- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

Chiara Lamesta, Cataldo Procacci, Mariarosanna De Fina, Roberto Langella, Sophia Campbell Davies
Area Giovani 2016-2020

La problematica delle carenze di farmaci in Italia: esempi e modelli di gestione

Allo stato attuale, la lista ufficiale AIFA dei farmaci carenti conta ben 80 pagine per un totale di circa 1500 prodotti medicinali. La problematica delle carenze di farmaci sul territorio sta diventando nel tempo una questione globale complessa, capace di mettere a rischio la continuità di cura di un numero sempre crescente di pazienti e generare carichi gestionali aggiuntivi per gli operatori sanitari. Le cause alla base delle carenze sono multidimensionali e possono essere ricondotte a criticità legate con la complessa catena di approvvigionamento globale come una programmazione errata dell'azienda produttrice che non riesce a rifornire il mercato, problemi al sito produttivo, difficoltà di reperimento di una materia prima, oltre che a problematiche legate a questioni normative. Di conseguenza, risulta naturale l'insorgere di una crescente preoccupazione tra gli operatori sanitari sulle previsioni riguardo la disponibilità di medicinali sul territorio e a livello mondiale.
Con il termine "carenza" può essere indicata:
- una mancanza temporanea di farmaci dovuta, ad esempio, a problemi produttivi e/o distributivi (tali condizioni tendono generalmente ad esser risolte nel breve/medio termine);
- un'interruzione permanente della fornitura del farmaco a seguito, ad esempio, di un ritiro dal mercato da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione al commercio (Marketing Authorisation Holder, MAH).

In aggiunta alle canoniche carenze, si parla delle cosiddette "distorsioni distributive" legate al fenomeno dell'importazione parallela; tali fenomeni non hanno sempre una diffusione di tipo nazionale e possono riguardare anche soltanto alcune aree territoriali circoscritte.
Ad oggi, la gestione della grande mole di carenza di prodotti medicinali sul territorio, atta ad assicurare la continuità dell'offerta terapeutica sta di fatto impattando in modo significativo sull'attività lavorativa dei farmacisti ospedalieri che sempre più spesso si trovano a dover contrastare la carenza e trovare soluzioni alternative clinicamente efficaci ed economicamente sostenibili.

IMPATTI DELLE CARENZE DI FARMACI

Le carenze di farmaci possono incidere sui pazienti in diversi modi:
- Insuccesso del trattamento;
- Interruzioni del trattamento (omissione delle dosi di medicinale talvolta con conseguenze gravi);
- Sostituzione con alternative meno efficaci o più costose (che potrebbero essere non sempre rimborsate);
- Rischio di un aumento di reazioni avverse (ADR).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

Le Autorità europee competenti (in primis l'European Medicines Agency's (EMA) mirano a minimizzare l'impatto delle carenze di farmaci sui pazienti. Ciò avviene nelle seguenti modalità:

- Lavorare con le aziende farmaceutiche al fine di risolvere problemi di fabbricazione e distribuzione;
- Condividere informazioni con partner internazionali circa fonti alternative di approvvigionamento;
- Richiedere opinioni di pazienti e operatori sanitari riguardo l'impatto delle carenze di farmaci al fine di supportare i processi decisionali;
- Prendere misure per consentire l'utilizzo di medicinali o fornitori alternativi.

Alla luce di ciò, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato diverse strategie:

- Rilascio dell'autorizzazione all'importazione all'Azienda titolare dell'AIC del farmaco carente;
- Rilascio dell'autorizzazione (Nulla Osta) all'importazione per singola struttura sanitaria che ne faccia richiesta;
- Altri provvedimenti specifici (es. determinazioni, razionalizzazione d'uso per determinate categorie di pazienti, ecc.).

