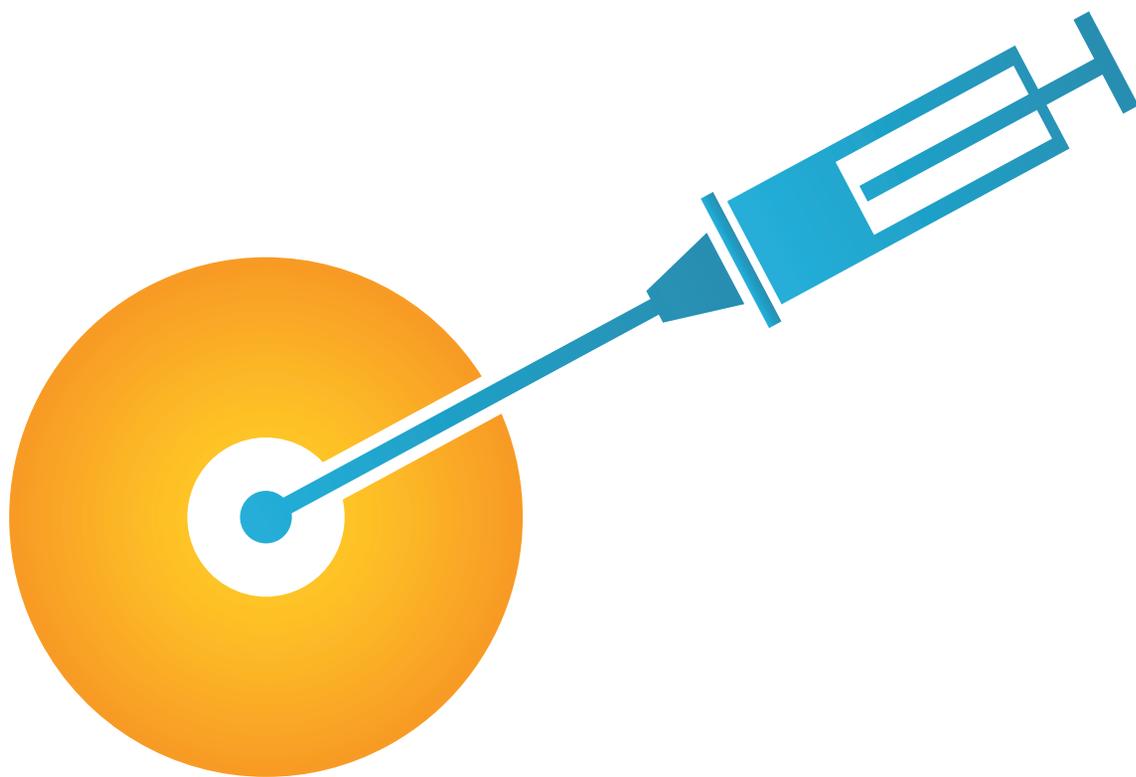


ANNO 2016 / SUPPLEMENTO 1

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

I prodotti biosimilari nel mercato delle gonadotropine



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. 2016

SUPPLEMENTO 1 / 2016 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.

I prodotti biosimilari nel mercato delle gonadotropine

ABSTRACT

After the recent launch in Italy of Ovaleap® and Bemfola®, (follitropin alfa, r-hFSH) two recombinant human follicle-stimulating hormone biosimilars, we analyze how market features and public policies try to regulate their entry, market prices, and penetration. Ovaleap® and Bemfola® are biosimilar products for a fertility treatment for anovulation, stimulation of follicular development and spermatogenesis, which has been approved by the European Medicines Agency (EMA) e by AIFA, the Italian Agency for Medicine.

They are biosimilar to Gonal-f® (follitropin alfa, r-hFSH) from Merck Serono. It has the same indication and comparable efficacy and safety profile. Ovaleap® is administered via a re-useable self-injection pen – the Ovaleap® Pen – which can hold three different cartridge sizes (300 IU, 450 IU and 900 IU) while Bemfola® is administered via a non re-usable self-injection pen and different sizes (75 IU, 150 IU, 225 IU, 300 IU, 450 IU).

These differences could be appreciated by contracting authorities together other elements as medical devices, supplies or services intended for use by natural persons.

The Italian regions have adopted legislative measures to encourage the use of biosimilars, particularly in naive patients, but none defined these patient before the treatment plan for assisted reproductive technologies, when, at the end of the controlled ovarian stimulation phase with injectable gonadotropins, a single injection of human chorionic gonadotropin may be used to promote final follicular maturation and to trigger ovulation.

Up to now in Italy for these products' negotiations and contracts on the basis of the best price-quality ratio, which is most suitable for comparing tenders for innovative solutions, were not yet used, but only on the basis of best price.

We consider the instrument of framework agreements has been widely used and is considered as an efficient procurement technique, particularly for these products characterized by at production system level differences, medical device of administration and related service.

KEYWORDS

Ovaleap, Bemfola, biosimilars, framework agreement

Farmacista Direttore
Enrica Maria Proli
Farmacia Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico
Umberto I - Roma

INTRODUZIONE

INQUADRAMENTO SINTETICO DELLA PROBLEMATICA DELL'INFERTILITÀ

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa il 15% delle coppie è affetto da problemi di fertilità. Le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) si sono rivelate efficaci nel trattamento di molte forme di infertilità.⁽¹⁾

La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) si avvale di tecniche di base o I livello, semplici e poco invasive e di tecniche avanzate o di II e III livello, complesse e più invasive.

Inseminazione artificiale

Per inseminazione artificiale la maggior parte delle volte si intende la inseminazione intrauterina, cioè una tecnica di procreazione medicalmente assistita nella quale vi è l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina (IU). In questo tipo di inseminazione è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale.

Fecondazione in Vitro e Trasferimento dell'embrione (FIVET)

È una tecnica di PMA in cui i gameti (ovocita per la donna e spermatozoo per l'uomo) si incontrano all'esterno del corpo della donna e dopo la fecondazione e la produzione di uno o più embrioni questi vengono trasferiti nell'utero.

Microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)

Questa metodica si utilizza insieme alla FIVET, ed anche in questo caso l'incontro dei gameti avviene all'esterno del corpo della donna. Consiste in una diversa modalità di fecondazione dell'ocita che avviene con l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma per poi, dopo l'avvenuta fecondazione, procedere al trasferimento degli embrioni nell'utero.

