

## **A431 - RATIOPHARM/PFIZER**

Provvedimento n. 21672

L'AUTORITÀ GARANTE DELLA CONCORRENZA E DEL MERCATO

NELLA SUA ADUNANZA del 13 ottobre 2010;

SENTITO il Relatore Dottor Antonio Pilati;

VISTA la legge 10 ottobre 1990, n. 287;

VISTO l'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE);

VISTO l'articolo 4, comma 3, del Trattato sull'Unione Europea (TUE);

VISTO il Regolamento del Consiglio n. 1/2003 del 16 dicembre 2002;

VISTA la legge 6 febbraio 1996, n. 52, come modificata dalla legge 21 dicembre 1999, n. 526, e, in particolare, l'articolo 54;

VISTA la Comunicazione della Commissione sulla cooperazione nell'ambito della rete delle autorità garanti della concorrenza, del 27 aprile 2004;

VISTO il D.P.R. 30 aprile 1998, n. 217;

VISTA la segnalazione della società Ratiopharm Italia S.r.l., pervenuta in data 24 maggio 2010, integrata con comunicazioni pervenute in data 16 e 25 giugno, 7, 19 e 26 luglio e 4 agosto 2010;

VISTA la segnalazione pervenuta da parte dell'European Generic Medicines Association, in data 2 agosto 2010;

VISTA la documentazione in proprio possesso;

CONSIDERATO quanto segue:

### **I. PREMESSA**

1. In data 24 maggio 2010, è pervenuta un'articolata segnalazione, da parte della società Ratiopharm Italia S.r.l. (di seguito, Ratiopharm), successivamente integrata in più occasioni, relativa ad alcuni comportamenti di Pfizer Italia S.r.l. volti ad impedire o ritardare l'ingresso nel mercato italiano dei farmaci generici della specialità Xalatan, medicinale prodotto e commercializzato da Pfizer per la cura del glaucoma dell'occhio.

In particolare, Pfizer avrebbe artatamente richiesto ed ottenuto una proroga della copertura brevettuale, attraverso la richiesta di un brevetto divisionale a cui è seguita la richiesta di un certificato di protezione complementare (di seguito, CPC).

2. Successivamente, in data 2 agosto 2010, è pervenuta una segnalazione da parte dello *European Generic Medicines Association* (di seguito, EGA) volta ad evidenziare le difficoltà di ingresso dei genericisti sul mercato italiano, con particolare riferimento ai farmaci contenenti il principio attivo *latanoprost*, alla base del farmaco Xalatan.

### **II. LE PARTI**

3. Pfizer Italia S.r.l. è la società italiana, con sede legale a Latina, dell'omonimo gruppo Pfizer, di diritto statunitense, che rappresenta la maggiore casa farmaceutica mondiale.

Pfizer Italia è controllata direttamente, al 96,93%, dalla Pfizer Holding Italy S.p.A., che, a sua volta, è controllata indirettamente dalla società capogruppo statunitense Pfizer Inc..

Il gruppo Pfizer è attivo in quasi tutti i mercati farmaceutici; per quanto di interesse in questa sede, il gruppo opera nella produzione e commercializzazione di farmaci per la prevenzione e la cura delle malattie oftalmiche, tra cui il glaucoma primario, patologia suscettibile di danneggiare la vista in maniera permanente.

In questo settore, alla fine degli anni 80, la società svedese Pharmacia AB, acquisita da Pfizer nel 2003, ha brevettato il principio attivo *latanoprost*, contenuto nel medicinale Xalatan, che appartiene alla classe dei derivati delle prostaglandine, specialità che agiscono attraverso la riduzione della pressione oculare.

Il fatturato realizzato nel 2009 dal gruppo Pfizer a livello mondiale è stato pari a circa 50 miliardi di dollari (dato precedente all'operazione di concentrazione con la società farmaceutica Wyeth, avvenuta nel 2009), di cui 1,7 miliardi di dollari imputabili alle vendite del medicinale Xalatan.

In Italia, il fatturato totale realizzato da Pfizer è stato pari, nel 2009, a circa 1,3 miliardi di euro, di cui circa 30 milioni di euro imputabili alla vendita di Xalatan.

4. Pfizer Health A.B. è la controllata svedese - con sede a Stoccolma - del gruppo Pfizer ed è la società che risulta essere titolare del brevetto del *latanoprost*, nonché dei relativi CPC in Europa e, in particolare, in Italia.

Pfizer Health A.B. è la denominazione assunta dalla società Pharmacia A.B. a seguito dell'acquisizione da parte di Pfizer Inc. avvenuta nel 2003.

Nel presente provvedimento con il termine "Pfizer" sono, indistintamente, individuate entrambe le società Pfizer Italia S.r.l. e Pfizer Health A.B..

5. Ratiopharm Italia S.r.l., con sede legale a Milano, è la società italiana del gruppo Ratiopharm, operatore tedesco attivo a livello mondiale nella produzione e commercializzazione di farmaci generici.

Ratiopharm opera in varie aree terapeutiche, quali quelle cardiovascolare, oftalmica, respiratoria e delle malattie metaboliche, nervose, infettive e gastrointestinali.

Per la cura del glaucoma Ratiopharm ha sviluppato un prodotto generico a base di *latanoprost*, già sottoposto all'iter valutativo presso l'autorità competente per l'immissione in commercio nel mercato italiano (AIFA).

Il fatturato realizzato nel 2009 da Ratiopharm a livello mondiale è stato pari a 1,6 miliardi di euro, di cui circa 80 milioni realizzati in Italia.

### III. IL QUADRO REGOLAMENTARE

#### *a) La protezione brevettuale in Europa e in Italia (cenni)*

6. Come noto, la disciplina europea in materia di proprietà intellettuale e brevetti è rappresentata dalla "Convenzione sul brevetto europeo" (di seguito, Convenzione), riveduta a Monaco il 29 novembre 2000, che ha istituito il "brevetto europeo" e l'Ufficio Europeo Brevetti (c.d. *European Patent Office*, di seguito anche EPO).

L'EPO è incaricato della valutazione delle richieste di brevetti a livello centrale (come pure dei procedimenti di opposizione e di ricorso riguardanti brevetti già rilasciati).

La domanda di brevetto è costituita da una parte descrittiva dell'invenzione, seguita da una serie di rivendicazioni, che definiscono gli ambiti specifici dell'invenzione di cui si richiede la tutela.

7. Ai sensi dell'articolo 52 della Convenzione sono brevettabili tutte le invenzioni: i) suscettibili di applicazione industriale; ii) nuove; iii) associate ad uno sforzo inventivo. Ogni domanda di brevetto può contenere una sola invenzione; ciò per ragioni fiscali e di chiarezza della copertura brevettuale.

8. Il brevetto europeo concesso dall'EPO, di durata ventennale, si configura come un insieme di diritti di brevetto di carattere nazionale: in particolare, per farne riconoscere l'efficacia nei singoli Stati, è necessario attivare un procedimento di validazione consistente sostanzialmente nel deposito di una traduzione del brevetto presso le competenti autorità nazionali e nel pagamento delle tasse di convalida<sup>1</sup>.

9. In data 1° maggio 2008 è entrato in vigore il c.d. "*London Agreement*", grazie al quale i 14 Paesi aderenti rinunciano totalmente o parzialmente al deposito della traduzione nella propria lingua della descrizione e delle rivendicazioni del brevetto come rilasciato al momento della convalida del brevetto europeo.

Conseguentemente, per convalidare un brevetto europeo in alcuni di tali Paesi (Gran Bretagna, Svizzera, Liechtenstein, Lussemburgo, Monaco, Francia e Germania) non è più necessario depositare alcuna traduzione, estendendosi automaticamente la tutela brevettuale. Altri Paesi (Croazia, Svezia, Danimarca, Islanda e Olanda) pur non richiedono la traduzione della descrizione se essa è già in inglese, continuano a richiederla per le rivendicazioni.

Italia e Spagna figurano, invece, tra i Paesi che, ad oggi, non hanno ratificato il "*London Agreement*": in tali Paesi, quindi, la validazione del brevetto europeo necessita ancora del deposito nella propria lingua della descrizione e delle rivendicazioni del brevetto, nonché del pagamento delle relative tasse.

#### *b) Il brevetto divisionale*

10. Ai sensi dell'articolo 76 della Convenzione di Monaco, è possibile presentare domanda per ottenere un brevetto divisionale: quest'ultimo rappresenta una protezione brevettuale che nasce da una precedente invenzione principale, della quale dovrebbe costituire una specificazione; pertanto, la data di presentazione, nonché la validità temporale del brevetto divisionale sono mutate dal brevetto principale.

In particolare, la domanda divisionale di brevetto europeo può essere depositata soltanto per elementi già ricompresi nella descrizione dell'invenzione contenuta nel testo depositato in principio, ma che si riferiscono a invenzioni separabili o distinte.

11. Nella domanda di brevetto divisionale, la parte descrittiva dell'invenzione è identica a quella contenuta nella domanda di brevetto principale, mentre le rivendicazioni - che definiscono l'ambito di tutela dell'innovazione - risultano differenti.

