

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA

SCUOLA DI ECONOMIA, MANAGEMENT E STATISTICA

Corso di Laurea in Economia e Diritto

**LA COMPETIZIONE TRA
I FARMACI GENERICI E I BRANDED DRUGS**

Economia della Proprietà Intellettuale

Presentata da:

Ylenia Caruso

Matr. 0000837100

Relatore:

Prof. Vincenzo Denicolò

APPELLO I

ANNO ACCADEMICO 2018/2019

Ai miei genitori

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO 1: Il settore farmaceutico e il Waxman-Hatch Act.....	9
1.1 L'industria farmaceutica: caratteristiche e struttura	9
1.2 Il brevetto: l'importanza nel settore farmaceutico	12
1.3 L'evoluzione della tutela dell'innovazione	14
1.4 L'ingresso del Hatch- Waxman Act: obiettivi e risultati.....	16
1.4.1 Il Patent-Term Restoration	18
1.4.2 L'approvazione generica accelerata.....	21
1.4.3 Effetti e conseguenze dell' Hatch Waxman act.....	24
1.4.4 Gli emendamenti del 2003	27
1.4.4.1 Traguardi e limiti degli emendamenti del 2003.....	32
CAPITOLO 2: La sfida competitiva tra le imprese farmaceutiche.....	35
2.1 L'ingresso di nuovi farmaci (branded) sul mercato: decisioni di lancio e regolamentazione governativa	35
2.1.2 Evidenze empiriche sull'ingresso dei "new drugs"	37
2.2 La penetrazione dei farmaci generici.....	47
2.2.1 Le politiche di incoraggiamento	50
2.2.1.1 Le politiche di incoraggiamento dal lato dell'offerta	52
2.2.1.1 Le politiche di incoraggiamento dal lato della domanda.....	54
2.2.2 La penetrazione generica autorizzata anticipata.....	58
2.3 La competizione fra farmaci generici e "branded drugs"	60
2.3.1 Risultati empirici della sfida competitiva dal 1984 fino al 2009.....	64
2.3.2 Gli effetti sui prezzi dei farmaci generici e branded dopo il 1984.	69

CAPITOLO 3: Trends recenti e strategie ed effetti della competizione tra i farmaci.....	77
3.1 Trends recenti.....	77
3.2 La competizione generica in USA e in Europa a confronto	80
3.3 Strategie di deterrenza all'entrata e innovazione successive	88
3.4 Prospettive future	96
 CONCLUSIONE	105
 Bibliografia.....	111
 <i>Ringraziamenti.....</i>	<i>117</i>

INTRODUZIONE

Questa tesi affronta una tematica di grande interesse per lo sviluppo economico ed il progresso sociale: l'innovazione e la commercializzazione dei prodotti nel settore farmaceutico. L'industria farmaceutica ha un ruolo fondamentale nella società. Sostenere il suo sviluppo e la sua crescita ha un valore non solo sul piano economico ma anche sociale e umanitario. Tuttavia, assicurare questo obiettivo non è semplice ed immediato.

L'interesse primario verso l'argomento sorge dalla necessità di capire quale sia il compromesso più adatto, alla luce della concorrenza che sussiste tra branded drugs e farmaci generici, tra la crescita ed il successo dell'impresa farmaceutica (ora più innovativa) e l'accesso più semplice e immediato sul mercato, nell'interesse dei pazienti che necessitano tali farmaci resi più accessibili.

Il lavoro è suddiviso in tre parti. La prima sezione è dedicata al settore farmaceutico ed al Waxman-Hatch Act (la legge americana che rappresenta la base della regolamentazione del settore). In un primo momento, l'attenzione è posta sulle caratteristiche, sulla struttura e sul contesto competitivo (branded vs generici) del settore, con particolare interesse verso il brevetto, quale forma di tutela dell'innovazione e potenziale strumento di evoluzione di quest'ultima. Dopo un breve excursus sulle sue proprietà, sulle sue modalità di adozione e sulle esperienze concrete in impresa, l'attenzione si sposta verso le disposizioni del Waxman-Hatch Act, con l'intento di fornire una chiara indicazione di quali siano gli obiettivi e i risultati della suddetta disciplina. L'argomento si concentra, in particolare, su due provvedimenti molto importanti contenuti in questa legge e successivamente ripresi dalla legislazione di altri Paesi: il Patent-term restoration e l'approvazione generica accelerata.

Alla fine del primo capitolo vengono preannunciati i problemi ed i limiti riscontrati nella disposizione, rimasti ancora irrisolti, nonostante una serie di emendamenti approvati nel 2003. Tuttavia, si tratta di conclusioni dedotte a livello teorico, senza accennare ad esempi concreti. Per questa ragione nella seconda e nella terza parte, sulla base di una rassegna della letteratura scientifica, vengono esposti degli esempi empirici, specificando il set di dati che gli autori hanno utilizzato, le strategie applicate ed i loro risultati.

La seconda sezione si concentra sulla sfida competitiva fra le imprese innovative che commercializzano farmaci brevettati e quelle imitative che producono farmaci generici. Vengono delineate le decisioni di lancio e di penetrazione prese da queste imprese, e quelle di regolamentazione prese dai Governi.

Se da un lato, le caratteristiche aziendali e di prodotto hanno conseguenze sostanziali sul modello di ingresso di un nuovo farmaco, dall'altro, l'effetto delle normative sui prezzi adottate dai vari Paesi ha una grande influenza sulla diffusione dei prodotti farmaceutici¹.

Successivamente, l'interesse si estende verso le politiche sia dal lato della domanda che dal lato dell'offerta a supporto della concorrenza generica. Inoltre, si illustra brevemente la concorrenza generica autorizzata. La tesi si occupa della concorrenza tra i branded drugs e i farmaci generici, concentrandosi sul periodo temporale 1984-2009. Sono diversi gli indicatori, tra cui la quota di mercato ed il rate of retail prescriptions, che consentono di valutare la velocità di penetrazione di farmaci generici. Si vedrà che l'impatto del Waxman-Hatch Act sul mercato è stato immediato, con effetti già dopo i primi anni dalla data della sua approvazione.

Il trend evolutivo della penetrazione dei farmaci generici è risultato sempre positivo, anche se talvolta il tasso di crescita ha avuto un rendimento di scala decrescente, aumentando dapprima molto velocemente ed in seguito crescendo più moderatamente. Alcuni autori hanno provato a dare una spiegazione a queste dinamiche.

Nella competizione fra farmaci, un elemento di grande importanza è certamente il prezzo. L'ultima parte del secondo capitolo, difatti, si occupa di tale variabile, la cui entità è sicuramente diversa tra i farmaci di marca e quelli generici. La competizione tra le due categorie si gioca, per l'appunto, sul fronte dei prezzi dal momento che, dal punto di vista qualitativo, i due farmaci devono essere equivalenti e possono differire solo nei principi inattivi. La ricerca suggerisce che all'aumentare della concorrenza tra i produttori di farmaci generici, i prezzi si riducono. Invece, non sembra esserci alcun effetto al ribasso sui prezzi dei farmaci di marca a seguito di un aumento della concorrenza fra generici. Piuttosto, sembra che ogni aumento di prezzo, anche minimo, possa essere collegato all'espansione della concorrenza².

¹ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, *Review of Economics and Statistics*, 2003.

² R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, *Journal Economics Manage Strategy*, 1997.

La terza ed ultima parte del lavoro ripercorre la tematica della competizione nel settore farmaceutico, focalizzandosi su un arco temporale più recente, ovvero dal 2009-2014. Nell'ultimo decennio il settore farmaceutico, è stato protagonista di notevoli cambiamenti che hanno condizionato le dinamiche competitive delle imprese. Dopo questa prima analisi, l'attenzione si rivolge verso una prospettiva più ampia, confrontando la competizione generica negli USA e in Europa. Poiché il Waxman-Hatch Act è il nostro punto di partenza, i risultati raccolti sinora hanno riguardato perlopiù il territorio statunitense. Anche se ciascuno Stato ha seguito delle proprie linee governative, dopo l'attuazione del Hatch-Waxman Act, molti Paesi, tra cui il Giappone e gli Stati membri dell'Unione Europea, hanno intrapreso, in parte, le stesse direzioni politiche degli USA. Ad esempio, quasi tutti hanno adottato delle disposizioni sul patent-term restoration provisions molto simili a quelli statunitensi³.

L'analisi evidenzia un cambiamento sui mercati, differente per ciascun Stato, riconducibile alle nuove disposizioni.

Dopo aver fugato ogni possibile dubbio sulla presenza di un mutamento del mercato a livello mondiale, rimane aperta la questione se tale trasformazione possa definirsi migliorativa. La risposta che viene fornita dai risultati sembra essere positiva solo parzialmente. Il susseguirsi di vari episodi, su cui il lavoro si concentra, chiariscono i nostri interrogativi iniziali: sebbene il Waxman-Hatch Act sia uno strumento complessivamente valido, non sempre è stato pienamente efficace. I limiti del Waxman-Hatch Act descritti nel primo capitolo trovano conferma nelle esperienze concrete vissute dai vari Paesi e descritte nei due capitoli seguenti.

Chiaramente, non trattandosi di limiti connaturati, questi possono essere superabili attraverso la corretta politica di regolamentazione del settore. Tuttavia, l'obiettivo promosso da tale disposizione non è semplice da conseguire ed è per questo che la questione è rimasta ancora irrisolta.

Gli obiettivi della disposizione sono stati conseguiti solo in parte e talvolta in modo contrastante. La concorrenza generica è aumentata, ma non sempre ha raggiunto il livello desiderato; al medesimo tempo, il patent-term non ha incentivato al punto giusto l'innovazione. Gli ostacoli sono ancora tanti. Per questa ragione, l'analisi continua con un esame della strategia di entry deterrence, ovvero delle strategie che le imprese

³ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017.

assumono per proteggersi dalla concorrenza futura, dall'innovazione sequenziale e dalla possibilità che quest'ultima venga compromessa dalla concorrenza generica.

Infine, dopo aver appurato la presenza di limiti nella disciplina, il lavoro espone delle proposte di policies fatte da alcuni autori per migliorare la situazione, individuando soluzioni percorribili da ogni Paese per superare questi ostacoli.

Sulla base di tali suggerimenti, si cercherà di dare spazio anche a osservazioni personali sul fenomeno, soprattutto sulla tematica principale che ha suscitato il mio interesse per questa tesi.

La tesi si conclude con uno sguardo verso le prospettive future, lasciando spazio ai lettori per poter formare una propria opinione personale sull'argomento.

CAPITOLO 1

IL SETTORE FARMACEUTICO E IL WAXMAN-HATCH ACT

1.1 L'industria farmaceutica: caratteristiche e struttura

L'industria farmaceutica è il settore economico che svolge le attività di ricerca, produzione e commercializzazione dei farmaci per uso sia umano che veterinario. Queste funzioni si distinguono da qualsiasi altra attività produttiva per diverse ragioni. In primo luogo, l'industria farmaceutica è sottoposta a forti rischi d'impresa connessi al suo core business (ricerca e sviluppo); in secondo luogo, le aziende farmaceutiche possono godere di margini di profitti notevoli; in terzo luogo, il settore farmaceutico ha una struttura organizzativa e di mercato molto frammentata e complessa.

Sotto l'aspetto organizzativo, la struttura si poggia su tre funzioni basilari: la ricerca, la produzione e il marketing. La ricerca è l'attività che promuove la scoperta, lo sviluppo e l'introduzione di nuove sostanze e nuove formulazioni farmaceutiche. La produzione è l'insieme delle operazioni attraverso cui si realizzano le formulazioni farmaceutiche, adottando degli stabilimenti adeguati e impiegando del personale tecnico-scientifico qualificato. Il marketing è l'insieme dei metodi utilizzati per collocare i farmaci in un dato mercato per ottenere il massimo profitto e vengono determinati sulla base di fattori economici quali il produttore, il grossista, il farmacista, il medico, il paziente e talvolta lo stato.

Dal punto di vista del mercato, la struttura mostra delle particolarità sia dal lato della domanda che dal lato dell'offerta. Nei mercati tradizionali, per fornire le informazioni necessarie ai consumatori e ai produttori per effettuare scelte ottimizzanti rispetto ai loro rispettivi obiettivi, la struttura si basa sul meccanismo dei prezzi. Nel mercato dei prodotti farmaceutici questo strumento non è abbastanza.

Dal lato della domanda, i pazienti sono gli utilizzatori del farmaco. A differenza degli altri settori, in quello farmaceutico è probabile che i pazienti per procedere all'acquisto abbiano bisogno di un'autorizzazione da parte di un medico attraverso la prescrizione medica. A causa della complessità delle prestazioni, i pazienti non sono capaci di dare autonomamente una valutazione sull'utilità che possono trarre da uno specifico trattamento farmacologico; il sistema delle prescrizioni, tipico dell'industria

farmaceutica, evidenza, pertanto, che i pazienti non sono in grado da soli di fare scelte razionali sul proprio benessere ed è necessario che siano i medici ad intervenire in merito a ciò. Questo accade perché non possiedono tutte le informazioni opportune e sono costretti a rivolgersi ad una figura professionale.

Quindi, sebbene le scelte di consumo dipendano dalle necessità del consumatore, queste vengono indirizzate e influenzate dalle preferenze dei singoli specialisti. Inoltre, le decisioni di consumo vengono condizionate anche dalle politiche assicurative pubbliche o private, come quelle connesse alla rimborsabilità totale o parziale del farmaco. I pazienti preferiranno acquistare farmaci provvisti di rimborso, soprattutto di quello totale.

Dal punto di vista microeconomico, il fenomeno del rimborso genera un divario fra le funzioni di domanda, provocando un calo della loro elasticità e ad un aumento di vendita dei prodotti rimborsabili. L'effetto finale per il consumatore è non avere alcun incentivo economico a confrontare il costo marginale complessivo del suo consumo con il beneficio marginale che dallo stesso consumo deriva. In sintesi, nel settore farmaceutico colui che sceglie, acquista e finanzia il farmaco non è un soggetto unico come nei mercati tradizionali. Ed è proprio questo l'aspetto principale che differenzia le dinamiche e gli equilibri del mercato farmaceutico rispetto a quelli tradizionali.

Dal lato dell'offerta, le aziende farmaceutiche sono i produttori del farmaco mentre le farmacie al dettaglio, le istituzioni sanitarie e i grossisti sono i distributori del prodotto farmaceutico. Anche in questo caso, per mancanza di confronto al margine tra benefici e costi, l'interazione tra consumatori e produttori è diversa da quella dei settori tradizionali e l'offerta di farmaci, infatti, presenta vischiosità (che provoca un'aggiustamento dei prezzi più graduale e poco immediato) e un elevato potere di mercato. Quest'ultimo aspetto, a partire dagli anni '80 - '90, si è fortificato notevolmente grazie alla crescente multinazionalità dei principali produttori farmaceutici connessa alle frequenti fusioni.⁴ Una delle cause principali che spinge verso questo tipo di operazioni è l'interesse mostrato dalle aziende nei confronti dei produttori di farmaci, con lo scopo di unire i rispettivi portafogli di progetti di ricerca e sviluppo, producendo la cross-fertilization del know-how di specializzazione e la copertura del rischio. Attualmente, le multinazionali presenti in tutto il mondo sono

⁴ F. M. Scherer, *The pharmaceutical industry*, Chapter 25 in *Handbook of Health Economics*, 2000, vol. 1, p. 1304;

numerose, ma solo alcune di esse si occupano di ricerca e introducono nuovi farmaci sul mercato. Quelle dominanti sono più o meno quaranta e la maggior parte di queste è di origine statunitense. Il mercato USA, infatti, raccoglie all'incirca 97 miliardi di dollari di entrate all'anno, mentre quello Europeo e quello Giapponese ricevono più o meno \$ 51 miliardi.⁵ Circa un quarto dei farmaci diffusi nel mondo provengono dagli USA. Anche il Giappone registra un livello elevato di produzione e innovazione ma dimostra di avere delle difficoltà a penetrare nei mercati esteri, probabilmente a causa della grande estensione del suo mercato. Infatti, quando i mercati sono più ristretti, come in Danimarca, in Svizzera e nei Paesi Bassi, è possibile diffondere i farmaci nei paesi esteri più facilmente perché questi tendono a specializzarsi in alcune categorie terapeutiche molto specifiche che riducono il livello di competizione e aumentano la concentrazione. Inoltre, le caratteristiche distintive di ciascun mercato influiscono su questi trend e la regolamentazione è considerata come la dimensione più rilevante. Laddove è presente una regolamentazione per l'accesso al mercato rigorosa, insieme ad una regolamentazione dei prezzi ridotta, (come avviene negli Stati Uniti e nel Regno Unito), le industrie nazionali sono concentrate e possono diffondere i propri prodotti più facilmente nei mercati stranieri. In molte nazioni sono state applicate forme limitative all'entrata di prodotti farmaceutici e sui prezzi applicabili sugli stessi; ogni paese ha un'agenzia o un ministero che si occupa della valutazione del mercato farmaceutico, ciascuno con i propri standard di sicurezza ed efficacia e con le proprie tempistiche di valutazione. Secondo Scherer⁶ è opportuno che sia l'agenzia di regolamentazione a decidere in merito alla possibilità di usare nuovi farmaci perché altrimenti i produttori potrebbero essere indotti a fare dei test clinici poco precisi, tali da non poter assicurare se un farmaco sia superiore alle alternative già esistenti e con la conseguente diffusione di informazioni sbagliate che possono comportare un fallimento di mercato. Inoltre, alcuni Stati richiedono prove di economicità alle imprese e propongono, attraverso le agenzie o il ministero preposto, differenti modalità di finanziamento, così come differenti modelli di efficienza burocratica. Tuttavia, i vari governi stanno cercando di armonizzare la regolamentazione, soprattutto all'interno dell'Unione europea.

⁵ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p. 3;

⁶ F. M. Scherer, *The pharmaceutical industry*, Chapter 25 in Handbook of Health Economics, 2000, vol. 1, p. 1310.

Tutte le caratteristiche sinora illustrate, riguardanti la struttura di mercato dal lato della domanda e dal lato dell'offerta, interagiscono fra di loro al fine di sostenere prezzi notevolmente superiori ai costi di produzione del farmaco. Il costo medio delle sperimentazioni cliniche è elevato a causa del numero dei test clinici richiesti e del tempo impiegato per eseguirli. Questo fattore potrebbe scoraggiare l'attività innovativa da parte delle imprese farmaceutiche. Una delle sfide principali per questo settore è mantenere alti i livelli innovatività operando con efficienza.

1.2 Il brevetto: l'importanza nel settore farmaceutico

Al noto scenario della proprietà intellettuale appartiene il brevetto. Così come la maggior parte dei diritti attinenti alla categoria della proprietà intellettuale, il brevetto ha un'importante funzione economica: proteggere l'innovazione, nonché la nuova conoscenza. Creare innovazione, infatti, richiede un impiego di risorse ingenti da cui si attende una remunerazione soddisfacente, per cui è necessario proteggere l'investimento per poter realmente promuovere nuova conoscenza. La registrazione di un brevetto è indispensabile per chi sceglie di investire in innovazione, in quanto questo garantisce il diritto di esclusiva per l'utilizzo del prodotto, impedendo ai competitors di appropriarsi dei risultati del pioniere. Per l'appunto, l'Ufficio brevetti chiarisce che "Il brevetto è il titolo che consente a chi ha realizzato un'invenzione di poterla produrre e commercializzare in esclusiva nello stato in cui il brevetto è stato richiesto". L'oggetto di tutela, quindi, è la tecnologia, derivante da nuove scoperte. L'importanza dei brevetti viene giustificata dal fatto che, grazie al diritto di esclusiva, si incentiva la produzione di prodotti innovativi che saranno di pubblico dominio solo dopo lo scadere del brevetto. Ecco perché i brevetti, insieme alle altre forme di tutela della proprietà intellettuale, sono essenziali per stimolare l'innovazione anche nei prodotti farmaceutici.⁷ Nonostante l'interesse etico-morale di natura altruistica, il profitto è senza dubbio il motivo principale che sollecita i produttori a investire somme ingenti di denaro nella ricerca di nuovi farmaci.⁸ Quanto più la ricerca si avvicina alla scoperta di prodotti altamente

⁷ H. G. Grabowski, J. A. DiMasi, G. Long, *The roles Of Patents And Research And Development Incentives In Biopharmaceutical Innovation*, Health affairs, 201, pp. 302-303;

⁸ F. M. Scherer, *The pharmaceutical industry*, Chapter 25 in Handbook of Health Economics, 2000, vol. 1, pp. 1317- 1318.

competitivi e indispensabili, tanto più forte è l'interesse dei produttori che sanno di poter ricevere enormi profitti.

Infatti, dai vari surveys predisposti dai responsabili della ricerca e dello sviluppo di diverse imprese, è emerso che, per la maggior parte di queste, il fattore determinante per ottenere grossi profitti dalle proprie innovazioni è proprio il brevetto, superando di gran lunga altre variabili, tra cui il vantaggio di primeggiare sul mercato, praticare maggiori sforzi di vendita e di assistenza, tutelare la segretezza e la complessità dei processi produttivi. Gli imitatori saranno costretti a duplicare la maggior parte o l'intera ricerca e sviluppo per competere con l'innovazione originale. Ciò genera diversi benefici per il produttore originario: vantaggio del pioniere, capacità di fidelizzare la marca, lasso temporale utile per continuare la ricerca e lo sviluppo. Se, invece, non è presente un sistema brevettuale (o altre forme di tutela), gli imitatori si appropriano facilmente dell'innovazione, investendo somme minori ed erodendo i profitti dell'innovatore originario.

Nel caso del settore farmaceutico, l'oggetto di tutela è costituito da una molecola chimica ben identificata, in presenza della quale non è consentito commercializzare delle varianti sostitutive prima di averle sottoposte ad una nuova serie di test clinici eseguiti da istituti ad hoc, come la FDA (Food and Drug Administration) cioè l'ente governativo statunitense adibito alla regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici nel territorio. I brevetti devono assicurare che i vantaggi a lungo termine (come la continua innovazione da parte dei precursori o dei produttori di farmaci di marca), siano superiori agli svantaggi a breve termine della concorrenza (ossia dei costi imitativi connessi all'esclusiva di mercato). L'attività di R&S, infatti, si protrae per molti anni, spesso più di dieci; la probabilità di insuccesso e la presenza di costi elevati implicano che le imprese concentrino l'attività di ricerca e sviluppo sui prodotti che ritengono che possano essere maggiormente graditi sul mercato, in modo tale da ottenere flussi di cassa in grado di remunerare l'investimento che i produttori hanno sostenuto.⁹ Allo scadere del brevetto, i concorrenti possono vendere equivalenti generici a fronte di un investimento più esiguo e con alta probabilità di successo. Chiaramente, senza la presenza del brevetto, nessuna impresa deciderà di avviare dei programmi di innovazione per introdurre nuovi farmaci sul mercato.

⁹ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, p. 1306-1308.

Sebbene i brevetti conferiscano il diritto di esclusiva in capo al proprietario, questi non possono in alcun modo garantirgli che la domanda di mercato si rivolga al proprio prodotto, in quanto ciascuna impresa dovrà confrontarsi con la concorrenza di farmaci non-identici che curano le stesse malattie e che non ledono la sfera di protezione tutelata dal brevetto. Inoltre, occorre precisare che, in fase di crescita dell'organizzazione, il valore delle imprese farmaceutiche dipende dalle tecnologie proprietarie e dai farmaci già lanciati sul mercato, dai cui risultati reddituali dipendono le possibilità di finanziamento di nuovi progetti e le opportunità di partnership con altri player. In questo senso, un ruolo di primo piano è giocato dalle università che svolgono studi biomedici di base, grazie al sostegno di borse di ricerca come quelle provenienti dal National Institutes of Health (NIH) e dalla National Science Foundation (NSF).

1.3 L'evoluzione della tutela dell'innovazione

Nonostante l'importanza riconosciuta al brevetto, per parecchio tempo si è assistito ad un sistema imperfetto, nel quale non era chiaro quale fosse il termine di protezione effettivo e se lo stesso potesse variare. La durata effettiva di un brevetto su sei veniva erosa da lunghi periodi di revisioni normative. Questo scenario ha caratterizzato il sistema brevettuale, in ambito farmaceutico, per circa trent'anni. La questione risale agli '30 quando negli USA nacque l'esigenza di migliorare la regolamentazione dei beni di consumo, tra i quali figurano anche i farmaci. Il 25 Giugno 1938, il Congresso degli USA ha approvato il "Food, Drug, and Cosmetic Act" (FDCA).¹⁰ Si tratta di un complesso di leggi che autorizzano la Food and Drug Administration (nel prosieguo FDA) a controllare la sicurezza di cibi, medicine e dispositivi cosmetici attraverso diversi requisiti, come, ad esempio, la richiesta di particolari etichettature, di pubblicità, di standard alimentari e di controlli su sostanze potenzialmente nocive. La finalità dell'atto era la tutela dei consumatori. Per i produttori di farmaci di marca è stato previsto che quando formulavano una NDA (New Drug Application), cioè la richiesta di approvazione di un nuovo farmaco, dovevano dimostrare la sicurezza dei loro prodotti prima che questi venissero immessi sul mercato. La commercializzazione di un nuovo farmaco, quindi, dipendeva dall'approvazione da parte dell'ente governativo statunitense che veniva rilasciata nel momento in cui l'azienda si sottoponeva a dei test

¹⁰ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, p. 1306;

specifici ed a delle analisi sul nuovo farmaco che accertassero la sicurezza, la farmacologia e la tossicologia del nuovo prodotto. Al termine di queste indagini, se si otteneva l'approvazione, l'azienda poteva commercializzare il suo nuovo farmaco.¹¹ La formulazione di una NDA, pertanto, era un processo dispendioso in termini sia di tempo che di denaro. Le novità del FDCA hanno provocato il ridimensionamento della vita effettiva del brevetto rispetto al termine legale per i nuovi prodotti farmaceutici, in quanto occorreva attendere numerosi anni prima di ottenere l'approvazione della FDA (talvolta superiore a dieci anni). Successivamente furono approvati altri emendamenti in materia di farmaci con il risultato di rendere la disciplina ancora più farraginoso.

Nel 1962 fu introdotto la Drug Efficacy Amendment (DEA) o emendamento di Kefauver Harri che impose alle aziende di dimostrare l'efficacia dei loro prodotti prima della vendita ed estese la validità del provvedimento anche ai produttori di farmaci generici, ossia nei confronti dei produttori di farmaci "bioequivalenti" rispetto a quelli branded. Questo comportò che i produttori di generici effettuassero delle proprie sperimentazioni cliniche, non potendo fare affidamento sulle prove di sicurezza ed efficacia già presentate dalle aziende precursori. Fino a quando il prodotto farmaceutico originario era coperto da brevetto, i produttori di farmaci generici non avrebbero potuto eseguire dei test sui loro prodotti equivalenti con l'intento di ottenere l'approvazione della FDA, poiché era considerato illecito¹². Infatti, il test, con il perseguimento di uno scopo di natura commerciale, rappresentava un atto di violazione e non un uso sperimentale. Di conseguenza, era necessario attendere che il brevetto scadesse prima di poter iniziare l'iter di sviluppo e di approvazione del farmaco generico. Questa disposizione, indubbiamente, avvantaggiava le imprese pioniere che videro allungarsi i loro termini di brevetto, potendo ancora sfruttare la loro invenzione durante il periodo in cui i produttori generici effettuavano i test e ne attendevano l'approvazione. Ma al tempo stesso, l'elevato livello di spesa, indispensabile per eseguire i test, ha generato uno sconforto fra i produttori di generici tanto che, prima dell'ingresso dell'Hatch-Waxman Act, la FDA ha stimato la presenza di 150 farmaci di marca sul mercato con brevetti già scaduti ma senza alcun corrispondente generico. A questo punto, fu evidente

¹¹ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 174.

¹² H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 195;

che la FDA stava acquisendo maggiori responsabilità, ricoprendo un ruolo nuovo: prevenire i danni piuttosto che curarli.¹³

In sintesi, tutti i farmaci, a partire dal 1938, devono garantire elevati standard di sicurezza ed efficacia per essere venduti negli Stati Uniti. Se, da un lato, la DEA ha aumentato il livello di EPT (Effective Patent Term) per i marchi, dall'altro, questa ha ridotto la presenza di concorrenti generici. Dopo il suo ingresso, infatti, nel 1983, il 90% dei farmaci non brevettati e approvati prima del 1962 ha affrontato la concorrenza generica, mentre solo il 35% dei farmaci non brevettati e approvati dopo il 1962 ha dovuto confrontarsi con la concorrenza generica. L'effetto dei requisiti normativi prescritti per l'ingresso di prodotti generici nei mercati farmaceutici fu negativo e, nel frattempo, il Congresso prese atto che la presenza di equivalenti generici consentiva ai consumatori americani di risparmiare centinaia di milioni di dollari.

I due regolamenti, FDCA e DEA, hanno causato un aumento dei costi di ricerca e sviluppo, fasi di preparazione più lunghe e durata dei brevetti più breve. Considerando anche l'effetto di riduzione dell'EPT e la limitazione della concorrenza generica, è sorta spontaneamente la richiesta di effettuare un cambiamento tempestivo. È in questo contesto che si inserisce l'Hatch-Waxman Act nel 1984 con due grandi novità di compromesso: l'istituzione del "patent-term restoration" e l'approvazione generica accelerata.

1.4 L'ingresso del Waxman-Hatch Act: obiettivi e risultati

Il 24 settembre del 1984, il presidente americano R. Reagan approvò la Drug Price Competition ed il Patent Term Restoration Act, promosso dal rappresentante della California Henry Waxman e dal senatore Orrin Hatch dello Utah.

La prima parte del provvedimento mira a facilitare l'ingresso dei concorrenti generici al termine del brevetto. Questo, infatti, stabilisce che per l'ingresso dei farmaci generici, occorre presentare esclusivamente una "Richiesta per nuovi farmaci abbreviata" (ANDA)¹⁴, con cui è necessario solo dimostrare che il farmaco sia bioequivalente rispetto all'originario, con costi burocratici moderati.

¹³ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p.6;

¹⁴ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 195.

La seconda parte, invece, rappresenta la prima disposizione di legge, dopo il 1861, dedicata al cambiamento dei termini dei brevetti delle società farmaceutiche research-based negli Stati Uniti. Questo prevede il ripristino di una parte della vita dei brevetti che era stata persa con il precedente processo normativo di vendita dei nuovi farmaci, grazie alla proroga dell'effettiva vita brevettuale di quei prodotti innovativi la cui durata era stata precedentemente abbreviata. Per sanare questa carenza, il Congresso ha introdotto il patent-term restoration.¹⁵

Già dal titolo delle due disposizioni trapela l'obiettivo finale: trovare un compromesso che sposi gli interessi contrastanti delle aziende innovatrici con quelli delle società generiche. La legge Hatch-Waxman, infatti, ha cercato di porre rimedio alle continue polemiche sulle politiche e sulle procedure che la FDA aveva assunto per la regolazione della commercializzazione dei farmaci. Soddisfacendo entrambe le parti, da un lato le case farmaceutiche di marca avrebbero continuato ad investire nella ricerca e nello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici (garantendo l'innovatività), dall'altro i concorrenti generici avrebbero potuto entrare sul mercato applicando prezzi più bassi (a beneficio dei consumatori).¹⁶ L'Hatch-Waxman Act, pertanto, garantisce che siano rispettati gli standard di qualità del farmaco generico ma, al contempo, è in grado di semplificare il processo di approvazione generica, eliminare i doppi costi di ricerca provenienti dalle sperimentazioni cliniche e favorire la disponibilità di farmaci a prezzi accessibili per i consumatori.¹⁷

Inoltre, si è introdotto il meccanismo "dell'eccezione di uso sperimentale" che consente al produttore di generici di ricevere una fornitura di un farmaco pioniere, ancora coperto da brevetto, al fine di eseguire test e ricerche cliniche. Ciò è permesso laddove lo scopo è presentare una richiesta alla FDA per l'approvazione di un generico, esonerandolo da qualsiasi forma di responsabilità per violazione del brevetto.

