



RELAZIONI PERICOLOSE: ACQUISIZIONI E INNOVAZIONE NEL SETTORE FARMACEUTICO

29/01/2025

Sintesi dei risultati: *fact-finding challenge* ed
evaluation challenge

2

Fact-finding challenge

Fact-finding: introduzione (1 / 2)

3

- Studio di transazioni che possono aver determinato esiti anticoncorrenziali sullo sviluppo di nuovi farmaci e/o nuove Indicazioni Terapeutiche (TI) nel settore farmaceutico (R&D output)
- Nozione di *Killer Acquisition* (teoria del danno) adottata, richiede due condizioni:
 1. L'abbandono (*discontinuation*) di una o più indicazioni terapeutiche (TI) in corso di sviluppo per una molecola è causato dal deal
 - L'eliminazione del progetto R&D può anche non essere intenzionale (oggetto del deal) ma solo essere un effetto ex post. Di fatto, il *deal* causa la *discontinuation* in quanto consente a una delle parti di riunire sotto il proprio controllo due progetti R&D potenziali sostituiti (conferisce *ability* e *incentive*)
 2. La *discontinuation* causa una riduzione della concorrenza potenziale
 - Condizione necessaria, che la concorrenza nel mercato rilevante si riduca in modo sostanziale, rispetto al controfattuale

Fact-finding: introduzione (2/2)

4

Contributo originale alla letteratura su *killer acquisitions*

- Non solo M&A: analisi estesa a Purchase, Licensing, R&D agreement; più «altri deals» (Partnerships, JV & JV R&D, Equity investments, Marketing agreements, Cross-licensing)
- Analisi *bottom-up* partendo da dati pubblicamente disponibili:
 - ▣ Analisi standardizzata automatica su larga scala di banche dati su transazioni, studi clinici e caratteristiche di farmaci
 - ▣ Attività di screening manuale (ad hoc) e consulenza di esperti
 - ▣ Analisi di evidenze fattuali sui motivi delle *discontinuations*

Fact-finding: dati (1 / 2)

5

□ Dati da fonti pubblicamente disponibili:

- Studi clinici registrati e loro esito: clinicaltrials.gov by National Library of Medicine (CT); CTTI's Aggregate Analysis of ClinicalTrials.gov (AACT) Database; PubMed
- Transazioni: [AdisDeals](#) (by Springer Nature), copertura basata su annunci pubblici dei deal (tipologia, contraenti, data, oggetto, territori se *disclosed*)
- Profili delle molecole: [AdisDrugs](#), copertura di test clinici + registri delle autorizzazioni. Info su *brand* e nomi alternativi, *originator(s)*, *owner(s)*, *developer(s)*, classe, TI+MOA, formulazione, storia di sviluppo e fase più recente raggiunta

