Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DELLA CORTE (Ottava Sezione)

4 ottobre 2024*

«Impugnazione – Regolamento (CE) n. 141/2000 – Medicinali orfani – Articoli 3 e 8 – Nozione di "beneficio significativo" – Nozione di "clinicamente superiore" – Regolamento (CE) n. 847/2000 – Articolo 3 – Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano Tobramycin VVB – Periodo di esclusiva di mercato del medicinale Tobi Podhaler, contenente il principio attivo tobramicina – Deroga a tale esclusiva di mercato»

Nella causa C-237/22 P,

avente ad oggetto l'impugnazione, ai sensi dell'articolo 56 dello Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea, proposta il 4 aprile 2022,

Mylan IRE Healthcare Ltd, con sede in Dublino (Irlanda), rappresentata inizialmente da L. Bidaine e I. Vernimme, successivamente da L. Bidaine, Q. Declève e I. Vernimme, avocats,

ricorrente,

procedimento in cui le altre parti sono:

Commissione europea, rappresentata inizialmente da K. Mifsud-Bonnici e A. Sipos, successivamente da E. Mathieu, K. Mifsud-Bonnici, A. Sipos e A. Spina, in qualità di agenti,

convenuta in primo grado,

sostenuta da:

Agenzia europea per i medicinali (EMA), rappresentata inizialmente da S. Marino, S. Drosos e C. Schultheiss, successivamente da S. Marino e S. Drosos, e infine da S. Drosos, in qualità di agenti,

interveniente in sede d'impugnazione,

VVB UAB, con sede in Kaunas (Lituania), rappresentata da V. Horcajuelo Rivera, E. Rivas Alba e C. Yáñez Cañas, abogados, nonché da M. Martens e B. Mourisse, advocaten,

interveniente in primo grado,

LA CORTE (Ottava Sezione),

* Lingua processuale: l'inglese.

composta da N. Piçarra, presidente di sezione, K. Jürimäe (relatrice), presidente della Terza Sezione, facente funzione di giudice dell'Ottava Sezione, e M. Gavalec, giudice,

avvocato generale: N. Emiliou

cancelliere: A. Lamote, amministratrice

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all'udienza del 20 settembre 2023,

sentite le conclusioni dell'avvocato generale, presentate all'udienza dell'11 luglio 2024,

ha pronunciato la seguente

Sentenza

1 Con la sua impugnazione, la Mylan IRE Healthcare Ltd (in prosieguo: la «Mylan») chiede l'annullamento della sentenza del Tribunale dell'Unione europea del 26 gennaio 2022, Mylan IRE Healthcare/Commissione (T-303/16, in prosieguo: la «sentenza impugnata», EU:T:2022:25), con la quale quest'ultimo ha respinto il ricorso proposto inizialmente dalla Novartis Europharm Ltd, cui è succeduta la Mylan in qualità di ricorrente, diretto all'annullamento della decisione di esecuzione C(2016) 2083 final della Commissione, del 4 aprile 2016, riguardante, nel quadro dell'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano Tobramycin VVB e denominazioni associate, contenenti la sostanza attiva tobramicina (in prosieguo: la «decisione controversa»).

Contesto normativo

Regolamento n. 141/2000

2 Ai sensi dell'articolo 1 del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU 2000, L 18, pag. 1), come modificato dal regolamento (CE) n. 596/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 giugno 2009 (GU 2009, L 188, pag. 14) (in prosieguo: il «regolamento n. 141/2000»):

«Scopo del presente regolamento è di istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati».

3 L'articolo 3 del medesimo regolamento, intitolato «Criteri per l'assegnazione della qualifica», prevede quanto segue:

«1. Un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

a) che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità [europea], nel momento in cui è presentata la domanda, oppure

che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario;

e

b) che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

2. La Commissione [europea] adotta, secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 10 *bis*, paragrafo 2, le disposizioni necessarie per l'attuazione del paragrafo 1 del presente articolo tramite regolamento di applicazione».

4 L'articolo 8 di detto regolamento, intitolato «Esclusiva di mercato», ai suoi paragrafi 1 e 3, così dispone:

«1. Dopo avere concesso un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio [(in prosieguo: l'«AIC»)] di un medicinale orfano in virtù del [regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU 1993, L 214, pag. 1),] o dopo che tutti gli Stati membri hanno concesso un'[AIC] di un medicinale orfano secondo le procedure di reciproco riconoscimento di cui agli articoli 7 e 7 *bis* della [direttiva 65/65/CEE, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU 1965, 22, pag. 369)] o all'articolo 9, paragrafo 4, della [seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU 1975, L 147, pag. 13)], e fatte salve le disposizioni del diritto di proprietà intellettuale o ogni altra disposizione del diritto comunitario, la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di [AIC], non concedono altre [AIC], né accettano richieste relative all'estensione di [AIC], esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni.

(...)

3. In deroga al paragrafo 1 e fatte salve la normativa in materia di proprietà intellettuale e le pertinenti disposizioni del diritto comunitario, può essere concessa un'[AIC] di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche qualora:

a) il titolare dell'[AIC] del medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente, oppure

b) il titolare dell'[AIC] per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione, oppure

c) il secondo richiedente dimostri nella sua domanda che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore».

Regolamento (CE) n. 847/2000

5 In applicazione dell'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 141/2000, la Commissione ha adottato il regolamento (CE) n. 847/2000, del 27 aprile 2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale «simile» e «clinicamente superiore» (GU 2000, L 103, pag. 5).

6 L'articolo 3, paragrafo 2 e paragrafo 3, lettera d), di tale regolamento dispone quanto segue:

«2. Ai fini dell'attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, vale la seguente definizione:

– per "beneficio significativo" si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale.

(...)

3. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, valgono le seguenti definizioni:

(...)

d) per medicinale "clinicamente superiore" si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti:
   1) maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato (valutato in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate); in genere si tratta di fornire i medesimi elementi probanti richiesti a supporto di una pretesa efficacia comparata fra due medicinali distinti; di norma saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette, sebbene possano essere utilizzate comparazioni basate su altri endpoint, compresi endpoint surrogati; in ogni caso l'approccio metodologico dovrà essere giustificato;

      oppure
   2) maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target. In alcuni casi saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette;

      oppure
   3) in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggior sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente».

Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani

7 A termini della sezione B, punto 5, della comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento n. 141/2000 concernente i medicinali orfani (GU 2016, C 424, pag. 3):

«(...) La dimostrazione degli "effetti benefici significativi" si inserisce in un'analisi comparativa con un metodo o un medicinale esistente e autorizzato e non semplicemente presentando le qualità intrinseche del prodotto in questione.

(...)

– "un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico" può basarsi su:

– un'efficacia migliorata per l'intera popolazione colpita dall'affezione o per una particolare sottocategoria della popolazione resistente alle terapie esistenti, oppure

– un migliore profilo di sicurezza o una migliore tollerabilità per l'intera popolazione colpita dall'affezione o per una particolare sottocategoria.

(...)».

Fatti e decisione controversa

8 I fatti all'origine della controversia sono esposti ai punti da 1 a 18 della sentenza impugnata e, ai fini della presente impugnazione, possono essere sintetizzati come segue.

9 Nel 1999 la Novartis Pharmaceuticals UK ha ottenuto un'AIC per il Tobi, un medicinale contenente il principio attivo tobramicina, per terapia inalatoria con un nebulizzatore, indicato per il trattamento dell'infezione polmonare dovuta al batterio *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da fibrosi cistica.

10 Il 17 aprile 2003, la Chiron Corporation Ltd ha ottenuto, in applicazione del regolamento n. 141/2000, nella versione applicabile a tale data, la designazione di «medicinale orfano» per il medicinale Tobramycin (polvere per inalazione), destinato, proprio come il Tobi, al trattamento della suddetta infezione polmonare nei pazienti affetti da fibrosi cistica. Per ottenere tale designazione, la Chiron Corporation ha dovuto dimostrare che il Tobramycin (polvere per inalazione) procurava un beneficio significativo ai pazienti rispetto alle terapie esistenti, compreso il Tobi. Per dimostrare l'esistenza di tale beneficio significativo, la Chiron Corporation si è basata sul sensibile contributo del Tobramycin (polvere per inalazione) alla cura di tali pazienti, dovuto al fatto che riduceva sensibilmente il tempo di somministrazione del medicinale rispetto al Tobi e poteva essere utilizzato con un sistema di somministrazione portatile, che comportava una maggiore comodità per detti pazienti e un potenziale miglioramento dell'aderenza alla terapia.

11 Nel 2006 la designazione di medicinale orfano del Tobramycin (polvere per inalazione) è stata trasferita alla Novartis Europharm, successivamente alla sua acquisizione della Chiron Corporation.

12 Il 20 luglio 2011, sulla base di tale designazione, la Commissione ha adottato la decisione di esecuzione C(2011) 5394 final, che concede l'autorizzazione di immissione in commercio ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio per il Tobi Podhaler – Tobramicina, un medicinale orfano per uso umano. Con tale decisione, la Novartis Europharm ha ottenuto l'AIC del medicinale Tobi Podhaler.

13 In quanto medicinale orfano, il Tobi Podhaler ha beneficiato, a partire dalla concessione della sua AIC, di un periodo di dieci anni di esclusiva di mercato, conformemente all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento n. 141/2000. Tale esclusiva di mercato consentiva al titolare dell'AIC di impedire l'ingresso sul mercato di medicinali concorrenti simili, fatte salve alcune deroghe. Il periodo di esclusiva di mercato concesso al Tobi Podhaler è scaduto il 25 luglio 2023.

14 Il 2 maggio 2014 la VVB UAB ha presentato una domanda di AIC per il medicinale Tobramycin VVB e denominazioni associate (in prosieguo: il «Tobramycin VVB»). Data la similitudine del Tobramycin VVB con il Tobi Podhaler, quale medicinale orfano con le stesse indicazioni terapeutiche, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 3, lettera b), del regolamento n. 847/2000, la VVB ha chiesto una deroga all'esclusiva di mercato di cui beneficiava il Tobi Podhaler, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000. A tal riguardo, essa ha fatto valere che il Tobramycin VVB era clinicamente superiore al Tobi Podhaler, tenuto conto della maggiore sicurezza per una frazione considerevole della popolazione target.

15 Nel quadro della valutazione della pratica, il 28 gennaio 2016 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha emesso un parere scientifico secondo cui, con riferimento all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000, in combinato disposto con l'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), punto 2, del regolamento n. 847/2000, la superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler per una parte considerevole della popolazione target, di modo che si poteva concedere un'AIC al primo di tali due medicinali. Tale parere scientifico è stato adottato per consenso e trasmesso alla Commissione.

16 Il 4 aprile 2016 la Commissione ha adottato la decisione controversa. Con tale decisione, essa ha constatato, sulla base di detto parere scientifico, che il Tobramycin VVB soddisfaceva i criteri enunciati all'articolo 8, paragrafo 3, del regolamento n. 141/2000.

Procedimento dinanzi al Tribunale e sentenza impugnata

17 Con istanza depositata presso la cancelleria del Tribunale il 14 giugno 2016, la Novartis Europharm ha proposto un ricorso diretto all'annullamento della decisione controversa.

18 Con atto depositato presso la cancelleria del Tribunale il 28 settembre 2016, la VVB ha chiesto di poter intervenire nel procedimento a sostegno della Commissione. Con ordinanza del 10 marzo 2020, la presidente della Nona Sezione del Tribunale ha accolto l'istanza di intervento della VVB.

19 A seguito di un accordo di trasferimento dell'AIC relativa al Tobi Podhaler dalla Novartis Europharm alla Mylan, la Commissione ha adottato due decisioni di trasferimento di diritti con le quali la Mylan è divenuta, a far data dal 1º luglio 2019, titolare della designazione di medicinale orfano relativa al Tobi Podhaler e della relativa AIC, nonché, di conseguenza, dell'esclusiva di mercato accordata a tale medicinale.

20 Con ordinanza del 18 dicembre 2019, Novartis Europharm/Commissione (T-303/16, EU:T:2019:908), il Tribunale ha autorizzato la Mylan a subentrare alla Novartis Europharm quale ricorrente in tale procedimento e ha riservato le spese.

21 A sostegno del ricorso dinanzi al Tribunale, la Mylan ha dedotto sostanzialmente due motivi, il primo relativo a una violazione dell'articolo 8, paragrafi 1 e 3, del regolamento n. 141/2000 e il secondo a una violazione del dovere di diligenza.

22 Il primo motivo era composto, in sostanza, da tre censure. La prima censura verteva sull'insufficienza dei dati dello studio su cui il CHMP aveva fondato la conclusione relativa alla superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler. La seconda censura riguardava errori di valutazione nel giudizio su tale superiorità clinica. La terza censura si riferiva all'inosservanza dell'obiettivo e del sistema previsto dal regolamento n. 141/2000.