#### *c) La normativa sui CPC*

12. La normativa brevettuale delle specialità medicinali attribuisce all'inventore del farmaco, in aggiunta al brevetto, una privativa "complementare" volta a prolungare la durata dell'esercizio dei diritti di sfruttamento esclusivo dell'invenzione al fine di compensare gli anni trascorsi tra il rilascio del titolo brevettuale e l'immissione in commercio del farmaco, che richiede lo svolgimento di controlli da parte della Pubblica Amministrazione. In Italia, la prima disciplina della protezione complementare è stata introdotta con la legge n. 349/91. Ad essa ha fatto seguito, solo un

---

<sup>1</sup> [È inoltre opportuno ricordare che se entro 12 mesi dalla data in cui viene depositato un brevetto nazionale se ne estende la validità a livello europeo, è possibile rivendicare la priorità del precedente deposito. In questo caso, il deposito del brevetto europeo si considera effettuato a far data dal deposito della domanda di brevetto nazionale (priorità).]

anno dopo, il Regolamento CEE n. 1768/92 del 18 giugno 1992, entrato in vigore il 2 gennaio 1993, che ha sostituito la citata normativa nazionale<sup>2</sup>.

**13.** L'articolo 3 del Regolamento stabilisce che può essere rilasciato un solo CPC per ogni prodotto protetto da un brevetto di base in vigore, laddove quest'ultimo, definito all'articolo 1 del medesimo regolamento, è un brevetto (il c.d. "*basic patent*") che protegge un principio attivo o la composizione di principi attivi di un medicinale.

A tale proposito, è opportuno evidenziare che, al punto 11 del preambolo di cui alla proposta del Regolamento citato, relativo alla creazione del certificato protettivo complementare per i medicinali, veniva precisato che "*[...] la proposta di regolamento è limitata ai nuovi medicinali. Non si tratta di rilasciare un [CPC] per ogni specialità medicinale brevettata che abbia ottenuto l'autorizzazione a essere immessa in commercio. Può essere, infatti, rilasciato un solo [CPC] per prodotto, intendendo quest'ultimo nel senso stretto di sostanza attiva; eventuali modifiche di minore importanza apportate al medicinale, come un nuovo dosaggio, l'utilizzo di un sale o di un estere diversi, una forma farmaceutica diversa, non rendono necessario un nuovo [CPC]*" (sottolineatura aggiunta). Tale interpretazione è stata di recente fatta propria anche dalla Corte di Giustizia in risposta ad una domanda di pronuncia pregiudiziale proposta dalla Corte Federale di Giustizia della Germania (Bundesgerichtshof) nell'ambito di una causa promossa dal Massachusetts Institute of Technology contro la Corte di brevetto federale tedesca (Bundespatentgericht) per la mancata concessione da parte di quest'ultima proprio di un certificato di protezione complementare<sup>3</sup>.

**14.** In Italia, è l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi (di seguito UIBM) ad avere la competenza sulla valutazione delle richieste di CPC. Queste ultime devono essere presentate entro e non oltre sei mesi dalla data del primo decreto di autorizzazione all'immissione in commercio o, qualora questo risalga ad una data antecedente alla concessione del brevetto, entro e non oltre sei mesi da tale concessione.

Il CPC ha una validità, decorrente dal termine di scadenza del brevetto, pari al periodo compreso tra la data della domanda di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto detratti cinque anni ma, in ogni caso, non può avere durata superiore a cinque anni.

#### **d) La normativa sull'ingresso dei generici**

**15.** In Europa, l'immissione in commercio di un farmaco presuppone lo svolgimento di una procedura di controllo da parte della pubblica autorità. In ambito comunitario, la prima disciplina della materia risale alla Direttiva 65/65/CEE<sup>4</sup>, nata con l'obiettivo di salvaguardare la sanità pubblica e, al contempo, di eliminare gli ostacoli per la creazione di un mercato unico del farmaco. Tale Direttiva è stata originariamente recepita, in Italia, dal Decreto Legislativo 178/91.

**16.** L'articolo 3 della Direttiva 65/65 prevede che, in assenza di un'autorizzazione comunitaria, un prodotto medicinale può essere commercializzato in uno Stato membro solo dopo avere ottenuto un'autorizzazione per l'immissione in commercio (anche AIC) da parte dell'Autorità competente. Per conseguire l'autorizzazione sono necessari attenti controlli; l'impresa richiedente deve in particolare presentare la documentazione attestante, la "*composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti della specialità...risultati delle prove chimico fisiche, biologiche o microbiologiche, farmacologiche e tossicologiche, cliniche [...]*" (articolo 4 par. 3 e articolo 8 comma 3 della legge n. 178/91).

**17.** In casi particolari è consentito l'accesso ad una procedura abbreviata. Tra questi casi rientra anche la richiesta di immissione in commercio per farmaci generici. Nell'ambito della procedura abbreviata, il genericista non deve fornire i risultati delle prove tossicologiche e farmacologiche, né delle prove cliniche, ma può basare la propria richiesta su dati che sono stati già presentati dal produttore del farmaco originario. Per potere seguire la procedura abbreviata, il genericista deve, tuttavia, dimostrare che il farmaco sia "*[...] essenzialmente analogo ad un prodotto autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6 anni nella Comunità e commercializzato nello Stato Membro interessato dalla domanda [...]*" (articolo 4 della Direttiva).

**18.** In attuazione della previsione da ultimo richiamata, l'articolo 3, comma 130, della Legge 28 dicembre 1995 n. 549 come modificato dall'articolo 1, comma 3, del D.L. 20 giugno 1996, n. 323, convertito nella Legge 8 agosto 1996, n. 425, prevede che il Ministro della Sanità possa autorizzare l'immissione in commercio, quali farmaci generici, di tutti i medicinali prodotti industrialmente, a base di uno o più principi attivi, non protetti da brevetto o da certificato protettivo complementare che siano bioequivalenti rispetto a specialità medicinali già autorizzate, con la medesima

---

<sup>2</sup> [La differenza principale tra la normativa comunitaria e quella italiana concerne la durata della protezione accordata: per la prima essa "non può essere superiore a cinque anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia", mentre, secondo la normativa nazionale, risulta "non (...) superiore a diciotto anni", potendo giungere ad una copertura totale (brevetto + CPC) fino a 38 anni dalla data del deposito della domanda del brevetto stesso. Al fine di ridurre la sensibile differenza tra la durata del certificato complementare di protezione ed il CPC previsto dal regolamento CE il Governo italiano ha emanato il decreto legge 15 aprile 2002 n. 63 che prevedeva la riduzione della durata dei CPC secondo uno schema di graduale riallineamento rispetto alla previsione comunitaria: riduzione di un anno nel 2002 e di due anni in ciascuno degli anni successivi fino al completo allineamento stabilito dal regolamento comunitario. La legge 15 giugno 2002 n. 112 di conversione del DL 63/2002 è intervenuta nuovamente sulla durata dei CPC, prevedendo una riduzione pari a "sei mesi per ogni anno solare a decorrere dal 1° gennaio 2004 fino al completo allineamento della normativa comunitaria...".]

<sup>3</sup> [Cfr. par. 19, della Sentenza della Corte di Giustizia Europea (Seconda Sezione) del 4 maggio 2006 relativa al caso C-431/04 Massachusetts Institute of Technology, pubblicata in ECR I-4089.]

<sup>4</sup> [Tale Direttiva è stata modificata dalla Direttiva 93/39/CEE e, da ultimo dalla Direttiva 2004/27/CE.]

composizione quali-quantitativa di principi attivi, la medesima forma farmaceutica (ad esempio, somministrazione orale) e le medesime indicazioni terapeutiche.

19. La materia è stata rivista dalla Direttiva 2004/27/CEE. In particolare, l'articolo 28 obbliga gli Stati membri a riconoscere l'autorizzazione per l'immissione in commercio di un farmaco avvenuta nell'ambito dell'Unione Europea ad opera del cosiddetto Stato membro di riferimento (quello che ha provveduto per primo al rilascio dell'AIC).

#### IV. I FATTI DENUNCIATI

20. Nella segnalazione sono descritti i comportamenti di Pfizer volti ad impedire o a ritardare l'accesso dei genericisti in Italia nella produzione e commercializzazione degli analoghi delle prostaglandine, farmaci di prima scelta nella cura del glaucoma.

##### **a) Il brevetto principale e l'immissione in commercio dello Xalatan**

21. Il 6 settembre 1989 la società di diritto svedese Pharmacia AB, acquisita da Pfizer Health A.B. nel 2003, presentava presso l'Ufficio Europeo dei Brevetti (di seguito EPO) una domanda di protezione brevettuale in relazione ad una classe di *"derivati di prostaglandine per il trattamento del glaucoma o ipertensione oculare"* la quale comprendeva una serie di rivendicazioni, tra cui la n. 22, inerente il principio attivo *latanoprost*. La domanda di Pharmacia AB dava luogo, il 9 febbraio 1994, alla concessione del brevetto europeo EP 0364417B1 (di seguito, EP417 o, anche, brevetto principale), avente ad oggetto diversi composti, tra cui, appunto, il *latanoprost*<sup>5</sup>. A seguito di ciò, Pharmacia AB otteneva la protezione brevettuale richiesta per una durata di venti anni, a decorrere dalla data di deposito della domanda definitiva. Pertanto, la scadenza del brevetto EP417 era fissata, per tutti i Paesi indicati nella domanda, al 6 settembre 2009.

