Sammlung der Rechtsprechung

URTEIL DES GERICHTSHOFS (Achte Kammer)

4. Oktober 2024*

„Rechtsmittel – Verordnung (EG) Nr. 141/2000 – Arzneimittel für seltene Leiden – Art. 3 und 8 – Begriff ‚erheblicher Nutzen' – Begriff ‚klinische Überlegenheit' – Verordnung (EG) Nr. 847/2000 – Art. 3 – Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels Tobramycin VVB – Zeitraum des Marktexklusivitätsrechts für das Arzneimittel Tobi Podhaler mit dem Wirkstoff Tobramycin – Ausnahme von diesem Marktexklusivitätsrecht"

In der Rechtssache C-237/22 P

betreffend ein Rechtsmittel nach Art. 56 der Satzung des Gerichtshofs der Europäischen Union, eingelegt am 4. April 2022,

Mylan IRE Healthcare Ltd mit Sitz in Dublin (Irland), vertreten zunächst durch L. Bidaine und I. Vernimme, dann durch L. Bidaine, Q. Declève und I. Vernimme, Avocats,

Rechtsmittelführerin,

andere Parteien des Verfahrens:

Europäische Kommission, vertreten zunächst durch K. Mifsud-Bonnici und A. Sipos, dann durch E. Mathieu, K. Mifsud-Bonnici, A. Sipos und A. Spina als Bevollmächtigte,

Beklagte im ersten Rechtszug,

unterstützt durch

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), vertreten zunächst durch S. Marino, S. Drosos und C. Schultheiss, dann durch S. Marino und S. Drosos und schließlich durch S. Drosos als Bevollmächtigte,

Streithelferin im Rechtsmittelverfahren,

VVB UAB mit Sitz in Kaunas (Litauen), vertreten durch V. Horcajuelo Rivera, E. Rivas Alba und M. C. Yáñez Cañas, Abogados, sowie durch M. Martens und B. Mourisse, Advocaten,

Streithelferin im ersten Rechtszug,

erlässt

* Verfahrenssprache: Englisch.

DER GERICHTSHOF (Achte Kammer)

unter Mitwirkung des Kammerpräsidenten N. Piçarra, der Präsidentin der Dritten Kammer K. Jürimäe (Berichterstatterin) in Wahrnehmung der Aufgaben einer Richterin der Achten Kammer und des Richters M. Gavalec,

Generalanwalt: N. Emiliou,

Kanzler: A. Lamote, Verwaltungsrätin,

aufgrund des schriftlichen Verfahrens und auf die mündliche Verhandlung vom 20. September 2023,

nach Anhörung der Schlussanträge des Generalanwalts in der Sitzung vom 11. Juli 2024

folgendes

Urteil

1 Mit ihrem Rechtsmittel beantragt die Mylan IRE Healthcare Ltd (im Folgenden: Mylan) die Aufhebung des Urteils des Gerichts der Europäischen Union vom 26. Januar 2022, Mylan IRE Healthcare/Kommission (T-303/16, im Folgenden: angefochtenes Urteil, EU:T:2022:25), mit dem das Gericht die Klage auf Nichtigerklärung des Durchführungsbeschlusses C(2016) 2083 final der Kommission vom 4. April 2016 über die Zulassungen für die Humanarzneimittel „Tobramycin VVB und zugehörige Bezeichnungen“ mit dem Wirkstoff „Tobramycin“ gemäß Art. 29 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (im Folgenden: streitiger Beschluss) – die ursprünglich von der Novartis Europharm Ltd erhoben worden ist, in deren Rechtsstellung als Klägerin Mylan eingetreten ist – abgewiesen hat.

Rechtlicher Rahmen

Verordnung Nr. 141/2000

2 Art. 1 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) in der durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 (ABl. 2009, L 188, S. 14) geänderten Fassung (im Folgenden: Verordnung Nr. 141/2000) sieht vor:

„Ziel dieser Verordnung ist es, ein Gemeinschaftsverfahren für die Ausweisung von Arzneimitteln als Arzneimittel für seltene Leiden festzulegen und Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimitteln zu schaffen.“

3 In Art. 3 („Kriterien für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden“) dieser Verordnung heißt es:

„(1) Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, wenn der Investor nachweisen kann, dass

a) 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 [Europäischen] Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, oder

   das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen,

   und

b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

(2) Die [Europäische] Kommission erlässt nach dem in Artikel 10a Absatz 2 genannten Regelungsverfahren die erforderlichen Bestimmungen für die Anwendung von Absatz 1 mittels einer Durchführungsverordnung.“

4 Art. 8 („Marktexklusivitätsrecht“) dieser Verordnung sieht in den Abs. 1 und 3 vor:

„(1) Wurde nach der [Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. 1993, L 214, S. 1)] eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für seltene Leiden erteilt oder haben alle Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels nach den in den Artikeln 7 und 7a der [Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1965, Nr. 22, S. 369)] oder in Artikel 9 Absatz 4 der [Zweiten Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1975, L 147, S. 13)] vorgesehenen Verfahren für die gegenseitige Anerkennung – unbeschadet der Vorschriften über geistiges Eigentum oder anderer Vorschriften des Gemeinschaftsrechts – erteilt, so werden die Gemeinschaft und die Mitgliedstaaten während der nächsten zehn Jahre weder einen anderen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet annehmen noch eine entsprechende Genehmigung erteilen noch einem Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Genehmigung stattgeben.

…

(3) Abweichend von Absatz 1 und unbeschadet der Vorschriften über geistiges Eigentum oder anderer Vorschriften des Gemeinschaftsrechts kann für ein ähnliches Arzneimittel mit demselben therapeutischen Anwendungsgebiet eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gewährt werden, wenn

a) der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des zuerst als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittels dem zweiten Antragsteller seine Zustimmung gegeben hat oder

b) der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des zuerst als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittels das Arzneimittel nicht in ausreichender Menge liefern kann oder

c) der zweite Antragsteller in seinem Antrag nachweisen kann, dass das zweite Arzneimittel, obwohl es dem bereits zugelassenen und als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittel ähnlich ist, sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen ist.“

Verordnung (EG) Nr. 847/2000

5 Die Kommission hat nach Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 141/2000 die Verordnung (EG) Nr. 847/2000 vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“ (ABl. 2000, L 103, S. 5) erlassen.

6 Art. 3 Abs. 2 und Abs. 3 Buchst. d der Verordnung Nr. 847/2000 sieht vor:

„(2) Für die Durchführung des Artikels 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden gilt folgende Begriffsbestimmung:

– ‚Erheblicher Nutzen‘ ist ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten.

…

(3) Für die Durchführung des Artikels 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden gelten folgende Begriffsbestimmungen:

…

d) ‚klinisch überlegen‘ bedeutet, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im Folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist:
   1. größere Wirksamkeit als ein zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden (die Wirkung ist an einem klinisch bedeutungsvollen Endpunkt in geeigneten und ordnungsgemäß kontrollierten klinischen Prüfungen zu bewerten). Generell handelt es sich dabei um dieselbe Art von Nachweis, der bei einem vergleichenden Wirksamkeitsanspruch für zwei verschiedene Arzneimittel gefordert wird. Generell sind direkte vergleichende klinische Prüfungen notwendig, jedoch können Vergleiche auf der Grundlage von anderen Endpunkten, so auch von Surrogatendpunkten, verwendet werden; die Methode sollte in jedem Fall begründet werden;

      oder
   2. größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en). In einigen Fällen werden direkte vergleichende klinische Prüfungen notwendig sein;

      oder

3. in außergewöhnlichen Fällen, in denen weder größere Sicherheit noch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Hier ist der Nachweis zu erbringen, dass das Arzneimittel einen bedeutenden Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten leistet."

