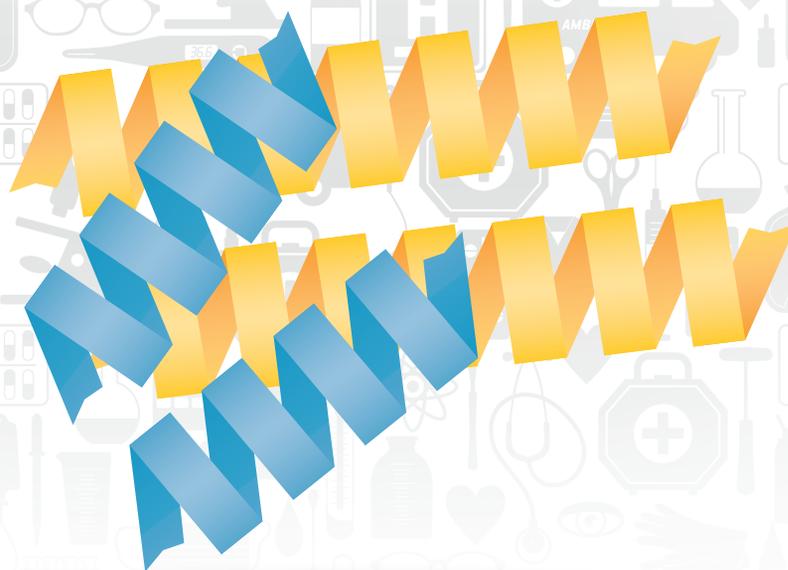


ANNO 2017 / SUPPLEMENTO 2

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Accordi quadro e lotti nelle gare per prodotti a base di somatropina



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.info

Direttore Responsabile
Marta Vinci

Project Assistants
Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editor-in-Chief
Giorgio L. Colombo

Editorial Board

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

SUPPLEMENTO 2 / 2017 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Accordi quadro e lotti nelle gare per prodotti a base di somatropina

Mauro M. De Rosa¹, Chiara Garbarini²

¹ Dipartimento Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

² Pharmadoc S.r.l., Milano, Italia

ABSTRACT

Recombinant growth hormone is used to treat patients with somatropin deficiency. The drug prescription is covered by AIFA, through Note 39.

For drug supply, Regions used separated lots tender for each product, dose, route of administration, pharmaceutical form.

Just recently, some Regions used some different systems to gain more competition with a “single” lot or a framework agreement system with dynamic purchasing systems, based on the best price-quality ratio. For defining the quality, the parameters used are inherent to the medical devices and related services used, while the parameters inherent to the active substance (e.g. structural variations) have never been applied up to now.

KEY WORDS

Humatrope®, Genotropin®, Norditropin®, NutropinAq®, Omnitrope®, Saizen®, Zomacton®, somatropin, biosimilars, framework agreement, tender

ABSTRACT

L'ormone della crescita ricombinante è indicato nel trattamento di pazienti affetti da un deficit di somatotropina. La prescrizione del farmaco è regolamentata da AIFA, attraverso la Nota 39; viene indicato come strumento per la sorveglianza epidemiologica e della spesa, il Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita e le relative Commissioni Regionali. Le Regioni, per l'approvvigionamento del farmaco, effettuavano gare con lotti semplici per ogni prodotto, dose, via di somministrazione, forma farmaceutica. Solo di recente è stato utilizzato un confronto competitivo avanzato con un lotto “unico” e il sistema dell'accordo quadro, basandosi sul criterio della qualità/prezzo. Per la definizione della qualità i parametri utilizzati finora sono inerenti ai medical device e ai servizi correlati, mentre i parametri intrinseci al principio attivo risultano di difficile applicazione.

PAROLE CHIAVE

Humatrope®, Genotropin®, Norditropin®, NutropinAq®, Omnitrope®, Saizen®, Zomacton®, somatropin, biosimilars, framework agreement, tender

INTRODUZIONE

L'ormone della crescita è chiamato anche somatotropo o dell'accrescimento e indicato con la sigla GH, growth hormone.

Si tratta di un ormone proteico composto da una sequenza di 191 amminoacidi (molecole aggregate in lunghe catene a formare le proteine) ed è secreto dal lobo anteriore dell'ipofisi.

Il GH agisce su specifici recettori cellulari inducendo sintesi proteica, lipolisi e antagonizzando l'azione insulinica; è, inoltre, in grado di determinare ritenzione di sodio, potassio e acqua.

Gli effetti sull'accrescimento osseo sono il risultato di queste diverse azioni e della mediazione di fattori di crescita specifici, tra cui la somatomedina (o IGF-I), sostanza prodotta essenzialmente dal fegato, che, tra l'altro, media gli effetti sull'accrescimento delle epifisi (zone di crescita dell'osso).

Il GH è stato scoperto nel 1921 da Herbert M. Evans ed è stato generato fino al 1986 con un processo di purificazione a partire da ghiandole ipofisarie umane prelevate da cadaveri.

È solo dalla fine degli anni ottanta del secolo scorso, però, che è iniziata la produzione con tecniche di ingegneria genetica. Dopo questo periodo, il brevetto, che era stato concesso ai prodotti a base di tale risultato ingegneristico avanzato, viene a cadere.

Circa 10 anni fa, il 12 aprile del 2006, il prodotto Omnitrope® di Sandoz a base di somatotropina fu approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali, EMA, guadagnando così il suo posto nella storia come il primo biosimilare e garantendo l'accesso al trattamento con ormone della crescita ad un numero maggiore di pazienti europei. Il prodotto di riferimento è Genotropin® di Pfizer, che dopo la scadenza del brevetto, è stato biosimilarizzato con la stessa indicazione per il trattamento dei bambini e degli adulti con deficit di ormone della crescita.

A beneficiare della terapia ormonale sostitutiva con GH sono i soggetti affetti da deficit di GH parziale o totale,

condizione patologica caratterizzata da anomalie autologiche, cliniche, biochimiche e metaboliche causata da una mancata o ridotta secrezione di GH, con conseguente riduzione della generazione di ormoni GH dipendenti e fattori di crescita.

Tale deficit può conseguire a qualunque disordine secondario a difetti genetici, congeniti, acquisiti o transitori a carico della secrezione e/o dell'azione del GH:

- » deficit ipotalamico congenito o acquisito;
- » deficit ipofisario idiopatico, su base genetica o organica;
- » disfunzione neurosecretoria;
- » resistenza periferica al GH primitiva o secondaria.

La diagnosi necessita di un'accurata valutazione anamnestica, clinico-laboratoristica e strumentale al fine di ottenere un corretto inquadramento del paziente e la selezione dei pazienti che possono effettivamente beneficiare della terapia ormonale sostitutiva con GH. Oltre che in termini di statura finale, l'efficacia terapeutica del GH viene valutata su numerosi altri parametri quali qualità della vita, composizione corporea, assetto lipidico, forza e capacità muscolare, dimensioni e funzionalità cardiaca, picco di massa ossea e normale struttura ossea finale. Una continuazione della terapia dopo il raggiungimento della statura finale deve poi essere discussa più in generale, poiché è stato chiaramente dimostrato che il deficit di GH può determinare un interessamento negativo di vari organi ed apparati nel paziente adulto, dimostratosi reversibile con la terapia.

REGOLAMENTAZIONE PRESCRITTIVA

In Italia, la prescrizione dell'ormone somatotropo è regolamentata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso la Nota 39 del 2014, contenente le indicazioni ed i criteri clinici e laboratoristici per la prescrivibilità del farmaco nelle varie condizioni patologiche che possono beneficiare del trattamento ormonale sostitutivo.

La prima Nota AIFA 39 risale al 2004, è stata aggiornata

successivamente nel corso del 2010, per arrivare poi al 2014, anno della sua ultima revisione, aggiornata sulla base delle nuove informazioni presenti nella letteratura scientifica.

La Nota dispone le condizioni cliniche per autorizzare il trattamento con GH e indica il Registro Nazionale, affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), come lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento. Prevede, inoltre, che il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) sia strutturato sotto forma di registro informatizzato e che la sorveglianza epidemiologica nazionale si avvalga delle attività delle Commissioni Regionali, le quali effettuano il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale. L'elaborazione dei dati raccolti a livello nazionale permette di avere informazioni complete e corrette e di metterle a disposizione dei Centri prescrittori delle Regioni e degli organi Centrali (AIFA e Coordinamento Assessori Regionali alla Salute), al fine di impostare eventuali interventi utili per la farmacovigilanza. Di conseguenza, la Nota AIFA 39 predispone che l'ISS rediga e sottoponga all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità un rapporto annuale sul trattamento con GH in Italia.

Le differenze essenziali tra la Nota AIFA 39 attuale e la precedente riguardano:

- » la modifica nei criteri per l'accertamento diagnostico di alcune condizioni;
- » i tempi e le condizioni di trattamento per specifiche diagnosi;
- » l'abrogazione della necessità di autorizzazione della Commissione Regionale o all'ISS per i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, Small for Gestational Age).

In particolare, per le diagnosi previste per le prime fasi di vita, è stato chiarito che il termine "età neonatale" si riferisce ai primi due anni di vita.

Le indicazioni per la prescrizione di somatropina variano e si differenziano in base all'età evolutiva dell'individuo, e tra queste sono state individuati i primi due anni di vita, l'età evolutiva, l'età di transizione e l'età adulta.