22. Nei mesi successivi al febbraio 1994, Pharmacia AB provvedeva - entro i termini previsti dalle diverse normative nazionali in materia - a depositare presso gli uffici nazionali le traduzioni del brevetto europeo, unitamente alla ricevuta di pagamento delle tasse di registrazione, così da ottenere in tali Paesi la validazione del titolo europeo. In Italia ciò avveniva il 21 aprile 1994; da tale data, pertanto, iniziava, con efficacia retroattiva al settembre 1989, ad essere attiva la protezione brevettuale conferita dall'EP417 anche nel nostro Paese.

23. A seguito della protezione brevettuale ottenuta, la prima immissione in commercio del farmaco Xalatan (basato sul principio attivo *latanoprost*) avveniva in Svezia nel luglio del 1996. Successivamente, Pharmacia AB immetteva in commercio il prodotto anche negli altri Stati europei, tra cui in Italia nel luglio 1997.

24. Nel corso del 1997, Pharmacia AB presentava in tutti i Paesi europei, con eccezione della Spagna e dell'Italia, le richieste di CPC necessarie per usufruire di un'estensione temporale della protezione brevettuale (volta a recuperare i tempi tecnico-amministrativi di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto farmaceutico). Pertanto, in tutti i Paesi in cui veniva richiesto tale CPC, la protezione brevettuale sullo Xalatan era estesa alla data del 17 luglio 2011, mentre per quanto riguarda in particolare l'Italia rimaneva in vigore solo fino al 6 settembre 2009.

##### **b) Il brevetto divisionale e la richiesta di CPC in Italia**

25. Nell'aprile 2002, Pharmacia AB, in quel periodo coinvolta nel processo di acquisizione da parte di Pfizer, depositava all'EPO una domanda di brevetto divisionale inerente al brevetto principale EP417. In particolare, tra le rivendicazioni contenute nella domanda di brevetto divisionale, la n. 2 riguardava espressamente il principio attivo *latanoprost*.

A tale richiesta seguiva un lungo procedimento istruttorio, nel corso del quale l'EPO chiedeva a Pfizer, divenuta proprietaria del capitale sociale di Pharmacia AB nel 2003, la modifica di alcune rivendicazioni contenute nella domanda divisionale, in quanto sospettate di non apportare alcuna innovazione rispetto a quanto già protetto dal brevetto principale (EP417).

In ottemperanza a tale richiesta Pfizer ritirava alcune rivendicazioni, tra cui, per quel che rileva in questa sede, proprio la rivendicazione n. 2, quella relativa al *latanoprost*.

Tuttavia, nel testo della domanda, rimaneva la rivendicazione n. 1, relativa ad una classe di molecole (da C1 a C10) che comprendeva, nell'ambito del composto C3, anche il *latanoprost*.

26. Si giungeva pertanto, in data 14 gennaio 2009, a distanza di sette anni dalla presentazione della domanda, al rilascio del brevetto divisionale EP1225168 (di seguito EP168, o brevetto divisionale) che, come già ricordato, mutua la scadenza della protezione da quella del relativo brevetto principale, senza tener conto della proroga eventualmente accordata dal CPC. La data di scadenza della protezione riconosciuta dall'EP168 era pertanto il 6 settembre 2009.

27. Successivamente a tale rilascio, il 23 gennaio 2009, Pfizer depositava la traduzione del brevetto EP168 in Italia, al fine di ottenerne la "validazione" sul territorio italiano, atto prodromico alla richiesta del CPC sul citato brevetto divisionale, sempre relativamente al territorio italiano. Tale istanza veniva avanzata nell'aprile dello stesso anno, senza tuttavia specificare nella domanda che il brevetto EP168 era un brevetto divisionale e non principale. In data 8 giugno 2009 l'UIBM concedeva a Pfizer la protezione complementare richiesta.

---

<sup>5</sup> [A seguito della concessione del brevetto EP417 alcune società presentavano opposizione; pertanto, solo nel 2004 Pharmacia AB (nel frattempo acquisita da Pfizer) otteneva la concessione definitiva del brevetto EP417.]

Con il CPC sul brevetto divisionale, Pfizer otteneva di fatto l'estensione della protezione brevettuale sullo Xalatan anche in Italia, ove invece tale estensione non c'era stata, per la mancata presentazione della richiesta da parte di Pharmacia AB, del CPC sul brevetto principale.

La scadenza brevettuale dello Xalatan veniva quindi spostata, anche in Italia, dal settembre 2009 al luglio 2011.

**28.** Da quanto emerge dagli atti del fascicolo, la validazione dell'EP168 e la richiesta del CPC non è stata effettuata negli altri Stati europei, né la società ha immesso su tali mercati alcun nuovo farmaco protetto dal brevetto divisionale EP168.

Risulta inoltre che, a seguito di sperimentazione pediatrica del farmaco Xalatan, Pfizer stia attualmente richiedendo, come consentito dalla normativa comunitaria di settore<sup>6</sup>, una proroga del certificato complementare di protezione che le garantirebbe un'ulteriore estensione della protezione brevettuale del farmaco di 6 mesi (sino ad arrivare quindi al gennaio 2012), avendo già ottenuto il parere favorevole dell'European Medicines Agency.

#### **c) L'ingresso di Ratiopharm sul mercato e il contenzioso in corso**

**29.** Nel frattempo la società Ratiopharm, facendo affidamento sulla scadenza in Italia della protezione fornita allo Xalatan dal brevetto principale EP417, prevista per il 6 settembre 2009, presentava, nei termini consentiti dalla normativa di settore, domanda di immissione in commercio del farmaco generico basato sul principio attivo *latanoprost*.

La relativa istruttoria, svolta dall'AIFA, conduceva all'inserimento del prodotto di Ratiopharm nelle liste di trasparenza, in data 17 maggio 2010<sup>7</sup>. Pertanto, da tale data, le specialità generiche dello Xalatan venivano commercializzate in Italia, in regime di sostituibilità.

### **V. IL MERCATO RILEVANTE**

#### **a) I criteri utilizzati nei precedenti comunitari e nazionali**

**30.** Per la definizione del mercato rilevante nel settore farmaceutico, il criterio adottato sia dalla Commissione<sup>8</sup> sia dall'Autorità<sup>9</sup> nelle proprie decisioni consiste nel fare riferimento alle classi terapeutiche, ovvero all'azione chimica e allo scopo terapeutico del medicinale prodotto e/o commercializzato. L'individuazione di tali classi viene realizzata facendo ricorso all'*Anatomical Therapeutic Classification* (ATC), un sistema di classificazione dei farmaci ideato a cura del *Nordic Council on Medicines* di Uppsala e adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. In forza di tale sistema, i farmaci sono suddivisi secondo una classificazione di tipo alfa-numerico articolata in cinque livelli gerarchici.

**31.** Il terzo livello di tale classificazione, l'ATC3, individua insiemi di medicinali che hanno le stesse indicazioni terapeutiche - e che quindi risultano, in generale, sostituibili tra loro in quanto destinati alla cura della medesima patologia - ma non sostituibili con quelli appartenenti ad altre classi situate al primo e al secondo livello. È pertanto da tale livello che generalmente si parte per individuare prodotti sostituibili ai fini della definizione del mercato rilevante.

**32.** Molto spesso, tuttavia, il terzo livello rappresenta soltanto un punto di partenza tanto che, ogni qualvolta ci si trovi dinanzi alla necessità di definire un nuovo mercato del farmaco, risulta necessario effettuare un'analisi di sostituibilità specifica, che può indurre ad andare oltre tale livello ove emerga che i "vincoli concorrenziali" tra le imprese interessate siano rinvenibili ad un livello superiore.<sup>10</sup>

**33.** In particolare, la definizione del mercato del prodotto rilevante è stata fatta coincidere con il IV livello della classificazione ATC sia nel recente caso comunitario *AstraZeneca*<sup>11</sup> che nei casi nazionali *Merck* e *Glaxo*.<sup>12</sup> In tali casi, la valutazione è stata condotta sulla base di una complessa analisi qualitativa basata su fattori quali: le caratteristiche

<sup>6</sup> [Ai sensi dei Regolamenti 1768/1992 (art. 13, par. 3) e 1901/2006 (art. 36) del Parlamento europeo e del Consiglio.]

