalb des Geltungsbereichs dieser Verordnung eine getrennte [Zulassung] zu beantragen, … davon unberührt [bleibt]“. Soweit also bestimmte therapeutische Anwendungsgebiete eines Arzneimittels die Ausweisungskriterien des Art. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 erfüllen, kann dieses Arzneimittel grundsätzlich für diese Anwendungsgebiete als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen werden, während für die Anwendungsgebiete, für die es die Kriterien des Art. 3 dieser Verordnung nicht erfüllt, eine getrennte Zulassung außerhalb des Geltungsbereichs der Verordnung Nr. 141/2000 erteilt werden kann.

69 Vor diesem Hintergrund ist daher zu prüfen, ob im vorliegenden Fall auch die Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis gemäß ihren jeweiligen Merkmalszusammenfassungen für die Behandlung des seltenen Leidens und für die Patientengruppen vorgesehen sind, die mit Trecondi-Treosulfan behandelt werden sollen.

70 Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass nach Nr. 4.1 der dem angefochtenen Beschluss beigefügten Merkmalszusammenfassung von Trecondi-Treosulfan „Treosulfan … in Kombination mit Fludarabin … im Rahmen einer Konditionierungstherapie vor einer allogenen [HSZT] bei erwachsenen Patienten mit malignen und nicht malignen Erkrankungen sowie bei malignen Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen älter als 1 Monat [angewendet wird]“.

71 Nach den Erläuterungen der Klägerin in den Rn. 6 bis 9 der Klageschrift, die von der Kommission nicht beanstandet werden, wird unter einer „Stammzelltransplantation“ die Übertragung von Blutstammzellen von einem Spender zu einem Empfänger verstanden, die bei malignen hämatologischen Erkrankungen, die das blutbildende System des Patienten betreffen, und bei bestimmten nicht malignen Erkrankungen durchgeführt wird. Es gibt drei Arten der Blutstammzellentnahme beim Spender, nämlich aus Knochenmark, aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut. Der Begriff „Konditionierungstherapie“ bezeichnet die der Blutstammzelltransplantation vorgeschaltete Behandlung. Ziele der Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation sind erstens die Induktion einer Immunsuppression beim Patienten, um die Regenerationsphase der Blutbildung nach allogener Transplantation zu sichern und ein primäres Transplantatversagen zu verhindern, zweitens die anti-leukämische Wirksamkeit, um möglichst viele maligne Zellen zu eliminieren, und drittens die Induktion einer Myeloablation (Myelosuppression oder Knochenmarkdepression), um „Platz zu schaffen“ für die zu transplantierenden Spenderstammzellen. Ferner ist zu unterscheiden zwischen der autologen Stammzelltransplantation, bei der Spender und Empfänger dieselbe Person sind, und der allogenen Stammzelltransplantation, bei der der Empfänger Zellen von einer anderen gesunden Person erhält.

72 Dies vorausgeschickt, ist festzustellen, dass die Merkmalszusammenfassungen der verglichenen Arzneimittel deutliche Unterschiede aufweisen, von denen einige von den Parteien nicht bestritten werden.

73 Was nämlich als Erstes die mit Trecondi-Treosulfan bzw. mit den Arzneimitteln auf Melphalan-Basis behandelten Erkrankungen anbelangt, ist erstens festzustellen, dass Trecondi-Treosulfan nach Nr. 4.1 seiner Merkmalszusammenfassung für die Konditionierungstherapie vor einer allogenen HSZT ohne Einschränkung in Bezug auf die Krankheiten, die mit dieser Behandlung geheilt werden sollen, zugelassen ist. Hingegen dient das in Deutschland zugelassene Arzneimittel auf Melphalan-Basis nach seiner Merkmalszusammenfassung, die von der Klägerin zu den Akten gegeben wurde, nur der Behandlung – „mit oder ohne [HSZT]“ – von Patienten, die an bestimmten dort abschließend aufgezählten Erkrankungen leiden. Ebenso enthält die Merkmalszusammenfassung dieses Arzneimittels, wie es in Frankreich zugelassen ist, eine abschließende Aufzählung von Erkrankungen und bestimmt, dass ab einer bestimmten Dosis eine „autologe Blutstammzelltransplantation unverzichtbar“ sei.

74 Während also die Arzneimittel auf Melphalan-Basis nur für die Behandlung von Patienten mit den Erkrankungen, die in den Merkmalszusammenfassungen abschließend aufgeführt sind, zugelassen sind, ist Trecondi-Treosulfan nicht nur für Patienten mit diesen Erkrankungen, wie z. B. dem Multiplen Myelom oder dem Neuroblastom bei Kindern, sondern auch für Patienten mit anderen, nicht von der Merkmalszusammenfassung der Arzneimittel auf Melphalan-Basis erfassten Erkrankungen zugelassen. Das hat die Kommission nicht bestritten. In ihrer Antwort auf die erste prozessleitende Maßnahme hat die Kommission nämlich bestätigt, dass die Zulassung von Trecondi-Treosulfan nicht nur die Behandlung der in den Merkmalszusammenfassungen der Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis angegebenen Erkrankungen abdecke, sondern auch von darin nicht angegebenen Erkrankungen wie dem Myelodysplastischen Syndrom, einer Krankheit, die im Übrigen zu denjenigen gehört, die in der klinischen Studie mit der Referenz MC-FludT.14/L, auf die die Klägerin ihren Zulassungsantrag gestützt hat, untersucht werden.