OBIETTIVI TERAPEUTICI

Il trattamento sostitutivo con ormone della crescita ricombinante (r-hGH) è ufficialmente riconosciuto e approvato in Europa sin dal 1985, quando il suo utilizzo sostituì quello della stessa molecola di natura estrattiva.

L'r-hGH è, ad oggi, il trattamento ufficiale dei disturbi della crescita causati dalle seguenti patologie:

- » ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo (GHD completo o parziale);
- » sindrome di Turner (ST);
- » bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA);
- » insufficienza renale cronica (IRC);
- » sindrome di Prader-Willi;
- » alterata funzione del gene SHOX.

I benefici di un adeguato trattamento ormonale sostitutivo sono ormai ampiamente dimostrati, non soltanto in termini di guadagno staturale, ma anche in relazione ad un miglioramento globale dell'assetto endocrino-metabolico del soggetto e ai non trascurabili effetti sul piano psicologico, sociale e relazionale cui possono beneficiare soprattutto i pazienti che partono da una condizione di grave deficit staturale.

Gli studi sulla terapia sostitutiva con r-hGH hanno dimostrato che i pazienti con bassa statura possono, se trattati, ottenere un recupero staturale medio di 8-11 cm nei deficit di GH, di 5 cm nei casi di sindrome di Turner, e di 3-9 cm nei casi di insufficienza renale cronica. Recupero che dipende, oltre che dal tipo di deficit, anche dal sesso del paziente, dal target staturale parentale, dall'età d'inizio, dalla durata, dall'aderenza alla terapia e da numerosi altri fattori.^{1,2,3,4}

In media, il recupero staturale a lungo termine è di 1,5/2 deviazioni standard (DS) dall'inizio del trattamento fino al raggiungimento dell'altezza finale.^{5,6,7,8}

OBIETTIVI

L'obiettivo di questo lavoro è quello di definire nell'ambito della specifica problematica, che prevede più cicli di trattamento con prodotti che possono essere differenti tra loro, se e come le Regioni diano indicazioni per continuità terapeutica, trattamento di pazienti naïve e switch prescrittivo.

Un ulteriore obiettivo è quello di individuare i riferimenti normativi e/o regolamentari presenti a livello nazionale o regionale che intervengano sulla tematica del nanismo e del suo trattamento farmacologico.

Infine, questo lavoro si propone di confrontare i prodotti originatori e il biosimilare, commercializzato in Italia alla scadenza del brevetto del prodotto di riferimento, e mettere in luce le eventuali differenze e di verificare l'applicabilità del nuovo Codice degli Appalti pubblici compreso il Correttivo del 2017 e della Legge di Bilancio 2017, per comprendere quanto sia privilegiabile il criterio di aggiudicazione basato sulla valutazione qualità/prezzo anche per questa categoria di prodotti.

MATERIALI E METODI

Per la scrittura di questo articolo sono stati consultati i Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP) e i foglietti illustrativi (FI) disponibili a base di somatropina in commercio; le Determine di AIFA pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana o sul sito web dell'Agenzia; e le Determine, Deliberazioni e Decreti di Giunta Regionale e/o di Provincia autonoma o dei Commissari ad Acta.

In particolare, è stata consultata la documentazione reperibile sui siti web per Saizen[®], Humatrope[®], Norditropin[®], Omnitrope[®], Genotropin[®], NutropinAq[®].^{9,10,11,12,13,15}

Riguardo alla tematica dei farmaci biosimilari è stato consultato il Position Paper di AIFA del 28.05.2013¹⁶, il

documento "Assessment report for Somatropin-containing medical products" redatto dalla European Medicines Agency il 27 febbraio 2012.¹⁷

RISULTATI

INDICAZIONI REGIONALI

Sulla base di quanto consultato le indicazioni per continuità terapeutica, trattamento di pazienti naïve e switch prescrittivo sono stati trattati in maniera differente da ciascuna Regione o Provincia autonoma come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

REGOLAMENTAZIONE NAZIONALE

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stato istituito dall'ISS alla fine degli anni ottanta, ai sensi del Decreto Legge 30 ottobre 1987, n. 443. Con i pareri espressi dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre 1991 e del 23 ottobre 1991, e con il successivo Decreto Ministeriale (DM) del 29 novembre 1993 (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 290 dell'11 dicembre 1993), sono state introdotte disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo.

Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività e finalità, prima dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco (CUF) e, successivamente, da AIFA con le "Note di appropriatezza e rimborsabilità dei farmaci", attive dal 2004 e che vanno a regolamentare, appunto, la prescrizione appropriata ed a carico dei Servizi Sanitari Regionali (SSR).¹⁸

REGOLAMENTAZIONE REGIONALE

Le Regioni italiane sono state chiamate a costituire, a loro volta, le Commissioni Regionali per il GH così come previsto dalla Nota AIFA 39 del 2004. Le finalità di tali Commissioni sono di attuare, a livello regionale, le procedure di controllo sulla somministrazione e sull'appropriatezza prescrittiva della terapia con GH. L'istituzione è avvenuta gradualmente ma nel corso degli ultimi

TABELLA 1

La continuità terapeutica nelle Regioni

Regioni	Utilizzo di farmaci equivalenti	Definizione del paziente naïve	Indicazione per il paziente naïve	Indicazione continuità terapeutica	Indicazione allo switch di altro farmaco (equivalente e/o biosimilare)
Abruzzo	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Favorito dal payer, scelta del clinico
Basilicata	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Calabria	SÌ	NO	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Campania	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta imposta al clinico, consentite deroghe da motivare
Emilia Romagna	SÌ	NO	SÌ, farmaco a minor costo	SÌ	Scelta imposta al clinico, consentite deroghe da motivare
Friuli-Venezia Giulia	SÌ	NO	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Lazio	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Lombardia	SÌ	NO	SÌ	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione
Liguria	SÌ	Nessuna indicazione	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Marche	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico; in caso di wash out alla ripresa biosimilare
Molise	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta imposta al clinico, consentite deroghe da motivare
Piemonte	SÌ	Nessuna indicazione	SÌ	Nessuna indicazione	Scelta autonoma del clinico
Puglia	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Stand-by
Sardegna	SÌ	Nessuna indicazione	SÌ, farmaco a minor costo	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Sicilia	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Toscana	SÌ	NO	SÌ, farmaco a minor costo	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Trentino Alto Adige Bolzano	SÌ	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione
Trentino Alto Adige Trento	SÌ	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione
Umbria	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico
Valle d'Aosta	SÌ	Nessuna indicazione	SÌ, in alcuni casi	Nessuna indicazione	Nessuna indicazione
Veneto	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	Scelta autonoma del clinico

anni tutte le Regioni hanno istituito tali Commissioni. È disponibile un documento elettronico a supporto “Riferimenti regionali per gli aspetti riguardanti la terapia con l’ormone della crescita” stilato a cura dell’ISS ed aggiornato ad ottobre 2015.¹⁸

In linea generale, le Commissioni sono composte da esperti provenienti da ambiti diversi (clinico, amministrativo, farmaceutico etc.), tra i quali l’endocrinologo pediatra e l’endocrinologo dell’adulto, e la loro attività è

centrata su una costante funzione di controllo e validazione della prescrizione su numerosi aspetti clinici relativi al trattamento con GH. Tra i compiti amministrativi affidati alle Commissioni Regionali, si segnala l’individuazione e l’accreditamento dei Centri Regionali Autorizzati alla prescrizione ed il monitoraggio della spesa farmaceutica generata, ad esempio la Regione Emilia Romagna ha approvato con Documento PTR n.118 del aprile 2017 l’aggiornamento del modulo di richiesta per

TABELLA 2

La continuità terapeutica nelle Regioni

Regioni	Focus Indicazioni biologici a brevetto scaduto	Obiettivi di saving per il SSR	Obiettivi Direttori Generali	Deroghe e relativo carico burocratico del prescrittore	Sanzioni
Abruzzo	Sì	Sì	Sì	Sì	NO
Basilicata	NO	Sì	Sì	Sì	Sì
Calabria	NO	Non specifici	Sì	Sì	Sì
Campania	NO	Sì	Sì	Sì	Sì
Emilia Romagna	Sì	Sì	Sì	Non definibile	NO
Friuli-Venezia Giulia	Sì	Sì	Sì	Si	Sì
Lazio	Sì	Sì	Sì	Non definibile	Sì
Lombardia	Sì	Sì	Sì	Non definibile	NO
Liguria	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Marche	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì, solo MMG
Molise	NO	Sì	Sì	Non definibile	Sì, solo MMG
Piemonte	Sì	Sì	Sì	Non definibile	Sì
Puglia	NO	Sì, generici	Sì, generici	Sì	Sì
Sardegna	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Sicilia	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Toscana	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Trentino Alto Adige Bolzano	Sì	Sì, generici	N.D.	Non definibile	N.D.
Trentino Alto Adige Trento	NO	N.D.	Sì	Non definibile	Sì
Umbria	NO	Non specifici	Sì	Non definibile	Sì
Valle d'Aosta	Sì	Sì	Sì	Sì	N.D.
Veneto	Sì	Sì	Sì	Sì	N.D.

