

2

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

RAe Kaletta & Taulien Mozartstraße 39 76 829 Landau i.d.Pfalz

Vorab per Telefax: 00352-4303-2100

31 Seiten

Gericht erster Instanz der Europäischen Gemeinschaften
- Kanzlei -

L-2925 Luxemburg

Mozartstraße 39
76829 Landau/Pfalz
Tel.: 06341/91810
Fax: 06341/91819

St.-Nr.: 24/220/1815/7
ID-Nr.:
DE227491637
Finanzamt Landau

06 Februar 2008

KLAGE

In der Sache

Now Pharma AG, vertreten durch den Vorstandsvorsitzenden Dr. Dr. Wassil
Nowicky, 241, route d'Arlon, L-1150 Luxembourg,

Klägerin,

Prozessbevollmächtigte:

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta, Mozartstraße 39, 76829
Landau/Pfalz und Rechtsanwalt Dr. Ingo-Jens Tegebauer, Konstantinstraße
4-10, 54290 Trier,

gegen

Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Rue de la Loi/Wetstraat,
B-1049 Brüssel

Beklagte,

www.kaletta-kanzlei.de
e-Mail:
RAin.Kaletta@t-online.de
Funktel.: 0177-7227695
Bürozeiten:
Mo-Fr 9-12 & 14-18 Uhr

RAin Kaletta
aufretungsberechtigt bei
allen Oberlandesgerichten
Fachanwältin
für Arbeitsrecht
Fachanwältin
für Medizinrecht
Mitglied der
Arbeitsgemeinschaft für
Medizinrecht des
Deutschen Anwaltsvereins

RA Taulien
Fachanwalt für
Verkehrsrecht
Tätigkeitsschwerpunkte:
Miet- u. Pachtrecht
Strafrecht
Familienrecht

In Kooperation mit:
Anwaltskanzlei
Ferrando Nicolau
C/ Poeta Artola.
29-2°-B
46010 Valencia

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 2

wegen Nichtigerklärung der Entscheidung der Kommission vom 04.12.2007 – C(2007)6132 –
betreffend die Ablehnung der Ausweisung des Medikaments „Ukrain“

erheben wir Klage und beantragen,

1. die Entscheidung der Kommission vom 04.12.2007 – C(2007)6132 – für nichtig zu erklären,
2. die Kommission zu verurteilen, den Antrag der Klägerin vom 06.02.2007 unter Berücksichtigung der Rechtsauffassung des Gerichts neu zu bescheiden,
3. der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

Die Prozessbevollmächtigten erklären sich gemäß Art. 44 § 2 Abs. 2 VerfO-EuG einverstanden, dass Zustellungen mittels Telefax erfolgen.

Begründung:

I. Sachverhalt und Verfahrensgeschichte

- 1 Die Klägerin begehrt die Ausweisung des Medikaments „Spezieller flüssiger Schöllkrautwurzelextrakt“, das auch unter dem Namen „Ukrain“ bekannt ist, als Arzneimittel für seltene Leiden nach Art. 3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 3

- 2 „Ukrain ist eine aus Schöllkraut gewonnene Alkaloidverbindung, die sich, intravenös injiziert, im Primärtumor und in den Metastasen binnen weniger Minuten anreichert und im ultravioletten Licht fluoresziert, so dass krankes Gewebe gegenüber gesundem in seiner Ausdehnung genau erkannt werden kann. Zudem bringt es Krebszellen zum Absterben, ohne gesundes Gewebe anzugreifen.“ (Zitat aus Eleonore Thun-Hohenstein, „Krebsmittel Ukrain“, 3. Aufl. 2004) Das Medikament wird zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzt.

- 3 „... die Verträglichkeit der Substanz offenbar sehr gut ist.“ (Zitat aus dem Gutachten des Bundesgesundheitsministeriums Wien vom 06.02.2001)

Beweis: Gutachten vom 06.02.2001, Seite 22 (**Anlage 1**)

- 4 Ukrain ist zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs bereits in mehreren Staaten zugelassen worden. In den USA wurde das Medikament am 20.08.2003 zugelassen, in Australien am 08.06.2004 (EMEA/COMP Summary Report vom 10.10.2007, S. 6 (EMEA/COMP/96936/2007 Final)). Außerdem ist Ukrain in den Vereinigten Arabischen Emiraten, Mexiko, Weißrussland, Ukraine, Georgien, Turkmenistan, Aserbaidschan und Tadschikistan zugelassen worden (Documents about registration of UKRAIN (**Anlage 2**)).

a) Verfahren in Österreich

- 5 Die Klägerin ist eine eigenständige Geschäftsniederlassung von Nowicky Pharma mit Sitz in Österreich. Dort wurde vor 30 Jahren die Zulassung des Medikaments „Ukrain“ in Österreich beantragt. Im Jahr 2002 erfolgte – nach 26 Jahren Verfahrensdauer – eine

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 4

Ablehnung, die auf dem Gutachten des Gutachters Prof. Dr. Winkler basiert. Sowohl mit der Beschwerde vom 07.06.2002 an den Verwaltungsgerichtshof Wien als auch mit der Beschwerde an den Europäischen Gerichtshof in Straßburg wurde aufgezeigt, dass der Gutachter Prof. Dr. Winkler voreingenommen und fachlich nicht kompetent ist. Im Zulassungsverfahren wurden von diesem beharrlich Auffassungen vertreten, die sich aus den vorgelegten Unterlagen völlig anders darstellten. In der gleichen Art und Weise hat sich Prof. Dr. Winkler auch als Gutachter der Europäischen Arzneimittel-Agentur verhalten. Im Zulassungsverfahren in Österreich hat dieser behauptet, es lägen keine konsistenten Daten vor, die einen Wirkungsmechanismus für „Ukrain“ am Menschen zeigten. Diese Aussage wurde im Zulassungsverfahren in Österreich Kernpunkt der Ablehnung, obwohl bereits zum Zeitpunkt der Erstellung des Gutachtens im Februar 2001 etliche internationale wissenschaftliche Arbeiten vorlagen.