Bekanntmachung der Kommission betreffend die Anwendung der Artikel 3, 5 und 7 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

7 In Teil B Nr. 5 der Bekanntmachung der Kommission betreffend die Anwendung der Artikel 3, 5 und 7 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. 2016, C 424, S. 3) heißt es:

„… Ein ‚erheblicher Nutzen' wird durch einen Vergleich mit den bestehenden zugelassenen Arzneimitteln oder Methoden ermittelt und nicht nur durch eine Bewertung der dem betreffenden Arzneimittel innewohnenden positiven Eigenschaften.

…

– Ein ‚klinisch relevanter Vorteil' kann gestützt werden auf:

  – eine verbesserte Wirksamkeit bei allen Personen, die von dem Leiden betroffen sind, oder bei einem speziellen Personenkreis oder bei Patienten, die auf die bestehenden Behandlungen nicht ansprechen, oder

  – auf bessere Sicherheitseigenschaften oder eine bessere Verträglichkeit bei allen Personen, die von dem Leiden betroffen sind, oder bei einem speziellen Personenkreis.

…"

Vorgeschichte des Rechtsstreits und streitiger Beschluss

8 Die Vorgeschichte des Rechtsstreits ist in den Rn. 1 bis 18 des angefochtenen Urteils dargestellt und lässt sich für die Zwecke des vorliegenden Rechtsmittels wie folgt zusammenfassen.

9 Im Jahr 1999 wurde Novartis Pharmaceuticals UK eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für Tobi erteilt, ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Tobramycin zur Inhalation mittels Verneblers, das für die Behandlung von durch *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakterien verursachten Lungeninfektionen bei Mukoviszidose-Patienten indiziert ist.

10 Am 17. April 2003 erhielt die Chiron Corporation Ltd für das Arzneimittel Tobramycin (Inhalationspulver), das – wie Tobi – zu der oben genannten Behandlung von Lungeninfektionen bei Mukoviszidose-Patienten bestimmt war, die Ausweisung als „Arzneimittel für seltene Leiden" nach der Verordnung Nr. 141/2000 in der zum damaligen Zeitpunkt geltenden Fassung. Um diese Ausweisung zu erhalten, musste Chiron Corporation nachweisen, dass Tobramycin (Inhalationspulver) für die betreffenden Patienten im Vergleich zu bestehenden Therapien – einschließlich Tobi – von erheblichem Nutzen war. Zum Nachweis des Vorliegens eines erheblichen Nutzens stützte Chiron Corporation sich auf den besonderen Beitrag von Tobramycin (Inhalationspulver) zur Behandlung dieser Patienten, da es die Verabreichungszeit

des Arzneimittels im Vergleich zu Tobi erheblich reduzierte und mit einem tragbaren Gerät verabreicht werden konnte, was einen gesteigerten Bedienkomfort für die Patienten darstellte und möglicherweise eine verbesserte Therapietreue bewirkte.

11 Im Jahr 2006 wurde die Ausweisung von Tobramycin (Inhalationspulver) als Arzneimittel für seltene Leiden auf Novartis Europharm übertragen, nachdem dieses Unternehmen Chiron Corporation erworben hatte.

12 Auf der Grundlage dieser Ausweisung erließ die Kommission am 20. Juli 2011 den Durchführungsbeschluss K(2011) 5394 endg. über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden „TOBI Podhaler – Tobramycin“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Mit diesem Beschluss erhielt Novartis Europharm die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Tobi Podhaler.

13 Als Arzneimittel für seltene Leiden verfügte Tobi Podhaler ab der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Art. 8 Abs. 1 der Verordnung Nr. 141/2000 während eines Zeitraums von zehn Jahren über ein Marktexklusivitätsrecht. Dieses Marktexklusivitätsrecht berechtigte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, vorbehaltlich bestimmter Ausnahmen, den Markteintritt ähnlicher konkurrierender Arzneimittel zu verhindern. Der Zeitraum des Tobi Podhaler gewährten Marktexklusivitätsrechts endete am 25. Juli 2023.

14 Am 2. Mai 2014 stellte VVB UAB einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Tobramycin VVB und zugehöriger Bezeichnungen (im Folgenden: Tobramycin VVB). Da es sich bei Tobramycin VVB – als Arzneimittel für seltene Leiden für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet – um ein Tobi Podhaler ähnliches Arzneimittel im Sinne von Art. 3 Abs. 3 Buchst. b der Verordnung Nr. 847/2000 handelte, beantragte VVB gemäß Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 eine Ausnahme von dem Marktexklusivitätsrecht, über das Tobi Podhaler verfügte. VVB machte insoweit geltend, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler aufgrund seiner größeren Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation klinisch überlegen sei.

15 Am 28. Januar 2016 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Prüfung der Unterlagen ein wissenschaftliches Gutachten ab, in dem er die Auffassung vertrat, dass sich die klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler im Rahmen von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 in Verbindung mit Art. 3 Abs. 3 Buchst. d Nr. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation feststellen lasse, so dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB erteilt werden könne. Das wissenschaftliche Gutachten wurde einvernehmlich erstellt und der Kommission übermittelt.

16 Am 4. April 2016 erließ die Kommission den streitigen Beschluss. Mit diesem Beschluss stellte sie auf der Grundlage des wissenschaftlichen Gutachtens fest, dass Tobramycin VVB die in Art. 8 Abs. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Kriterien erfülle.

Verfahren vor dem Gericht und angefochtenes Urteil

17 Mit Klageschrift, die am 14. Juni 2016 bei der Kanzlei des Gerichts einging, erhob Novartis Europharm Klage auf Nichtigerklärung des streitigen Beschlusses.

18 Mit Schriftsatz, der am 28. September 2016 bei der Kanzlei des Gerichts einging, beantragte VVB, in dem Verfahren als Streithelferin zur Unterstützung der Anträge der Kommission zugelassen zu werden. Mit Beschluss vom 10. März 2020 hat der Präsident der Neunten Kammer des Gerichts dem Streithilfeantrag von VVB stattgegeben.

19 Im Anschluss an einen Vertrag über die Übertragung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobi Podhaler von Novartis Europharm auf Mylan erließ die Kommission zwei Beschlüsse über die Übertragung von Rechten, durch die Mylan ab dem 1. Juli 2019 Inhaberin der Ausweisung von Tobi Podhaler als Arzneimittel für seltene Leiden sowie Inhaberin der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobi Podhaler und damit des für dieses Arzneimittel gewährten Marktexklusivrechts wurde.

20 Mit Beschluss vom 18. Dezember 2019, Novartis Europharm/Kommission (T-303/16, EU:T:2019:908), hat das Gericht Mylan gestattet, in die Rechtsstellung von Novartis Europharm als Klägerin in dieser Rechtssache einzutreten, und die Kostenentscheidung vorbehalten.

21 Mylan stützte ihre Klage vor dem Gericht auf zwei Klagegründe, mit denen sie erstens einen Verstoß gegen Art. 8 Abs. 1 und 3 der Verordnung Nr. 141/2000 und zweitens eine Verletzung der Sorgfaltspflicht rügte.

22 Der erste Klagegrund umfasste im Wesentlichen drei Rügen. Mit der ersten Rüge wurde vorgetragen, dass die aus der Studie, auf die der CHMP sich gestützt habe, hervorgehenden Daten nicht ausreichten, um zu der Feststellung zu gelangen, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen sei. Die zweite Rüge betraf angebliche Beurteilungsfehler bei der Bewertung dieser klinischen Überlegenheit. Mit der dritten Rüge wurde ein Verstoß gegen das Ziel und die Systematik der Verordnung Nr. 141/2000 geltend gemacht.