<sup>7</sup> [Si fa presente che nella stessa lista di trasparenza veniva inserito, oltre al farmaco di Ratiopharm, anche un prodotto della società SIFI SpA, sempre corrispondente allo Xalatan di Pfizer. A seguito dell'immissione in commercio dei generici dello Xalatan, Pfizer avviava una serie di procedimenti giudiziari, di fronte al giudice ordinario ed amministrativo. In particolare, la società faceva ricorso contro la decisione di AIFA; in merito a tale ricorso, il giudice di primo grado concedeva, in sede cautelare, la sospensione della commercializzazione dei farmaci generici, avvenuta a decorrere dal 24 giugno 2010. Tuttavia, il successivo decreto del 6 luglio 2010 del Consiglio di Stato, emanato a seguito del ricorso delle società Ratiopharm e Sifi, accoglieva l'istanza cautelare delle Parti e rinnovava la validità della decisione dell'AIFA. Tale decreto è stato successivamente confermato con ordinanza del 27 luglio 2010.]

<sup>8</sup> [Si vedano, ad esempio, i casi IV/M072 Sanofi/Sterling Drug, decisione del 10 giugno 1991; IV/M323 Procordia/Erbamont, decisione del 20 aprile 1993; IV/M555 Glaxo/Wellcome, decisione del 28 febbraio 1995; IV/M587 Hoechst/Marion Merrell Dow, decisione del 22 giugno 1995; IV/M737 Ciba Geigy/Sandoz, decisione del 2 maggio 1996.]

<sup>9</sup> [Tra i diversi provvedimenti dell'Autorità si vedano, ad esempio: C6341 Medeus Pharma/Varie società e ramo d'azienda, provvedimento n. 12931 del 26 febbraio 2004, in Boll. n. 9/04; C7010 Tyco Healthcare Italia/Altana Pharma, provvedimento n. 14299 del 12 maggio 2005, in Boll. n. 19/05; C9073 Actavis Italy/Ramo d'azienda di Pfizer Italia, provvedimento n. 17878 del 17 gennaio 2009, in Boll. n. 2/08.]

<sup>10</sup> [Cfr., ad esempio, decisione della Commissione 17 maggio 1999 caso IV/M.1397 Sanofi-Synthelabo, nonché provvedimento AGCM 23 novembre 2000, n. 8916, procedimento I337 Bracco-Byk Gulden Italia-Farmades-Nycomed Amersham Sorin-Schering.]

<sup>11</sup> [Caso comunitario COMP/A. 37.507/F3 - AstraZeneca. Con riferimento a tale caso, rileva notare che il Tribunale UE nella recente sentenza ha confermato la validità della decisione della Commissione in merito alla definizione del mercato rilevante. Cfr. para. 154-155, sentenza del Tribunale UE, causa n. T-321/05, depositata il 1 luglio 2010, AstraZeneca v Commission of the European Communities (di seguito, sentenza AstraZeneca)]

<sup>12</sup> [Cfr. casi A363 Glaxo-Principi Attivi e A364 Merck-Principi Attivi.]

dei prodotti, le relative indicazioni terapeutiche, l'indispensabilità di alcuni di essi per uno specifico gruppo di pazienti, ecc..

#### **b) Descrizione del prodotto interessato**

**34.** La segnalazione in esame interessa il settore della produzione e commercializzazione del farmaco Xalatan, la cui indicazione terapeutica concerne la cura del glaucoma.

Xalatan risulta il farmaco antiglaucoma più venduto al mondo, con oltre 20 milioni di prescrizioni mediche. Esso è un farmaco etico, inserito in Classe A, la cui prescrizione medica avviene con ricetta ripetibile. Il prezzo di vendita dello Xalatan è pari a 20,59 euro a flacone. A seguito dell'inclusione della specialità generica, il prezzo di rimborso dello Xalatan è sceso a 10,29 euro.

**35.** Il glaucoma è una malattia a carattere progressivo del nervo ottico e rappresenta un'importante causa di cecità in tutto il mondo. Uno dei fattori di rischio è l'aumentata pressione intraoculare (di seguito, anche, IOP), conseguente ad un accumulo dell'umor acqueo all'interno delle camere anteriore e posteriore dell'occhio.

**36.** A seconda delle caratteristiche anatomiche dell'occhio e quindi del meccanismo di ostruzione al deflusso dell'umore acqueo, il glaucoma può essere classificato in: glaucoma ad angolo aperto - che risulta la patologia più comune (60-70% dei casi) - e glaucoma ad angolo chiuso (o da chiusura d'angolo).

**37.** Dal punto di vista terapeutico, il glaucoma viene trattato, nelle forme iniziali e meno gravi, con farmaci che hanno lo scopo di ridurre la quantità di umore acqueo all'interno dell'occhio. Nelle forme più acute, la cura del glaucoma può richiedere anche trattamenti laser e chirurgici.

**38.** I farmaci antiglaucoma sono, in genere, disponibili sotto forma di collirio e mirano ad abbassare la pressione intraoculare operando attraverso due principali meccanismi:

- i) la riduzione della produzione dell'umor acqueo, al fine di ridurre l'ingresso nell'occhio;
- ii) l'incremento del drenaggio dell'umor acqueo dall'occhio, agendo attraverso una delle due vie di deflusso (trasecolare o uveosclerale).

**39.** La pressione intraoculare è parzialmente regolata dal sistema nervoso autonomo, il quale, come noto, comprende il sistema simpatico ed il sistema parasimpatico. La IOP, pertanto, può essere regolata anche attraverso farmaci stimolanti o inibenti tali sistemi di innervazione.

**40.** L'indicazione terapeutica dello Xalatan è quella di ridurre la pressione intraoculare in pazienti che non rispondono o non tollerano a sufficienza altri farmaci ad attività ipotensiva, favorendo il deflusso dell'umore acqueo dalle zone oculari in cui si è accumulato.

#### **c) I preparati anti-glaucoma e miotici (ATC3)**

**41.** Il principio attivo alla base dello Xalatan è il *latanoprost* che, insieme al *bimatoprost* al *travoprost* e, recentemente, al *tafluprost*<sup>13</sup>, rappresenta un farmaco del tipo "analoghi delle prostaglandine", i quali costituiscono una specifica categoria di prodotti secondo il IV livello della classificazione ATC.

Tale categoria di prodotti appartiene, secondo il livello più aggregato di classificazione ATC3, alla più ampia classe denominata "preparati antiglaucoma e miotici".

**42.** Oltre agli "analoghi delle prostaglandine", sono incluse nella medesima classe ATC3 (preparati antiglaucoma e miotici) altre quattro tipologie di farmaci:

- 1) gli antagonisti dei  $\beta$ -adrenorecettori (**beta-bloccanti**)<sup>14</sup>;
- 2) gli **agonisti colinergici** o parasimpaticomimetici (agonisti dei recettori della acetilcolina)<sup>15</sup>;
- 3) gli agonisti degli adrenorecettori o simpaticomimetici (**agonisti adrenergici**)<sup>16</sup>;
- 4) gli **inibitori dell'anidraasi carbonica**<sup>17</sup>.

**43.** Al riguardo, si osserva che le diverse categorie di farmaci appartenenti al sopracitato livello ATC3 agiscono secondo diversi meccanismi, i quali comportano sensibili differenze nella loro frequenza di utilizzo, efficacia ipotonizzante, presenza di effetti collaterali. Essi possono risultare, inoltre, diversamente indicati per ciascuna delle singole specificità patologiche.

**44.** In particolare:

- 1) i **beta-bloccanti** impediscono l'attività simpatica regolata dai beta recettori, riducendo così la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare. I beta-bloccanti sono stati i farmaci più importanti nella terapia del glaucoma degli ultimi venticinque anni e sono, tuttora, considerati dall'AIFA farmaci di prima scelta, insieme agli analoghi delle prostaglandine, nella cura del glaucoma;

<sup>13</sup> [Il tafluprost è stato introdotto solo recentemente a seguito di accordi, raggiunti alla fine del 2009, tra le società Santen e Merk Sharp & Dohme. Il nome commerciale del prodotto è Taflotan. Al momento non si conoscono con precisione le sue caratteristiche e sarà necessario attendere qualche anno di farmacovigilanza affinché si possa quantificare la sua efficacia ipotensiva.]

<sup>14</sup> [Molti sono i beta-bloccanti attualmente disponibili, tra questi si segnalano il timololo, il betaxololo, il carteololo, il metipranololo e il levobunololo.]

<sup>15</sup> [Tra di essi, si segnalano il carbacolo, la pilocarpina (impiegata fin dal 1876) e l'aceclidina.]

<sup>16</sup> [I più diffusi in questa classe risultano la clonidina, l'apraclonidina, la brimonidina e la dipivefrina.]

<sup>17</sup> [Tra questi figurano il dorzolamide, il brinzolamide e l'acetazolamide.]