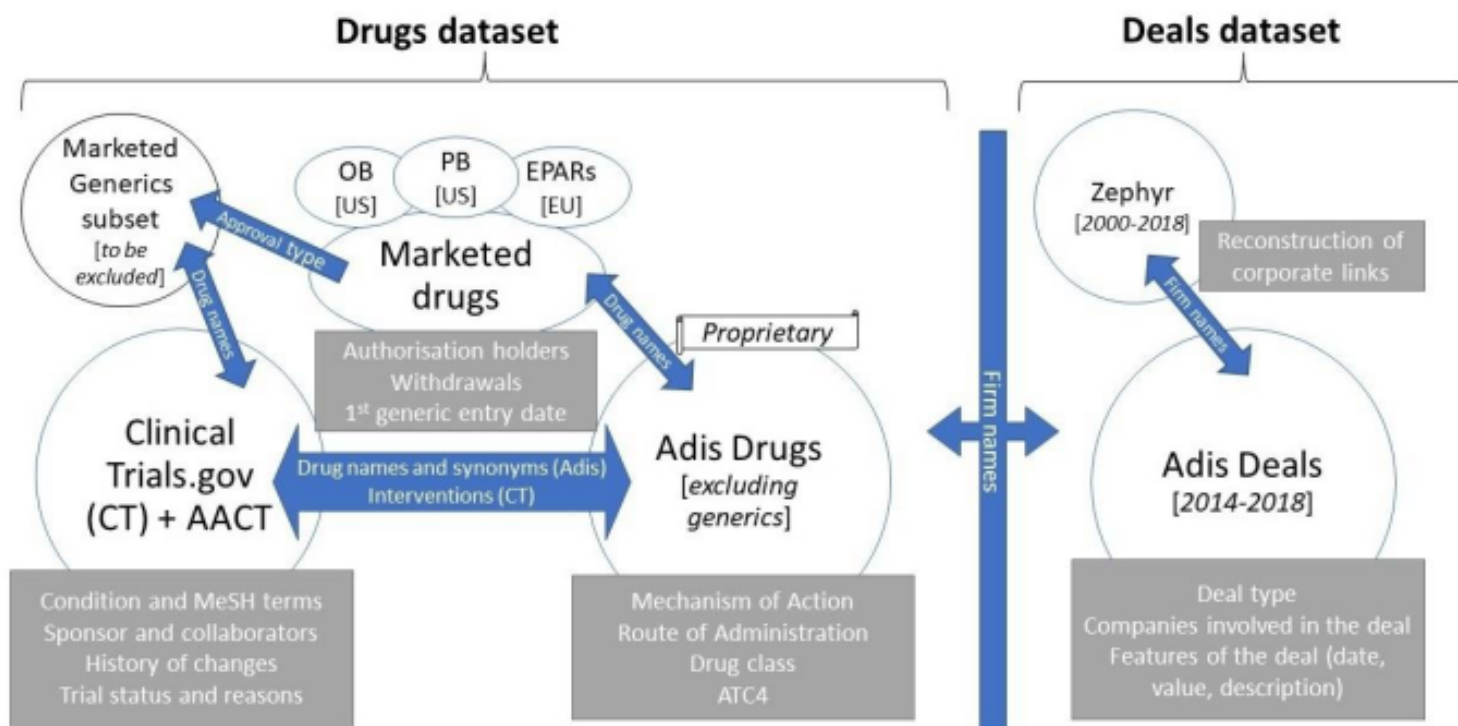
□ Limitazioni:

- informazioni da fonti pubbliche (poca disclosure; fonti diverse, info non standardizzate);
- assenza di dati su sviluppo pre-clinico dei farmaci

Fact-finding: dati (2/2)

6

Figure I.1: Construction of the database: key information and matching



Source: Lear

Fact-finding: focus

7

- Focus su *innovation output* («**drug R&D projects**»), qui nel seguito anche «*progetti*»:
 - Attività di R&D di farmaci documentata attraverso studi clinici registrati fasi 1 -4, associata ad informazioni sul percorso autorizzativo
 - *Solo pipelines* in CT, ancora in sviluppo o già registrate/autorizzate
 - No studi preclinici
 - Out of focus: deals aventi per oggetto solo molecole già seguite dall'entrata di generici
- Focus su ***narrow overlap(s)***
 - Progetti in overlap in TI+*Mechanism of Action* (MoA)
 - Out of focus: overlap tra due *pipeline* già registrate
 - Dinamicità TI: MeSH *Tree* per identificare overlap in TI diverse se una è la prosecuzione dell'altra (TI/MeSH)

Analisi *bottom-up* (1 / 3)

8

□ **Analisi su larga scala (4 steps)**

1. Identificazione oggetto del deal:
 - Progetti acquisiti/trasferiti con la transazione (a seconda del tipo di deal: portafoglio dell'impresa target vs. progetti specifici)

2. Identificazione deals con *narrow overlaps in TI+MOA* tra R&D projects
 - Portafoglio dell'acquirente contrapposto ai progetti acquisiti (ricostruzione storica)

3. Identificazione *discontinuation di narrow overlap(s)* dopo il deal
 - Nessun progresso nello stesso TI/MeSH: no nuovi clinical trials o registrazione/autorizzazione; inattività da oltre 24 mesi

Analisi *bottom-up* in 4 steps (2/3)

9

4. Classificazione delle “*prima facie relevant discontinuations*”:
 - Mancanza di ragioni tecniche chiare e convincenti (poor experimental design, low accrual, safety, etc.) basata su:
 - Evidenze da clinical trials.gov (ragioni self-reported da sponsor/investigator)
 - Analisi su larga scala di linguaggio naturale non standardizzato
 - Necessità di screening per la bassa qualità dei dati: *lack of disclosure*; dati *missing* o eventi non correttamente registrati nei dati disponibili