- 6 Der Europäische Gerichtshof für Menschenrechte (Beschwerde Nr. 34983/02) hat die Republik Österreich am 24.02.2005 wegen einer überlangen Verfahrensdauer und einer daraus resultierenden Verletzung des Art. 6 (1) der Europäischen Menschenrechtskonvention verurteilt.

b) Verfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- 7 Am 06.02.2007 beantragte die Klägerin die Ausweisung des Medikaments für das seltene Leiden Bauchspeicheldrüsenkrebs (**Anlage 3**).
- 8 Am 31.05.2007 legte der Ausschuss für Orphan Medikamente der Europäischen Arzneimittel-Agentur gemäß Art. 5 (6) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 das Gutachten (EMEA/COMP/234269/2007 und EMEA/OD/002/07) vor verbunden mit der Empfehlung, die beantragte Ausweisung abzulehnen. Das Medikament erfülle nicht die Voraussetzungen des Art. 3 (1)(a) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 und es sei nicht festgestellt worden, dass das Medikament gemäß Art. 3

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 5

- (1)(b) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 von erheblichem Nutzen für Betroffene sei, für die eine befriedigende Behandlungsmethode durch die Gemeinschaft zugelassen worden sei (**Anlage 4**).
- 9 In der als Annex I beigefügten Begründung (**Anlage 5**) heißt es im Wesentlichen, dass in der Gemeinschaft zufrieden stellende Behandlungsmethoden zugelassen worden seien und der Antragsteller es nicht ausreichend begründet habe, dass das Medikament im Vergleich mit gegenwärtig zugelassenen Behandlungsmethoden für Bauchspeicheldrüsenkrebs von erheblichem Vorteil für die Betroffenen sei, und zwar weder in Bezug auf Wirksamkeit, höhere Sicherheit oder einen erheblichen Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten.
- 10 Am 25.06.2007 erhob die Klägerin dagegen gemäß Art. 5 (6) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 Widerspruch und begründete diesen am 06.09.2007 (**Anlage 6**).
- 11 Am 10.10.2007 wurde im Ausschuss für Orphan Medikamente der Europäischen Arzneimittel-Agentur über den Widerspruch beraten und das endgültige negative Gutachten (EMEA/COMP/96936/2007 und EMEA/OD/002/07) gemäß Art. 5 (8) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 abgegeben. Im Unterschied zum ablehnenden Gutachten vom 31.05.2007 ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Medikament die Voraussetzungen des Art. 3 (1)(a) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 erfüllt. Der Antragsteller habe aber nicht gemäß Art. 3 (1)(b) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 dargelegt, dass das Medikament für Betroffene trotz bereits bestehender zufrieden stellender Behandlungsmethoden für die Erkrankung von erheblichem Nutzen sei. Der Ausschuss hat daher empfohlen, das ablehnende Gutachten vom 31.05.2007 aufrecht zu erhalten und die Ablehnung der Ausweisung des

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 6

Medikaments für die Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu empfehlen. Das Ausschussmitglied aus Norwegen hat diese Empfehlung abgelehnt. (**Anlage 7**).

- 12 In der als Annex I beigefügten Begründung (**Anlage 8**) heißt es im Wesentlichen, es sei nicht ausreichend dargelegt worden, dass das Medikament im Vergleich mit gegenwärtig zugelassenen Behandlungsmethoden für Bauchspeicheldrüsenkrebs von erheblichem Vorteil für die Betroffenen sei, weder in Bezug auf Wirksamkeit, höhere Sicherheit oder einen erheblichen Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten.
- 13 Die Kommission der Europäischen Gemeinschaft hat gemäß Art. 5 (8) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 mit Entscheidung vom 04.12.2007 – C(2007)6132 –, (**Anlage 7**), der Klägerin mitgeteilt am 05.12.2007, die Ausweisung des Medikaments als Arzneimittel für das seltene Leiden Bauchspeicheldrüsenkrebs abgelehnt.

II. Rechtliche Würdigung

- 14 Gemäß Art. 230 (2) und (4) EGV kann eine Klage wegen Unzuständigkeit, Verletzung wesentlicher Formvorschriften, Verletzung dieses Vertrags oder einer bei seiner Durchführung anzuwendenden Rechtsnormen oder wegen Ermessensmissbrauch erhoben werden.

1. Art. 3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999

- 15 Die Kommission hat eine bei der Durchführung des Vertrags anzuwendende Rechtsvorschrift verletzt, nämlich Art. 3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999. Diese Vorschrift bestimmt unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen wird:

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 7

- 16 „(1) Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, wenn der Investor nachweisen kann, dass
- 17 das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, oder
- 18 und
- 19 in der Gemeinschaft noch keine zufrieden stellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von **erheblichem Nutzen** sein wird.“
- 20 Das endgültige negative Gutachten (EMEA/COMP/96936/2007 und EMEA/OD/002/07) vom 10.10.2007 gemäß Art. 5 (8) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 geht von einem falschen Entscheidungsmaßstab aus, nämlich den Voraussetzungen für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels nach Art. 8 (3)(c). In der als Annex I beigefügten Begründung heißt, es sei nicht ausreichend dargelegt worden, dass das Medikament im Vergleich mit gegenwärtig zugelassenen Behandlungsmethoden für Bauchspeicheldrüsenkrebs von erheblichem Vorteil für die Betroffenen sei, weder in Bezug auf Wirksamkeit, höhere Sicherheit oder einen erheblichen Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten. Die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen nach Art. 8 (3) (c) sind aber für eine Ausweisung des Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden nicht relevant. Für eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden ist es nicht erforderlich, dass das Arzneimittel im Vergleich mit anderen Arzneimitteln klinisch überlegen ist. Maßgeblich ist, ob das Arzneimittel für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von **erheblichem Nutzen** sein wird.
- 21 Der Begriff „**erheblicher Nutzen**“ ist in Art. 3 (2) VO (EG) Nr. 847/2000 vom 27. April 2000 definiert als „ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten.“ Die Europäische Arzneimittel-Agentur hätte somit

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 8

(lediglich) zu prüfen gehabt, ob ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten zu bejahen ist.