La Drug Price Competition ed il Patent Term Restoration Act del 1984, pertanto, è considerato come la forma di legislazione più importante per l'industria farmaceutica dopo gli emendamenti Kefauver del 1962, proprio perché, grazie a questa, sono stati eliminati i test duplicativi, si è semplificato l'ingresso di concorrenti generici ed è stata

¹⁵ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 9;

¹⁶ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 7-8;

¹⁷ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 176.

ampliata la protezione dei brevetti per l'ingresso di nuovi prodotti. La modifica ha riguardato con esattezza la sezione della FD&C Act (relativa all'approvazione di nuovi farmaci) a cui è stata unita la sezione attinente al processo di approvazione ANDA per i farmaci generici che impone alla FDA la pubblicazione di un elenco, disponibile a tutti, conosciuto con il nome di "Orange Book". Questo elenco racchiude tutte le NDA approvate e le rispettive informazioni sulle caratteristiche dei farmaci e dei brevetti che sono stati riconosciuti. La FDA ha il compito di aggiornare questo elenco ogni trenta giorni. Inoltre, impone a tutti i richiedenti ANDA di effettuare una certificazione ad hoc per ciascun brevetto che rivendica il farmaco che si intende imitare. Queste certificazioni sono di quattro tipi e sono comunemente definite come certificazioni di paragrafo I, II, III e IV.

1.4.1 Il Patent-Term Restoration

Come già detto in precedenza, la sezione del patent-term restoration si occupa della proroga dei termini brevettuali. Il processo di prolungamento della vita del brevetto si avvia quando viene scoperto un nuovo prodotto farmaceutico, un nuovo metodo di utilizzo o un nuovo processo (vedi figura 1).¹⁸ La prima fase di development è lo "screening" che consente ai produttori dei farmaci branded di selezionare i nuovi prodotti che suscitano interesse e che, pertanto, ritengono conveniente sottoporre ad ulteriori test.

Lo step successivo riguarda l'esecuzione dei "pre-clinical trials", cioè lo svolgimento degli studi preclinici. Se l'esito è positivo, la FDA propone una "domanda di ricerca di nuovi farmaci" (Investigational New Drug Application, IND), dando avvio alle prove cliniche umane. Una volta depositata l'IND inizia la fase del test vero e proprio, all'interno del quale occorre dimostrare l'efficienza e la sicurezza del farmaco.

Al termine di questa fase segue quella dell'approvazione, il cui inizio coincide con il deposito di una "nuova domanda di approvazione del farmaco" (New Drug Application, NDA) alla FDA, alla quale compete il dovere di valutare i dati di sicurezza ed efficacia ricevuti dalla fase di test e, infine, scegliere se permettere la commercializzazione o meno del nuovo farmaco. La FDA si riserva la possibilità di richiedere ulteriori test,

¹⁸ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, p. 1308;

qualora ritenesse inadeguati quelli svolti in precedenza. Tale fase termina con l'approvazione della FDA, cioè con il consenso di vendita del nuovo prodotto.

Entro sessanta giorni dall'approvazione, il titolare del brevetto NDA deposita una domanda all'Ufficio Brevetti, in mancanza della quale non potrà ottenere il rinnovo dello stesso. Successivamente, la FDA determinerà e pubblicherà la data di deposito sia dell'IND che del NDA, la data di approvazione della FDA ed il Periodo di Revisione Regolamentare nel Registro Federale. Tuttavia, occorre precisare che ciascun brevetto può richiedere domanda di "proroga" una sola volta per ogni prodotto. Questo significa che, anche se esistono più brevetti su uno stesso nuovo prodotto, il pioniere può prorogarne solo uno al fine di evitare abusi di questo strumento che comporterebbero ritardi inutili e svantaggiosi per la ricerca. Per questo, l'Hatch-Waxman ha disposto, da un lato, di limitare la possibilità di proroga del termine del brevetto e, dall'altro, di dare degli incentivi ai pionieri per ridurre i termini di approvazione della FDA. Le disposizioni che concernano queste misure¹⁹ prevedono un'estensione della durata del brevetto ricavata dalla somma del nuovo tempo di revisione della domanda di farmaci (previsto dalla FDA) e la metà della durata del test clinico. Questa estensione del periodo del brevetto è sottoposta a quattro limitazioni. Innanzitutto, lo statuto determina il periodo di revisione della regolamentazione; successivamente limita l'estensione del brevetto e stabilisce la sua durata effettiva massima; infine, ammette una riduzione del periodo di revisione regolamentare qualora il richiedente della NDA non abbia agito con la "due diligence" richiesta.

L'obiettivo è compensare il tempo che l'impresa ha impiegato per le sperimentazioni cliniche umane sul farmaco (prima di ottenere l'approvazione dalla FDA) e per il periodo in cui la NDA viene revisionata dalla FDA.²⁰

Si possono distinguere tre fasi utili per calcolare la proroga del brevetto:

1. il calcolo del prolungamento del termine del brevetto adeguato, determinato sulla base di elementi evidenziati dalla FDA e dal processo di approvazione del brevetto (PTER);
2. l'applicazione dei limiti di prolungamento per un massimo di due, tre o cinque anni (Capped PTER); Nello specifico, se i farmaci sono in fase di test clinici, l'estensione

¹⁹ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 195.

²⁰ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2014, p. 2;

massima è di 2 anni; se si tratta di qualsiasi nuovo farmaco l'estensione è di 5 anni ma non è possibile avere alcun ANDA (Abbreviated New Drug Application) durante il primo quinquennio di vita del prodotto.

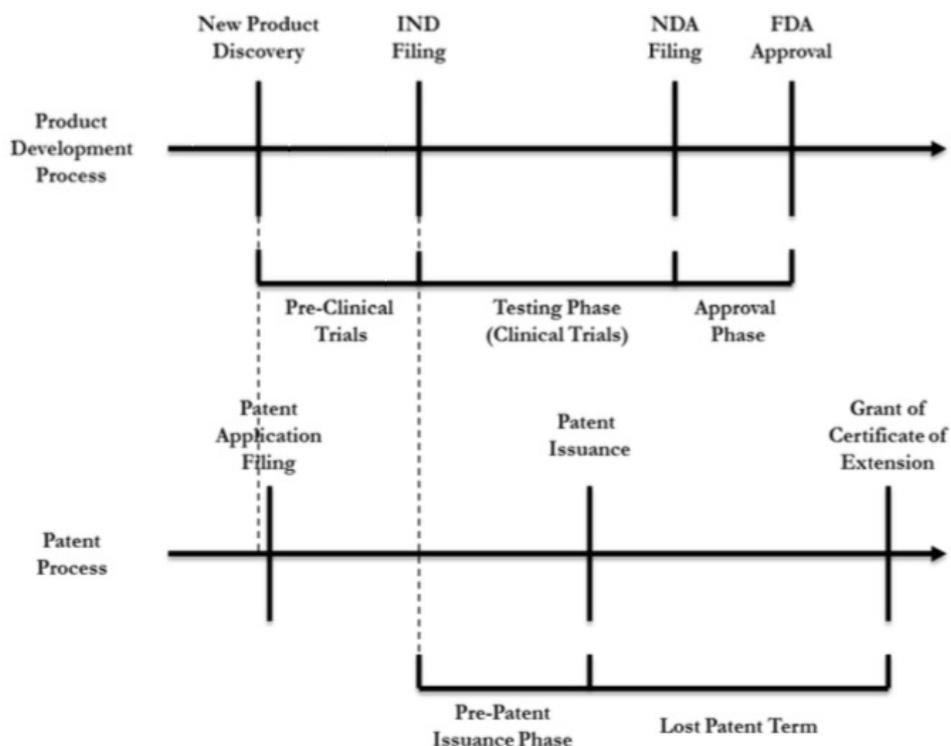
3. l'applicazione del limite massimale di quattordici anni (EPTWR)²¹ per il restante termine del brevetto dopo l'approvazione della FDA, inclusa la proroga ottenuta.

L'Hatch- Waxman ha, dunque, incentivato l'innovazione per i produttori di farmaci di marca, aumentando la vita dei brevetti tramite uno specifico approccio di formula. Da una simulazione effettuata da H. Grabowski e J. Vernon²² sui livelli di protezione concessi dalla legge ai nuovi farmaci è emerso che vi è una notevole variazione nel campione fra i farmaci con estensione pari a zero e quelli con estensione massima di 5. Il valore di protezione aggiunto, ogni anno, oscilla da 2,2 anni per quelli introdotti nel 1978 a 4,2 anni per quelli introdotti dopo il 1980. È opportuno evidenziare la distinzione tra il patent-term restoration dell'Hatch-Waxman e l'adeguamento del termine di brevetto. Quest'ultimo si riferisce a qualsiasi forma di estensione della durata del brevetto volta a compensare i ritardi legati all'azione penale presso l'USPTO (l'organismo amministrativo che si occupa del rilascio di brevetti e dei depositi di marchi negli Stati Uniti d'America), quali i ricorsi vinti da colui che ha richiesto il brevetto. Oltre al patent-term restoration, i farmaci di marca sono tutelati anche dalla clausola di esclusività dei dati dell'Hatch-Waxman che proibisce alla FDA di accettare applicazioni generiche che sfruttano dati di sicurezza e di efficacia di un farmaco di marca per almeno i primi 5 anni dall'approvazione di quest'ultimo.

²¹ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, pp. 1312-1315;

²² H. Grabowski, J.Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, pp. 195-198.

Figura 1. La sequenza temporale del Patent-Term Restoration²³



Fonte: tratto da U.S. Congress Office of Tecnology Assessment, Patent-term extension and the pharmaceutical industry, 1981.

1.4.2 L'approvazione generica accelerata

Una delle grandi novità della legge Hatch-Waxman riguarda l'introduzione di disposizioni volte ad accelerare l'ingresso dei farmaci generici sul mercato tramite l'ANDA, cioè la presentazione di una nuova applicazione per farmaci abbreviata in cui occorre solo dimostrare la bioequivalenza, cioè la presenza degli stessi principi attivi dei loro prodotti rispetto a quelli delle loro controparti di marca. Nello specifico, si rende necessario dimostrare che:

1. l'ingrediente attivo del farmaco generico è uguale a quello del "branded drug";
2. il farmaco generico viene somministrato e dosato come il farmaco pionieristico;
3. l'etichettatura del farmaco generico è identica a quella del farmaco pioniere.²⁴

²³ U.S. Congress Office of Tecnology Assessment, Patent-term extension and the pharmaceutical industry, 1981;

²⁴ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 12.

In tal modo, l'ANDA sostituisce la NDA, ben più articolata.²⁵ Prima dell'Hatch-Waxman Act, infatti, come già ribadito, i produttori di generici, per poter ottenere l'approvazione della FDA, erano costretti a presentare dei dati che dimostrassero la sicurezza e l'efficacia dei propri prodotti. Per adempiere a questa richiesta, il produttore generico doveva duplicare molte delle prove effettuate dai produttori originari. Attraverso l'ANDA, invece, il meccanismo si è semplificato ed ha comportato una riduzione dei costi di completamento per l'approvazione.²⁶

Inoltre, per ogni brevetto incluso nell'Orange Book, i produttori generici devono presentare una delle possibili quattro certificazioni:²⁷

- Paragrafo I, quando le informazioni relative ai brevetti non sono state registrate alla FDA o il farmaco non è stato brevettato;
- Paragrafo II, quando la durata del brevetto è terminata;
- Paragrafo III, quando si indica la data di scadenza del brevetto e che il farmaco generico non verrà introdotto sul mercato fino alla data medesima;
- Paragrafo IV, quando il brevetto non è valido oppure il nuovo farmaco che ha presentato la domanda, se viene prodotto, usato e venduto, non viola il brevetto.

Quest'ultima opzione è quella che ha introdotto la legge Hatch-Waxman per incentivare i produttori generici a competere con i farmaci di marchi brevettati precedentemente alla data del termine di scadenza di quest'ultimi. Un meccanismo molto utilizzato per aumentare la generic competition. L'ANDA, infatti, può richiedere la registrazione prima che i brevetti dell'innovatore scadano tramite la cosiddetta "sfida del paragrafo IV"²⁸, con cui il produttore generico propone un domanda del paragrafo IV ANDA e successivamente comunica alla FDA l'assenza di violazione di brevetti già esistenti su quel farmaco di marca o l'invalidità di un brevetto su quel prodotto. Se entro 45 giorni dalla ricezione del paragrafo IV il produttore di farmaci di marca avanza un'azione di violazione di brevetto contro il produttore generico, l'ANDA non può essere promossa immediatamente ed il processo di approvazione, da parte della FDA, si sospende fino a

²⁵ E. R. Berndt, R. Mortimer, A. Bhattacharjya, A. Parece, E. Tuttle, *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs, 2007, p. 791;

²⁶ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2014, pp. 1-3;

²⁷ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 13;

²⁸ E. R. Berndt, R. Mortimer, A. Bhattacharjya, A. Parece, E. Tuttle, *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs, 2007, p. 791.

quando non vi sia una sentenza del tribunale (ad esempio se stabilisce che il brevetto non è valido o non è stato violato) oppure fino a quando non si addotti un regolamento ad hoc o, ancora, quando si superi un periodo di 30 mesi. Si sceglie l'opzione tra le succitate che garantisce la maggiore tempestività. L'ultima di queste rappresenta la regola del Thirty-Month Stay che prevede un periodo di "sospensione" di 30 mesi, nel quale la FDA può solo approvare l'ANDA in via provvisoria, affinché i suoi effetti si propaghino subito dopo la scadenza del Thirty-Month Stay.²⁹ Lo scopo della disposizione è tutelare i titolari di brevetti validi attraverso la citazione in giudizio del richiedente ANDA per la violazione del brevetto prima che quest'ultimo entri nel mercato.

Malgrado ciò, i produttori di farmaci generici sono comunque incentivati a competere in quanto, qualora un richiedente effettui una certificazione di paragrafo IV, si potrà attivare una legge speciale, ossia la "180 day marketing exclusivity period". Attraverso questa disposizione, colui che per primo deposita l'ANDA, insieme alla certificazione del paragrafo IV, gode di un periodo di "esclusività"³⁰ di ben 180 giorni, durante il quale nessun altro richiedente potrà commercializzare una sua versione del farmaco oggetto della prima ANDA. Quindi, durante questo periodo, solo il farmaco del primo richiedente sarà presente sul mercato. L'intento è incentivare la concorrenza premiando il primo richiedente, ossia colui che affronta i costi e i rischi del contenzioso sui brevetti, concedendogli un lungo periodo di marketing in assenza di competizione.

In questo lasso di tempo, il produttore di generici riesce a godere di profitti più elevati, in quanto potrà abbassare di poco il prezzo rispetto a quello applicato per il "branded drug", poiché è l'unico, per quel periodo, a poter commercializzare quel farmaco. Facilitare e incentivare l'ingresso dei generici consente di ottenere, da un lato, la riduzione dei prezzi dei farmaci e, di conseguenza, dei costi dei consumatori e, dall'altro, l'incremento dei vantaggi di costi per i governi statali e nazionali.³¹

²⁹ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 178;

³⁰ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2014, pp. 1-3;

³¹ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, pp. 7-8.

Infine, è prevista un'altra alternativa a beneficio del produttore generico: l'autorizzazione erogata da parte del titolare del brevetto nei confronti del concorrente generico a utilizzare la propria NDA per realizzare i "farmaci generici autorizzati".

In questo caso, il farmaco viene prodotto dal titolare NDA ma è distribuito e confezionato dal produttore di generici in possesso di una licenza che il pioniere gli ha liberamente ceduto con lo scopo di recuperare parte delle sue perdite a fronte delle tasse di licenza in capo al produttore generico autorizzato. Quest'ultimo potrà apportare sulla confezione la sua etichetta ed il numero di identificazione FDA.

Il farmaco che viene commercializzato non è altro che lo stesso prodotto proposto dal pioniere, ora rivenduto ad un prezzo inferiore dal produttore di generici autorizzato. Inoltre, a quest'ultimo è concesso di vendere il farmaco anche durante il periodo di esclusiva dei 180 giorni. Questo comporta che, anche se un richiedente ANDA del paragrafo IV prevalesse nella controversia per violazione, allo stesso tempo andrà incontro fin da subito alla concorrenza con il produttore di generici autorizzato, rendendo nullo il beneficio atteso dal periodo di esclusività di 180 giorni e assottigliando notevolmente i suoi possibili profitti. Molte società di generici, infatti, hanno criticato l'uso dei generici autorizzati, ritenendolo un ostacolo alla concorrenza. Questo, secondo la loro opinione, riduce l'incentivo monetario per le società generiche a competere con le società pioniere attraverso le richieste di ANDA e di conseguenza potrebbe comportare, a lungo andare, un calo del numero di aziende generiche che sfidano i brevetti pionieri tramite le certificazioni del paragrafo IV.

Restando in linea con questa riflessione, sebbene i farmaci generici autorizzati possano aumentare la concorrenza nel breve periodo, è probabile che nel lungo periodo si ottenga l'effetto contrario, unitamente alla riduzione delle sfide del paragrafo IV.

1.4.3 Effetti e conseguenze dell'Hatch Waxman Act

L'ingresso dell'Hatch Waxman Act, al di là degli obiettivi promossi, ha indubbiamente generato un cambiamento e, in quanto tale, ha mosso delle diverse critiche in merito ai risultati conseguiti. In prima battuta, possiamo notare che con il processo di approvazione ANDA più snello per i farmaci generici, con i tempi che si sono ridotti da cinque a tre anni e con un costo che non supera i 500.000 \$³², si è incentivato lo

³² K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 18.

sviluppo e la crescita dell'industria generica. Questo scenario ha dato vita ad un boom nel settore dei farmaci generici, con un continuo aumento della concorrenza che ha indotto un abbassamento del livello dei prezzi dei farmaci, molto più grande di quello che può garantire il primo farmaco generico che entra nel mercato. Per di più, una riduzione dei costi per l'impresa comporta un aumento della quota di risparmio dei consumatori, dei governi statali e del governo federale. Nonostante tutti i benefici ottenuti e gli aspetti positivi sin qui evidenziati, la nuova disposizione è risultata strutturalmente complessa, farraginosa ed eccessivamente lunga, lasciando spazio ad interpretazioni ambigue. Molti critici, infatti, hanno ritenuto che sia i produttori pionieri che quelli generici si siano approfittati della scarsa chiarezza contenutistica favorendo le proprie posizioni, talvolta con comportamenti anticoncorrenziali, come l'introduzione volutamente tardiva dei nuovi farmaci e dei generici.

Tra i vari punti su cui si è fatta poca chiarezza vi è la mancata indicazione di quali siano i brevetti che i titolari della NDA devono o meno inserire nel Orange Book. La problematica legata a questo tipo di carenza è dovuta al fatto che i brevetti elencati nell'Orange Book, in seguito al deposito di un brevetto ANDA, possono ottenere una proroga di trenta mesi di approvazione dell'ANDA da parte dell'FDA. Sappiamo, infatti, che, quando un titolare di una NDA deposita un brevetto presso la FDA ma un richiedente ANDA aveva già registrato la sua domanda, quest'ultima deve essere integrata da una certificazione per il nuovo brevetto. Tuttavia, se l'integrazione è presentata in ritardo, il titolare della NDA, entro quarantacinque giorni, può presentare una causa per violazione contro il richiedente al fine di ottenere un ulteriore prolungamento di trenta mesi prima che egli riceva l'approvazione da parte della FDA della domanda di deposito.

Una delle strategie abusive più diffuse era costituita dalle "sospensioni multiple di trenta mesi" con cui si realizzavano dei brevetti "fittizi", ovverosia delle licenze che rivendicavano le caratteristiche marginali legate ai farmaci brevettati, quali metaboliti, prodotti intermedi e caratteristiche di imballaggio. Una volta ottenuto il brevetto fittizio, questo veniva inserito nell'Orange Book ed il titolare della NDA, a questo punto, poteva proibire la vendita di un equivalente generico che avrebbe, pertanto, violato il brevetto. Il problema, dunque, era che il brevetto fittizio aveva la possibilità di essere inserito nell'elenco, costringendo il produttore generico a depositare un'ANDA con certificazione di paragrafo IV. La conseguenza, indubbiamente, è il rinvio della concorrenza generica per diversi anni. Questa pratica abbastanza comune è nota come

"evergreening". Un esempio concreto è raffigurato dal caso del SmithKline Beecham Corporation Paxil.³³ Si tratta di un farmaco da blockbuster, prescritto nei casi di disturbo ossessivo-compulsivo. SmithKline, a seguito della sua prima azione per violazione di brevetto contro un richiedente paragrafo IV, è riuscito a depositare nove brevetti ed a ricevere altre cinque sospensioni di ANDA di 30 mesi. Questa scappatoia è stata oggetto di aspre critiche perché la società pioniera si serve di un periodo di copertura brevettuale eccessivo, realizzando profitti cospicui grazie al proprio prodotto farmaceutico, talvolta di gran lunga superiori ai costi di contenzioso contro il concorrente generico. Inoltre, qualora il brevetto del pioniere decadesse prima che il primo produttore generico consegua l'approvazione dell'ANDA, quest'ultimo sarà costretto a sostituire la sua certificazione dal paragrafo IV con una del paragrafo II, richiesta proprio nei casi in cui la durata del brevetto è terminata. A questo punto, lo sfidante generico perde il diritto di esclusiva dei 180 giorni, e qualora avesse affrontato più di trenta mesi di sospensione, avrebbe sprecato milioni di dollari in contenzioso, perdendo, per di più, il vantaggio del marketing esclusivo.³⁴

Un'altra lacuna dispositiva, non meno importante, è relativa alla clausola di esclusiva di 180 giorni sul mercato. Questa produce i suoi effetti dalla data della commercializzazione del farmaco generico o dalla data di una sentenza del tribunale a suo favore, sulla base dell'evento che si è verificato per primo. In merito all'interpretazione ed all'applicazione della suddetta disposizione, si sono aperte numerose controversie. Uno dei dubbi interpretativi era capire a chi fosse attribuita la competenza giurisdizionale, se ad un tribunale distrettuale o una corte d'appello, per concedere l'esclusività di 180 giorni ad un richiedente generico.

Inoltre, la FTC (Federal Trade Commission) notò che sia pionieri che i produttori di generici potrebbero avere interesse a colludere per ritardare l'ingresso generico, purché ottengano entrambe le parti dei benefici dal punto di vista economico. Infatti, se vi sono barriere all'entrata, facilmente possiamo ammettere che i profitti per il produttore pioniere siano maggiori, in quanto sussiste una situazione di monopolio. Ma se una parte di questi proventi venisse destinata al finanziamento dei pagamenti per il produttore dei generici, anche per quest'ultimo, le anzidette circostanze potrebbero

³³ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, p. 21;

³⁴ Mathew Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 181.

essere convenienti, per cui potrebbe essere disposto a rinunciare alla vendita del suo farmaco generico sul mercato, preferendo promuovere un comportamento collusivo. Questo genere di accordi prende il nome di "reverse payments", cioè forme di pagamenti in contanti che il titolare del brevetto corrisponde al concorrente generico, condividendo con quest'ultimo i propri profitti monopolistici, al fine di eludere la concorrenza. Si tratta di una scappatoia grazie alla quale le leggi antitrust non vengono infrante, ma l'effetto conseguito è sicuramente anticompetitivo, con l'intento di escludere o ritardare l'ingresso di farmaci generici. In presenza di tale situazione non sarà possibile alcuna decisione giudiziaria circa l'invalidità o la violazione del brevetto. Di conseguenza, non esisterà alcuna esclusività di 180 giorni del primo richiedente generico, così come non potrà esserci nessuna approvazione della FDA sugli ANDA dei richiedenti generici successivi, ritardando la concorrenza generica per il farmaco anche per il futuro. La FTC, tramite le sue ricerche, dimostrò che furono molti i casi in cui ciò si è verificato. Questa realtà, così come tante altre condizioni, ha contribuito a rallentare la competizione generica. Le controversie in materia, pertanto, si facevano sempre più aspre e in molti hanno iniziato a chiedere una riforma della legge. Nel 2003, finalmente, fu approvata una revisione alla legge in vigore.

1.4.4 Gli emendamenti del 2003

A seguito delle numerose controversie scatenate dall'avvento dell'Hatch-Waxman Act, soprattutto per quanto concerne il "thirty-month stay provision" e la regola di esclusività dei 180 giorni, sono state apportate delle modifiche alle disposizioni di legge cercando di mantenere ferme le fondamenta dell'atto. La FTC ha avviato uno studio volto a verificare la probabilità che la regola di esclusività dei 180 giorni e le disposizioni relative al "thirty-month stay provision" potessero fungere da supporto per i comportamenti anticoncorrenziali.³⁵ In particolare, la FDA, il 18 giugno 2003 ha emanato una nuova normativa contenente due importanti modifiche aventi ad oggetto il "patent listing" e il "thirty-month stay". La *ratio* della norma è riuscire ad identificare i requisiti per la presentazione e l'iscrizione del brevetto all'interno dell'Orange Book, al fine di ridurre la confusione interpretativa ed evitare che qualcuno possa avvantaggiarsi della situazione di incertezza. La disposizione aggiunge che sarà ammessa soltanto una

³⁵ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 184;

sospensione di 30 mesi per ciascuna ANDA. La limitazione del “thirty-month stay provision” tende ad accorciare il periodo di approvazione e di ingresso sul mercato dei farmaci generici. Infatti, secondo le considerazioni del Congresso, questa disposizione avvantaggia l’entrata dei generici sul mercato perché la sospensione avviene nello stesso periodo in cui la FDA effettua le verifiche per l’approvazione dell’ANDA, impiegando in media dai diciotto ai venticinque mesi. Inoltre, queste modifiche hanno lo scopo di limitare l’abuso dell’istituto del “thirty-month stay provision”, ostacolando la proliferazione dei brevetti "fittizi". Le società fornitrici di generici, dal 2003 in avanti, devono certificare esclusivamente i brevetti inseriti nel Orange Book quando la loro ANDA è stata già depositata e non devono modificarla quando vengono inseriti nuovi brevetti.

La FDA ha, peraltro, posto dei vincoli per l’inserimento dei brevetti nell’Orange Book; ad esempio, sono stati esclusi quelli che rivendicano metaboliti, prodotti intermedi o imballaggio.

Secondo la FDA, inoltre, i tribunali rappresentano l’organo più adeguato in caso di controversie in materia di valore e validità dei brevetti.

Infine, la FDA specifica che è compito dei richiedenti NDA trasmettere delle dichiarazioni chiare, precise e dettagliate che mirano ad essere il più possibile adeguate ai requisiti di elencazione del brevetto. Tutti i nuovi requisiti richiesti si applicano solo per i brevetti inseriti successivamente all’entrata in vigore della norma, senza avere efficacia retroattiva.

Tra i più importanti argomenti trattati dal disegno di legge vi sono anche delle disposizioni riguardanti l’obbligo di notificare alla FTC e al DOJ (Department of Justice) determinati accordi di transazione dei brevetti.

Il suddetto disegno di legge è stato approvato dalla Camera e dal Senato il 27 giugno 2003 ed ha preso il nome di Medicare Modernization Act (MMA).

Le modifiche apportate, oltre a quelle già illustrate, sono state molteplici. Tra queste, si ricordano:

1. il richiedente ANDA non può modificare o integrare la sua richiesta per inserire un altro farmaco elencato nell’Orange Book (ma può solo modificarla o integrarla per includere un farmaco differente);

2. il produttore generico che richiede un ANDA con una certificazione del paragrafo IV deve comunicarla, entro venti giorni dal momento in cui si deposita la richiesta, al titolare della NDA e al proprietario del brevetto;
3. il periodo di esclusiva di 180 giorni non si avvia più a partire dalla data della “prima commercializzazione commerciale del farmaco generico”, ma si considera la data della “prima commercializzazione commerciale del farmaco” effettuata da qualsiasi primo richiedente;
4. l’esclusiva di 180 giorni non si applica più per prodotto ma per brevetto. Questo significa che se due soggetti presentano le loro ANDAs (con certificazione del paragrafo IV) alla FDA nello stesso giorno, potranno godere entrambi dell’esclusiva di 180 giorni;
5. Se il richiedente ANDA si accorda con il pioniere, al fine di diventare un produttore generico autorizzato, può ricevere l’esclusività di 180 giorni per il suo operato;³⁶
6. le disposizioni per la decadenza del periodo di esclusività prevedono che per il primo richiedente del paragrafo IV cessa il suo diritto al periodo di esclusività di 180 giorni se non mette in commercio il farmaco in assenza di determinate condizioni:
 - I. entro il 75esimo giorno successivo all'approvazione dell'ANDA o 30 mesi seguenti il deposito dell'ANDA (in base a quale evento si sia verificato prima);³⁷
 - II. entro il 75esimo giorno dopo che viene dimostrato che il brevetto del pioniere o non è valido o non è stato violato;
 - III. il primo richiedente ritira la sua domanda ANDA;
 - IV. il primo richiedente ritira o modifica le certificazioni di cui al paragrafo IV, indispensabili per ottenere l’esclusività dei 180 giorni;
 - V. il primo richiedente non ottiene l'approvazione temporanea della sua domanda nei primi 30 mesi dal deposito;
 - VI. il primo richiedente viola le leggi federali antitrust;In tutti i casi di decadenza non è possibile applicare l'esclusività di 180 giorni ai successivi richiedenti ANDA.³⁸

³⁶ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 185;

³⁷ K. Colleen, *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011, pp. 40-44;

³⁸ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 185.

7. è stata introdotta la “counterclaim”, un istituto che consente al produttore generico, quando viene querelato per violazione di brevetto in risposta a un paragrafo IV, di far eliminare il brevetto dall'elenco dell'Orange Book nel caso in cui sia il pioniere ad avere un brevetto che non copre né il farmaco elencato, né un metodo di utilizzo. In questo caso, il proprietario del brevetto può essere obbligato a cancellare o modificare le informazioni sui suoi brevetti elencati nell'Orange Book, dando la possibilità al concorrente generico di modificare la sua applicazione evitando il contenzioso. Tuttavia, è ammessa soltanto una domanda di “counterclaim” per ogni azione di violazione di brevetto e, in caso di esito positivo, non è concesso il recupero dei danni;
8. per determinati accordi di liquidazione dei brevetti provenienti da società farmaceutiche, nel desiderio di contrastare eventuali comportamenti anticoncorrenziali tra pionieri e produttori generici, è stato previsto che il loro deposito sia fatto presso la FTC e presso il DOJ. Le tipologie di accordo sono tre e vanno segnalate quando si tratta di:
 - I. accordo tra la società generica richiedente l'ANDA, corredata di certificazione di cui al paragrafo IV, e la società pioniera con oggetto la fabbricazione, la commercializzazione, la vendita del farmaco pioniere o del farmaco generico;
 - II. accordo tra due società generiche, entrambe richiedenti l'ANDA, con certificazioni di cui al paragrafo IV per lo stesso prodotto farmaceutico che ha per oggetto il periodo di esclusività dei 180 giorni per la società;
 - III. accordi tra le parti, connessi o subordinati ad un altro accordo che deve essere depositato presso l'assistente procuratore generale e la FTC, entro dieci giorni dalla data di esecuzione dell'accordo di liquidazione dei brevetti.

Indubbiamente, l'intento di questi obblighi di segnalazione era disincentivare gli accordi anticoncorrenziali, dando la possibilità alle agenzie antitrust di reperire informazioni su accordi segreti tra compagnie farmaceutiche.³⁹

In conclusione, possiamo dire che gli emendamenti del 2003 hanno imposto l'elencazione nell'Orange Book per tutti quei brevetti che tutelano i prodotti farmaceutici, le sostanze ed i metodi di utilizzo approvati; viceversa non è prevista per i brevetti concernenti prodotti intermedi, metaboliti, lavorazione e imballaggio.

³⁹ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 187;

Queste nuovi regolamenti hanno mosso delle discussioni sulla tematica dei polimorfi e del metodo d'uso dei brevetti.⁴⁰ In chimica, il termine polimorfo si riferisce al processo di polimorfismo con cui un elemento o un composto può assumere strutture diverse e, dunque, presentarsi in più trasformazioni o stati. Quindi, nel caso dei brevetti, quando si rivendica un polimorfo, il produttore ha individuato un nuovo elemento uguale al principio attivo descritto nell'applicazione ANDA approvata o in attesa di approvazione. Il nuovo regolamento prevede che quest'ultima debba certificare, nei moduli di dichiarazione, di possedere dei dati probatori che dimostrano che quel dato farmaco (contenente il polimorfo) agirà come il prodotto farmaceutico descritto nella nuova applicazione.

Inoltre, la presenza di questa certificazione ha fatto venire meno la necessità di un'altra richiesta di dati probatori in capo ai richiedenti ANDA per dimostrare che il loro prodotto farmaceutico, contenente il polimorfo, abbia le stesse funzionalità del prodotto farmaceutico delineato nella NDA.