23 Das Gericht hat alle diese Klagegründe als nicht stichhaltig zurückgewiesen.

24 Was konkret die zweite Rüge betrifft, hat das Gericht zunächst darauf hingewiesen, dass die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden in zwei in Art. 3 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung Nr. 141/2000 genannten Fällen vorgesehen sei. In Rn. 93 des angefochtenen Urteils hat das Gericht darauf hingewiesen, dass der Investor des Arzneimittels, das Gegenstand des Antrags auf eine solche Ausweisung sei, im zweiten Fall den Nachweis zu erbringen habe, dass das Arzneimittel von erheblichem Nutzen sein werde. Es hat ferner in den Rn. 94 und 95 dieses Urteils ausgeführt, dass zum einen der Begriff „erheblicher Nutzen“ eines Arzneimittels in Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 als „ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten“ definiert sei und dass zum anderen der Nachweis eines solchen Nutzens im Rahmen des zweiten oben genannten Falles durch Vergleich mit Behandlungen, die bereits genehmigt worden seien, anhand enger Auslegungskriterien zu erfolgen habe.

25 In den Rn. 97 bis 102 des angefochtenen Urteils hat das Gericht außerdem darauf hingewiesen, dass der Investor eines Arzneimittels eine Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragen könne, sobald das Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen worden sei. Sobald die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden sei, dürften die zuständigen Behörden gemäß Art. 8 Abs. 1 der Verordnung Nr. 141/2000 während der nächsten zehn Jahre u. a. keinen anderen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für das therapeutische Anwendungsgebiet oder die therapeutischen Anwendungsgebiete, die in der Ausweisung des Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden

enthalten seien, annehmen. Jedoch regle Art. 8 Abs. 3 dieser Verordnung drei Fälle, in denen vom vorstehend genannten zehnjährigen Ausschließlichkeitszeitraum abgewichen werden könne, und der dritte dieser Fälle sehe eine solche Ausnahme vor, wenn ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels gestellt werde, das einem bereits zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden ähnlich und wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen sei.

26 In den Rn. 103 und 104 des angefochtenen Urteils hat das Gericht weiter ausgeführt, dass sich der Umfang und die Tragweite der gerichtlichen Kontrolle in Fällen, in denen die Kommission komplexe technische oder wissenschaftliche Bewertungen vorzunehmen habe, auf die Prüfung beschränke, ob die Verfahrensvorschriften beachtet wurden, ob der Sachverhalt von der Kommission zutreffend festgestellt wurde und ob kein offensichtlicher Beurteilungsfehler oder Befugnismissbrauch vorliegt.

27 Schließlich hat das Gericht in den Rn. 105 bis 109 des angefochtenen Urteils erklärt, dass sich die Kommission im Rahmen des Verfahrens nach Art. 5 der Verordnung Nr. 141/2000 auf eine von einem wissenschaftlichen Ausschuss vorgenommene wissenschaftliche Bewertung der Wirkungen des in Rede stehenden Arzneimittels stütze. Es hat festgestellt, dass die Kommission das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB im vorliegenden Fall aus den Gründen genehmigt habe, die in dem in Rn. 15 des vorliegenden Urteils genannten wissenschaftlichen Gutachten des CHMP angegeben seien, das zu dem Ergebnis gekommen sei, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen sei. Die Kommission habe infolge dieses wissenschaftlichen Gutachtens das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB auch deshalb genehmigt, weil Tobramycin VVB bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation sicherer sei.

28 Im Licht dieser Erwägungen hat das Gericht das Vorbringen von Mylan im Rahmen der zweiten Rüge des ersten Klagegrundes geprüft, die im Wesentlichen die angeblichen Inkohärenzen und Widersprüche betreffe, die sich aus fehlerhaften Auslegungen des in Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 141/2000 genannten Begriffs „erheblicher Nutzen“ und des Begriffs „klinische Überlegenheit“ in Art. 8 Abs. 3 dieser Verordnung ergäben.

29 Insoweit hat das Gericht in den Rn. 113 und 114 des angefochtenen Urteils festgestellt, dass, während der Begriff „erheblicher Nutzen“ eine Voraussetzung für die Erwirkung der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden darstelle, der Begriff „klinische Überlegenheit“ im Sinne von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 eine der Voraussetzungen sei, unter denen für ein ähnliches Arzneimittel eine Ausnahme vom Marktexklusivitätsrecht eines Arzneimittels für seltene Leiden erteilt werden könne. Der Begriff „klinische Überlegenheit“ erfasse alternativ eine größere Wirksamkeit, eine größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation oder einen bedeutenden Beitrag zur Diagnose oder zur Behandlung von Patienten.

30 Auf der Grundlage dieser Begriffsbestimmungen hat das Gericht in den Rn. 115 bis 121 des angefochtenen Urteils geprüft, ob die Bewertungskriterien für diese beiden Begriffe, wie von Mylan vorgetragen, die gleichen sind. Es hat zwar zunächst darauf hingewiesen, dass diese Begriffe unterschiedliche Zwecke verfolgten und einen unterschiedlichen Anwendungsbereich hätten, ist dann aber zu dem Ergebnis gelangt, dass die Begriffe „erheblicher Nutzen“ und „klinische Überlegenheit“ auf denselben Beurteilungskriterien beruhten, nämlich einer größeren Wirksamkeit, einer größeren Sicherheit oder einem bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten. Das Gericht hat zudem klargestellt, dass diese Kriterien nicht kumulativ seien.

31 Was insbesondere den Nachweis eines erheblichen Nutzens eines Arzneimittels auf der Grundlage des Kriteriums des bedeutenden Beitrags zur Behandlung von Patienten betrifft, der in den Rn. 122 bis 124 des angefochtenen Urteils geprüft wurde, hat das Gericht darauf hingewiesen, dass der Investor auch den Nachweis erbringen müsse, dass das Arzneimittel, für das er um Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden ersuche, im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit den bereits zugelassenen Arzneimitteln mindestens gleichwertig oder nicht unterlegen sei. Vor diesem Hintergrund ist das Gericht zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die Kriterien für die Beurteilung des erheblichen Nutzens mit denjenigen für die Beurteilung der klinischen Überlegenheit übereinstimmten und dass sie nicht kumulativ seien. Es hat hinzugefügt, dass diese Kriterien „in ihrer Gesamtheit auf der Grundlage einer Abwägung und Gesamtbewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses beurteilt werden müssen“.

32 In Rn. 125 des angefochtenen Urteils hat das Gericht darauf hingewiesen, dass der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) in der vorliegenden Rechtssache diesem Ansatz gefolgt und in seinem Gutachten zu Tobi Podhaler zu dem Ergebnis gelangt sei, dass dieses Arzneimittel für die von dem fraglichen seltenen Leiden betroffenen Personen wegen des bedeutenden Beitrags zur Behandlung von Patienten aufgrund der Reduzierung der Verabreichungszeit des Wirkstoffs und einer im Vergleich zu Tobi einfacheren Form der Verabreichung von erheblichem Nutzen sei.

33 Was die in den Rn. 126 bis 129 des angefochtenen Urteils geprüfte Beurteilung der klinischen Überlegenheit von Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler betrifft, so hat das Gericht ausgeführt, dass die Studie, die zur Beurteilung des erheblichen Nutzens von Tobramycin VVB im Vergleich zu Tobi Podhaler herangezogen worden sei, als ausreichend erachtet worden sei, um die Feststellung zu stützen, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen sei, da Tobramycin VVB mit Tobi identisch sei. Dies hatte die Kommission nach Auffassung des Gerichts dazu veranlasst, durch den streitigen Beschluss das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB auf der Grundlage von dessen klinischer Überlegenheit zuzulassen, die auf dem Kriterium der größeren Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation beruhe.