- 22 Der gleiche Fehler findet sich im EMEA/COMP SUMMARY REPORT (EMEA/COMP/96936/2007 Final) vom 10.10.2007 auf Seite 16 am Ende (**Anlage 10**, wo es heißt: „... es ist schwierig, die Behauptung eines erheblichen Vorteils gegenüber den gegenwärtig zugelassenen Arzneimitteln zu akzeptieren.“
- 23 Im EMEA/COMP SUMMARY REPORT (EMEA/COMP/96936/2007 Final) vom 10.10.2007 auf Seite 17 heißt es : „2) Seit erotinib (Tarceva) für die Behandlung zugelassen worden ist bevor der Antragsteller seinen Antrag auf Ausweisung einreichte, ist der Antragsteller aufgefordert, eine Auseinandersetzung dazu vorzulegen, dass Ukrain von erheblichem Vorteil gegenüber erlotinib ist.“
- 24 Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass es allein für die beantragte Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach Art. 3 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 nicht relevant ist, ob das Arzneimittel besser ist als bereits zugelassene Arzneimittel für dasselbe Leiden. Gemäß Art. 3 (1) (b) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 muss das Arzneimittel von erheblichem Nutzen für Betroffene sein, aber nicht besser als andere Arzneimittel. Einer klinischen Überlegenheit bedarf es nur dann, wenn ein Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden soll, obwohl ein anderes Arzneimittel das Marktexklusivitätsrecht genießt, Art. 8 (3) (c) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999. Für eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden genügt bereits der Nachweis eines erheblichen Nutzens. Ist ein Marktexklusivitätsrecht abgelaufen, kann ein ausgewiesenes ähnliches Arzneimittel in Verkehr gebracht werden.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 9

- 25 Die Voraussetzungen des Art. 3 (1) (b) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 sind erfüllt. Das Arzneimittel ist für seltene Leiden und ist von erheblichem Nutzen, weil es die Überlebensdauer der Betroffenen um mehrere Monate verlängert.
- 26 Das seltene Leiden ist Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom, Pancreas carcinoma). Die Krankheit hat eine sehr schlechte Prognose, die meisten Patienten überleben nicht länger als ein Jahr nach Diagnosestellung, und ist relativ selten – die Verbreitung in der EU ist etwa 1,1/10,000. Somit erfüllt das Pankreaskarzinom die notwendigen Kriterien eines seltenen Leidens.
- 27 Um die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden zu erhalten, stellt der Investor bei der Agentur in einem beliebigen Stadium der Entwicklung (d.h. auch ohne klinische Daten) eines Arzneimittels einen entsprechenden Antrag: dies erfolgt vor Stellung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 5 (1)).
- 28 Zahlreiche präklinische Studien haben die Wirksamkeit von Ukrain gegen verschiedene Krebszelllinien, einschließlich Cisplatin-resistente, bewiesen. Einen wichtigen Platz unter diesen Studien nehmen die Untersuchungen am National Cancer Institute, Bethesda, USA ein, wo Ukrain an einem Testpanel von 60 Zelllinien der 8 häufigsten menschlichen Krebsarten seine zytolytische Wirkung gezeigt hat. Mehrere Studien haben bewiesen, dass Ukrain seine selektive Wirkung nur gegen maligne Zellen ausübt und die normalen in den eingesetzten Konzentrationen unbeeinflusst lässt. Vergleichsstudien über die selektive Wirkung von Ukrain wurden an insgesamt 16 malignen und 9 normalen Zelllinien durchgeführt. Im Dosisbereich, welches toxisch für Krebszellen war, hat Ukrain keine schädliche Wirkung auf normale Zellen ausgeübt. Das ist der Grund, warum Ukrain als maligno-zytolytisches Präparat bezeichnet wird.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 10

- 29 Wissenschaftler aus verschiedenen Ländern haben viel dazu beigetragen, um Einzelheiten des Wirkungsmechanismus von Ukrain aufzuklären. In seinen Arbeiten an epidermoid carcinoma cells A431 und ME180 und prostate cancer cell lines LNCaP haben Roublevskaya et al. von der angesehenen Rochester Universität, USA gezeigt, dass Ukrain die Akkumulierung von Krebszellen, aber nicht von normalen Zellen, in Phase G2M der Zellteilung bewirkt. Dabei ist es auch zur Erhöhung von CDK inhibitor p27 in diesen Krebszellen gekommen.
- 30 Bei der Untersuchung der Wirkung von Ukrain auf Zellzyklus und Apoptose-Induktion mit und ohne Bestrahlung haben Cordes et al. von der Universität Tübingen, Deutschland unterschiedliche Effekte auf maligne und gesunde Zellen beobachtet: Kombinierte Anwendung von Ukrain und Bestrahlung führte zu erhöhter Toxizität gegen die Dickdarmkrebszelllinie CCL-221 und Glioblastomzelllinie U-138MG. Auf die normalen Zelllinien hat Ukrain einen radioprotektiven (strahlenschützenden) Effekt ausgeübt.
- 31 In ihren Arbeiten an Glioblastomzelllinien haben die Forscher um Gagliano (Universität Mailand, Italien) gefunden, dass unter Einfluß von Ukrain das Wachstum gehemmt wird („there was a significant und dose-dependent decrease of glioblastoma cell proliferation and a tendency to downregulation of SPARC, suggesting the drug may be a useful therapeutic tool for brain tumors“).
- Es wurde eine signifikante und dosisabhängige Verringerung der Vermehrung von Glioblastomzellen und eine Tendenz zur Verringerung von Sparc , was darauf hindeutet, dass dieses Präparat eine nützliche Therapie für Gehirntumore darstellen kann.*

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 11

- 32 Eine Arbeitsgruppe der Universität Münster, Deutschland hat die Wirkung von Ukrain auf human Ewing tumor cell lines erforscht und ebenfalls eine Wirkung gefunden, („the cytotoxicity of Ukrain against Ewing tumors is comparable to that of etoposide ... Ukrain might be considered as a candidate for subsequent drug development by xenograft studies followed by systematic clinical trials“).

Die Zytotoxizität von Ukrain gegen EwingTumore ist vergleichbar mit der Zytotoxizität von Etoposide. Ukrain kann als Kandidat für weitere Entwicklung in Xenografts Tests betrachtet werden mit darauf folgenden systematischen klinischen Studien.

- 33 Diese Beobachtungen wurden auch durch das Instituto Nacional de Cancerologia, Mexico City, Mexico bestätigt (“revealed that Ukrain induced apoptosis in a panel of cancer cell lines by activating the intrinsic cell death pathway. Interestingly, nontransformed fibroblasts (hTERT) cell line was insensitive to the drug“).