Per quanto concerne i brevetti che rivendicano un metodo di utilizzo, invece, le nuove disposizioni stabiliscono che il richiedente debba fornire delle informazioni esclusivamente su quei brevetti le cui indicazioni d'uso siano state inserite nella domanda già approvata o in corso d'approvazione. Nel caso di domande approvate, il richiedente deve specificare la sezione dell'etichettatura approvata coincidente con la modalità d'uso che viene rivendicata nel brevetto presentato. Quindi, se vi sono dei brevetti sul metodo d'uso che non hanno avanzato una richiesta di approvazione della FDA, non è necessario richiedere l'inserimento nell'Orange Book ed il richiedente ANDA può evitare di certificare un brevetto rinunciando all'approvazione per l'uso rivendicato nello stesso.⁴¹

Grazie alle nuove disposizioni, il numero di controversie in merito all'elencazione dei vari tipi di brevetti è diminuito. Inoltre, la nuova modulistica di dichiarazione e la possibilità di sanzionare penalmente un brevetto inappropriato stimolano al rispetto delle nuove regole. Malgrado ciò, le nuove disposizioni sono state oggetto di aspre critiche, a causa della struttura dispositiva, ancora una volta ambigua, con frequenti problemi interpretativi ed applicativi ai vari contesti fattuali. Qualche critico ha

⁴⁰ R. J. Smith, *Hatch-Waxman 2003 - Patented v. Generic Drugs: Regulatory, Legislative and Judicial Developments* Richard, Santa Clara High Technology Law Journal, 2004, p. 11.

⁴¹ R. J. Smith, *Hatch-Waxman 2003 - Patented v. Generic Drugs: Regulatory, Legislative and Judicial Developments* Richard, Santa Clara High Technology Law Journal, 2004, p. 11-12;

sostenuto che tali disposizioni fossero lontane dai loro obiettivi promossi e rappresentassero ancora un terreno fertile per abusi da parte degli innovatori e dei generici.

1.4.4.1 Traguardi e limiti degli emendamenti del 2003

Gli emendamenti del 2003, come già precisato, hanno senz'altro perfezionato le disposizioni previgenti, ma a causa della complessa struttura dell'Hatch-Waxman, non è stato possibile trovare una soluzione ottimale e completa in grado di superare tutti i limiti che erano emersi dalla disposizione di legge originaria. Se da un lato gli sforzi normativi di quegli anni non furono vani, in quanto molte lacune furono colmate, dall'altro lato si manifestarono degli insuccessi, lasciando ancora dei vuoti interpretativi e applicativi.⁴² E' possibile, tuttavia, riflettere su quali siano stati i traguardi conseguiti e gli ostacoli ancora da superare, evidenziando i successi e gli insuccessi della suddetta fattispecie.

Innanzitutto, fra le forme di revisione più efficaci vi è, senza dubbio, quella relativa all'abuso della regola del Thirty-Month Stay. Questa ha precisato, in modo chiaro, che spetta solo ai richiedenti ANDA, al momento del deposito, di certificare i brevetti inseriti nell'elenco dell'Orange Book e vietare al titolare del brevetto di fruire di sospensioni multiple, concedendogliene soltanto una. In tal modo, si è posto un freno alla precedente pratica abusiva, volta ad ostacolare la concorrenza. Tuttavia, sotto alcuni aspetti, sono emerse ancora delle difficoltà, seppur di entità minori.

In primis, il Thirty-Month Stay è arbitrario. In media, il tempo necessario per l'approvazione dell'ANDA è all'incirca di 25,5 mesi ed il richiedente è costretto a stare fuori dal mercato per parecchio tempo in attesa che la sospensione dei trenta mesi decada.

In secundis, non è stato trovato un rimedio al caso del brevetto (del pioniere) che scade prima che venga approvata l'ANDA paragrafo IV (del primo richiedente generico). In assenza dell'approvazione prima della scadenza del brevetto, sarà necessario modificare l'ANDA, sostituendo la certificazione di paragrafo IV con una certificazione di paragrafo II e rinunciando al privilegio di esclusività dei 180 giorni. L'effetto

⁴² M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, p. 188.

conclusivo ha comportato un atteggiamento dissuasivo nei confronti dall'opzione del paragrafo IV da parte dell'impresе generiche.

Dunque, neanche il Medicare Modernization Act è riuscito a risolvere il problema a fronte del contenzioso in corso tra il pioniere e il primo generico sfidante.

Un aspetto che è stato piuttosto trascurato, invece, riguarda i “reverse payments”, cioè le forme di pagamento da parte dei pionieri nei confronti dei concorrenti generici per ritardare il loro ingresso sul mercato. In questo caso, non è stato sancito espressamente un divieto, ma si è richiesto alle imprese farmaceutiche unicamente di segnalare alcuni accordi transattivi sia alla FTC che al Dipartimento di Giustizia. Per questo motivo, la maggior parte dei problemi sono rimasti irrisolti. Infatti, il primo richiedente ANDA, anche se riceve l'esclusività per i primi 180 giorni, continua a poter scegliere di non entrare sul mercato, dietro accordo con il produttore pioniere, per il solo scopo di tardare la concorrenza generica.

La questione sui “reverse payments” diventa più contorta se si pensa al fatto che la regola di esclusività dei 180 giorni si applica, senza alcuna eccezione, solo al primo richiedente ANDA. Questa formula inderogabile è valida persino per i casi di ritiro di domanda. Ciò significa che se, ad esempio, un primo richiedente ANDA decidesse di ritirare la sua domanda, qualsiasi richiedente successivo non potrà godere del privilegio di esclusività temporanea. Sulla base di queste condizioni, è evidente che nessuna impresa farmaceutica sarà incentivata a richiedere un deposito secondo il paragrafo IV (non godendo di esclusività di mercato). È chiaro, pertanto, che i reverse payments continuano ancora ad essere un ostacolo alla concorrenza generica. La FTC e il Dipartimento di Giustizia (DOJ) hanno ritenuto che questi “pagamenti” rappresentano delle forme concordali illegali.⁴³

Tuttavia, alcuni tribunali federali non hanno condiviso il giudizio dell'FTC e del DOJ su questi accordi transattivi e pertanto si sono verificate nel tempo decisioni contrastanti senza giungere ad una conclusione uniforme sul diritto.

Rimane aperta anche la questione sui farmaci generici autorizzati. Né il Hatch-Waxman Act, né il Medicare Modernization Act, infatti, si sono interessati all'argomento. Trattandosi di una tematica particolarmente lacunosa, i tribunali sono costretti a prendere decisioni legato all'interpretazione ed alla sensibilità del singolo giudice adito, senza poter fare riferimento alle clausole di esclusività. Lo statuto, infatti, ha stabilito

⁴³ Z. Wang, *Reanalyzing Reverse-Payment Settlements: A Solution to the Patentee's Dilemma*, Cornell Law Review, 2014, p. 1231.

che le norme di questo si possano applicare solo ai primi produttori generici che entrano nel mercato per mezzo di un ANDA e non esiste alcuna disposizione sull'esclusiva di mercato che vieta ai pionieri di vendere farmaci generici autorizzati durante il periodo di esclusività di 180 giorni.

Non è facile, pertanto, affrontare in modo efficace queste controversie.

Un altro strumento che molto spesso viene utilizzato dalle imprese pionieristiche per scoraggiare la concorrenza generica è la cancellazione volontaria dei brevetti dall'Orange Book nel momento in cui lo sfidante generico deposita la certificazione del paragrafo IV. Attraverso questa mossa, i pionieri sanno che i loro concorrenti saranno costretti a modificare la loro ANDA, sostituendo la certificazione di tipo IV con quella di tipo I poiché è come se le informazioni relative ai brevetti non siano state registrate alla FDA o il farmaco non sia stato brevettato, prevedendo che la certificazione adeguata diventi quella di tipo I. Poiché solo colui che richiede per primo la certificazione del paragrafo IV può usufruire del diritto al periodo di esclusiva di 180 giorni, risulta evidente che l'azione di rinuncia volontaria al brevetto, da parte del suo titolare, fa venir meno questo privilegio.

Tuttavia, la revisione legislativa ha previsto che il "delisting" del brevetto dall'Orange Book rientra fra gli eventi di confisca, consentendo così al primo depositante ANDA (che ha ottenuto l'approvazione) di non perdere il diritto di esclusiva dei 180 giorni, a condizione che accetti di entrare nel mercato entro settantacinque giorni.

In conclusione, come già preannunciato, possiamo dire che gli emendamenti del 2003 hanno valorizzato la legge del 1984, pur non rappresentando una condizione risolutiva ottimale.

La Food and Drug Administration (FDA) ha attivato, nel tempo, queste disposizioni statutarie in base ai vari contesti decisionali. Conoscere queste fasi normative iniziali è fondamentale per osservare le proprietà, le mutazioni e gli eventuali progressi che hanno caratterizzato il mercato farmaceutico subito dopo l'ingresso dell'Hatch-Waxman.

Il primo passo è chiarire come si sia sviluppata la competizione generica sul mercato nel corso del tempo.

CAPITOLO 2

LA SFIDA COMPETITIVA TRA LE IMPRESE FARMACEUTICHE

2.1 L'ingresso di nuovi farmaci (branded) sul mercato: decisioni di lancio e regolamentazione governativa

Dopo aver chiarito i concetti essenziali della disciplina del settore farmaceutico ed i principali cambiamenti che si sono manifestati a livello normativo nel corso del tempo, è evidente che, per le imprese che operano in questo mercato, le strategie di ingresso non sono di facile ed immediata attuazione. Si è notato, in particolare, come la penetrazione sia difficile a causa delle enormi spese di sperimentazione. Il prodotto farmaceutico ha un proprio ciclo di vita che inizia con la "Patent application", ossia con la richiesta di tutela brevettuale, dovuta alla scoperta di un nuovo principio attivo, seguita dalla fase preclinica (ossia di ricerca e sviluppo, molto costosa e ancora caratterizzata da risultati estremamente incerti) e dai clinical trials (ossia le valutazioni dei farmaci sui pazienti); occorre osservare come queste ultime due fasi, dopo l'ingresso dell'Hatch- Waxman, siano state abbreviate per i farmaci generici.

Una volta ultimate queste, si passa alla delicata fase di approvazione del farmaco, in assenza della quale non è possibile avviare la commercializzazione del prodotto. La rapida e tempestiva approvazione dipende, in particolar modo, dalle caratteristiche del farmaco (come la novità terapeutica e le caratteristiche dell'impresa).

Tuttavia, questo stadio, per quanto atteso, non è conclusivo. Successivamente si procede con la fase di lancio, anch'essa sottoposta a diversi ostacoli.

Il lancio di un farmaco viene definito come la prima comparsa di un determinato principio attivo all'interno di un Paese specifico che può presentarsi sia in forma proprietaria che in forma generica. Questa fase presenta diversi rischi legati al possibile successo del prodotto sul mercato ed alla sua capacità di remunerare, non solo lo specifico investimento in ricerca, ma anche tutti gli altri legati allo sviluppo di altri prodotti che, durante le fasi di ricerca, non hanno ottenuto un riscontro positivo dalle prove sperimentali (cioè non sono divenuti farmaci).

Nel formulare un'ipotesi di lancio si dovranno considerare sia le variabili in grado di incrementare il profitto (ad esempio: la durata, la forza della protezione brevettuale, i fattori connessi alle dimensioni del mercato, ossia il livello demografico, di reddito e di

spese sanitaria) che quelle capaci di incidere negativamente sulla performance reddituale del farmaco (ad esempio: la regolamentazione dei prezzi, il tempo trascorso dal momento del primo lancio ed il costo irrecuperabile dell'entrata).

L'obiettivo per ogni compagnia farmaceutica è massimizzare le prime e minimizzare le seconde.

Nella fase decisionale di lancio, un altro elemento fondamentale è il contesto normativo di riferimento che influenza in modo significativo i prezzi e i costi specifici d'impresa. Numerose ricerche hanno dimostrato che nei Paesi in cui vige una rigida regolamentazione all'entrata e una limitata regolamentazione dei prezzi (come gli Stati Uniti ed il Regno Unito) esistono industrie nazionali molto concentrate capaci di diffondere gran parte dei propri prodotti nei mercati esteri. Inoltre, ogni nuovo farmaco assume una posizione di vantaggio nel Paese di origine. E' stato notato che i prodotti farmaceutici provenienti dalle imprese nazionali ricevono un'approvazione più veloce rispetto a quelli di origine straniera. Inoltre, le imprese farmaceutiche sono orientate a lanciare i loro prodotti prima nei Paesi in cui hanno la certezza di poter fissare liberamente il prezzo, in quanto possono praticare quello più alto possibile e sanno che quest'ultimo condizionerà quelli dei mercati soggetti al controllo dei prezzi.

Quindi, l'effetto delle politiche sui prezzi varia al variare delle imprese e dei rispettivi Stati.

Oltre alle problematiche appena elencate, legate al momento della decisione del lancio, ne esistono altre che si manifestano dopo il lancio del prodotto. Una delle più diffuse problematiche è stabilire se ed eventualmente quando un nuovo farmaco risulti disponibile in un dato Paese.⁴⁴ La difficoltà è comprendere il set di farmaci disponibili nei vari Stati. Nella maggior parte dei casi è prevista un'approvazione formale da parte di un ente competente che assicuri l'affidabilità e l'efficacia del farmaco prima della sua vendita con il suo inserimento in dei registri ad hoc. Si tratta di una prassi non generalizzata e che non trova spazio in alcuni paesi. Inoltre, a causa della difficile reperibilità dei documenti pubblici e degli ostacoli linguistici, è possibile che alcune autorizzazioni sui farmaci non vengano rilasciate.⁴⁵

⁴⁴ I. Cockburn, J. O. Lanjouw, M. Schankerman, *Patents and the global diffusion of new drugs*, American Economic Review, 2016, p. 7;

⁴⁵ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p.7.

Tali autorizzazioni non presuppongono di per sé la disponibilità commerciale, così come l'approvazione formale non coincide con il lancio di fatto di un prodotto. Al fine di tracciare i momenti di lancio in modo preciso, occorre un'identificazione inequivocabile del farmaco in tutti i Paesi. Purtroppo non è facile risalire a ciò per vari motivi. Ad esempio, i farmaci non sono sempre connotati da un “nonproprietary name” e i nomi dei farmaci generici si modificano nel tempo e in base allo Stato di commercializzazione.

In conclusione, nel caso del lancio di un nuovo prodotto si presenta il problema della sua identificazione. Nonostante questa serie di difficoltà, la ricerca scientifica ha condotto degli studi volti ad individuare i livelli di penetrazione generica e la variabilità dei prezzi a questi connessi.

2.1.2 Evidenze empiriche sull'ingresso dei “new drugs”

M. K. Kyle ha esaminato come l'uso dei controlli dei prezzi sui prodotti farmaceutici influisca, non solo sulla struttura del mercato e sulle caratteristiche dell'impresa e del prodotto, ma anche sulla diffusione dei farmaci, facendo una stima dell'estensione e del momento del lancio di nuovi prodotti in tutto il mondo.⁴⁶

Il dataset comprende delle informazioni relative al periodo 1980-2000 dei 28 Paesi con i più grandi mercati farmaceutici. Le analisi si concentrano su 17 gruppi di malattie e 199 classi di trattamenti specifici. Per esaminare l'effetto della regolamentazione dei prezzi sulla decisione di lancio vengono utilizzati due approcci di stima. Il primo approccio effettua una stima per determinare se il numero di Paesi in cui viene lanciato un farmaco sia dipendente dalla presenza o meno di un sistema controllato dei prezzi nel Paese di provenienza. Il secondo approccio effettua una valutazione, tramite un “hazard model”, per verificare se i controlli sui prezzi ritardino il lancio di un farmaco in un Paese.

Dai risultati conseguiti con il primo metodo è emerso che, se da un lato le caratteristiche aziendali e di prodotto hanno conseguenze sostanziali sul modello di ingresso di un nuovo farmaco, dall'altro le normative sui prezzi adottate dai vari Paesi hanno una grande influenza sulla diffusione dei prodotti farmaceutici. Negli Stati che impongono tali controlli sui prezzi si verifica un ritardo o una riduzione nella probabilità di lancio e tali effetti si ripercuotono anche su altri mercati. Inoltre, questi controlli hanno effetti

⁴⁶ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, pp. 8-12.

diversi sulle imprese in base alla sede d'appartenenza, influenzando sul numero e sui tipi di mercati in cui penetrano. Quando i farmaci sono importanti per la popolazione si diffondono maggiormente e, se questi vengono inventati da società che hanno accesso ai mercati di numerosi Paesi, hanno maggiori probabilità di avere successo in altri mercati. Tuttavia, se le aziende hanno molti farmaci nel loro portafoglio prodotti o hanno farmaci concorrenti nella stessa classe terapeutica tendono a lanciare gli stessi in un numero inferiore di Paesi, in quanto le aziende multiprodotto preferiscono diffondere i trattamenti più appropriati per ciascun mercato.

L'esito più sorprendente di queste stime è l'effetto che si ripercuote sulla diffusione di ciascun farmaco in base al relativo Paese d'origine. I risultati mostrano che i controlli sui prezzi riducono la probabilità di ingresso di nuovi farmaci e che si verificano degli effetti più incisivi sulle imprese svizzere, britanniche e americane,⁴⁷ cioè su quelle aziende considerate più innovative e che hanno sviluppato oltre il 40% di tutti i farmaci nati tra il 1980 ed il 2000. I prodotti farmaceutici lanciati da imprese francesi, italiane e giapponesi, invece, raggiungono un numero minore di Paesi e di consumatori. I farmaci brevettati dalle imprese site nei Paesi sottoposti al controllo dei prezzi tendono ad avere meno successo sul mercato globale.

⁴⁷ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, pp. 14-15.

Figura 2: Livelli di diffusione⁴⁸

Variable	Negative binomial models			Linear models		
	Y = number of countries entered			Y = Log(total population reached)		
	4 year lag	8 year lag	12 year lag	4 year lag	8 year lag	12 year lag
	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)
Number of potential entrants	0.0124* (0.0055)	0.0251** (0.0057)	0.0208** (0.0065)	0.012* (0.006)	0.026** (0.007)	0.021** (0.008)
International experience	0.0412** (0.004)	0.0488** (0.0043)	0.047** (0.005)	0.030** (0.004)	0.039** (0.005)	0.037** (0.006)
Own in class	-0.0227 (0.0193)	-0.0202 (0.0188)	-0.007 (0.021)	-0.017 (0.020)	-0.023 (0.022)	-0.010 (0.025)
Portfolio	-0.006** (0.0021)	-0.0085** (0.002)	-0.0082** (0.002)	-0.004 (0.002)	-0.007** (0.002)	-0.007** (0.002)
Drug importance	0.7011 (0.413)	1.551** (0.545)	1.5242** (0.483)	0.092 (0.470)	1.811** (0.620)	1.309* (0.596)
US firm	0.1066 (0.0826)	-0.0042 (0.087)	0.0392 (0.0957)	0.114 (0.090)	0.013 (0.106)	0.106 (0.120)
UK firm	0.2763* (0.111)	0.0382 (0.12)	-0.1072 (0.1357)	0.315* (0.126)	0.022 (0.146)	-0.128 (0.170)
French firm	-0.3212* (0.1293)	-0.2359 (0.1211)	-0.174 (0.1272)	-0.332* (0.134)	-0.214 (0.143)	-0.156 (0.155)
German firm	-0.16 (0.0949)	-0.1987* (0.0965)	-0.1917 (0.1061)	-0.177 (0.101)	-0.237* (0.114)	-0.246 (0.129)
Italian firm	-0.3651** (0.1416)	-0.4435** (0.1309)	-0.3201* (0.1356)	-0.381** (0.133)	-0.489** (0.141)	-0.412** (0.155)
Japanese firm	-0.5754** (0.0949)	-0.627** (0.0983)	-0.5827** (0.1093)	-0.570** (0.095)	-0.655** (0.109)	-0.650** (0.127)
Observations	1144	1033	867	1144	1033	867
Log Likelihood	4328.7397	7977.3365	8423.0633	0.3669	0.3828	0.3931

* = 5% significance, ** = 1%. All specifications include year and therapeutic class fixed effects.

Fonte: tratto da M. K. Kyle, 2003.

L'autrice propone due modelli interpretativi per questi risultati: la prima interpretazione suggerisce che i regimi di controllo dei prezzi creano degli incentivi per le imprese dei Paesi in cui vige questo sistema; questi incentivi incoraggiano le organizzazioni ad introdurre nuovi prodotti leggermente diversi, ma non ad una distanza di tempo troppo breve rispetto ai propri prodotti già esistenti, per evitare che i prezzi di questi ultimi possano tendere ad un ribasso notevole.

I controlli sui prezzi e gli altri regolamenti di entrata rappresentano uno strumento di politica industriale che i governi possono utilizzare per favorire le imprese nazionali.

Un'altra interpretazione ritiene che i Paesi caratterizzati da un sistema di controllo dei prezzi presentano una popolazione con esigenze idiosincratice, alle quali si ispirano le imprese nazionali per adeguare a queste lo sviluppo dei farmaci.

Tali scostamenti fra i Paesi si riducono leggermente solo dopo 12 anni rispetto alla prima apparizione del farmaco sul mercato. Tuttavia, occorre evidenziare che questa ricerca non tiene conto dell'impatto dei controlli sui prezzi sul benessere sociale totale.

⁴⁸ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p. 28.

E' possibile che il maggiore utilizzo di farmaci a basso prezzo sia superiore ai costi associati ai ritardi del mercato o alla riduzione degli incentivi per la R&S.

Dai risultati emersi dal secondo approccio di stima,⁴⁹ si nota che i farmaci sviluppati nei Paesi relativamente ricchi ed in quelli con una popolazione numerosa hanno maggiore probabilità di diffondersi su altri mercati velocemente.

Figura 3: Analisi dei tempi di diffusione e delle variabili non-regulatory.⁵⁰

Variable	Discrete time hazard models				
	Model 1 Coef. (Std Err)	Model 2 Coef. (Std Err)	Model 3 Coef. (Std Err)	Model 4 Coef. (Std Err)	Model 5 Coef. (Std Err)
Number of new drugs in market	0.107** (0.008)	0.108** (0.008)	0.108** (0.008)	0.105** (0.008)	0.104** (0.008)
Number of old drugs in market	0.029** (0.005)	0.029** (0.005)	0.029** (0.005)	0.030** (0.005)	0.028** (0.005)
Number of potential entrants	-0.007* (0.003)	-0.006 (0.003)	-0.006 (0.003)	-0.007* (0.003)	-0.007* (0.003)
Population	0.075** (0.007)	0.073** (0.007)	0.073** (0.007)	0.067** (0.007)	0.066** (0.007)
Population squared	-0.004** (0.000)	-0.004** (0.000)	-0.004** (0.000)	-0.003** (0.000)	-0.003** (0.000)
GDP per capita	0.057** (0.004)	0.057** (0.004)	0.057** (0.004)	0.057** (0.004)	0.057** (0.004)
Experience in country	0.043** (0.004)	0.044** (0.004)	0.045** (0.004)	0.042** (0.004)	0.041** (0.004)
Domestic firm	1.621** (0.050)	1.609** (0.050)	1.589** (0.051)	1.628** (0.050)	1.629** (0.051)
International experience	0.015** (0.002)	0.014** (0.002)	0.014** (0.002)	0.012** (0.002)	0.012** (0.002)
Own in class	-0.065** (0.016)	-0.066** (0.016)	-0.065** (0.016)	-0.071** (0.016)	-0.071** (0.016)
Own in market	0.054 (0.030)	0.054 (0.030)	0.053 (0.030)	0.066* (0.030)	0.067* (0.030)
Portfolio	-0.016** (0.002)	-0.019** (0.002)	-0.019** (0.002)	-0.016** (0.002)	-0.016** (0.002)
Drug importance	0.969** (0.177)	0.962** (0.177)	0.959** (0.177)	1.220** (0.178)	1.246** (0.178)
Number of countries launched in	0.420** (0.009)	0.417** (0.009)	0.417** (0.009)	0.414** (0.012)	0.415** (0.012)
Number of countries launched in squared	-0.012** (0.001)	-0.012** (0.001)	-0.012** (0.001)	-0.011** (0.001)	-0.011** (0.001)
Observations	298960	298960	298960	298960	298960
Log likelihood	-27160	-27133	-27124	-26880	-26848

*= 5% significance, ** = 1 %. All specifications include year and therapeutic class fixed effects.

Fonte: tratto da M. K. Kyle, 2003.

⁴⁹ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, pp. 16-17.

⁵⁰ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p. 29.

Figura 4: Analisi dei tempi di diffusione e degli effetti di regolamentazione e dei lanci precedenti ⁵¹

Variable	Discrete time hazard models		
	Model 4	Model 5	Model 5
	Main effect		Price control interaction
	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)	Coef. (Std Err)
Australia	-0.427** (0.053)	-0.304** (0.074)	-0.240* (0.100)
Austria	0.025 (0.046)	-0.030 (0.063)	0.103 (0.086)
Belgium	-0.357** (0.045)	-0.350** (0.061)	-0.022 (0.084)
Canada	0.031 (0.047)	0.091 (0.066)	-0.119 (0.089)
Denmark	0.075 (0.045)	0.097 (0.062)	-0.042 (0.084)
France	-0.073 (0.040)	0.007 (0.053)	-0.164* (0.072)
Germany	-0.048 (0.037)	-0.059 (0.051)	0.024 (0.069)
Greece	-0.153** (0.050)	-0.187** (0.068)	0.054 (0.092)
Ireland	0.016 (0.046)	0.013 (0.066)	0.009 (0.088)
Italy	-0.221** (0.039)	-0.120* (0.052)	-0.201** (0.073)
Japan	-0.487** (0.044)	-0.372** (0.054)	-0.249** (0.074)
Mexico	-0.039 (0.050)	-0.083 (0.071)	0.082 (0.094)
Netherlands	0.123** (0.044)	0.087 (0.061)	0.058 (0.083)
Portugal	0.040 (0.046)	-0.059 (0.064)	0.190* (0.086)
South Korea	0.153** (0.048)	0.031 (0.068)	0.231** (0.090)
Spain	-0.377** (0.043)	-0.461** (0.062)	0.174* (0.082)
Sweden	0.103* (0.045)	0.091 (0.063)	0.021 (0.086)

Fonte: tratto da M. K. Kyle, 2003.

⁵¹ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p. 32.

Occorre notare che la velocità di diffusione dipende positivamente anche dall'importanza di un farmaco e dal numero di altri mercati concorrenti (figura 3 e figura 4), ma dipende negativamente dal numero di anni da cui è stato apposto il brevetto sul prodotto, in quanto più questo si avvicina alla scadenza, tanto più potrebbero essere stati sviluppati prodotti più innovativi.⁵²

Coerentemente con i risultati ottenuti con il primo approccio in merito all'importanza del Paese di origine di un farmaco, l'autrice nota come le imprese italiane e giapponesi siano piuttosto lente nell'introdurre i propri farmaci in altri mercati.

Questo modello è coerente con la teoria secondo cui le imprese preferiscono entrare prima nei mercati "free price", al fine di ottenere profitti maggiori, applicando prezzi più elevati e mantenendoli il più a lungo possibile; viceversa, preferiscono lanciare i propri prodotti nei mercati soggetti al controllo del prezzo il più tardi possibile.

Inoltre, questi risultati suggeriscono che l'effetto dei controlli sui prezzi non è isolato, cioè valevole per un singolo mercato, ma questo si propaga anche negli altri Paesi del mondo, influenzando le decisioni di lancio di tutte le aziende farmaceutiche e, di conseguenza, l'estensione e la tempistica della diffusione di un nuovo farmaco.

M. K. Kyle, dunque, ha messo in luce l'importanza di una variabile significativa per la tutela dell'innovazione nel settore farmaceutico, ossia il sistema di controllo dei prezzi. Le decisioni di lancio di un nuovo farmaco e, dunque gli incentivi ad innovare, dipendono dalla presenza o meno di questo regime normativo.

⁵² M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, pp.16-17.

Figura 5: Analisi dei tempi di diffusione e degli effetti ottenuti negli anni.⁵³

Variable	Discrete time hazard models				
	Model 1 Coef. (Std Err)	Model 2 Coef. (Std Err)	Model 3 Coef. (Std Err)	Model 4 Coef. (Std Err)	Model 5 Coef. (Std Err)
Age = 0	-4.823** (0.222)	-4.703** (0.225)	-4.661** (0.227)	-4.558** (0.228)	-4.592** (0.229)
Age = 1	-5.667** (0.223)	-5.542** (0.226)	-5.498** (0.228)	-5.322** (0.229)	-5.363** (0.230)
Age = 2	-6.131** (0.223)	-6.004** (0.227)	-5.960** (0.229)	-5.773** (0.230)	-5.814** (0.231)
Age = 3	-6.591** (0.224)	-6.464** (0.228)	-6.420** (0.230)	-6.174** (0.231)	-6.212** (0.232)
Age = 4	-7.126** (0.226)	-6.998** (0.230)	-6.955** (0.232)	-6.670** (0.233)	-6.709** (0.234)
Age = 5	-7.497** (0.228)	-7.367** (0.232)	-7.325** (0.233)	-7.033** (0.234)	-7.073** (0.235)
Age = 6	-7.752** (0.230)	-7.621** (0.233)	-7.578** (0.235)	-7.281** (0.236)	-7.321** (0.237)
Age = 7	-8.019** (0.232)	-7.887** (0.236)	-7.845** (0.237)	-7.537** (0.238)	-7.576** (0.239)
Age = 8	-8.296** (0.234)	-8.163** (0.238)	-8.120** (0.240)	-7.799** (0.240)	-7.838** (0.241)
Age = 9	-8.607** (0.238)	-8.470** (0.242)	-8.428** (0.243)	-8.113** (0.244)	-8.152** (0.245)
Age = 10	-8.679** (0.240)	-8.539** (0.244)	-8.497** (0.245)	-8.178** (0.246)	-8.219** (0.247)
Age = 11	-8.798** (0.242)	-8.658** (0.246)	-8.616** (0.247)	-8.289** (0.248)	-8.328** (0.249)
Age = 12	-9.116** (0.249)	-8.974** (0.253)	-8.932** (0.255)	-8.631** (0.255)	-8.670** (0.256)
Age = 13	-9.013** (0.250)	-8.872** (0.253)	-8.829** (0.255)	-8.532** (0.256)	-8.572** (0.256)
Age = 14	-9.258** (0.258)	-9.117** (0.262)	-9.074** (0.263)	-8.798** (0.264)	-8.838** (0.265)
Age = 15	-10.156** (0.236)	-10.013** (0.240)	-9.971** (0.241)	-9.788** (0.242)	-9.836** (0.243)
Observations	298960	298960	298960	298960	298960
Log likelihood	-27160	-27133	-27124	-26880	-26848

*= 5% significance, ** = 1%. All specifications include year and therapeutic class fixed effects.

Fonte: tratto da M. K. Kyle, 2003.

⁵³ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, p. 30.

J. O. Lanjouw, M. Schankerman e I. Cockburn⁵⁴ effettuano un'analisi empirica volta a determinare i tempi di lancio di 642 nuovi farmaci in 76 nazioni nel periodo 1983-2002. Per ciascun Paese incluso nel campione sono state considerate quattro dimensioni brevettuali: la durata del brevetto, il grado di copertura dei prodotti farmaceutici, il grado di copertura dei processi di produzione chimica e l'indice della forza della protezione brevettuale. Gli autori vogliono dimostrare che i diritti sui brevetti e la regolamentazione dei prezzi sono in grado di influenzare il ritardo di lancio per i nuovi farmaci.

Nella figura 6 sono riportate le informazioni sull'area geografica caratterizzata dai lanci dei farmaci, definendo il numero di Paesi per i quali è stato osservato un lancio.

Figura 6. Area geografica interessata dalla diffusione dei farmaci generici⁵⁵

No. of countries	No. of Drugs	Percent of Drugs Launched		
		All Drugs	FDA Approved	FDA Priority Reviewed
1-3	145	23	13	13
4-10	101	16	12	10
11-25	133	21	20	16
26+	263	41	55	62

Fonte: tratto da I. Cockburn, J. O. Lanjouw e M. Schankerman, 2016.