2) gli agonisti colinergici imitano le azioni del sistema nervoso parasimpatico: comportandosi come il neurotrasmettitore "acetilcolina", restringono la pupilla e consentono di aprire e stirare il trabecolato, permettendo così il deflusso dell'umor acqueo. Gli agonisti colinergici sono i più vecchi farmaci usati nella cura del glaucoma e rappresentano, ad oggi, la terapia più usata nel trattamento del glaucoma a chiusura d'angolo;

3) gli agonisti adrenergici sono principi attivi che imitano le azioni della noradrenalina, il neurotrasmettitore del sistema nervoso simpatico. Essi riducono il flusso sanguigno nel corpo ciliare diminuendo, di conseguenza, la produzione di umor acqueo;

4) gli inibitori dell'anidasi carbonica riducono la produzione di umor acqueo attraverso l'inibizione dell'enzima anidasi carbonica. L'anidasi carbonica è un enzima presente a livello renale e oculare; bloccandola si ottiene un effetto diuretico e una minor produzione di umor acqueo, quindi una riduzione della pressione endoculare.

45. Gli analoghi delle prostaglandine riducono la pressione intraoculare mimando l'azione della prostaglandina F2 $\alpha$ , che facilita il deflusso dell'umor acqueo attraverso la via uveo-sclerale. Introdotti a partire dalla metà degli anni 90, gli analoghi delle prostaglandine hanno portato ad un cambiamento della terapia farmacologica anti-glaucoma più seguita, divenendo ben presto i farmaci più utilizzati nella pratica terapeutica<sup>18</sup>.

#### **d) Le specificità degli analoghi delle prostaglandine**

46. Sulla base di recenti ricerche scientifiche, gli analoghi delle prostaglandine sembrano rappresentare i presidi farmacologici più potenti e più efficaci per la cura di pazienti affetti da glaucoma, in quanto essi consentono una riduzione maggiore della IOP a fronte di un numero di trattamento giornalieri inferiore.

In particolare, alcuni studi condotti su campioni di pazienti hanno mostrato che il *latanoprost*, applicato una volta al giorno, ha un'efficacia e una sicurezza superiori rispetto sia ad un tradizionale beta-bloccante (quale il *timololo*, applicato 2 volte al giorno), sia ad un inibitore dell'anidasi carbonica (quale la *dorzolamide*, applicata tre volte al giorno)<sup>19</sup>.

Da un'altra ricerca, inoltre, emerge che il *latanoprost* permette una riduzione della IOP superiore alla *brimonidina*, appartenente alla classe degli agonisti adrenergici.

47. La Tabella 1 riporta i risultati sugli effetti ipotonizzanti (cioè della capacità di ridurre la pressione intraoculare) delle principali molecole ad uso topico (vale a dire, locale) ottenuti da ricerche effettuate su vari campioni di popolazione.

**Tabella 1** - Riduzione della IOP iniziale delle principali molecole ad uso topico

| Principio Attivo    | Classe di Appartenenza           | diff. % rispetto alla IOP iniziale |               |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------|
|                     |                                  | <i>massima</i>                     | <i>minima</i> |
| <i>bimatoprost</i>  | analoghi delle prostaglandine    | - 33                               | - 28          |
| <i>travoprost</i>   | analoghi delle prostaglandine    | - 31                               | - 29          |
| <i>latanoprost</i>  | analoghi delle prostaglandine    | - 31                               | - 28          |
| <i>timololo</i>     | beta-bloccanti                   | - 27                               | - 26          |
| <i>brimonidina</i>  | agonisti adrenergici             | - 25                               | - 18          |
| <i>betaxololo</i>   | beta-bloccanti                   | - 23                               | - 20          |
| <i>brinzolamide</i> | inibitori dell'anidasi carbonica | - 20                               | - 17          |
| <i>dorzolamide</i>  | inibitori dell'anidasi carbonica | - 20                               | - 17          |

Fonte: European Glaucoma Society, 2008, Terminologia e linee guida per il glaucoma. 3a edizione, p. 123.

48. Dal confronto emerge che i tre principi attivi appartenenti agli analoghi delle prostaglandine - *latanoprost*, *bimatoprost* e *tavoprost* - permettono di ottenere una riduzione del tono, in media, di 4-5 punti percentuale superiore a quella ottenibile mediante un trattamento a base di *timololo*<sup>20</sup>.

<sup>18</sup> [Cfr. Bean G.W. e Camras C.B., 2008, *Commercially available prostaglandin analogs for the reduction of intraocular pressure: similarities and differences*, *Survey of Ophthalmology*, 53(1), pp. 69-84; Toris C.B., Gabelt B. e Kaufman P., 2008, *Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction*, *Survey of Ophthalmology*, 53(1), pp. 107-120.]

<sup>19</sup> [Cfr. Varma R., Hwang L.J., Grunden J.W., Bean G.W. e Sultan M.B., 2009, *Assessing the efficacy of latanoprost vs timolol using an alternate efficacy parameter: the intervisit intraocular pressure range*, *American Journal of Ophthalmology*, 148, pp. 221-226; Hedman K. e Larsson L., 2002, *The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients*, *Survey of Ophthalmology*, 47(1), pp.77-89; Watson P. e Stjernschantz J., 1996, *A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension*, *Ophthalmology*, 103, pp. 126-137.]

<sup>20</sup> [Alcuni studi scientifici dimostrano, inoltre, che l'efficacia del *latanoprost* nel ridurre la IOP cresce se tale principio è usato in associazione ad altre sostanze quali il *timololo*, la *pilocarpina*, la *dipivefrina* o ad un inibitore dell'anidasi carbonica. L'associazione di due farmaci in uno stesso collirio ha però due vantaggi. In primo luogo, quello di non riuscire ad individuare il farmaco responsabile di un eventuale reazione allergica locale. In secondo luogo, quello che la somministrazione della dose corretta di un farmaco possa associarsi ad una dose eccessiva dell'altro. Il profilo degli effetti indesiderati, inoltre, è lo stesso di quello dei due farmaci usati singolarmente.]

49. Rispetto alle altre specialità anti-glaucoma disponibili, inoltre, gli analoghi delle prostaglandine risultano preferibili anche per la loro maggiore sicurezza, in termini di assenza di effetti collaterali sistemici rilevanti. Con riferimento agli altri prodotti medicinali, infatti, sia la farmacologia che la farmacoterapia hanno mostrato l'esistenza di danni per l'uomo derivanti dal loro uso continuato.

50. In particolare, gli effetti indesiderati più frequenti dei beta-bloccanti sono scarsi e di poco rilievo: lieve bruciore e una lieve riduzione della sensibilità corneale. Tali farmaci, inoltre, non modificano il diametro pupillare e le reazioni allergiche associate al loro impiego sono di rara osservazione<sup>21</sup>.

Questa classe di farmaci, tuttavia, risulta fortemente controindicata sia in soggetti affetti da patologie cardiache (come bradicardia, aritmie cardiache, blocchi di branca e insufficienza cardiaca), sia in pazienti con patologie respiratorie (come asma o anamnesi positiva per malattie ostruttive delle vie respiratorie), a causa del rischio di insorgenza di un bronco spasmo.

Al riguardo, si osserva come un autorevole studio scientifico<sup>22</sup> abbia evidenziato che le preparazioni oftalmiche di *timololo* sono causa di una riduzione della funzione respiratoria e della capacità di svolgere esercizio fisico nei soggetti più anziani, anche in assenza di precedenti disturbi respiratori.

Un'altra ricerca di settore ha, altresì, dimostrato come, dopo un anno di impiego di preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti, il rischio (misurato in termini di *hazard ratio*) di sviluppare ostruzione delle vie aeree fosse pari a 2,29. In altre parole, 1 paziente su 55 trattati con preparazioni oftalmiche di beta-bloccanti sviluppa disturbi che richiedono una terapia farmacologica per l'asma<sup>23</sup>.

51. Anche i farmaci antiglaucomatosi appartenenti alle altre classi mostrano contro-indicazioni non trascurabili. All'uso di agonisti colinergici è spesso associata l'insorgenza di congiuntivite, irritazione e bruciore oculare, lacrimazione e miopia; mentre a seguito dell'impiego degli agonisti adrenergici emergono frequentemente ritrazione della palpebra superiore, sbiancamento della congiuntiva, bruciore, sensazione di corpo estraneo, mal di testa, insonnia, congiuntiviti allergiche ed effetti sedativi. All'assunzione di inibitori dell'anidrasa carbonica sono spesso associate febbre e *rash* cutaneo.

52. Da ultimo, una chiara indicazione circa la possibilità di individuare un mercato rilevante distinto con riferimento ai soli analoghi delle prostaglandine appare rappresentata dal prezzo di rimborso sensibilmente più elevato dei farmaci appartenenti alla classe analoghi delle prostaglandine rispetto agli altri in commercio con le stesse indicazioni terapeutiche (Tabella 2).