Fonte: Osservatorio Governance 2016 Pharmadoc-Milano g.c.

il trattamento con somatropina, riportato sul sito della Regione Emilia Romagna.¹⁹

Il RNAOC ha ritenuto utile e opportuno effettuare una ricognizione dei criteri regionali utilizzati per la valutazione e l'individuazione dei Centri accreditati alla prescrizione di GH e, nei casi in cui le Regioni aderiscano all'apposito applicativo web-based, di verificare la corrispondenza con i Centri/UO segnalati.

Dall'analisi dei documenti a disposizione del RNAOC, in genere forniti dai Referenti regionali o dalle Commissioni Regionali per il GH, effettuate ricerche su web e contattati i Referenti regionali e gli uffici competenti, è emerso che la tipologia di documentazione regionale si è rilevata notevolmente eterogenea dal punto di vista normativo, trattandosi di determinazioni dirigenziali, decreti del Commissario ad acta, delibere delle giunte regionali, note regionali, circolari regionali etc., oltre ad

essere riferita, in molti casi, ad argomenti generali e, quindi, non esaustiva della problematica specifica.

Dallo studio della documentazione è emerso, invece, che le Regioni hanno provveduto nel corso degli anni ad individuare e ad aggiornare l'elenco delle strutture autorizzate e che la scelta e la revisione dei Centri è stata effettuata adottando però criteri non omogenei tra le Regioni. Pertanto, in base alla tipologia di criteri individuati, sono stati definiti tre gruppi in cui includere le decisioni regionali (Tabella 3).

PRODOTTI A BASE DI SOMATROPINA IN COMMERCIO

Le specialità medicinali a base di somatropina sono farmaci appartenenti sia alla classe A che alla C e sono disponibili sul mercato come soluzioni iniettabili già precostituite o come polvere da disciogliere nella soluzione da iniettare.

TABELLA 3

Raggruppamenti delle Regioni/Province autonome in base alla modalità di individuazione dei criteri

Gruppi	Modalità individuazione criteri	Regioni
I	Regioni che, partendo dai criteri definiti dal DM 29/11/1993, hanno approfondito la specificità degli stessi e si sono orientate sulla operatività e sulle competenze clinico-diagnostiche e scientifiche delle strutture e sulla numerosità dei casi trattati	Abruzzo, Marche, Puglia, Toscana
II	Regioni che si sono orientate sulle indicazioni generali per la formulazione della diagnosi e del piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe	Emilia Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Molise, Sicilia, Valle d'Aosta
III	Regioni e Province autonome che si sono orientate in linea generale ai requisiti minimi previsti dal DM del 29/11/1993	Basilicata, Bolzano, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Umbria, Trento

Sono presenti differenti forme farmaceutiche disponibili per le eventuali differenti scelte fatte dai clinici tra cui fiale, tubo-fiale, cartucce, flaconi, penne.

Questi prodotti possono essere venduti insieme ad un dispositivo medico che viene utilizzato per la somministrazione del farmaco.

Sono disponibili in Italia differenti dosaggi in base alle diverse indicazioni terapeutiche e al target di età al quale si rivolgono (bambini o adulti) che vanno da 0,2 mg del Genotropin® a 24 mg del Humatrope® per polvere e solvente per soluzione iniettabile e da 5mg/1,5mL a 15mg/mL per le soluzioni iniettabili di Omnitrope® e Norditropin®.

Di fatto, siamo in presenza di un solo prodotto biosimilare a fronte di sei bio-originatori distinti come mostrata in Tabella 4.

LEGGI E NORME VIGENTI PER L'APPROVVIGIONAMENTO DEI MEDICINALI

Le leggi e le norme presenti a livello europeo e recepite in diritto interno, che regolamentano l'approvvigionamento da parte delle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono principalmente le seguenti:

- » Direttiva 24/2014/UE;²⁰
- » Codice degli Appalti pubblici 50/2016;²¹
- » Linee guida ANAC (Delibera n.1005 del 21/09/2016 – Linea guida n.2, di attivazione del D.Lgs 18/04/2016,

n.50, recanti "Offerta economicamente più vantaggiosa");²²

- » Legge di bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n.232, comma 407);²³
- » Correttivo al Codice degli Appalti (D.Lgs 19/04/2017, n.56).²⁴

Ai fini del nostro lavoro risulta di interesse la nuova prospettiva contenuta sia nel Codice che nella precedente Direttiva che tende a considerare l'adozione del criterio di aggiudicazione qualità/prezzo come privilegiato rispetto al prezzo più basso.

LOTTI E ACCORDI-QUADRO

La struttura di un capitolato tecnico prevede la definizione di lotti che possono essere o semplici o composti o complessi in base alle definizioni che sono state

TABELLA 4

Prodotti di riferimento e biosimilare a base di somatropina

Azienda	Prodotto	Anno immissione in commercio	Tipo
Pfizer	Genotropin®	1988	Prodotto di riferimento
Sandoz	Omnitrope®	2006	Biosimilare
Novo Nordisk	Norditropin®	1988	Originator
Merck Serono	Saizen®	1988	Originator
Ferring	Zomacton®	1994	Originator
Eli Lilly	Humatrope®	1997	Originator
Ipsen	Nutropin®	2001	Originator

TABELLA 5

Caratteristiche e regole di compilazione dei lotti

Tipologia del lotto	Descrizione
Lotti semplici (con un solo riferimento)	Costituiti da un unico principio attivo e da un'unica formulazione e un unico dosaggio oppure da un unico principio attivo per il quale è richiesto il prezzo per unità di misura (es. mg, ml, g...) in vari dosaggi
Lotti composti (con più riferimenti, ad es. a, b, c, ... detti "sub-lotti")	Costituiti per uno stesso principio attivo da più formulazioni e/o dosaggi
Lotti complessi (con più riferimenti, ad es. 1, 2)	Comprendono più principi attivi riferiti alle formulazioni e ai dosaggi precisati nel lotto
Lotti composti e complessi (con più riferimenti, ad es. 1a, 2a, 1b, 2b)	Comprendono più principi attivi, ognuno dei quali è riferito a più formulazioni e dosaggi, precisati nel lotto

Fonte: Intercenter modificata²⁵

introdotte da alcuni autori e riprese anche da Stazioni Appaltanti regionali (Tabella 5).

LOTTI DI GARA

Nel caso dei prodotti di tipo biotecnologico possono essere utilizzati i lotti "unici" secondo la definizione introdotta dall'Autorità Garante per la Concorrenza e il Commercio (AGCM).

Trattandosi di prodotti di derivazione biotecnologica è, pertanto, possibile adottare la definizione proposta dall'Antitrust che può essere declinata in lotti unici semplici e lotti unici composti.

Le Stazioni Appaltanti possono decidere se porre in uno stesso lotto articolato per sub-lotti tutte le varianti per dosaggio presenti in commercio, con la previsione di aggiudicabilità per sub-lotto; diversamente l'aggiudicazione a lotto intero corrisponderebbe ad una azione di carattere potenzialmente vessatorio nei confronti dell'azienda che non dispone di tutte le varianti. È pertanto preferibile predisporre, se ritenuti necessari, lotti esclusivi per i dosaggi che non comportano concorrenza tra le imprese, tenuto conto che la possibilità di

identificare un lotto esclusivo è data laddove la SA sia in grado di identificare una specificità di prodotto per la quale è consentita l'offerta da parte di un solo fornitore. Nel caso di specie questo potrebbe essere attivato per uno solo dei prodotti che avrebbero potuto essere offerti che risulterebbe indicato per alcune tipologie di pazienti (bambini sotto i tre anni): Genotropin®/Pfizer Italia (Tabella 6).

Si consideri, però, che il bando di gara potrebbe prevedere la possibilità per la Stazione Appaltante di acquistare anche prodotti non offerti in gara (perché aventi confezionamenti e device più costosi e non remunerati dal prezzo a mg offerto) e, ciò, per soddisfare esigenze di continuità terapeutica, potendosi in questo caso attivare procedure diverse da quelle di gara, come la procedura negoziata diretta con il singolo produttore/fornitore.

ACCORDO QUADRO

Un'alternativa alla modalità di approvvigionamento basata sui lotti è costituita dagli accordi quadro. Nel caso in cui la SA dovesse scegliere un accordo quadro la

TABELLA 6

Lotto in esclusiva per sottopopolazione

Lotto esclusivo	Indicazione terapeutica	ATC	Descrizione	Forma Farmaceutica	Dosaggio	Quantità annuale	Unità misura per la formulazione del prezzo
1	Sindrome di Prader-Willi	H01AC01	Somatropina-Genotropin Mini®	Tubo-fiale	0,2mg	...	milligrammo

situazione potrebbe venire definita anche mediante la richiesta di offerta economica con l'accortezza di chiedere la disponibilità alla fornitura anche dei dosaggi non espressamente richiesti nel confronto competitivo diretto, a seguito della aggiudicazione: di fatto nel caso degli accordi quadro il lotto può essere considerato unico a tutti gli effetti.