La figura 7, invece, esibisce i dati relativi alla velocità di diffusione dei nuovi farmaci. Questi risultati mostrano una caratteristica dominante e sorprendente: la diffusione di nuovi farmaci in tutto il mondo è piuttosto lenta e limitata. Dal campione oggetto di analisi si evince che i “new drugs” sono stati lanciati in un numero di Paesi pari o inferiore a dieci durante la fase di “campionamento” e, fra questi, solo il 41% è stato lanciato in più di 25 Nazioni. In media, usufruiscono di questi nuovi prodotti soltanto 22,4 Paesi sui possibili 76. Questo si verifica anche quando si tratta delle Nazioni più avanzate al mondo, provviste dei sistemi sanitari più sviluppati.

⁵⁴ I. Cockburn, J. O. Lanjouw, M. Schankerman, *Patents and the global diffusion of new drugs*, American Economic Review, 2016;

⁵⁵ I. Cockburn, J. O. Lanjouw, M. Schankerman, *Patents and the global diffusion of new drugs*, American Economic Review, 2016, p. 11.

Figura 7. Dati sulla velocità di diffusione dei nuovi farmaci⁵⁶

	(a) Fraction launched within 10 years (percent)			(b) Time by which 25 percent launched (years)		
	All Drugs	FDA Approved	FDA Priority Reviewed	All Drugs	FDA Approved	FDA Priority Reviewed
<i>Income Level</i>						
Low Income	27.1	34.3	39.4	8.98	6.99	5.99
Middle Income	39.1	50.4	50.7	4.05	3.01	2.99
High Income	46.5	61.0	63.4	2.01	1.97	1.02
<i>Patent Regime</i>						
None	29.5	43.4	39.5	7.99	4.02	4.01
Short	33.9	42.9	43.1	6.00	4.42	3.99
Medium	35.2	47.3	47.0	5.43	3.99	3.98
Long	45.9	58.1	60.6	2.56	1.99	1.45
<i>Price Regulation</i>						
Weak/None	44.0	56.4	58.4	2.99	1.99	1.97
Strong	37.4	49.1	50.1	4.98	3.06	3.01
Overall	41.3	53.5	55.3	3.41	2.45	2.00

Fonte: tratto da I. Cockburn, J. O. Lanjouw e M. Schankerman, 2016.

La diffusione geografica lenta e limitata rappresenta una forma di perdita del benessere. Malgrado ciò, vi è una notizia confortante, cioè che la diffusione di “new drugs” più alta registrata è riconducibile ai nuovi farmaci di qualità più elevata, ad esempio quelli approvati dalla FDA statunitense (i cui dati sono riportati nella colonna 3, figura 6 e 7), che rappresenta una delle agenzie di regolamentazione più rigorosa al mondo e quelli relativi al sottoinsieme di farmaci approvati dalla FDA (esibiti nella colonna 4, figura 6 e 7). Per questa categoria di farmaci, più della metà sono stati lanciati in più di 25 Paesi del mondo, anche se con lunghi ritardi, spesso superiori ai 10 anni dalla data del primo lancio commerciale di un dato prodotto. Inoltre, gli autori hanno individuato tre ulteriori evidenze empiriche rilevanti: la velocità con cui le nuove terapie farmacologiche vengono lanciate nei vari Paesi dipende dalle politiche sui brevetti che i governi di ciascuna nazione hanno adottato. Quando la protezione sui brevetti è più lunga e più forte, la diffusione avviene più velocemente. Ad esempio, applicando un

⁵⁶ I. Cockburn, J. O. Lanjouw, M. Schankerman, *Patents and the global diffusion of new drugs*, American Economic Review, 2016, p. 12.

termine di brevetto più lungo, possono ridursi i ritardi di lancio approssimativamente del 55%. L'impatto di queste politiche vale sia per i Paesi a reddito medio-basso che per i Paesi ad alto reddito; inoltre, i Paesi caratterizzati da forti controlli sui prezzi dei farmaci affrontano dei ritardi di lancio dei nuovi farmaci significativamente più lunghi.

Le stime riportano che l'introduzione di controlli sui prezzi aumenta i ritardi di lancio del 25%; infine, la diffusione di nuovi farmaci accelera quando questi vengono lanciati nei Paesi che hanno delle istituzioni di politica sanitaria che promuovono la disponibilità e la distribuzione dei farmaci, ad esempio, con l'adozione di un elenco dei farmaci essenziali dell'Organizzazione mondiale della sanità e di un formulario nazionale.

Occorre aggiungere che anche le dimensioni del mercato locale (come reddito pro capite, spese sanitarie, fattori demografici) influiscono sulla velocità del lancio di un farmaco.

Tuttavia, le politiche che promuovono un più rapido lancio dei farmaci provocano un aumento dei prezzi. Questo implica che i Paesi adottanti le suddette politiche devono affrontare tale trade-off, cercando di garantire la disponibilità di nuove terapie farmacologiche e nel contempo di renderle accessibili.

In sintesi, gli autori fanno notare che, a parità di altre condizioni, una protezione dei brevetti più lunga e più ampia aumenta la diffusione di "news drugs", viceversa la regolamentazione dei prezzi la ritarda. Questi risultati dimostrano l'importante ruolo delle politiche adottate per la diffusione di nuove innovazioni. Gli strumenti come le istituzioni di politica sanitaria e i fattori economici capaci di rendere i mercati più redditizi hanno accelerato la diffusione dei farmaci. Questi risultati valgono sia per i Paesi in via di sviluppo che per i Paesi ad alto reddito e, per stimarne gli effetti, sono state usate variabili strumentali ed effetti fissi al fine di controllare l'endogeneità dei regimi politici.

Gli esiti conseguiti dagli autori risultano coerenti con quelli di precedenti studi sulla diffusione dei farmaci focalizzati principalmente sui Paesi dell'OCSE come quelli di Kyle del 2003.⁵⁷

⁵⁷ M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003.

2.2 La penetrazione dei farmaci generici

L'espressione "penetrazione generica" viene utilizzata per specificare che nel mercato servito dai farmaci esiste un sottoinsieme di consumatori che è interessato al farmaco generico e che procede al suo effettivo acquisto.

I prodotti generici, la cui diffusione è postergata alla scadenza del brevetto dell'impresa pioniera, necessitano di pochi anni per poter accedere sul mercato e ottenere una "market share" significativa. Questo è un input senz'altro positivo per lanciare tali prodotti, ma, al tempo stesso, la loro commercializzazione non è ammessa per tutte le classi terapeutiche ed in ogni Paese.

La penetrazione può essere misurata tramite due tecniche diverse:⁵⁸ la prima considera le unità di farmaci generici realmente distribuiti (share of extended units dispensed as generic); la seconda valuta il numero di prescrizione mediche che prevedono la somministrazione di generici (share of prescriptions dispensed as generic). Quest'ultima viene normalmente calcolata come la somma di tutte le categorie di farmaci generici.

A partire dal 1998, infatti, la IMS Health (una multinazionale statunitense che sostiene l'industria farmaceutica tramite la fornitura di informazioni, analisi e servizi di consulenza) ha separato i farmaci generici "unbranded" da quelli "branded", ossia prodotti non originari (appunto generici) ma per certi versi simili a quelli di marca, come ad esempio i farmaci che:

- utilizzano nuove modalità di dosaggio non brevettate;
- possiedono il brevetto con un proprio nome commerciale, ma l'oggetto della tutela è una copia molecolare di un prodotto già esistente;

La competizione generica ha avuto il proprio momento di grande affermazione a partire dall'emanazione dell'Hatch Waxman Act. Da tale norma di legge si evince, in modo chiaro, l'obiettivo di "accelerazione generica" con cui si aveva l'intenzione di favorire politiche concorrenziali. Subito dopo la modifica normativa, infatti, si sono verificati grandi cambiamenti che hanno rafforzato l'uso di questi farmaci. Innanzitutto, sono state abrogate tutte le leggi anti-sostituzione che impedivano ai farmacisti di prescrivere farmaci diversi da quelli di marca. Inoltre, le terze parti contribuenti, come ad esempio i governi e gli assicuratori sanitari privati, hanno dato luce a delle nuove procedure che

⁵⁸ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 4.

hanno permesso l'introduzione delle alternative a basso prezzo. In seguito, si sono diffuse numerose organizzazioni di assistenza sanitaria che hanno incentivato l'uso di farmaci generici. Infine, per via delle politiche di promozione adottate da parte di grandi catene distributive, i consumatori hanno maturato una maggiore fiducia nei confronti del prodotto.

Queste novità dal punto di vista del benessere economico hanno avuto un impatto positivo in termini di efficienza sotto due importanti aspetti.

In primo luogo, sono stati eliminati i test scientifici, ovverossia sperimentazioni dispendiose, complesse e prive di uno scopo scientifico valido. I dati, infatti, hanno dimostrato che il prerequisito dell'adozione del test era effettivamente un grande ostacolo all'entrata.⁵⁹

In secondo luogo, si sono ridotti enormemente i prezzi per i consumatori, eliminando buona parte di perdita secca ed ottenendo una redistribuzione di reddito più equa. Tuttavia, la riduzione delle quote di mercato e l'abbassamento del livello dei prezzi per gli innovatori dopo la scadenza del brevetto avrebbe potuto provocare un impatto negativo sui rendimenti attesi dalla R&S e comportare un declino delle future innovazioni nel settore interessato. La parte dell'Hatch Waxman, dedicata al Patent Term Restoration, ha come finalità la tutela e la prevenzione di situazioni simili. Già nei primi anni dell'entrata in vigore della nuova normativa, sono state condotte delle analisi valutative dell'effetto della nuova disciplina sugli incentivi ad investire in R&S.

H. Grabowski e J. Vernon, in una loro pubblicazione, hanno esibito i risultati di una propria analisi sulla suddetta tematica.⁶⁰ Questi altri hanno considerato il caso del flusso di cassa medio per un nuovo farmaco creato e commercializzato negli Stati Uniti negli anni '70, con l'intento di confrontare il net present value (NPV) del flusso di cassa medio del farmaco, sia in presenza degli effetti del Hatch-Waxman Act che in assenza di questi. I parametri principali scelti sono stati:

- la misura dell'allungamento degli anni di durata dei brevetti, riconosciuta dalla nuova norma per ogni farmaco;

⁵⁹ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 196;

⁶⁰ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 196.

- il livello percentuale di perdita dei ricavi netti per i generici dopo che il brevetto è scaduto.

Figura 8: Valore attuale netto (NPT), in media, dei farmaci.⁶¹

(Net Present Value without Act = 100)

Patent Extension ^a (years)	Net Revenue Loss to Generics ^b		
	30%	40%	50%
5	110	104	98
3	102	93	84
1	91	79	67

^aShown as distance *be* in Figure 1.

^bShown as distance *ef* in Figure 1.

Fonte: tratto da H. Grabowski e J. Vernon, 1986.

Fermo restando il grado di incertezza che caratterizza entrambi i parametri e ricordando che sono stati selezionati tre valori di prolungamento della durata dei brevetti in relazione alla particolare tipologia di prodotto (1, 3 e 5 anni) e tre valori di perdita del reddito netto (30%, 40% e 50%), le analisi condotte dai due autori hanno portato a concludere che l'effetto netto della legge ha avuto un impatto negativo ma poco significativo sugli incentivi verso gli investimenti in R&S. Il risultato positivo è stato riscontrato solo in tre casi. Questo indica che l'effetto netto non è né favorevole né sfavorevole alle imprese che investono in R&S.

Al termine dell'analisi, gli autori hanno ritenuto che l'eliminazione dei test duplicativi, la competizione di prezzo e la legge sulla Patent-Term Restoration possono facilitare e accelerare la diffusione dei generici.

Grabowsky e Vernon sostengono che non sia possibile determinare gli effetti di lungo termine della legge sull'innovazione e si sono limitati ad affermare che un aumento medio ipotizzato della durata dei brevetti di 3 anni possa evitare impatti negativi sulla redditività dell'attività di ricerca e sviluppo.

⁶¹ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, p. 198.

2.2.1 Le politiche di incoraggiamento

Dal punto di vista chimico-terapeutico i farmaci generici sono equivalenti a quelli di marca ma sotto l'aspetto economico i primi sono più convenienti dei secondi. Ciò accade come conseguenza al fatto che i farmaci generici entrano nel mercato dopo la scadenza del brevetto del pioniere. Tali prodotti, quindi, non devono sostenere i costi di ricerca e sviluppo e possono offrire prezzi più bassi rispetto a quelli dei prodotti branded.

Il sistema sanitario privato promuove varie politiche di incoraggiamento a sostegno della penetrazione generica.⁶² Le ragioni di questa scelta sono molteplici; ad esempio, la penetrazione generica consente di massimizzare la quota dei risparmi significativi sulla polizza dei farmaci grazie all'applicazione di costi inferiori rispetto a quelli dei medicinali di marca. Tuttavia, è complicato quantificare il livello di risparmio raggiungibile dal sistema sanitario. Anche il sistema pubblico appoggia queste politiche perché i costi dell'assistenza sanitaria posti in rapporto al PIL rappresentano una delle componenti più dinamiche della spesa pubblica, soprattutto per i paesi dell'OCSE. I vari Stati sono interessati a porre un freno al loro continuo aumento. Infatti, la maggior parte dei governi e degli assicuratori sanitari ha promosso la priorità delle politiche di contenimento del tasso di crescita della spesa farmaceutica e di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse. L'uso dei farmaci generici rappresenta una soluzione per la gestione dei budget sanitari e farmaceutici.

La fattiva implementazione delle politiche di incoraggiamento della diffusione dei generici richiede un'azione di policy da parte di più attori coinvolti, incentivati a porla in essere. Tra questi vi sono i medici che devono manifestare la propria preferenza, motivata da specifiche ragioni, nel prescrivere tali farmaci; i farmacisti che devono ottenere degli incentivi sui margini di profitto per distribuire il farmaco; i pazienti che cercano delle garanzie sulla qualità del prodotto, prima di procedere all'acquisto.

Il numero di parti interessate è molto ampio, tanto da richiedere politiche e incentivi differenti per ciascuna categoria. Questo complica le modalità di determinazione ed applicazione degli interventi normativi. Difatti, molto spesso, le tempistiche per applicare le riduzioni di prezzo, per aumentare i livelli di penetrazione ed i risparmi per

⁶² P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 1.

l'assicurazione sanitaria sono state molte lunghe. Inoltre, non vi è alcuna certezza sulla reale efficacia e sulla veloce diffusione di queste politiche.

Malgrado ciò, la maggior parte dei Paesi, soprattutto in Europa e nel Nord America, ha implementato delle policies di incoraggiamento verso la competizione generica, in particolare attraverso il contenimento dei costi dei farmaci soggetti a prescrizione. In Francia, Italia e Spagna è stata promossa la prescrizione generica e sono stati applicati dei prezzi di riferimento per i farmaci generici e per la sostituzione di quelli branded. Questo aspetto denota che, nonostante tutto, prevale l'opinione secondo cui la concorrenza e la sostituzione generica porta con sé dei benefici in termini di allocazione efficiente ed efficace di risorse preziose nel settore sanitario. Indubbiamente, questi risultati sono direttamente connessi al tipo di politiche adottate. L'applicazione di un prezzo più basso da parte dei produttori generici non garantisce un aumento della domanda dei propri prodotti da parte dei consumatori. Il livello di assorbimento del mercato, infatti, dipenderà da tanti altri fattori più o meno incentivanti, in particolare dalle disposizioni istituzionali di regolamentazione dei farmaci e dalle politiche messe in atto sia dal lato della domanda che dal lato dell'offerta.

Le politiche che incidono sull'offerta riguardano, ad esempio, l'ingresso sul mercato di nuovi players, la penetrazione di medicinali generici, la determinazione dei prezzi farmaceutici ed i meccanismi di rimborso, specificando in un apposito elenco, il numero di prodotti che ne possono usufruire. Le scelte di policy sono in grado di influire sui prezzi dei farmaci di marca, dei generici o di entrambi. Se esistono delle politiche regolative del prezzo per i farmaci brevettati, queste influenzano direttamente la possibilità di fare concorrenza sul prezzo per i farmaci generici. Viceversa, in un contesto di liberalizzazione dei prezzi (in fase di lancio), i produttori generici possono avere maggiori probabilità di ottenere quote di mercato adottando strategie di leadership di costo.

Le misure dal lato della domanda, invece, vengono attuate per ottenere la prescrizione del farmaco dai medici, la distribuzione predisposta dai farmacisti e l'acquisto fatto dai pazienti. Un ruolo importante è legato alla fedeltà del cliente verso il bene. I pazienti potrebbero essere legati al prodotto brevettato e, pertanto, poco inclini a cambiare le loro abitudini di consumo. Di conseguenza, questa categoria di consumatori non è interessata ad acquistare l'equivalente generico. Inoltre, le scelte d'acquisto potrebbero dipendere anche dal tipo di copertura assicurativa, totale o parziale, rispetto al costo del farmaco.

Queste considerazioni interagiscono con quelle poste in essere dal lato dell'offerta, al fine di ottenere un effetto netto di assorbimento generico positivo o negativo rispetto al prodotto di marca.

2.2.1.1 Le politiche di incoraggiamento dal lato dell'offerta

Tra le politiche di incoraggiamento più rilevanti dal lato dell'offerta vi sono quelle che regolamentano l'entrata del farmaco generico sul mercato.

Il primo aspetto importante è la regolamentazione dell'approvazione del prodotto prima della sua commercializzazione. Questa fase, infatti, influisce in modo immediato sulla concorrenza nel mercato, attraverso la tempistica delle domande di approvazione dei generici ed il periodo di durata del loro trattamento. A tal proposito, la c.d. exemption Bolar ha ricoperto un ruolo fondamentale. Si tratta di una disposizione che consente alle aziende generiche di competere nel mercato quasi subito rispetto al momento in cui il brevetto scade. Ciò accade perché alle imprese generiche è permesso di poter presentare le domande di approvazione all'ingresso e svolgere tutte le attività necessarie per conseguirla, prima che il brevetto scada, così come accadeva già in tempi più remoti, in paesi come il Canada e gli Stati Uniti. Per quanto riguarda la normativa europea, invece, fino al 2005 ai produttori di farmaci generici era consentito lo sviluppo e la sperimentazione dei loro prodotti solo nei Paesi in cui il brevetto originario era scaduto. Successivamente, la direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2004/27/CE, introdusse nell'articolo 10, paragrafo 6, l'emendamento Bolar, stabilendo che il suo recepimento dovesse avvenire negli Stati membri entro il 31 ottobre 2005.

Un altro aspetto molto importante è il periodo di durata necessaria per completare l'approvazione delle applicazioni farmaceutiche.

Negli Stati Uniti, come già menzionato, a seguito della legge Hatch-Waxman vige un sistema di approvazione della domanda abbreviata tramite ANDA, introdotto dalla Food and Drug Administration, la quale consente di accorciare i tempi di ottenimento della risposta da parte dell'autorità competente, al fine di generare dei risparmi per i farmaci generici.

Per rammentare quanto previsto dall'atto, attraverso l'ANDA un farmaco generico che richiede l'approvazione deve dimostrare di:

1. avere lo stesso principio attivo contenuto del farmaco originario;
2. usare la stessa tecnica di somministrazione;

3. avere un tasso e un livello di assorbimento del principio attivo pressoché uguali;
4. essere realizzato presso strutture che garantiscano il buon processo di produzione.

Eventuali differenze possono riguardare esclusivamente gli ingredienti inattivi, come coloranti, aromi e agenti stabilizzanti. Infine, non è richiesto l'inserimento di dati preclinici e clinici che assicurino sicurezza ed efficacia.

La seconda forma di regolamentazione molto significativa è quella legata ai prezzi dei generici che ciascun Paese può scegliere di applicare o meno. In questo caso, sussistono molteplici fattori in grado di influenzare la natura e l'entità della concorrenza sui prezzi, come ad esempio, il numero dei produttori. Se i medesimi si presentano in un numero esiguo per la fornitura di un dato prodotto, la concorrenza sui prezzi si abbassa e la possibilità di collusione sul prezzo aumenta; se, al contrario, risultano numerosi, la concorrenza sui prezzi aumenta e le probabilità di collusione si riducono.

Esiste, quindi, una relazione inversa tra il prezzo del farmaco generico ed il numero di imprese in competizione fra loro.⁶³

Un'altra forma di regolamentazione molto importante riguarda i meccanismi di rimborso ed i loro rispettivi limiti. Grazie a questi procedimenti, infatti, è possibile incentivare l'uso di farmaci generici. Fra le varie tipologie tecniche vi è quella del prezzo di riferimento, la quale si basa sul raggruppamento di prodotti simili fra loro a cui applicare un prezzo relativo che verrà rimborsato dagli appositi fondi sanitari. Con questo sistema, un soggetto assicurato che acquista un prodotto farmaceutico ad un prezzo maggiore rispetto al prezzo di riferimento, dovrà pagare soltanto la differenza fra questi due.

Di conseguenza, il modo con cui questo strumento politico viene disciplinato può incentivare più o meno profondamente i pazienti a scegliere farmaci generici. Una delle scelte principali riguarda le modalità di raggruppamento.

E' possibile scegliere tra tre opzioni:

1. raggruppamento di farmaci con ingredienti attivi identici.
2. raggruppamento di farmaci con principi attivi terapeuticamente comparabili.
3. raggruppamento di farmaci con effetti terapeuticamente comparabili.

In secondo luogo, l'autorità sanitaria deve decidere quali siano i farmaci brevettati compatibili ai raggruppamenti cui si riferiscono. I generici che non hanno caratteristiche simili a quelli dei farmaci branded riconosciuti all'interno di questi sono meno richiesti

⁶³ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 10.

sul mercato. I pazienti preferiscono quelli inclusi nei raggruppamenti perché acquistandoli hanno la possibilità di ottenere il rimborso suddetto, il che incide sulla propensione a non acquistare prodotti generici, non inclusi nei succitati raggruppamenti, che non concedono il diritto al rimborso. Questo comporta una contrazione del numero di prescrizioni mediche di farmaci generici non appartenenti ai raggruppamenti.

Infine, un altro aspetto critico riguarda la determinazione del prezzo di riferimento (fissato in base al farmaco più conveniente nel raggruppamento considerato o a seconda del prezzo medio calcolato all'interno dello stesso).

Nell'effettuare queste valutazioni bisogna tenere in considerazione il grado di concorrenza presente sul mercato in quel dato momento (ad esempio, quando il prezzo di riferimento è fissato in mercati in cui il numero di concorrenti è basso, la conseguenza potrebbe essere un calo d'interesse nel competere sul fronte dei prezzi).

2.2.1.2 Le politiche di incoraggiamento dal lato della domanda

L'altro faccia della medaglia riguarda le politiche di incoraggiamento sul fronte della domanda. In primo luogo, abbiamo parlato più volte di prescrizione medica senza mai soffermarci sulla sua funzione. Questa rappresenta un documento, attualmente diffuso in formato elettronico, che il medico è tenuto a rilasciare nelle circostanze opportune ed è di estrema importanza perché senza questa i pazienti non possono acquistare i farmaci. Ciò significa che i medici, attraverso questo strumento, condizionano i consumi dei pazienti e, dunque, la quantità domandata di un certo farmaco. L'adozione di politiche che influenzano le scelte di prescrizione medica in favore della prescrizione generica, può consentire di ottenere un impatto positivo sulla concorrenza verso tale categoria di farmaci. Nello specifico, si possono concedere sia incentivi finanziari (come i budget dei medici, utili per il contenimento dei costi) che non finanziari a favore dei medici. Tuttavia, ottenere una prescrizione comporta dei costi, talvolta eccessivi. Questi oneri, unitamente alle procedure dei test clinici e all'attesa dell'approvazione da parte della FDA, potrebbero scoraggiare e ritardare l'innovazione.

In secondo luogo, fra i potenziali attori che influenzano la domanda vi sono i farmacisti. Questi ultimi sono dei professionisti specialisti del farmaco che, grazie alle loro competenze scientifiche, all'interno dei vari compiti che sono tenuti ad assolvere, possono consigliare i clienti in materia di prodotto da acquistare. Ed è proprio quest'attività appena citata che interessa la concorrenza generica. Affinché la

competizione aumenti, infatti, è necessario che i farmacisti ottengano un rimborso (altrimenti preferirebbero sponsorizzare il prodotto di marca) che li inviti a sostituire un farmaco branded con uno dei generici disponibili (più economici). Se si procede all'analisi delle precedenti esperienze, soprattutto in Europa⁶⁴, si nota come si sia fatto ricorso a tariffe fisse per la prescrizione e come ciò abbia rappresentato un disincentivo per la concorrenza generica.

Quando la tariffa è fissa per ogni singola ricetta, infatti, il farmacista ottiene lo stesso rimborso sia che scelga di distribuire un prodotto di marca, sia che opti per dispensare un farmaco generico. Fermo restando che il prezzo al dettaglio dei generici è inferiore, se si promuove la distribuzione di un farmaco di marca, i farmacisti possono ottenere un maggiore profitto.

L'alternativa al sistema della tariffa fissa è il metodo della remunerazione tramite margini regressivi, con cui ai farmacisti viene corrisposta una percentuale maggiore di rimborso per i farmaci che hanno un basso prezzo (purché sia assicurata la redditività per la distribuzione generica). Questo è il sistema vigente nella maggior parte dei paesi dell'UE, come nel caso dell'Italia, la cui disciplina prevede, all'art. 11, comma 12, del Decreto Legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito nella Legge n. 27 del 24 marzo 2012 (c.d. "Cresci Italia") che: *"Il medico, nel prescrivere un farmaco, è tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione di principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo è tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo più basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo più basso"*.

Negli Stati Uniti, invece, la forma di remunerazione più usata è basata sui limiti di rimborso. Accanto a questa esistono altre forme di incentivi di tipo finanziario per i farmacisti, come la possibilità di servirsi di alcuni sconti provenienti dalla distribuzione dei farmaci più economici oppure quella di fissare degli obiettivi di reddito negoziato.

⁶⁴ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 14.

Tutte queste politiche, per essere complete, necessitano della sostituzione dei farmaci branded con i farmaci generici, ossia dell'autorizzazione a distribuire un farmaco di tipo generico anche quando il medico ne ha prescritto uno di marca. Tuttavia, questa facoltà risulta limitata. Infatti, l'autorizzazione necessaria per poterlo vendere o per distribuirlo è concessa solo in alcuni paesi (come Canada, Danimarca, Germania, Paesi Bassi e Stati Uniti) e, sebbene auspicabile, da sola non basta per garantire il conseguimento di un aumento dell'uso dei generici.

Si badi bene che, nei casi in cui la sostituzione generica viene ammessa, questa comporta il trasferimento di alcune responsabilità (connesse alla prescrizione) in capo al farmacista, sottraendole al medico.

Peraltro, risulta evidente come il modello basato sull'autorizzazione ed il metodo dei margini regressivi rappresentino due facce della stessa medaglia, ossia due strumenti politici differenti, volti entrambi a sostenere ed incrementare l'uso di prodotti generici.

Nel vasto ambito della competizione generica dal lato della domanda riveste un ruolo fondamentale il paziente, cioè il soggetto direttamente interessato all'acquisto del farmaco e che, pertanto, con le sue scelte di consumo è determinante per l'evoluzione del mercato. Anche su questo fronte esistono dei meccanismi attraverso cui spingere il cliente verso l'uso di generici, piuttosto che verso il consumo di farmaci di marca.

Ad esempio, si potrebbero utilizzare dei sistemi come quello di co-pagamento o quello dei prezzi di riferimento. Nel primo caso, vengono applicate delle tasse forfettarie per ogni ricetta, una percentuale del costo di prescrizione o una franchigia. L'uso dei generici tramite tasse forfettarie viene incentivato se la suddetta struttura si presenta piatta e mette i pazienti nella condizione di pagare meno per un farmaco generico e più per un farmaco di marca. Anche il metodo della percentuale del costo di prescrizione può essere incentivante, perché i consumatori pagano soltanto una parte del prezzo del farmaco.

Con il modello della determinazione del prezzo di riferimento, invece, si consente al paziente di prendere la decisione finale in merito alla scelta del farmaco, tenendo presente che, di solito, viene rimborsato quello più economico. Tuttavia, se i consumatori desiderano acquistare prodotti di marca, o comunque costosi, possono ricevere una copertura parziale e corrispondere un pagamento pari alla parte differenziale tra il farmaco soggetto a rimborso totale ed il farmaco scelto.

Questo sistema può funzionare bene solo se si tratta di farmaci identici, mentre si complica qualora i prodotti fossero intercambiabili o terapeuticamente simili. Infine,

esistono tanti altri elementi che influiscono sulla crescita della concorrenza generica come, ad esempio, i sistemi di informazione, capaci di trasmettere dati accurati e aggiornati sui farmaci.

In molti Paesi, l'uso di banche dati elettroniche per informare i medici sui dati comparativi di prezzo e di sostituibilità tra farmaci ha aumentato il numero di prodotti generici venduti.

Tutte le politiche citate vengono spesso combinate fra loro perché possano facilitare il raggiungimento del duplice obiettivo di aumentare la vendita di farmaci generici e di realizzare un mercato competitivo con differenze di prezzi significative tra le versioni generiche e di marca.

Per poter influenzare i consumatori, quindi, occorre un sistema di condivisione dei costi che favorisca i farmaci generici. La sua efficacia dipende, a sua volta, dagli altri parametri del sistema sanitario, come il prezzo e la copertura assicurativa.

In conclusione possiamo dire che fin da subito le prove empiriche hanno dimostrato che, pur in presenza di determinati fattori come la lealtà del consumatore, anche dopo che il brevetto è scaduto la concorrenza generica non è del tutto assente ma, al contrario, già le prime ricerche⁶⁵ hanno provato che entro un anno dall'ingresso dei generici, questi conquistano enormi quote di prescrizioni e vendite nel mercato statunitense, grazie soprattutto alla competizione di prezzo, via via sempre più penetrante. In fase di lancio, si applica una riduzione media di prezzo inferiore del 25% rispetto al farmaco pioniere e, al crescere della competizione, dovuta all'ingresso di altri generici, tendenzialmente si abbassa fino ad un quinto del prezzo medio iniziale del generico negli USA.

Altri studi, condotti sempre sul mercato degli Stati Uniti qualche anno dopo l'approvazione del Hatch-Waxman Act, hanno notato effetti di riduzione di prezzo, in seguito al primo ingresso del generico di circa un quarto dopo un anno e di un terzo dopo 2 anni. Chiaramente, la variabilità effettiva della diffusione dei farmaci generici e del loro livello di penetrazione nei singoli paesi, dipende dal tipo di politiche generiche adottate sia dal lato dell'offerta che della domanda e dalla conseguente intensità con cui vengono attuate. Gli avvenimenti che si sono verificati sul mercato nei primi anni dopo il 1984 sembrano aver favorito e incentivato largamente la competizione generica.

L'ingresso dell'Hatch-Waxman, così come era stato preannunciato ha profondamente influenzato questo settore, propagando i suoi effetti e ottenendo i primi risultati

⁶⁵ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 5.

rapidamente, come il conseguimento dell'aumento della concorrenza generica. Ma negli ultimi trent'anni, i risultati e le novità sono state molto variegata e differenziate fra i Paesi.

2.2.2 La penetrazione generica autorizzata anticipata

La penetrazione generica può sorgere a seguito di una richiesta ANDA con certificazione del paragrafo IV che abbia avuto successo, oppure tramite l'ingresso di un generico indipendente provvisto o sprovvisto di un'entrata generica autorizzata. In quest'ultimo caso, quando sono presenti farmaci generici autorizzati anticipati, è possibile che convivano più prodotti generici durante il periodo di esclusività riconosciuta al primo richiedente ANDA e che questo dia origine ad un calo dei prezzi notevole.

La concorrenza generica autorizzata, infatti, consente ai generici di penetrare il mercato anche durante il periodo di esclusività del primo entrante, provocando una pressione verso il basso sui prezzi dei farmaci generici.

Si tratta di due conseguenze importanti, giacché nell'ipotesi di successo di certificazione del paragrafo IV, i benefici della fase di esclusività in capo ai nuovi entranti generici vengono limitati, in quanto vi è un unico concorrente generico che normalmente applica una riduzione di prezzo rispetto al pioniere all'incirca del 10-20%.⁶⁶

Se da un lato questo fenomeno avvantaggia particolarmente i pazienti che ora possono accedere ad alcuni farmaci a prezzi più convenienti, dall'altro lato, la loro posizione potrebbe peggiorare rispetto alla situazione iniziale sotto altri punti di vista. L'ingresso di generici autorizzati anticipato minimizza la redditività attesa dai produttori indipendenti nel periodo di esclusività. Questi, di conseguenza, potrebbero scegliere di evitare sfide fra brevetti, dissuadendo le certificazioni del paragrafo IV, tardando l'ingresso di un determinato generico e procurando un danno, sia economico che assistenziale, per i consumatori.