... gefunden, dass Ukrain in einer Reihe von Krebszelllinien die Apoptose induziert indem es den sogenannten internen Zelltodpfad aktiviert. Interessanterweise war die Zelllinie der nicht transformierten Fibroblasten (hTERT) unempfindlich gegenüber diesem Präparat.

- 34 Eine frühere Arbeit aus der Universität für Bodenkultur, Wien, Österreich, zeigte gleiche Ergebnisse („... showed a high uptake of Ukrain in malignant cells while the content in normal cells under the same experimental conditions was substantially lower“).

zeigte eine hohe Einnahme von Ukrain in den Krebszellen, demgegenüber war sein Inhalt in normalen Zellen unter gleichen experimentellen Bedingungen deutlich niedriger.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 12

- 35 Die Arbeitsgruppe des Institute of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Vienna University, Vienna, Austria hat in Tests zu proliferation and cytotoxicity gezeigt, dass Ukrain Dosis-abhängig die Neubildung von Gefäßen hemmt, mit denen der Tumor sich ernährt ("Ukrain inhibits neoangiogenesis of tumors in dose-dependent manner. Ukrain demonstrated a strong inhibitory effect on formation of capillary-like tube structures of human endothelial cells in vitro. The highest concentration of Ukrain almost completely inhibited angiogenic tube formation but was not toxic for endothelial cells").
- Ukrain hemmt die Neubildung von Tumorgefäßen auf dosisabhängige Weise. Ukrain zeigte einen starken hemmenden Einfluß auf die Bildung von Kapillar-ähnlichen Rohrstrukturen der humanen Endothelialzellen in vitro. Ukrain in der höchsten Konzentration hemmte die angiogenetische Rohrbildung fast komplett, war jedoch nicht toxisch für die endothelialen Zellen.*
- 36 Kein anderes Präparat besitzt solch günstige Eigenschaften für die Krebsbehandlung.
- 37 Auf der 89zigsten Jahrestagung der American Association for Cancer Research in New Orleans vom 28. März bis 1. April 1998 präsentierte A. Panzer (University of Pretoria, South Africa) eine Arbeit, wo eine selektive Wirkung von Ukrain an verschiedenen Zelllinien postuliert wurde. Diese Arbeit hat viele andere Forscher dazu bewegt, die Arbeiten mit Ukrain aufzunehmen.
- 38 In einer späteren Arbeit (Panzer et al, 2000) behaupten die Autoren, dass Ukrain auch gegen normale Zellen toxisch wirkt. Es widerspricht sowohl der früheren Arbeit dieser Gruppe aus dem Jahre 1998 als auch vorhin erwähnten Arbeiten anderer Forscher. Es ist bemerkenswert, dass die Autoren auf diesen offenkundigen Widerspruch in der Diskussion nicht eingehen und dieses auch nicht erklären, obwohl es klar ist, dass

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 13

entweder die eine oder andere Arbeit fehlerhaft sein muss, da diese Studien mit den gleichen Zelllinien durchgeführt worden sind. In späteren Arbeiten anderer Forschungsgruppen aus 6 Instituten wurden die Resultate der ersten Studie, wo die selektive Wirkung bewiesen wurde, bestätigt; hingegen hat keine Forschungsgruppe die Daten der späteren, widersprüchlichen Studie bestätigt. Wer daran zweifelt, kann diese Arbeit wiederholen, um festzustellen, wo der Fehler ist.

- 39 Diese interessanten Ergebnisse haben einen Anstoß zu wichtigen Arbeiten an der Universität Ulm gegeben, wo die Einzelheiten des Wirkungsmechanismus von Ukrain entschlüsselt wurden. In den Arbeiten mit Pankreaskrebszelllinien Jurkat, MiaPaCa2, AsPC1, BxPC3 und THP-1 haben die Forscher gezeigt, dass Ukrain eine starke zytostatische Wirkung auf diese Zelllinien hat. Die Mitoseanalyse demonstrierte außerdem einen Stillstand (mitotic arrest) der Krebszellen in der Pro- und Metaphase. Diese viel versprechenden Daten waren Grund für eine klinische Pilotstudie: „Diese Phase-II-Studie wurde mit Forschungsmitteln der Universität Ulm finanziert. Ein Teil der Studienmedikation wurde kostenlos von der Klägerin zur Verfügung gestellt. Es fand ein neutrales externes Studienmonitoring statt, die statistische Auswertung führte die Abteilung Biometrie der Universität Ulm durch.“ (Ars Medici 2002, Seite 1056 ff. (Anlage 13)). Daher war diese Studie keine Zulassungsstudie; weder wurde sie von der Klägerin finanziert noch hatte die Klägerin irgendeinen Einfluß auf das Protokoll, die Durchführung und die Auswertung. Für Prof. Beger, den Leiter dieser Studie, war nur wichtig zu überprüfen, ob sich die gute in vitro Wirksamkeit von Ukrain bei Pankreaskarzinomen auch klinisch bestätigen lässt. Und tatsächlich wurde bei dieser Pilotstudie nachgewiesen, dass Ukrain bei Pankreaskarzinomen nicht nur in vitro wirksam ist, sondern auch signifikante klinische Vorteile betreffend Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber herkömmlichen Therapien aufweist.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 14

- 40 Ukrain bringt folgenden „erheblichen Nutzen“ bei Pankreaskarzinomen im Vergleich zu den zwei zugelassenen Präparaten (Gemcitabin, Erlotinib): In therapeutischer Dosis ist Ukrain nur gegen Krebszellen toxisch, nicht aber gegen gesunde Zellen.
- 41 In Kombination mit Gemcitabin verlängert Ukrain das Überleben von Patienten im Mittel um 120 Tage, bei sehr guter Verträglichkeit, im Vergleich zu 10 Tagen bei der Kombination Gemcitabine + Erlotinib, wobei bei der letztgenannten Kombination eine ausgeprägte Toxizität in Kauf genommen werden muss, einschließlich tödlicher Nebenwirkungen.
- 42 Ukrain hat einen anderen Wirkungsmechanismus und ist die letzte Hilfe für diejenigen Patienten, welche von der zugelassenen Behandlung nicht mehr profitieren können.
- 43 Alle diese Ergebnisse wurden COMP/EMEA präsentiert, im Antrag auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden (**Anlage 1**) bzw. im Widerspruch vom September 2007 (**Anlage 6**) sowie bei der Präsentation im Oktober 2007.
- 44 Die Anträge auf Erteilung des Orphan Drug Status wurden bei US FDA und Australian FDA mit denselben Unterlagen wie bei EMEA gestellt. In beiden Ländern wurde der Orphan Drug Status problemlos erteilt (USA: Designation Request # 03-1693, 20. August 2003; Australien: Application No. 03-1456-4, 8. Juni 2004), ohne dass die Behörden die zusätzlichen klinischen Studien verlangt haben. Die übertriebenen Anforderungen seitens EMEA könnten nur Mithilfe von klinischen Studien Phase III erfüllt werden, wenn das Präparat im Rahmen des bereits erteilten Orphan Medicinal Product Status weiter untersucht würde.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 15