Gli accordi quadro, lungi dall'essere pienamente impiegati, sono relativamente rari per l'acquisto di prodotti farmaceutici e solo di recente, negli ultimi 4 anni, hanno avuto una certa notorietà ed applicazione. Possiamo, in linea teorica, avere accordi quadro che adottino un unico lotto, ovvero un lotto con sub-lotti per forma farmaceutica con differenziabilità ulteriore per criterio di identificazione di unità di misura (Tabella 7):

- » su base ponderale (es. milligrammo);
- » l'Unità Internazionale (U.I.).

Nel caso della somatropina tale situazione non si applica in quanto tutti i prodotti sono predisposti su base ponderale. Ciò che però distingue l'accordo quadro in due differenti tipologie è il criterio di aggiudicazione che

può ulteriormente distinguersi in:

- » al prezzo più basso;
- » qualità/prezzo.

CRITERI DI AGGIUDICAZIONE

L'aggiudicazione per i prodotti farmaceutici viene effettuata, per ciascun lotto, utilizzando il prezzo più basso a favore dell'offerta economicamente più vantaggiosa ai sensi di quanto previsto all'art. 95 del d.lgs 50/2016. Solo più recentemente, le SA hanno adottato il criterio qualità/prezzo in base al metodo esemplificativo di seguito indicato, basato sulla attribuzione discrezionale del punteggio tecnico da parte della Commissione di gara per i parametri oggetto di valutazione.

L'art. 95 del d.lgs. n. 50/2016 non prevede tale procedura per assegnare la fornitura, vista la natura della stessa Art. 95 (Criteri di aggiudicazione dell'appalto).

Sono aggiudicati esclusivamente sulla base del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa individuata sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo:

TABELLA 7

Esempio di lotto unico con sub-lotti per forma per accordo quadro

N° lotto	Sub-Lotto	ATC	Forma Farmaceutica	Dosaggio	Unità misura per la formulazione del prezzo
1	a	H01AC01	Tubo-fiala o cartuccia monodose da ricostituire e somministrare direttamente	Vari	milligrammo o UI
	b	H01AC01	Tubo-fiala o cartuccia monodose da ricostituire e somministrare attraverso penna	Vari	milligrammo o UI
	c	H01AC01	Cartuccia multidose contenente una soluzione già pronta da somministrare attraverso penna	Vari	milligrammo o UI
	d	H01AC01	Cartuccia multidose da ricostruire e somministrare attraverso penna (con o senza ago)	Vari	milligrammo o UI
	e	H01AC01	Flacone multidose da ricostruire e somministrare attraverso siringa o penna (con o senza ago)	Vari	milligrammo o UI
	f	H01AC01	Cartuccia multidose contenente una soluzione già pronta da somministrare attraverso penna	Vari	milligrammo o UI

- » i contratti relativi ai servizi sociali e di ristorazione ospedaliera, assistenziale e scolastica, nonché ai servizi ad alta intensità di manodopera, come definiti all'articolo 50, comma 2;
- » i contratti relativi all'affidamento dei servizi di ingegneria e architettura, di importo superiore a € 40.000.

Le Stazioni Appaltanti che aggiudicano ai sensi del comma 3 ne danno adeguata motivazione e indicano nel bando di gara il criterio applicato per selezionare la migliore offerta.

Può essere utilizzato secondo il comma 5 il criterio del minor prezzo:

- » per i lavori di importo pari o inferiore a € 1.000.000, tenuto conto che la rispondenza ai requisiti di qualità è garantita dall'obbligo che la procedura di gara avvenga sulla base del progetto esecutivo;
- » per i servizi e le forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni sono definite dal mercato;
- » per i servizi e le forniture di importo inferiore alla soglia di cui all'articolo 35, caratterizzati da elevata ripetitività, fatta eccezione per quelli di notevole contenuto tecnologico o che hanno un carattere innovativo.

SISTEMA DELLE 3P

Per ottenere dalle Stazioni Appaltanti questo salto di qualità in tutti i sensi e, quindi, per ipotizzare un confronto competitivo basato sulla qualità e il prezzo, risulta di estrema importanza definire il sistema delle 3P:

- » parametrizzazioni;
- » pesi;
- » punteggi.

A tale fine, le SA devono effettuare una ricognizione finalizzata a definire il differenziale potenzialmente suscettibile di valutazione da parte di una commissione a

ciò preposta, premettendo di attribuire anche un peso iniziale e poi un punteggio.

Anche per i medicinali, e quindi nel caso specifico anche per la somatropina, possono essere introdotti anche elementi caratterizzanti la qualità (o di natura qualitativa) che possono essere così suddivisi:

- » intrinseci al principio attivo;
- » estrinseci e derivanti dal sistema di device collegato;
- » estrinseci e derivanti dai servizi correlati.

Gli elementi intrinseci al principio attivo possono essere messi in relazione a:

- » caratterizzazioni di processo produttivo (es. differenze di tipo tecnologico);
- » caratterizzazione quali fasi intermedie nei processi produttivi (es. granulazione a secco vs. a umido);
- » caratterizzazioni di tipo farmacocinetico (es. tempo di raggiungimento del picco massimo di concentrazione nell'area sotto la curva (AUC));
- » etc.

Gli elementi estrinseci e derivanti dal sistema di device collegato sono in diretta relazione a:

- » somministrazione del prodotto (es. medical device somministrativo a tecnologia differente);
- » distribuzione del prodotto (es. ripartizione del prodotto con macchine dispenser);
- » etc.

Gli elementi estrinseci e derivanti dai servizi correlati sono una serie di elementi estrinseci al principio attivo che sono in diretta relazione a:

- » distribuzione del prodotto (es. home delivering);
- » assistenza telefonica;
- » rendicontazione di consumabili impiegati;
- » formazione di personale;
- » etc.

DIFFERENZE NEI PROCESSI PRODUTTIVI DELLA SOMATROPINA

Ad oggi sono disponibili alcuni studi che valutano come modifiche della struttura primaria possano ridurre l'attività farmaco-terapeutica della somatropina ricombinata.

La maggior parte dei farmaci disponibili per il trattamento provengono da sistemi di espressione in E. Coli e la r-hGH così prodotta risulta potenzialmente più esposta a cambiamenti nella struttura primaria a causa di modifiche trascrizionali e/o post-traduzionali che si verificano in questo sistema cellulare.

La produzione ad alte rese di proteine ricombinanti in E. Coli può portare alla erronea incorporazione di amminoacidi durante la traduzione della proteina.²⁶

Per alcune di queste specialità medicinali sono state riportate variazioni strutturali come la sostituzione in posizione 14, 125 e 170 della metionina con l'isoleucina o dello scambio dell'arginina con la glutammina in posizione 127, andando così a ridurre l'attività farmacologica del prodotto.^{27,28}

Più recentemente è stato identificato in alcune preparazioni di r-hGH prodotto in E. Coli un ponte di tioetere in sostituzione di uno dei due ponti disolfuro e questa modifica comporta una disposizione alterata del C-terminale con una riduzione della mobilità di questa regione e un impatto sull'interazione della molecola modificata con il suo recettore.

Anche per i principi attivi del farmaco che vengono prodotti in colture di *Saccharomyces cerevisiae* è stata riportata la variazione della metionina N-acetilata presente nella somatropina ricombinata.

Sono anche utilizzati sistemi di espressione di proteine in cellule di mammiferi che possono essere considerati più avanzati in quanto garantiscono il folding corretto delle proteine così come le corrette modifiche trascrizionali e post-traduzionali.²⁹

Le variazioni strutturali rilevate dagli studi sono riportate nella Tabella 8.

Il possibile differenziale riscontrato in base a quanto

esposto all'interno degli studi andrebbe correlato alla attività clinico-terapeutica. Pertanto, la correlazione potrebbe consentire il suo utilizzo in termini qualitativi: una minore o maggiore variazione/modifica della struttura primaria correlabile all'attività.

Va però osservato che la giurisprudenza si basa su altri assunti non qualificabili quali elementi intrinseci come la complessità e la variabilità produttiva.

Per il TAR Toscana (Sentenza n. 1356/2016) risulta evidente che le differenze assertivamente esistenti tra i prodotti in commercio a base di somatropina non appaiono suscettibili di qualificare i prodotti riferiti allo stesso principio attivo come "differenti", risultando più corretto la qualificazione degli stessi quali farmaci "bio-similari" che, in quanto tali, possono essere utilizzati in modo sostanzialmente equivalente tra loro per i nuovi trattamenti, ferme restando le necessità di continuità terapeutica. "I vari prodotti biotecnologici basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti tra loro, per la complessità dei processi produttivi (e dunque non equivalenti in senso stretto), possono tuttavia essere usati come se fossero equivalenti nella generalità dei casi e salvo eccezioni, sempreché si osservi la cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto, di proseguirlo (salvo eccezioni) con lo stesso prodotto" (Cons. Stato Sez. III, 03-12-2015, n. 5478).

Pertanto l'utilizzabilità di questi elementi andrebbe sostenuta da studi clinici che ad oggi non risultano essere stati prodotti e quindi risultano di difficile adattabilità.

TABELLA 8

Variazioni strutturali comparative con i metodi di produzione

Tipo di coltura	Variazioni strutturali
<i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> • M14→I; M125→I; M170→I; R127→Q o K; M14→V; H18→Q • Ponte S-S C182-C189→tioetere • Forma troncata T142-Y143
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Met-hGH→N-acetil-Met-hGH
Cellule di mammiferi	H18→Q

Fonti: 26-29

Nota: → sostituzione; C cisteina; H istidina; I isoleucina; K lisina; M metionina; N asparagina; Q glutammina; R arginina; T treonina; Y tirosina.