Nonostante ciò, la maggior parte della letteratura scientifica ha ritenuto che vi è una grande presenza di nuovi entranti generici sul mercato per un determinato farmaco, laddove sono presenti indici di prezzo dei farmaci generici più bassi rispetto a quelli dei

⁶⁶ E. R. Berndt, R. Mortimer, A. Bhattacharjya, A. Parece, E. Tuttle, *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs 26, N. 3, 2007, p. 792;

fornitori branded ed un livello di quota di mercato dei primi più elevata; tuttavia, questi due risultati, dopo l'ingresso di un numero ristretto di concorrenti iniziali, hanno un effetto marginale che via via diventa trascurabile. Secondo i dati relativi al periodo 1999-2003, l'impatto di un nuovo generico sul mercato diventa trascurabile quando rappresenta il quarto o il quinto entrante di uno stesso farmaco.⁶⁷

Per valutare gli effetti principali sul benessere dei consumatori, provocati dall'ingresso di generici autorizzati anticipati, occorre considerare le tempistiche e l'estensione dell'ingresso del farmaco generico.

Per quanto concerne il primo aspetto, ossia i tempi richiesti dall'entrata generica, si può affermare che, se durante la fase di esclusività il grado di concorrenza attesa dell'entrata generica autorizzata aumenta, il livello degli utili attesi per le certificazioni di successo del paragrafo IV si riduce, provocando, di conseguenza, un calo degli incentivi a perseguire tale certificazione e un ritardo dell'ingresso del generico. Nonostante ciò, non è detto che l'ingresso generico autorizzato nel periodo di esclusività riduca in modo notevole gli incentivi per la certificazione del paragrafo IV. Un minor numero di tali certificazioni non necessariamente conduce ad un ritardo dell'ingresso generico o ad un danno per i pazienti. E' possibile, infatti, che le certificazioni "ostacolate" siano improduttive e, dunque, non siano di successo. In altri casi, anche se lo fossero, non avrebbero conseguenze negative, qualora non venissero scoraggiate altre certificazioni altrettanto tempestive e di successo. Inoltre, potrebbero verificarsi dei casi in cui un generico indipendente conseguiva dei profitti sufficienti per coprire i costi delle sfide brevettuali, sebbene vi sia sul mercato un generico autorizzato. Tra l'altro, occorre rimarcare che quando l'ingresso generico autorizzato disincentiva l'utilizzo del prodotto brevettato, si può presumere questo abbia scarse probabilità di successo e poche possibilità di conseguire profitti elevati.

Non è possibile dire con certezza quale sia l'influenza effettiva dell'ingresso generico autorizzato anticipato sulla scelta di presentare o meno le certificazioni del paragrafo IV e sul tempo richiesto per l'ingresso generico indipendente. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che l'uso di tali certificazioni è piuttosto elevato,⁶⁸ anche quando la misura di obiettivi conseguibili è bassa.

⁶⁷ E. R. Berndt, R. Mortimer, A. Bhattacharjya, A. Parece, E. Tuttle, *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs 26, N. 3, 2007, p. 793;

⁶⁸ E. R. Berndt, R. Mortimer, A. Bhattacharjya, A. Parece, E. Tuttle, *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs 26, N. 3, 2007, p. 795;

Per tali ragioni, i generici autorizzati si potrebbero considerare poco influenti nel lungo periodo sui ritardi di ingresso dei generici.

Per quanto riguarda l'impatto dell'ingresso generico autorizzato anticipato sulla quota di generici e sul loro livello di prezzo, risulta poco probabile che questi due aspetti possano essere influenzati dai cambiamenti nel numero di generici di lungo periodo quando i farmaci hanno più di quattro o cinque produttori generici. Alcuni dati relativi alle scadenze dei brevetti hanno evidenziato che, durante il periodo di esclusività, sembra effettivamente che i prezzi dei generici diminuiscano in modo consistente rispetto a quelli dei prodotti di marca. Tuttavia, questi effetti sugli indici di prezzo si manifestano solo nel breve periodo, mentre hanno un effetto irrilevante o nullo nel lungo termine. Oltre a ciò, dai risultati emerge che, in ogni caso, sussiste un grado elevato di penetrazione generica ed un livello basso di indici di prezzo dei generici (rispetto ai farmaci branded) nel lungo periodo, a prescindere dal successo delle certificazioni del paragrafo IV.

Tali evidenze suggeriscono, quindi, che il periodo di esclusività di 180 giorni dopo l'ingresso generico autorizzato, non subisce un impatto significativo.

L'immissione generica anticipata sembra avere uno scarso effetto sui prezzi generici e sulle quote di mercato nel lungo periodo.

2.3 La competizione fra farmaci generici e “branded drugs”

Gli eventi successivi alla riforma del 1984 hanno dimostrato che il primo obiettivo ricercato dalla legge è stato conseguito: l'accelerazione della concorrenza.

A fronte di questo scenario, le posizioni ricoperte dai pionieri sono state tante a seconda delle diverse circostanze. Alcune teorie economiche sostengono che, nel caso specifico dei prodotti farmaceutici, i concorrenti generici hanno indiscutibili vantaggi di prezzo, mentre i pionieri hanno perso la propria posizione monopolistica. Alla luce dei risvolti normativi, la soluzione migliore per i produttori branded non è continuare ad adottare strategie che agiscono sul fronte di una concorrenza a livello di prezzi, bensì di agire in maniera diametralmente opposta con l'aumento del prezzo dei prodotti di marca, subito dopo la scadenza del brevetto.

L'ingresso di farmaci generici, infatti, spinge i consumatori altamente sensibili al prezzo ad acquistare tali prodotti, mentre i farmaci di marca vengono destinati solo a coloro che sono insensibili al prezzo. Per tale categoria di pazienti, la funzione di domanda del

produttore dei prodotti di marca potrebbe spostarsi verso l'interno ed essere meno elastica, con la conseguenza che l'impresa potrà massimizzare i propri profitti aumentando il livello dei prezzi.⁶⁹

Questo fenomeno prende il nome di "paradosso dei farmaci generici". Supponiamo che si decida di ridurre il prezzo dei farmaci presenti sul mercato da più tempo (purché si rientri all'interno della soglia limite per il conseguimento degli utili) ed applicare un prezzo più elevato sui prodotti più innovativi. In effetti, si dimostra più conveniente per le grandi imprese a livello globale rivolgersi solo ad un numero più ristretto di consumatori, poco sensibile ai prezzi.

In tal modo, il contesto competitivo prevede che le stesse imprese di prodotti generici si rivolgono al target di mercato più basso, mentre le imprese branded si posizionano sulla fascia di pazienti che fanno parte di un target più elevato. Ciò significa che la concorrenza tra imprese branded e generiche non è diretta, in quanto le prime cambiano il proprio posizionamento sul mercato, una volta che il proprio brevetto scade.

Questo atteggiamento strategico predisposto dalle imprese branded è uno dei motivi per cui le evidenze della letteratura ritengono che i prezzi dei generici al termine dei brevetti, solitamente, tendono a diminuire in fretta ed in modo cospicuo, mentre quelli di marca, al contrario, subiscono dei rincari. Effettivamente, a differenza della maggior parte dei modelli di concorrenza industriale fra le aziende, secondo cui un nuovo concorrente provoca una riduzione del prezzo, nel mercato farmaceutico il prezzo dei prodotti farmaceutici di marca normalmente aumenta dopo la scadenza del brevetto e nel frattempo i farmaci generici più economici penetrano nel mercato.

Pertanto, il comportamento del proprietario del brevetto pioniere appare controcorrente rispetto alla consueta logica economica della concorrenza.

Nonostante la presenza di un contesto generale favorevole non sono mancate delle limitazioni, ossia forme di barriere all'entrata che hanno comportato la perdita dei benefici connessi allo sviluppo della concorrenza, attraverso la diffusione dei generici. Ciò si è manifestato quando sono state istituite pratiche regolatorie, strategie di prezzo da parte dei primi entranti o forme di collusione tra più agenti di mercato (come, ad esempio, tra fornitori, medici, farmacisti). Alcune di queste pratiche potrebbero essere applicate solo in singoli Paesi, rafforzando le divergenze fra le caratteristiche dei vari

⁶⁹ R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p. 3.

mercati nazionali ed influenzando il momento di entrata di un nuovo concorrente negli stessi.

Sappiamo, infatti, che la presenza o meno delle barriere all'entrata condiziona fortemente il momento di penetrazione delle imprese nel singolo segmento di mercato. Il loro ingresso potrebbe essere non lineare e caratterizzato dalla presenza di un numero ristretto di aziende che riescono ad influenzare i prezzi.

La consapevolezza della molteplicità di ostacoli riscontrabili all'interno del settore farmaceutico ed il loro innegabile legame con la normativa previgente, rende chiaro che la diffusione di farmaci generici si modifica in base al Paese scelto ed alla sua relativa normativa.

Per quanto concerne le politiche di regolamentazione dei prezzi, la ricerca è addivenuta a conclusioni divergenti le une dalle altre.

Alcuni critici⁷⁰ hanno ritenuto che nei Paesi in cui vige un sistema di regolazione rigida, come in Francia, Italia e Spagna, i prezzi per i pazienti siano più bassi rispetto ai Paesi che hanno una regolamentazione più flessibile, come Germania, Svezia e Regno Unito.

Altri studi, di contro, hanno ritenuto che i prezzi siano più bassi nei mercati meno regolamentati, come la Germania ed il Regno Unito.

Inoltre, alcune ricerche hanno dimostrato che la penetrazione generica è più diffusa nei mercati non regolamentati, come Stati Uniti, Regno Unito, Canada e Germania, piuttosto che Francia ed Italia.

Di solito, quando i mercati farmaceutici sono regolamentati, le imprese generiche riescono a massimizzare le loro quote di mercato e si servono delle altre misure normative esistenti, come quella dei prezzi di riferimento, per conseguire tale obiettivo. Quest'ultima, in particolare, può generare forme di lobbismo, ossia pratiche collusive tacite in grado di irrigidire i prezzi verso il basso dopo la stabilizzazione iniziale di un prezzo di riferimento.

Una volta assodato che i prezzi dei generici sono diversi di Paese in Paese, alcuni risultati hanno dimostrato che gli Stati che adottano i prezzi più elevati per i generici (come Francia, Italia, Spagna),⁷¹ non necessariamente coincidono con quelli in cui le

⁷⁰ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 6;

⁷¹ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008, p. 19.

imprese branded applicano i livelli più alti di prezzo sui propri farmaci; le evidenze empiriche dimostrano come spesso accada il contrario.

In forza di ciò, molto probabilmente, i Paesi del sud Europa sono caratterizzati da una penetrazione generica limitata rispetto ai paesi del nord Europa che presentano alta penetrazione generica e prezzi più bassi.

All'interno degli Stati europei meridionali si manifesta un uso inefficiente delle risorse messe a disposizione dell'assistenza sanitaria, a causa di una bassa penetrazione generica e di prezzi elevati, da cui deriva una riduzione del surplus dei consumatori-pazienti.

I Paesi del nord Europa sono caratterizzati da forme di marketing strategico adottate dalle imprese farmaceutiche che, invece, hanno un impatto significativo sulle scelte dei consumatori per la preferenza che i pazienti maturano verso i farmaci generici. Nonostante ciò, vi è sempre una buona fetta di consumatori che non ha fiducia sulla qualità e sull'efficacia dei generici, per cui non è interessato al loro acquisto, a meno che non abbiano accesso ad un pull di informazioni completo ed adeguato.

Non bisogna sottovalutare che quando i consumatori devono scegliere se passare all'uso del generico come alternativa al farmaco branded sono sottoposti a dei costi di cambiamento, tra cui si ricorda il costo opportunità di avere una prescrizione generica solo dopo aver fatto una visita medica.

Il livello di penetrazione generica dipende anche da fattori correlati al singolo paziente, come la sensibilità al prezzo, la disponibilità di farmaci generici a costi più contenuti e le differenze di co-pagamento dei farmaci brevettati e dei prodotti generici.

Occorre puntualizzare che i fattori che possono influenzare i prezzi dei farmaci sono molteplici, come le differenze strutturali del sistema sanitario, il sistema dei finanziamenti, i sussidi farmaceutici erogati, le politiche di contenimento dei costi e così via.

Le ricerche condotte sono giunte alla conclusione che le quote di mercato del prodotto brevettato si riducono dopo l'ingresso del farmaco generico, ma i prezzi possono, di fatto, aumentare; inoltre, anche se i prezzi dei farmaci generici sono minori rispetto a quelli del farmaco di marca, l'entità di tale diminuzione è influenzata dalla regolamentazione in vigore.

Si badi bene, tra l'altro, che la concorrenza potrebbe essere non solo fra farmaci di marca e generici, bensì tra quest'ultimi e prodotti intermolecolari, ossia nuovi farmaci, appartenenti alla stessa classificazione terapeutica, che, a differenza dei prodotti con

legami intratomici, nei quali l'unione avviene tra gli atomi di una stessa molecola, prevedono un legame tra due o più molecole (che possono anche essere uguali tra loro). L'unione intermolecolare ha un ruolo fondamentale nell'ambito farmaceutico grazie alla sua applicazione nel metodo docking, un procedimento utilizzato per la progettazione razionale di un farmaco, capace di determinare la propensione di una piccola molecola farmacologicamente attiva verso la sua proteina bersaglio. Studi recenti hanno dimostrato che la competizione intermolecolare ha un impatto sul mercato superiore rispetto a quella generica, soprattutto perché, a differenza di quest'ultima, la concorrenza non esiste solo fra i farmaci presenti da più tempo sul mercato e, pertanto, facilmente replicabili.⁷²

Malgrado la rilevanza di questa nuova forma competitiva, in questa sede tenderemo ad occuparci in particolar modo di quella tra i farmaci di marca ed i generici che interessano questo settore da parecchi anni.

2.3.1 Risultati empirici della sfida competitiva dal 1984 fino al 2009

Dopo aver chiarito il concetto di penetrazione generica e quello di sfida competitiva tra generici e “branded drugs”, con l'ausilio della ricerca possiamo evidenziare quale sia stato il trend evolutivo della penetrazione generica nell'arco temporale che va dall'emanazione dell'Hatch-Waxman Act del 1984 al 2009 e, successivamente, spostare la nostra attenzione sull'andamento della variabilità dei prezzi nei farmaci nello stesso periodo.

In questa prima fase, dunque, il nostro interesse si concentra sulla comprensione del livello di penetrazione generica e per farlo useremo, innanzitutto, i dati riportati dallo studio di E.R. Berndt e M. Aitken⁷³ sulla quota di mercato conquistata dai farmaci generici nel corso del tempo. Per calcolare l'impatto della penetrazione dei farmaci generici sul mercato si adopera la “share of prescriptions dispensed as generic”.

I primi risultati significativi emergono già nel primo decennio post 1984. Infatti, prima dell'introduzione dell'Hatch-Waxman Act, il livello di prescrizione generica era pari al

⁷² M. K. Kyle, *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, Review of Economics and Statistics, 2003, pp. 6-7;

⁷³ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 4;

18,6%. Appena dieci anni dopo, la quota era quasi raddoppiata, attestandosi ad una percentuale vicina al 36%. Dal 1994 in poi il trend continua ad essere positivo ma con tassi di crescita decrescenti; tra il 1994 ed il 1999, l'incremento è stato di 14 punti percentuali e tra il 1999 ed il 2004, invece, di soli 7 punti percentuali.

Il trend vede un'inversione di marcia tra il 2004 ed il 2009, quando la quota di penetrazione cresce in misura notevole, con uno share che raggiunge il 74,5%. L'oscillazione di questo andamento potrebbe essere legata alla presenza di nuovi farmaci di marca di successo nel mercato. Allo scadere di un determinato brevetto, la concorrenza generica aumenta. Come si evince dalla figura 9⁷⁴, possiamo notare che il numero di prescrizioni, in una prima fase (2000-2002), è aumentato considerevolmente e successivamente ha continuato a crescere ma in modo più contenuto, con una media del 2,5% all'anno. Questa moderazione nella crescita è stata sospesa dal Medicare Part D, attivato nel 2006. Da quell'anno in poi, infatti, il tasso di crescita è stato del 4,5%.

Figura 9: Analisi dei livelli annuali e dei tassi di crescita relative alle prescrizioni al dettaglio erogate e dell'ammontare dei ricavi degli ex-produttori (costante \$2000), 2003-2009.⁷⁵

	Total Rx (billions)	Growth Rate (%)	Total Revenues (Billions \$2000)	Growth Rate (%)
2000	3.034	6.5%	141.9	15.2%
2001	3.205	5.6	167.4	18.0
2002	3.301	3.0	187.9	12.2
2003	3.361	1.8	202.3	7.7
2004	3.435	2.2	214.5	6.1
2005	3.545	3.2	219.2	2.2
2006	3.706	4.5	232.0	5.8
2007	3.806	2.7	234.1	0.9
2008	3.846	1.0	233.5	-0.3
2009	3.922	2.1	242.7	4.0

Fonte: tratto da IMS Health, National Prescription Audit e IMS National Sales Perspective, 2010.

⁷⁴ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 9.

⁷⁵ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 8.

Alla luce di questi risultati, nello svolgimento del loro lavoro, E. R. Berndt e M. Aitken si sono posti delle domande a cui hanno tentato di trovare una risposta:

- 1) capire quali siano i fattori determinanti della crescita accelerata della quota di prescrizione e quali siano quelli che potenzialmente potrebbero limitarla;
- 2) individuare un ipotetico periodo durante il quale la quota di prescrizione continuerà a crescere così rapidamente.

Una possibile risposta al primo quesito può essere rintracciata nel fatto che, a partire dalla metà degli anni '90, la maggior parte di brevetti sui farmaci sono scaduti ed il numero di lanci di nuove entità molecolari ("NME") è stato piuttosto contenuto.

In questo contesto, i farmaci generici hanno avuto la possibilità di attecchire più facilmente. La loro quota di mercato, infatti, è aumentata di 16 punti percentuali dal 2003 al 2009, passando dal 65% all'81%, con una media di incremento di circa 2,5 punti percentuali all'anno. Inoltre, in quel periodo si sono manifestate diverse novità nel contesto di mercato, tra cui spiccano:

- l'esistenza di una maggiore copertura assicurativa sanitaria;
- la gestione dei formulari;
- l'introduzione di leggi di sostituzione generiche statali obbligatorie;
- la presenza di forme competitive tra i piani di farmaci privati con prescrizione.

Tutto ciò si è tradotto in un aumento del tasso di efficienza dei farmaci generici, passato dal 77% al 92% nel periodo tra il 2003 e il 2009, con un incremento, ancora una volta, di 2,5 punti percentuali di media per anno.

Per alcune tipologie di farmaci sono stati raggiunti tassi di efficienza generica elevatissima, pari quasi al 100%. E' questo il caso dei blockers di calcio. Nel 2007, quando Norvasc, prodotto leader e di marca appartenente alla classe del calcio, ha affrontato la concorrenza generica. Il risultato della sfida competitiva ha visto un incremento della quota dei generici, aumentata di 49 punti percentuali, passando dal 47% al 96% tra il 2006 ed il 2009. In sostanza, i blockers di calcio sono scomparsi quasi del tutto e, di conseguenza, tale categoria terapeutica è diventata quasi interamente generica.

Figura 10: Trends dei vari tassi di penetrazione dei farmaci generici raggruppati per classi terapeutiche nel periodo 2004-2009.⁷⁶

	<u>2004</u>	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>2009</u>
<i>Calcium Channel Blockers</i>						
Market Share Generic Accessible	51%	51%	51%	84%	99%	100%
Generic Efficiency Rate	89	89	92	94	95	97
Generic Market Share	45	46	47	79	94	96
<i>Lipid Regulators</i>						
Market Share Generic Accessible	6%	7%	45%	46%	54%	60%
Generic Efficiency Rate	89	94	96	97	99	99
Generic Market Share	5	8	43	48	55	60
<i>Anti-epileptics</i>						
Market Share Generic Accessible	36%	54%	56%	57%	61%	81%
Generic Efficiency Rate	72	87	91	93	88	84
Generic Market Share	26	47	51	53	54	68

Fonte: tratto da IMS Health, National Prescription Audit e IMS National Sales Perspective, 2010.

Discorso analogo vale per la classe dei regolatori lipidici. Uno dei marchi leader, in questo caso, era Zocor che nel 2006 perse la sua protezione brevettuale. A partire da quel momento, la quota di mercato dei generici appartenenti a tale la classe è passata dall'8% al 43% in un solo anno (dal 2005 al 2006) e arrivò al 60% nel 2009. Il tasso di efficienza era già pari al 96% nel 2006 e giunse al 99% nel 2009.

Un altro interessante lavoro condotto da IMS Health⁷⁷ sulla sostituzione dei farmaci di marca con quelli generici, per il periodo 2000-2009, è giunto alla conclusione che l'aumento dell'uso dei generici ha permesso un risparmio di oltre \$ 824 miliardi di dollari al sistema sanitario nazionale americano, di cui \$ 139,6 miliardi solo nel 2009 (con un aumento dei risparmi pari al 15% rispetto a quelli dell'anno precedente).

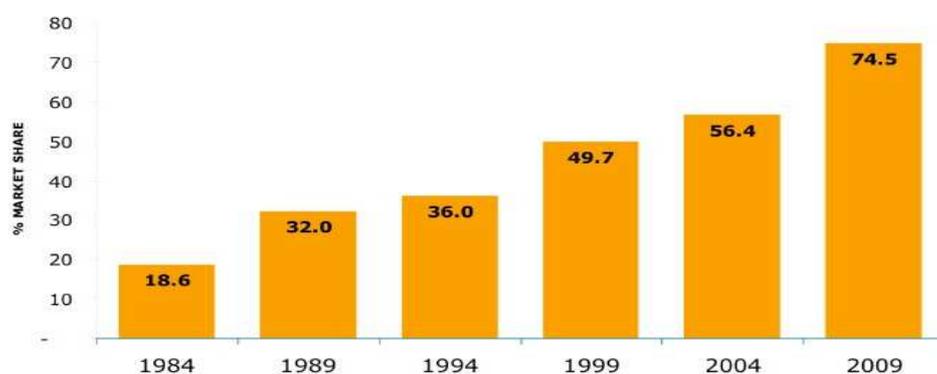
Inoltre, occorre precisare come negli ultimi decenni abbiano avuto un ruolo fondamentale le sostituzioni intermolecolari, oggi sempre più comuni. Queste possono

⁷⁶ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 7.

⁷⁷ Generic Pharmaceutical Association, *Savings Achieved Through the Use of Generic Pharmaceuticals 2000-2009*, 2010, p. 1.

condizionare particolarmente il futuro della concorrenza tra farmaci, in quanto si tratta di prodotti in grado, non solo di poter diminuire le entrate del pioniere che perde la protezione brevettuale, ma possono influire sugli altri produttori di farmaci di marca, il cui prodotto è facilmente sostituibile (dal punto di vista curativo) con la nuova molecola.

Figura 11: Trends delle quote di mercato dei farmaci generici prescritti nel quinquennio 1984-2009.⁷⁸



Fonte: tratto da IMS Health, National Prescription Audit e IMS National Sales Perspective, 2010.

In conclusione, i vari studi suggeriscono che sia nel primo decennio successivo all'attuazione del Waxman-Hatch Act, che nei successivi quindici anni è aumentato l'uso dei prodotti generici ed addirittura, in tale periodo, la loro penetrazione è avvenuta in modo più intenso e più rapido e, i costi per il consumatore sono diminuiti drasticamente. Malgrado ciò, la competizione fra "branded drugs" e farmaci generici non necessariamente influisce sui livelli di prezzo dell'uno o dell'altro. Se un cliente dovesse acquistare un farmaco generico piuttosto che uno branded, quest'ultimo non è costretto a far fronte alla concorrenza attraverso una riduzione di prezzi. A tal proposito, sono state eseguite delle indagini volte ad esaminare i prezzi dei farmaci di marca e di quelli generici e gli effetti che questi hanno subito dopo l'ingresso del Waxman Act.

⁷⁸ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 5;

2.3.2 Gli effetti sui prezzi dei farmaci generici e branded dopo il 1984.

Quando si fa riferimento all'uso di generici piuttosto che al consumo dei "branded drugs", si parla di una competizione che si gioca sul fronte del prezzo. Un primo modello a cui poter fare riferimento è stato elaborato da Frank e Salkever nel 1992;⁷⁹ i due autori hanno stimato un modello sulla variabilità dei prezzi di alcuni farmaci e sull'ingresso dei generici subito dopo l'implementazione della nuova legislazione del Hatch-Waxman Act, cioè proprio quando sono cambiate le regole governative dell'entrata generica. Il set di dati comprende il periodo che va dal 1983 al 1987 e contiene delle informazioni su 32 farmaci appartenenti a diverse categorie terapeutiche (esclusi gli antibiotici), il cui brevetto è appena scaduto. L'obiettivo è determinare la correlazione fra l'entrata generica ed il livello di prezzo dei farmaci di marca. I risultati delle loro ricerche evidenziano innanzitutto un'ascesa dei prezzi dei farmaci branded. Dopo cinque anni dall'ingresso del generico, il prezzo dei farmaci di marca è aumentato del 50% mentre, solo dopo tre anni, i prezzi dei generici sono più bassi del 50% rispetto a quelli dei farmaci branded, confutando l'ipotesi che i produttori di marca puntino ad una forte concorrenza sui prezzi nei confronti dei concorrenti generici ed appoggiando la teoria del "paradosso dei generici". Questa relazione osservata nel tempo non è risultata monotonica, dimostrando che i momenti di entrata dei generici sul mercato non si verificano in modo continuato. Infatti, dopo il primo anno dalla scadenza di un brevetto di un farmaco di marca entrano nel mercato, in media, cinque produttori generici. Mentre, dopo tre anni dal termine di un brevetto, l'ingresso dei generici rallenta, passando da cinque a tre nuovi entranti ogni anno. Dagli esiti di queste ricerche emergono diverse conclusioni sul comportamento dei prezzi. Innanzitutto, esiste una relazione fra questi e la pressione competitiva fra i generici. All'aumentare della concorrenza tra i produttori di farmaci generici, i prezzi per tali prodotti si riducono. Non vi è, invece, alcun effetto al ribasso sui prezzi dei farmaci di marca a seguito di un aumento della concorrenza fra generici e nessuna evidenza empirica dimostra il contrario. Piuttosto, sembra che ogni aumento di prezzo, anche minimo, sia collegabile all'espansione della concorrenza.

⁷⁹ R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p. 3.

Questi risultati vengono ribaditi successivamente da P. Kanavos, J. Costa-Font e E. Seeley⁸⁰, i cui esiti sono in linea con la teoria sul paradosso dei generici. Essi analizzano un dataset di 13 prodotti diffusi in 7 Paesi dell'OCSE nel periodo 2000-2005. Gli autori provano che i prezzi del farmaco di marca non sono influenzati dall'aumento della concorrenza generica. La competizione non comporta una riduzione dei prezzi per i farmaci di marca, ma al contrario ne genera un aumento. Inoltre tale contesto competitivo potrebbe incentivare i "branded drugs" ad innovare al fine di ottenere degli elementi di differenziazione del loro prodotto rispetto a quelli dei generici, in quanto è quest'ultimo aspetto che promuove la diffusione dei farmaci branded piuttosto che quella dei concorrenti. La penetrazione generica, invece, è facilitata da prezzi sempre più bassi, da una maggiore concorrenza nel settore farmaceutico e da un livello di prezzi di riferimento più elevati.

Frank e Salkever⁸¹ trovano una spiegazione al paradosso della competizione generica. Essi ritengono che il mercato dei farmaci sia diviso in due segmenti. Il primo è caratterizzato da alta elasticità dei prezzi e risponde alle variazioni degli stessi sui prodotti farmaceutici di marca o generici; il secondo, invece, mostra bassa elasticità ai prezzi e risponde esclusivamente alle variazioni di prezzo nel farmaco di marca ed è caratterizzato dalla presenza di consumatori assicurati. Quando la concorrenza generica non sussisteva, entrambi i segmenti venivano serviti soltanto dai farmaci di marca che affrontavano l'elasticità al prezzo combinate dei due segmenti. Dopo l'ingresso dei generici, l'elasticità della domanda del farmaco di marca si riduce, mentre il prezzo aumenta. Di conseguenza, viene meno la legge del prezzo unico in quanto i consumatori considerano con maggiore attenzione le "qualità" attribuibili al farmaco di marca, come la pubblicità persuasiva o l'esperienza pregressa.

Nel concludere, i due autori hanno ritenuto che, dai risultati empirici conseguiti, è evidente che l'Hatch-Waxman Act sia riuscito nel suo intento di aumentare la concorrenza nel mercato dei farmaci e scoprono che i prezzi dei farmaci di marca tendono ad aumentare quando i farmaci generici entrano nel mercato.

⁸⁰ P. Kanavos, J. Costa-Font, E. Seeley, *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008;

⁸¹ R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p. 11-12.

Figura 12: Tabella descrittiva delle variabili⁸²

Variable	Definition	Mean (SD)
NMFT	Number of Generic Entrants (Source: USP DI and Orange Book)	3.62 (5.29)
Mkt Age	Age of market in terms of time the brand name product was sold (Source: Paul deHaen International)	13.78 (7.73)
Yrs Off	Year since the patent expired (Source: FDA and telephone contact with originator firm)	1.35 (2.01)
P _G	Average revenue per generic extended unit (Source: IMS)	0.15 (0.15)
P _B	Average revenue per brand name extended unit (Source: IMS)	0.29 (0.21)
QPre	Number of extended units sold pre-patent loss	0.36x10 ⁶ (0.55x10 ⁶)

Fonte: tratto da R. G. Frank, D. S. Salkever, 1997.

Figura 13: Risultati dell'analisi di regressione dei farmaci generic (variabile dipendente: In P_G)⁸³

Variable	Fixed Effects	TS Fixed Effects	TS Fixed Effects
NMFT	0.007 (2.25)	- -	- -
NMFT ^a	- -	0.011 (2.97)	0.016 (3.96)
Constant	-1.487 (101.97)	-1.479 (95.12)	-1.486 (101.38)
N	343	179	179

^a t statistics in parentheses

^a 1st stage fixed effects model

^b 1st stage variance components with time trend

Fonte: tratto da R. G. Frank, D. S. Salkever, 1997.

⁸² R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p. 20.

⁸³ R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p.22;

Figura 14: NMFT, la variabile dipendente delle regressioni di entrata nella prima fase⁸⁴

Variable	Fixed Effects	Variance Components	Variance Components
QPre	- -	0.53x10 ⁻⁵ (4.09)	0.51x10 ⁻⁵ (4.05)
Mkt Age	-	0.020 (0.20)	0.026 (0.27)
Yrs Off	0.900 5.13	0.734 (1.80)	1.475 (9.62)
Time	- -	0.750 (1.85)	- -
Constant	4.588 9.40	-3.693 (1.23)	1.041 (0.68)
N	179	179	179

Fonte: tratto da R. G. Frank, D. S. Salkever, 1997.

Altre ricerche sono state condotte da Grabowski e Vernon⁸⁵ sui primi lanci generici di 25 molecole fondamentali, relativi ai dati raccolti tra il 1984 e il 1991. Da questi studi sono emerse delle riduzioni di prezzo considerevoli già dopo il lancio generico iniziale. Appena un anno dopo dalla prima introduzione dei generici sul mercato, l'indice medio dei prezzi ha subito un calo, passando da 100 a 80, e l'anno ancora seguente, da 80 a 65. I prezzi dei farmaci di marca hanno rilevato un proprio aumento sia prima che dopo l'ingresso dei generici e ciò accade più lentamente dopo l'entrata.

J. Bhattacharya e W. B. Vogt⁸⁶ giungono a dei risultati simili a quelli ottenuti da Grabowski e Vernon. Il periodo in esame va dal quarto trimestre del 1987 fino al primo trimestre del 1993 e si concentra sullo studio di 11 molecole.