La legge 40/2004 e le Linee Guida

La Legge n.40 del 19.02.2004 ha dettato norme in materia di PMA, chiamando il Ministero della Salute e le Regioni

ad alcuni adempimenti necessari alla sua applicazione.

Sono state inoltre emanate nuove Linee Guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (G.U. Serie Generale n. 161 del 14 luglio 2015).

AIFA Concept paper "Approccio farmacologico all'infertilità di coppia-Le gonadotropine"

L'Agenzia Italiana del Farmaco pubblica insieme alla Società Italiana di Endocrinologia un Concept Paper sull'Approccio farmacologico all'infertilità di coppia con particolare focus sulle Gonadotropine.

L'AIFA, pur non entrando nel merito dei trattamenti non farmacologici, che esulano dalle competenze dell'Agenzia, riconosce l'elevato impatto sociale di tale condizione della coppia e ritiene pertanto indispensabile, con il documento, approfondire i vari aspetti connessi alle opzioni terapeutiche disponibili nel nostro Paese.⁽²⁾

La Nota AIFA

La nota AIFA 74 prevede la rimborsabilità dei farmaci nel trattamento dell'infertilità femminile fino ai 45 anni di età, con valori di FSH al terzo giorno del ciclo non superiori a 30 mUI/ml, e nel trattamento dell'infertilità maschile in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8mUI/ml.

I prodotti a base di follitropina alfa

Nell'ambito delle gonadotropine (ATC IV livello: G03GA) sono compresi diversi principi attivi, che svolgono attività per indicazioni simili tra loro.

Il principio attivo follitropina alfa è usato per il trattamento dei seguenti gruppi di individui:

- » donne che non sono in grado di ovulare e che non rispondono al trattamento con clomifene citrato (un altro medicinale che stimola le ovaie a produrre ovuli);
- » donne che saranno sottoposte a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro; la follitropina alfa è somministrata per stimolare le ovaie a produrre più di un ovulo per volta;

- » donne con grave insufficienza (livelli molto bassi) dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH); la follitropina alfa viene somministrata insieme a un medicinale contenente LH per stimolare gli ovuli a maturare nelle ovaie;
- » uomini con ipogonadismo ipogonadotropo (una rara malattia caratterizzata da deficit ormonale), la follitropina alfa viene usata insieme alla gonadotropina corionica umana (hCG) per stimolare la produzione di sperma.

I prodotti in commercio

In commercio esistono da anni diversi prodotti usati a supporto delle tecniche di fecondazione assistita: prodotti a base urofollitropina umana altamente purificata, chiamata anche ormone follicolo-stimolante o FSH, estratta dall'urina di donne in menopausa (Fostimon®) e prodotti a base di follitropina alfa da DNA ricombinante.

Tra questi prodotti Gonal-f® è stato il primo prodotto bio-originatore, cioè il "medicinale di riferimento" sotto il profilo regolatorio, che è stato autorizzato nell'Unione Europea (UE) e che è poi stato commercializzato da MerckSerono anche in Italia. Alla scadenza del brevetto, due aziende hanno deciso di porre in commercio i prodotti biosimilari:

- » Benfola® da parte di Finox Biotech AG (oggi Gedeon Richter Plc. con sede in Ungheria)
- » Ovaleap® da parte di Teva Biotech GmbH e commercializzata da Teva Italia.

Per poter ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alle linee guida per lo sviluppo non clinico e clinico di prodotti medicinali simili contenenti rFSH (EMA/CHMP/BMWP/671292/2010 3), lo sviluppo clinico dei biosimilari ha richiesto la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica rispetto a Gonal-f®. L'equivalenza terapeutica, l'efficacia e la sicurezza di Ovaleap® sono state valutate rispetto a Gonal-f® in una serie completa di sperimentazioni cliniche senza le quali tale autorizzazione non avrebbe potuto essere conces-

sa: pertanto, i biosimilari sono considerati equivalenti terapeuticamente, efficaci e sicuri.

Gli obiettivi terapeutici

L'obiettivo (ed indicazione) principale dell'assunzione di questi prodotti nella donna adulta è di favorire l'ovulazione quando essa non avviene e, a tal fine, il farmaco si somministra per un periodo solitamente compreso tra 7 e 14 giorni ma che in qualche caso può anche raddoppiare (4-5 settimane).

Il farmaco viene anche usato per ottenere ovulazioni multiple e, in tal caso, la durata del trattamento è diverso, andando da un minimo di 5 ad un massimo di 20 giorni. La durata viene decisa sulla scorta della concentrazione di ormoni estrogeni e progestinici e della valutazione ecografica.

La Procreazione Medico-Assistita (PMA) ha coinvolto nel 2013 un totale di 145.086 persone, cioè 72.543 coppie. Si tratta di circa lo 0,25% della popolazione italiana.

Nelle donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fecondazione in vitro o altre ART (Assisted Reproductive Technology), il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di follitropina alfa al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 UI fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di follitropina alfa.

Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la go-

nadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di follitropina alfa circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Per esempio dopo 2 settimane di trattamento con l'agonista, somministrare 150-225 UI di follitropina alfa per i primi 7 giorni. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella IVF (*In Vitro Fertilisation*) indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

OBIETTIVI

- » 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, cosa si intende per paziente naïve.
- » Un ulteriore obiettivo è quello di individuare i riferimenti normativi e/o regolamentari presenti a livello nazionale o regionale che intervengano sulla tematica della fecondazione assistita e del suo trattamento farmacologico.
- » Infine questo lavoro si propone di confrontare i prodotti biosimilari commercializzati in Italia alla scadenza del brevetto del bio-originatore e mettere in luce le eventuali differenze e di verificare l'applicabilità dell'indicazione del nuovo Codice degli Appalti di privilegiare il criterio di aggiudicazione basato sulla valutazione qualità/prezzo ai prodotti a base di gonadotropina alfa.

METODI

Sono stati consultati i Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP), i foglietti illustrativi disponibili e le determine di AIFA comparse sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

In particolare è stata consultata la documentazione reperibile sui siti web:

- » per Bemfola®: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002615/WC500166818.pdf
- » per Ovaleap®: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002608/WC500152906.pdf
- » per Gonal-f®: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf

Sono stati inoltre consultati gli EPAR (European Public Assessment Report) prodotti da EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) relativi agli stessi prodotti.

