

Brevetti e concorrenza nel settore farmaceutico

Ilaria Passarani

I consumatori hanno il diritto ad avere farmaci sicuri, innovativi e prezzi accessibili. I risultati di una recente inchiesta della Commissione europea dimostrano che la concorrenza tra industrie farmaceutiche non funziona correttamente e che vengono sistematicamente adottate pratiche volte a ritardare l'ingresso nel mercato di farmaci concorrenti, siano essi medicinali innovativi o generici, con costi considerevoli per i sistemi sanitari, i consumatori e i contribuenti.

L'indagine della CE

Il 28 novembre 2008, la Direzione Generale Antitrust della Commissione europea ha pubblicato la relazione preliminare di un'indagine in materia di concorrenza riguardante il settore farmaceutico iniziata nel gennaio 2008 al fine di verificare il corretto funzionamento del settore e studiare i motivi della riduzione del numero di nuovi farmaci sul mercato e del ritardato ingresso dei medicinali generici (cioè medicinali equivalenti ai medicinali originari e il cui brevetto è scaduto).

La relazione fa riferimento a un campione di 219 medicinali, i cui brevetti sarebbero scaduti nel periodo 2000-2007 in 17 Stati membri. Le conclusioni preliminari indicano che vi sono prove del fatto che le imprese che producono e vendono farmaci innovativi (dette anche *originators*) hanno attuato pratiche - e combinazioni di pratiche diverse - volte a ritardare o a ostacolare l'entrata sul mercato di prodotti medicinali concorrenti e a garantire un livello costante di ricavi per i propri farmaci.

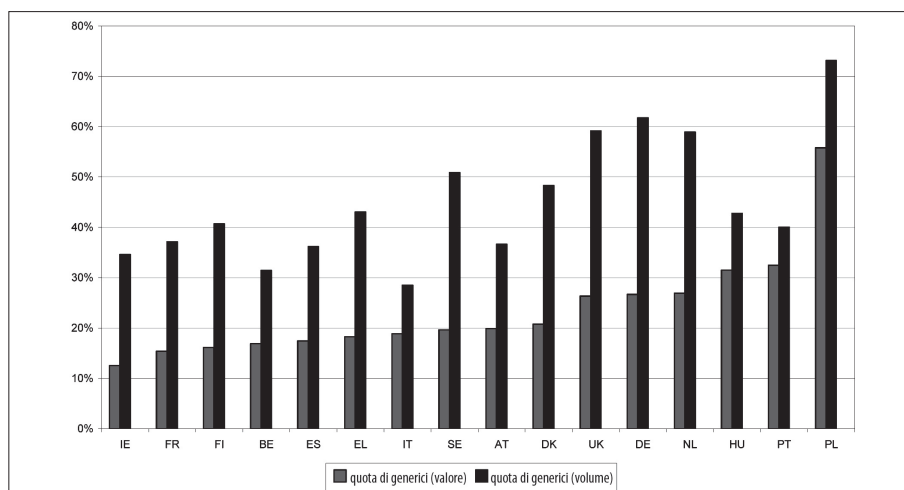
Tali pratiche sono rivolte sia a imprese "innovative" concorrenti sia a quelle che producono generici e comprendono:

- il deposito di molteplici brevetti, brevetti divisionali e strategie difensive;
- l'avvio di controversie contro le aziende produttrici di farmaci generici;
- l'intervento diretto sulle procedure nazionali per l'approvazione dei farmaci generici;
- lo sviluppo di versioni *follow-up* di prodotti, supportati da intense azioni di marketing.

Nei documenti trovati dalla Commissione durante le investigazioni vi sono dichiarazioni da parte dei rappresentati delle industrie coinvolte come: «Stiamo studiando i mezzi per ottenere o acquisire brevetti al solo fine di limitare la libertà di azione dei nostri concorrenti [...]. Nei mercati principali i diritti attinenti a prodotti alternativi concorrenziali vengono mantenuti finché il rischio della comparsa di prodotti concorrenziali non diventi minimo»; «Credo che noi tutti abbiamo discusso su “come ostacolare i produttori generici”. [...] Non si può correre il rischio di brevettare nuove forme di sale troppo tardi, i prodotti generici compaiono sempre più presto. Si tratta di chiedere [...] protezione per i prodotti intermedi-chiave che possono essere utilizzati in più modi. I brevetti relativi a procedimenti non costituiscono un grande ostacolo, ma possono scoraggiare i prodotti generici in caso di processi chimici complessi»; «le questioni di intercambiabilità sono state utilizzate in (numerosi paesi) per limitare l'erosione dovuta ai medicinali generici. [...] Risultato [...] vendite supplementari di 61 milioni rispetto all'attesa erosione dei generici».¹