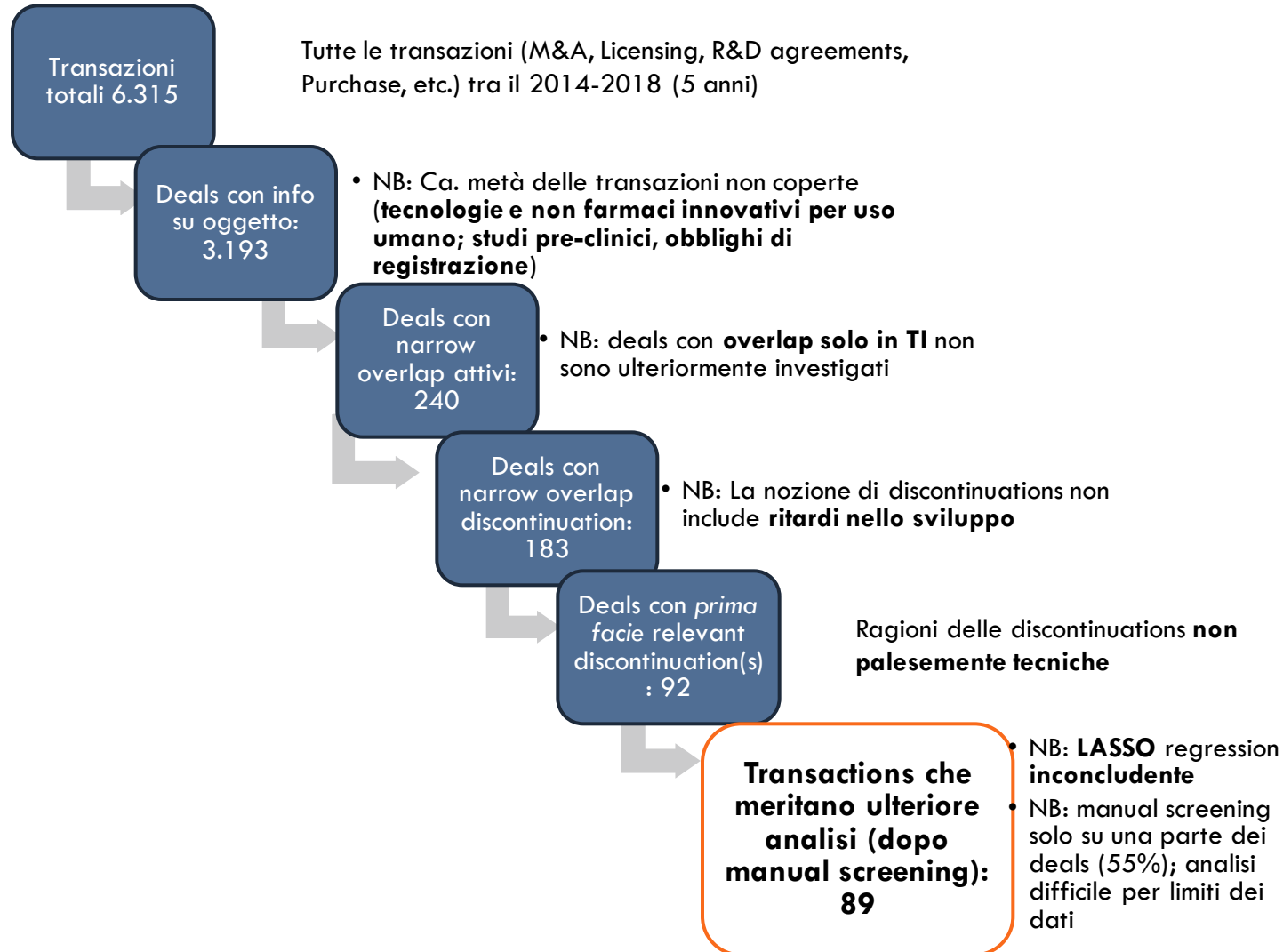
Analisi bottom-up (3/3)