L'AIFA, tramite il proprio sito web, fornisce un elenco costantemente aggiornato dei farmaci temporaneamente carenti sul territorio nazionale fornendo indicazioni sulle specifiche del farmaco carente (nome commerciale del farmaco carente, principio attivo, forma farmaceutica, confezione e nominativo dell'Azienda titolare dell'AIC), nonché sull'esistenza o meno di un'alternativa terapeutica autorizzata sul territorio e informazioni circa la motivazione della carenza. Sebbene la lista preveda anche l'indicazione circa le tempistiche di ripresa della commercializzazione del farmaco, nonostante sia stata implementata una procedura *ad hoc,* in diversi casi non vengono fornite previsioni specifiche sull'effettiva durata della carenza.

CAUSE DELLE CARENZE DI FARMACI

L'irreperibilità sul mercato nazionale di farmaci può essere determinata da diversi fattori, tra i quali:

1. problematiche legate alla produzione (es. difficoltà nel reperire la materia prima);
2. provvedimenti a carattere regolatorio;
3. inatteso incremento delle richieste di un determinato prodotto medicinale (es. domanda inaspettata ad esempio improvvisi focolai virali o disastri naturali);
4. emergenze sanitarie nei paesi di produzione;
5. distorsione delle dinamiche distributive (definite come indisponibilità del farmaco).

La carenza vera e propria di un medicinale deve essere distinta dalla sua momentanea indisponibilità causata invece da distorsioni delle dinamiche distributive.

1. Problematiche legate alla produzione

Le non conformità con la buona prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) o la scoperta di un difetto qualitativo in un lotto di produzione, può avere come esito il ritiro dalla distribuzione sul mercato o il richiamo di un medicinale. Un esempio potrebbe essere il caso della contaminazione di un farmaco sterile dovuta al malfunzionamento di un'attrezzatura.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

Per le carenze dovute a difetti qualitativi o legate alle non conformità alla GMP, l'European Medicines Agency's (EMA) dispone di documenti che supportano le autorità di regolamentazione coinvolte a livello dell'Unione Europea (UE). L'EMA ha istituito un elenco dei medicinali carenti (https://www.ema.europa.eu/about-us/how-we-work/what-we-publish/shortages-catalogue), che sono esaminati dal Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) e/o dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Risk Assessment Committee, PRAC). Tale elenco, consultabile pubblicamente, è progettato per fornire a pazienti e operatori sanitari informazioni chiare riguardo alle carenze esaminate dell'EMA.

2. Provvedimenti a carattere regolatorio

Il consolidamento dell'industria ha portato ad un minor numero di produttori pronti ad investire su farmaci "datati", spesso meno redditizi. Inoltre, la presentazione di regolamenti incompleti o differiti può ritardare l'autorizzazione all'immissione in commercio e può potenzialmente portare a carenze di approvvigionamento nazionali. Fattori quali scarsi incentivi finanziari per i produttori, modifiche nei rimborsi, modifiche ai requisiti normativi ed incremento dei costi necessari per correggere errori di fabbricazione, possono ridurre la disponibilità di farmaci. In presenza di margini di profitto bassi causati ad esempio dalla concorrenza o da controlli sui prezzi, le spese necessarie per garantire il rispetto delle buone pratiche di fabbricazione potrebbero non essere coperte, mettendo a rischio le linee di produzione.

In aggiunta, bisogna ricordare che gli attori coinvolti nella catena di approvvigionamento dei farmaci sono diversi: grossisti, distributori, ospedali e sistemi di assistenza sanitaria. Le decisioni aziendali prese da queste componenti della catena di approvvigionamento possono in parte contribuire alla carenza di prodotti farmaceutici: ad esempio l'applicazione di metodi di distribuzione restrittivi o che si discostano dalla normale catena di approvvigionamento sono, a volte, causa di carenze. Anche la sorveglianza post-marketing potrebbe indurre i produttori a limitare la disponibilità dei prodotti farmaceutici solo a fornitori selezionati ed a sistemi sanitari conformi agli accordi presi con il produttore.

3. Imprevisto incremento delle richieste di un determinato prodotto medicinale

Quando un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entra in un nuovo mercato, la domanda relativa al farmaco può essere erroneamente sottostimata; pertanto, lo squilibrio che risulta tra le forniture pianificate e la domanda effettiva può causare una carenza temporanea.