Le suddette pratiche - che sono analizzate in dettaglio di seguito - non solo ostacolano l'innovazione e l'accesso dei pazienti a medicinali innovativi ma, ritardando l'ingresso dei generici sul mercato, hanno anche conseguenze significative per i bilanci pubblici e per i consumatori.

Fig. 1 – Mercato dei farmaci generici in Europa



Fonte: inchiesta nel settore farmaceutico, Commissione europea, 2008.

Nota: le quote di mercato dei generici in Europa possono differire dai dati di altre fonti, come per esempio BGA, a causa del fatto che la definizione di generici può comprendere diverse categorie di prodotti nei vari paesi (Commissione europea).

Nel campione preso in esame, i livelli medi di prezzo dei medicinali sono calati di quasi il 20% dopo il primo anno successivo all'ingresso sul mercato dei generici, il 25% dopo due anni, con significative differenze da paese a paese

¹ Inchiesta nel settore farmaceutico, Commissione europea, 2008.

e tra medicinali. In rari casi, e solo in alcuni paesi membri, la riduzione dei livelli di prezzo ha raggiunto l'80-90%. Basandosi sul campione, che rappresenta una spesa complessiva di 50 miliardi di euro per il periodo 2000-2007, la Commissione stima che l'ingresso dei generici ha comportato un risparmio pari a 14 miliardi di euro e che si sarebbero potuti risparmiare 3 miliardi di euro in più, circa il 5 % della spesa totale, se non ci fossero stati ritardi all'ingresso dei generici. La diffusione dei generici rispetto al consumo complessivo di farmaci varia considerevolmente da paese a paese, con la percentuale più alta - in termini di valore di mercato - in Polonia (56%), Portogallo e Ungheria (32%) e la più bassa in Irlanda (13%) e Francia (15%).

Strategie anticompetitive: cluster di brevetti

Dal rapporto emerge che, negli ultimi anni, le compagnie *originators* hanno cambiato le proprie strategie in materia di brevetti, al fine di estenderne il campo di applicazione e la durata, ritardando o bloccando l'entrata dei generici. Una delle principali tecniche utilizzate prevede la domanda multipla di brevetti per lo stesso farmaco, con la creazione dei cosiddetti "cluster di brevetti". I cluster

Tab. 1 – Farmaci su prescrizione più venduti (*blockbuster*) nei 27 Stati membri dell'Ue (2007)

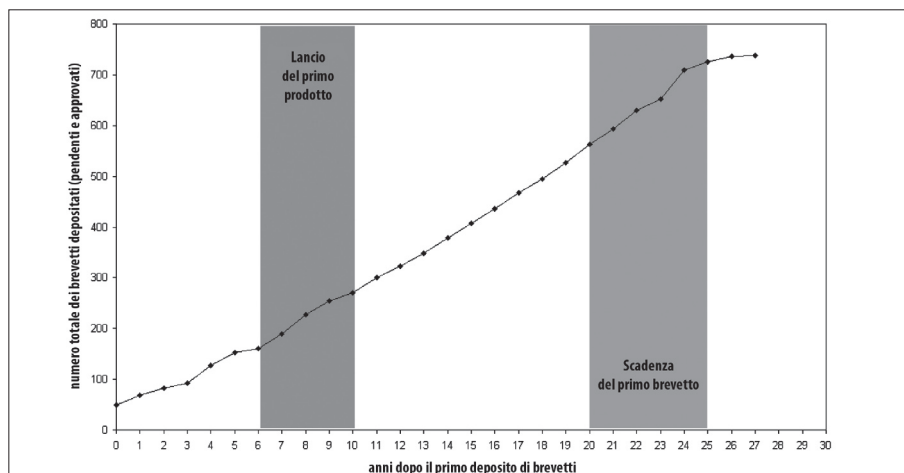
Impresa farmaceutica	Ordine	Nome del prodotto (INN)	Classe terapeutica	Ricavo Ue27 (migliaia di euro)	Ricavo mondiale (migliaia di euro)	Quota del prodotto in rapporto al ricavo mondiale
Pfizer	1	Lipitor (atorvastatin calcium)	Sistema cardiovascolare	1.917,151	9.252,101	30%
Glaxo Smith Kline	2	Seretide/Advair (fluticasone + salmeterol)	Sistema respiratorio	1.795,800	5.108,540	18%
Johnson & Johnson	3	Risperdal (risperidone)	Sistema nervoso	1.737,023	6.232,653	35%
Sanofi-Aventis	4	Clopidogrel (clopidogrel)	Sangue e organi emopoietici	1.620,000	2.424,000	9%
Hoffmann-La Roche	5	Herceptin (trastuzumab)	Antitumorali	1.345,193	2.954,041	13%
Nycomed	6	Pantoprazole (pantoprazole)	Apparato gastrointestinale e metabolismo	1.289,069	1.685,000	55%
Wyeth	7	Enbrel (etanercept)	Antitumorali	1.159,947	1.492,201	13%
Johnson & Johnson	8	Eprex (epoetin alfa)	Sangue e organi emopoietici	1.109,974	1.637,521	9%
Eli Lilly	9	Zyprexa (olanzapine)	Sistema nervoso	1.059,341	3.473,927	27%
Novartis	10	Glivec (imatinib)	Antitumorali	939,194	2.228,470	13%
Total/Average				13.972,692	36.488,454	19%