10

- **Manual screening** (ad hoc) per un subset di “*prima facie relevant discontinuations*”
 - Ricerca di evidenze su: potenziale clinico e commerciale; sostituibilità effettiva; numero e forza dei competitors, vincoli finanziari delle parti
 - Verifica case by case
 - Maggior numero di fonti pubbliche consultabili
 - Ricorso al contributo di esperti per i casi più incerti/interessanti
- Obiettivo: individuare *discontinuations* in cui le evidenze supportano in modo convincente (o al contrario escludono) una *killer acquisition*
- Esito: in gran parte dei casi non si può concludere né in un senso né nell'altro con la sola informazione pubblica

Fact-finding: l'intero processo

11



Esito del manual screening

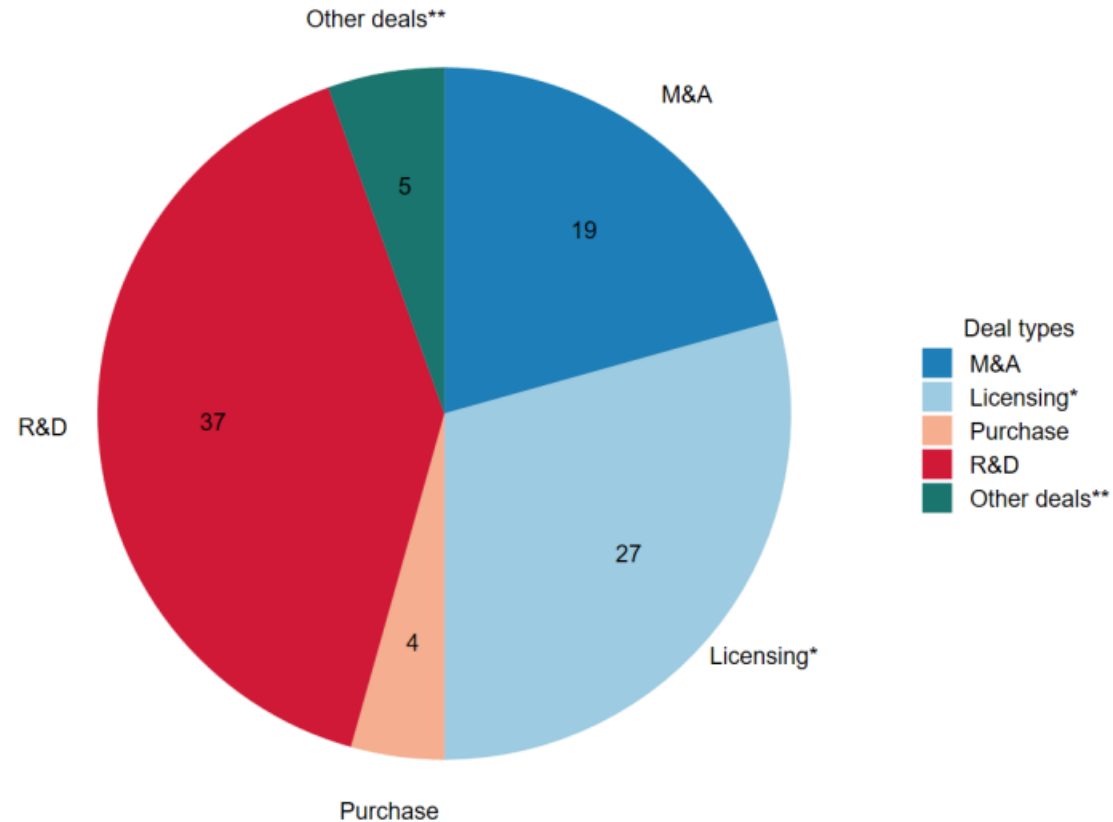
12

- Per 3 deals soltanto (2 M&As e 1 licensing) si può escludere l'ipotesi di una Killer Acquisition, e
- Per i rimanenti 89 deals (37% dei 240 deals con narrow overlap) occorrerebbe un'analisi che possa contare su dati non pubblici (grey area)
- Nel caso di M&A, in cui tutti i deal con *prima facie relevant discontinuations* sono stati sottoposti a *manual screening*, emerge che:
 - Queste discontinuations spesso riguardano progetti in overlap in avanzata fase di sviluppo tengono ad aver luogo in mercati concentrati rispetto a un gruppo di controllo (e specialmente quando i progetti non hanno alcun competitor in TI+MoA)