- 45 „Chelidonii radix special liquid extract“ erfüllt aber die Voraussetzungen des Art. 3 (1) Verordnung EG Nr. 141/2000 vollständig.

2. Mangelnde Qualifikation des Gutachters Prof. Dr. Winkler

- 46 Der Experte Prof. Dr. Winkler, auf den sich das Gutachten des Ausschusses für Orphan Medikamente der Europäischen Arzneimittel-Agentur stützt, ist kein Experte für Onkologie. Dieses wird beispielsweise dadurch belegt, dass seine Publikationen andere Bereiche betreffen.

3. Befangenheit des Gutachters Prof. Dr. Winkler

- 47 Das Medikament wurde von Prof. Winkler als Gutachter bereits in zwei Genehmigungsverfahren in Österreich abgelehnt. Der Gutachter war u.a. mit Schreiben vom 25.04.2001 abgelehnt worden (**Anlage 12**). Neue Untersuchungsergebnisse, die seitdem vorliegen, werden von Prof. Winkler ignoriert. Daraus ergibt sich, dass Prof. Winkler bereits eine vorgefasste negative Meinung zu „Ukrain“ hatte. Eine objektive Begutachtung hat nicht stattgefunden.
- 48 Es muss bemerkt werden, dass es sich bei den von der Klägerin im Antrag präsentierten klinischen akademischen Studien um Phase II-Studien, so genannte Pilotstudien handelt. Das Ziel dieser Studien war, zu überprüfen, ob die Wirkung von Ukrain gegen die sehr resistenten Pankreaskrebszellen in vitro auch klinisch zu beobachten ist.
- 49 Die von den EMEA Experten gestellten Forderungen können nur im Rahmen von Phase III-Studien, so genannten Zulassungsstudien, beantwortet werden. Die Idee einer Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden ist es, die klinischen Studien der Phase III erst zu ermöglichen. Sowohl Prof. Winkler als auch Prof. Neoptolemos und Prof.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 16

Köhne haben die Pilotstudien mit Ukrain so behandelt als wären diese Phase III-Studien für die Zulassung.

- 50 So wird auf den Seiten 11-12 des Summary Reports (**Anlage 10**) Prof. Winkler zitiert, wo er seine Einwände gegen die vier klinischen Studien darlegt. Seine Kritik stammt fast wörtlich aus dem alten Gutachten, welches er für das österreichische Gesundheitsministerium erstellt hat. In ihrer Antwort hat die Klägerin alle seine Einwände widerlegt, was von EMEA aber völlig ignoriert wurde.
- 51 Bei der Sitzung in London im Oktober 2007 wurde die Stellungnahme der Klägerin zum Report nicht erwähnt und seitens der EMEA ganz andere Fragen an die Experten Prof. Neoptolemos und Prof. Koehne gestellt und diskutiert. Diese Fragen betreffen auch die klinischen Studien und können nur im Rahmen von Zulassungsstudien gestellt werden. Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden ist Voraussetzung für die Durchführung solcher Studien.
- 52 So zum Beispiel in Frage 1, auf der Seite 38 des Summary Reports (**Anlage 10**):
„Significant benefit may be present if there is data supporting the assumption that the proposed product will have better safety or better efficacy than the existing treatments, or offers a major contribution to patient care (for example, an oral drug vs. an intravenous one).
Ein signifikanter Vorteil kann dann vorhanden sein, wenn die vorhandenen Daten die Annahme unterstreichen, dass das empfohlene Produkt eine höhere Unbedenklichkeit oder bessere Wirksamkeit haben wird als die zur Verfügung stehende Therapie oder einen wesentlichen Beitrag zur Patientenbetreuung darbietet (z.B. eine orale Formulierung versus eine intravenöse).

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 17

- 53 In this case, the COMP considered that the available evidence was not sufficient to access the potential significant benefit of the medicinal product (see EMEA/COMP Summary Report).
- In diesem Fall COMP betrachtet die vorhandenen Beweise als unzureichend, um den möglichen signifikanten Vorteil des medizinischen Produkt zu evaluieren. (siehe EMEA/COMP Summary Report). Sind Sie mit dieser Beurteilung von COMP einverstanden?*
- 54 "Do you agree with the evaluation of the COMP?" *Stimmen sie der Bewertung der COMP zu?*
- 55 Diese Frage könnte inhaltlich richtig sein, kann aber gründlich und umfassend erst nach einer Phase-III-Studie beantwortet werden.
- 56 Seitens COMP/EMEA wurde vielmals bestätigt, dass klinische Studien keine unbedingte Voraussetzung für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden darstellen. Nichts desto trotz werden im Bescheid fast ausschließlich klinische Studien mit Ukrain kritisiert und als Grund für die Ablehnung herangezogen. Wie unseriös diese Kritik in Wirklichkeit ist, zeigt nur ein Beispiel. Den Autoren der Studie Gansauge et al, 2002 wird folgendes vorgeworfen:
- 57 "5) Potential sub optimal administration of the drug in the control arm because apparently the patients in group A (gemcitabine only) received less treatment cycles than those in group B (Ukrain) and group C (Gemcitabine+Ukrain)"
- Potentiale suboptimale Verabreichung des Präparates in der Kontrollgruppe*

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 17

53 In this case, the COMP considered that the available evidence was not sufficient to access the potential significant benefit of the medicinal product (see EMEA/COMP Summary Report).