DIFFERENZE NEI DOSAGGI

La terapia sostitutiva con r-hGH comporta iniezioni quotidiane, spesso per molti anni, fino a quando i bambini raggiungono la loro altezza adulta finale, quando la crescita rallenta a meno di 1,5-2cm/anno, o fino a quando i bambini raggiungono l'età di maturazione ossea (≥ 14 anni per le ragazze e ≥ 16 anni per i ragazzi), corrispondente alla saldatura delle epifisi. Per il trattamento di bambini con disturbi della crescita sono disponibili diverse formulazioni di r-hGH, che non presentano differenze percepibili tra di loro.^{30,31}

Le indicazioni di dosaggio consigliate sono le seguenti: GHD 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$; sindrome di Turner e CRF 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$; SGA 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$.³¹

Nella Tabella 9 sono riportate le differenze per dosaggi e forme farmaceutiche.

DIFFERENZE TRA PRODOTTI MONODOSE E PLURIDOSE

Le specialità prodotte per un utilizzo in pluridose sono:

- » Norditropin® e Nutropin®, che si presentano sotto forma di cartuccia contenente una soluzione pronta da somministrare mediante apposita penna;
- » Saizen® Click-Easy, Genotropin® Pen e Humatrope®, che si presentano sotto forma di cartucce o tubo-fia-

le multidose da ricostituire (ognuna delle specialità con uno specifico dispositivo) e da somministrare mediante penna. Per il Saizen® Click-Easy esiste anche la possibilità di una somministrazione mediante una penna che inietta il prodotto senza ago;

- » Zomacton®, che si presenta sotto forma di flacone multidose da ricostituire; la ricostituzione consente di ottenere due diverse concentrazioni della soluzione (attraverso l'utilizzo di quantità diverse di solvente misurate direttamente dal paziente con siringa graduata). Per la soluzione più concentrata (3,3 mg/mL) è possibile la somministrazione solo mediante una penna senza ago. Per l'altra diluizione è possibile solo la somministrazione mediante siringa graduata.

DIFFERENZE NEI DISPOSITIVI MEDICI PER LA SOMMINISTRAZIONE

Negli ultimi anni la varietà di dispositivi per la somministrazione di r-hGH disponibili sul mercato si è ampliata, e con essa le possibilità di scelta per i pazienti e i loro genitori. La scelta del dispositivo di somministrazione con il paziente è stata associata a un incremento dell'aderenza alla terapia³² e i principali criteri di scelta sono la mancanza di dolore durante l'iniezione e l'utilizzo di preparazioni pre-riempite di GH.³³

Le iniezioni con aghi e siringhe convenzionali possono

TABELLA 9

Le differenze per dosaggi e forme farmaceutiche

Polvere e solvente per soluzione iniettabile												
Denominazione prodotto	Dosaggio											
Genotropin®	0,2mg	0,4mg	0,6mg	0,8mg	1mg	1,2mg	1,4mg	1,6mg	1,8mg	2mg	5,3mg	12mg
Humatrope®	6mg	12mg	24mg									
Saizen®	8mg											
Zomacton®	4mg	10mg										
Soluzione iniettabile												
Denominazione prodotto	Dosaggio											
Norditropin®	5mg/1,5ml	10mg/1,5ml	15mg/1,5ml									
NutropinAq®	10mg/2ml											
Omnitrope®	5mg/1,5ml	10mg/1,5ml	15mg/1,5ml									
Saizen®	5,83mg/ml	8mg/ml										

essere dolorose e maneggiare correttamente le siringhe può essere difficoltoso.³⁴

Negli studi che valutano l'uso di dispositivi diversi, percentuali più elevate di pazienti hanno dimostrato elevata aderenza alla terapia quando si utilizzano siringhe precaricate, dispositivi senza ago, e dispositivi a penna per iniezione, rispetto agli aghi e alle siringhe tradizionali. L'inserimento automatico dell'ago (auto-iniezione) è tra i più importanti fattori di preferenza da parte dei pazienti nella scelta delle modalità di somministrazione di r-hGH.^{32,33,34}

Una survey condotta tra operatori sanitari, pazienti adolescenti che effettuavano auto-iniezioni e genitori di pazienti più piccoli, ha rilevato che l'affidabilità, la facilità d'uso, la mancanza di dolore durante l'iniezione, la sicurezza d'uso, la facilità di conservazione e il numero di passaggi necessari per la somministrazione (prima dell'uso e dopo) sono stati considerati le cinque caratteristiche più apprezzate in un dispositivo di somministrazione di r-hGH.³⁵

La presenza di un ago, il rumore durante l'utilizzo e la difficoltà d'uso sono stati i motivi più comunemente citati come ragioni della mancata scelta di un dispositivo.³²

Un altro studio ha riportato che ridurre le dimensioni del dispositivo ed eliminare il rumore associato all'iniezione sono fattori che possono fare aumentare l'accettabilità da parte del paziente anche più dello sviluppo di dispositivi privi di ago (Ahmed et al. 2008). Il dispositivo Easypod™ è progettato per includere tutti questi fattori di preferenza, differenziandosi così dagli altri dispositivi di somministrazione di r-hGH disponibili.

Uno studio non-interventistico, randomizzato, in aperto, crossover (n=59) ha confrontato il tempo di iniezione e l'intuitività di un dispositivo per l'iniezione pre-riempito (Norditropin® FlexPro®, Novo Nordisk, Danimarca) con altri due dispositivi di iniezione tra quelli disponibili in commercio (Easypod™ e Genotropin Pen®, Pfizer Inc, US) in bambini trattati con r-hGH assegnati ad un gruppo "intuitività" (senza istruzioni) o ad un gruppo che ha ricevuto istruzioni. In entrambi i gruppi il dispositivo

Easypod™ è risultato quello preferito per la caratteristica di conferma della somministrazione.³⁶

DIFFERENZE TRA SERVIZI CORRELATI

Le aziende farmaceutiche che commercializzano questi prodotti sul territorio nazionale mettono a disposizione dei fruitori dei servizi tra cui:

- » l'assistenza tecnica con eventuale intervento a domicilio e sostituzione device;
- » il supporto telefonico a distanza per più ore nella giornata;
- » la formazione del personale sanitario.

Una volta definito il punteggio complessivo da assegnare alla qualità (es. 70 su 100), si devono definire le parametrizzazioni da valutare, immediatamente dopo il peso da attribuire loro (es. al 10% dei punti alla numerosità di dosaggi, al 20% tipologia del sistema di somministrazione, al 10% numerosità di indicazioni, al 10% sistema di verifica dell'aderenza, al 50% servizi correlati).

Relativamente alla valutazione in gara dei dosaggi e del sistema di somministrazione, va tuttavia rammentato che, ai sensi della Legge di bilancio 2017, per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, si applicano le seguenti disposizioni: le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggi e via di somministrazione. L'ultimo passaggio è quello di definire i punteggi per ogni parametro, fino a concorrenza del massimo prefissato.

CONFRONTI COMPETITIVI PER LA SOMATROPINA DA PARTE DELLE REGIONI

Ad oggi nessuna SA è intervenuta mediante apposito

capitolato speciale con l'introduzione di un differenziale di carattere intrinseco (cioè sul principio attivo) ma limitandosi a quello di tipo estrinseco (dispositivi medici e servizi correlati). Le differenze che le SA hanno valutato e quindi ritenuto di interesse sono costituite da dosaggi, forme farmaceutiche, sistemi di somministrazione e servizi correlati.

È noto che i prezzi massimi dei prodotti sono determinati da AIFA in sede di contrattazione centralizzata con le aziende produttrici e sono pubblicati sulle rispettive Determine. Di norma il prezzo massimo pagabile dal Servizio Sanitario Regionale corrisponde al cosiddetto prezzo ex factory, al quale l'azienda farmaceutica può praticare ulteriori sconti in sede di offerta in gare ad evidenza pubblica su bandi emessi da Regioni e/o aziende sanitarie.

L'adesione delle Regioni alle indicazioni contenute nella Direttiva europea sugli appalti³⁷ e nel conseguente Codice degli Appalti di recepimento della direttiva stessa nel diritto italiano (DM 50/2016), con particolare riferimento alla adozione del criterio di aggiudicazione basato sulla valutazione qualità – prezzo, è in via di progressiva applicazione.

Sulla base di quanto riscontrato dalla ricognizione effettuata, è emerso nelle 21 Regioni e Province autonome il criterio di aggiudicazione è stato del prezzo più basso con lotti generalmente semplici e distinti per ogni prodotto presente sul mercato. In passato sono state anche effettuate procedure negoziate ex art. 57 comma 2, lettera b) del d.lgs. n. 163/2006 e s.m.i, per prodotti non aggiudicarsi di gara e si può immaginare che tali procedure verranno ancora attivate per motivazioni da mettersi in relazione alla continuità terapeutica.

La rappresentazione tipica di quanto predisposto e attivato in precedenza dalle Regioni è ancora costituita dalla gara Consip che, come è possibile verificare dalla Tabella 10, prevede una serie di lotti semplici che identificano ogni singolo prodotto per singolo dosaggio, via di somministrazione e forma farmaceutica.