Un esempio di carenza temporanea legata a queste motivazioni riguarda gli antibiotici. Complessivamente, il consumo di farmaci è aumentato tra gli adulti, dimostrato anche da un marcato aumento della politerapia. In particolare, si è visto un aumento del 65% di uso di antibiotici in tutto il mondo. Secondo uno studio americano pubblicato su Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), tra il 2000 e il 2015, il consumo di antibiotici è aumentato da 21,1 miliardi di dosi giornaliere definite (DDD) a 34,8 miliardi di DDD. Il tasso di consumo di antibiotici è aumentato del 39% da 11,3 a 15,7 DDS per 1.000 abitanti al giorno. Il principale fattore dell'aumento del consumo globale è stato l'aumento del consumo nei paesi a basso-medio reddito. I paesi ad alto reddito con il più alto consumo sono Stati Uniti, Francia e Italia.[1]

[1] Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 (Klein et al., pubblicato su Proceedings of National Academy of Sciences Marzo 2018)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

Attualmente, è in atto il monitoraggio sull'approvvigionamento dell'antibiotico piperacillina/ tazobactam (PIP/TAZO), da oltre un anno soggetto ad uno stato di carenza globale. Tale condizione va ad incidere anche sul fenomeno delle resistenze.
Altri farmaci vulnerabili alla carenza sono i farmaci iniettabili, come gli elettroliti. Gli iniettabili sterili sono facilmente soggetti a carenza perché hanno processi di produzione complessi. I motivi più comuni della carenza di farmaci iniettabili sono collegabili a difetti qualitativi del prodotto con conseguenti richiami obbligatori, volontari o con cessazione della produzione.

4. Emergenze sanitarie nei paesi di produzione

Diverse sedi di produzione di medicinali sono situate al di fuori dell'UE e alcune si trovano in paesi che presentano sistemi regolatori immaturi o inaffidabili. Anche i disastri naturali possono influire profondamente sulla disponibilità dei prodotti farmaceutici in quanto creano una richiesta inaspettata di farmaci necessari per curare la popolazione interessata al fenomeno naturale. Nel 2005, ad esempio, l'aumento inatteso della domanda - e la conseguente carenza - di alcuni farmaci è derivato dall'uragano Katrina.[2]

5. Distorsione delle dinamiche distributive

La problematica delle "indisponibilità", a differenza di quella riguardante le "carenze", è generata da distorsioni del mercato spesso collegate alle dinamiche del circuito distributivo, come ad esempio il 'parallel trade', che sfrutta le differenze di prezzo dei farmaci sui diversi mercati. In Italia possono sparire subitaneamente dal mercato alcuni medicinali essenziali che finiscono in mercati esteri, estremamente più redditizi, con conseguenze negative sia sul fronte clinico che si quello sociale.[3]
Ci sono numerosi esempi di "farmaci fantasma" tra cui antitumorali, eparine a basso peso molecolare, antiepilettici, antipsicotici, broncodilatatori, farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson e dell'ipertensione. Rappresentativo è il caso del pramipexolo, farmaco per il trattamento del morbo di Parkinson, che può essere acquistato in Italia ad un prezzo 5 volte inferiore di quanto viene venduto in Germania. I ricavi sono esorbitanti e la conseguenza è che il farmaco in Italia diventa pressoché irreperibile, tanto che gli stessi medici sono costretti a modificare le terapie.
Posto che le norme sul libero mercato rendano questo sistema paradossalmente legittimo, è fondamentale che il cittadino venga tutelato e gli venga assicurato il diritto alla salute. Secondo il D. Lgs 219 del 2006 all'art.105 comma 4, esiste la possibilità di richiedere il farmaco direttamente alla ditta produttrice che è obbligata a fornirlo entro le 48 ore. Purtroppo, nella realtà non è una prassi così semplice e spesso la continuità terapeutica dei pazienti non viene garantita oppure si è costretti a ricorrere a cure sostitutive provvisorie che potrebbero influire negativamente sulle condizioni di salute del paziente stesso.
La necessità di intervenire in modo sistematico ed incisivo sulle numerose segnalazioni riguardanti l'indisponibilità di alcuni medicinali nel nostro Paese ha portato, nel 2015, all'istituzione di un tavolo di lavoro cui prendono parte, con il supporto del Comando Carabinieri NAS, enti/associazioni pubblici e privati, e all'avvio di un progetto pilota capace di consentire l'individuazione di modalità condivise per l'intensificazione delle attività di vigilanza attraverso una serie di controlli sul territorio. Un primo risultato del Tavolo è stata la sottoscrizione nel