34 Das Gericht hat in den Rn. 131 bis 133 des angefochtenen Urteils die Ansicht vertreten, die Kommission sei zutreffend davon ausgegangen, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen sei, da zum einen die Kriterien für die Beurteilung der klinischen Überlegenheit – ebenso wie die Kriterien für die Beurteilung des erheblichen Nutzens – nicht kumulativ seien. Zum anderen müsse das Kriterium der größeren Sicherheit eines Arzneimittels für die Bewertung der klinischen Überlegenheit dieses Arzneimittels individuell beurteilt werden, ohne dass ein Nutzen/Risiko-Gesamtverhältnis für die Zielpopulation als Ganze, „wie im Fall des erheblichen Nutzens“, ermittelt werde. Das Gericht hat damit das Vorbringen von Mylan zurückgewiesen, wonach die klinische Überlegenheit eines Arzneimittels in Fällen, in denen diese auf der größeren Sicherheit des Arzneimittels beruhe, für die Zielpopulation als Ganze oder zumindest bei einem erheblichen Teil dieser Population in Form eines verbesserten Nutzen/Risiko-Verhältnisses nachgewiesen werden müsse.

35 Sodann hat das Gericht das Vorbringen von Mylan geprüft, dass es „inkohärent und unlogisch“ sei, den Schluss zu ziehen, Tobi Podhaler weise nach einem der Kriterien einen erheblichen Nutzen im Vergleich zu Tobi und Tobramycin VVB auf, und gleichzeitig und auf Grundlage derselben Daten nach einem anderen Kriterium zu dem Ergebnis zu gelangen, dass Tobi und Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen seien, da die Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden in Rede stehenden Arzneimittel eine Voraussetzung für die Begründung des erheblichen Nutzens von Tobi Podhaler sei.

36 In den Rn. 135 bis 137 des angefochtenen Urteils hat das Gericht ausgeführt, dass die Kommission selbst diese angebliche Unvereinbarkeit während des Verfahrens zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tobramycin VVB gegenüber der EMA geltend gemacht habe und dass die EMA darauf erwidert habe, dass die Schlussfolgerungen des COMP und des CHMP begründet seien. Das Gericht hat erklärt, dass, selbst wenn die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Tobi und Tobi Podhaler für die Zielpopulation als Ganze als vergleichbar oder ähnlich eingestuft worden wären, dies nicht bedeute, dass sie für alle Patientenkreise dieser Population gleichwertig seien. Insbesondere gehe aus den Studien im Anhang zu dem streitigen Beschluss hervor, dass bei Tobi Podhaler ein höheres Risiko für das Auftreten von Husten bestehe als bei Tobi und Tobramycin VVB, weshalb die Quote der Behandlungsabbrüche – insbesondere bei Erwachsenen – bei Tobi Podhaler höher sei als bei einer Behandlung mit Tobi oder Tobramycin VVB.

37 Zunächst hat das Gericht daraus in Rn. 138 des angefochtenen Urteils gefolgert, dass der Kommission kein Vorwurf daraus gemacht werden könne, dass sie zu der Schlussfolgerung gelangt sei, ein Teil der Zielpopulation könne Tobi Podhaler wegen der Entwicklung einer Intoleranz nicht einnehmen; diese Schlussfolgerung werde durch die Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels bestätigt. Diese Zusammenfassung habe besondere Warnhinweise hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Husten enthalten und im Fall von Unverträglichkeit die Verwendung von Tobi empfohlen. Da Tobramycin VVB ein Generikum von Tobi sei, könne dieses Arzneimittel eine neue Alternativlösung für Tobi Podhaler darstellen, insbesondere in Estland, Lettland und Litauen, wo Tobi nicht zugelassen sei.

38 Sodann hat das Gericht in Rn. 139 des angefochtenen Urteils befunden, dass die Kommission keinen offensichtlichen Beurteilungsfehler begangen habe, als sie zu dem Ergebnis gelangt sei, dass Husten als eine „sehr häufige Nebenwirkung“ in dem Sinne bezeichnet worden sei, dass er in mehr als 10 % der Fälle auftrete, was einen erheblichen Teil der Zielpopulation ausmache. Der Anteil von 3,9 % der Patienten, die die Behandlung mit Tobi Podhaler wegen Hustens abgebrochen hätten, sei nicht relevant, da auch andere Patienten, bei denen aufgrund dieses Arzneimittels Husten auftrete, eine Unverträglichkeit entwickeln könnten, die die Verwendung eines alternativen Arzneimittels rechtfertige.

39 Schließlich hat das Gericht in Rn. 140 des angefochtenen Urteils die Ansicht vertreten, dass die Kommission zu Recht davon ausgegangen sei, dass die Inhalationsdauer kein maßgebliches Kriterium für die Beurteilung der klinischen Überlegenheit von Tobramycin VVB sei, da diese Dauer für die Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Tobi Podhaler entwickelten, keine Auswirkungen habe.

40 In Bezug auf den zweiten Klagegrund hat das Gericht festgestellt, dass die Kommission weder gegen die Sorgfaltspflicht noch gegen den Grundsatz der Unparteilichkeit verstoßen habe, indem sie es unterlassen habe, den CHMP nach den Gründen für die angebliche Unerheblichkeit der vorhandenen klinischen Daten und die angebliche mangelnde Berücksichtigung dieser Daten zu fragen.

41 Das Gericht hat die Klage daher in vollem Umfang abgewiesen.

Verfahren vor dem Gerichtshof und Anträge der Parteien des Rechtsmittelverfahrens

42 Mit ihrem Rechtsmittel beantragt Mylan,

– das angefochtene Urteil aufzuheben,

– falls der Gerichtshof der Auffassung ist, dass das Verfahrensstadium dies zulässt, den streitigen Beschluss aufzuheben oder andernfalls die Rechtssache an das Gericht zurückzuverweisen,

– der Kommission die Kosten aufzuerlegen, die Mylan im Rechtsmittelverfahren und im Verfahren im ersten Rechtszug entstanden sind, und

– VVB ihre eigenen Kosten in diesen beiden Verfahren aufzuerlegen.

43 Die Kommission beantragt,

– das Rechtsmittel zurückzuweisen und

– Mylan die Kosten aufzuerlegen.

44 VVB beantragt,

– das Rechtsmittel zurückzuweisen und

– Mylan die Kosten aufzuerlegen, die VVB im Rechtsmittelverfahren und im Verfahren im ersten Rechtszug entstanden sind.

45 Mit Beschluss des Präsidenten des Gerichtshofs vom 22. September 2022 ist die EMA als Streithelferin zur Unterstützung der Anträge der Kommission zugelassen worden.

Zum Rechtsmittel

46 Mylan stützt ihr Rechtsmittel auf zwei Gründe. Mit dem ersten Rechtsmittelgrund macht sie einen Rechtsfehler bei der Auslegung des Begriffs „klinische Überlegenheit“ im Sinne von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 geltend. Mit dem zweiten Rechtsmittelgrund rügt sie eine unzureichende Begründung der Schlussfolgerung des Gerichts, Tobi und Tobramycin VVB seien bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation sicherer als Tobi Podhaler.