75 Zweitens bestreitet die Kommission auch nicht, dass sich die in Rede stehenden Arzneimittel hinsichtlich der Zielpopulationen unterscheiden. So ist Trecondi-Treosulfan, wie die Klägerin vorträgt, gemäß seiner Merkmalszusammenfassung für die Behandlung vor einer allogenen HSZT bei pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen, die älter als einen Monat sind, indiziert. Die Arzneimittel auf Melphalan-Basis sind hingegen nach ihren Merkmalszusammenfassungen bei Kindern nur für eine einzige Erkrankung indiziert, nämlich für das Neuroblastom.

76 Insoweit ist hervorzuheben, dass der Unionsgesetzgeber der Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln in der Union besondere Bedeutung beimisst. Zu diesem Zweck hat er die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung Nr. 726/2004 (ABl. 2006, L 378, S. 1) erlassen, deren Ziele, wie sich aus ihrem vierten Erwägungsgrund ergibt, darin bestehen, erstens die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern, zweitens zu gewährleisten, dass diese Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden, sowie drittens die über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen zu verbessern. Zur Erreichung dieser Ziele sieht die Verordnung Nr. 1901/2006 einen Mechanismus vor, mit dem die Pharmaunternehmen gezwungen werden sollen, regelmäßig die Möglichkeit einer pädiatrischen Verwendung der von ihnen entwickelten Arzneimittel in Betracht zu ziehen (Urteil vom 14. Dezember 2011, Nycomed Danmark/EMA, T-52/09, EU:T:2011:738, Rn. 43). Folglich sind die Informationen zu den pädiatrischen Zielpopulationen in den Merkmalszusammenfassungen der verglichenen Arzneimittel von besonderer Bedeutung, und zwar auch im Rahmen der Prüfung, ob eine „zufriedenstellende Methode“ im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 vorliegt.

77 Was als Zweites den Vergleich zwischen Trecondi-Treosulfan und den Arzneimitteln auf Cyclophosphamid-Basis anbelangt, ist erstens festzustellen, dass die letztgenannten Arzneimittel nach den von der Klägerin zu den Akten gereichten Merkmalszusammenfassungen dieser Arzneimittel, wie sie in Deutschland zugelassen sind, außer bei der chemotherapeutischen Behandlung bestimmter Krankheiten zur „Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation“ bei bestimmten erschöpfend aufgezählten Erkrankungen (schwere Aplastische Anämie, akute Myeloische und akute Lymphoblastische Leukämie, chronische Myeloische Leukämie) indiziert sind, im Gegensatz zur Merkmalszusammenfassung von Trecondi-Treosulfan, die eine Konditionierungstherapie vor einer HSZT für alle Arten von malignen und nicht malignen Krankheiten bei Erwachsenen vorsieht. So sind z. B. in den Merkmalszusammenfassungen der Arzneimittel auf Cyclophosphamid-Basis, anders als bei Trecondi-Treosulfan, das Myelodysplastische Syndrom oder nicht maligne Erkrankungen bei Erwachsenen nicht aufgeführt. Die Kommission bestreitet diese Unterschiede nicht.

78 Zweitens bestreitet die Kommission auch nicht, dass sich die in Rede stehenden Arzneimittel hinsichtlich ihrer Zielpopulationen unterscheiden. Während die Merkmalszusammenfassungen der Arzneimittel auf Cyclophosphamid-Basis nämlich nur die Behandlung des Rhabdomyosarkoms bei Kindern erwähnen, sind von der Merkmalszusammenfassung von Trecondi-Treosulfan alle malignen Erkrankungen bei Kindern älter als einen Monat erfasst.

79 Aus den vorstehenden Rn. 69 bis 78 geht hervor, dass die Merkmalszusammenfassung von Trecondi-Treosulfan Erkrankungen und Zielpopulationen erfasst, die nicht von den Merkmalszusammenfassungen der Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis erfasst sind.

80 Demnach können für diese Erkrankungen und Zielpopulationen Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis nicht als zufriedenstellende Methoden im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 angesehen werden.

81 Zwar gibt es, wie die Kommission hervorhebt, eine teilweise Überschneidung zwischen den Krankheiten und Zielpopulationen, die mit den verglichenen Arzneimitteln behandelt werden sollen. Das ändert jedoch nichts daran, dass Trecondi-Treosulfan für die Konditionierungstherapie vor einer allogenen HSZT bei bestimmten Erkrankungen und Patientengruppen indiziert ist, für deren Behandlung die Arzneimittel auf Melphalan- und Cyclophosphamid-Basis es nicht sind. Für diese Erkrankungen und Patienten sind diese Arzneimittel nicht zugelassen, so dass sie nach den Erwägungen in den vorstehenden Rn. 69 bis 78 nicht als „zufriedenstellende Methoden“ angesehen werden können.

[*nicht wiedergegeben*]

90 Nach alledem ist dem ersten und dem zweiten Klagegrund stattzugeben und, ohne dass es einer Prüfung des vierten und des fünften Klagegrundes sowie der Zulässigkeit oder Begründetheit eines von der Klägerin am 18. August 2020 vorgetragenen etwaigen neuen Klagegrundes und der am selben Tag vorgelegten neuen Beweisangebote (siehe oben, Rn. 22) bedürfte, Art. 5 des angefochtenen Beschlusses für nichtig zu erklären.

[*nicht wiedergegeben*]

Aus diesen Gründen hat

DAS GERICHT (Zehnte Kammer)

für Recht erkannt und entschieden:

1. **Art. 5 des Durchführungsbeschlusses C(2019) 4858 final der Europäischen Kommission vom 20. Juni 2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Trecondi-Treosulfan wird für nichtig erklärt.**

2. **Die Kommission trägt die Kosten einschließlich der Kosten des Verfahrens des vorläufigen Rechtsschutzes.**

Kornezov Passer Hesse

Verkündet in öffentlicher Sitzung in Luxemburg am 23. September 2020.

Unterschriften