In diesem Fall COMP betrachtet die vorhandenen Beweise als unzureichend, um den möglichen signifikanten Vorteil des medizinischen Produkt zu evaluieren. (siehe EMEA/COMP Summary Report). Sind Sie mit dieser Beurteilung von COMP einverstanden?

54 "Do you agree with the evaluation of the COMP?" *Stimmen sie der Bewertung der COMP zu?*

55 Diese Frage könnte inhaltlich richtig sein, kann aber gründlich und umfassend erst nach einer Phase-III-Studie beantwortet werden.

56 Seitens COMP/EMEA wurde vielmals bestätigt, dass klinische Studien keine unbedingte Voraussetzung für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden darstellen. Nichts desto trotz werden im Bescheid fast ausschließlich klinische Studien mit Ukrain kritisiert und als Grund für die Ablehnung herangezogen. Wie unseriös diese Kritik in Wirklichkeit ist, zeigt nur ein Beispiel. Den Autoren der Studie Gansauge et al, 2002 wird folgendes vorgeworfen:

57 "5) Potential sub optimal administration of the drug in the control arm because apparently the patients in group A (gemcitabine only) received less treatment cycles than those in group B (Ukrain) and group C (Gemcitabine+Ukrain)"

Potentiale suboptimale Verabreichung des Präparates in der Kontrollgruppe

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 18

Weil die Patienten in der Gruppe A (nur Gemcitabine) offensichtlich weniger Behandlungszyklen bekommen haben als jene in der Gruppe B (Ukrain) und Gruppe C (Gemcitabine + Ukrain).

(Seite 40, 5. Absatz von oben (**Anlage 10**); dieser Vorwurf stammt übrigens auch aus dem Gutachten von Prof. Winkler aus dem Jahre 2002).

- 58 Die Zahl der Therapiezyklen in der Gruppe A war nur deswegen kleiner, weil die Überlebenszeiten der Patienten kürzer waren (mediane Überlebenszeit 5,2 Monate)! Dagegen wurden die Patienten in zwei anderen Gruppen (Ukrain alleine, mediane Überlebenszeit 7,9 Monate und Ukrain+Gemcitabine, mediane Überlebenszeit 10,4 Monate) weiter therapiert, weil sie noch am Leben waren. Es ist eine übliche Praktik in Onkologie, dass die Patienten solange therapiert werden, bis die Krankheit auf die Behandlung anspricht. Die ungleiche Zahl von Therapiezyklen in verschiedenen Behandlungsgruppen ist gang und gäbe bei klinischen Studien. Wie glauben die Autoren von Summary Report, könnte diese Therapiezyklendifferenz ausgeglichen werden? Man darf doch den Krebspatienten eine Behandlung nicht vorenthalten, wenn sie auf diese Therapie ansprechen. Außerdem würde das bedeuten, die Ärzte von ihrer Pflicht, die notwendige medizinische Hilfe zu leisten, abzuhalten. Seltsamerweise findet sich dieser Vorwurf, wie auch zahlreiche andere im Summary Report vorgebrachte Vorwürfe, im vor Jahren erlassenen ablehnenden Bescheid des österreichischen Gesundheitsministeriums. Bemerkenswerterweise werden diese Vorwürfe fast wörtlich aus diesem früheren Bescheid übernommen.
- 59 An anderer Stelle wird die Studie Gansauge et al, 2002 folgendermaßen kritisiert: “1) Unclear inclusion criteria because the criteria for determining the extent of the disease (staging) of the patients before inclusion were not specified, and similarly it was not

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 19

specified whether endoscopy was performed on all patients; this has consequences in terms of survival independently of the treatment.”

Unklare Einschlusskriterien, weil die Kriterien für die Bestimmung der Krankheitsausbreitung (staging) der Patienten vor dem Einschluss in die Studie nicht spezifiziert wurde, und ähnlich war nicht spezifiziert, ob Endoskopie bei allen Patienten durchgeführt worden ist; dies hatte Folgen auf Überleben unabhängig von der Behandlung.

((Anlage 10, Seite 39-40/45))

- 60 Die Publikation von Gansauge et al, 2002 beinhaltet eine klare Tumoreinteilung gemäß international anerkannter UICC Klassifikation. Der für die Publikation mitzeichnende Prof. H.G. Beger ist ein weltweit anerkannter Experte bei Pankreaskarzinomen und es besteht kein Grund zu zweifeln, dass der Staging korrekt durchgeführt wurde. Auf welche Weise die erfolgte oder nicht erfolgte endoskopische Untersuchung das Überleben von Patienten beeinflussen könnte, bleibt ein Rätsel.

4. Fehlerhaftigkeit des Gutachtens des Ausschusses für Orphan Medikamente der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- 61 Zu den ersten sieben Absätzen auf Seite 38/45 (**Anlage 10**), Frage 1, wird wie folgt Stellung genommen: Ukrain hat einen anderen Wirkungsmechanismus als die zwei zugelassenen Präparate. Das ist bereits ein genügender Grund für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden, um den betroffenen Patienten, die von der autorisierten Behandlung nicht profitiert haben, eine weitere Option auf Heilung oder Lebensverlängerung anbieten zu können. Außerdem zeigt Ukrain seine selektive Wirkung nur gegen maligne Zellen und lässt normale unbeeinflusst, was zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität bei klinischer Anwendung führt.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 20

Vergleichsstudien über die selektive Wirkung von Ukrain wurden an insgesamt 16 malignen und 9 normalen Zelllinien durchgeführt. Im Dosisbereich, welches toxisch für Krebszellen ist, hat es keine schädliche Wirkung auf normale Zellen, im Gegensatz zu herkömmlichen Zytostatika. Das erklärt möglicherweise, warum bei intramuskulärer Verabreichung von Ukrain keine Gewebenekrosen auftreten – im krassen Gegensatz zu allen herkömmlichen Zytostatika.

- 62 Zu Prof. Köhnes "Antwort zu Frage 2", Seite 38/45 des EMEA/COMP Summary Report (**Anlage 10**): "In the paper by Zemskov and co-workers, 2002, 21 patients were recruited over a period of three years, which is a very long period for a low number of patients ... The retrospective study ... by Aschhoff, 2003 reports that 28 patients recruited between August 1997 until December 2003. The recruitment of this low number of patients over a six year period is very likely due to a patient selection. "

In der Publikation von Zemskov und Mitarbeiter 2002, wurden 21 Patienten im Zeitraum von 3 Jahren rekrutiert, was sehr lange für diese kleine Patientenzahl ist.