È consultata la position paper di AIFA del 28.5.2013 sul tema dei farmaci biosimilari. (4)

Sono stati consultati i siti delle società scientifiche seguenti:

- » S.I.F.E.S. e M.R. - Società Italiana Fertilità e Sterilità e Medicina della Riproduzione (<http://sifes.it>)
- » A.G.U.I. - Associazione Ginecologi Universitari Italiani (<http://aguionline.it>)
- » C.E.C.O.S. ITALIA - Centri Studio Conservazione Ovociti e Sperma Umani (<http://www.cecos.it>)
- » C.I.C. - Collegio Italiano dei Chirurghi (<http://www.collegiochirurghi.it>)
- » S.I.A. - Società Italiana Andrologia (<http://www.andrologiaitaliana.it>)
- » S.I.d.R. - Società Italiana della Riproduzione (<http://www.sidr.it/cms/view.html>)
- » S.I.E.R.R. - Società Italiana di Embriologia Riproduzione e Ricerca (<http://www.sierr.it>)
- » S.I.F.R. - Società Italiana di Fisiopatologia della Riproduzione
- » S.I.O.S. - Società Italiana Ospedaliera Sterilità (<http://www.siosteril.it>)

e quelli di altre associazioni scientifiche:

- » Agico - Associazione Ginecologi Consultoriali (www.agico.it)
- » Aiug - Associazione Italiana di Urologia Ginecologia e del Pavimento Pelvico (www.aiug.it)
- » Segi - Società Italiana di Endoscopia Ginecologia Italiana (www.segionline.it)
- » Sia - Società Italiana di Andrologia (www.andrologiaitaliana.it)
- » Siams - Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (www.andrologiamedica.it)
- » Sie - Società Italiana di Endocrinologia (www.societaitalianadiendocrinologia.it)
- » SIU - Società Italiana di Urologia (www.siu.it)
- » Sicpcv - Società Italiana di Colposcopia e Patologie Cervico Vaginali (www.colposcopiaitaliana.it)
- » Sidr - Società Italiana della Riproduzione (www.sidr.it)
- » Sifes - Società Italiana di Fertilità e Sterilità (www.sifes.it)
- » Sigia - Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (www.sigia.it)
- » Sigo - Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia (www.sigo.it)
- » Simp (Società Italiana di Medicina Perinatale (www.simponline.it)
- » Sipgo (Società Italiana per la Psicosomatica in Ginecologia e Ostetricia (www.sipgo.org)
- » Sippo (Società Italiana di Psicoprofilassi Ostetrica) (www.sippo.it)

RISULTATI

DEFINIZIONE DI PAZIENTI NAÏVE

È presente un riferimento di carattere regolatorio sulla definizione di pazienti naïve da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco in vigore dal 28.5.2016, che intende quei

pazienti che “che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo”. Tale definizione è contenuta all'interno della position paper di AIFA sui farmaci biosimilari, che “non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naïve”.

Non sono state reperite specifiche indicazioni a carattere normativo o regolamentare a proposito di pazienti in trattamento per la procreazione medicalmente assistita.

Si può, pertanto, ragionevolmente ritenere che al fine della sua corretta definizione possa essere utilizzato l'elemento di discrezionalità costituito dal giudizio del medico che ha in cura la o il paziente che fa uso di prodotti indicati per tale indicazione, con particolare riferimento al tempo intercorrente tra un ciclo di terapia e quello successivo.

Tale tempo dovrebbe essere messo in relazione al completo wash out del prodotto dall'organismo e dal ripristino della normale attività fisiologica del ciclo di produzione ormonale che, come è noto, viene alterato dalla somministrazione di tali prodotti a base di gonadotropine.

REGOLAMENTAZIONE REGIONALE SULLA FECONDAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

La Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome con Documento 14/109/CR02/C7SAN ha peraltro pubblicato il 4 settembre 2014 un documento sulle problematiche relative alla Fecondazione Eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale Nr. 162/2014 al fine di rendere omogeneo a livello nazionale l'accesso alle procedure eterologhe, ha concordato identici indirizzi operativi per le Regioni e le Province Autonome, che sono poi stati recepiti con delibera di giunta regionale o con specifico provvedimento regionale. La Conferenza non è entrata nel merito dell'impiego dei prodotti farmaceutici. (5)

Sono, quindi, presenti in diverse Regioni specifiche regolamentazioni dei trattamenti per la fecondazione medicalmente assistita. Tra questi, quello che ha bene inquadrato tutti i trattamenti farmacologici e che risulta essere entrato nel merito delle differenze di ordine qualitativo con precisi riferimenti utili alle fasi successive di approvvigionamento di tali prodotti per le strutture pubbliche è la Regione Veneto, che può essere ragionevolmente assunta come paradigmatica e di riferimento.

Regione Veneto

La Regione Veneto ha emesso recentemente con apposito Decreto del maggio 2016 ⁽⁶⁾ l'aggiornamento delle Linee Guida per l'attività inerente la procreazione assistita già in precedenza definite dalla DGR n.822 del 14.06.2011 "Disposizioni in materia di attività di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)" con la quale la Regione Veneto ha garantito l'erogazione delle prestazioni di PMA di tipo omologo con oneri a carico del SSR alle donne fino ai 50 anni ed agli uomini fino ai 65 anni per un numero massimo di 4 cicli come trattamento di I livello nei limiti di dosaggio previsti dalla nota AIFA 74 e 3 cicli come trattamento di II livello nei limiti di dosaggio previsti dalla nota AIFA 74, e dalla DGR n. 1654 del 9.9.2014 relativa al recepimento del "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale nr. 162/2014" concordato in sede di Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome nella seduta del 4.9.2014 al fine di rendere omogeneo a livello nazionale l'accesso alle procedure eterologhe e dalla successiva DGR n. 1904 del 23.12.2015, che dispone l'accesso alle tecniche di PMA eterologa con oneri a carico del SSR per le donne sino ai 50 anni.