Risultati finali per diversi tipi deal

13

- *Prima facie relevant discontinuations* si trovano in circa il 38% delle transazioni con narrow overlaps (92 su 240)
 - 54% in M&As
 - 27% in licensing agreements
 - 33% in Purchases
 - 43% in R&D agreements



Risultati sequenziali *by deal type*

14

Deal Type	Total (2014- 2018)	Deals with an identified object or target	Deals with at least one narrow overlap	Deals with at least one narrow overlap discontinuati on	Deals with at least one <i>prima facie</i> relevant discontinuati on	Deals deserving further scrutiny after manual screening
M&A	490	485	35	28	19	17
Licensing (Exclusivity)	2,920 (1,256)	1219 (583)	99 (52)	72 (36)	27 (12)	26 (11)
R&D	2,438	1,169	87	69	37	37
Subtotal	5,848	2,873	221	169	83	80
Purchase	319	229	12	9	4	4
Other deals*	148	91	7	5	5	5
Total	6,315	3,193	240	183	92	89

* Other deals: *prima facie* relevant discontinuations are in the following deal types: Equity investment (2), Joint venture (1), Joint venture R&D (1), Marketing agreement (1)



Risultati sequenziali *by deal type* – *narrow overlap level*

15

Deal Type	Narrow overlaps	Narrow overlap discontinuations	<u>Prima facie</u> relevant discontinuations	Discontinuations deserving further scrutiny after manual screening
M&A	1,723	634	120	115
Licensing (Exclusivity)	991 (298)	510 (198)	97 (30)	94 (27)
R&D	2,199	800	263	263
Subtotal	4,913	1,944	480	472
Purchase	65	27	10	10
Other deals*	116	75	10	10
Total	5,094	2,046	500	492

* Other deals: prima facie relevant discontinuations are in the following deal types: Equity investment (5), Joint venture (1), Joint venture R&D (1), Marketing agreement (3)



Conclusioni

16

- Il *fact-finding*, dopotutto, suggerisce che le Autorità della concorrenza devono continuare a interessarsi di KA (in linea con altri contributi in letteratura), ma non solo in M&A
- Nonostante le limitazioni, lo studio suggerisce che le KA possono avere un impatto significativo su transazioni con *narrow overlaps* anche per questi *deal*
- L'informazione pubblicamente disponibile è:
 - ▣ utile per effettuare screening preliminare (più per M&A), ma
 - ▣ insufficiente per raggiungere conclusioni definitive
 - ▣ spesso insufficiente a capire che impatto hanno *deal* diversi da M&A sui diritti che trasferiscono e quali sono gli incentivi commerciali delle parti coinvolte (more research needed; light touch registry for non M&A transactions?)

Evaluation challenge

L'*evaluation challenge*: obiettivi

18

- L'*evaluation challenge* si propone di:
 1. valutare l'applicazione dell'EUMR per arginare potenziali *killer acquisition*; e
 2. valutare l'idoneità degli strumenti a disposizione della Commissione Europea ("CE") (EUMR; Art. 101 e 102 TFEU) per fronteggiare le *killer acquisition*

L'*evaluation challenge*: metodologia

19

- Per valutare l'applicazione dell'EUMR si sono analizzate 5 concentrazioni notificate alla Commissione nel settore farmaceutico, al fine di valutare *ex post* l'appropriatezza delle decisioni della Commissione in ciascun caso
- Per valutare l'idoneità degli strumenti a disposizione della Commissione per investigare le *killer acquisition*, si è esaminato il quadro giuridico generale in cui opera la Commissione e si è svolta una simulazione dell'applicazione dell'Art. 22 EUMR e degli Art. 101 e 102 TFEU in due ipotetici casi studio
- Entrambi gli aspetti dello studio si basano esclusivamente su una ricerca approfondita di informazioni disponibili nel dominio pubblico