[2] US government declares emergency after Hurricane Katrina (Charatan,https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC120057, ultimo accesso 10/10/2018)
[3] AIFA. http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/carenze-e-indisponibiltà

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

2016 di un Testo condiviso sulla distribuzione dei medicinali, nel quale vengono ribaditi i principi normativi fondamentali che regolamentano il settore del farmaco, con particolare riguardo agli aspetti della distribuzione, sia all'ingrosso che al dettaglio, che hanno come fine ultimo quello di tutelare la salute pubblica e del singolo, garantendo la disponibilità e l'accessibilità al farmaco.

DECISIONE DEL FABBRICANTE DI RITIRARE UN PRODOTTO DAL MERCATO PER MOTIVI ECONOMICI

Occasionalmente, la domanda di un farmaco può aumentare oltre le aspettative o la capacità produttiva. Ciò può verificarsi in risposta all'approvazione di una nuova indicazione per un prodotto esistente, cambiamenti nelle linee guida terapeutiche, diffusione di malattie o altri fattori imprevedibili. Ad esempio, nel 2016 negli Stati Uniti, una carenza di vaccino antinfluenzale pediatrico si è verificata quando i centri di medicina preventiva hanno modificato le linee guida per includere i bambini tra i 6 ei 59 mesi di età. Questa modifica delle raccomandazioni ha messo sotto pressione i fornitori dell'unico prodotto, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso nei bambini dai 6 ai 23 mesi di età.[4]

SONDAGGI SULLE CARENZE DELL'EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS (EAHP)

A causa delle ridotte informazioni sulla carenza di farmaci, l'EAHP ha iniziato a raccogliere dati circa la carenza di approvvigionamento di prodotti medicinali nel settore ospedaliero, sulla sua prevalenza, sulla natura e sull'impatto nella cura dei pazienti. Ad oggi EAHP ha pubblicato i risultati di 2 indagini sulle carenze di farmaci effettuati nel 2013 e nel 2014; i risultati dei due sondaggi EAHP hanno mostrato la grande diffusione del problema delle carenze di farmaci nell'ambito ospedaliero europeo: il 99% dei farmacisti ospedalieri lo ha segnalato come problema, il 63% ha riferito che si tratta di un evento settimanale o giornaliero e il 73% ha segnalato il perdurare della criticità.
Mentre si continua a sensibilizzare le istituzioni politiche europee sulla tematica e si richiama l'attenzione sulla necessità di agire, i farmacisti ospedalieri di ogni paese europeo sono stati invitati ad esporre su come il problema stia avendo un impatto sul loro lavoro e sull'assistenza sanitaria ai pazienti; è stato infatti effettuato un terzo sondaggio a cura dell'EAHP nel 2018 i cui risultati saranno resi disponibili il 7 novembre a Bruxelles.
È nell'interesse pubblico che le esperienze relative alle carenze di prodotti medicinali siano condivise e rese note in modo tale che le autorità regolatorie possano agire senza ritardo garantendo la continuità delle cure.

GESTIONE DELLE CARENZE

Ogni parte della catena di approvvigionamento ha delle responsabilità, pertanto una corretta gestione da parte degli attori coinvolti nell'ambito ospedaliero risulta necessaria al fine di garantire il minor impatto possibile sulla cura dei pazienti.

[4] World Health Organization. Addressing the global shortage of medicines and vaccines – WHA69.25.Geneva: WHO; 2016.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

Di seguito alcuni suggerimenti sulle accortezze da porre nella gestione delle carenze:

Per i prescrittori:
- essere consapevoli del problema;
- discutere con i farmacisti ospedalieri eventuali modifiche alle politiche di prescrizione, se necessario;
- prendere debitamente nota delle comunicazioni della farmacia ospedaliera sulla questione.