In questo aggiornamento nell'allegato A vengono tra l'altro definiti:

- » l'innalzamento con prestazione extra L.E.A. a 50 anni per le donne e a 65 anni per gli uomini della gratuità per esami e per prestazioni specialistiche con prodotti previsti dalla Nota AIFA 74;
- » il numero massimo di cicli di trattamento pari a 7, di

cui 4 di I livello e 3 di II livello; nel primo livello è previsto il consumo di gonadotropine a basso dosaggio, nel secondo anche ad alto dosaggio. Vengono considerati anche gli interventi di trattamento avvenuti al di fuori del Veneto in strutture sanitarie di altre Regioni;

- » l'assenza di differenze tra il trattamento con differenze statisticamente significative tra le gonadotropine umane e quelle ricombinanti in termini di tasso di nati vivi, tasso di gravidanze avanzate, percentuale di gravidanze per ciclo di trattamento in base alla letteratura consultata ⁽⁷⁾;
- » l'assenza, secondo le evidenze disponibili, di differenze clinicamente significative di efficacia e sicurezza tra le gonadotropine ricombinanti e quelle umane con evidenza definita di: Livello della prova: I - Forza della raccomandazione: B;
- » i criteri di scelta tra i differenti prodotti che, non essendoci differenze clinicamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra gonadotropine ricombinanti e umane, vengono così declinati
 - » compliance della paziente
 - » costo dei farmaci (con riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 riportate nell'Allegato al Decreto), considerando anche
 - » possibili sprechi derivanti dai diversi trattamenti.

Tali criteri sono supportati da considerazioni che costituiscono elementi di utilità nell'ambito delle possibili scelte da parte delle stazioni appaltanti che per tale ragione vengono presentati nella Tabella 3.

PREZZI E COSTI

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 ulte-

TABELLA 1

Costi di una terapia standard di 9 giorni con gonadotropine per pazienti normo-responder

Principio Attivo (FSH/LH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica (€)	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die* (€)	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die* (€)	Formulazione
MENOTROPINA	75 UI	MEROPUR SC IM 10F 75UI	13,75	275,00	413,00	Rilascio normale
MENOTROPINA	600 UI	MEROPUR SC IM FL 600UI	110,00	330,00	440,00	Rilascio normale
MENOTROPINA	1.200 UI	MEROPUR SC IM FL1200UI	220,01	440,00	440,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA/ LUTROPINA	750 UI + 150 UI	PERGOVERIS SC 1 FL 150UI/75UI	79,80,00	718,00	963,00**	Rilascio normale

*costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

**costo calcolato come 9 Pergoveris SC 1 fl. 150UI/75UI + 9 Gonal F SC 1 fl. 75UI

Principio Attivo (FSH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica (€)	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die* (€)	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die* (€)	Formulazione
UROFOLLITROPINA	75 UI	FOSTI MON 1FL 75UI	11,84	213,00	320,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	150 UI	BEMFOLA SC PEN 150 UI/0,25ML+AG	38,58	347,00	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	225 UI	BEMFOLA SC PEN 225UI/0,375ML+A	57,15	-	514,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	BEMFOLA SC PEN 75UI/0,125ML+AG	20,15	363,00	544,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	GONAL F SC FL 75UI	27,18	489,00	734,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	450 UI	GONAL F SC 1PEN 450 UI/0,75ML	163,06	489,00	815,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	50 UI	PUREGON IM SC 5FL 50UV0,5ML	17,38	521,00	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	300 UI	PUREGON SC 1CART 300UI/0,36ML	108,70	544,00	761,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	300 UI	GONAL F SC 1PEN 300UI/0,5ML	108,70	544,00	761,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	600 UI	PUREGON SC 1CART 600 UI/0,72ML	217,42	652,00	870,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	900 UI	PUREGON SC 1CART 900 UI/1,08ML	326,12	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	900 UI	GONAL F SC 1PEN 900UI/1,5ML	326,12	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	1.050 UI	GONAL F (600UI) 1.050 UI/1,75ML	378,07	756,00	756,00	Rilascio normale
CORIFOLLITROPINA ALFA**	100 mcg	ELONVA SC 1SIR 100MCG 0,5ML	363,62	472,00	-	Depot
CORIFOLLITROPINA ALFA***	150 mcg	ELONVA SC 1SIR 150MCG 0,5ML	484,80	-	659,00	Depot

* costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

** dose unica da 100 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 150 UI/die per 2 giorni (Puregon SC 1 cart. 300 UI/ml)

***dose unica da 150 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 225 UI/die per 2 giorni (Puregon IM 5 fl. 50UI)

Sono stati considerati i prezzi da gara, iva inclusa. Per i farmaci non presenti in gara regionale sono stati inseriti i prezzi ex factory al netto degli sconti applicati, iva inclusa. (Data aggiornamento: gennaio 2016)

TABELLA 2

Costi di una terapia standard di 12 giorni con gonadotropine per pazienti normo-responder

Principio Attivo (FSH/LH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica (€)	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die* (€)	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die* (€)	Formulazione
MENOTROPINA	600 UI	MEROPUR SC IM FL 600UI	110,00	330,00	550,00	Rilascio normale
MENOTROPINA	75 UI	MEROPUR SC IM 10F 75UI	13,75	413,00	550,00	Rilascio normale
MENOTROPINA	1.200 UI	MEROPUR SC IM FL1200UI	220,01	440,00	660,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA/ LUTROPINA	75 UI+150UI	PERGOVERIS SC 1FL 150UI/75UI	79,80	958,00	1284,00**	Rilascio normale

*costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

**costo calcolato come 12 Pergoveris SC 1 fl. 150UI/75UI + 12 Gonal F SC 1 fl. 75UI

Principio Attivo (FSH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica (€)	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die* (€)	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die* (€)	Formulazione
UROFOLLITROPINA	75UI	FOSTIMON 1FL 75UI	11,84	284,00	426,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	150 UI	BEMFOLA SC PEN 150 UI/0,25ML+AG	38,58	463,00	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	225 UI	BEMFOLA SC PEN 225UI/0,375ML+A	57,15	-	686,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	BEMFOLA SC PEN 75UI/0,125ML+AG	20,15	484,00	725,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	300 UI	PUREGON SC 1CART 300UI/0,36ML	108,70	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	900 UI	PUREGON SC 1CART 900UI/1,08ML	326,12	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	450 UI	GONAL F SC 1 PEN 450UI/0,75ML	163,06	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	900 UI	GONAL F SC 1 PEN 900UI/1,5ML	326,12	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	300 UI	GONAL F SC 1 PEN 300UI/0,5Ml	108,70	652,00	978,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	GONAL F SC FL 75 UI	27,18	652,00	979,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	600 UI	PUREGON SC 1CART 600UI/0,72ML	217,42	652,00	1.087,00	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	50 UI	PUREGON IM SC 5FL 50UI/0,5ML	17,38	695,00	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	1.050 UI	GONAL F 600UI/1.050UI, 75ML	378,07	756,00	1.134,00	Rilascio normale
CORIFOLLITROPINA ALFA**	100 mcg	ELONVA SC 1SIR 100MCG 0,5ML	363,62	624,00	-	Depot
CORIFOLLITROPINA ALFA***	150 mcg	ELONVA SC 1SIR 150MCG 0,5ML	484,80	-	920,00	Depot

*costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

**dose unica da 100 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 150 UI/die per 5 giorni (Puregon IM 5 fl. 50UI)

***dose unica da 150 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 225 UI/die per 5 giorni (Puregon SC 1 cart. 600 UI/ml)

Sono stati considerati i prezzi da gara, iva inclusa. Per i farmaci non presenti in gara regionale sono stati inseriti i prezzi ex factory al netto degli sconti applicati, iva inclusa. (Data aggiornamento: gennaio 2016)

TABELLA 3

Declinazione dei criteri di scelta tra prodotti a base di gonadotropine per definirne la preferenzialità

Via di somministrazione	Nei cicli di II livello, le formulazioni depot hanno il vantaggio di dovere eseguire un'unica iniezione sottocutanea settimanale anziché le sette giornaliere.
Forme farmaceutiche	Anche le formulazioni in penna e quelle multidose risultano essere molto più pratiche rispetto a quelle che necessitano di essere allestite per la somministrazione.
Sprego	Relativamente alla minimizzazione degli sprechi , di norma si dovrebbe ricorrere alle gonadotropine di derivazione umana nel I livello, quando si devono utilizzare schemi di terapia standard per ottenere un unico ovocita.
Dosaggi in sottopopolazioni selezionate	Nei rari casi di pazienti " hyperresponders " che necessitano di dosaggi più bassi, l'utilizzo del ricombinante, del quale esiste la confezione in "penna" , permette di somministrare il giusto quantitativo di farmaco evitando gli sprechi.
Prezzo	La recente commercializzazione dei farmaci biosimilari ad un prezzo vantaggioso rispetto alle gonadotropine ricombinanti rappresenta un'opportunità per garantire l'accesso ai farmaci biologici a coloro che ne necessitano contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità economica del Servizio Sanitario.

riori 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 appalti (8) 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 valutazione e conseguente applicazione.

Sulla base di quanto 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. Solo più recentemente in alcune realtà e segnatamente il Piemonte (Tabella 4) sono state effettuate gare con lotto "unico" ma sempre al prezzo più basso.

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 aggiudicatari di gara e si può immaginare che tali procedure verranno ancora attivate per motivazioni da mettersi in relazione alla continuità terapeutica.

PARAMETRAZIONI DI TIPO QUALITATIVO

In base a quanto definito nelle linee di indirizzo della Regione Veneto è possibile introdurre alcune parametrizzazioni che fanno riferimento a differenze evidenziabili tra i diversi prodotti commercializzati per:

- » forme farmaceutiche
- » vie di somministrazione
- » numero di dosaggi
- » allestimento da effettuare per la somministrazione vs. pre-riempimento

a questi elementi si possono anche aggiungere:

- » l'accuratezza in relazione alla regolabilità incrementale della dose
- » leggibilità in relazione alle dimensioni del display
- » precisione del dosaggio

mentre per quanto attiene ai servizi correlati è possibile fare riferimento alle informazioni tratte dalle schede di prodotto messe a disposizione sui siti ufficiali delle aziende farmaceutiche produttrici:

- » supporti alla paziente a livello domiciliare con intervento di personale sanitario
- » numero verde
- » altro.

LE DIFFERENZE NEI DISPOSITIVI MEDICI PER LA SOMMINISTRAZIONE

Ovaleap®

"La penna di Ovaleap® è fornita separatamente ed è un dispositivo riutilizzabile che offre accuratezza (grazie al

TABELLA 4

L'aggiudicazione dei lotti col prezzo più basso da parte di S.C.R. Piemonte

ATC	Descrizione	Forma Farmaceutica	Dosaggio	Importo Presunto (€)	Base Asta (€)	Quantità Ospedale	Quantità PHT	Quantità Totale in gara	MESI DURATA	Prezzo Offerto (€)	Aggiudicazione
G03GA08	CORIOGONADOTROPINA ALFA	PENNA/SIRINGA PRERIEMPITA	250mcg - 0,5ml	88.159,36	22,24	100	3.864	3.964	24	22,24	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (multidose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER + CART + AGHI	300 U.I.	30.436,56	98,82	100	208	308	24	74,79	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (multidose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER + CART + AGHI	450 U.I.	144.089,28	148,24	100	872	972	24	112,18	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (multidose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER + CART + AGHI	900 U.I.	3.500.717,76	296,47	174	11.634	11.808	24	224,37	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA	POLV. E SOLV. PER SOLUZIONE INIETTABILE + SIR	75 U.I.	45.162,57	24,706	100	1.728	1.828	24	24,706	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE	SOLUZIONE INIETTABILE + SIR PRERIEMPITA	1050 U.I./1,75 ml	5.738,72	23,14	200	48	248	24	343,70	Aggiudicato per unica azienda in grado di offrire
G03GA30	FOLLITROPINA ALFA/ LUTROPINA ALFA	POLV. E SOLV. PER SOLUZIONE INIETTABILE	150U.I./75U.I.	730.643,02	72,542	100	9.972	10.072	24	72,542	Aggiudicato per prezzo
G03GA07	LUTROPINA ALFA	POLV + SOLV FL	75 U.I.	232.202,52	17,19	100	13.408	13.508	24	17,19	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (monodose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER	450 U.I.	104.225,46	106,57	130	848	978	24	98,05	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (monodose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER	300 U.I.	25.052,52	71,99	100	248	348	24	66,23	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (monodose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER	225 U.I.	24.824,72	54,68	174	280	454	24	51,95	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA (monodose)	SOLUZ INIETT PENNA PRER	150 U.I.	37.426,74	36,91	174	840	1.014	24	35,07	Aggiudicato per prezzo
G03GA05	FOLLITROPINA ALFA	SOLUZ INIETT PENNA PRER	75 U.I.	34.183,6	18,7	100	1.728	1.828	24	18,32	Aggiudicato per prezzo