Die retrospektive Studie von Aschhoff, 2003 berichtete über 28 rekrutierte Patienten zwischen August 97 und Dezember 2003. Die Rekrutierung dieser kleinen Patientenzahl innerhalb von 6 Jahren ist sehr wahrscheinlich infolge einer Patientenauswahl.

- 63 Die beiden erwähnten Kliniken sind nicht auf die Behandlung von Pankreaskarzinomen spezialisiert und diese Rekrutierungszahlen sind – vor dem Hintergrund, dass wir es ja definitionsgemäß mit einer seltenen Erkrankung zu tun haben – absolut realistisch und stellen keine Patientenselektion dar. Diese Angaben sind im Internet leicht abrufbar. Ein Anruf bei der entsprechenden Klinik hätte auch genügt.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 21

- 64 Im Widerspruch der Klägerin vom 6. September 2007 wurde die Kritik aus dem Original Summary Report von EMEA/COMP zu den vier klinischen Studien bei Pankreaskarzinomen bereits ausführlich diskutiert und widerlegt.
- 65 Im Summary Report EMEA/OD/002/07 werden aber wieder neue Kritikpunkte geäußert, die im Original Summary Report überhaupt keine Erwähnung fanden.
- 66 Die kritischen Fragen zu jeder einzelnen Studie wurden auf den Seiten 25-29/45 (**Anlage 10**) detailliert beantwortet. Zum Beispiel wurde die Behauptung „The study does not specify the statistical methods...“ Diese Studie hat keine statistische Methode spezifiziert in Bezug auf die Studie Zemskov et al, 2002 folgendermaßen beantwortet (Seite 25/45 des Summary Report (**Anlage 10**)): „This EMEA statement is incorrect and misinterprets the publication. The EMEA opinion argues that “no statistical comparison was performed between the two groups ... being only descriptive results” (**Anlage 10**, p.10/18). This is incorrect as the publication gives the Kaplan-Meier survival curves of both groups and states that a log rank test was performed (p. 86: “Survival was calculated using the log-rank test”).

Diese Feststellung seitens EMEA ist nicht korrekt und interpretiert die Publikation falsch. In der Meinung von EMEA wird behauptet, dass „kein statistischer Vergleich zwischen den zwei Gruppen durchgeführt wurde ... es sind nur deskriptive Ergebnisse (Seite 10 von 18). Das ist nicht richtig, da die Publikation die Kaplan Meier Überlebenskurven der beiden Gruppen wiedergibt und feststellt, dass ein log rank Test durchgeführt wurde (Seite 86 „Überleben wurde mit Hilfe von log rank Test berechnet“).

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 22

67 Die Studie Gansauge et al, 2002 wurde im Original Summary Report in einigen Punkten kritisiert. Alle diese Kritikpunkte sind dann in der Entgegnung widerlegt worden. So, zum Beispiel, wurde auf den Satz „The inclusion criteria ... are unclear; ... staging criteria ... are not specified...“ *Die Einschlusskriterien sind unklar; Staging Kriterien sind nicht spezifiziert.* folgendermaßen geantwortet (Seite 27/45 des Summary Report (**Anlage 10**)): „Selection criteria are clearly described (section ‘Patients and methods’); inclusion criteria were histologically proven unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Exclusion criteria are also given in details. Staging criteria are specified as well (UICC), which are internationally accepted criteria, and presented in details. As has been explained before, no publication can describe all details of a study because of restrictions by publishers“.

Die Einschlusskriterien sind klar beschrieben (Teil Patienten und Methoden);

Einschlusskriterien waren histologisch bestätigte nicht resezierbare Adenokarzinomen der Bauchspeicheldrüse. Ausschlusskriterien wurden auch genau detailliert. Staging Kriterien sind ebenso spezifiziert (UICC), welche als international akzeptierte Kriterien gelten, und detailliert präsentiert. Wie bereits früher erklärt, keine Publikation kann alle Details einer Studie beschreiben wegen Verlagseinschränkungen.

68 Zu der Studie Aschhoff, 2003 schrieb EMEA/COMP: „The inclusion and allocation criteria are not specified so bias cannot be excluded.“ *Die Einschluss- und Zuteilungskriterien sind nicht spezifiziert, so dass bis nicht ausgeschlossen werden können.* Im Appeal Document entgegnete die Klägerin “The publication clearly says that this sample of 28 patients was recruited between August 1997 and December 2003 and consisted of 21 patients unresponsive to Gemcitabine and 5-FU and of 7 patients refused chemotherapy. ... From that it can be concluded that at least 21/28 patients

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 23

were already in an advanced stage and has exhausted all therapeutic options (Seite 28/45 des Summary Report (**Anlage 10**)).

“Die Veröffentlichung sagt klar aus, dass diese Auswahl von 28 Patienten rekrutiert war zwischen August 1997 und Dezember 2003 und auf 21 Patienten, welche auf die Behandlung mit Gemcitabine und 5 FU nicht angesprochen haben und 7 Patienten, welche die Chemotherapie abgelehnt haben ...

Daraus kann geschlossen werden, dass zumindest 21/28 Patienten bereits in vorgeschrittenem Stadium waren und alle Behandlungsoptionen ausgeschöpft hatten (Seite ...)

- 69 Über die Studie Gansauge et al, 2007 (**Anlage 11**), meint COMP/EMEA: „it is not possible to discriminate the effect of Ukrain from that of gemcitabine, or to establish if an effect of the treatment is present at all ...“ Die Antwort der Now Pharm AG lautet: “This publication provides additional data on the benefit of a combined, adjuvant treatment with Ukrain+Gemcitabine: the relapse-free survival time was 21.7 months. The actuarial survival rates were 86.7% after one year, 76.6% after two years, 46.7% after three years and 23.3% after five years. The median survival time according to Kaplan-Meier regression analysis was 33.8 months. Again, this publication supports the efficacy (and safety) of the use of Ukrain combined with gemcitabine as it demonstrates a considerable prolongation of survival compared to what is known from literature.” (Seite 29/45 des Summary Report (**Anlage 10**)).