Zum ersten Rechtsmittelgrund

Vorbringen der Parteien

47 Mylan macht geltend, das Gericht habe den Begriff „klinische Überlegenheit“ im Sinne von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 rechtsfehlerhaft ausgelegt. Zum einen habe das Gericht in den Rn. 120 und 124 des angefochtenen Urteils festgestellt, dass die Begriffe „erheblicher Nutzen“ und „klinische Überlegenheit“ auf denselben Kriterien beruhten, dass diese Kriterien nicht kumulativ seien und dass sie auf der Grundlage einer Abwägung und einer „Gesamtbewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses“ beurteilt werden müssten. Zum anderen habe das Gericht in Rn. 132 des angefochtenen Urteils in Bezug auf den Begriff „klinische Überlegenheit“ befunden, dass das Kriterium der „größeren Sicherheit bei einem erheblichen

Teil der Zielpopulation“ individuell beurteilt werden müsse, ohne dass ein Nutzen/Risiko-Gesamtverhältnis für die Population als Ganzes, wie bei der Beurteilung des erheblichen Nutzens des betreffenden Arzneimittels, ermittelt werde.

48 Nach Ansicht von Mylan ist es nicht gerechtfertigt, eine Gesamtbeurteilung der Voraussetzung des „erheblichen Nutzens“ und eine individuelle Beurteilung der Voraussetzung der „klinischen Überlegenheit“ vorzunehmen. Der Unionsgesetzgeber sei in der Verordnung Nr. 141/2000 davon ausgegangen, dass die beiden Begriffe austauschbar seien, so dass kein Grund für die Annahme bestehe, dass der Begriff „erheblicher Nutzen“ enger auszulegen sei als der Begriff „klinische Überlegenheit“.

49 Das Gericht habe eine fehlerhafte Auslegung zugrunde gelegt, wonach die Gesamtbetrachtung der drei Kriterien für den „erheblichen Nutzen“ positiv ausfallen müsse, während lediglich eines der drei Kriterien für die „klinische Überlegenheit“ erfüllt sein müsse, damit ein Arzneimittel als einem anderen ähnlichen Arzneimittel klinisch überlegen eingestuft werden könne.

50 Darüber hinaus stehe auch eine teleologische Auslegung der in Art. 8 der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Ausnahmeregelung einer solchen Auslegung entgegen. Es liege nicht im Interesse der betreffenden Patienten, ein neues Arzneimittel in Verkehr zu bringen, das im Vergleich zu dem bestehenden Arzneimittel ein negatives Nutzen/Risiko-Gesamtverhältnis aufweise.

51 Im Übrigen sei das Gericht zu Unrecht der Argumentation der Kommission gefolgt, wonach ein Generikum – wie Tobramycin VVB – einem Arzneimittel für seltene Leiden – wie Tobi Podhaler – klinisch überlegen sein könne, obwohl nicht in die Forschung und Entwicklung investiert worden sei und obwohl es sich bei einem solchen Generikum lediglich um ein Arzneimittel handle, das einem bestehenden Arzneimittel – im vorliegenden Fall Tobi – ähnlich sei. Mylan ist im Wesentlichen der Ansicht, dass ein Arzneimittel unter Berücksichtigung des Interesses der Patienten – auf dessen Schutz die Verordnung Nr. 141/2000 abziele – im Vergleich zu einem anderen Arzneimittel nicht von erheblichem Nutzen sein könne, wenn es zugleich klinisch unterlegen sei.

52 Schließlich weist Mylan darauf hin, dass die Beurteilung des in Art. 3 Abs. 3 Buchst. d der Verordnung Nr. 847/2000 genannten Begriffs „klinische Überlegenheit“ eine Gesamtbewertung umfassen müsse. In dieser Bestimmung werde ein „klinisch überlegen[es]“ Arzneimittel nämlich definiert als „ein Arzneimittel[, das] im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im Folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist“. Der Ausdruck „im Vergleich zu … zusätzlich“ impliziere, dass das neue Arzneimittel in einer Gesamtschau besser sein müsse als das Referenzarzneimittel für seltene Leiden. Diese Prüfung sei für die Zielpopulation als Ganzes vorzunehmen.

53 Die Kommission trägt im Wesentlichen vor, der erste Rechtsmittelgrund sei eine bloße Wiederholung der von Mylan vor dem Gericht vorgebrachten Argumente und deshalb unzulässig. Außerdem bestreitet sie – wie auch VBB – die Stichhaltigkeit dieses Rechtsmittelgrundes.

Würdigung durch den Gerichtshof

54 Was die von der Kommission erhobene Einrede der Unzulässigkeit betrifft, ist vorab darauf hinzuweisen, dass aus Art. 256 AEUV und Art. 58 Abs. 1 der Satzung des Gerichtshofs der Europäischen Union sowie aus Art. 168 Abs. 1 Buchst. d und Art. 169 Abs. 2 der Verfahrensordnung folgt, dass ein Rechtsmittel die beanstandeten Teile des Urteils, dessen Aufhebung beantragt wird, sowie die rechtlichen Argumente, die diesen Antrag speziell stützen, genau bezeichnen muss (Urteil vom 10. April 2014, Acino/Kommission, C-269/13 P, EU:C:2014:255, Rn. 35 und die dort angeführte Rechtsprechung).

55 Somit genügt ein Rechtsmittel, das nur die vor dem Gericht geltend gemachten Klagegründe und Argumente einschließlich derjenigen wiederholt oder wörtlich wiedergibt, die auf ein vom Gericht ausdrücklich zurückgewiesenes Tatsachenvorbringen gestützt waren, nicht den Begründungserfordernissen, die sich aus diesen Vorschriften ergeben. Ein solches Rechtsmittel zielt nämlich in Wirklichkeit nur auf eine erneute Prüfung der beim Gericht erhobenen Klage ab, was nicht in die Zuständigkeit des Gerichtshofs fällt (Urteil vom 10. April 2014, Acino/Kommission, C-269/13 P, EU:C:2014:255, Rn. 36 und die dort angeführte Rechtsprechung).

56 Allerdings können im ersten Rechtszug geprüfte Rechtsfragen in einem Rechtsmittelverfahren erneut aufgeworfen werden, wenn der Rechtsmittelführer die Auslegung oder Anwendung des Unionsrechts durch das Gericht beanstandet. Könnte nämlich ein Rechtsmittelführer sein Rechtsmittel nicht in dieser Weise auf bereits vor dem Gericht geltend gemachte Klagegründe und Argumente stützen, würde dies dem Rechtsmittelverfahren einen Teil seiner Bedeutung nehmen (Urteil vom 10. April 2014, Acino/Kommission, C-269/13 P, EU:C:2014:255, Rn. 37 und die dort angeführte Rechtsprechung).

57 Im vorliegenden Fall soll mit dem ersten Rechtsmittelgrund im Wesentlichen die vom Gericht vorgenommene Auslegung des Begriffs „klinische Überlegenheit“ im Sinne von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 in Frage gestellt werden. Damit wendet sich Mylan gegen einen im angefochtenen Urteil behandelten rechtlichen Gesichtspunkt, so dass dieser Rechtsmittelgrund zulässig ist.

58 Was die Begründetheit betrifft, so rügt Mylan mit diesem Rechtsmittelgrund, das Gericht habe den in Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 genannten Begriff „klinische Überlegenheit“ rechtsfehlerhaft dahin ausgelegt, dass es ausreichend sei, dass eines der vorgesehenen Kriterien erfüllt sei, um zu dem Schluss zu gelangen, dass ein bestimmtes Arzneimittel einem Arzneimittel für seltene Leiden klinisch überlegen sei, was nicht mit der angewandten engen Auslegung des Begriffs „erheblicher Nutzen“ im Sinne von Art. 3 Abs. 1 Buchst. b dieser Verordnung vereinbar sei.