Un recentissimo esempio è offerto dalla gara SORESA

del 2017, articolata in 5 lotti unici con l'aggiudicazione riportata in Tabella 11.

Più recentemente alcune Regioni, che hanno dovuto tener conto delle necessità di programmazione e di razionalizzazione della spesa, hanno predisposto raccomandazioni prescrittive e attivato confronti competitivi avanzati che comprendevano:

- » lotti unici;
- » accordi quadro.

Di seguito si riportano alcuni esempi: Veneto, Emilia Romagna, Toscana e Piemonte, che intervengono nel mercato specifico delle gare con l'applicazione di lotti unici che utilizzano il criterio di aggiudicazione prezzo/qualità o prezzo più basso e con accordi quadro.

REGIONE VENETO

Nella Regione Veneto la Commissione Regionale Somatropina si è espressa sul tema degli acquisti con un comunicato che ha impartito una serie di raccomandazioni e fissato degli indicatori che fanno esplicito riferimento a numero di pazienti trattati e a costo per milligrammo.

Pertanto, alla luce della ritenuta sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza dei medicinali contenenti somatropina, la Commissione Regionale ha ritenuto necessario privilegiare, in assenza di motivazioni clinicamente rilevanti legate alle specifiche indicazioni di registrazione, alla compliance del paziente, alla continuità terapeutica o alla tollerabilità ad uno specifico eccipiente/conservante, l'utilizzo di quei prodotti che presentano un prezzo unitario per mg inferiore a € 20, soprattutto in un'ottica di razionalizzazione della spesa farmaceutica e di rispetto dei nuovi tetti imposti a livello nazionale, come previsto dal DL n.95/2012 convertito, con modificazioni, nella Legge n.135/2012.

A tal fine si è ritenuto necessario che le Direzioni Sanitarie, in collaborazione con i Responsabili dei Centri autorizzati e i Responsabili delle Farmacie ospedaliere/ Servizi Farmaceutici territoriali, effettuassero periodici audit finalizzati al controllo dell'appropriatezza pre-

TABELLA 10

L'aggiudicazione dei lotti col prezzo più basso da parte di Consip S.p.A.

	Lotto	Principio attivo	Forma farmaceutica	Dosaggio		Lotto	Principio attivo	Forma farmaceutica	Dosaggio
1	4958	Somatropina	Fiale	0,2 mg	23	4980	Somatropina	Tubo fiale	0,8 mg
2	4959	Somatropina	Fiale	0,4 mg	24	4981	Somatropina	Tubo fiale	1 mg
3	4960	Somatropina	Fiale	0,6 mg	25	4982	Somatropina	Cartuccia	8 mg
4	4961	Somatropina	Fiale	0,8 mg	26	4983	Somatropina	Cartuccia	1,5 ml (3,3 mg/ml)
5	4962	Somatropina	Fiale	1 mg	27	4984	Somatropina	Tubo fiale	1,4 mg
6	4963	Somatropina	Fiale	1,2 mg	28	4985	Somatropina	Tubo fiale	1,6 mg
7	4964	Somatropina	Fiale	1,3 mg	29	4986	Somatropina	Tubo fiale	2 mg
8	4965	Somatropina	Fiale	1,4 mg	30	4987	Somatropina	Tubo fiale	12 mg
9	4966	Somatropina	Fiale	1,6 mg	31	4988	Somatropina	Cartuccia	1,5 ml (10 mg/ml)
10	4967	Somatropina	Fiale	1,8 mg	32	4989	Somatropina	Cartuccia	6 mg
11	4968	Somatropina	Fiale	10 mg	33	4990	Somatropina	Cartuccia	1,5 ml (6,7 mg/ml)
12	4969	Somatropina	Fiale	12 mg	34	4991	Somatropina	Cartuccia	12 mg
13	4970	Somatropina	Fiale	15 mg	35	4992	Somatropina	Tubo fiale	1,2 mg
14	4971	Somatropina	Fiale	2 mg	36	4993	Somatropina	Tubo fiale	1,8 mg
15	4972	Somatropina	Fiale	4 mg	37	4994	Somatropina	Tubo fiale	5,3 mg
16	4973	Somatropina	Fiale	5,3 mg	38	4995	Somatropina	Cartuccia	5 mg
17	4974	Somatropina	Fiale	6 mg	39	4996	Somatropina	Cartuccia	1,5 ml (6,666 mg/ml)
18	4975	Somatropina	Fiale	8 mg	40	4997	Somatropina	Cartuccia	2 ml (5 mg/ml)
19	4976	Somatropina	Fiale	5 mg	41	4998	Somatropina	Preparazione iniettabile	Tutti i dosaggi
20	4977	Somatropina	Tubo fiale	0,2 mg	42	4999	Somatropina	Cartuccia	24 mg
21	4978	Somatropina	Tubo fiale	0,4 mg	43	5000	Somatropina	Penna	12 mg
22	4979	Somatropina	Tubo fiale	0,6 mg	44	5001	Somatropina	Penna	5,3 mg

TABELLA 11

L'aggiudicazione di gara di SORESA per i prodotti a base di somatropina

Lotto	Qtà totale	Importo totale (€)	Ragione sociale operatore economico	Nome commerciale comprensivo di forma farmaceutica e dosaggio	Qtà a confezione	Prezzo al pubblico/ ex factory unitario - iva esclusa (€)	Prezzo offerto (€)	Importo totale aggiudicato (€)
1	70.000	1.365.000,00	Pfizer s.r.l.	GENOTROPIN GQ PTCC IT	1	284,87	19,499	1.364.930,00
2	65.000	1.267.500,00	Eli Lilly Italia S.p.A.	Humatrope*1 cart. 12mg+ 1sir	12	225,80	18,81667	1.223.083,55
3	86.000	1.677.000,00	Sandoz S.p.A.	Omnitrope surepal cart 5mg/1,5ml	5	76,71	14,57	1.253.020,00
4	55.000	1.072.500,00	IPSEN S.p.A.	NutropinAq 10 mg/2 ml cartuccia	1	29,73	17,08	939.400,00
5	80.000	1.560.000,00	Merck Serono S.p.A.	Saizen 8 mg click easy flac+cart	1	39,24	19,40	1.552.000,00

scritta e alla rilevazione dei seguenti indicatori:

» numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento;

» numero di pazienti che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento con prodotti che presentano un prezzo unitario per mg superiore a € 20.

Il confronto competitivo effettuato è stato attivato con gara indetta con una impostazione che ha tenuto conto dei suddetti indicatori.

REGIONE EMILIA ROMAGNA

L'Agenzia IntercentER ha attivato un accordo quadro (febbraio 2012 per 3 anni) al prezzo più basso con un prezzo a base d'asta prefissato. Per quanto riguarda la somatropina non accetta offerte che superino € 18,17 al milligrammo. Ai sensi dell'art. 59 commi 6 e 7, gli accordi quadro sono stati conclusi con tre operatori economici.

In particolare per la stipula dell'accordo con il fornitore che ha presentato:

- » la migliore offerta in gara spetta un quantitativo pari al 50% dell'importo totale della Fornitura (pari a circa 337.825 milligrammi);
- » la seconda migliore offerta in gara spetta un quantitativo pari al 35% dell'importo totale della Fornitura (pari a circa 236.477 milligrammi);
- » la terza migliore offerta in gara spetta un quantitativo pari al 15% dell'importo totale della Fornitura (pari a 101.347 milligrammi).

In considerazione dell'equivalenza relativa ai prodotti farmaceutici a base di somatropina, ogni ditta concorrente presenta un'unica offerta per tutte le specialità medicinali, in confezione monodose e multidose, a base di somatropina dalla stessa prodotte/commercializzate, in tutte le confezioni, forme farmaceutiche e dosaggi disponibili.

REGIONE TOSCANA

ESTAR Toscana ha pubblicato una gara per l'acquisto di prodotti a base di somatropina e immunoglobuline, prodotti già in uso nelle strutture pubbliche da diverso tempo e ad alto costo.³⁸

L'elemento di novità è costituito dalla tecnica che la Toscana ha deciso di utilizzare e le ricadute potenziali che

questa avrà. La nuova Direttiva Europea, recentemente tradotta in diritto interno dal nuovo codice degli appalti, considerando l'articolo 57 prevede che siano possibili "mini-competitions under a framework agreement", cioè piccole gare nell'ambito di un accordo quadro. Si evidenzia inoltre, che il prezzo a base d'asta non è stato scelto tra quelli più bassi ottenuti in altre gare. La ripartizione delle quote, che ricalca il modello adottato dall'accordo quadro dell'Emilia Romagna (50%, 35%, 15%), viene applicato in base alla graduatoria che risulta dalla comparazione dei punteggi derivanti dalla qualità valutata e dal prezzo offerto.

La qualità è stata declinata in base alla parametrizzazione che ha previsto la valutazione dei sistemi di supporto al prodotto (medical device) e dei servizi correlati. Avverso a questa gara è stato presentato ricorso da parte di un fornitore (Pfizer) conclusosi con un rigetto per inammissibilità (Sentenza TAR Toscana 1356/2016).