23 Il Tribunale ha respinto tutte queste censure in quanto infondate.

24 Per quanto riguarda, più specificamente, la seconda censura, il Tribunale ha ricordato, anzitutto, che la designazione di un medicinale orfano era prevista in due ipotesi contemplate all'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento n. 141/2000. Al punto 93 della sentenza impugnata, esso ha rilevato che, in base alla seconda ipotesi, lo sponsor del medicinale oggetto della domanda di tale designazione doveva dimostrare che il medicinale di cui trattasi avrebbe apportato un beneficio significativo. Esso ha altresì precisato, ai punti 94 e 95 di detta sentenza, da un lato, che la nozione di «beneficio significativo» di un medicinale era definita all'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 847/2000 come un «miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale» e, dall'altro, che la dimostrazione di un siffatto beneficio nell'ambito della seconda ipotesi sopra menzionata doveva avvenire mediante confronto con terapie già autorizzate, secondo criteri di interpretazione restrittiva.

25 Ai punti da 97 a 102 della sentenza impugnata, il Tribunale ha inoltre indicato che, una volta ottenuta la designazione di medicinale orfano, lo sponsor del medicinale di cui trattasi poteva presentare una domanda di AIC. Una volta concessa l'AIC, le autorità competenti devono astenersi, ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento n. 141/2000, dall'accettare, in particolare, per un periodo di dieci anni, altre domande di AIC per medicinali analoghi con la o le indicazioni terapeutiche riportate nella designazione di detto medicinale come medicinale orfano. Nondimeno, esso ha osservato che l'articolo 8, paragrafo 3, di tale regolamento prevedeva tre ipotesi di deroga al succitato periodo decennale di esclusiva e che la terza di tali ipotesi contemplava una deroga qualora venisse depositata una domanda di AIC per un medicinale, simile a un medicinale orfano già autorizzato, che sia più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.

26 Il Tribunale ha poi ricordato, ai punti 103 e 104 della sentenza impugnata, che, quando la Commissione è chiamata ad effettuare valutazioni tecniche o scientifiche complesse, l'ampiezza e la portata del controllo giurisdizionale sono limitate alla verifica del rispetto delle norme procedurali, dell'esattezza materiale dei fatti considerati dalla Commissione, nonché dell'assenza di errore manifesto di valutazione o di sviamento di potere.

27 Infine, ai punti da 105 a 109 della sentenza impugnata, il Tribunale ha precisato che la Commissione si basava, nell'ambito della procedura istituita dall'articolo 5 del regolamento n. 141/2000, su una valutazione scientifica degli effetti del medicinale interessato, realizzata da un comitato scientifico. Esso ha rilevato che nel caso di specie la Commissione aveva autorizzato l'immissione in commercio del Tobramycin VVB per i motivi indicati nel parere scientifico del CHMP citato al punto 15 della presente sentenza, il quale concludeva che tale medicinale era clinicamente superiore rispetto al Tobi Podhaler, e che, sulla base di detto parere, essa aveva parimenti autorizzato l'immissione in commercio del Tobramycin VVB in quanto quest'ultimo avrebbe presentato una maggiore sicurezza per una frazione considerevole della popolazione target.

28 È alla luce di tali considerazioni che il Tribunale ha esaminato gli argomenti sviluppati dalla Mylan nell'ambito della seconda censura del primo motivo, la quale riguardava, in sostanza, le incoerenze e le contraddizioni dedotte, derivanti da interpretazioni erronee della nozione di «beneficio significativo», di cui all'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 141/2000, e della nozione di «clinicamente superiore», di cui all'articolo 8, paragrafo 3, del medesimo regolamento.

29 A tale riguardo, ai punti 113 e 114 della sentenza impugnata, il Tribunale ha rilevato che, mentre la nozione di «beneficio significativo» costituiva una condizione per l'ottenimento della designazione di medicinale orfano, quella di «clinicamente superiore», ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), di detto regolamento, era una delle condizioni alle quali poteva essere concessa a un medicinale simile al medicinale orfano che detiene l'esclusiva di mercato una deroga a detta esclusiva. Esso ha considerato che quest'ultima nozione riguardava, in alternativa, o una maggiore efficacia, o una maggiore sicurezza per una parte considerevole della popolazione target, o un sensibile contributo alla cura o alla diagnosi del paziente.

30 A partire da tali definizioni, il Tribunale ha esaminato, ai punti da 115 a 121 della sentenza impugnata, se i criteri di valutazione delle due nozioni in discussione fossero identici, come sosteneva la Mylan. Pur rilevando, anzitutto, che tali nozioni avevano oggetti e campi d'applicazione diversi, esso ha concluso che le nozioni di «beneficio significativo» e di «clinicamente superiore» si basavano sugli stessi criteri di valutazione, vale a dire una maggiore efficacia, una maggiore sicurezza e un sensibile contributo alla cura del paziente. Il Tribunale ha altresì precisato che tali criteri non erano cumulativi.

31 Per quanto riguarda, in particolare, la dimostrazione del beneficio significativo di un medicinale sulla base del criterio del contributo sensibile alla cura del paziente, esaminata ai punti da 122 a 124 della sentenza impugnata, il Tribunale ha rilevato che lo sponsor di tale medicinale doveva anche provare che il prodotto che egli intendeva far designare come medicinale orfano era almeno equivalente o non inferiore ai medicinali già approvati in termini di efficacia e di sicurezza. In tale prospettiva, il Tribunale ne ha dedotto che i criteri di valutazione del beneficio significativo erano identici a quelli della superiorità clinica e che essi non erano cumulativi. Esso ha aggiunto che essi «[dovevano] essere valutati nel loro insieme sulla base di una ponderazione e di una valutazione globale del rapporto rischi/benefici».

32 Il Tribunale ha sottolineato, al punto 125 della sentenza impugnata, che il Comitato per i medicinali orfani (COMP) aveva adottato un siffatto approccio nel caso di specie nel concludere, nel suo parere relativo al Tobi Podhaler, che tale medicinale presentava un beneficio significativo per le persone colpite dalla malattia orfana in questione, giustificato dal contributo sensibile alla cura del paziente, grazie a una riduzione del tempo di somministrazione del principio attivo e a un sistema di somministrazione più comodo rispetto al Tobi.