Fonte: inchiesta nel settore farmaceutico, Commissione europea, 2008.

di brevetti generano incertezza per i produttori di generici sul momento in cui sarà possibile iniziare a produrre il farmaco senza infrangere uno dei tanti brevetti presentati. Nel corso delle investigazioni sono stati trovati fino a 1.300 brevetti per un singolo prodotto, nella maggior parte dei casi per i cosiddetti “*blockbusters*”, ovvero farmaci per i quali i ricavi annuali complessivi superano 1 miliardo di dollari e che costituiscono la maggior parte degli introiti per le compagnie *originators* più grandi. Molti *blockbusters* hanno perso la copertura del brevetto negli ultimi anni e molti la perderanno nel prossimo futuro. Questi elementi hanno determinato incentivi per gli *originators* a cercare di estendere il periodo in cui possono trarre profitto dai *blockbusters*.

Non stupisce, quindi, che per i *blockbusters* il numero di brevetti depositati cresca in modo brusco soprattutto nella fase finale del ciclo di vita del prodotto.

Fig. 2 – Evoluzione del deposito di brevetti per i 20 farmaci più venduti



Fonte: inchiesta nel settore farmaceutico, Commissione europea, 2008.

Un'altra tecnica ampiamente utilizzata sembra essere quella dei brevetti cosiddetti “divisionali”, ovvero strumenti che consentono al depositario di separare una richiesta “madre” iniziale in diverse richieste. L'esame di queste ultime prosegue anche se la richiesta principale è stata ritirata o annullata, creando così incertezza legale per le compagnie dei generici.

A queste si aggiungono anche le cosiddette “strategie difensive” volte a bloccare lo sviluppo di un nuovo farmaco concorrente. In questi casi, le compagnie *originators* non hanno intenzione di usare il brevetto per un nuovo medicinale, ma il solo scopo di evitare che altri inizino a sviluppare un nuovo farmaco in quel preciso ambito non avendo la possibilità di brevettarlo.

Strategie anticompetitive: accordi e contenziosi

L'inchiesta evidenzia che le imprese *originators* hanno concluso numerosi accordi di composizione di controversie con le industrie che producono generici per risolvere questioni legali legate ai brevetti. Tra il 2000 e il 2008 sono stati registrati più di 200 accordi, il 63% dei quali relativi a farmaci “*best-sellers*”, che avevano perso la copertura del brevetto tra il 2000 e il 2007. In circa la metà dei casi, gli accordi hanno posto restrizioni all'ingresso del generico nel mercato e molti di essi hanno previsto la corresponsione di un compenso o in forma di pagamento diretto - le cosiddette “composizioni di rimborso”- o in forma di licenza, o ancora come accordo di distribuzione. Pagamenti diretti sono avvenuti in più di 20 casi per un ammontare complessivo di 200 milioni di euro.