Fornitore	Codice prodotto	AIC	Descrizione prodotto	Fascia	Prezzo ex factory (€)	Q.ta Confezione	P. Ex Factory Unitario (€)	Sconto Ex Factory (€)	Valore Offerto Totale (€)	Note aggiudicazione - Offerta	Data email	Data Marca Temporale
Merck Serono SpA	F54G04A2	035188085	OVITRELLE 250 mcg penna preriempita 0,5 ml	A	22,24	1	22,24	0	88.159,36		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F1990402	032392336	GONAL-f 300 UI/0,5 ml penna	A	98,82	1	98,82	24,32	30.436,56		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F19D0403	032392348	GONAL-f 450 UI/0,75 ml penna	A	148,24	1	148,24	24,32	144.089,28		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F19B0402	032392351	GONAL-f 900 UI/1,5 ml penna	A	296,47	1	296,47	24,32	3.500.717,76		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F1970403	032392274	GONAL- f 75 UI (5,5 mcg) flac polv + siringa preriempita	A	247,06	10	24,706	0	45.162,568		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F19E0401	032392211	GONAL-f 1050 UI/1,75 ml flac polv + siringa preriempita	A	343,70	1	343,70	0	85.237,6	Prodotto in esclusiva	42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F7540402	038085039	PERGOVERIS 150 UI/75 UI 10 fl	A	725,42	10	72,542	0	730.643,024		42433,58869	42431,63664
Merck Serono SpA	F5150401	034951044/E	LUVERIS 75 UI Flaconcino	A	17,19	1	17,19	0	232.202,52		42433,58869	42431,63664
Finox Biotech Italy s.r.l. per conto di Finox Biotech AG	10000078	043364052/E	Bemfola 450 UI/0,75 ml soluz iniett. Penna Prer + Cart + Ago	A	106,58	1	106,58	8,00	95.892,9		42433,6426	42429,59116
Finox Biotech Italy s.r.l. per conto di Finox Biotech AG	10000077	043364049/E	Bemfola 300 UI/0,50 ml soluz iniett. Penna Prer + Cart + Ago	A	71,99	1	71,99	8,00	23.048,04		42433,6426	42429,59116
Finox Biotech Italy s.r.l. per conto di Finox Biotech AG	10000076	043364037/E	Bemfola 225 UI/0,375 ml soluz iniett. Penna Prer + Cart + Ago	A	54,68	1	54,68	4,99	23.585,3		42433,6426	42429,59116
Finox Biotech Italy s.r.l. per conto di Finox Biotech AG	10000075	043364025/E	Bemfola 150 UI/0,25 ml soluz iniett. Penna Prer + Cart + Ago	A	36,92	1	36,92	5,01	35.560,98		42433,6426	42429,59116
Finox Biotech Italy s.r.l. per conto di Finox Biotech AG	10000074	043364013/E	Bemfola 75 UI/0,125 ml soluz iniett. Penna Prer + Cart + Ago	A	18,70	1	18,70	2,03	33.488,96		42433,6426	42429,59116

basso dosaggio iniziale e alla regolazione incrementale della dose per limitare il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (SIO) e leggibilità (grazie al suo ampio display numerico di visualizzazione della dose di rFSH) migliorando così la precisione di dosaggio. Questa combinazione di qualità, fruibilità e precisione migliora probabilmente la soddisfazione della paziente durante l'auto-somministrazione del trattamento. La penna Ovaleap® pertanto offre alle donne un trattamento rassicurante contro l'infertilità, grazie alla propria efficacia e facilità d'uso. La penna riutilizzabile offre inoltre dei benefici per l'ambiente, grazie alla riduzione dei requisiti di produzione e smaltimento tipicamente associati ai prodotti monouso." (Fonte: Dossier P&R).

Gonal-f®

Gonal-f® è un prodotto che fa uso di penna multiuso che consente l'intervento della paziente nella scelta del dosaggio, nella sua regolazione, nella verifica della corretta impostazione grazie ad un display ottico, che consente una buona visibilità all'utente, nella possibilità di variazione.

Bemfola®

Bemfola® è un prodotto che fa uso di penne monouso, che, pertanto, devono essere smaltite al termine della somministrazione e non consentono un loro eventuale riutilizzo, anche in caso di parziale somministrazione del contenuto.

DIFFERENZE NEI DOSAGGI

Bemfola® è disponibile in 5 differenti dosaggi:

- » Bemfola® 75 UI/0,125 ml: ogni cartuccia contiene 75 UI (equivalenti a 5,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,125 ml di soluzione.
- » Bemfola® 150 UI/0,25 ml: ogni cartuccia contiene 150 UI (equivalenti a 11 microgrammi) di follitropina alfa in 0,25 ml di soluzione.
- » Bemfola® 225 UI/0,375 ml: ogni cartuccia contiene 225 UI (equivalenti a 16,5 microgrammi) di follitropina alfa in 0,375 ml di soluzione.

- » Bemfola® 300 UI/0,50 ml: ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,50 ml di soluzione.
- » Bemfola® 450 UI/0,75 ml: ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 ml di soluzione.

Ciascun mL della soluzione contiene 600 UI di follitropina alfa (equivalenti a 44 microgrammi).

Gli altri componenti sono polossamerone 188, saccarosio, metionina, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

Si fa notare che inizialmente la CTS aveva posto i prodotti con dosaggi da 150UI e da 225UI, differenti da quelli in commercio per Gonal-f®, ponendoli in classe c/RRL. A seguito della contestazione della azienda nei confronti di tale decisione di AIFA, le motivazioni successive, addotte dalla società relativamente alle necessità di partire con dosaggi più bassi o più nelle fasi iniziali del trattamento, sono state poi accolte dalla CTS: tali motivazioni sono da porre in relazione alla indisponibilità di prodotto multiuso a dosaggio differenziabile come nel prodotto originatore.