33 In merito alla valutazione della superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler, esaminata ai punti da 126 a 129 della sentenza impugnata, il Tribunale ha rilevato che lo studio che era servito per valutare il beneficio significativo di quest'ultimo medicinale rispetto al Tobi era stato ritenuto sufficiente per suffragare la conclusione di superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler, nella misura in cui il Tobramycin VVB era identico al Tobi. Secondo il Tribunale, ciò ha indotto la Commissione ad autorizzare, con la decisione controversa, l'immissione in commercio del Tobramycin VVB sulla base della superiorità clinica di quest'ultimo, fondata sul criterio di una maggiore sicurezza per una frazione considerevole della popolazione target.

34 Orbene, il Tribunale ha considerato, ai punti da 131 a 133 della sentenza impugnata, che la Commissione aveva correttamente accertato la superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler in quanto, da un lato, i criteri di valutazione della superiorità clinica, al pari di quelli del beneficio significativo, non erano cumulativi. Dall'altro, il criterio della maggiore sicurezza di un medicinale, ai fini della valutazione della sua superiorità clinica, dovrebbe essere preso in considerazione individualmente, senza stabilire un bilancio complessivo rischi/benefici per la popolazione target nel suo insieme, «come avviene per i benefici significativi». Pertanto il Tribunale ha respinto l'argomento della Mylan secondo cui, quando la superiorità clinica di un medicinale si fonda su una maggiore sicurezza dello stesso, essa va dimostrata per l'insieme della popolazione target o, perlomeno, per una frazione considerevole della stessa, di modo che il rapporto rischi/benefici risulti migliore.

35 In seguito il Tribunale ha esaminato l'argomento della Mylan secondo cui è «incoerente e illogico» concludere che il Tobi Podhaler procuri un beneficio significativo rispetto al Tobi o al Tobramycin VVB secondo uno dei criteri e, nel contempo e sulla base degli stessi dati, che il Tobi o il Tobramycin VVB sia clinicamente superiore al Tobi Podhaler secondo un altro criterio, dal momento che la comparabilità dei profili di efficacia e di sicurezza dei due medicinali in discussione costituirebbe una condizione che giustifica il beneficio significativo del Tobi Podhaler.

36 Ai punti da 135 a 137 della sentenza impugnata, il Tribunale ha ricordato che la stessa Commissione, in occasione della procedura per il rilascio dell'AIC per il Tobramycin VVB, aveva sottoposto tale presunta incoerenza all'EMA, la quale aveva risposto che le conclusioni del COMP e del CHMP erano fondate. Il Tribunale ha sottolineato che, anche se i profili di efficacia e di sicurezza del Tobi e del Tobi Podhaler erano stati ritenuti comparabili o simili a livello della popolazione target nel suo insieme, ciò non significa che essi fossero equivalenti per tutti i sottoinsiemi di tale popolazione. In particolare, secondo il Tribunale, gli studi allegati alla decisione controversa rivelano che il Tobi Podhaler presentava un rischio più elevato di incidenza di tosse rispetto al Tobi o al Tobramycin VVB, cosicché il tasso di interruzione della terapia con il Tobi Podhaler era più elevato rispetto a quello relativo al Tobi o al Tobramycin VVB, in particolare negli adulti.

37 Anzitutto, al punto 138 della sentenza impugnata, il Tribunale ne ha dedotto che non si poteva contestare alla Commissione di aver concluso che esisteva una parte di popolazione target che non poteva utilizzare il Tobi Podhaler in quanto avrebbe sviluppato un'intolleranza, dato confermato dal riassunto delle caratteristiche del medicinale in oggetto. Esso ha sottolineato che detto riassunto comprendeva un'avvertenza speciale sul rischio di tosse e raccomandava l'uso del Tobi in caso di intolleranza. Il Tribunale ha osservato che, poiché il Tobramycin VVB era una copia generica del Tobi, tale medicinale poteva offrire una nuova soluzione alternativa al Tobi Podhaler, in particolare in Estonia, Lettonia e Lituania, dove il Tobi non è autorizzato.

38 Al punto 139 della sentenza impugnata, il Tribunale ha poi dichiarato che la Commissione aveva concluso senza commettere un errore manifesto di valutazione che la tosse era descritta come «effetto avverso molto comune» in quanto si manifestava in oltre il 10% dei casi, il che costituiva una frazione considerevole della popolazione target. Esso ha considerato che il fatto che il tasso di interruzione della terapia con il Tobi Podhaler dovuta alla tosse fosse del 3,9% non era pertinente, in quanto gli altri pazienti che lamentavano tosse con l'assunzione di tale medicinale potevano anch'essi sviluppare un'intolleranza che giustificasse l'uso di un medicinale alternativo.

39 Infine, al punto 140 della sentenza impugnata, il Tribunale ha ritenuto che la Commissione avesse correttamente considerato che la durata dell'inalazione non costituiva un criterio pertinente per la valutazione della superiorità clinica del Tobramycin VVB in quanto tale durata era priva di incidenza sui pazienti che potrebbero sviluppare un'intolleranza al Tobi Podhaler.

40 In merito al secondo motivo, il Tribunale ha statuito che la Commissione non aveva violato il dovere di diligenza né il principio di imparzialità non chiedendo al CHMP i motivi dell'asserita assenza di incidenza e della mancata presa in considerazione di tutti i dati clinici disponibili.

41 Pertanto il Tribunale ha respinto il ricorso *in toto*.

Procedimento dinanzi alla Corte e conclusioni delle parti in sede di impugnazione

42 Con la sua impugnazione, la Mylan chiede che la Corte voglia:

– annullare la sentenza impugnata;

– ove la Corte ritenga che lo stato degli atti lo consenta, annullare la decisione controversa o, in caso contrario, rinviare la causa dinanzi al Tribunale;

– condannare la Commissione a sopportare le spese sostenute dalla ricorrente sia per il procedimento di impugnazione che per il procedimento di primo grado, e

– condannare la VVB a sopportare le proprie spese sostenute per entrambi i procedimenti.

43 La Commissione chiede che la Corte voglia:

– respingere l'impugnazione e

– condannare la Mylan alle spese.

44 La VVB chiede che la Corte voglia:

– respingere l'impugnazione e

– condannare la Mylan a sopportare le spese sostenute dalla VVB sia per il procedimento di impugnazione che per il procedimento di primo grado.

45 Con ordinanza del presidente della Corte del 22 settembre 2022, è stato ammesso l'intervento dell'EMA a sostegno delle conclusioni della Commissione.