Per i farmacisti ospedalieri:
- essere vigili e attenti al problema della penuria di medicinali;
- condividere le informazioni rilevanti sulle future carenze con i colleghi, tra cui la gestione ospedaliera e i prescrittori;
- utilizzare e tenere aggiornate le competenze della farmacia per identificare altre soluzioni quando si verifica una carenza, che potrebbe eventualmente includere la produzione di medicinali su piccola scala senza un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- considerare gli accordi di emergenza per le carenze teoriche.

Gli sforzi per evitare e attenuare le carenze dovrebbero includere sistemi di preavviso alle autorità nazionali per la regolamentazione dei medicinali, nonché iniziative speciali che monitorano i livelli di scorte di medicinali specifici. I dati delle catene di approvvigionamento di medicinali sono importanti per il mantenimento e la previsione dell'offerta; i sistemi di preavviso potrebbero garantire l'identificazione di farmaci sostitutivi clinicamente accettabili, notifiche a prescrittori e dispensatori, la facilitazione di autorizzazioni all'importazione e, in alcuni casi, l'identificazione di altre fonti produttive.
Le associazioni di categoria, come l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP) e l'Associazione Africana dei centri di cura dei medicinali essenziali (ACAME), associazione di distributori di medicinali in tutta l'Africa, hanno messo in atto meccanismi per condividere le informazioni tra i membri. L'ASHSP raccoglie e segnala online le notifiche di carenza. Allo stesso modo, ACAME condivide informazioni su prezzi, fonti di approvvigionamento, disponibilità, qualità e specifiche tecniche dei medicinali. Uno dei suoi obiettivi è quello di coordinare la domanda tra i paesi come mezzo per ridurre le carenze a livello della catena di distribuzione. Questi tipi di sistemi sono utili sia per gestire le carenze, identificando ad esempio fonti alternative di prodotti, sia per ovviare all'indisponibilità (o inaffidabilità) delle informazioni riportate sulle tempistiche di rientro della carenza.
Nel maggio 2017 la Federazione Internazionale dei farmacisti (FIP) ha pubblicato un report che riguarda gli otto modelli utilizzati in Australia, Canada, Paesi Bassi, Slovacchia, Sudafrica e Stati Uniti per segnalare la carenza di medicinali. In un certo numero di Paesi europei, le associazioni nazionali di farmacisti stanno progettando ed attuando sistemi di segnalazione per le carenze.
Affrontare la carenza di farmaci e vaccini è una questione sfaccettata. Garantire l'accesso ai farmaci essenziali e alle tecnologie sanitarie è uno degli obiettivi di sviluppo. Oltre a migliorare la qualità e la portata dei dati della filiera nazionale di un paese, è necessaria una collaborazione internazionale per gestire carenze su larga scala. Citando Roberto Frontini (Past President dell'EAHP): "*La carenza di farmaci è una minaccia per la salute che non guarda alle frontiere*".
A tal fine, è importante che i Paesi promuovano l'uso ottimale dei farmaci per garantire una domanda accurata e clinicamente appropriata, sottolineando il loro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.172 Sat, 05 Jul 2025, 23:47:48

sostegno alle buone pratiche di produzione, ad un'adeguata gestione e sicurezza della catena di approvvigionamento ed al coordinamento delle strategie per la notifica delle carenze.

La carenza di farmaci può avere un profondo impatto sulla sicurezza del paziente, sui risultati clinici, sul controllo di qualità, sulla gestione delle strutture sanitarie nonché su fattori economici. Sebbene sia impossibile prevedere ogni carenza di farmaci, un'attenta pianificazione può impedire che i problemi conseguenti si trasformino in una crisi: stabilire procedure e linee guida chiare per la gestione delle indisponibilità è essenziali. Inoltre, un'adeguata raccolta di informazioni, un'ampia collaborazione e strategie di comunicazione tempestive sono elementi fondamentali di un efficace piano di gestione delle carenze.