Ovaleap® è disponibile in 3 differenti dosaggi:

- » Ovaleap® 300 UI/0,5 mL: ogni cartuccia contiene 300 UI (equivalenti a 22 microgrammi) di follitropina alfa in 0,5 mL di soluzione.
- » Ovaleap® 450 UI/0,75 mL: ogni cartuccia contiene 450 UI (equivalenti a 33 microgrammi) di follitropina alfa in 0,75 mL di soluzione.
- » Ovaleap® 900 UI/1,5 mL: ogni cartuccia contiene 900 UI (equivalenti a 66 microgrammi) di follitropina alfa in 1,5 mL di soluzione.

Ogni mL della soluzione contiene 600 UI (equivalenti a 44 microgrammi) di follitropina alfa.

Gli altri componenti sono sodio diidrogeno fosfato diidrato, sodio idrossido (2 M) (per la regolazione del pH),

TABELLA 5

Differenze tra prodotti a base di follitropina alfa da DNA ricombinante

PRODOTTI	GONAL-F ⁽¹⁾	BEMFOLA ⁽²⁾	OVALEAP ⁽²⁾
AZIENDA PRODUTTRICE	MERCK SERONO	FINOX BIOTECH	TEVA
Dosaggi (UI)	Tipologia di forma farmaceutica		
75	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	n.d.
150	n.d.	Penna preriempita monodose	n.d.
225	n.d.	Penna preriempita monodose	n.d.
300	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
450	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
900	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	n.d.	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
1050	Flaconcino multidose polvere e solvente	n.d.	n.d.

⁽¹⁾ bio-originatore, ⁽²⁾ biosimilare

mannitolo, metionina, polisorbato 20, alcool benzilico, benzalconio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Gonal-f[®] è disponibile in sette differenti dosaggi.

Le differenze tra prodotti sulla base dell'esame dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti sono sinteticamente riportati nella Tabella 5.

STRUTTURA DI CAPITOLATO TECNICO

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 introdotte da alcuni autori e riprese anche da stazioni appaltanti regionali. (Tabella 6)

LOTTE DI GARA

Nel caso dei prodotti di tipo biotecnologico possono essere utilizzati i lotti "unici" ⁽¹⁰⁾ 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 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 come riportato nella Tabella 7.

I lotti che possono, al contrario, essere messi in competizione in un confronto concorrenziale sono mostrati nella Tabella 8.

In questo caso la competizione è ristretta per il dosaggio da 900 UI a due competitors: l'originatore e Ovaleap[®], mentre per i dosaggi da 300 UI e 450 UI la competizione è allargata a tutti e due i competitors di Gonal-f[®], Ovaleap[®] e Bemfola[®].

ACCORDO QUADRO

Nel caso in cui la stazione appaltante dovesse scegliere un accordo quadro la situazione potrebbe riguardare dunque questi due dosaggi comprendendo tutti e tre

TABELLA 6

Caratteristiche e regole di compilazione dei lotti

Le tipologie di lotto presenti in gara sono le seguenti: 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 modificata⁽⁹⁾
TABELLA 7

Lotti a base di follitropina alfa in esclusiva

	PRODOTTI	GONAL-F®	BEMFOLA®	OVALEAP®
LOTTI	AZIENDA PRODUTTRICE	MERCK SERONO	FINOX BIOTECH	TEVA
N°	Dosaggi (UI)	Tipologia di forma farmaceutica		
1	150	n.d.	Penna preriempita monodose	n.d.
2	225	n.d.	Penna preriempita monodose	n.d.
3	1050	Flaconcino multidose polvere e solvente	n.d.	n.d.

TABELLA 8

Lotti a base di follitropina alfa in concorrenza

	PRODOTTI	GONAL-F®	BEMFOLA®	OVALEAP®
LOTTI	AZIENDA PRODUTTRICE	MERCK SERONO	FINOX BIOTECH	TEVA
N°	Dosaggi (UI)	Tipologia di forma farmaceutica		
1	300	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
2	450	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
3	900	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	n.d.	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose

i fornitori, con l'accortezza di chiedere la disponibilità alla fornitura anche dei dosaggi non espressamente richiesti nel confronto competitivo diretto, a seguito della aggiudicazione.

I lotti che possono al contrario, essere messi in competizione in un confronto concorrenziale nell'ambito di un

accordo quadro sono mostrati nella Tabella 9.

CRITERI DI AGGIUDICAZIONE

L'aggiudicazione viene effettuata, per ciascun lotto, a favore dell'offerta economicamente più vantaggiosa ai sensi di quanto previsto all'art. 95 del D.Lgs 50/2016, in

TABELLA 9

Dosaggi concorrenziali nell'ambito di un accordo quadro

	PRODOTTI	GONAL-F®	BEMFOLA®	OVALEAP®
LOTTI	AZIENDA PRODUTTRICE	MERCK SERONO	FINOX BIOTECH	TEVA
N°	Dosaggi (UI)	Tipologia di forma farmaceutica		
1	300	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose
2	450	Soluzione iniettabile in penna multidose preriempita	Penna preriempita monodose	Soluzione iniettabile in cartuccia per penna multidose

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).

Comma 3

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

- » 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 euro.

Comma 4

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.

Comma 5

Può essere utilizzato il criterio del minor prezzo:

- » per i lavori di importo pari o inferiore a 1.000.000 di euro, 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.

IL CASO ESTAR TOSCANA PER LA SOMATROPINA

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 dell'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'appalto 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 10 è presentata la conformità della documentazione richiesta e assegnazione dei fattori ponderali.

Nella Tabella 11 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 è presentato nella Tabella 12.

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%.

CRITICITÀ DELLE PARAMETRAZIONI

È interessante notare che le risposte alle richieste di chiarimento pubblicate sul sito dell'ESTAR ⁽¹⁾ 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 dall'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.

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 sette 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".

Così facendo, in effetti, l'amministrazione avrebbe messo a disposizione dei clinici tutte le opzioni terapeutiche disponibili, demandando poi a questi il compito di decidere motivatamente, in relazione alle specifiche esigenze dell'amministrazione e dei pazienti, a quale operatore parte dell'accordo quadro richiedere la fornitura.

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.