Sull'impugnazione

46 A sostegno della propria impugnazione, la Mylan deduce due motivi, vertenti, il primo, su un errore di diritto nell'interpretazione della nozione di «clinicamente superiore», ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000, e, il secondo, su un difetto di motivazione della conclusione secondo cui il Tobi e il Tobramycin VVB erano più sicuri del Tobi Podhaler per una frazione considerevole della popolazione target.

Sul primo motivo

Argomenti delle parti

47 La Mylan sostiene che il Tribunale ha commesso un errore di diritto nell'interpretazione della nozione di «clinicamente superiore» di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000. Da un lato, infatti, il Tribunale avrebbe constatato, ai punti 120 e 124 della sentenza impugnata, che le nozioni di «beneficio significativo» e «clinicamente superiore» si basavano sugli stessi criteri, che tali criteri non erano cumulativi e che dovevano essere valutati sulla base di una ponderazione e di «una valutazione globale del rapporto rischi/benefici». Dall'altro, il Tribunale avrebbe dichiarato, al punto 132 della sentenza impugnata, a proposito della nozione di «clinicamente superiore», che il criterio relativo a «una maggiore sicurezza per una frazione considerevole della popolazione target» doveva essere valutato individualmente, senza stabilire un bilancio complessivo rischi/benefici per la popolazione target nel suo insieme, come avviene per la valutazione del beneficio significativo del medicinale in questione.

48 Orbene, secondo la Mylan, non vi è alcun motivo che giustifichi una valutazione globale per quanto riguarda la condizione del «beneficio significativo» e una valutazione individuale per quanto riguarda quella di «clinicamente superiore». Infatti, il legislatore dell'Unione avrebbe inteso queste due nozioni come intercambiabili nel regolamento n. 141/2000, cosicché non vi sarebbe alcun fondamento che consenta di considerare che la nozione di «beneficio significativo» dovrebbe essere interpretata in modo più restrittivo di quella di «clinicamente superiore».

49 Il Tribunale avrebbe adottato un'interpretazione erronea secondo cui, sebbene l'equilibrio globale dei tre criteri relativi al «beneficio significativo» debba essere positivo, è sufficiente che sia soddisfatto uno dei tre criteri relativi alla nozione di «clinicamente superiore» perché un medicinale sia considerato clinicamente superiore a un altro medicinale simile.

50 Inoltre, anche l'interpretazione teleologica del sistema di deroga previsto all'articolo 8 del regolamento n. 141/2000 osterebbe a tale interpretazione. Infatti, non sarebbe nell'interesse del paziente considerato immettere in commercio un nuovo medicinale con un bilancio complessivo rischi/benefici negativo rispetto al medicinale esistente.

51 Peraltro, il Tribunale avrebbe, a torto, convalidato il ragionamento della Commissione secondo cui un medicinale generico, quale il Tobramycin VVB, può essere clinicamente superiore a un medicinale orfano, quale il Tobi Podhaler, nonostante la mancanza di investimenti nella ricerca e sviluppo e nonostante il fatto che un medicinale generico siffatto non è altro che un medicinale analogo a un medicinale esistente, nella specie il Tobi. In sostanza, secondo la Mylan, tenuto conto dell'interesse dei pazienti che il regolamento n. 141/2000 mira a tutelare, un medicinale non può apportare un beneficio significativo rispetto a un altro, pur essendo clinicamente inferiore a quest'ultimo.

52 Infine, la Mylan rammenta che la valutazione della nozione di «clinicamente superiore», di cui all'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), del regolamento n. 847/2000, deve comprendere una valutazione globale. Infatti, tale disposizione definirebbe un medicinale «clinicamente superiore» come «un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti». L'espressione «rispetto a» implicherebbe che il nuovo medicinale dev'essere, da un punto di vista globale, migliore del medicinale orfano di riferimento. Tale analisi dovrebbe essere effettuata per l'insieme della popolazione target.

53 La Commissione sostiene, in sostanza, che il primo motivo costituisce una semplice reiterazione degli argomenti che la Mylan aveva esposto dinanzi al Tribunale e che quindi esso sia irricevibile. Essa contesta inoltre, al pari della VVB, la fondatezza di tale motivo.

Giudizio della Corte

54 A titolo preliminare, in merito al motivo sull'irricevibilità invocato dalla Commissione, dall'articolo 256 TFUE e dall'articolo 58, primo comma, dello Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea, nonché dall'articolo 168, paragrafo 1, lettera d), e dall'articolo 169, paragrafo 2, del regolamento di procedura della stessa risulta che un ricorso d'impugnazione deve indicare in modo preciso gli elementi censurati della sentenza di cui si chiede l'annullamento, nonché gli argomenti di diritto dedotti a specifico sostegno di tale domanda (sentenza del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 35 e giurisprudenza ivi citata).

55 Pertanto, non risponde all'obbligo di motivazione risultante da tali disposizioni un ricorso d'impugnazione che si limiti a reiterare o a riprodurre testualmente i motivi e gli argomenti già presentati dinanzi al Tribunale, ivi compresi quelli basati su fatti da questo espressamente disattesi. Infatti, un'impugnazione di tal genere costituisce, in realtà, una domanda diretta ad ottenere un semplice riesame del ricorso proposto dinanzi al Tribunale, il che esula dalla competenza della Corte (sentenza del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 36 e giurisprudenza ivi citata).

56 Tuttavia, qualora un ricorrente contesti l'interpretazione o l'applicazione del diritto dell'Unione effettuata dal Tribunale, i punti di diritto esaminati in primo grado possono essere di nuovo discussi nel corso di un'impugnazione. Infatti, se un ricorrente non potesse così basare

l'impugnazione su motivi e argomenti già utilizzati dinanzi al Tribunale, il procedimento d'impugnazione sarebbe privato in parte del suo significato (sentenza del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 37 e giurisprudenza ivi citata).

57 Orbene, nella specie, il primo motivo mira, sostanzialmente, a rimettere in discussione l'interpretazione adottata dal Tribunale della nozione di «clinicamente superiore», ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000. In tal modo, la Mylan contesta un elemento di diritto della sentenza impugnata, cosicché tale motivo è ricevibile.

58 Nel merito, con tale motivo, la Mylan sostiene che il Tribunale ha commesso un errore di diritto interpretando la nozione di «clinicamente superiore» contenuta all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del regolamento n. 141/2000 nel senso che è sufficiente che sia soddisfatto uno dei criteri previsti affinché un dato medicinale sia considerato clinicamente superiore a un medicinale orfano, il che non sarebbe coerente con l'interpretazione restrittiva utilizzata per la nozione di «beneficio significativo», ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), di tale regolamento.

