



2026 | n. 01

BOLLETTINO

Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano

03 CRFVT

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano

05 Medicinali esteri e Farmacovigilanza

L'esperienza della Regione Toscana

Dott.^{ssa} Chiara Arria
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi





CRFVT

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano (CRFVT) è il riferimento della Regione Toscana per il coordinamento delle attività di farmacovigilanza e promuove l'uso sicuro e appropriato dei farmaci e dei vaccini attraverso il monitoraggio continuo delle sospette reazioni avverse e la diffusione della cultura della segnalazione.

La farmacovigilanza rappresenta uno strumento essenziale di sanità pubblica: consente di individuare, valutare e prevenire gli effetti indesiderati o altri problemi correlati all'uso dei medicinali lungo tutto il loro ciclo di vita, contribuendo al miglioramento della qualità dell'assistenza e alla tutela dei pazienti.

In Toscana, la Delibera di Giunta Regionale n. 617 del 28 giugno 2004 ha istituito il Sistema di Farmacovigilanza, successivamente ridefinito dalla Delibera n. 790/2016 che ha previsto la creazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza come rete integrata di istituzioni e professionisti del Servizio sanitario regionale. Tale assetto è stato ulteriormente aggiornato con la Delibera di Giunta Regionale n. 1419/2025, che rafforza il modello organizzativo del CRFVT e conferma il suo ruolo come nodo di coordinamento delle attività di farmacovigilanza in Toscana.

Il CRFVT opera in collegamento con la Rete Nazionale di Farmacovigilanza istituita da AIFA nel 2001 e coinvolge le aziende sanitarie e le aziende ospedaliere-universitarie toscane, ciascuna dotata

di propri referenti e responsabili di farmacovigilanza in un modello organizzativo diffuso e collaborativo. Tra le sue principali funzioni rientrano il coordinamento regionale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, il supporto ai professionisti sanitari, la promozione di iniziative formative e informative, nonché il raccordo operativo tra livello regionale, aziende sanitarie, Università e rete nazionale, al fine di assicurare un uso più sicuro e appropriato dei farmaci e dei vaccini. Accanto all'attività di raccolta e valutazione delle segnalazioni, il Centro svolge anche un'importante funzione culturale, favorendo la sensibilizzazione degli operatori sanitari sull'importanza della segnalazione tempestiva e della sicurezza dei farmaci nella pratica clinica quotidiana. In tale contesto, il CRFVT non è soltanto una struttura di coordinamento tecnico, ma rappresenta un presidio strategico per la sicurezza delle cure, la qualità dei percorsi assistenziali e la costruzione di una rete regionale sempre più attenta alla prevenzione del rischio correlato ai medicinali. Il presente bollettino, elaborato nell'ambito delle attività di formazione interna del Centro, sintetizza e rielabora i principali contenuti emersi durante gli eventi formativi organizzati, con l'obiettivo di favorirne la diffusione e supportare l'aggiornamento dei professionisti sui temi di sicurezza dei farmaci e pratica clinica.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscana ha condotto un'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a medicinali esteri utilizzati nella Regione Toscana nel corso del 2024.





Dott.^{ssa} Chiara Arria
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Medicinali esteri e farmacovigilanza

L'esperienza della Regione Toscana

Le carenze di medicinali rappresentano una problematica in costante crescita per i sistemi sanitari a livello globale. Negli ultimi anni, tali fenomeni hanno interessato numerosi farmaci essenziali, con potenziali ripercussioni sulla continuità terapeutica e sulla sicurezza dei pazienti.

Per far fronte a queste situazioni, in Italia è contemplata la possibilità di importare medicinali autorizzati in altri Paesi qualora un farmaco non sia temporaneamente disponibile sul mercato nazionale. Sebbene questa procedura garantisca la continuità delle cure, essa introduce alcune criticità intrinseche, tra cui le differenze nei sistemi di etichettatura, la tracciabilità dei lotti e la complessità nell'integrazione con i sistemi informativi sanitari nazionali.

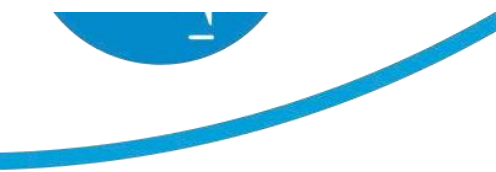
Dal punto di vista della farmacovigilanza, i medicinali importati possono risultare più difficili da identificare e monitorare all'interno dei sistemi di segnalazione. A differenza dei farmaci autorizzati in Italia, essi non dispongono di un codice identificativo standardizzato all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Nella pratica, l'informazione relativa all'origine estera del medicinale viene spesso riportata dal segnalatore esclusivamente nella sezione

descrittiva della scheda di segnalazione, rendendo più complessa l'individuazione e l'analisi sistematica di queste segnalazioni.

Queste peculiarità possono limitare la capacità del sistema di farmacovigilanza di individuare rapidamente eventuali segnali di sicurezza associati all'uso di medicinali importati. In questo contesto, il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Toscana ha condotto un'analisi approfondita delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a medicinali esteri utilizzati nella regione nel corso del 2024. L'analisi ha inoltre permesso di descrivere un cluster di eventi avversi osservato in relazione alla somministrazione intratecale di metotrexato estero.

L'indagine, articolata in tre fasi, è stata condotta utilizzando le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2024. Nella prima fase, è stata ricostruita la lista dei medicinali esteri potenzialmente utilizzati nella Regione Toscana nel 2024. A tal fine, sono stati analizzati i flussi di approvvigionamento di ESTAR, l'ente responsabile delle procedure di gara e della gestione centralizzata degli acquisti per il sistema sanitario regionale.