Le imprese *originators* hanno concluso numerosi accordi anche con altri *originators* europei per risolvere controversie riguardanti i brevetti. Nel periodo 2000-2007, con riferimento al campione utilizzato, sono stati stretti 27 accordi, il 67% dei quali riguardanti le licenze, 1.450 accordi in totale, la maggior parte dei quali riguardanti la fase di commercializzazione.

Tra il 2000 e il 2007, le compagnie *originators* e le compagnie che producono generici sono state impegnate in almeno 1.300 contenziosi riguardanti il lancio di prodotti generici, la maggior parte dei quali aperti dalle compagnie *originators*. In totale, in relazione al campione di medicinali di riferimento, sono stati individuati 700 casi, 149 dei quali sono finiti di fronte a un tribunale. La durata dei contenziosi varia molto da Stato a Stato, con una durata media di 2 anni e 8 mesi. Le compagnie che producono generici hanno vinto più del 60% delle cause. Sono stati chiesti provvedimenti cautelari in 225 casi, di cui 112 sono stati accordati con una durata media del provvedimento di 18 mesi. La stima del costo totale dei contenziosi individuati tra il 2000 e il 2007 - 68 medicinali del campione analizzato - supera i 420 milioni di euro.

Contenziosi sono stati registrati anche tra *originators* - 66 in totale - iniziati principalmente dai detentori del brevetto che hanno perso nella maggior parte dei casi portati in giudizio. Nel 64% dei casi la questione è stata risolta attraverso un accordo. A tale proposito è opportuno sottolineare che - sempre in relazione al campione studiato - in ben 1.100 casi nei diversi Stati membri, il brevetto detenuto da una compagnia si sovrappone a quello detenuto da un'altra o a un altro programma di ricerca e sviluppo. Ciò danneggia l'innovazione, in quanto crea il rischio per molte compagnie di vedere bloccate le proprie attività di ricerca dal brevetto depositato da un concorrente per lo stesso tipo di medicinale.

Me-too e valore aggiunto

Ogni anno vengono immessi sul mercato “nuovi” farmaci che di nuovo hanno soltanto il nome. Molto spesso si tratta, infatti, di prodotti sostanzialmente identici a quelli precedenti, che presentano un valore aggiunto limitato o nullo.

Dall'inchiesta della Direzione Generale Antitrust emerge che, per il 40% delle medicine appartenenti al campione studiato, le compagnie *originators* hanno lanciato i cosiddetti “prodotti di seconda generazione o *follow-on medicine*, soprannominate anche *me-too* (vengo anch'io).

In media il lancio è avvenuto un anno e cinque mesi prima della scadenza del brevetto originario. In alcuni casi, il medicinale originario è stato ritirato dal mercato alcuni mesi dopo l'immissione del farmaco di seconda generazione.

Il lancio del prodotto di seconda generazione è studiato attentamente sia da un punto di vista legale, in termini di brevetto, sia sul piano del marketing per convincere i pazienti a utilizzare il nuovo prodotto prima che il generico entri sul mercato.

Sebbene molto discutibili da un punto di vista etico, tali pratiche sono legali, in quanto la normativa in vigore prevede che per ottenere l'autorizzazione alla vendita le aziende non devono provare che il farmaco abbia dei vantaggi rispetto a quelli già in uso per la stessa malattia, ma semplicemente che i benefici che offre sono inferiori ai rischi. Secondo un'inchiesta condotta da Altroconsumo nel 2007, insieme all'Organizzazione Internazionale dei Consumatori (CI), i farmaci più venduti, e soprattutto quelli per combattere il colesterolo e l'ipertensione, sono di solito “*me-too*”.

Si rende, dunque, sempre più urgente un cambiamento dell'attuale legislazione per imporre che nei test clinici i nuovi farmaci siano confrontati con il migliore trattamento sul mercato e non contro un placebo.

Le imprese e le regole: opposizioni e appelli

Il cosiddetto tasso di opposizione - ovvero il numero di opposizioni presentate per ogni 100 brevetti rilasciati - presso l'Ufficio europeo dei brevetti, risulta essere il più alto di tutti i settori. Nei casi considerati dalla Commissione nel corso dell'inchiesta, le aziende produttrici di farmaci generici si sono opposte prevalentemente ai brevetti di seconda generazione, vincendo il 75% delle volte e ottenendo una revoca del brevetto o una limitazione del campo di applicazione. Nonostante i successi, il fatto che per ottenere una decisione finale dell'Ufficio brevetti occorrono più di due anni, penalizza le imprese che producono generici e aumenta l'incertezza legislativa.