59 A tal riguardo, occorre ricordare che il regolamento n. 141/2000, ai sensi del suo articolo 1, ha lo scopo di istituire una procedura a livello di Unione europea per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati.

60 Affinché un medicinale sia qualificato come «medicinale orfano», il suo sponsor deve dimostrare che sono soddisfatti i criteri stabiliti all'articolo 3 di tale regolamento. In particolare, l'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), di detto regolamento prevede due ipotesi che possono portare a ottenere tale designazione. O lo sponsor dimostra che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione di cui trattasi. Oppure, se tali metodi esistono, tale sponsor deve dimostrare che il medicinale in questione apporterà benefici significativi alle persone colpite da tale affezione.

61 L'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 847/2000 definisce la nozione di «beneficio significativo» come un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale.

62 Inoltre, nella sua comunicazione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, la Commissione ha precisato che la nozione di «beneficio significativo» si collocava nel contesto di una legislazione il cui obiettivo è incoraggiare e premiare i trattamenti innovativi che richiedono investimenti nella ricerca e nello sviluppo di migliori medicinali potenziali che possono avere effetti benefici significativi per i pazienti. In tale prospettiva, i criteri alternativi di cui all'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 847/2000, che consentono di dedurre l'esistenza di un siffatto beneficio, dovrebbero essere interpretati in modo restrittivo. Per quanto riguarda, in particolare, il criterio relativo al «sensibile contributo alla cura del paziente», la Commissione ha precisato che, per poter soddisfare tale criterio, il medicinale in questione doveva essere almeno equivalente ai medicinali simili già autorizzati in termini di efficacia, sicurezza e rapporto rischi/benefici.

63 Una volta ottenuta la designazione di medicinale orfano, l'AIC del medicinale in questione dà diritto, alle condizioni fissate dall'articolo 8 del regolamento n. 141/2000, a un'esclusiva di mercato. Infatti, ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 1, di detto regolamento, dopo avere concesso un'AIC di un medicinale orfano, l'Unione e gli Stati membri non accettano altre domande di

autorizzazione, non concedono altre AIC, né accettano richieste relative all'estensione di tali autorizzazioni, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni.

64 Tuttavia, lo stesso articolo 8 di detto regolamento prevede, al paragrafo 3, tre casi in cui può essere concessa un'AIC di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche. Ciò accade, in particolare, nel caso, previsto alla lettera c) di tale paragrafo 3, qualora il richiedente dell'autorizzazione in questione dimostri che il medicinale di cui trattasi, simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.

65 La nozione di «clinicamente superiore», ai sensi di tale disposizione, è definita all'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), del regolamento n. 847/2000. Per medicinale clinicamente superiore si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti, vale a dire maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target o, in casi eccezionali, un sensibile contributo alla diagnosi o alla cura del paziente.

66 Dalla chiara formulazione di tale disposizione emerge che i criteri di valutazione della superiorità clinica di un medicinale simile al medicinale orfano, che essa enuncia, sono legati dalla congiunzione coordinante «oppure», per cui tali criteri devono essere interpretati come alternativi. Ne deriva che è sufficiente che sia soddisfatto uno dei criteri affinché il medicinale simile possa ottenere un'AIC in deroga all'esclusiva di mercato di cui beneficia il medicinale orfano.

67 È alla luce delle considerazioni che precedono che deve essere esaminato il primo motivo.

68 Relativamente, in primo luogo, all'argomento relativo all'intercambiabilità delle nozioni di «clinicamente superiore» e di «beneficio significativo», contrariamente a quanto afferma la Mylan, nella sentenza impugnata il Tribunale ha correttamente individuato le differenze tra tali due nozioni che impediscono di considerarle intercambiabili. Così, al punto 115 di tale sentenza, esso ha correttamente riconosciuto che le suddette due nozioni hanno oggetti e ambiti di applicazione diversi. Inoltre, al punto 116 della medesima sentenza, esso ha rilevato, senza incorrere in un errore di diritto, che il legislatore dell'Unione, in seguito a modifiche nel corso della procedura di adozione del regolamento n. 141/2000, ha preferito ricorrere alla nozione di «beneficio significativo» come condizione per la designazione di medicinale orfano e a quella di «clinicamente superiore» come condizione di deroga all'esclusiva di mercato di cui beneficia un siffatto medicinale. Esso ha precisato correttamente che ciò dimostra l'importanza attribuita alla differenza esistente tra le due nozioni in discussione.

69 Il Tribunale ha parimenti osservato, a ragione, ai punti 120 e 121 della sentenza impugnata, che le due suddette nozioni si basano sugli stessi criteri e che questi non sono cumulativi, né ai fini della valutazione del beneficio significativo, né ai fini della valutazione della superiorità clinica, come risulta dall'utilizzo della congiunzione coordinante «oppure» sia nell'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 847/2000, sia nell'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), del medesimo regolamento.

70 Il riferimento, al punto 124 della sentenza impugnata, a una «valutazione globale del rapporto rischi/benefici» è fatto, come evidenzia l'avvocato generale ai paragrafi 66 e 67 delle sue conclusioni, in risposta alle spiegazioni date ai punti 122 e 123 di tale sentenza. Da tali osservazioni emerge che, poiché il beneficio significativo nella fattispecie in esame era

rivendicato sulla base di un sensibile contributo alla cura del paziente per l'intera popolazione target, l'EMA e il COMP hanno preteso, nel procedimento che aveva condotto alla designazione del Tobi Podhaler come medicinale orfano, che la sicurezza e l'efficacia di tale prodotto fossero almeno equivalenti a quelle del Tobi. In tali condizioni era necessario procedere a una siffatta valutazione globale.