**Tabella 2** - Principi attivi che riducono la IOP, classe di appartenenza, esistenza di specialità generiche e prezzo di rimborso

| Principio Attivo    | Classe di Appartenenza            | Off-Patent | Prezzo Rimborso (in €) * |
|---------------------|-----------------------------------|------------|--------------------------|
| <i>timololo</i>     | beta-bloccante                    | sì         | 1,98                     |
| <i>brimonidina</i>  | agonisti adrenergici              | sì         | 8,40                     |
| <i>brinzolamide</i> | inibitori dell'anidrasa carbonica | no         | 13,23                    |
| <i>dorzolamide</i>  |                                   | no         | 10,59                    |
| <i>bimatoprost</i>  | analoghi delle prostaglandine     | no         | 20,37                    |
| <i>latanoprost</i>  |                                   | sì         | 10,29**                  |
| <i>travoprost</i>   |                                   | no         | 20,30                    |

\* Una volta aperto, il collirio ha una durata di 28 giorni: per tutte le preparazioni un flacone è sufficiente per 28 giorni di trattamento.

\*\* Prima dell'inclusione della specialità generica, il prezzo di rimborso del *latanoprost* era pari a € 20,59.

Fonte: elaborazione della Direzione.

53. Prima dell'ingresso delle specialità generiche sul mercato, lo *Xalatan* (unico farmaco a base di *latanoprost* in virtù dell'esistenza della tutela brevettuale) mostrava un prezzo di rimborso, al pari dei prodotti a base degli altri due principi attivi appartenenti alla medesima classe, di gran lunga superiore a quello riconosciuto dall'AIFA per gli altri

<sup>21</sup> [Per tali motivi, i beta-bloccanti hanno rappresentato per molto tempo gli agenti di prima scelta nel trattamento antiglaucomatoso. ]

<sup>22</sup> [Cfr. Digory P., Cassels-Brown A., Vail A., Abbey L.M. e Hillman J.S., 1995, Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents, *The Lancet*, 345, pp. 1604-6.]

<sup>23</sup> [Cfr. Kirwan J.F., Nightingale J.A., Bunce C. e Wormald R., 2002,  $\beta$ -blockers for glaucoma and excess risk of airways obstruction: population based cohort study, *The British Medical Journal*, 325(7377), pp. 1396-1397.]



farmaci, indipendentemente dalla presenza o meno delle versioni *off-patent* di questi ultimi. Anche a seguito della commercializzazione dei farmaci di Ratiopharm e Sifi, il prezzo di rimborso dei prodotti a base di *latanoprost* è di 5 volte superiore a quello del principio attivo più diffuso appartenente alla classe dei beta-bloccanti.

## VI. VALUTAZIONI

### a) L'individuazione del mercato rilevante

#### 1. Il mercato del prodotto

54. Le considerazioni espresse in merito alle peculiarità terapeutiche dei medicinali appartenenti alla classe dei "preparati antiglaucoma e miotici", nonché ai loro profili di efficacia e sicurezza, suggeriscono che, nel caso di specie, le specialità medicinali sostituibili con lo Xalatan sono solo i prodotti inclusi nel IV livello della classificazione ATC, ossia tutti gli "analoghi delle prostaglandine".

55. In sintesi, i motivi principali della specificità nel trattamento del glaucoma degli analoghi delle prostaglandine rispetto alle altre specialità anti-glaucoma sembrano potersi individuare i) nel minor numero di instillazioni giornaliere; ii) nella maggiore efficacia ipotonizzante; iii) nella minore presenza di effetti indesiderati locali e di controindicazioni; iv) nella mancanza di effetti collaterali sistemici rilevanti.

56. Rileva, soprattutto, evidenziare che gli analoghi delle prostaglandine rappresentano il farmaco di prima scelta in tutti i pazienti affetti da glaucoma per i quali l'impiego di un beta-bloccante è inefficace o controindicato (segnatamente per tutti i soggetti con patologie cardiache e/o respiratorie). Rileva notare, al riguardo, che tale conclusione può essere dedotta anche dalla nota tecnica n. 78 dell'AIFA che disciplina le modalità di prescrizione a carico del SSN delle specialità per il trattamento del glaucoma<sup>24</sup>.

57. Peraltro, l'esistenza di una rilevante differenza di prezzo tra due classi di farmaci sembra confermare che, nel fissare i relativi prezzi di rimborso, le autorità competenti non hanno preso a riferimento l'altra categoria di prodotto, a causa della scarsa sostituibilità esistente tra le due classi<sup>25</sup>.

58. Anche all'interno della classe "analoghi delle prostaglandine", peraltro, il *latanoprost* (principio attivo dello Xalatan) appare possedere proprietà che lo differenziano dagli altri principi attivi; in particolare, il *latanoprost* mostra un profilo di tollerabilità superiore, atteso che l'iperemia congiuntivale - evento avverso più comune - appare meno severa nei pazienti trattati con *latanoprost* rispetto al *travoprost* e al *bimatoprost*. Ciò conferisce al *latanoprost* una efficacia maggiore in quanto l'iperemia influisce negativamente sulla *compliance* e sull'aderenza al trattamento<sup>26</sup>.

#### 2. Il mercato geografico

59. La dimensione geografica dei mercati della produzione e commercializzazione di farmaci è ritenuta tradizionalmente nazionale sia dalla Commissione che dall'Autorità. Ciò in considerazione delle differenze tra le politiche sanitarie dei singoli Paesi (per tali intendendosi la regolamentazione dei prezzi, delle modalità di rimborso, della classificazione dei medicinali, dei canali distributivi, ecc.) e dei diversi regimi di accesso (ovvero i regimi di brevettazione e di autorizzazione all'immissione in commercio). Per tali ragioni, il mercato ha estensione limitata al territorio nazionale, sebbene si possa attualmente dare atto di un accentuato processo di armonizzazione che sta avendo luogo a livello comunitario e che ha introdotto rilevanti novità legislative, soprattutto in materia di regimi di accesso al mercato.

### b) La posizione dominante di Pfizer

60. Xalatan risulta il farmaco antiglaucoma più venduto al mondo, con oltre 20 milioni di prescrizioni mediche.

La Tabella 3 riporta le quote di mercato relative alle vendite di farmaci appartenenti alla classe degli analoghi delle prostaglandine in Italia, per il 2009.

**Tabella 3** - Quote di mercato nella classe degli analoghi delle prostaglandine, in valore. anno 2009

| Società | Prodotto (nome) | Principio | Valore | Quota |
|---------|-----------------|-----------|--------|-------|
|---------|-----------------|-----------|--------|-------|

<sup>24</sup> [Cfr. Nota 78 disponibile all'indirizzo [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it). Alle stesse conclusioni appaiono, inoltre, condurre le linee guida fornite dall'agenzia del farmaco britannica (MHRA) nelle quali la soluzione oculare a base di *latanoprost* è indicata come il trattamento di prima scelta nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto ed ipertensione oculare. Cfr. National Collaborating Centre for Acute Care, 2009, Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension, studio commissionato dal National Institute for Health and Clinical Excellence.]

<sup>25</sup> [Tale considerazione è stata evidenziata anche dalla Commissione nella decisione relativa al caso AstraZeneca (cfr. para 366 della decisione della Commissione nel caso comunitario COMP/A. 37.507/F3 - AstraZeneca, pubblicata il 15 giugno 2005).]

<sup>26</sup> [Sul confronto tra i profili di efficacia e di sicurezza dei principi attivi della classe degli "analoghi delle prostaglandine", cfr., ex multis, Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L., Tan H., Kim E.E., 2009, The Impact of Ocular Adverse Effects in Patients Treated With Topical Prostaglandin Analogs: Changes in Prescription Patterns and Patient Persistence, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 25, pp. 145-52; Eyawo O., Nachega J., Lefebvre P., Meyer D., Rachlis B., Lee C.-W., Kelly S., Mills E., 2009, Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis, *Clinical Ophthalmology*, 3, pp. 447-456; Yildirim N., Sahin A. e Gultekin S., 2008, The effect of *latanoprost*, *bimatoprost*, and *travoprost* on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma, *Journal of Glaucoma*, 17, pp. 36-9; Orzalesi N., Rossetti L., Bottoli A. e Fogagnolo P., 2006, Comparison of the effects of *latanoprost*, *travoprost*, and *bimatoprost* on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension, *Ophthalmology*, 113(2), pp. 239-46. ]

|                                | commerciale)    | Attivo             | (mln €)       | (%)          |
|--------------------------------|-----------------|--------------------|---------------|--------------|
| Pfizer                         | <i>Xalatan</i>  | <i>latanoprost</i> | 29.266        | 60,3%        |
| Alcon                          | <i>Travatan</i> | <i>travoprost</i>  | 10.149        | 20,9%        |
| Allergan                       | <i>Lumigan</i>  | <i>bimatoprost</i> | 9.277         | 19,1%        |
| <b>Totale mercato italiano</b> |                 |                    | <b>48.692</b> | <b>100,0</b> |

Fonte: dati forniti dal segnalante.

61. La quota detenuta da Pfizer nel mercato degli analoghi delle prostaglandine è risultata, nel 2009, superiore al 60%. Gli altri due concorrenti presenti nel mercato risultano avere, invece, quote simili e pari a circa un terzo rispetto a quella di Pfizer: in particolare, la società Alcon possiede il 20,9% del mercato, mentre la società Allergan il rimanente 19,1%.