Evaluation challenge: risultati

20

- l'*evaluation challenge* ha evidenziato che, quando le *killer acquisition* sono strutturate come concentrazioni e coinvolgono aziende di dimensioni sufficienti da attivare le soglie di notifica dell'EUMR, la valutazione della Commissione è tipicamente in grado di prevenire gli effetti anticoncorrenziali di tali accordi e, alla fine, il danno ai consumatori (ulteriori dettagli nelle prossime *slide*)
- L'Art. 22 EUMR può essere uno strumento utile per catturare potenziali *killer acquisitions* che assumono la forma di concentrazioni sottosoglia, a condizione che gli stati membri rilevanti siano competenti ad esaminare la transazione (anche potenzialmente a seguito dell'esercizio dei poteri di *call-in*) o non abbiano un proprio regime di controllo delle concentrazioni
- Quando le *killer acquisition* sono strutturate in modo diverso dalle concentrazioni, le norme *antitrust* sono importanti strumenti disponibili per la CE

Concentrazioni notificate alla Commissione analizzate ex-post (1 / 2)

21

- Sono state valutate le seguenti concentrazioni notificate alla Commissione, con l'obiettivo di capire se le concentrazioni autorizzate dalla Commissione (con o senza rimedi) abbiano portato all'interruzione dello sviluppo di una molecola a danno della concorrenza, o se i rimedi richiesti siano stati efficaci:
 - M.8401 J&J/Actelion (2017);
 - M.7275 Novartis/GSK Oncology Business (2015);
 - M.7872 Novartis/GSK (Ofatumumab Autoimmune Indications) (2015);
 - M.9294 BMS/Celgene (2019);
 - M.9461 AbbVie/ Allergan (2020).

Concentrazioni notificate alla Commissione analizzate ex-post (2/2)

22

- Dei cinque casi valutati, due sono stati autorizzati dalla Commissione senza l'imposizione di rimedi e tre sono stati autorizzati con rimedi. Sulla base della nostra valutazione *ex post*, abbiamo condiviso l'azione della Commissione
- Infatti, la nostra analisi ha rivelato che in tutti e cinque i casi almeno una delle molecole in sovrapposizione al momento dell'accordo è stata successivamente eliminata nella relativa indicazione terapeutica. Ciò non significa che l'operato della Commissione non sia stato adeguato: il fatto che lo sviluppo di una molecola venga interrotto può semplicemente riflettere il fatto che il successo dello sviluppo di farmaci è per sua natura incerto
- Nei casi approvati senza rimedi, ci risulta che le molecole il cui sviluppo è stato interrotto sarebbero state comunque eliminate in assenza dell'acquisizione, poiché abbiamo scoperto che l'interruzione è stata dovuta a ragioni tecniche o commerciali
- Nei casi approvati con rimedi, non è stato possibile escludere che le molecole cedute siano state interrotte per ragioni tecniche non legate ai rimedi, ma in un caso, J&J/Actelion, è stato suggerito che con misure più stringenti la molecola in questione avrebbe avuto maggiori probabilità di raggiungere il mercato

J&J/ Actelion (Decisione del giugno 2017)

23

- L'acquisizione di Actelion da parte di J&J:
 - J&J acquisisce il controllo (tra il 67% e il 100%) di Actelion
 - J&J acquisisce una partecipazione di minoranza in Idorsia (una nuova società in cui Actelion, prima dell'acquisizione, ha scorporato la maggior parte delle sue attività di R&S) - inizialmente il 16% + un altro 16% e diritti di rappresentanza nel CDA, a discrezione di J&J.
- Sovrapposizione fra le attività delle parti identificata dalla Commissione: tra le molecole in fase di sviluppo delle Parti nel campo dei trattamenti per l'**insonnia**

Mercato	Molecola	Proprietario (pre-merger)	Fase al tempo del deal
Del prodotto: inibitori dell'orexina per il trattamento dell'insonnia Geografico: globale o Europeo	ACT-541468 (Daridorexant)	Actelion prima della transazione; ceduto ad Idorsia per lo sviluppo post-transazione	Fase II
	JNJ-7922 (Seltorexant)	J&J; co-sviluppato con Minerva per la commercializzazione da parte di Minerva in EU e di J&J altrove	Fase II

Preoccupazioni della Commissione

24

- La decisione della CE ha concluso che J&J, dopo l'acquisizione, aveva gli incentivi e la capacità di interrompere lo sviluppo di una delle due molecole:
 - J&J era coinvolta nello sviluppo di JNJ-7922 e quindi poteva influenzarne lo sviluppo e la commercializzazione
 - J&J era probabilmente in grado di influenzare le decisioni strategiche sullo sviluppo della molecola di Idorsia a causa della dipendenza finanziaria di Idorsia da J&J. Inoltre, J&J poteva nominare membri del CDA (aumentando la partecipazione in Idorsia a più del 20%) e questo le avrebbe dato accesso a informazioni sensibili sulla strategia di Idorsia (che poteva utilizzare per riorientare la propria molecola).