Le imprese e le regole: interventi nelle procedure nazionali di autorizzazione e rimborso

Dall'inchiesta emerge che in numerosi casi - molti dei quali relativi a pochi prodotti con margine di ricavi particolarmente elevato - le compagnie che producono farmaci innovativi sono intervenute nelle decisioni delle autorità nazionali per l'autorizzazione e il rimborso dei generici, affermando che questi erano meno sicuri, meno efficaci, di qualità inferiore e che violavano i diritti coperti dal brevetto. Il fatto che queste argomentazioni non fossero sostanziate è dimostrato dal fatto che sono state confermate in giudizio solo nel 2% dei casi. Nel rapporto sono citati anche esempi di vere e proprie campagne denigratorie nei confronti dei generici rivolte a medici e farmacisti, compresi estratti di lettere di avvertimento, insinuazioni riguardo comportamenti illegali delle industrie dei generici, pubblicità su riviste e giornali.

Sulla base del campione analizzato, il ricorso a tali pratiche ha ritardato l'ingresso dei generici di almeno quattro mesi e, come confermato dalle imprese *originators* stesse, ciò ha garantito loro considerevoli guadagni.

Le imprese che producono farmaci innovativi cercano di influenzare anche i canali di vendita dei principi attivi che servono per produrre i medicinali e i canali di distribuzione dei farmaci attraverso la vendita diretta alle farmacie.

Ricerca vs pubblicità

Tra il 2000 e il 2007 le compagnie *originators* esaminate hanno speso globalmente (in Europa e nel resto del mondo) il 17% dei ricavi della vendita di medicinali soggetti a prescrizione in attività di ricerca e sviluppo - di cui solo l'1,5 % per trovare nuove molecole e medicinali e il resto principalmente in test clinici - un terzo in meno di quanto speso in marketing (in base ai dati forniti dalle compagnie, il numero di addetti ad attività di marketing è doppio e in alcuni casi triplo rispetto a quello degli addetti alla ricerca). Considerando che per i farmaci soggetti a prescrizione è vietata la pubblicità al pubblico e che tali percentuali si riferiscono, quindi, unicamente ad attività promozionali dirette a medici e farmacisti, le cifre sembrano irragionevoli. Se, infatti, è indubbio che il settore farmaceutico spende in ricerca e sviluppo più di ogni altro settore e che altre industrie spendono in valore assoluto molto di più in pubblicità, è anche rilevante considerare che i farmaci non sono paragonabili a qualsiasi altro prodotto di consumo, che il medico prescrive un farmaco rispetto a un altro della stessa categoria unicamente sulla base dello stato di salute e delle necessità del paziente e che la prescrizione e, più in generale, il rapporto medico-paziente non possono e non devono essere influenzati da nessuna attività promozionale.

In Europa la pubblicità rivolta ai medici è soggetta a specifiche restrizioni (art. 94 Direttiva 2001/83/EC), ma restando nel contesto di questa inchiesta potrebbe essere utile investigare i rapporti tra le industrie farmaceutiche e la professione medica, soprattutto per quanto riguarda la formazione professionale continuativa, la sponsorizzazione di convegni medici, la distribuzione di campioni gratuiti. A partire dal 1° gennaio 2009, negli Stati Uniti - dove secondo *IHM Health* sono stati spesi, solo nel 2008, ben 19 miliardi di dollari in campioni gratuiti e 6 miliardi di dollari per le attività degli informatori farmaceutici - le più grandi aziende del settore si sono impegnate a rispettare un codice di condotta e a diminuire la spesa in attività promozionali dirette ai medici. In Europa, nel 2005, l'Associazione Europea delle Industrie Farmaceutiche (EFPIA) e il CPME, l'Associazione Europea dei Medici, hanno adottato una dichiarazione congiunta per limitare possibili abusi delle attività promozionali. Dal giugno 2005 al dicembre 2007, solo per le compagnie oggetto di investigazione, sono state riscontrate 629 violazioni di questo codice di condotta.