62. Al fine di qualificare la quota detenuta da Pfizer, rileva notare che Xalatan è stato il primo analogo delle prostaglandine introdotto nel mercato e ha quindi rappresentato la prima alternativa di rilievo ai beta-bloccanti, disponibile per la cura del glaucoma.

Al riguardo si rileva che l'ingresso sul mercato dei due concorrenti Alcon e Allergan è avvenuto, rispettivamente, alla fine del 2001 e all'inizio del 2002.

Si osserva che i comportamenti posti in essere da Pfizer, con specifico rilievo alla richiesta di brevetto divisionale, sono intervenuti proprio a ridosso dell'ingresso dei due nuovi operatori sul mercato.

63. A tal proposito si evidenzia che il possesso di diritti di proprietà intellettuale e di altri diritti di natura regolamentare, nonché i vantaggi legati alla situazione di primo entrante sul mercato sono stati considerati dalla Commissione e, più di recente, dal Tribunale UE nella sentenza *AstraZeneca*, elementi particolarmente significativi ai fini della individuazione di una posizione dominante<sup>27</sup>.

64. Tali considerazioni sembrano, peraltro, trovare conferma nei risultati di uno studio sulla dinamica concorrenziale tra gli analoghi delle prostaglandine condotto dalla Gerson Lerhman Group, una società di consulenza farmaceutica statunitense, nel quale si afferma che il prodotto di Pfizer è il prodotto più prescritto per la riduzione della pressione intraoculare e ha fornito negli ultimi dieci anni importanti risposte in termini di efficacia e sicurezza. Il tentativo dei concorrenti Alcon e Allergan di sostituire i propri prodotti allo Xalatan non ha avuto successo a causa anche dell'elevato livello di soddisfazione dei pazienti in cura con il farmaco di Pfizer. Per queste ragioni, conclude lo studio, lo Xalatan è destinato a rimanere la specialità più importante per la riduzione della IOP anche nel prossimo futuro e la "dominanza" di Pfizer nel mercato delle prostaglandine non è in pericolo.

65. Occorre valutare altresì la presenza di significative barriere all'ingresso al mercato, principalmente di tipo normativo - rappresentate dalla necessità di ottenere le relative autorizzazioni amministrative per la commercializzazione dei farmaci -, nonché quelle costituite dalla presenza di un marchio particolarmente noto, in ragione della molteplicità delle specialità medicinali commercializzate da Pfizer, e di una capillare rete di informatori farmaceutici in grado di contattare la gran parte dei medici del SSN, soggetti a cui è delegato l'onere di prescrivere il farmaco ai pazienti.

66. Gli elementi sopra descritti, che caratterizzano la posizione di Pfizer nella produzione e commercializzazione di Xalatan, appaiono, pertanto, idonei a conferire all'operatore la possibilità di agire indipendentemente dai suoi concorrenti attuali e potenziali e dai suoi clienti senza subirne pregiudizio, in modo tale da ostacolare lo svolgimento di una concorrenza effettiva nel mercato rilevante dei farmaci appartenenti alla classe degli "analoghi delle prostaglandine".

### c) I comportamenti oggetto di valutazione

67. Oggetto di valutazione sono i comportamenti di Pfizer volti a prorogare artatamente la naturale scadenza della protezione brevettuale accordata al proprio prodotto, mediante un utilizzo strumentale ed improprio delle procedure amministrative. Tali comportamenti appaiono costituire una strategia escludente, avendo come oggetto e come effetto l'esclusione dei potenziali concorrenti, rappresentati dai produttori di farmaci generici, per una parte o per tutto il periodo di tempo intercorrente tra la scadenza originaria del prodotto e quella fissata a seguito dell'ottenimento della proroga.

68. In particolare, la strategia di Pfizer si è realizzata mediante la richiesta di un brevetto divisionale (EP168), a 13 anni di distanza dalla richiesta del brevetto principale (EP417), che presentava una rivendicazione solo formalmente più ampia di quella oggetto del brevetto originario, ma che in realtà si sovrapponeva come ambito di tutela a quello dell'EP417: la nuova rivendicazione si riferiva, infatti, ad una classe di molecole che già comprendeva il *latanoprost*, oggetto del precedente brevetto EP417.

A seguito della richiesta del brevetto divisionale, non si è verificata alcuna immissione in commercio di nuovi farmaci da parte di Pfizer, ma solo l'inoltro, in Italia, della domanda di CPC presso l'UIB, la quale non era stata richiesta nei

<sup>27</sup> [Cfr. para 244 e 253 della sentenza *AstraZeneca*, cit..]

termini di legge sul brevetto principale<sup>28</sup>. Tale richiesta era esclusivamente volta a prolungare la copertura brevettuale del farmaco Xalatan, già protetto dal brevetto principale, portandola dal settembre 2009 al luglio 2011<sup>29</sup>.

Come già accennato, si sottolinea che la richiesta di CPC è consentita dalla normativa di settore nei confronti di un c.d. "basic patent", ossia un brevetto che protegge un principio attivo. Pertanto, nel caso in esame tale brevetto avrebbe dovuto essere il brevetto principale EP417, com'è effettivamente avvenuto in tutti i Paesi Membri - ad eccezione della Spagna e dell'Italia, per mancanza della relativa richiesta da parte di Pfizer - nel biennio 1996-97.

#### **d) Il carattere abusivo dei comportamenti**

**69.** I comportamenti descritti appaiono suscettibili di configurare una fattispecie abusiva.

In primo luogo, la richiesta di un brevetto divisionale, nella misura in cui le relative rivendicazioni si estendevano alla classe che ricomprende il *latanoprost*, già protetto da privativa, appare in contrasto con lo *ratio* della normativa comunitaria, che consente e/o impone una "specificazione" della richiesta in presenza di un'effettiva distinzione tra le invenzioni e di un effettivo contenuto innovativo di ciascuna di esse.

Al riguardo, si osserva che anche il *Board of Appeal* dell'EPO<sup>30</sup> ha evidenziato - in applicazione del principio, assodato nella giurisprudenza dello stesso organismo europeo, del divieto del c.d. "double patenting", vale a dire il divieto di ricevere, anche mediante domande divisionali, una doppia protezione brevettuale sulla stessa invenzione - come non si possa ottenere un brevetto divisionale qualora la relativa domanda volontaria presenti una rivendicazione che, in concreto, è la stessa, o comunque risulta sovrapponibile, alla rivendicazione del brevetto originario. E ciò anche nell'ipotesi in cui la rivendicazione più ampia di cui alla domanda di brevetto divisionale volontaria contenga in sé la rivendicazione più limitata del brevetto originario.

**70.** Peraltro, rileva nel caso di specie la circostanza per cui Pfizer, in occasione della domanda di CPC all'UIBM nell'aprile 2009, ha indicato quale brevetto a cui associare tale richiesta di protezione supplementare, il brevetto divisionale EP 168, omettendo di specificare che il c.d. "basic patent" rispetto al principio attivo *latanoprost* era il precedente brevetto principale EP 417.

**71.** In secondo luogo, la presentazione di numerose domande divisionali sullo stesso brevetto può anche rispondere ad una strategia difensiva delle imprese, volta a bloccare lo sviluppo di un nuovo farmaco concorrente attraverso la costituzione di una fitta ragnatela brevettuale a protezione di una medesima specialità medicinale. La diffusione di tale prassi è stata evidenziata anche dalla Commissione Europea, nella sua recente indagine sulla concorrenza nel settore farmaceutico<sup>31</sup>, condotta allo scopo di verificare il corretto funzionamento del settore, analizzando, in particolare, le cause della riduzione del numero di nuovi farmaci e del ritardato ingresso dei medicinali generici.

**72.** La strumentalità della suddetta richiesta rispetto all'obiettivo di prorogare la scadenza, in Italia, di un farmaco già in commercio e già coperto da protezione brevettuale risulta evidente dalle seguenti circostanze: i) la tempistica della richiesta di brevetto divisionale (strumentale a richiedere il CPC in Italia dove Pfizer aveva ommesso di farlo nel 1997); ii) l'assenza dell'immissione in commercio di un nuovo farmaco, che normalmente segue all'ottenimento di un brevetto divisionale; iii) la successiva richiesta di CPC esclusivamente in Italia e non in altri Paesi comunitari in cui la protezione brevettuale dell'EP417 era ancora vigente.

**73.** L'uso strumentale delle procedure amministrative da parte di un'impresa in posizione dominante può costituire una fattispecie abusiva nella misura in cui esso sia suscettibile di restringere la concorrenza sul mercato. Tale valutazione risulta confermata dalla recente indagine della Commissione europea sulla concorrenza nel settore farmaceutico<sup>32</sup>, la quale evidenzia come tale comportamento figuri tra le strategie più comunemente adottate dalle imprese farmaceutiche *originator* per ritardare o impedire l'accesso al mercato delle specialità generiche.

Il fatto, inoltre, che l'effetto sul mercato di tali condotte possa dipendere dalle decisioni di autorità pubbliche deputate a rilasciare diritti di proprietà intellettuale non esclude, di per sé, che le condotte in esame possano configurarsi come abusive<sup>33</sup>.