Es ist nicht möglich zu unterscheiden den Effekt von Ukrain von jenem von Gemcitabine oder festzustellen, ob der Effekt der Behandlung überhaupt gegeben ist. Antwort ...

Diese Veröffentlichung liefert zusätzliche Daten über den Vorteil einer kombinierten adjuvanten Behandlung Ukrain mit Gemcitabine: die rezidivfreie Überlebenszeit war 21.7 Monate. Die aktuarien Überlebensraten waren 86,7 nach einem Jahr, 76,6% nach

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 24

zwei Jahren, 46,7% nach 3 Jahren und 23,3% nach 5 Jahren. Die mediane Überlebenszeit nach Kaplan Meier Regressionanalyse war 33,8 Monate. Und wieder einmal unterstützte diese Publikation die Wirkung (und Unbedenklichkeit) der Anwendung von Ukrain kombiniert mit Gemcitabine, indem sie eine beträchtliche Überlebensverlängerung zeigte verglichen mit den früheren Literaturangaben.

70 Zum "Comment from EMEA/COMP, Introduction", Seite 39/45 (**Anlage 10**) ist nochmals Folgendes zu erwidern: Ukrain hat klare positive Eigenschaften, welche dieses Präparat von allen herkömmlichen Antikrebsmitteln unterscheidet. Es ist nur gegen Krebszellen toxisch und nicht gegen gesunde Zellen. Rasch nach der Verabreichung akkumuliert es sich im Tumorgewebe, was mittels Autofluoreszenz in UV-Licht nachweisbar ist. Es moduliert das Immunsystem. Außerdem inhibiert es die Neubildung von Gefäßen, welche den Tumor versorgen, und so werden die unoperablen Tumore resezierbar. Im Vergleich zur Kombination der Arzneimittel Erlotinib und Gemcitabine, welche die Lebensqualität verschlechtert und eine ausgeprägte Toxizität mit sich bringen (mit sogar einigen fatalen Nebenwirkungen), und welche das Überleben nur um 10 Tage verlängern, verlängert die Kombination Ukrain und Gemcitabine das Überleben um 120 Tage bei gleich bleibender Lebensqualität, wie es die Pilotstudien gezeigt haben.

71 Diese mehr als interessanten Ergebnisse und Eigenschaften sind im Antrag der Klägerin auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden dargestellt worden. Der Antrag beinhaltet auch viel versprechende präklinische Studien sowie klinische Hinweise aus Pilotstudien. Das alles muss ausreichend für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden sein.

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 25

- 72 Zur „Behauptung besserer Sicherheit“, Seiten 40-41/45 (**Anlage 10**) ist Folgendes zu auszuführen.
- 73 Obwohl Ukrain tatsächlich eine gewisse Menge an Chelidonin beinhaltet und die Wirkungsweisen beiden Agenten in vitro zu bestimmtem Grad ähnlich sind, unterscheidet sich Ukrain bei klinischer Anwendung auf entscheidende Weise von Chelidonin: Ukrain akkumuliert rasch nach der Verabreichung in den Krebszellen und ist gut verträglich. Chelidonin hingegen ist bekanntlich toxisch und hat keine selektive Wirkung, was seine klinische Anwendung seit Jahrzehnten verhindert hat. Die Argumentation im Summary Report basiert auf den Arbeiten der Arbeitsgruppe von Panzer et al, welche von anderen Forschungsgruppen nicht bestätigt wurden.
- 74 Ukrain wurde immer in gleicher Qualität hergestellt. Das wurde sowohl mit chemischen als auch mit biologischen Methoden, die auf Verlangen der EMEA entwickelt wurden, bestätigt. Dass Ukrain eine sehr geringe Toxizität besitzt, haben die GLP-konformen Untersuchungen des Austrian Research Center Seibersdorf belegt. Die Daten sind COMP/EMEA vorgelegt worden. Gegen keine dieser Arbeiten hat COMP/EMEA Einwände erhoben.
- 75 Zu „Conclusion“ und „Overall conclusions of COMP following review of grounds for appeal“, Seiten 41-42/45 (**Anlage 10**) ist Folgendes zu erwidern.
- 76 Die Autoren des Summary Report sprechen hier ihr negatives Urteil aus, wobei die einzigartigen positiven Eigenschaften von Ukrain völlig ignoriert werden. Es wird auch eine Publikation im Lancet Oncology unkorrekt interpretiert. Noch kein Forscher hat von der Klägerin eine Absage bekommen, wenn er eine klinische Studie machen wollte. Dr. Farrugia war aber nicht bereit, eine GCP-konform geplante klinische Studie

Rechtsanwältin Christiane Katherina Kaletta

Rechtsanwalt Sacha Taulien

Seite 26

durchzuführen, was klar aus meiner Antwort hervorgeht, welche auch in Lancet Oncology publiziert wurde.

- 77 Bei vielen Arzneimitteln wird eine Diskrepanz zwischen guten präklinischen und enttäuschenden klinischen Ergebnissen beobachtet. Das trifft bei Ukrain aber nicht zu – klinische Pilotstudien von Prof. Beger und anderen Forschern haben die Wirksamkeit des Präparates bei Pankreaskarzinomen bestätigt. Der Traum jedes Onkologen ist es, ein Krebsmittel zu haben, welches tödlich für Krebszellen und nicht schädlich für normale Zellen ist. Mit Ukrain ist die Klägerin diesem Ziel deutlich näher gekommen.
- 78 Im Ergebnis ist festzustellen, dass die Begutachtung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur, insbesondere durch den EMEA-Experten Prof. Winkler, nicht objektiv erfolgt ist. Die zur Verfügung gestellten wissenschaftlichen Publikationen wurden vielfach falsch interpretiert oder außer Acht gelassen. Prof. Dr. Winkler ist nicht als Experte für Onkologie anzusehen. Die Behauptung, dass „methodische Unregelmäßigkeiten“ die Untersuchungsergebnisse zugunsten von Ukrain beeinflusst haben könnten, ist nicht richtig und nicht beweisbar.
- 79 Die europäische Arzneimittel-Agentur hat an die für die Ausweisung von „Ukrain“ vorzulegende Dokumentation sowie die Studien höhere Anforderungen gestellt als dies bei anderen Arzneimitteln der Fall ist.