71 Per contro, la constatazione del Tribunale, al punto 132 della sentenza impugnata, secondo cui il criterio di superiorità clinica invocato nel caso di specie per il Tobramycin VVB, ossia una maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target, deve essere valutato individualmente, senza stabilire un bilancio complessivo rischi/benefici per la popolazione nel suo insieme, poggia su un altro fondamento. Infatti, l'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), punto 2, del regolamento n. 847/2000 prevede esplicitamente una «maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target» tra i criteri del requisito di «clinicamente superiore» per il medicinale simile. Come ha sostanzialmente rilevato l'avvocato generale ai paragrafi da 69 a 72 delle sue conclusioni, la superiorità clinica del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler doveva essere stabilita solo con riferimento a una migliore sicurezza per il sottoinsieme della popolazione interessato, mentre il beneficio significativo in termini di facilità di somministrazione del Tobi Podhaler rispetto al Tobi e l'equivalenza in materia di sicurezza e di efficacia dovevano essere stabiliti con riferimento all'insieme della popolazione target. Di conseguenza, era possibile concludere che, per un sottoinsieme della popolazione target, il Tobramycin VVB presenta maggiore sicurezza rispetto al Tobi Podhaler, dal momento che non provoca gli effetti indesiderati in discussione, affermando nel contempo che il profilo di sicurezza di tali medicinali per l'insieme di detta popolazione è equivalente.

72 Ne consegue che, contrariamente a quanto sostiene la Mylan, non sussiste alcuna contraddizione tra i punti 124 e 132 della sentenza impugnata. Mentre il punto 124 di detta sentenza precisa determinate specificità proprie dell'applicazione dei criteri di valutazione del beneficio significativo di un medicinale, e più in particolare di quello del «sensibile contributo alla cura» che esso apporta, il punto 132 della sentenza medesima illustra, a sua volta, una conclusione specifica relativa alla valutazione della sicurezza di un medicinale simile nel quadro della valutazione della superiorità clinica di quest'ultimo.

73 Per quanto riguarda, in secondo luogo, l'argomento vertente sugli obiettivi del regolamento n. 141/2000, la Mylan sostiene che sarebbe contrario all'obiettivo di tutelare l'interesse dei pazienti considerare un medicinale clinicamente superiore a un medicinale orfano mentre è soltanto il medicinale generico rispetto al quale è stato dimostrato che il medicinale orfano procurava un beneficio significativo. Una siffatta interpretazione sarebbe anche contraria allo scopo perseguito dal regolamento in oggetto che consiste nel creare incentivi agli investimenti nella ricerca e nello sviluppo di medicinali orfani.

74 A questo proposito, occorre rilevare, sotto un primo profilo, che, contrariamente a quanto sostenuto dalla Mylan, è nell'interesse dei pazienti disporre di più opzioni terapeutiche, anche se la seconda opzione è clinicamente superiore solo per una sottocategoria di pazienti. Le deroghe all'esclusiva di mercato prevista all'articolo 8, paragrafo 3, del regolamento n. 141/2000 si collocano esattamente in tale prospettiva senza tuttavia rimettere in discussione l'AIC rilasciata per il medicinale orfano.

75 Nella specie, dalla sentenza impugnata e dalla decisione controversa risulta che il Tobramycin VVB è un medicinale generico del Tobi. È stato parimenti dimostrato che il Tobi Podhaler e il Tobi hanno profili equivalenti ai fini di una valutazione globale della loro efficacia e sicurezza.

Nell'ambito della propria competenza esclusiva il Tribunale ne ha dedotto che ciò si applica anche al Tobramycin VVB. Il beneficio significativo apportato dal Tobi Podhaler riguardava, secondo la sentenza impugnata, la rapidità e la comodità di somministrazione. Per contro, come ha sostanzialmente indicato il Tribunale al punto 137 della sentenza in esame, una parte considerevole della popolazione affetta da fibrosi cistica e sotto trattamento di Tobi Podhaler era colpita da tosse, il che costituiva un rischio di interruzione della terapia. È per questa sottocategoria della popolazione target che la Commissione ha considerato che il Tobramycin VVB presentava una maggiore sicurezza rispetto al Tobi Podhaler, analisi che il Tribunale ha convalidato, senza che ciò possa essere contestato in sede di impugnazione.

76 Sotto un secondo profilo, le deroghe previste all'articolo 8, paragrafo 3, del regolamento n. 141/2000 non possono essere considerate contrarie all'obiettivo di promuovere la ricerca e lo sviluppo di medicinali orfani. Tale disposizione dà al contrario concreta attuazione alla volontà del legislatore dell'Unione di tutelare l'interesse dei pazienti ad avere più opzioni terapeutiche qualora il medicinale generico che gode dell'esclusiva di mercato non possa essere immesso in commercio in quantità sufficiente o qualora esista un medicinale clinicamente superiore, ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), del medesimo regolamento.

77 In terzo luogo, infine, la Mylan non può trarre dal testo dell'articolo 3, paragrafo 3, lettera d), del regolamento n. 847/2000 un argomento per sostenere che la valutazione della nozione di «clinicamente superiore» del medicinale simile debba integrare una valutazione globale di tutti i criteri previsti. L'utilizzo nell'espressione «rispetto ad un medicinale orfano autorizzato» non può essere artificiosamente isolato dal resto del testo della disposizione in esame. Quest'ultima enuncia infatti che per medicinale «clinicamente superiore» si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti. Segue l'elenco dei tre criteri alternativi articolati dalla congiunzione coordinante «oppure». Risulta dunque chiaramente dal testo di detta disposizione che la superiorità clinica di un medicinale non viene determinata tramite una valutazione globale di tutti i criteri previsti, ma che è sufficiente che sia soddisfatto uno solo dei criteri elencati.

78 Dall'insieme delle considerazioni che precedono deriva che il primo motivo deve essere respinto in quanto infondato.

Sul secondo motivo

Argomenti delle parti

79 Con il suo secondo motivo, la Mylan contesta al Tribunale di non aver sufficientemente motivato, ai punti da 137 a 139 della sentenza impugnata, la sua conclusione secondo cui era stata raggiunta la soglia del 10%, utilizzata per valutare l'entità considerevole della popolazione target.

80 La Mylan non contesta il fatto che oltre il 10% dei pazienti che assumono il Tobi Podhaler ha sofferto di tosse, né la circostanza che, per tale motivo, la tosse è stata qualificata come effetto avverso molto comune di tale medicinale. Tuttavia, la Mylan ritiene che il Tribunale si sia basato su una motivazione insufficiente per concludere che, dato che almeno il 10% di tali pazienti aveva sofferto di tosse, il Tobi e il Tobramycin VVB garantivano una maggiore sicurezza e un tasso di

interruzione della terapia più basso rispetto al primo medicinale. Il Tribunale non avrebbe spiegato perché i pazienti colpiti da tosse durante l'assunzione del Tobi Podhaler potevano potenzialmente, tutti o in parte, sviluppare un'intolleranza.