Alla luce di quanto sopra, si ritiene che l'accordo quadro per la follitropina alfa potrebbe essere predisposto sul tre player presenti sul mercato senza sollevare eccezioni da parte dei tre fornitori presente sul mercato. (Figura 1)

Se al contrario la scelta venisse effettuata con una bipartizione del mercato, verrebbe escluso uno dei tre fornitori, che potrebbe decidere un ricorso la delibera di aggiudicazione. (Figura 2)

Si deve tener conto, peraltro, che non è obbligo di legge fare in modo che le modalità di acquisto debbano garantire le quote di mercato in essere prima di una gara. 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

TABELLA 10

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 dalla stesse)	PD	5	non presenta documentazione	servizio offerto con venerdì inferiore alle 8 ore	

TABELLA11

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

Lotto n. 2 - Farmaci a base di somatropina - tutti i dosaggi			Merck Eli Lilly			Merck Serono			Merck Sandoz			
	Punti		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 dalla stesse)	PD	5	0	0,8	1	0	4	5	0	4	5
							0	29	30	0	29	30

agli operatori clinici di poter scegliere tra tutti i diversi prodotti presenti sul mercato, potendo individuare i diversi dosaggi e le forme farmaceutiche disponibili, con la bipartizione necessariamente i clinici sono tenuti a dover restringere la loro scelta su un numero ridotto di opzioni.

DISCUSSIONE

Si può affermare che i prodotti in commercio Gonal-f®, Ovaleap®, Bemfola®, 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

TABELLA 12

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

Lotto n. 2 - Farmaci a base di somatropina - tutti i dosaggi							
		Punteggio offerto dai concorrenti	Punteggio prezzo	Totale punteggio prezzo/qualità	Prezzo più vantaggioso	Punteggio Max prezzo	Note
Punteggio max assegnato	30		70	100		70	
Eli Lilly	0	17	56,66	56,66	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

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 intervento per fecondazione medicalmente assistita, che necessità di più di una precauzione anche per la necessità talora di doversi esporre a ripetuti cicli di prodotti per ottenere il risultato fecondativo.

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 agli accordi-quadro, ad oggi non ancora formalmente adottati 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 consentire alle strutture pubbliche di avere a disposizione 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.

FIGURA 1

Esempio di tripartizione delle quote prescrittive



FIGURA 2

Esempio di bipartizione delle quote prescrittive



BIBLIOGRAFIA

- » Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita. Infertilità e tecniche di PMA. Sito web <http://www.iss.it/rpma/index.php?id=109&tipo=17>. Accesso del 19.10.2016
- » AIFA Concept Paper su Approccio farmacologico all'infertilità di coppia - le Gonadotropine. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/CP-GONADOTROPINE_AIFA.pdf Accesso del 19.10.2016
- » EMA. EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). 21 February 2013. Sito web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf accesso del 21.11.2016
- » AIFA. AIFA POSITION PAPER I FARMACI BIOSIMILARI. Sito web http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf accesso internet del 28.10.2016
- » CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME 14/109/CR02/C7SAN. DOCUMENTO SULLE PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA FECONDAZIONE ETEROLOGA A SEGUITO DELLA SENTENZA DELLACORTE COSTITUZIONALE NR. 162/201. Sito web <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ZvRosTfq3FwJ:www.regioni.it/download/news/362947/+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it> accesso del 16/10/2016
- » Regione Veneto. DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE DELL' AREA SANITÀ E SOCIALE n. 34 del 13 aprile 2016. Linee di indirizzo regionale per l'impiego delle gonadotropine nella procreazione medicalmente assistita. Bur n. 41 del 06 maggio 2016. Sito web internet: <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaglioDecreto.aspx?id=321243&highlight> accesso del 26.5.2016
- Letteratura citata nel Decreto Regione Veneto 34/2016
 - » Al-Inany HG et al. Are all human-derived follicle-stimulating hormone products the same? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect analyses, to determine whether Fostimon(®) is more efficient than Metrodin-HP(®). *Gynecol Endocrinol* 2012;28(2):94-101.
 - » Matorras R et al. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95(6):1937-42, 1942.e1-3.
 - » van Wely M et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD005354.
- » 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. Sito web: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014L0024&from=IT> accesso internet del 29.10.16
- » Intercenter. ISTRUZIONI DI GARA - GARA PER LA FORNITURA DI MEDICINALI PER LE AZIENDE SANITARIE DELLA RER 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. Accesso del 16.10.201
- » AGCM. AS819 - NUOVE DISPOSIZIONI IN MATERIA DI FARMACI BIOSIMILARI. Roma, 22 marzo 2011. Sito web http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:6_dwjly0bK8J:www.agcm.it/segnalazioni/segnalazioni-e-pareri/download/

C12563290035806C/E264E23C4FBC2356C125786A-0038AE9C.html%3Fa%3DAS819.pdf+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it&client=safari. Accesso del 29.10.2016

- » ESTAR: http://start.e.toscana.it/estar/pleiade/?pagina=trattativa_partecipa&idT=2666 accesso del 28.10.2016

Ulteriore letteratura consultata:

- » EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). 2011.
- » Connolly MP et al. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Hum Reprod Update*. 2010. 16 (6):603–13.
- » Martinez G et al. A comparison between follitropin alpha filled by mass and follitropin alpha filled by bio-assay in the same egg donors. *Reprod Biomed Online*. 2007. 14 (1):26–8.
- » Jan Rohde CDD, Frank Mueller, Yoshihiro Nishi, Toshihiko Yanase, Christoph Giese. Development of a New Cell-Based Assay for the Determination of FSH Activity. Available at: http://www.altex.ch/resources/089099_Rohde31.pdf Accessed:Nov 2014
- » Gertz B LA, Phase I study to establish bioequivalence of recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; XM17) to Gonal-f® (follitropin alfa) in downregulated healthy female subjects, in 10th Congress of the European Society of Gynecology. 2013: Brussels, Belgium.
- » Gertz B ST, Phase 3 study of efficacy, safety, and tolerability of XM17 (Ovaleap®) compared to Gonal-f® in women undergoing assisted reproductive technologies, in 10th Congress of the European Society of Gynecology. 2013: Brussels, Belgium.
- » Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reproduction Update*. 2004. 10 (6):453–67.
- » Chambers GM et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril*. 2009. 91 (6):2281–94.
- » Bemfola® EPAR - Product Information –Ema website- Last access 22/05/15



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

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