**74.** A conclusioni analoghe giunge anche il giudice comunitario nella recente sentenza sul caso *AstraZeneca*, nella quale esso ha avuto modo di affermare che la presentazione alle autorità pubbliche di informazioni non veritiere di natura tale da indurre tali autorità in errore e a consentire il rilascio di diritti di proprietà intellettuale a cui un'impresa

---

<sup>28</sup> [Si evidenzia che, a differenza degli altri Paesi europei in cui la richiesta del CPC era stata presentata nel corso del 1997, solo in Italia e Spagna la copertura garantita dal brevetto principale non era stata prolungata.]

<sup>29</sup> [Si ricorda, peraltro, come a seguito di richiesta di sperimentazione del farmaco a fini pediatrici la protezione brevettuale del principio attivo *latanoprost* potrebbe essere ulteriormente prorogata di sei mesi, fino al gennaio 2012, con ulteriore ritardo nell'ammissione in commercio dei relativi farmaci generici.]

<sup>30</sup> [Cfr. decisione T0307/03 del 3.7.2007.]

<sup>31</sup> [Cfr. European Commission, 2009, *Pharmaceutical Sector Inquiry. Final Report*, disponibile all'indirizzo <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>.]

<sup>32</sup> [Cfr. European Commission, 2009, cit.]

<sup>33</sup> [Cfr. para. 82-88, sentenza della Corte di Giustizia Europea, cause riunite n. C-395/96 P e C-396/96 P, depositata il 16 marzo 2000, *Compagnie maritimes belges transports SA (C-395/96 P), Dafra-Lines A/S C. Commissione (C-396/96 P)*.]

non avrebbe diritto - o avrebbe diritto per un periodo più limitato - costituisce una fattispecie particolarmente restrittiva della concorrenza<sup>34</sup>.

Al riguardo, rileva notare che, in questa occasione, il Tribunale UE ha anche affermato che, ai fini di valutare se una impresa dominante abbia o meno violato quella speciale responsabilità che le incombe, non è neanche necessaria la verifica della sussistenza di una mala fede, poiché la nozione di abuso è di carattere oggettivo e quindi prescinde a stretto rigore dall'accertamento di un intento escludente<sup>35</sup>.

Il Tribunale ritiene, pertanto, che, sebbene la sussistenza di un intento escludente costituisca comunque un elemento da valutare, risulta fondamentale l'accertamento oggettivo della condotta<sup>36</sup>.

**75.** In tale ottica, si ritiene che la strategia di Pfizer, volta a prolungare artatamente la protezione brevettuale del principio attivo *latanoprost* in Italia, al fine di impedire l'accesso al mercato di un nuovo farmaco generico, possa configurare un abuso della posizione dominante che tale impresa detiene nel mercato sopra individuato.

**76.** Il comportamento posto in essere da Pfizer appare infatti idoneo a creare uno stato di incertezza giuridica in merito alla possibilità di commercializzare un nuovo farmaco generico. In tal modo, Pfizer ha reso più oneroso per i genericisti il costo effettivo di ingresso sul mercato, in termini di programmazione e di realizzazione.

Pertanto, con i comportamenti descritti, Pfizer ha, sia pure per un breve lasso temporale<sup>37</sup>, ostacolato l'ingresso dei genericisti in Italia che, dalla documentazione agli atti del fascicolo, risultavano essere in condizioni di commercializzare il farmaco generico a base di *latanoprost* sul mercato italiano già dal mese di maggio 2010. In tal modo Pfizer è riuscita a mantenere, di fatto, l'esclusiva nella produzione di farmaci a base di *latanoprost*, anche successivamente al venir meno delle privative ad essa spettanti.

**77.** Al momento, sebbene i farmaci generici risultino in circolazione a seguito dell'ordinanza del Consiglio di Stato, non è escluso che possano essere nuovamente ritirati dal commercio, qualora venisse emessa una sentenza favorevole a Pfizer nel giudizio per contraffazione da essa avviato presso il Tribunale di Milano. Tale incertezza pregiudica la capacità di programmare la presenza dei farmaci generici sul mercato.

Infatti, a fronte di una scadenza della protezione brevettuale, prevista per il settembre 2009, si era creato il legittimo affidamento nei produttori di farmaci generici di poter immettere sul mercato, per quella data, un nuovo generico. In questa ottica i genericisti avevano affrontato una serie di investimenti, resi successivamente vani dall'intervenuto prolungamento del periodo di protezione brevettuale.

**78.** L'impatto sulla concorrenza del comportamento descritto appare rilevante, considerato che, come l'esperienza ha evidenziato, le imprese farmaceutiche, anche a seguito della scadenza dei brevetti, e quindi pur dopo avere recuperato i costi fissi di ricerca e sviluppo, tendono a conservare, in tutto o in parte, le rendite che derivavano dalla copertura brevettuale.

Soltanto con l'entrata dei genericisti si assiste, di norma, al lancio di prodotti, identici alle corrispondenti specialità medicinali, che, tramite prezzi particolarmente competitivi, destabilizzano il precedente assetto di mercato<sup>38</sup>.

#### ***e) Il pregiudizio al commercio intracomunitario***

**79.** La fattispecie esaminata appare rientrare nell'ambito di applicazione dell'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea, in quanto la strategia escludente di Pfizer interessa il mercato nazionale, che costituisce parte rilevante del mercato comunitario, ed è idonea a limitare gli scambi tra gli Stati Membri, impedendo l'accesso dei genericisti sul mercato italiano dei farmaci analoghi delle prostaglandine.

RITENUTO, pertanto, che quanto sopra descritto è suscettibile di configurare un abuso di posizione dominante in violazione dell'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea da parte delle società Pfizer Italia S.r.l. e Pfizer Health A.B.;

---

<sup>34</sup> [Cfr. para 355 e 361 della sentenza *AstraZeneca*, cit.]

<sup>35</sup> [Cfr. para. 352 e 356, sentenza *AstraZeneca*, cit. Al riguardo, si vedano anche le seguenti sentenze della Corte di Giustizia Europea: para. 69, causa n. C-62/86, depositata il 3 luglio 1991, *AKZO Chemie BV c. Commissione*; para. 111, causa n. T-228/97, depositata il 7 ottobre 1999, *Irish Sugar plc c. Commissione*; para. 54, causa n. 322/81, depositata il 9 novembre 1983, *NV Nederlandsche Banden Industrie Michelin c. Commissione*.]

<sup>36</sup> [Cfr. para. 359, sentenza *AstraZeneca*, cit..]

<sup>37</sup> [Infatti, a seguito delle diverse pronunce degli organi giurisdizionali, i farmaci generici a base di *latanoprost* sono stati effettivamente immessi sul mercato italiano in data 17 maggio 2010, ma sono stati poi ritirati in data 27 giugno e resi di nuovo disponibili dal 6 luglio 2010.]

<sup>38</sup> [In proposito si evidenzia che l'Indagine della Commissione sul settore farmaceutico dà risalto alle importanti ricadute in termini di contenimento della spesa sanitaria pubblica dovute al ritardo dell'ingresso dei generici sul mercato. Il prezzo al quale i genericisti entrano nel mercato, infatti, è, in media, del 25% inferiore al prezzo dei medicinali prodotti dalle aziende originator prima della perdita dell'esclusiva. Due anni dopo l'accesso al mercato, i prezzi dei medicinali generici sono in media del 40% inferiori rispetto ai prezzi dei medicinali delle imprese farmaceutiche originator. Infine, risulta che anche i prezzi dei medicinali prodotti dalle aziende originator diminuiscono dopo l'accesso al mercato dei medicinali generici.]

DELIBERA

- a) l'avvio dell'istruttoria, ai sensi dell'articolo 14 della legge n. 287/90, nei confronti delle società Pfizer Italia S.r.l. e Pfizer Health A.B., per accertare l'esistenza di violazioni della concorrenza ai sensi dell'articolo 102 del TFUE;
- b) la fissazione del termine di giorni sessanta, decorrente dalla data di notificazione del presente provvedimento, per l'esercizio da parte dei rappresentanti legali delle parti, o di persone da essi delegate, del diritto di essere sentiti, precisando che la richiesta di audizione dovrà pervenire alla Direzione Agroalimentare e Trasporti della Direzione Generale per la Concorrenza di questa Autorità almeno sette giorni prima della scadenza del termine sopra indicato;
- c) che il responsabile del procedimento è la Dott.ssa Claudia Giardina;
- d) che gli atti del procedimento possono essere presi in visione presso la Direzione Agroalimentare e Trasporti della Direzione Generale per la Concorrenza di questa Autorità dai legali rappresentanti delle parti o da persone da essi delegate;
- e) che il procedimento deve concludersi entro il 15 ottobre 2011.

Il presente provvedimento verrà notificato ai soggetti interessati e pubblicato nel Bollettino dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato.

IL SEGRETARIO GENERALE  
*Luigi Fiorentino*

IL PRESIDENTE  
*Antonio Catricalà*