59 Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass das Ziel der Verordnung Nr. 141/2000 gemäß ihrem Art. 1 darin liegt, auf Unionsebene ein Verfahren für die Ausweisung von Arzneimitteln als Arzneimittel für seltene Leiden festzulegen und Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimitteln zu schaffen.

60 Damit ein Arzneimittel als „Arzneimittel für seltene Leiden“ ausgewiesen wird, muss der Investor nachweisen, dass die in Art. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 genannten Kriterien erfüllt sind. Insbesondere sieht Art. 3 Abs. 1 Buchst. b dieser Verordnung zwei Situationen vor, die zur Erlangung dieser Ausweisung führen können. Entweder weist der Investor nach, dass noch keine

zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde, oder er muss nachweisen, dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für die Personen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

61 Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 definiert den Begriff „erheblicher Nutzen“ als einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung der betreffenden Patienten.

62 Darüber hinaus hat die Kommission in ihrer Bekanntmachung betreffend die Anwendung der Artikel 3, 5 und 7 der Verordnung Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden darauf hingewiesen, dass der Begriff „erheblicher Nutzen“ Teil einer Rechtsvorschrift sei, mit der innovative Behandlungen gefördert und honoriert werden sollten, die Investitionen in die Erforschung und Entwicklung von potenziell verbesserten Arzneimitteln erforderten, die für die Patienten von erheblichem Nutzen sein könnten. Vor diesem Hintergrund seien die in Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 genannten alternativen Kriterien für die Annahme eines solchen Nutzens eng auszulegen. Was insbesondere das Kriterium des „bedeutenden Beitrags zur Behandlung von Patienten“ betrifft, so hat die Kommission ausgeführt, dass das Arzneimittel hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Nutzen/Risiko-Verhältnis verglichen mit bereits zugelassenen ähnlichen Arzneimitteln zumindest gleichwertig sein sollte.

63 Nach der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden begründet die Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels unter den in Art. 8 der Verordnung Nr. 141/2000 genannten Voraussetzungen ein Recht auf Marktexklusivität. Wurde eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für seltene Leiden erteilt, so werden die Europäische Union und die Mitgliedstaaten gemäß Art. 8 Abs. 1 der Verordnung Nr. 141/2000 während der nächsten zehn Jahre weder einen anderen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet annehmen noch eine entsprechende Genehmigung erteilen noch einem Antrag auf Erweiterung einer solchen Genehmigung stattgeben.

64 Gleichwohl sieht Art. 8 Abs. 3 dieser Verordnung drei Fälle vor, in denen für ein ähnliches Arzneimittel mit demselben therapeutischen Anwendungsgebiet eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gewährt werden kann. Nach Art. 8 Abs. 3 Buchst. c ist dies u. a. der Fall, wenn der eine solche Genehmigung begehrende Antragsteller nachweist, dass dieses Arzneimittel, das dem bereits zugelassenen und als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittel ähnlich ist, sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen ist.

65 Der Begriff „klinische Überlegenheit“ im Sinne dieser Bestimmung ist in Art. 3 Abs. 3 Buchst. d der Verordnung Nr. 847/2000 definiert. „Klinisch überlegen“ bedeutet, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im Folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist: größere Wirksamkeit als das zugelassene Arzneimittel für seltene Leiden, größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en) oder – in außergewöhnlichen Fällen – Leistung eines bedeutenden Beitrags zur Diagnose oder Behandlung von Patienten.

66 Aus dem klaren Wortlaut dieser Bestimmung ergibt sich, dass die dort genannten Kriterien für die Beurteilung der klinischen Überlegenheit eines ähnlichen Arzneimittels gegenüber einem Arzneimittel für seltene Leiden durch die nebenordnende Konjunktion „oder“ verbunden sind, so dass diese Kriterien als alternativ anzusehen sind. Daraus folgt, dass es ausreicht, wenn eines

dieser Kriterien erfüllt ist, damit für das betreffende ähnliche Arzneimittel als Ausnahme vom Marktexklusivitätsrecht des Arzneimittels für seltene Leiden eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden kann.

67 Im Licht dieser Erwägungen ist der erste Rechtsmittelgrund zu prüfen.

68 Was erstens das Vorbringen zur Austauschbarkeit der Begriffe „klinische Überlegenheit“ und „erheblicher Nutzen“ betrifft, so hat das Gericht im angefochtenen Urteil – entgegen dem Vorbringen von Mylan – die Unterschiede zwischen diesen beiden Begriffen, die ihrer Austauschbarkeit entgegenstehen, zutreffend herausgearbeitet. So hat es in Rn. 115 des angefochtenen Urteils zu Recht anerkannt, dass die beiden Begriffe unterschiedliche Zwecke verfolgen und einen unterschiedlichen Anwendungsbereich haben. Es hat zudem in Rn. 116 des angefochtenen Urteils rechtsfehlerfrei festgestellt, dass der Unionsgesetzgeber es nach Änderungen während des Verfahrens zum Erlass der Verordnung Nr. 141/2000 vorgezogen hat, den Begriff „erheblicher Nutzen“ als Voraussetzung für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden und den Begriff „klinische Überlegenheit“ als Voraussetzung für die Ausnahme vom Marktexklusivitätsrecht eines solchen Arzneimittels zu verwenden. Das Gericht hat zutreffend darauf hingewiesen, dass sich darin die Bedeutung zeigt, die dem Unterschied zwischen diesen beiden Begriffen beigemessen wird.

69 Auch hat das Gericht in den Rn. 120 und 121 des angefochtenen Urteils zutreffend ausgeführt, dass beide Begriffe auf denselben Beurteilungskriterien beruhen und dass diese Kriterien weder in Bezug auf die Beurteilung des erheblichen Nutzens noch in Bezug auf die Beurteilung der klinischen Überlegenheit kumulativ sind, wie aus der Verwendung der nebenordnenden Konjunktion „oder“ sowohl in Art. 3 Abs. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 als auch in Art. 3 Abs. 3 Buchst. d dieser Verordnung hervorgeht.

70 Die Nennung der „Gesamtbewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses“ in Rn. 124 des angefochtenen Urteils bezieht sich, wie der Generalanwalt in den Nrn. 66 und 67 seiner Schlussanträge ausgeführt hat, auf die in den Rn. 122 und 123 des angefochtenen Urteils enthaltenen Erläuterungen. Aus diesen Erläuterungen geht hervor, dass, da im vorliegenden Fall ein erheblicher Nutzen auf der Grundlage eines bedeutenden Beitrags zur Behandlung von Patienten für die gesamte Zielpopulation geltend gemacht wurde, die EMA und der COMP in dem Verfahren, das zur Ausweisung von Tobi Podhaler als Arzneimittel für seltene Leiden geführt hat, gefordert haben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Tobi Podhaler im Vergleich zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tobi mindestens gleichwertig seien. Unter diesen Umständen war eine solche Gesamtbewertung geboten.