Conclusioni

Il settore farmaceutico è un settore vitale per la salute dei cittadini ed è anche un settore strategico da un punto di vista economico. Nel 2007 ha registrato un fatturato di 214 miliardi di euro per i soli farmaci soggetti a prescrizione, che si traduce in una spesa media di 430 euro per ogni consumatore europeo. È, quindi, estremamente importante che questo mercato funzioni al meglio per migliorare la salute di tutti, per garantire la sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari e per fornire ai cittadini medicinali innovativi, sicuri e con prezzi accessibili.

L'inchiesta della Direzione Generale Antitrust della Commissione europea, che offre un panorama dettagliato della situazione e molteplici spunti di riflessione, conferma senza alcun dubbio che la concorrenza in questo settore non funziona come dovrebbe, che effettivamente c'è un declino nel numero di farmaci innovativi immessi sul mercato e che l'entrata dei farmaci generici è ritardata rispetto ai tempi in cui dovrebbe avvenire. Ciò che stupisce maggiormente è la complessità delle strategie adottate e l'utilizzo simultaneo di molteplici artifici per ostacolare i concorrenti.

Tale situazione è inaccettabile ed è necessario, dopo gli opportuni accertamenti, punire i comportamenti anti-concorrenziali e accertarsi che le sanzioni imposte siano abbastanza elevate da superare i ricavi derivanti da tali pratiche per assicurare che abbiano un valore deterrente.

Dall'inchiesta emergono numerosi problemi legati al sistema dei brevetti. Basti citare che l'11% delle decisioni finali prese nelle controversie si contraddicono tra loro e i costi totali associati a quelle in materia di brevetti ammontano a 420 milioni di euro.

Il settore farmaceutico è uno dei maggiori utilizzatori del sistema dei brevetti. Il numero di quelli presentati all'Ufficio europeo dei brevetti si è duplicato tra il 2000 e il 2007, ma a tutt'oggi non esiste un brevetto comunitario unico, né un'autorità giudiziaria europea specializzata. L'ufficio europeo dei brevetti gestisce centralmente le richieste. Tuttavia, una volta approvato, il brevetto europeo si traduce in un groviglio di brevetti nazionali sui quali, in caso di controversia, sono chiamati a decidere i tribunali nazionali. Questo comporta dunque, decisioni nazionali divergenti, elevati costi e un notevole dispendio di risorse.

Appare, quindi, evidente la necessità di creare un brevetto comunitario e un'autorità giudiziaria europea per i brevetti, come richiesto da più parti. A ciò dovrebbe aggiungersi una procedura unica di autorizzazione dei medicinali: la procedura centralizzata dell'Agenzia europea del farmaco (EMA) dovrebbe essere estesa a tutti i medicinali, sia quelli innovativi sia quelli generici.

È anche di vitale importanza rafforzare la qualità dei brevetti accolti e rivedere la lista delle proprietà dei medicinali che possono essere brevettate. Basta riflettere sul fatto che la lista delle proprietà brevettabili è passata da 5 a 18 negli anni '90. Sarebbe, infine, utile pubblicare, per esempio sul sito dell'EMA, una lista di tutti i farmaci il cui brevetto è prossimo alla scadenza.

Il sistema dei brevetti stesso conferisce all'industria una posizione dominante che, aggiunta alle peculiarità del settore farmaceutico, sia dal punto di vista della domanda sia dal punto di vista dell'offerta può dare luogo a possibili abusi. È proprio per questo che occorre verificare attentamente il rispetto delle norme sulla concorrenza. Ed è per questo che sarebbe auspicabile estendere l'indagine anche alla catena di distribuzione, inclusi grossisti e farmacisti.

Alla luce dei risultati preliminari dell'inchiesta, e nella speranza che si possa raggiungere un migliore equilibrio tra interessi economici e interessi di salute pubblica, è opportuno ricordare che la protezione dei diritti di proprietà intellettuale dovrebbe contribuire principalmente allo sviluppo dell'innovazione tecnologica e ad aumentare il benessere collettivo.

Riferimenti bibliografici

Commissione europea, Pharmaceutical Sector Inquiry - Preliminary Report, *DG Concorrenza*, novembre 2008.

Convenzione europea dei brevetti EPC 2000, OJ EPO, *Edizione speciale n. 4*, dicembre 2007.

Direttiva 2001/83/EC del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

Singer, N., "No Mug? Drug Makers Cut Out Goodies for Doctors", *The New York Times*, 30 dicembre 2008.