I due autori sviluppano un'analisi empirica ispirata alla teoria dinamica dei prezzi farmaceutici, secondo cui le aziende di farmaci di marca praticano delle strategie di prezzo e promozionali volte a gestire le informazioni rese pubbliche sui loro farmaci. Per tentare di spiegare le regolarità empiriche in questo settore, i due autori

⁸⁴ R. G. Frank, D. S. Salkever, *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal Economics Manage Strategy, 1997, p.21;

⁸⁵ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, vol. 76, issue 2, pp. 196-198;

⁸⁶ J. Bhattacharya, W. B. Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, 599-626;

suggeriscono un modello di aumento dei prezzi e di riduzione di pubblicità rispetto al ciclo di vita di un farmaco. Applicando prezzi contenuti e livelli di pubblicità elevati, le attività di promozione diminuiscono.

La spiegazione è che la conoscenza di un farmaco si diffonde per lo più tramite il passaparola fra i medici e l'attività promozionale dell'azienda farmaceutica. L'azienda, pertanto, per intensificare la conoscenza dei propri prodotti, preferisce applicare prezzi più bassi e attivare molte campagne pubblicitarie durante le prime fasi della vita del prodotto. Successivamente, quando consegue elevati livelli di popolarità e la data di scadenza del brevetto si avvicina punterà su un aumento del suo prezzo e lascerà meno spazio all'attività promozionale (effetto spillover).

Queste ipotesi di base sono state confermate dai risultati:

1. il prezzo aumenta sia prima che dopo la scadenza del brevetto, ma sale più velocemente all'inizio piuttosto che alla fine della durata.
2. i prezzi subiscono un cambiamento poco rilevante al momento della scadenza del brevetto.
3. il trend generale dei prezzi aumenta nel tempo ma il livello di prezzo dei generici è comunque inferiore a quello dei farmaci di marca.

La Figura 16⁸⁷ mostra i risultati delle regressioni della dinamica sui prezzi e della pubblicità. Quelli delle prime tre colonne riguardano l'intero campione, mentre quelli delle ultime tre colonne sono relativi al campione dei farmaci off-patents considerati nel set di dati. Osservando la quinta colonna si nota che l'aumento di prezzo del farmaco di marca, prima della scadenza del brevetto, è all'incirca di \$ 0,74 per trimestre. Dopo che il brevetto scade, il prezzo scende di \$ 0,29 ed aumenta in seguito di \$ 0,24 a trimestre. I prezzi dei farmaci generici, viceversa, hanno un andamento meno dinamico e si mostrano piatti nel tempo.

Quindi, possiamo dedurre che la tendenza al rialzo dei prezzi si verifica dal momento in cui un farmaco entra nel mercato, ma tale crescita viene attenuata dall'ingresso dei generici, mentre il numero di annunci pubblicitari si riduce particolarmente dopo la scadenza del brevetto.

⁸⁷ J. Bhattacharya, W. B.Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, pp. 612-613;

Figura 15: Tabella descrittiva delle variabili.⁸⁸

Variable	Description
p	Price of the drug, \$ per prescription
q	Quantity of the drug sold, 1,000s of prescriptions
Ads	Number of journal ads
Until	Quarters until patent expiry ^a
Onpat	Dummy for drug being on patent
Gener	Dummy for drug being a generic
Q	Aggregate quantity of the molecule sold

Note.—For each molecule in each quarter, there is one observation on the price of the branded drug, and after patent expiry, there is also one observation on the price of the generic version of the drug. Thus, in each quarter before patent expiry there is one observation per molecule, and in each quarter after there are two.

^a This variable is negative after the patent expires and counts down with time.

Fonte: tratto da J. Bhattacharya, W. B.Vogt, 2003.

Figura 16: Analisi di regressione della dinamica dei prezzi della pubblicità.⁸⁹

Variable	All Drugs			Expiring Drugs		
	p	lnp	Ads ^a	p	lnp	Ads ^a
Until	.458 (.093)	.018 (.003)	.057 (.084)	.239 (.148)	.009 (.005)	.214 (.154)
Until # Onpat	.104 (.105)	.001 (.004)	.011 (.094)	.503 (.175)	.014 (.006)	.225 (.181)
Until # Gener	.349 (.135)	.006 (.005)		.243 (.225)	.001 (.008)	
Onpat	.140 (.740)	.010 (.029)	.427 (.802)	.292 (.831)	.020 (.033)	.190 (.884)
Drug # Gener	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
N	265	265	221	104	104	82

Fonte: tratto da J. Bhattacharya, W. B.Vogt, 2003.

La figura 17⁹⁰, invece, mostra i risultati della regressione della domanda tramite lo strumento di OLS (Ordinary Least Squares). Anche questi appaiono congruenti alle ipotesi di base degli autori. Innanzitutto, occorre sottolineare come si verifichi un forte effetto della domanda ritardata (proxy per il patrimonio di conoscenze) sulla domanda attuale; in seconda battuta, è necessario puntualizzare come le stime dell'equazione presentino un'elasticità della domanda più bassa prima della scadenza del brevetto,

⁸⁸ J. Bhattacharya, W. B.Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, p. 611.

⁸⁹ J. Bhattacharya, W. B.Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, p. 614.

⁹⁰ J. Bhattacharya, W. B.Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, p. 618;

mentre l'effetto benefico dello stock di conoscenza sulla domanda di marca si riduce dopo la scadenza del brevetto (anche se questo risultato non è significativo). Inoltre, la domanda di farmaci generici è meno elastica di quella dei farmaci di marca e dipende negativamente dal patrimonio di conoscenza. Infine, la domanda per i farmaci branded diventa più elastica quando il brevetto scade e sul mercato si inseriscono i prodotti generici.

Figura 17: Analisi della domanda di regressione attraverso l'Ordinary Least Squares.⁹¹

Variable	Equation (5.1)	Equation (5.2)	Equation (5.3)
ln p	□.704 (.113)	□1.433 (.192)	□1.431 (.175)
ln p # Onpat		1.011 (.212)	1.014 (.193)
ln p # Gener		.300 (.341)	□1.138 (.374)
Ads	.010 (.007)	.009 (.006)	.010 (.005)
ln Q(□1)	.437 (.030)	.481 (.036)	.482 (.033)
ln Q(□1) # Onpat		□.029 (.027)	□.031 (.025)
ln Q(□1) # Gener		□2.216 (.262)	.372 (.444)
Onpat		□3.180 (.741)	□3.182 (.675)
Until # Gener			.077 (.011)
R ²	.990	.993	.994

Fonte: tratto da J. Bhattacharya, W. B.Vogt, 2003.

Osservando dei dati più recenti relativi al 2005-2009,⁹² possiamo notare che i lanci di generici effettuati in tale arco temporale presentano un indice dei prezzi di 12 punti percentuali inferiore rispetto ai lanci del 1984-1991, dopo il primo anno, e di 37 punti percentuali rispetto ai medesimi lanci del 1984-1991, dopo il secondo anno. Questo dimostra l'ipotesi secondo cui il prezzo generico è diminuito e continua ad abbassarsi molto di più oggi che 35 anni fa, dopo l'attuazione iniziale del Waxman-Hatch Act. Queste riduzioni dei costi sono aumentate nel tempo soprattutto grazie alla concreta diffusione di farmaci generici fra i beneficiari del Medicare Part D.

E. R. Berndt e M. Aitken puntualizzano che le loro indagini si sono concentrate, in particolare, su nove aree terapeutiche e, all'interno di queste, hanno notato che i costi

⁹¹ J. Bhattacharya, W. B.Vogt, *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003, 618;

⁹² E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 10.

medi di trattamento farmaceutico sono diminuiti, talvolta drasticamente (fino al 84,1%), dopo l'ingresso dei generici. Queste diminuzioni dei costi si riferiscono all'intero set di molecole appartenenti a ciascuna classe terapeutica, non semplicemente alla singola molecola il cui brevetto è scaduto (figura 18). Infine, è emerso che in tutte e nove le aree terapeutiche, dopo due anni dall'ingresso del generico, la riduzione media ponderata del costo del trattamento farmaceutico è pari al 35,1.

Figura 18. Costo medio giornaliero del trattamento terapeutico nei settori principali suddivisi per periodi.⁹³

<u>Class</u>	<u>Average Daily Cost</u>			<u>Percent Reduction</u>	
	<u>Pre-Generic</u>	<u>12 Months Post</u>	<u>24 Months Post</u>	<u>12 Months</u>	<u>24 Months</u>
Antinauseants	\$59.73	\$25.69	\$14.93	57.0%	75.0%
Bisphosphonates	2.01	1.35	0.32	32.7	84.1
Proton Pump Inhibitors	3.15	2.99	2.90	5.1	7.8
Lipid Regulators	2.52	2.13	1.86	15.3	26.2
Alpha-Beta Blockers	2.45	0.60	0.49	75.5	80.1
Antidepressants	1.60	1.03	1.06	35.8	33.8
Ace Inhibitors	0.49	0.37	0.27	24.0	43.9
Non-barbiturate, others	2.33	1.32	1.24	43.5	46.9
Calcium Channel Blockers	1.20	0.67	0.57	44.8	52.7

Fonte: tratto da E. R. Berndt, M. Aitken, 2011.

In conclusione, le varie ricerche suggeriscono tendenzialmente dei risultati simili che supportano l'opinione secondo cui esiste un prototipo del ciclo di vita del prodotto farmaceutico caratterizzato da dinamiche di mercato in rapido mutamento e che fornisce ai produttori e ai consumatori sia dei vantaggi che delle sfide.

⁹³ E. R. Berndt, M. Aitken, *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011, p. 19.

CAPITOLO 3

TRENDS RECENTI E STRATEGIE ED EFFETTI DELLA COMPETIZIONE TRA I FARMACI

3.1 Trends recenti

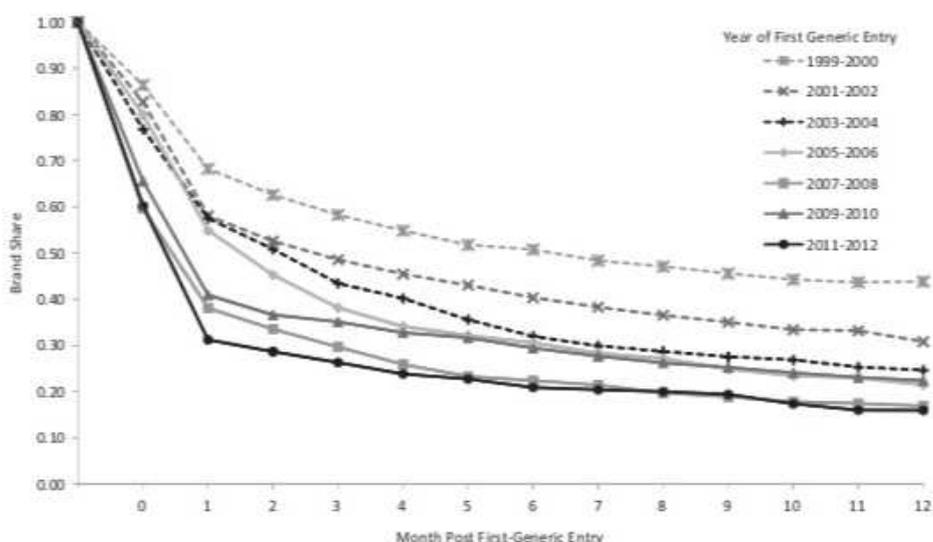
Nell'ultimo decennio il settore farmaceutico ha continuato ad essere oggetto di notevoli cambiamenti che hanno condizionato le dinamiche competitive delle imprese. La competizione tra i branded drug e i farmaci generici è in continua evoluzione. H. Grabowski, G. Long e R. Mortimer⁹⁴ hanno analizzato la concorrenza tra le due categorie di farmaci, soffermandosi anche sui trends evolutivi più recenti. L'arco temporale di riferimento è il 1995-2012. Le informazioni raccolte riguardano 257 NMEs (new molecular entities) di farmaci generici che sono entrati nel mercato per la prima volta.

Nella figura 19 sono riportati i cambiamenti che hanno subito le quote di mercato dei farmaci di marca dopo un anno dalla prima entrata dei generici. Il risultato è un notevole calo della quota di mercato per i branded drugs, ancora più accentuato negli anni recenti. Infatti, nei casi di NME di farmaci generici commercializzati per la prima volta tra il 2011-2012, l'effetto sui branded drugs è ancora più forte. Questi hanno mantenuto in media soltanto il 16% di quota nel primo anno successivo all'ingresso dei generici. Le categorie di NME, le cui vendite ammontavano a più di \$ 250 milioni prima dell'entrata generica, sono state quelle maggiormente colpite. Per questo, la media delle quote rimanenti è dell'11% dopo il primo anno. Confrontando queste percentuali con quelle relative al periodo 1999-2000, si nota che la quota di mercato dei farmaci di marca era molto più alta, vicino al 44% nel primo anno dopo la prima entrata generica. Inoltre, circa l'80% dei farmaci di marca, la cui competizione generica iniziale si è avviata nel 2012, hanno fatto fronte ad almeno una sfida di brevetto del paragrafo IV da parte di un produttore generico. Queste sfide si sono verificate molto presto rispetto all'inizio del ciclo di vita dei farmaci di marca: in media, entro 7 anni dal lancio del farmaco di marca. Infine, il livello del MEP (il periodo intercorrente tra il lancio sul

⁹⁴ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economic, 2014; pp. 207-14.

mercato di un farmaco di marca ed il primo lancio del suo relativo generico) per i farmaci di marca è in media di 12,6 anni per ogni NME e di 12,9 anni per tutti gli altri farmaci. Questi risultati sono rimasti piuttosto costanti nel tempo.

Figura 19. Media mensile della quota di mercato dei farmaci di marca dopo il primo ingresso dei prodotti generici sul mercato.⁹⁵



Fonte: tratto da H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, 2014.

H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer e A. Boyo⁹⁶ hanno condotto degli studi simili a quelle appena visti, soffermandosi sugli stessi indicatori suindicati (MEPs, sfide del paragrafo IV e penetrazione generica). Tuttavia, questa volta la ricerca include anche il biennio 2013-2014. I dati raccolti riguardano 288 NME che hanno subito la prima entrata generica tra il 1995 ed il 2014 e il numero di concorrenti generici presenti sul mercato ad un anno di distanza dal primo ingresso generico. La figura 20 evidenzia i risultati dell'impatto della concorrenza generica sulla quota di farmaci di marca a distanza di un anno dal primo ingresso del farmaco generico. L'esito, anche questa volta, è una riduzione consistente della quota branded.

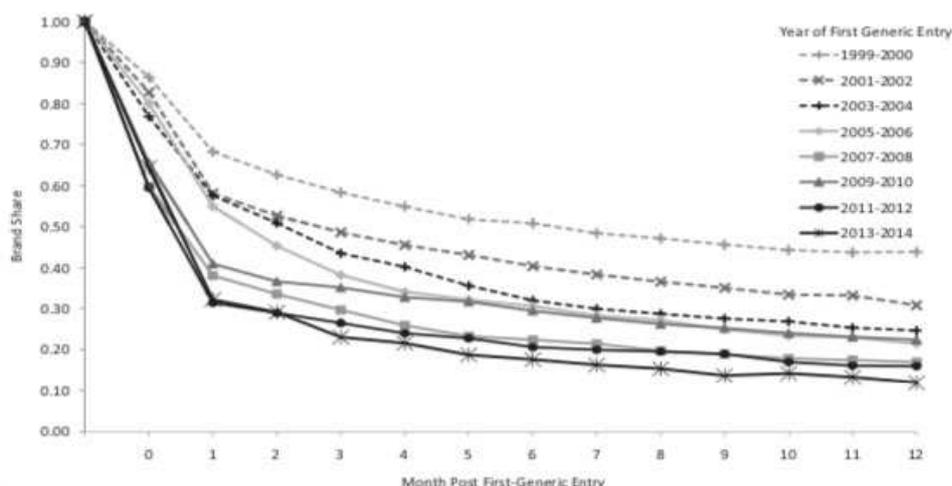
⁹⁵ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2014, p. 213;

⁹⁶ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, A. Boyo, *Updated trends in US brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2016, pp. 1-10.

Le NME dei pionieri che hanno subito il primo ingresso generico nel periodo 2013-2014 hanno registrato una media di solo il 12% di unità vendute dopo il primo anno. Inoltre, anche in questo caso la quota dei branded drugs è stata più colpita nei casi di NME superiori ai \$ 250 milioni, per i quali la media era solo del 7% di unità dopo 12 mesi. Per quanto concerne il MEP dei farmaci di marca è, mediamente, di 12,5 anni per ogni NME le cui vendite pre-generiche ammontano a \$ 250 milioni e di 13,6 anni per tutti gli altri farmaci. I risultati del MEP si mantengono costanti nel tempo, mentre cambiano per le sfide del paragrafo IV. Queste ultime sono più frequenti e, soprattutto, si verificano prima per le NME soggette a “multiple patent challenges”.

In conclusione, possiamo affermare come la competizione generica sia in continuo aumento. Ciò ha comportato che i produttori pionieri di farmaci brevettati guadagnano quasi tutti i profitti derivanti dal proprio farmaco durante il MEP, in quanto le loro vendite e le loro quote di mercato scendono rapidamente dopo la prima entrata generica. Pertanto, il MEP rappresenta l'indicatore economico fondamentale ed indispensabile per i farmaci di marca.

Figura 20. Media mensile della quota di mercato dei prodotti farmaceutici di marca dopo il primo ingresso dei farmaci generici sul mercato⁹⁷



Fonte: tratto da H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, A. Boyo, 2016.

⁹⁷ H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, A. Boyo, *Updated trends in US brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2016, p. 9.

3.2 La competizione generica in USA e in Europa a confronto

Le linee politiche seguite da ciascuno Stato variano costantemente e differiscono le une dalle altre. Le scelte di policy sono ancora più variabili e discordanti se si confrontano quelle adottate da due continenti diversi: America ed Europa. Gli Stati Uniti hanno avuto un ruolo di leader nella promozione e nella tutela della proprietà intellettuale. Dopo l'attuazione del Hatch-Waxman Act, molti Paesi, tra cui il Giappone e gli Stati membri dell'Unione Europea, hanno seguito, in parte, le stesse direzioni politiche, ad esempio, con l'adozione delle disposizioni sul patent-term restoration provisions molto simili a quelli statunitensi. Attualmente, in questi Paesi, tutte le leggi attinenti al patent-term restoration hanno introdotto il "Five - year- cap" e il "Fourteen- year- limit"⁹⁸. D'altro canto, però, questi cambiamenti hanno comportato che, oltre ai benefici, si propagassero fra i vari Paesi anche i difetti del Waxman-Hatch Act.

Malgrado ciò, sono stati motivati a seguire queste linee politiche per rispondere ad alcune esigenze che non potevano attendere. Fra queste, si ricorda che nel panorama mondiale si è assistito ad un continuo aumento dei prezzi dei farmaci che continua a premere sui bilanci dell'assistenza sanitaria. Ci sono molte ragioni per cui ciò accade, tra cui l'uso di strategie di prezzo aggressive da parte dei produttori e l'adozione di "orphan drugs".

Pertanto, si è diffuso l'intento comune fra i vari governi di trovare una soluzione che conduca al risparmio di denaro attraverso i farmaci generici.

O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee⁹⁹ hanno condotto un'analisi empirica volta a confrontare gli effetti e la diffusione della concorrenza generica in Europa e negli USA. L'indagine ha raccolto dei dati del 2013 relativi alle quote di mercato dei farmaci generici e ai loro prezzi in 13 paesi europei (Germania, Francia, Regno Unito, Spagna, Italia, Polonia, Svizzera, Paesi Bassi, Grecia, Portogallo, Belgio, Svezia e Danimarca) per valutare la quantità di variazione esistente fra le diverse nazioni. Successivamente tali dati, che si riferiscono a 200 ingredienti attivi off-patent, sono stati confrontati con quelli registrati per gli stessi principi negli USA. Le vendite sono state calcolate sulla base dei volumi (misurati in termini di dosi) e del valore monetario (misurati in euro).

⁹⁸ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, pp. 1303-1382;

⁹⁹ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, pp. 554-585.

Infine, sono state delineate le attuali politiche sui farmaci generici presenti nei paesi europei e negli Stati Uniti, esplorandone gli ostacoli e gli incentivi tra le case farmaceutiche generiche. La figura 21 mostra la percentuale di prescrizioni generiche presenti in 13 Paesi europei. I tassi più bassi sono stati rilevati, in ordine crescente, in Svizzera (17%), in Italia (19%), in Grecia (20%), in Francia (30%), in Belgio (32%) e in Portogallo (39%). Risultati più modesti si sono avuti in Svezia (44%), in Spagna (47%), in Danimarca (54%) e in Polonia (57%). Infine, i livelli più alti sono stati registrati nei Paesi Bassi (70%), in Germania (80%), e nel Regno Unito (83%).

Figura 21. Dati statistici descrittivi relativi ai mercati dei farmaci generici (2013)¹⁰⁰

	Population (Millions) ^b	Generic Spending (Billions) ^c	Generic Spending (per Capita) ^f	Generic Volume (Billions of Doses) ^f	Generic Volume (per Capita) ^e	Proportion of Generic Spend Accounted for by the Sample ^c	Generic Market Share (Volume) ^d	Generic Market Share (Value) ^d
Belgium	11.2	€0.45	€40.6	4.2	251.6	56%	32%	14%
Denmark	5.6	€0.17	€29.6	2.7	481.6	56%	54%	14%
France	66.0	€4.14	€62.8	25.6	387.9	52%	30%	16%
Germany	82.1	€5.20	€63.4	37.6	458.3	51%	80%	37%
Greece	11.0	€0.45	€41.0	2.3	207.4	67%	20%	15%
Italy	60.2	€2.08	€34.5	15.3	254.0	47%	19%	11%
Netherlands	16.8	€0.50	€29.8	7.5	445.7	47%	70%	16%
Poland	38.0	€1.55	€40.9	16.2	425.5	46%	57%	42%
Portugal	10.5	€0.47	€45.1	2.8	401.1	49%	39%	23%
Spain	46.6	€2.12	€45.6	19.4	416.0	54%	47%	21%
Sweden	9.6	€0.32	€33.8	3.8	399.2	72%	44%	15%
Switzerland	8.1	€0.51	€63.4	1.8	231.7	71%	17%	16%
United Kingdom	64.1	€2.87	€44.8	36.3	566.0	25%	83%	33%

^aAll monetary figures are based on ex-manufacturer prices. The market shares account for reimbursed generics in hospital and retail pharmacies.³⁰

^bReproduced from the World Bank.³¹

^cReproduced from IMS Health (2013, Pricing Insights database).

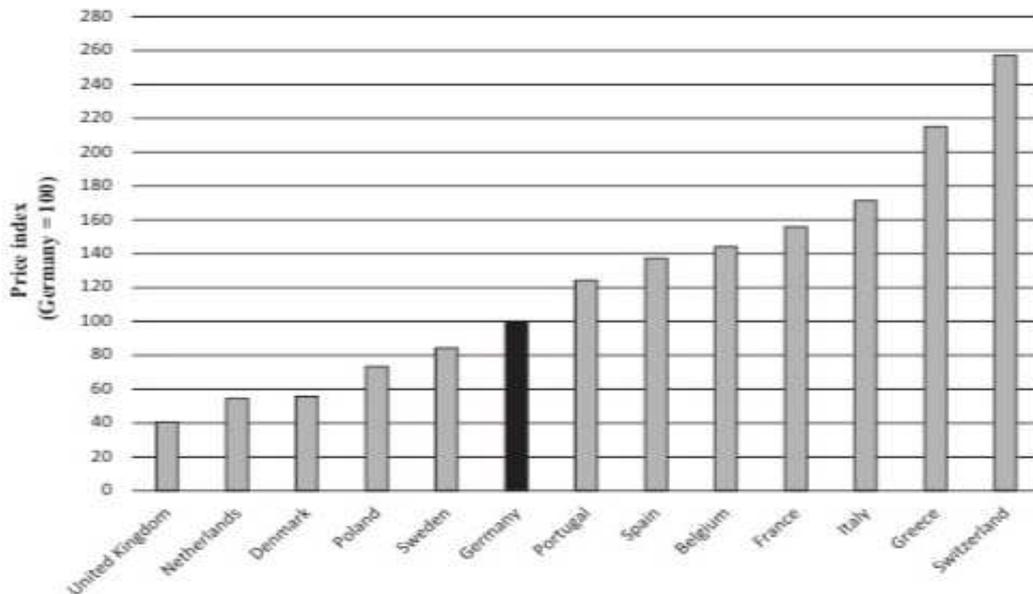
^dReproduced from the Organisation for Economic Co-operation and Development,³² with the exception of the Polish and Swedish figures (IMS Health, 2013).

Fonte: tratto da O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee, 2017.

Sul fronte dei prezzi, dagli indici calcolati ed esposti nella figura 22, emerge un'ampia variabilità. Ad esempio, i prezzi dei produttori svizzeri sono stati 2,5 volte superiori di quelli tedeschi e 6 volte maggiori di quelli britannici.

¹⁰⁰ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, p. 558.

Figura 22. Prezzi applicati dai precedenti produttori di farmaci generici (2013)¹⁰¹



Fonte: dati provenienti da IMS Health e analizzati da O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee.

La figura 23 mostra i prezzi dei 7 prodotti maggiormente consumati dal campione oggetto d'indagine. Questi differiscono tra i Paesi, talvolta, con livelli per dose superiori a 30 volte di quelli previsti per uno stesso farmaco in un'altra Nazione.

E' emerso che in Europa esistono grandi discrepanze di prezzo, tali per cui si generano grandi impatti economici nei volumi di vendita dei farmaci.

¹⁰¹ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, p. 560.

Figura 23. Prezzi applicati dai precedenti produttori (€ per dose) dei 7 ingredienti attivi più venduti in Europa (2013)¹⁰²

	Amlodipine	Atorvastatin	Esomeprazole	Metformin	Omeprazole	Pantoprazole	Simvastatin
Belgium	€0.11	€0.20	€0.19	€0.03	€0.24	€0.20	€0.12
Denmark	€0.01	€0.12	€0.27	€0.01	€0.04	€0.03	€0.02
France	€0.14	€0.27	€0.19	€0.06	€0.20	€0.19	€0.19
Germany	€0.01	€0.07	€0.16	€0.02	€0.12	€0.17	€0.08
Greece	€0.17	€0.52	€0.27	€0.04	€0.45	€0.40	€0.40
Italy	€0.09	€0.13	€0.26	€0.03	€0.21	€0.22	€0.11
Netherlands	€0.02	€0.09	€0.11	€0.02	€0.03	€0.04	€0.02
Poland	€0.06	€0.12	€0.15	€0.04	€0.17	€0.09	€0.10
Portugal	€0.07	€0.12	€0.17	€0.04	€0.09	€0.09	€0.08
Spain	€0.04	€0.29	€0.43	€0.02	€0.06	€0.32	€0.04
Sweden	€0.02	€0.10	€0.18	€0.03	€0.11	€0.15	€0.05
Switzerland	€0.32	€0.40	€0.47	€0.05	€0.81	€0.30	€0.48
United Kingdom	€0.01	€0.03	€0.14	€0.02	€0.03	€0.03	€0.02
% difference (highest/lowest)	2,723%	1,990%	450%	469%	3,027%	1,492%	2,382%

Fonte: tratto da O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee, 2017.

Nel 2009, la Commissione Europea ha effettuato un'indagine sulla concorrenza generica. I risultati dimostrano che i pazienti residenti nei Paesi dell'UE attendono in media 7 mesi dal momento in cui scade il brevetto del farmaco di marca prima di ottenere la disponibilità dei farmaci generici.¹⁰³ Inoltre, tali farmaci penetrano sul mercato lentamente ed i relativi prezzi si abbassano moderatamente. Dopo 2 anni dal loro ingresso, i farmaci generici conquistano meno della metà delle vendite totali di farmaci negli Stati membri dell'UE. La variazione dei prezzi e delle quote di mercato all'interno dell'Europa è stata attribuita, in particolare, alle differenze nella regolamentazione dei prezzi e dei rimborsi e nella scelta delle politiche di prescrizione e delle leggi di sostituzione. Tali ritardi hanno comportato per i Paesi UE circa € 3 miliardi (\$ 3,4 miliardi) di spesa all'anno. Questi esiti sono stati frutto d'ispirazione per ulteriori ricerche intraprese nel 2014 da J. Costa-Font, A. McGuire, N. Varol¹⁰⁴ che hanno riscontrato, ancora una volta, notevoli ritardi nell'accesso ai farmaci generici in Europa. La loro ricerca si basa su dati relativi a differenti Paesi caratterizzati da

¹⁰² O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, p. 563;

¹⁰³ European Commission. *Pharmaceutical Sector Inquiry—Final Report*. Brussels, Belgium: European Commission; 2009;

¹⁰⁴ J. Costa-Font, A. McGuire, N. Varol, *Price regulation and relative delays in generic drug adoption*, Journal Health Economics, 2014, pp. 1-9.

significative variazioni di prodotti in un arco temporale abbastanza lungo (1999-2008). Questi altri hanno considerato “l’analisi della durata” per determinare i ritardi presenti tra i vari Paesi nell’adozione di farmaci generici. I risultati suggeriscono che la regolamentazione dei prezzi influisce in modo significativo sulla riduzione dei tempi di lancio dei farmaci generici, la cui adozione sembra più veloce nei mercati con livelli di prezzo più alti. Quest’ultimo risultato, secondo gli autori, dipende dal grado di concorrenza e dalle dimensioni attese del mercato.

Negli Stati Uniti, al contrario, si sono registrati alti tassi di uso di farmaci generici. Nel 2013, l’84% delle prescrizioni sono state di tipo generico ed a basso prezzo.

Tuttavia, negli ultimi anni, vi è stato un calo del livello competitivo in tale settore.¹⁰⁵

Infatti, tra il 2012 e il 2013, il costo totale di ben 280 medicinali generici (fra i più diffusi) è diminuito lentamente rispetto ai 7 anni precedenti, ovvero solo del 4%.¹⁰⁶

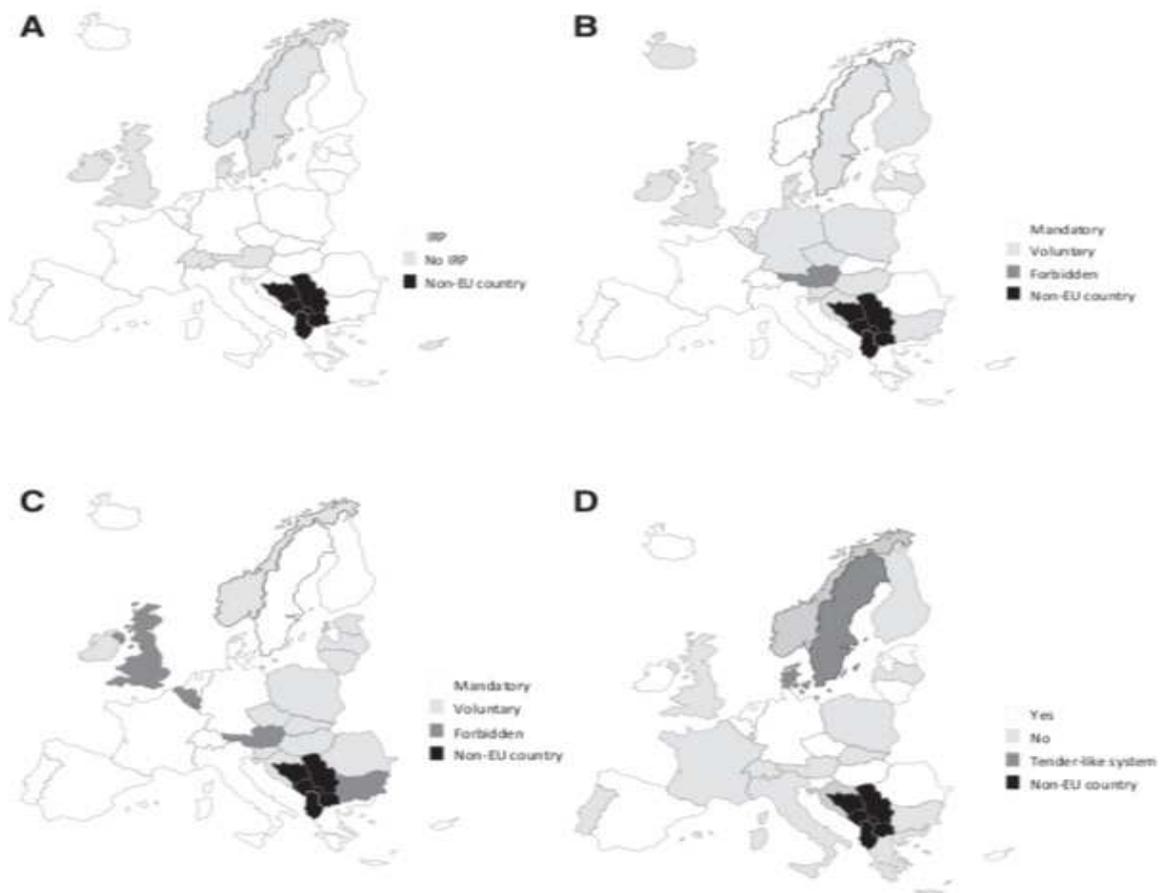
Questa tendenza è riconducibile ad una serie di problemi, come scappatoie dai regolamenti della Food and Drug Administration (FDA), le condizioni di mercato difficili, la molteplicità di fusioni e acquisizioni ed altri casi ancora. La conseguenza a questa diminuzione della concorrenza è stato il drastico aumento dei prezzi dei farmaci generici. Tra il 2010 e il 2015 ci sono stati aumenti di prezzo fino al 100% per ben 315 farmaci fra quelli analizzati. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che esistono delle carenze nei mercati dei farmaci generici sia in Europa che negli Stati Uniti. Tra queste, di notevole importanza è il problema della percezione del farmaco da parte dei medici, dei farmacisti e dei pazienti, sia americani che europei. Molto spesso queste categorie professionali e sociali, principali attrici del mercato, non percepiscono il farmaco generico come esattamente uguale a quello di marca. In uno studio del 2016 è stato rilevato che il 30% dei medici statunitensi intervistati dichiararono di preferire prescrivere farmaci di marca rispetto ai loro omologhi generici e, il 27% di questi, lo faceva perché riteneva che i farmaci generici avessero degli effetti collaterali maggiori rispetto a quelli di marca. Inoltre, uno studio del 2013 negli Stati Uniti ha riscontrato che 2 medici su 5 tendono a prescrivere i farmaci di marca se i loro pazienti richiedono

¹⁰⁵ A.S. Kesselheim, J. Avorn, A. Sarpatwari, *The high cost of prescription drugs in the United States: origins and prospects for reform*, JAMA, 2016, 858-871;

¹⁰⁶ S. W. Schondelmeyer, L. Purvis, *Trends in Retail Prices of Generic Prescription Drugs Widely Used by Older Americans, 2006 to 2013*, AARP Public Policy Institute, 2015.

questi ultimi. O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee¹⁰⁷ hanno esaminato le politiche attuate per i farmaci generici in Europa e negli Stati Uniti. La figura 24 mostra quelle vigenti in Europa.