CRITICITÀ PER ACCORDI LIMITATI A TRE OPERATORI

Ai sensi di quanto previsto dall'art. 54, comma 4, lett. a) del d.lgs. n. 50/2016 l'ESTAR avrebbe dovuto stipulare un accordo quadro con tutti e sei gli operatori che commercializzano prodotti a base di somatropina e, quindi, indicare "le condizioni oggettive per determinare quale degli operatori economici parti dell'accordo quadro effettuerà la prestazione", tenendo conto altresì che "l'individuazione dell'operatore economico parte dell'accordo quadro che effettuerà la prestazione avviene sulla base di decisione motivata in relazione alle specifiche esigenze dell'amministrazione".

Al contrario, la scelta di limitare l'accordo a soli tre operatori e scegliere gli stessi in base al punteggio ottenuto in gara e non già in dipendenza del sistema di somministrazione offerto vanifica totalmente l'obiettivo che la scelta di concludere un accordo quadro plurifornitore dichiaratamente si prefigge, ossia quella di avere a disposizione più sistemi di somministrazione, per esigenze cliniche.

Si deve tener conto, peraltro, che non è obbligo di legge fare in modo che le modalità di acquisto debbano

garantire quote di mercato a tutti i fornitori. Inoltre la garanzia del rispetto della continuità terapeutica per specifici casi legati a indicazioni particolari o situazioni cliniche specifiche, lascia al clinico la più ampia libertà prescrittiva compatibilmente con l'esigenza dell'ente appaltante di gestire al meglio le risorse economiche pubbliche.

Risulta evidente che la tripartizione dà la possibilità agli operatori clinici di poter scegliere tra una parte dei diversi prodotti presenti sul mercato, potendo individuare i diversi dosaggi e le forme farmaceutiche disponibili, mentre con un solo lotto con un unico fornitore necessariamente i clinici sono tenuti a dover restringere la loro scelta su un numero ridotto di opzioni.

Se la stazione appaltante decidesse di utilizzare ai fini di una pluri-partizione di quote anche una valutazione di parametri nell'ambito del criterio di aggiudicazione basato sulla qualità-prezzo, si potrebbe avere una possibile ripartizione di questo tipo, che fa esplicito riferimento al primo accordo quadro sinora utilizzato per prodotti biotecnologici da parte di ESTAR - Regione Toscana.

La delibera di indizione prevede per il lotto n. 2 una articolazione come accordo quadro con più operatori ai sensi dell'art. 54 del d.lgs. n. 50/2016.

L'art. 7 del disciplinare, in particolare, prevede che l'ap-

palto sarà aggiudicato "a tre operatori economici":

- » per un quantitativo pari al 50% dell'importo totale della fornitura all'operatore economico che risulterà primo in graduatoria;
- » per un quantitativo pari al 35% dell'importo totale al secondo;
- » per un quantitativo pari al 15% dell'importo totale al terzo.

Tale scelta, inoltre, sarebbe dichiaratamente legata "alla possibilità di avere a disposizione più sistemi di somministrazione, per esigenze cliniche".

Nella Tabella 12 è presentata la conformità della documentazione richiesta e assegnazione dei fattori ponderali.

Nella Tabella 13 sono riportati i coefficienti assoluti e assegnazione di punteggi assoluti e definitivi da parte della Commissione.

Il risultato della valutazione della qualità e dei prezzi presentati nell'offerta economica sono presentati nella Tabella 14.

L'esito della valutazione mostra come al prodotto biosimilare di Sandoz sia stato attribuito il 50% del valore di quota oggetto di gara, a Eli Lilly e Merck Serono, rispettivamente il 15% e il 35%.

TABELLA 12

Conformità della documentazione richiesta e assegnazione dei fattori ponderali

Lotto n. 2 - Farmaci a base di somatropina tutti i dosaggi						
	Parametri (punti 30)	Fattori ponderali	Eli Lilly	Merck Serono	Sandoz	
A	Progetto di assistenza tecnica e formazione infermieristica ai pazienti	PA	10	non presenta documentazione	conforme alla richiesta	conforme alla richiesta
B	Disponibilità di cartucce pronte all'uso	PB	5	non disponibile	conforme alla richiesta	conforme alla richiesta
C	Fornitura di materiali consumabili (legati alla terapia) da consegnarsi direttamente ai pazienti con rendicontazione periodica ad ESTAR delle quantità complessive erogate	PC	10	non presenta documentazione	conforme alla richiesta	conforme alla richiesta
D	Servizio assistenza telefonica di almeno 8 ore nell'arco della giornata con rendicontazione periodica ad ESTAR del servizio complessivamente erogato (n. chiamate e data)	PD	5	non presenta documentazione	servizio offerto con venerdì inferiore alle 8 ore	

TABELLA 13

Coefficienti assoluti e assegnazione di punteggi assoluti e definitivi da parte della Commissione

	Lotto n. 2 - Farmaci a base di somatropina - tutti i dosaggi	Punti	Merck			Merck			Merck			
			Eli Lilly	Serono	Sandoz	Eli Lilly	Serono	Sandoz	Eli Lilly	Serono	Sandoz	
			Coefficienti assegnati dalla Commissione			Punteggi assoluti			Prima riparametrazione -Punteggi definitivi			
A	Progetto di assistenza tecnica e formazione infermieristica ai pazienti	PA	10	0	1	1	0	10	10	0	10	10
B	Disponibilità di cartucce pronte all'uso	PB	5	0	1	1	0	5	5	0	5	5
C	Fornitura di materiali consumabili (legati alla terapia) da consegnarsi direttamente ai pazienti con rendicontazione periodica ad Estar delle quantità complessive erogate	PC	10	0	1	1	0	10	10	0	10	10
D	Servizio assistenza telefonica di almeno 8 ore nell'arco della giornata con rendicontazione periodica ad ESTAR del servizio complessivamente erogato (n. chiamate e data delle stesse)	PD	5	0	0,8	1	0	4	5	0	4	5
							0	29	30	0	29	30

TABELLA 14

Risultato della valutazione della qualità e dei prezzi presentati nell'offerta economica

Lotto n. 2 - Farmaci a base di somatropina - tutti i dosaggi							
	Punteggio Max qualità	Punteggio offerto dai concorrenti	Punteggio prezzo	Totale punteggio prezzo/qualità	Prezzo più vantaggioso	Punteggio Max prezzo	Note
	30		70	100		70	
Eli Lilly*	0	17	56,66	81,66	14,49	70	Aggiudicato per il 15% come da disciplinare di gara
Merck Serono	29	17,5	57,96	86,96	14,49	70	Aggiudicato per il 35% come da disciplinare di gara
Sandoz	30	14,49	70	100	14,49	70	Aggiudicato per il 50% come da disciplinare di gara

Nota: * In base alla determinazione del Direttore di Area ESTAR n.106 del 24/01/2017, è stata attivata una modifica della graduatoria con slittamento di Eli Lilly al quarto posto a favore della ditta Ipsen, con lieve incremento di spesa.

CRITICITÀ DELLE PARAMETRAZIONI

È interessante notare che le risposte alle richieste di chiarimento pubblicate sul sito dell'ESTAR³⁸ sono in grado di meglio evidenziare la natura dei servizi correlati che possono essere forniti dalle aziende produttrici dei medicinali.

In particolare per quanto riguarda:

- » il parametro A, ESTAR precisa che il progetto che viene richiesto si intende come un servizio rivolto direttamente dalla Azienda aggiudicatrice vs i pazienti "somatropina" della Regione Toscana e deve essere presentato dalla ditta;
- » il parametro B, ESTAR precisa che i criteri elencati nella domanda sono solo alcuni dei criteri che verranno presi in considerazione.

TABELLA 15

L'aggiudicazione di gara di SORESA per i prodotti a base di somatropina

Lotto	Importo Presunto (€)	Base Asta	Quantità Totale in gara	Fornitore	Descrizione prodotto	Prezzo ex factory (€)	Q.tà Confezione	Q.tà U.M.	P. Ex Factory Unitario (€)
1a	8.824.949,71	14,57500	605.485	Sandoz S.p.A.	Omnitrope® surepal cart 5mg/1,5ml	76,71	1	5	15,34200
1b	8.824.949,71	14,57500	605.485	Sandoz S.p.A.	Omnitrope® surepal cart 10mg/1,5ml	145,76	1	10	14,57600
1c	8.824.949,71	14,57500	605.485	Sandoz S.p.A.	Omnitrope® surepal 15 mg/1,5 ml sol. iniett.	218,63	1	15	14,57533
1d	8.824.949,71	14,57500	605.485	Ferring S.p.A.	Zomacton® 4*1fl 4mg+1f3,5ml	103,79	1	1	103,79000
1e	8.824.949,71	14,57500	605.485	Merck Serono S.p.A.	Saizen® 8 mg click easy - flac polvere + cartuccia solvente inserito in 1 dispositivo per la ricostituzione	198,77	1	8	24,84625
1f	8.824.949,71	14,57500	605.485	Merck Serono S.p.A.	Saizen® 5,83 mg/ml cartuccia vetro da 6mg/1,03 ml soluzione	142,45	1	6	23,74167
1g	8.824.949,71	14,57500	605.485	Merck Serono S.p.A.	Saizen® 8 mg/ml cartuccia vetro da 12mg/1,50 ml soluzione	284,91	1	12	23,74250
1h	8.824.949,71	14,57500	605.485	Novo Nordisk S.p.A.	Norditropin® simplexx 15 mg - prep. iniett. 15mg/1,5m	350,45	1	15	23,36333

REGIONE PIEMONTE

La recente gara della SCR è stata predisposta con un solo lotto con offerta su base ponderale al mg e un prezzo a base d'asta di 14,575 (Tabella 15).