71 Dagegen beruht die Schlussfolgerung des Gerichts in Rn. 132 des angefochtenen Urteils, dass das in der vorliegenden Rechtssache für Tobramycin VVB angeführte Kriterium der klinischen Überlegenheit – d. h. größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en) – individuell beurteilt werden müsse, ohne dass ein Nutzen/Risiko-Gesamtverhältnis für die Population als Ganzes ermittelt werde, auf einer anderen Grundlage. In Art. 3 Abs. 3 Buchst. d Nr. 2 der Verordnung Nr. 847/2000 wird nämlich ausdrücklich die „größere Sicherheit bei einem erheblichen Teil der Zielpopulation(en)“ als eines der Kriterien für die von dem ähnlichen Arzneimittel geforderte „klinische Überlegenheit“ festgelegt. Wie der Generalanwalt in den Nrn. 69 bis 72 seiner Schlussanträge im Wesentlichen ausgeführt hat, musste die klinische Überlegenheit von Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler unter Bezugnahme auf die größere Sicherheit für den betreffenden Patientenkreis der Zielpopulation festgestellt werden, während der erhebliche Nutzen in dem Sinn, dass sich Tobi Podhaler im Vergleich zu Tobi

leichter verabreichen ließ, und die Gleichwertigkeit im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit bezüglich der gesamten Zielpopulation festgestellt werden mussten. Es ließ sich daher der Schluss ziehen, dass Tobramycin VVB für einen bestimmten Patientenkreis der betreffenden Population sicherer ist als Tobi Podhaler, weil es die in Rede stehenden Nebenwirkungen nicht hervorruft, und zugleich feststellen, dass das Sicherheitsprofil dieser Arzneimittel für die gesamte Population gleichwertig ist.

72 Daraus folgt, dass die Rn. 124 und 132 des angefochtenen Urteils entgegen dem Vorbringen von Mylan nicht im Widerspruch zueinander stehen. Während in Rn. 124 des angefochtenen Urteils bestimmte Besonderheiten der Anwendung der Kriterien für die Beurteilung des erheblichen Nutzens eines Arzneimittels und insbesondere des Kriteriums des durch dieses Arzneimittel bewirkten „bedeutende[n] Beitrag[s] zur Behandlung“ konkretisiert werden, wird in Rn. 132 dieses Urteils eine Schlussfolgerung speziell für die Beurteilung der Sicherheit eines ähnlichen Arzneimittels im Rahmen der Beurteilung der klinischen Überlegenheit dieses Arzneimittels gezogen.

73 Was zweitens das Vorbringen zu den von der Verordnung Nr. 141/2000 verfolgten Zielen betrifft, so macht Mylan geltend, dass es dem Ziel, die Interessen der Patienten zu schützen, zuwiderliefe, ein Arzneimittel als einem Arzneimittel für seltene Leiden klinisch überlegen anzusehen, wenn es nur das Generikum desjenigen Arzneimittels sei, in Bezug auf das nachgewiesen worden sei, dass das Arzneimittel für seltene Leiden von erheblichem Nutzen sei. Diese Auslegung widerspräche zudem dem von der Verordnung Nr. 141/2000 verfolgten Ziel, einen Anreiz zu schaffen, in die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden zu investieren.

74 Insoweit ist zum einen darauf hinzuweisen, dass es – entgegen dem Vorbringen von Mylan – im Interesse der Patienten ist, über mehrere therapeutische Optionen zu verfügen, auch wenn die zweite Option nur für einen bestimmten Patientenkreis klinisch überlegen ist. Die in Art. 8 Abs. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Ausnahmen vom Marktexklusivitätsrecht sind genau in diesem Sinne konzipiert, ohne dabei die dem Arzneimittel für seltene Leiden erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen in Frage zu stellen.

75 Im vorliegenden Fall geht aus dem angefochtenen Urteil und aus dem streitigen Beschluss hervor, dass Tobramycin VVB ein Generikum von Tobi ist. Ebenso ist festgestellt worden, dass Tobi Podhaler und Tobi in Bezug auf die Gesamtbeurteilung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit gleichwertige Profile aufweisen. Das Gericht ist in freier Würdigung zu dem Ergebnis gelangt, dass dies auch bei Tobramycin VVB der Fall sei. Der erhebliche Vorteil von Tobi Podhaler bestand dem angefochtenen Urteil zufolge in der Geschwindigkeit und der Einfachheit der Verabreichung. Jedoch trat, wie das Gericht in Rn. 137 dieses Urteils im Wesentlichen ausgeführt hat, bei einem erheblichen Teil der Population, die an Mukoviszidose litt und Tobi Podhaler einnahm, Husten auf, was die Gefahr von Behandlungsabbrüchen barg. In Bezug auf diesen Patientenkreis der Zielpopulation hat die Kommission die Auffassung vertreten, dass Tobramycin VVB sicherer sei als Tobi Podhaler. Das Gericht ist dieser Auffassung gefolgt, ohne dass diese Beurteilung im Rechtsmittelverfahren in Frage gestellt werden könnte.

76 Zum anderen können die in Art. 8 Abs. 3 der Verordnung Nr. 141/2000 vorgesehenen Ausnahmen nicht als mit dem Ziel unvereinbar angesehen werden, die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden zu fördern. Vielmehr konkretisiert diese Vorschrift ausdrücklich den Willen des Unionsgesetzgebers, die Interessen der Patienten daran zu wahren, mehrere therapeutische Möglichkeiten zu haben, wenn das Generikum, das über ein

Marktexklusivitätsrecht verfügt, nicht in ausreichender Menge in Verkehr gebracht werden kann oder wenn es ein klinisch überlegenes Arzneimittel im Sinne von Art. 8 Abs. 3 Buchst. c der Verordnung Nr. 141/2000 gibt.

77 Drittens und letztens kann sich Mylan nicht auf den Wortlaut von Art. 3 Abs. 3 Buchst. d der Verordnung Nr. 847/2000 stützen, um geltend zu machen, dass die Beurteilung des Begriffs „klinische Überlegenheit“ des ähnlichen Arzneimittels eine Gesamtbetrachtung aller genannten Kriterien umfassen müsse. Die Formulierung „im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden“ darf nicht künstlich vom übrigen Wortlaut dieser Bestimmung getrennt werden. Diese Formulierung bestimmt nämlich, dass „klinisch überlegen“ bedeutet, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden nachweislich zusätzlich einen oder mehrere der im Folgenden genannten erheblichen therapeutischen Vorteile aufweist. Es folgt die Liste der drei alternativen Kriterien, die durch die nebenordnende Konjunktion „oder“ miteinander verbunden sind. Somit ergibt sich aus dem Wortlaut dieser Bestimmung eindeutig, dass die klinische Überlegenheit eines Arzneimittels nicht durch eine Gesamtbetrachtung aller vorgesehenen Kriterien beurteilt wird, sondern dass es ausreicht, dass nur eines dieser Kriterien erfüllt ist.

78 Nach alledem ist der erste Rechtsmittelgrund als nicht stichhaltig zurückzuweisen.

Zum zweiten Rechtsmittelgrund

Vorbringen der Parteien

79 Mit ihrem zweiten Rechtsmittelgrund wirft Mylan dem Gericht vor, in den Rn. 137 bis 139 des angefochtenen Urteils seine Schlussfolgerung, dass die für die Beurteilung der Größe der Zielpopulation herangezogene Schwelle von 10 % erreicht worden sei, nicht hinreichend begründet zu haben.

80 Mylan bestreitet nicht, dass bei mehr als 10 % der Patienten, die Tobi Podhaler eingenommen hätten, Husten aufgetreten sei und dass Husten aus diesem Grund als sehr häufige Nebenwirkung dieses Arzneimittels eingestuft worden sei. Jedoch ist Mylan der Auffassung, dass sich das Gericht auf eine unzureichende Begründung gestützt habe, als es zu der Schlussfolgerung gelangt sei, dass Tobi und Tobramycin VVB eine höhere Sicherheit und eine geringere Quote von Behandlungsabbrüchen als Tobi Podhaler gewährleisteten, weil mindestens 10 % der Patienten, die Tobi Podhaler einnähmen, an Husten litten. Das Gericht habe nicht dargelegt, weshalb alle oder einige der Patienten, die während der Einnahme von Tobi Podhaler an Husten litten, potenziell eine Intoleranz entwickeln könnten.