Impegni richiesti

25

- La CE ha richiesto impegni per evitare l'influenza di J&J su Idorsia e Minerva dopo l'acquisizione:
 - ▣ J&J si è impegnata a non aumentare la propria partecipazione in Idorsia oltre il 16%; a rinunciare al diritto di nominare membri del CDA di Idorsia; a non ottenere informazioni sensibili sulle attività di Idorsia relative ai prodotti inibitori dell'orexina per trattare l'insonnia
 - ▣ J&J si è impegnata a cancellare la sua partecipazione di minoranza in Minerva; a concedere a Minerva "l'ultima parola" su tutte le decisioni riguardanti lo sviluppo di JNJ-7922 per l'insonnia; a continuare a finanziare lo sviluppo di JNJ-7922 per l'insonnia (con un pagamento anticipato di 30 milioni di dollari, la rinuncia a 11 milioni di dollari di costi maturati nella Fase II e vari pagamenti al raggiungimento di obiettivi di Fase III); e rinunciare ai diritti sulle future vendite di Minerva per l'insonnia in Europa.

Evoluzione delle molecole post-deal

26

- Evoluzione delle molecole dopo la transazione:
 - ACT-541468 è stato commercializzato come trattamento per l'insonnia (nel 2022, sia negli Stati Uniti che in Europa)
 - J&J (in particolare Minerva come vedremo) ha interrotto lo sviluppo di JNJ-7922 come trattamento per l'insonnia poco dopo l'aprile 2019 – ma dal 2020 J&J ha concentrato i test clinici di JNJ-7922 sul trattamento della depressione (con sintomi di insonnia)
 - Ragioni per l'interruzione:
 - Minerva nel 2020 ha esercitato l'opzione prevista dall'accordo di co-sviluppo di non partecipare all'ulteriore sviluppo di JNJ-7922. Le evidenze raccolte suggeriscono abbia fatto questa scelta perché le ha consentito di ottenere benefici finanziari immediati (ed era in perdita da anni)
 - È probabile che J&J abbia cambiato indicazione terapeutica in quanto i) studi iniziati nel 2014 hanno reso evidente che JNJ-7922 migliorava significativamente i sintomi della depressione, e ii) il trattamento della depressione è un bisogno insoddisfatto con un potenziale commerciale maggiore rispetto al trattamento dell'insonnia (diversi inibitori di orexina per il trattamento dell'insonnia sono stati commercializzati negli Stati Uniti dal 2015, generando ricavi limitati)
- Lo sviluppo di JNJ-7922 avrebbe seguito lo stesso percorso senza l'acquisizione

Conclusioni

27

- L'evoluzione delle molecole concorrenti dopo l'acquisizione rinforza la decisione della Commissione che fosse **necessario introdurre rimedi**: tutt'ora solo ACT-541 468 di Idorsia è stato commercializzato in Europa
- Perché si verifichi una KA non è necessaria l'interruzione dello sviluppo della molecola *in toto ma* è sufficiente il **reindirizzamento ad una nuova indicazione terapeutica** (a danno della concorrenza),
- In questo caso crediamo che l'interruzione nello sviluppo di JNJ-7922 sia dovuto a ragioni tecniche e commerciali, ma se invece J&J avesse voluto interrompere lo sviluppo della sua molecola per motivi anticoncorrenziali, **i rimedi avrebbero potuto non essere sufficienti**. In particolare, secondo i rimedi della CE, lo sviluppo di JNJ-7922 nell'insonnia dipendeva dalla partecipazione attiva di un *partner*, Minerva, che invece ha preso la decisione di interromperlo. Tra i rimedi che avrebbero potuto essere più efficaci vi sono:
 - una modifica dell'accordo in modo che J&J non acquisisse alcuna partecipazione in Idorsia;
 - l'imposizione della dismissione di JNJ-7922 a un acquirente approvato dalla CE (con il benessere di Minerva per il co-sviluppo)
 - condizionare i benefici ricevuti da Minerva con i rimedi al continuo sviluppo della molecola