DISCUSSIONE

Si può affermare che i prodotti in commercio, pur avendo lo stesso principio attivo, differiscono per alcune caratteristiche che possono influenzare le scelte dei prescrittori e dei decisori tecnico-istituzionali. Tali differenze sono riscontrabili prevalentemente nei dosaggi, nei sistemi di somministrazione messi a disposizione a parte o forniti contestualmente al prodotto e nei servizi a corredo della fornitura.

Tali servizi possono essere di particolare utilità in corso di trattamento farmacologico trattandosi di intervenire in una situazione che rende particolarmente esposti gli utenti che si sottopongono a terapia, che necessità più

di una precauzione anche per la necessità di doversi esporre a ripetuti cicli di prodotti per ottenere il risultato.

Sinora la maggior parte delle stazioni appaltanti ha provveduto all'acquisto dei prodotti farmaceutici in commercio mediante o gare a lotti semplici distinti per prodotto o procedure negoziate, che corrispondono ad una acquisizione diretta del prodotto al di fuori di una gara ad evidenza pubblica, consentite dall'art. 57 comma 2, lettera b) del d.lgs. n. 163/2006 e s.m.i, per la fornitura di farmaci cosiddetti "in esclusiva".

L'alternativa più promettente è costituita da gare ad evidenza pubblica con lotti basati sulla valutazione del prezzo più basso o della qualità-prezzo o degli accordi-quadro, ad oggi non ancora estesi a tutte le Regioni per questi prodotti, che, però, corrispondono ad uno strumento avanzato che consente con gli stessi criteri (o solo prezzo o qualità/prezzo) la ripartizione di quote e costituiscono opzioni di sicuro interesse per consen-

tire alle strutture pubbliche di avere a disposizione più prodotti più convenienti ma con livelli tecnologici avanzati in grado di soddisfare le esigenze dei pazienti, quelle di sanità pubblica e, anche se non completamente, quelle delle imprese fornitrici.

È però importante che gli accordi quadro non siano utilizzati in modo improprio o in modo tale da impedire, limitare o falsare la concorrenza: diversamente, il loro impiego, anziché essere esteso, potrebbe addirittura diventare residuale come ad oggi è nel settore dei farmaci.

DISCLOSURES

This research was made possible by an educational grant from MerckSerono Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* .2007; (1): CD003887.
2. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4): CD004440.
3. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):230-240.
4. Werther G.A., Wang M., Cowell C.T. An auxology-based growth hormone program: update on the Australian experience. *J Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2003; 16 Suppl 3: 613-618.
5. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatalain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(428):72-75.
6. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5247-5253.
7. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2047-2054.
8. Sas TC, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4607.
9. Saizen®, Merck Serono S.p.A. Disponibile su: <http://www.saizenus.com/>; <http://www.clickserviceonline.it/home.php>. Ultimo accesso giu. 15, 2017.
10. Humatrope®, Eli Lilly S.p.A. Disponibile su: <https://www.humatrope.com/>, areapubblica.lillysalute.it/deficitgh/_assets/pdf/istruzioni_richiesta_aghi_humatropen_web.pdf. Ultimo accesso giu. 15, 2007.
11. Norditropin®, Novo Nordisk S.p.A. Disponibile su: <https://www.norditropin.com/>. Ultimo accesso giu.12, 2017.
12. Omnitrope®, Sandoz S.p.A. Disponibile su: <https://www.omnitrope.com/>. Ultimo accesso giu. 12, 2017.
13. Zomacton®, Ferring S.p.A. Disponibile su: <http://www.zomacton.com/>. Ultimo accesso giu.12, 2017.
14. Genotropin®, Pfizer S.r.l. Disponibile su: <http://www.genotropin.com/>. Ultimo accesso giu. 12, 2017.
15. Nutropin Aq®, Ipsen S.p.A. Disponibile su: <http://www.nutropin.com/>. Ultimo accesso giu.12, 2017.
16. AIFA. AIFA Position paper farmaci biosimilari. Disponibile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf. Ultimo accesso giu. 15, 2017.
17. EMA. Domande e risposte sulla revisione dei medicinali a base di somatotropina. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/somatropin_107/WC500119354.pdf. Ultimo accesso giu.15, 2017.
18. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. Disponibile su: http://www.iss.it/binary/rnoc/cont/15_31_web.pdf. Ultimo accesso giu.15, 2017.
19. Emilia Romagna salute. Moduli regionali di richiesta

- per il trattamento con somatropina. Disponibile su: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>. Ultimo accesso giu.15,2017.
20. DIRETTIVA 2014/24/UE DEL Parlamento Europeo e del Consiglio del 26 febbraio 2014. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 94/65 del 28.3.2014. Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014L0024&from=IT>. Ultimo accesso giu.15, 2017.
 21. Codice dei contratti pubblici. Decreto legislativo 18 aprile 2016, n.50. Disponibile su: https://www.codiceappalti.it/documenti/CodiceAppalti.it_Ultimo_aggiornamento.pdf. Ultimo accesso giu.15,2017.
 22. Delibera 21 settembre 2016 Linee guida n. 2 di attuazione del decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50, recanti «Offerta economicamente piu' vantaggiosa». (Delibera n. 1005). (16A07278) (GU Serie Generale n.238 del 11-10-2016) Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/10/11/16A07278/sg>. Ultimo accesso giu.15, 2017.
 23. Legge 11 dicembre 2016, n. 232. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. (16G00242). Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/12/21/16G00242/sg>. Ultimo accesso giu.15, 2017.
 24. Decreto Legislativo 19 aprile 2017, n. 56. Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50. (17G00078) (GU Serie Generale n.103 del 05-05-2017 - Suppl. Ordinario n. 22). Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2016/12/21/297/so/57/sg/pdf>. Ultimo accesso giu. 15, 2017.
 25. IntercentER. Istruzioni di gara - gara per la fornitura di medicinali per le aziende sanitarie della rer. Disponibile su: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:L1J0tF_aVfYJ:intercenter.regione.emilia-romagna.it/servizi-imprese/bandi-e-avvisi/bandi-sistemi-dinamici-di-acquisto/bando-semplificato-sda-medicinali-per-le-aziende-sanitarie-della-regione-emilia-romagna/istruzioni-di-gara/at_download/file/Istruzioni%2520gara%2520Farmaci%2520RER.pdf+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it&client=safari. Ultimo accesso giu.15, 2017.
 26. Bayol A, Bristow A, Charton E, Girard M, Jongen P. Somatropin and its variants: structural characterization and methods of analysis. *Pharmeuropa Bio*. 2004; (1):35-45.
 27. Hepner F, Czasar E, Roitinger E, Lubec G. Mass spectrometrical analysis of recombinant human growth hormone (Genotropin) reveals amino acid substitution in 2% of the expressed protein. *Proteome Sci*. 2005; 3:1-12.
 28. Hepner F, Czasar E, Roitinger E, Pollak A, Lubec G. Mass spectrometrical analysis of recombinant human growth hormone Norditropin reveals amino acid exchange at M14-V14 r-hGH. *Proteomics* 2006;6 (3):775-784.
 29. Lispi M, Datola A, Bierau H, Ceccarelli D, Crisci C, Minnari K, Mendola D, Regine A, Ciampolillo C, Rossi M, Giartosio CE, Pezzotti AR, Musto R, Jone C, Chiarelli F. Heterogeneity of commercial recombinant human growth hormone (r-hGH) preparations containing a thioether variant. *J Pharm Sci*. 2009; 98(12):4511-24.
 30. Pfutzner A. Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: A non-interventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of three delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32: 1918-1934.
 31. Wilson T, Rose S, Cohen P., Rogol A, Backeljauw P, Brown R, Hartmann K, Kemp S, Lawson M, Radvick S, Rosenthal S, Silverma L, Speiser P, Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug

- and Therapeutics Committee. *J Pediatrics*. 2003; 143(4):415-21.
32. Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature Biotechnology*. 2004; 22(11):1393-8.
33. Wickramasuriya BP, Casey A, Akhtar S, Zia R, Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ, Kirk JM. Factors determining patient choice of device for GH therapy. *Horm Res*. 2006; 65(1):18-22.
34. Ahmed SF, Smith WA, Blamires C. Facilitating and understanding the family's choice of injection device for growth hormone therapy by using conjoint analysis. *Arch. Dis. Child*. 2008; 93: 110-114.
35. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Ped Research*. 2005;57: 216-22.
36. Kirk J. Developments in growth hormone delivery. *Current Drug Therapy*. 2010; 5: 43-47.
37. Dumas H, Panayiotopoulos P, Parker D, Pongpairachana V. Understanding and meeting the needs of those using growth hormone injection devices. *BMC Endocrine Disorders*. 2006; 6:5.
38. ESTAR. Sistema telematico Acquisti Regione Toscana. Disponibile su: http://start.e.toscana.it/estar/pleiade/?pagina=lotti_det&idT=2666. Ultimo accesso giu. 15, 2017.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it