Figura 24. Internal Reference Pricing o IRP (A), Prescrizione generica (B), Sostituzione generica (C), e Offerta (D) nei Paesi dell'UE e dell' European Free Trade Association o EFTA (2016)a,b¹⁰⁸



Fonte: tratto da O. J. Wouters, P. G. Kanavos e M. Mckee, 2017.

¹⁰⁷ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, p. 565.

¹⁰⁸ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, p. 566.

Si nota che la sostituzione dei farmaci generici è obbligatoria in 13 Nazioni, volontaria in 14 e vietata in 5. La prescrizione generica è anch'essa molto diversificata fra i Paesi. Lo studio appura che il metodo dell'Internal reference pricing (prezzo di riferimento interno), che stabilisce il limite di rimborsabilità dei medicinali generici, viene adottato dalla maggior parte dei governi. Inoltre, molti di questi Paesi praticano delle politiche di gara d'appalto in cui gli "health insurers" scelgono di acquistare i farmaci generici in massa dai produttori che presentano l'offerta con i prezzi migliori. Il produttore vincitore della gara fornisce l'intero mercato per tutto il periodo di durata previsto dal contratto, normalmente 1 o 2 anni.

Inoltre, alcuni governi impongono dei controlli sui prezzi dei farmaci generici, stabilendo i prezzi massimi consentiti. Ad esempio, in Spagna, il primo produttore che commercializza una determinata versione generica di un farmaco dovrà applicare al suo prodotto un prezzo inferiore almeno del 40% rispetto a quello praticato dai produttori di farmaci di marca al momento della perdita dell'esclusiva di mercato, mentre i successivi concorrenti generici dovranno adottare un prezzo pari o inferiore al suddetto livello.

Molti di questi Paesi europei prevedono anche il diritto di bloccare gli aumenti dei prezzi per i farmaci con obbligo di prescrizione medica (compresi i farmaci generici), qualora ciò servisse per proteggere la salute pubblica o ridurre la pressione sui fondi pubblici.

Confrontando questi risultati con quelli degli Stati Uniti, esposti nella figura 25, notiamo innanzitutto che la prescrizione generica è volontaria in tutti i 50 stati. In secondo luogo, l'Internal reference pricing e le gare d'appalto non vengono praticate per i farmaci generici venduti presso farmacie non ospedaliere. Infine, non sono presenti dei controlli sui prezzi governativi applicati ai generici e le leggi di sostituzione sono differenti in ciascuno Stato.

3.3 Strategie di deterrenza all'entrata e innovazione successive

Uno dei problemi principali nel settore farmaceutico, come più volte evidenziato nei capitoli precedenti, è trovare il giusto equilibrio tra l'accesso dei farmaci generici e la protezione brevettuale. La prevalenza dell'uno o dell'altro comporta, in particolare, il rischio di sprechi di denaro in spesa sanitaria o un freno all'innovazione (anche quella sequenziale). Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, finora abbiamo considerato soltanto cosa accade sul mercato farmaceutico quando un brevetto scade. Tuttavia, occorre considerare che le imprese farmaceutiche pioniere adottano delle strategie e dei comportamenti difensivi della proprietà intellettuale anche prima che il brevetto scada. L'opinione secondo cui le imprese possano fare "investimenti strategici" capaci di alterare le future condizioni competitive è una delle concezioni fondamentali alla base dell'organizzazione industriale.

G. Ellison e S. F. Ellison¹¹¹ hanno esaminato, attraverso un nuovo approccio, la deterrenza strategica all'entrata, applicandola al comportamento degli incumbent farmaceutici prima che i brevetti scadano. Il loro set di indagine riguarda un gruppo di farmaci il cui brevetto negli USA è scaduto tra il 1986 e il 1992 (dopo l'introduzione del Waxman-Hatch Act). I composti chimici analizzati sono 67, commercializzati da 71 case farmaceutiche diverse. Per capire se i comportamenti degli incumbents sono stati influenzati dall'adozione di strategie di entry deterrence, vengono esaminate delle variabili come la pubblicità degli incumbent, la proliferazione dei prodotti e le decisioni di prezzi intraprese progressivamente fino al momento in cui il brevetto sta per scadere. Tra le imprese farmaceutiche uno degli investimenti più diffusi è quello in pubblicità. Tale attività è fondamentale perché consente di scoraggiare l'ingresso dei concorrenti. Le imprese farmaceutiche preferiscono spendere più denaro per il marketing piuttosto che per la ricerca e lo sviluppo. Nel periodo esaminato dagli autori, i canali pubblicitari principali erano due, la pubblicità "detail" e il "journal". La prima è una pratica di divulgazione delle qualità di un prodotto tramite dei rappresentanti di vendita che visitano gli uffici dei medici e li informano sull'efficacia di un farmaco da loro promosso. La seconda, invece, è la pratica di diffusione di annunci pubblicitari esposti su riviste mediche o su altre pubblicazioni i cui lettori principali sono i medici. Le spese

¹¹¹ G. Ellison, S. F. Ellison, *Strategic entry deterrence and the behavior of pharmaceutical incumbents prior to patent expiration*, Massachusetts Institute of Technology, 2007.

sostenute per la prima forma pubblicitaria generalmente sono più ingenti di quelle richieste per la seconda.

Un altro potenziale strumento di deterrenza all'entrata è la proliferazione del formato del farmaco. Molti prodotti presentando diversi formati (liquido, concentrato in flaconi, soluzione per uso endovenoso, in fiale, ampolle, siringhe monouso).

Quando un farmaco viene prodotto in diversi formati, si complica la possibilità di imitare quel prodotto da parte del concorrente, poiché quest'ultimo deve sostenere costi elevati per poter replicare l'intera linea del farmaco. Le regole sulla sostituzione generica cambiano da Stato a Stato, ma normalmente in quasi tutte le nazioni è difficile per i pazienti sostituire il formato di un prodotto con un altro, anche se il farmaco è equivalente. Ad esempio, se un medico ha prescritto ad un paziente di prendere una compressa da 100 mg al giorno di un determinato farmaco, il farmacista non può dispensare compresse del prodotto equivalente da 50 mg, indicando al consumatore di prendere due compresse al giorno.

Infine, un altro strumento che le aziende utilizzano per scoraggiare l'ingresso dei concorrenti generici è il prezzo. I produttori farmaceutici possono scegliere di vendere i loro farmaci a consumatori diversi con prezzi differenti.

Dopo aver esaminato il modo in cui un certo numero di aziende ha fissato i prezzi, scelto il tipo di pubblicità e deciso il proprio mix di prodotti (a livello di formato), si è giunti a delle conclusioni. Innanzitutto alcuni modelli sono non monotonicità nella relazione tra la pubblicità journal e le dimensioni del mercato, sebbene le prove non siano risultate forti. Tale forma di non monotonicità è coerente con quanto atteso da un modello di deterrenza all'entrata.

Il livello di pubblicità detail e journal è piuttosto basso laddove la dimensione di mercato è intermedia. Ciò è quel che ci si attende dalle imprese che provocano strategicamente un decadimento marginale del mercato al fine di renderlo meno attraente per i nuovi generici ed è rappresentato nella figura 26.

Figura 26. I cambiamenti di Incumbent Behavior: test delle medie quantile e della monotonicità¹¹²

	Fraction increasing by quintile					Monotonicity test <i>p</i> -value	
	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	Q 5	H-H test	E-E test
<i>DetailB</i>	0.50 (4)	0.11 (9)	0.33 (12)	0.38 (13)	0.38 (13)	0.824	0.221
<i>JournalB</i>	0.00 (2)	0.43 (7)	0.00 (12)	0.14 (14)	0.23 (13)	0.079	0.066
<i>PresHerf</i>	0.33 (6)	0.42 (12)	0.38 (13)	0.50 (14)	0.62 (13)	0.082	0.087
<i>DPrice</i>	0.70 (10)	0.58 (12)	0.75 (12)	0.54 (13)	0.92 (13)	0.356	0.200
<i>HPrice</i>	0.50 (8)	0.50 (12)	0.54 (13)	0.77 (13)	0.73 (11)	0.564	0.678

Fonte: tratto da G. Ellison, S. F. Ellison, 2007.

Questo modello è quello seguito anche in caso di un cambiamento nella pubblicità di detail come ad esempio l'imminente scadenza del brevetto. Tuttavia, le non monotonicità sono marginalmente significative soltanto quando vengono valutate usando dei test non parametrici e ne sono stati riscontrati pochi casi. In realtà, potrebbero esserci altre spiegazioni non strategiche alternative a quelle trovate (potrebbe essere che l'effetto della concorrenza prevalga nei piccoli mercati mentre le economie di scala caratterizzano i grandi mercati). Inoltre, è presente un effetto diretto molto forte delle dimensioni del mercato sulla proliferazione dei formati.

Risulta più difficile rilevare la deterrenza all'ingresso strategico se gli effetti diretti sono più forti. Dai risultati della strategia empirica emerge che il possibile atteggiamento di deterrenza all'immissione generica si verifica non soltanto per i farmaci di successo, ma anche per quelli meno noti con ricavi minori. Questo, chiaramente, non significa che il comportamento strategico sia più comune in tali incumbent piuttosto che in quelli con i farmaci blockbuster; al contrario, se gli incumbent percepiscono i potenziali vantaggi che possono conseguire dall'alterazione delle future condizioni competitive su questi farmaci meno importanti, allora è probabile che le imprese siano anche strategicamente sofisticate per quanto riguarda i loro prodotti più ricercati. Queste analisi empiriche sono utili sotto diversi aspetti: dal punto di vista comportamentale servono per capire se

¹¹² G. Ellison, S. F. Ellison, *Strategic entry deterrence and the behavior of pharmaceutical incumbents prior to patent expiration*, Massachusetts Institute of Technology, 2007, p. 26.

le imprese sanno che gli effetti, a volte, sono poco intensi; dal punto di vista regolativo, le autorità di regolamentazione possono capire il momento in cui le imprese cercano effettivamente di scoraggiare l'ingresso.

D. S. Gilchrist,¹¹³ ha verificato se le classi di farmaci il cui primo concorrente gode di un periodo più lungo dell'esclusiva di mercato (il periodo tra approvazione e entrata generica) realizza un numero maggiore di innovazioni successive. L'interesse per tale ricerca è mosso dal timore che il libero mercato possa sottovalutare (rispetto al livello socialmente ottimale) lo sviluppo di nuove tecnologie ed il benessere sociale futuro. L'analisi empirica adotta un modello di predizione. I dati raccolti appartengono alle classi farmacologiche di nuove entità molecolari (NME), cioè gruppi di farmaci strettamente correlati nella composizione chimica e negli effetti fisiologici ma che si distinguono fra loro a livello molecolare. Tale categorizzazione dei farmaci serve per identificare i gruppi di prodotti farmaceutici simili, tali da essere sostitutivi per coloro che li prescrivono (i medici) e li acquistano (i pazienti). Questi dati, provenienti dalla FDA, riguardano tutte le NME approvate negli Stati Uniti tra il 1987 e il 2011 in classi farmacologiche e sono stati suddivisi in base a tre misure: timing of clinical trials, market sizes e sales.

I risultati suggeriscono, innanzitutto, che i farmaci appartenenti alla stessa classe sembrano essere dei buoni sostituti; in seconda battuta si rileva che le decisioni di entrata sono sequenziali e che l'innovazione successiva si verifica difficilmente dopo l'ingresso del concorrente generico. Più lungo è il periodo di esclusività, più è alta la probabilità di subsequent entry. Esiste una forte relazione tra l'esclusività del pioniere e l'innovazione successiva. Questa relazione non è diminuita in base al tempo utilizzato per le sperimentazioni e alle dimensioni del mercato. Inoltre, l'esclusività non è significativamente correlata tra i farmaci che si trovano all'interno della stessa classe. Ciò implica che esiste un fattore esterno che influisce sia sull'entrata successiva che sull'esclusività del prodotto (ma non su quella di altri farmaci). Un fattore principale da prendere in considerazione per l'esclusività del mercato sono i tempi della registrazione del brevetto.

Le aziende farmaceutiche sono incentivate a depositare i loro brevetti il più tardi possibile al fine di massimizzare la futura esclusività di mercato. Malgrado ciò, questi

¹¹³ D. S. Gilchrist, *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal, 2016, pp. 189-221.

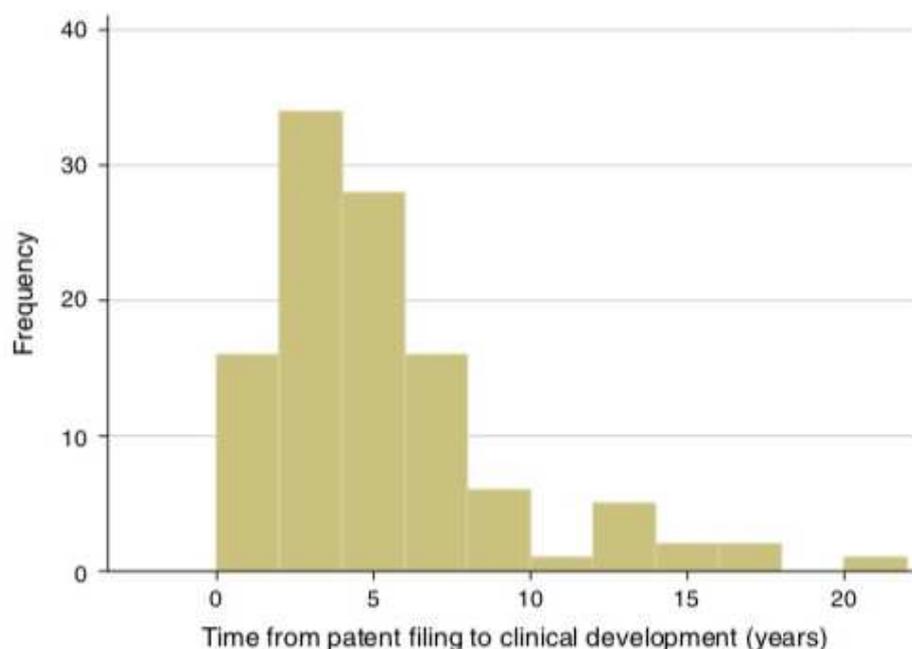
vengono registrati frequentemente in anticipo, circa 4.43 anni prima¹¹⁴ rispetto all'inizio delle sperimentazioni cliniche. I fattori principali che contribuiscono a ciò sono tre:

- le imprese potrebbero avere al loro interno dei problemi di agenzia. Gli interessi degli innovatori non necessariamente sono allineati con quelli dell'organizzazione. Questo significa che i brevetti possono essere depositati quando l'innovatore lo ritiene opportuno, anche prima che l'azienda si sia preparata ad affrontare la fase di revisione clinica;
- possono esserci degli ostacoli a livello organizzativo. Un forte shock organizzativo come, ad esempio, un'acquisizione d'impresa complica il processo decisionale strategico e potrebbe rallentare la fase di revisione clinica. Dal punto di vista empirico, infatti, si nota che le fusioni sono associate a ritardi più lunghi tra il momento della registrazione dei brevetti e la fase di avvio delle sperimentazioni cliniche;
- il processo di sviluppo di un farmaco è molto incerto. Una molecola inizialmente potrebbe essere utilizzata per trattare una determinata condizione ma in seguito risulta più favorevole impiegarla in un altro contesto. Tuttavia, il proprietario del brevetto sa che avrà una perdita molto elevata se un'altra società deposita il brevetto per primo. Ciò significa che le società depositano i brevetti non appena è noto che una molecola può essere di interesse commerciale, ma non sempre è immediatamente comprensibile quale sarà l'interesse commerciale medesimo.

La Figura 27 mostra un istogramma del tempo intercorrente per passare dal “patent filing” al “clinical development”. La maggior parte dei valori supera lo zero, il che significa che il “patent filing” (la deposizione del brevetto) avviene poco prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche.

¹¹⁴ D. S. Gilchrist, *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal, 2016, p. 209.

Figura 27. Istogramma del tempo trascorso dal momento del deposito dei brevetti alla fase di sviluppo clinico¹¹⁵



Fonte: tratto da D. S. Gilchrist, 2016.

L'autore, dopo aver indentificato e specificato la strategia e gli strumenti utilizzati, nonché le fonti di variazione alla base dell'esclusiva di mercato di un farmaco, ha dedicato la parte finale del suo lavoro per dimostrare come l'esclusività FIC (first in class drug's) influenzi l'immissione successiva.

Nella figura 28 sono presentate le stime degli effetti dell'esclusività FIC sul "subsequent entry". In tutti i casi si è verificato un effetto forte, positivo e statisticamente significativo della prima variabile sulla seconda. Tali stime rimangono relativamente uguali quando vengono aggiunte delle variabili di controllo. Con un anno extra, si verifica un aumento dell'esclusività FIC del 25-30% per il successivo ingresso nella classe farmaceutica considerata che equivale a circa 0,2 farmaci.

¹¹⁵ D. S. Gilchrist, *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal, 2016, p. 210.

Figura 28. Stima dell'effetto del FIC sull'entrata successiva¹¹⁶

	Dependent variable is number of subsequent entrants in class (mean = 0.73)					
	QML Poisson models			QML Poisson-IV models		
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Market exclusivity of FIC (years)	0.229 (0.0604)	0.243 (0.0631)	0.251 (0.0613)	0.411 (0.181)	0.335 (0.128)	0.337 (0.128)
Mean development time	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Market size	No	No	Yes	No	No	Yes
Year of FIC approval fixed effects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Exclusivity coef × mean of dep variable	0.167	0.177	0.183	0.300	0.245	0.246
Estimates from the first stage:						
Patent filing to clinical dev. (years)	-	-	-	-0.284 (0.0653)	-0.442 (0.0669)	-0.445 (0.0675)
F-Statistic	-	-	-	18.84	43.55	43.52
Observations	111	111	111	111	111	111

Fonte: tratto da D. S. Gilchrist, 2016.

Dunque, i brevetti hanno degli effetti importanti in merito all'orientamento dell'innovazione farmaceutica. Nell'analizzare se l'effetto principale osservato sia guidato prevalentemente dall'imitazione o dall'innovazione, è stato dimostrato che quando la questione del brevetto rischia di essere meno vantaggiosa dal punto di vista sociale è più probabile che l'imitazione prevalga sull'innovazione. L'autore separa i successivi entranti a seconda che siano stati sottoposti o meno alla revisione prioritaria (cioè la misura di ciò che è noto sulla qualità del farmaco prima che quest'ultimo venga commercializzato).

I risultati sono presentati nella figura 29. L'esclusività della FIC influisce sul successivo ingresso dei farmaci soltanto quando la revisione non è prioritaria. Questo significa che la maggior parte degli effetti osservati è guidata da farmaci con rendimenti sociali inferiori alla media. Un anno in più di esclusività di FIC fa promuovere di più l'imitazione rispetto all'innovazione.

¹¹⁶ D. S. Gilchrist, *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal, 2016, p. 215.

Figura 29. Suddivisione dei farmaci in base allo status di revisioni prioritarie¹¹⁷

	Dependent variable is number of subs. priority entrants in class		Dependent variable is number of subs. non-priority entrants in class	
	(1)	(2)	(3)	(4)
Market exclusivity of FIC (years)	0.101 (0.0761)	0.168 (0.256)	0.298 -0.0779	0.425 (0.157)
Mean development time	Yes	Yes	Yes	Yes
Market size	Yes	Yes	Yes	Yes
Year of FIC approval fixed effects	Yes	Yes	Yes	Yes
Mean of dependent variable	0.09	0.09	0.64	0.64
Exclusivity coef × mean of dep variable	0.009	0.015	0.191	0.272
Estimation	Poisson	Poisson-IV	Poisson	Poisson-IV
F-Statistic from the first stage	-	43.52	-	43.52
Observations	111	111	111	111

Fonte: tratto da D. S. Gilchrist, 2016.

Tuttavia, si sono verificati dei casi in cui risultati sono stati ribaltati. Alcuni farmaci senza valutazione prioritaria sono divenuti comunque popolari. Ad esempio, Singulair e Celexa non hanno ottenuto la valutazione prioritaria conseguendo, tuttavia, rispettivamente, la quarta e la quinta posizione sul mercato nelle loro classi farmaceutiche. Le loro vendite annuali hanno superato i \$ 4 miliardi, divenendo entrambi un gruppo privilegiato di top seller.

Inoltre, possono esservi notevoli vantaggi per il consumatore se quest'ultimo possiede tante opzioni per il trattamento di una particolare condizione. Ad esempio, la ricerca medica ritiene che questa molteplicità di scelta è molto importante nel trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia perché ciascun paziente risponde in modo differente ai diversi farmaci. Per valutare correttamente i vantaggi e gli svantaggi della protezione brevettuale, occorre considerare come i brevetti di una singola impresa condizionino i propri incentivi, ma anche come questi ultimi vengano influenzati dai brevetti delle altre aziende.

Inoltre, tale ricerca dimostra che, a differenza di quanto affermato dalla letteratura tradizionale, secondo cui vi sono due leve indipendenti nella progettazione del brevetto (lunghezza e ampiezza), le due misure (lunghezza e larghezza) sono collegate fra loro dall'elasticità di sostituzione.

¹¹⁷ D. S. Gilchrist, *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal, 2016, p. 217.

In conclusione, tale lavoro suggerisce che non è del tutto chiaro quale sia l'impatto della protezione della proprietà intellettuale sull'innovazione presente e futura. Tuttavia, in presenza di un aumento di un anno dell'esclusiva di mercato del primo concorrente, l'entrata successiva aumenta maggiormente. Questo effetto è più forte quando gli entranti successivi sono caratterizzati da progressi clinici minori, dimostrando che prevale l'imitazione.

3.4 Prospettive future

Confrontando i risultati delle ricerche sia passate che presenti, si nota che il settore farmaceutico è cambiato ed è in continua trasformazione. Tutti gli autori sono concordi nel dire che il livello di competizione generica è aumentato, anche se in alcune nazioni l'aumento è stato in modo più immediato e intenso rispetto ad altre. Molti di questi autori hanno ritenuto che tale fenomeno non sia stato la causa principale del calo della quota di mercato dei farmaci di marca, poiché in realtà entrano in gioco altre variabili che è necessario considerare. Altri però dissentono. Tuttavia, ciò che è molto importante sottolineare è che il Waxman- Hatch, come più volte emerso dalle ricerche, non ha conseguito gli obiettivi preposti o, comunque, non in modo completo. Addirittura, alcuni autori hanno ritenuto che tale atto abbia generato delle inefficienze sul mercato. Pertanto, rimane aperta ancora un'importante questione: come aumentare la competizione generica e nel contempo tutelare l'innovazione?

Di seguito vengono analizzate due ricerche che hanno cercato di indicare degli indirizzi futuri. La prima promuove delle politiche a supporto della concorrenza generica. La seconda propone delle linee guide per migliorare il Waxman-Hatch Act e, nello specifico, su come proteggere l'innovazione.

O. J. Wouters, G. Panos, G. Kanavos e M. McKEE¹¹⁸ hanno delineato delle misure che reputano efficaci per promuovere la concorrenza sui prezzi tra le imprese farmaceutiche generiche e aumentare l'uso di tali farmaci, valide sia per i Paesi europei che per gli Stati Uniti. Tuttavia, le decisioni intraprese da ciascuna Nazione dipendono dalle analisi dettagliate del mercato.

Il primo passo è facilitare l'entrata dei farmaci generici sul mercato.

¹¹⁸ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. McKee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017, pp. 570-574.

In questa direzione, i legislatori nazionali devono cercare di semplificare il processo di approvazione dei farmaci generici, agevolando particolarmente i produttori che vogliono commercializzare un prodotto di nicchia, ovvero un generico venduto da un massimo di tre case farmaceutiche. Questo genera una forte pressione al ribasso sui prezzi, con le imprese che possono influenzare gli stessi in tono minore. Nel caso in cui i farmaci non siano coperti da brevetto e siano soggetti ad una concorrenza limitata o nulla, la FDA, temporaneamente, deve cercare di introdurre questi prodotti generici nei Paesi che hanno degli standard normativi altrettanto elevati (come il Canada e gli Stati membri dell'UE), per non pagare premi elevati.

Il secondo passo è il miglioramento nell'allocazione delle risorse. Nei paesi in cui è presente un sistema di approvazione dei farmaci generici molto lento, i governi hanno il dovere di cercare di destinare maggiori risorse alle autorità nazionali di regolamentazione per abbreviare il processo di revisione oppure hanno la possibilità di istituire delle commissioni generiche, cui appellarsi per chiedere di aumentare il numero di risorse disponibili per il processo di approvazione dei farmaci, proprio come fa già la FDA. In merito a ciò, in Europa, i livelli di attesa per l'approvazione variano in modo significativo tra le varie autorità nazionali di regolamentazione, malgrado il tentativo di armonizzazione di tali processi.

Negli Stati Uniti, invece, occorrono più o meno 15 mesi, prima che i produttori di farmaci generici ricevano una risposta iniziale da parte della FDA. A metà del 2016, il numero di farmaci generici in attesa di approvazione era circa 4.000. La terza iniziativa che i governi dovrebbero intraprendere è affrontare le tattiche anticoncorrenziali, adottate dalle imprese branded drugs per ritardare l'ingresso dei farmaci generici. Questo accade, ad esempio, quando i produttori dei farmaci di marca esperiscono delle azioni legali per violazione di brevetto contro i produttori di farmaci generici, rinviando la commercializzazione di quest'ultimi; oppure, le imprese farmaceutiche di prodotti di marca possono presentare dei cluster di brevetti (cioè reti complesse di brevetti primari e secondari relativi a prodotti farmaceutici e processi produttivi utilizzati per allungare i periodi di esclusività di mercato). Molti medicinali sono protetti da circa 1.300 brevetti per ognuno di essi. Dunque è sempre più difficile stabilire quando un farmaco generico possa effettivamente entrare nel mercato per via legale. Nel 2015, gli USA hanno proposto una nuova legislazione per agevolare le case farmaceutiche generiche nel competere con i branded drugs, evitando dispute lunghe e

onerose. Tali disposizioni sono ancora in fase d'esame. Nel frattempo, la Commissione Europea ha chiesto l'adozione di misure analoghe.

In quarto luogo, le autorità di regolamentazione dovrebbero porre un freno ai già citati "reverse payments", ossia allo strumento utilizzato dai produttori di farmaci di marca per offrire denaro (o qualcos'altro di valore) ai produttori di farmaci generici al fine di ritardare l'ingresso di quest'ultimi. In tal modo, i produttori dei prodotti di marca possono godere per un lungo periodo dei benefici del monopolio, costringendo i consumatori a pagare prezzi più alti. Questi accordi sono presenti sia in Europa che gli Stati Uniti. Delle stime del 2009 eseguite dalla Federal Trade Commission (FTC) hanno constatato che l'eliminazione di questi accordi consentirebbe di risparmiare ai consumatori e al governo federale oltre \$ 3,5 miliardi all'anno. Pertanto, la Corte Suprema nel 2013 ha dato il consenso alla FTC di bloccare tali accordi e quest'ultima si è già premurata di avviare i lavori. Il problema principale è identificare in modo preciso cosa costituisca un reverse payments.

Infine, un altro passo fondamentale per facilitare l'accesso dei farmaci generici è la rimozione degli ostacoli sull'uso dei campioni dei farmaci di marca. E' necessario eliminare qualsiasi forma di impedimento in capo alle società farmaceutiche generiche nel condurre i test di bioequivalenza prima della scadenza del brevetto. Il Congresso USA e la FDA hanno già intrapreso diverse contromisure, ma ancora nessuna di queste è stata implementata.

La seconda soluzione politica a sostegno della concorrenza generica è favorire la "price competition". Per quanto concerne le politiche di prezzo, le analisi empiriche favoriscono l'approccio adottato da Paesi come Danimarca, Svezia, Regno Unito e Stati Uniti. Questi hanno consentito alle case farmaceutiche generiche di applicare liberamente i propri prezzi, mentre ai medici ed ai farmacisti di prescrivere e dispensare i farmaci generici meno costosi ottenendo in cambio degli incentivi. Dai risultati della ricerca, si evince che tale sistema operi in modo più efficace nel ridurre i prezzi nel tempo rispetto al metodo dei controlli sui prezzi imposti dal governo. Ad esempio, negli USA, i prezzi dei farmaci si riducono di circa il 50% se i concorrenti generici sul mercato sono due, di circa il 70% se i concorrenti sul mercato sono 5 e di circa il 90% quando i concorrenti sono 15 o più sul mercato.

Un'altra alternativa per stimolare la concorrenza sui prezzi è la gara d'appalto. Questa è utile soprattutto quando la concorrenza sul mercato non è sufficiente per ottenere notevoli riduzioni dei prezzi dei farmaci generici. Inoltre, è stato dimostrato che la gara

d'appalto consenta, da un lato, di ridurre i costi amministrativi ed i prezzi dei farmaci generici e, dall'altro, di migliorare la trasparenza dei prezzi.