81 Das Gericht habe aussagekräftigere Tatsachen außer Acht gelassen, insbesondere die Tatsache, dass nur 3,9 % der Patienten die Behandlung mit Tobi Podhaler aufgrund von Husten abgebrochen hätten, was zeige, dass der Anteil der Patienten, die aufgrund von Husten eine Intoleranz entwickelten, deutlich unter 10 % liege.

82 Zudem träten bei Tobi Podhaler insgesamt weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf als bei Tobi.

83 Die Kommission entgegnet, dass der zweite Rechtsmittelgrund insgesamt als unbegründet zurückzuweisen sei. Ebenso wie die Kommission hält auch VVB diesen Rechtsmittelgrund für nicht stichhaltig.

Würdigung durch den Gerichtshof

84 Es ist darauf hinzuweisen, dass die Begründungspflicht nach ständiger Rechtsprechung nicht verlangt, dass das Gericht bei seinen Ausführungen alle von den Parteien des Rechtsstreits vorgetragenen Argumente nacheinander erschöpfend behandelt; die Begründung des Gerichts kann daher implizit erfolgen, sofern sie es den Betroffenen ermöglicht, die Gründe zu erfahren, aus denen das Gericht ihrer Argumentation nicht gefolgt ist, und dem Gerichtshof ausreichende Angaben liefert, damit er seine Kontrollfunktion wahrnehmen kann (vgl. in diesem Sinne Urteil vom 4. Juli 2024, Westfälische Drahtindustrie und Pampus Industriebeteiligungen/Kommission, C-70/23 P, EU:C:2024:580, Rn. 57 und die dort angeführte Rechtsprechung).

85 In der vorliegenden Rechtssache hat das Gericht – im Einklang mit den von dieser ständigen Rechtsprechung geforderten Voraussetzungen – die Gründe hervorgehoben, die die größere Sicherheit von Tobramycin VVB im Vergleich zu Tobi Podhaler rechtfertigen. In den Rn. 137 bis 139 des angefochtenen Urteils hat das Gericht zum einen ausgeführt, dass die dem streitigen Beschluss zugrunde liegenden Studien belegten, dass in allen Altersgruppen bei Patienten, die Tobi Podhaler eingenommen hätten, Husten häufiger aufgetreten sei als bei Patienten, die Tobi oder Tobramycin VVB eingenommen hätten. Das Gericht hat zudem ausgeführt, dass Unverträglichkeiten bei Tobi Podhaler häufiger aufgetreten seien als bei Tobi oder Tobramycin VVB. Zum anderen hat das Gericht, ebenfalls unter Bezugnahme auf diese Studien, festgestellt, dass es einen erheblichen Teil der Zielpopulation gebe, der vor dem Hintergrund, dass Husten eine „sehr häufige“ Nebenwirkung von Tobi Podhaler darstelle, möglicherweise eine Unverträglichkeit hätte entwickeln können, die eine alternative Behandlung zu Tobi Podhaler gerechtfertigt hätte. Das Gericht ist zu dem Schluss gelangt, dass es falsch sei, nur den Anteil der Patienten zu berücksichtigen, der die Einnahme von Tobi Podhaler wegen des Auftretens von Hustens abgebrochen habe (nämlich 3,9 % aller mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten), obwohl der Anteil aller Patienten, die insoweit eine Unverträglichkeit entwickeln könnten, mehr als 10 % dieser Gesamtzahl betrage. Es hat darauf hingewiesen, dass die Quote der Behandlungsabbrüche bei Tobi Podhaler jedenfalls höher sei als bei Tobi oder Tobramycin VVB.

86 Was das Vorbringen von Mylan betrifft, wonach nur hinsichtlich der Patienten, die die Einnahme von Tobi Podhaler abbrächen, davon auszugehen sei, dass sie eine Unverträglichkeit gegenüber diesem Arzneimittel entwickelt hätten, genügt der Hinweis darauf, dass das Gericht in den Rn. 137 bis 141 des angefochtenen Urteils ausgeführt hat, dass ein Patient eine Unverträglichkeit gegenüber diesem Arzneimittel entwickelt haben kann, wenn bei ihm Nebenwirkungen auftreten, die durch die Behandlung verursacht wurden und die durch eine alternative Behandlung vermieden werden könnten, wie aus den Beurteilungsberichten hervorgeht, auf die sich die Kommission gestützt hat.

87 Aus den vorstehenden Erwägungen ergibt sich, dass das Gericht seine Schlussfolgerung, dass die Kommission im streitigen Beschluss zutreffend festgestellt habe, dass Tobramycin VVB gegenüber Tobi Podhaler für einen erheblichen Teil der Zielpopulation klinisch überlegen sei, hinreichend begründet hat.

88 Somit ist das Vorbringen von Mylan, die Begründung sei unzureichend, nicht stichhaltig.

89 In Bezug auf die Beurteilung der jeweiligen Nebenwirkungen von Tobi und Tobi Podhaler ist darauf hinzuweisen, dass nach ständiger Rechtsprechung nach Art. 256 Abs. 1 Unterabs. 2 AEUV und Art. 58 Abs. 1 der Satzung des Gerichtshofs der Europäischen Union die Zuständigkeit des Gerichtshofs, über ein gegen eine Entscheidung des Gerichts eingelegtes Rechtsmittel zu befinden, auf Rechtsfragen beschränkt ist und nicht auf eine fehlerhafte Würdigung von Tatsachen gestützt werden kann. Für die Beweiswürdigung ist daher allein das Gericht zuständig. Somit ist die Würdigung der Beweise, sofern diese nicht verfälscht worden sind, keine Rechtsfrage, die als solche der Kontrolle des Gerichtshofs im Rahmen eines Rechtsmittels unterliegt (vgl. in diesem Sinne Beschluss des Vizepräsidenten des Gerichtshofs vom 22. Februar 2022, Fastweb/Kommission, C-649/21 P(I), EU:C:2022:171, Rn. 27 und die dort angeführte Rechtsprechung).

90 Mit ihrem Vorbringen in Rn. 22 der Rechtsmittelschrift, wonach das Gericht die relevantesten Tatsachen nicht berücksichtigt habe, stellt Mylan im Wesentlichen nur die Stichhaltigkeit der Beweise in Frage, auf die sich das Gericht gestützt hat, um zu dem Schluss zu gelangen, dass Tobramycin VVB für einen erheblichen Teil der Zielpopulation gegenüber Tobi Podhaler klinisch überlegen sei, ohne eine Verfälschung geltend zu machen. Daher ist dieses Vorbringen unzulässig.

91 Der zweite Rechtsmittelgrund ist demnach als teilweise nicht stichhaltig und teilweise unzulässig zurückzuweisen.

92 Nach alledem ist das Rechtsmittel insgesamt zurückzuweisen.

Kosten

93 Nach Art. 184 Abs. 2 der Verfahrensordnung entscheidet der Gerichtshof über die Kosten, wenn das Rechtsmittel unbegründet ist.

94 Nach Art. 138 Abs. 1 der Verfahrensordnung, der nach deren Art. 184 Abs. 1 auf das Rechtsmittelverfahren Anwendung findet, ist die unterliegende Partei auf Antrag zur Tragung der Kosten zu verurteilen.

95 Da Mylan mit ihrem Vorbringen unterlegen ist, sind ihr gemäß den Anträgen der Kommission, von VVB und der EMA neben ihren eigenen Kosten die Kosten aufzuerlegen, die der Kommission, VVB und der EMA entstanden sind.

Aus diesen Gründen hat der Gerichtshof (Achte Kammer) für Recht erkannt und entschieden:

1. Das Rechtsmittel wird zurückgewiesen.

2. Die Mylan IRE Healthcare Ltd trägt die Kosten.

Unterschriften