81 Il Tribunale avrebbe omesso di prendere in considerazione fatti più pertinenti e, in particolare, la circostanza che solo il 3,9% dei pazienti avrebbe interrotto la terapia con il Tobi Podhaler a motivo della tosse, il che dimostrerebbe che la percentuale di pazienti che svilupperebbe un'intolleranza dovuta alla tosse sarebbe nettamente inferiore al 10%.

82 Peraltro, il Tobi Podhaler provocherebbe meno effetti avversi gravi globali rispetto al Tobi.

83 La Commissione replica che il secondo motivo deve essere respinto in quanto privo di qualsiasi fondamento. Al pari della Commissione, la VVB contesta la fondatezza di tale motivo.

Giudizio della Corte

84 Occorre ricordare che, secondo una costante giurisprudenza, l'obbligo di motivare le sentenze non impone al Tribunale di fornire una spiegazione che ripercorra esaustivamente e singolarmente tutti i ragionamenti svolti dalle parti nella controversia, e che la motivazione può quindi essere implicita, a condizione di consentire agli interessati di conoscere le ragioni per le quali il Tribunale non ha accolto le loro tesi e alla Corte di disporre degli elementi sufficienti per esercitare il suo controllo (v., in tal senso, sentenza del 4 luglio 2024, Westfälische Drahtindustrie e Pampus Industriebeteiligungen/Commissione, C-70/23 P, EU:C:2024:580, punto 57 e giurisprudenza ivi citata).

85 Nel caso di specie, il Tribunale ha messo in risalto, conformemente alle condizioni richieste da tale costante giurisprudenza, le ragioni che dimostrano la maggiore sicurezza del Tobramycin VVB rispetto al Tobi Podhaler. Infatti, ai punti da 137 a 139 della sentenza impugnata, il Tribunale ha constatato, in primo luogo, che gli studi all'origine della decisione controversa dimostravano che la tosse si manifestava più frequentemente nei pazienti che assumevano il Tobi Podhaler rispetto a quelli in terapia con il Tobi o il Tobramycin VVB, indipendentemente dalla fascia di età considerata. Esso ha inoltre rilevato che il tasso di intolleranza al Tobi Podhaler era superiore a quello che caratterizzava il Tobi o il Tobramycin VVB. In secondo luogo, sempre facendo riferimento a detti studi, il Tribunale ha dichiarato che sussisteva una frazione considerevole della popolazione target che, in considerazione del fatto che la tosse costituiva un effetto avverso «molto comune» del Tobi Podhaler, avrebbe potuto sviluppare, potenzialmente, un'intolleranza che giustificava una terapia alternativa al Tobi Podhaler. Il Tribunale ne ha tratto la conclusione che era sbagliato tenere conto solo del tasso di pazienti che avevano interrotto la terapia con il Tobi Podhaler sulla base dell'incidenza della tosse (vale a dire il 3,9% del totale dei pazienti trattati con tale medicinale) nonostante il tasso di tutti i pazienti potenzialmente intolleranti a tale riguardo sia oltre il 10% di detto totale. Esso ha rilevato che, in ogni caso, il tasso di interruzione era più elevato per il Tobi Podhaler che per il Tobi e il Tobramycin VVB.

86 Quanto all'argomento della Mylan secondo cui solo i pazienti che interrompono la terapia con il Tobi Podhaler dovrebbero essere considerati intolleranti a tale medicinale, è sufficiente rilevare che, ai punti da 137 a 141 della sentenza impugnata, il Tribunale ha dichiarato che un paziente può essere intollerante a detto medicinale se è esposto a effetti indesiderati indotti dalla terapia che potrebbero essere evitati con una terapia alternativa, come emerge dalle relazioni di valutazione sulle quali si è basata la Commissione.

87 Da quanto precede emerge che il Tribunale ha motivato a sufficienza la sua conclusione secondo cui la Commissione, nella decisione controversa, aveva correttamente deciso che il Tobramycin VVB era clinicamente superiore al Tobi Podhaler per una frazione considerevole della popolazione target.

88 Pertanto l'argomento della Mylan vertente su un difetto di motivazione è infondato.

89 Relativamente alla valutazione dei rispettivi effetti avversi del Tobi e del Tobi Podhaler, è opportuno ricordare che, secondo una giurisprudenza costante, conformemente all'articolo 256, paragrafo 1, secondo comma, TFUE e all'articolo 58, primo comma, dello Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea, la competenza della Corte a decidere su un'impugnazione proposta avverso una decisione del Tribunale è limitata ai soli motivi di diritto, ad esclusione di qualsiasi valutazione dei fatti. Il Tribunale è pertanto competente in via esclusiva a valutare gli elementi di prova. La valutazione di tali elementi non costituisce pertanto una questione di diritto, come tale soggetta al controllo della Corte nell'ambito di un'impugnazione, salvo il caso di un loro snaturamento [v., in tal senso, ordinanza del vicepresidente della Corte del 22 febbraio 2022, Fastweb/Commissione, C-649/21 P(I), EU:C:2022:171, punto 27 e giurisprudenza ivi citata].

90 Orbene, con il suo argomento esposto al punto 22 del ricorso di impugnazione, secondo cui il Tribunale non avrebbe tenuto conto dei fatti più pertinenti, la Mylan in sostanza si limita a rimettere in discussione, senza invocare in alcun modo uno snaturamento, la pertinenza degli elementi di prova considerati dal Tribunale per concludere che, per una frazione considerevole della popolazione target, il Tobramycin VVB era clinicamente superiore al Tobi Podhaler. Tale argomento non è quindi ricevibile.

91 Ne consegue che il secondo motivo deve essere respinto in quanto in parte infondato e in parte irricevibile.

92 Alla luce di tutte le considerazioni che precedono, l'impugnazione è respinta *in toto*.

Sulle spese

93 Ai sensi dell'articolo 184, paragrafo 2, del regolamento di procedura, quando l'impugnazione è infondata, la Corte statuisce sulle spese.

94 Ai sensi dell'articolo 138, paragrafo 1, di tale regolamento di procedura, applicabile al procedimento di impugnazione in forza dell'articolo 184, paragrafo 1, di quest'ultimo, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda.

95 Poiché la Mylan è rimasta soccombente, occorre condannarla a farsi carico, oltre delle proprie spese, di quelle sostenute dalla Commissione, dalla VVB e dall'EMA, conformemente alla domanda di queste ultime.

Per questi motivi, la Corte (Ottava Sezione) dichiara e statuisce:

1) L'impugnazione è respinta.

2) La Mylan IRE Healthcare Ltd è condannata alle spese.

Firme