La terza strategia per il progresso della concorrenza generica è la promozione dell'erogazione e della prescrizione generica. Tra queste tecniche vi è quella della "sostituzione generica obbligatoria", già diffusa in alcune nazioni (in ben 11 paesi dell'UE ed in 14 Stati americani). La Commissione europea ha stimato che i farmaci generici solitamente entrano prima nel mercato se negli Stati membri dell'UE vige un sistema di sostituzione obbligatoria. Ad esempio, il governo nazionale svedese ha avuto un picco nell'uso di farmaci generici a partire dal 2002, ovvero dal momento in cui è entrato in vigore l'obbligo di sostituzione generica. Nel caso opposto, ossia di blocco alla sostituzione di farmaci generici, vengono inflitte ai governi delle spese onerose, come accade in Francia e in Svizzera (nello scenario europeo). Nel caso degli Stati Uniti, invece, tale spesa ammonta a più di \$ 7,5 miliardi l'anno, includendo anche \$ 1,2 miliardi di tasse extra per i pazienti. Malgrado ciò, possono sussistere dei validi motivi per cui possa essere preferita la prescrizione dei farmaci di marca piuttosto che quella dei farmaci generici. Ad esempio, potrebbe accadere che un paziente sia allergico a un ingrediente inattivo di quel specifico medicinale generico. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, tali decisioni sono riconducibili ad abitudine o ad idee errate diffuse tra i medici in merito ai medicinali generici. Pertanto, occorre migliorare la qualità delle informazioni divulgate su tali prodotti, soprattutto attraverso l'aiuto dei dettagli accademici, cioè di pareri e di consigli da parte di esperti qualificati, privi di conflitti di interesse e, dunque, capaci di trasmettere ai medici informazioni imparziali sull'efficacia, la sicurezza e i costi dei farmaci. Inoltre, alcuni Paesi ammettono la sostituzione di un farmaco di marca con uno generico ad opera di un farmacista anche se il principio attivo è diverso, purché entrambi i farmaci appartengano alla stessa classe terapeutica e abbiano la stessa indicazione.

I sostituti terapeutici, viceversa, hanno effetti collaterali ed altre proprietà molto dettagliate e diversificate. Per questa ragione è difficile che si verifichi la sostituzione fra tali prodotti bioequivalenti. Al fine di intensificare l'uso di questa pratica, le autorità competenti e le organizzazioni cliniche devono sviluppare protocolli appropriati e cercare di migliorare il coordinamento tra medici, farmacisti e assicuratori. Tuttavia, molto spesso si presentano ostacoli e opposizioni da parte di gruppi di professionisti e di medici che reputano tale sostituzione sconveniente per i pazienti. Se i legislatori si

concentrano eccessivamente sul taglio dei costi, evidentemente, si compromette la qualità dell'assistenza.

J. F. Cárdenas-Navia ¹¹⁹ si è preoccupato di effettuare un'analisi volta a valutare gli effetti del Hatch-Waxman Act sul secondo obiettivo promosso da quest'ultimo: il patent-term restoration.

Il suo scopo, come più volte ribadito, era quello di compensare il periodo di esclusività che i farmaci di marca perdevano a causa della lunga attesa dell'approvazione della FDA. Tuttavia, questa disposizione non ha avuto un grande successo. Infatti, il sistema del patent-term è risultato imprevedibile e tendenzioso, anche se innovativo. L'EPTWR (effective patent term with restoration) fluttua sistematicamente in ogni prodotto in base al tempo, al tipo di trattamento ed al genere di malattia da curare. Quando i prodotti perdono una notevole quantità di EPT a causa dell'attesa dell'approvazione da parte della FDA, questi non vengono posti sullo stesso piano dei farmaci che ottengono velocemente l'approvazione. Gli incentivi di breve termine dell'industria farmaceutica non sono stati allineati con quelli a supporto della salute pubblica. L'imprevedibilità e l'instabilità di tale sistema provoca il sotto-investimento dei nuovi trattamenti. La durata degli studi preclinici è in continuo aumento ed il periodo di revisione regolamentare si modifica nel tempo in base al tipo di farmaco. Pertanto, la ricerca in malattie che richiedono lunghi studi pre-clinici o clinici viene disincentivata, così come accade nel settore della tecnologia che richiede di dimostrare, con ampio anticipo, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti, come nel caso dei dispositivi medici.

Alla luce di quanto appreso, J. F. Cárdenas-Navia propone delle linee risolutive per proteggere l'innovazione a cui i vari governi dovrebbero ispirarsi. Secondo l'autore, il metodo più semplice per superare questi problemi è la rimozione di tutti i limiti che gravano sul patent-term restoration, mantenendo soltanto il limite dei quattordici anni. Qualsiasi perdita, in termini di durata, del brevetto (per l'attesa dell'approvazione della FDA) viene recuperata fino a quando EPTWR non superi quattordici anni, garantendo almeno per quel periodo l'esclusività ai nuovi prodotti. In questo modo, la necessaria stabilità e prevedibilità per sostenere la ricerca farmaceutica è garantita. I produttori dei farmaci di marca possono concentrarsi in modo più mirato sulla competizione fra i farmaci piuttosto che fra questi ed il tempo, superando le inefficienze finora affrontate.

¹¹⁹ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, pp. 1373-1382.

Tutto ciò serve per bilanciare l'innovazione, utile per ricevere benefici futuri sotto forma di farmaci a vantaggio dei pazienti.

Un'altra proposta risolutiva è la sostituzione del patent-term restoration con un periodo di esclusività di mercato ben definito, riconosciuto e regolato dalla FDA. Questo meccanismo prevede che un farmaco generico non possa entrare nel mercato per un periodo ben stabilito dopo che il prodotto di marca abbia ricevuto l'approvazione della FDA. In tal modo, si possono ottenere maggiori vantaggi in termini di EPTWR e gli inconvenienti legati al sistema dei brevetti vengono meno. Inoltre, potrebbe divenire più facile allineare gli incentivi della ricerca dei branded drugs con quelli a favore della salute pubblica.

Occorre precisare che il Waxman-Hatch Act, in realtà, ha concesso una forma di esclusività, ma questa si limita solo ai dati. Viene concessa l'esclusività dei dati di cinque anni quando si tratta di nuove entità chimiche ("NCE") e di tre anni quando si fa riferimento ai cambiamenti significativi nei prodotti farmaceutici già approvati ma che richiedono ulteriori indagini cliniche, ovvero ai prodotti "di miglioramento". Il sistema di esclusività di mercato, invece, consente di far valere l'esclusività sia per i prodotti di miglioramento che per quelli distinti dalla loro novità, seguendo gli stessi standard che la FDA utilizza per l'esclusività dei dati, ma con l'adozione delle differenze applicative. Durante il periodo di esclusività dei dati, un generico può ottenere l'approvazione da parte della FDA per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, il tempo richiesto e le spese necessarie sono significativamente inferiori per alcuni prodotti, con il risultato che le sperimentazioni cliniche risultano duplicate.

Per superare questa inefficienza, la proposta risolutiva è l'esclusività di mercato assoluta, proibendo alla FDA di approvare un prodotto generico, anche solo per uso sperimentale, durante il periodo di esclusività. Uno dei principali vantaggi di questo sistema rispetto a quello brevettuale è la sua facilità di applicazione. In questo contesto, a differenza dei casi di violazione del brevetto, non occorre indire un'analisi per ciascun caso di invalidità, costruzione di reclami e violazione. La FDA utilizza una procedura più semplice e uniforme: se i requisiti per ottenere l'esclusività di mercato vengono rispettati, nessun generico può essere approvato fino a quando il periodo di esclusività viene meno.

Inoltre, l'esclusività della FDA, a differenza dell'applicazione dei brevetti, è automatica e gratuita. Quando un farmaco ottiene l'approvazione della FDA non deve far nulla affinché la sua esclusività venga rispettata. Per i brevetti, invece, l'applicazione richiede

un costo elevato. Ad esempio, in caso di contenzioso, l'onere è di almeno \$ 1 milione a giudizio. Questi costi di applicazione dirottano le risorse destinate per la ricerca farmaceutica. In un sistema di esclusiva di mercato, ciò non accadrebbe. Un altro vantaggio dell'esclusività di mercato è che riduce le possibilità di avvalersi delle disposizioni normative in modo scorretto. In questo caso si fa riferimento a tutti quegli episodi precedentemente citati in cui le disposizioni di legge vengono usate per soggiogare il sistema.

Secondo l'autore, per superare queste inefficienze è necessario prima di tutto che l'esclusività dipenda da una scelta effettuata da parte di istituti ad hoc, come la FDA e non da una decisione sul brevetto assunta dalla magistratura o da altri istituti come l'USPTO. In secondo luogo, attraverso l'esclusività della FDA vanno protetti anche i prodotti che non possono essere brevettati. Ciò è molto importante per diverse ragioni. Ad esempio, la loro divulgazione preventiva potrebbe causare un'anticipazione di determinati prodotti oppure alcuni prodotti potrebbero non essere conformi ai requisiti previsti dalla legge in materia brevettabile. Queste carenze del sistema brevettuale possono essere superate attraverso l'esclusività, offrendo l'opportunità di correggere i fallimenti del mercato che il sistema previgente non è in grado di risolvere. Inoltre, sappiamo che l'Hatch-Waxman Act concede attualmente l'esclusività dei dati per cinque anni alle nuove sostanze chimiche e per tre anni ai prodotti di miglioramento. Tuttavia, le NCE sono più innovative e più vantaggiose per la salute pubblica rispetto ai miglioramenti di prodotti già esistenti e, pertanto, meritano una protezione più duratura. Malgrado ciò, questa realtà non si è verificata in presenza del patent-term restoration. I dati empirici hanno dimostrato che i produttori di farmaci di marca preferiscono che il patent-term restoration sia destinato ai brevetti di miglioramento piuttosto che ai nuovi prodotti (che a loro volta stimolano la ricerca sui brevetti di miglioramento). Il patent-term restoration proposto dall'Hatch-Waxman Act, pertanto, ha conseguito l'esatto contrario di ciò che era stato promosso con l'esclusività dei dati. Tale periodo di esclusività dei dati è maggiore solo per gli orphan drugs e per i farmaci pediatrici, concedendo ai primi un periodo di sette anni, mentre ai secondi di sei mesi ulteriori. Ciò avviene perché si vuole incentivare la ricerca verso queste malattie verso le quali, altrimenti, i produttori non sarebbero disposti a impegnarsi a causa del mercato limitato. La proposta per migliorare lo status quo, quindi, è di estendere il sistema di esclusività a tutti i prodotti farmaceutici, concedendo diversi livelli di esclusività dei dati in base alle diverse categorie dei prodotti ed alle esigenze di salute pubblica.

Questa scelta non comporta l'irrelevanza del brevetto perché dopo che l'esclusività della FDA scade, in caso di durata residua del brevetto, il produttore del farmaco di marca può seguire le consuete procedure di violazione di brevetto.

Grazie a questo sistema si potranno incentivare facilmente i produttori di branded drugs ad innovare.

CONCLUSIONE

Questa tesi ha cercato di rispondere al quesito: come aumentare la competizione generica e, nel contempo, tutelare l'innovazione?

A tal fine, nel primo capitolo viene presentato e spiegato il Waxman-Hatch Act che rappresenta la principale disposizione che si è interessata al raggiungimento di questi obiettivi, introducendo la Drug Price Competition ed il Patent Term Restoration.

Attraverso il “processo di approvazione accelerata” sono stati eliminati i doppi costi di ricerca provenienti dalle sperimentazioni cliniche, è aumentata la disponibilità di farmaci a prezzi accessibili per i consumatori¹²⁰ ed è stato introdotto “l’eccezione di uso sperimentale”. Invece, il “processo di prolungamento della vita del brevetto” di un nuovo prodotto farmaceutico, un nuovo metodo di utilizzo o un nuovo processo ha lo scopo di recuperare il tempo in eccesso che l’impresa ha impiegato per le sperimentazioni sul farmaco. Grazie a questa nuova disciplina, a cui gli altri governi nazionali si sono ispirati, si è avuto un boom nel settore farmaceutico. Il livello dei costi per l’impresa si è abbassato, la quota di risparmio dei consumatori e dei governi statali è aumentata e la concorrenza è in continua crescita. Inoltre, le analisi empiriche hanno suggerito che la nuova legge ha effettivamente prolungato il periodo di protezione brevettuale. Il valore di protezione aggiunto, ogni anno, oscilla da 2,2 anni per i farmaci introdotti nel 1978 a 4,2 anni per quelli introdotti dopo il 1984¹²¹.

Nonostante questi importanti progressi, il livello di concorrenza generica non è aumentato in modo uniforme e nella misura desiderata dai Paesi. Inoltre, il numero di imprese innovative presenti nel mondo è piuttosto contenuto, quindi non vi è stato uno stimolo abbastanza forte verso l’innovazione.

Una possibile dimostrazione di tali risultati è fornita dalla ricerca di H. Grabowski, G. Long e R. Mortimer¹²² che mette in evidenza un notevole calo della quota di mercato

¹²⁰ M. Avery, *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008, p. 176;

¹²¹ H. Grabowski, J. Vernon, *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986, pp. 195–198;

¹²² H. Grabowski, G. Long, R. Mortimer, *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economic, 2014; pp. 207–14.

per i branded drugs, soprattutto negli ultimi anni. Nel periodo 1999-2000, la quota di mercato dei farmaci di marca era molto più alta rispetto ad oggi, ovvero di circa il 44% dopo un anno dall'entrata sul mercato dei farmaci generici. Questo significa che i produttori innovatori guadagnano quasi tutti i profitti durante la fase MEP, in quanto le loro vendite e le loro quote di mercato scendono rapidamente dopo la prima commercializzazione dei prodotti generici. Inoltre, dopo l'ingresso degli imitatori, l'elasticità della domanda del farmaco di marca si riduce, ma il loro prezzo aumenta (paradosso della competizione generica).

A livello Europeo notiamo che i pazienti residenti nei Paesi dell'UE attendono in media 7 mesi dal momento in cui scade il brevetto prima di ottenere la disponibilità dei farmaci generici. Inoltre, tali farmaci penetrano sul mercato lentamente ed i relativi prezzi si abbassano moderatamente. Negli Stati Uniti, al contrario, si sono registrati alti tassi di uso di farmaci generici. Nel 2013, l'84% delle prescrizioni sono state di tipo generico ed a basso prezzo.

La variazione dei prezzi e delle quote di mercato all'interno dell'Europa è stata attribuita, in particolare, alle differenze nella regolamentazione dei prezzi e dei rimborsi e nella scelta delle politiche di prescrizione e delle leggi di sostituzione.

Il livello di penetrazione di un farmaco (sia generico che brevettato) ed il suo relativo successo dipendono dall'impatto che alcuni fattori hanno sul mercato; tra questi, occorre menzionare le variabili positive (durata, forza della protezione brevettuale, dimensioni del mercato), le variabili negative (regolamentazione dei prezzi, tempo trascorso dal momento del primo lancio ed il costo irrecuperabile dell'entrata) ed il contesto normativo di riferimento che influenza in modo significativo i prezzi e i costi specifici d'impresa. Questo è il motivo principale per cui ciascun Stato ottiene effetti diversi sui mercati.

Nonostante ciò, molte scelte sul piano politico sono state comuni nella maggior parte delle Nazioni. Dopo l'attuazione del Hatch-Waxman Act, molti Paesi, tra cui il Giappone e gli Stati membri dell'Unione Europea, hanno seguito, in parte, le stesse direzioni politiche, ad esempio, con l'adozione delle disposizioni sul patent-term restoration provisions molto simili a quelli statunitensi. In questi Paesi, tutte le leggi attinenti al patent-term restoration hanno introdotto il "Five - year- cap" e il "Fourteen-

year- limit”.¹²³ Queste politiche non hanno funzionato nel modo desiderato ed è per questo che, al di là delle diverse caratteristiche di ciascun Paese, è emerso che le disposizioni adottate nel 1984 non sono state completamente soddisfacenti, neanche dopo le numerose modifiche apportate negli anni successivi. L’obiettivo promosso dalla disposizione è stato conseguito solo parzialmente e la questione è rimasta aperta. Di conseguenza, sono stati messi in luce i limiti della stessa.

Il problema principale è la struttura molto complessa, farraginoso ed eccessivamente lunga che lascia spazio ad interpretazioni ambigue. Questa ha favorito comportamenti anticoncorrenziali da parte dei produttori innovativi e di quelli imitatori che si sono approfittati della scarsa chiarezza contenutistica per privilegiare le proprie posizioni. Si sono diffuse frequenti pratiche collusive, tra cui i brevetti fittizi ed i reverse payments. Solo alcune di queste sono state superate con gli emendamenti del 2003, ma tutte le altre, come la pratica dei reverse payments, considerata fra le più dannose, sono rimaste irrisolte.

A tal proposito, O. J. Wouters, G. Panos, G. Kanavos e M. McKee hanno delineato delle misure che reputano efficaci per promuovere la concorrenza sui prezzi tra le imprese farmaceutiche generiche ed aumentare l’uso di tali farmaci, valide sia per i Paesi europei che per gli Stati Uniti¹²⁴.

Al fine di aumentare l’uso di farmaci generici occorre facilitarne l’entrata sul mercato (migliorando l’allocazione delle risorse e superando le tattiche anticoncorrenziali), favorire la “price competition” (applicando liberamente i propri prezzi, eseguendo la gara d’appalto) e promuovere la prescrizione generica.

J. F. Cárdenas-Navia, invece, ha effettuato un’analisi volta a determinare come raggiungere facilmente il secondo obiettivo promosso dal Waxman- Hatch: tutelare l’innovazione¹²⁵.

Per poter proteggere l’innovazione è necessario rimuovere tutti limiti che gravano sul patent-term restoration (mantenendo soltanto il limite dei quattordici anni) ed introdurre

¹²³ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015, pp. 1303-1382;

¹²⁴ O. J. Wouters, P. G. Kanavos, M. Mckee, *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017.

¹²⁵ J. F. Cárdenas-Navia, *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio*, Berkeley Technology Law Journal, 2015.

un periodo di esclusività di mercato ben definito, cioè un'esclusività di mercato assoluta.

Entrambe le ricerche cercano di fare delle raccomandazioni su come migliorare la situazione attuale e superare i limiti finora incontrati.

Le probabilità di successo di queste politiche, attualmente, sono state analizzate solo dal punto di vista teorico, anche se in realtà buona parte di queste sono state già considerate ed implementate in alcuni Paesi, ma solo parzialmente. Poiché è chiaro che esisteranno sempre delle differenze tra i Paesi, ciascuno caratterizzato dalla propria economia, la soluzione più adeguata è senz'altro adottare un sistema dispositivo ad hoc in base alle esigenze di ciascuna Nazione. Tuttavia alla base delle suddette disposizioni possono esserci dei criteri ispiratori che possono essere di raccordo tra tutti i Paesi. Tra questi vi è il sistema basato sugli incentivi. Gli incentivi possono essere perseguiti tramite due strumenti fondamentali: i premi (incentivo positivo) e le sanzioni (incentivo negativo). Alcuni interventi sono preventivi, altri correttivi. Tra i due incentivi quello più conveniente è il premio. G. Dragonetti, nell'opera "delle virtù e delle pene" del 1766, sosteneva che il premio, a differenza della sanzione, non ha natura contrattuale ed è ex post, motivo per cui l'agente non sa in cosa consisterà. Dietro il premio si cela un valore simbolico. Questa teoria fu in seguito appoggiata anche da G. Akerlof e R. Shiller. Lavorare sui premi piuttosto che sulle sanzioni tende a risolvere i problemi prima che questi nascano. L'ostacolo principale è che il mercato dà molti incentivi e pochi premi. Sono limitati i Paesi che si distinguono per l'utilizzo di un sistema premiante (in quanto più oneroso). Fra questi, il primato è posseduto dal Canada, segue la Danimarca mentre l'Italia, purtroppo, è in ultima posizione.

A mio avviso, il Waxman-Hatch Act è stato un buon punto di partenza, proprio perché si poggia su un modello basato sui premi. Si pensi all'approvazione generica accelerata e alla regola dei 180 giorni di esclusività (a favore dei concorrenti generici) e al Patent-Term-Restoration e al Thirty-Month Stay (a tutela dei titolari di brevetto). Tuttavia, questo non è sufficiente. Si potrebbe affermare che un incentivo sovrasta l'altro, a causa dell'obiettivo finale contrastante. Malgrado ciò, occorre precisare che i limiti riscontrati non sono strettamente connessi alla presenza del trade-off, ovvero al fatto che il raggiungimento di un incentivo escludesse l'altro, ma si sono verificati per delle lacune contenutistiche della disposizione ed ai conseguenti comportamenti opportunistici degli attori coinvolti. Quindi, non è emerso un problema sul piano tecnico del sistema utilizzato. Non possiamo affermare, ad esempio, che la presenza del Thirty-Month Stay

abbia precluso quella del “180 day marketing exclusivity period” o viceversa. Però, possiamo dire con certezza che dopo il Waxman-Hatch c’è stato un cambiamento, il che consente di supporre che la direzione intrapresa non sia quella sbagliata. Trattandosi di un settore così particolare e complesso è chiaro che la soluzione ottimale non è di facile portata. Tuttavia, se il problema dovesse davvero essere riconducibile a delle lacune dispositive, non è impossibile trovare una soluzione più adeguata. Seguendo i suggerimenti dell’analisi economica del diritto, dedita allo studio degli effetti delle regole sugli incentivi, occorre sforzarsi costantemente di individuare innanzitutto un comportamento ideale e successivamente riconoscere quello reale. Infine, attraverso strumenti di ingegneria giuridica, si potranno allineare gli incentivi di entrambe le sfere con lo scopo ultimo di massimizzare il benessere sociale e, dunque, in questo caso allineare principalmente i due incentivi: aumento della concorrenza di farmaci generici e mantenimento di alti i livelli di innovazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Avery M., *Continuing Abuse of the Hatch-Waxman Act by Pharmaceutical Patent Holders and the Failure of the 2003 Amendments*, Hastings Law Journal, 2008;
2. Berndt E. R., Aitken M., *Brand loyalty, generic entry, and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation*, International Journal of Economics Business, 2011;
3. Berndt E. R., Mortimer R., Bhattacharjya A., Parece A., Tuttle E., *Authorized generic drugs, price competition and consumers' welfare*, Health Affairs, 2007;
4. Berndt E. R., *Pharmaceuticals in U.S. health care: determinants of quantity and price*, Journal of Economics Perspective, 2002;
5. Bhattacharya J., Vogt W. B., *A simple model of pharmaceutical price dynamics*, Journal of Law and Economics, 2003;
6. Bocquet F., Paubel P., *A long war begins: biosimilars versus patented biologics*, Journal of Medical Economics, 2015;
7. Cárdenas-Navia J. F., *Thirty Years of Flawed Incentives: an Empirical and Economic Analysis of Hatch-Waxman Patent-Term Restoratio* , Berkeley Technology Law Journal, 2015;
8. Chauhan D., Towse A., Mestre-Ferrandiz, J., *The market for biosimilars: evolution and policy options*, Office of Health Economics, 2008;
9. Cockburn I. M., Lanjouw J. O., Schankerman M., *Patents and the Global Diffusion of New Drugs*, American Economic Review, 2016;
10. Colleen K., *The Balance Between Innovation and Competition: The Hatch-Waxman Act, the 2003 Amendments, and Beyond*, Food Drug Law Journal, 2011;
11. Cook A., *How Increased Competition from Generic Drugs Has Affected Prices and Returns in the Pharmaceutical Industry*, Washington, DC: The Congress of the United States, Congressional Budget Office, 1998;

12. Costa-Font J., McGuire A., Varol N., *Price regulation and relative delays in generic drug adoption*, Journal Health Economics, 2014;
13. David R., Ward M., *Generic Drug Industry Dynamics*, FTC Bureau of Economics, 2002;
14. DiMasi J. A., Grabowski H. G., Hansen R. W., *Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. Briefing: Cost of Developing a New Drug*, Boston (MA): Tufts University, Tufts Center for the Study of Drug Development, 2014;
15. DiMasi J. A., Hansen R., Grabowski H., Lasagna L., *The cost of innovation in the pharmaceutical industry*, Journal of Health Economics, 1991;
16. DiMasi J.A. , Faden L., *Competitiveness in follow-on drug R&D: a race or imitation?*, Nature Reviews Drug Discovery, 2011;
17. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., *The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?*, *Managerial and Decision Economics*, 2007;
18. Dubois P., De Mouzon O., Scott Morton F. M., Seabright P., *Market size and pharmaceutical innovation*, *RAND Journal of Economics*, 2015;
19. Ellison G., Ellison S.F., *Strategic entry deterrence and the behavior of pharmaceutical incumbents prior to patent expiration*, Cambridge (MA) : Massachusetts Institute of Technology, 2007;
20. Frank R. G., Salkever D.S., *Generic entry and pricing of pharmaceuticals*, Journal of Economics Manage Strategy ,1997;
21. Generic Pharmaceutical Association, *Savings Achieved Through the Use of Generic Pharmaceuticals 2000–2009*, 2010;
22. Gilchrist D. S., *Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals*, American Economic Journal: Applied Economics, 2016;
23. Grabowski H. G., DiMasi J. A., Long G., *The Roles Of Patents And Research And Development Incentives In Biopharmaceutical Innovation*, Health Affairs, 2015;

24. Grabowski H. G., Guha R., Salgado M., *Biosimilar competition: lessons from Europe*, Nature Reviews Drug Discovery, 2014;
25. Grabowski H. G., Kyle M., *Generic competition and market exclusivity periods in pharmaceuticals*, Managerial and Decision Economics, 2007;
26. Grabowski H. G., Long G., Mortimer R., *Biosimilars*, Encyclopedia of health economics, 2014;
27. Grabowski H. G., Long G., Mortimer R., Boyo A., *Updated trends in US brand-name and generic drug competition*, Journal of Medical Economics, 2016;
28. Grabowski H. G., Long G., Mortimer R., *Recent trends in brand-name and generic drug competition*, Journal Medical Economics, 2014;
29. Grabowski H. G., Vernon J., *Longer patents for lower imitation barriers: the 1984 Drug Act*, American Economic Review, 1986;
30. Grabowski H. G., Vernon J., *Pioneers, imitators and generics — a simulation model of Schumpeterian competition*, Quarterly Journal Economics, 1987;
31. Grabowski, H. G., Ridley D. B., Schulman K. A., *Entry and competition in generic biologics*, Managerial and Decision Economics, 2007;
32. Hamburg M. A., *Celebrating 30 years of easier access to cost-saving generic drugs*, FDA Voice, 2014;
33. Herr A., Suppliet M., *Tiered co-payments, pricing, and demand in reference price markets for pharmaceuticals*, Journal of Health Economics, 2017;
34. Higgins M. J., Graham S. J., *Intellectual property: balancing innovation and access; patent challenges tip the scales*, Science, 2009;
35. Kanavos P., Costa-Font J., Seeley E., *Competition in off-patent drug markets: Issues, regulation and evidence*, Economic Policy, 2008;
36. Kesselheim A. S., Avorn J., Sarpatwari A., *The high cost of prescription drugs in the United States: origins and prospects for reform*, JAMA, 2016;

37. Kozlowski S., Woodcock J., Midthun K., Sherman R. B., *Developing the nation's biosimilars program*, *New England Journal of Medicine*, 2011;
38. Kyle M. K., *Pharmaceutical price controls and entry strategies*, *Review of Economics and Statistics*, 2003;
39. Padden M , Jenkins T, *Hatch-Waxman changes*, *National Law Journal*, 2004;
40. R. J. Smith, *Hatch-Waxman 2003 - Patented v. Generic Drugs: Regulatory, Legislative and Judicial Developments Richard*, *Santa Clara High Technology Law Journal*, 2004;
41. Rovira J., Espin J., Garcia L., Olry de Labry A., *The impact of biosimilars' entry in the EU market*, Report prepared for the EC (DG Enterprise and Industry. Granada: Andalusian School of Public Health), 2011;
42. Scherer F. M., *The pharmaceutical industry*, Chapter 25 in *Handbook of Health Economics*, 2000;
43. Scherer F.M., *Pharmaceutical innovation*, *Handbook of the economics of innovation*, 2010;
44. Schondelmeyer S. W., Purvis L., *Trends in Retail Prices of Generic Prescription Drugs Widely Used by Older Americans, 2006 to 2013*, *AARP Public Policy Institute*, 2015;
45. Schwardmann P., *Motivated health risk denial and preventative health care investments*, *Journal of Health Economics*, 2019;
46. Scott Morton F. M, Stern A. D., Scott S., *The Impact of the Entry of Biosimilars: Evidence from Europe*, *Review of Industrial Organization*, 2018;
47. Scott Morton F. M., *Horizontal Integration Between Brand and Generic Firms in the Pharmaceutical Industry*, *Journal of Economics Management Strategy*, 2002;
48. Simoens S., *Health economics of market access for biopharmaceuticals and biosimilars*, *Journal Medical Economics*, 2009;

49. Trusheim, M. R., Aitken M. L., Berndt E. R., *Characterizing markets for biopharmaceutical innovations: do biologics differ from small molecules*, American Society of Health Economists, 2010;
50. Wouters O. J., Kanavos P. G., Mckee M., *Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending*, The Milbank Quarterly, 2017;
51. Z. Wang, *Reanalyzing Reverse-Payment Settlements: A Solution to the Patentee 's Dilemma*, Cornell Law Review, 201

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno affiancato e sostenuto nel mio percorso universitario e che mi hanno incoraggiata durante la redazione della mia tesi di laurea.

Ringrazio il Professor V. Denicolò per la disponibilità e gli utili consigli che mi ha dato per la preparazione del lavoro finale.

Ringrazio la mia famiglia che mi ha aiutato e consentito di conseguire questo traguardo.

Ringrazio mio padre Giovanni per essere la mia guida costante nella vita e per avermi trasmesso i valori della dedizione, dell'impegno, del rispetto, della costanza, del lavoro, indispensabili per questo momento.

Ringrazio mia madre Katia per la sua complicità e comprensione che rendono il nostro rapporto unico, per la sua premura, tranquillità, forza, fiducia, e supporto che mi hanno aiutato a vivere al meglio questa esperienza, nonostante la distanza.

Ringrazio mio fratello Luca per la sua spontaneità e perseveranza nel conseguire un obiettivo che mi hanno aiutato ad essere tenace.

Ringrazio Prince che con il suo affetto e la sua giocondità mi fa sentire a mio agio.

Ringrazio Nino perché riesce a starmi vicino in ogni momento e nel modo giusto, incoraggiandomi a dare il meglio di me costantemente.

Ringrazio mia nipote Sophia che con il suo candore, la sua allegria e la sua gaiezza mi insegna ad amare la vita.

Ringrazio Irene per la sua presenza e il suo riguardo di questi anni e che oggi ha reso la mia vita più completa.

Ringrazio mia nonna Francesca per i suoi indispensabili consigli di vita, il suo amore e il suo sostegno.

Ringrazio mia cugina Miriam, fonte d'ispirazione del mio lavoro, con cui riesco a sentirmi amata ed apprezzata e che mi ha insegnato a ridere sempre.

Ringrazio mio cugino Simone, già adesso tanto laborioso e creativo che con la sua vivacità e allegria mette di buon umore.

Ringrazio il mio padrino e la mia madrina, Nino e Stefania, che mi amano come una figlia e mi hanno insegnato la modestia e la bellezza della semplicità.

Ringrazio miei zii Giuseppe e Patrizia, giovani e intraprendenti, che mi hanno insegnato a lottare per ciò a cui si tiene senza mai arrendersi.

Ringrazio i mie zii Enzo e Mirella e i miei cugini Davide e Veronica con cui ho condiviso, in questi anni, importanti momenti familiari all'insegna dell'amore e del rispetto.

Ringrazio mio zio Gianfranco e mio cugino Mirco con cui ho trascorso momenti di grande spensieratezza e di racconti reminiscenti che ci hanno legato.

Ringrazio mia zia Mariella con cui ho condiviso le mie prime aspirazioni e che, ancora oggi, mi insegna ad essere ambiziosa.

Ringrazio i miei zii Salvatore e Maria e i miei cugini Anna e Alessio che hanno rappresentato un punto di forza per il mio traguardo grazie ai loro consigli e alla loro attenzione.

Ringrazio i genitori di Nino per il rispetto e l'amore che hanno dimostrato nei miei confronti come se fosse la loro figlia.

Ringrazio i miei colleghi di università, soprattutto Barbara, Donatella ed Enrico, per aver reso più spensierato e vivace l'intero percorso.

Ringrazio i miei coinquilini con cui ho trascorso del tempo prezioso e che sono diventati, per questi due anni, una seconda famiglia.

Ringrazio ai miei cari amici, Francesco e Roberta, con cui condivido grandi valori e forti emozioni ed ogni giorno mi insegnano qualcosa di importante.

Ringrazio la mia amica Chiara che, nonostante la nostra amicizia appena nata, è riuscita a darmi più di quanto il tempo potesse fare.

Ringrazio le mie amiche di sempre, Flaviana, Federica e Martina che arricchiscono la mia vita e mi apprezzano per ciò che sono.

Ringrazio i miei amici di Messina e di Bologna per l'affetto e per ogni momento trascorso insieme.

Tutte le persone che ho citato hanno rivestito un ruolo importante per il raggiungimento di questo traguardo, ma ogni errore commesso è imputabile soltanto a me.