L'analisi è stata specificamente limitata ai medicinali importati





da Paesi extra-Unione Europea, escludendo quindi quelli provenienti da Paesi dell'UE. La base dati finale ha incluso 190 specialità medicinali provenienti da mercati extra-europei (Figura 1).

Sulla base dell'elenco precedentemente definito, è stato individuato un sotto campione di 69 specialità medicinali, selezionate secondo specifici criteri di priorità. Tali criteri sono stati applicati per concentrare l'analisi sui prodotti con il maggiore potenziale di rischio per eventi avversi gravi e clinicamente rilevanti. Sono stati esclusi i medicinali con un profilo di rischio atteso più contenuto, così come le specialità a uso prevalentemente territoriale con un profilo di sicurezza già consolidato.

La seconda fase dell'analisi ha riguardato l'esame delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaco (ADR) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalle Aziende Sanitarie e Ospedaliere della Toscana nel corso del 2024. Il dataset includeva informazioni dettagliate relative alle caratteristiche del paziente, al farmaco sospetto e alla reazione avversa riportata. Successivamente, è stato effettuato un collegamento tra le due fonti informative, mettendo in relazione i medicinali esteri importati con le segnalazioni di sospetta ADR mediante un matching basato sul principio attivo. Le segnalazioni così individuate sono state quindi sottoposte a una revisione manuale approfondita, al fine di verificare che il medicinale riportato nella segnalazione fosse effettivamente di provenienza estera. Questo processo ha permesso di identificare 55 segnalazioni di sospette reazioni avverse riferibili ai principi attivi inclusi nel campione analizzato.

Tra i farmaci coinvolti figuravano diversi principi attivi di elevata rilevanza clinica, quali antibiotici e farmaci antineoplastici, spesso impiegati in contesti terapeutici complessi e in pazienti caratterizzati da particolare fragilità clinica.



Il metotrexato è risultato il principio attivo con il maggior numero di segnalazioni. Alcune di queste erano specificamente associate alla somministrazione intratecale del farmaco e presentavano caratteristiche cliniche sovrapponibili.

L'analisi delle segnalazioni ha rivelato un cluster di casi caratterizzati da manifestazioni cliniche sovrapponibili, insorte a breve distanza dalla somministrazione intratecale di metotrexato.

I pazienti hanno presentato un quadro clinico compatibile con meningite asettica, manifestato prevalentemente da cefalea, febbre e sintomi neurologici, con un'insorgenza tipicamente entro 24-48 ore dalla somministrazione del farmaco.

I primi episodi sono stati osservati nell'aprile 2024 presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Careggi, dove, in un arco temporale ristretto, sono stati registrati molteplici casi con analoghe caratteristiche cliniche. Successivamente, nel giugno 2024, ulteriori episodi con un quadro clinico sovrapponibile sono stati segnalati presso l'AOU Pisana.

In una fase iniziale, i singoli casi sono stati valutati e gestiti nei rispettivi contesti clinici, senza che emergesse immediatamente un collegamento

epidemiologico tra i diversi episodi. Tuttavia, una revisione complessiva delle segnalazioni e la successiva ricostruzione della tracciabilità del medicinale hanno permesso di identificare un elemento comune cruciale: tutti i pazienti erano stati esposti a una preparazione estera di metotrexato per uso intra-tecale, appartenente al medesimo lotto di produzione.

Questa evidenza ha orientato il sospetto verso una potenziale criticità di qualità del medicinale. Le successive verifiche analitiche, condotte dall'Istituto Superiore di Sanità, hanno confermato la presenza di un difetto di sterilità nel campione analizzato, pienamente compatibile con un difetto di qualità del lotto coinvolto.

Il riconoscimento del cluster è stato, pertanto, reso possibile solo attraverso una valutazione integrata delle segnalazioni provenienti da più strutture sanitarie e una meticolosa ricostruzione della tracciabilità del medicinale.

Il caso descritto evidenzia significative criticità operative nella gestione dei medicinali importati da Paesi extra-UE, impiegati per fronteggiare situazioni di carenza. In tali contesti, il sistema sanitario è chiamato a garantire con urgenza la continuità terapeutica, ricorrendo a procedure



di approvvigionamento straordinarie che possono introdurre ulteriori complessità nella gestione e nel monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci.

Nello specifico, la comparsa ravvicinata di eventi avversi clinicamente simili in più pazienti sottoposti a somministrazione intratecale ha rappresentato un elemento di allerta dal punto di vista della farmaco-vigilanza e avrebbe dovuto costituire un segnale meritevole di approfondimento immediato. Tuttavia, come emerso dall'analisi delle segnalazioni, tali informazioni sono rimaste inizialmente frammentate e distribuite tra diversi contesti clinici, impedendo una visione aggregata e tempestiva del fenomeno.

Sebbene le segnalazioni presentassero caratteristiche cliniche omogenee e una chiara prossimità temporale con la somministrazione del medicinale, la dispersione delle informazioni ha ostacolato una rapida aggregazione dei dati, cruciale per l'identificazione precoce del problema. L'episodio sottolinea, pertanto, l'importanza di rafforzare l'integrazione tra i sistemi di farmacovigilanza, la gestione delle carenze e la tracciabilità dei medicinali, specialmente quando si utilizzano prodotti provenienti da mercati regolatori differenti.

Questa esperienza mette in luce, inoltre, un aspetto migliorabile dei sistemi di farmacovigilanza basati sulla segnalazione spontanea: l'identificazione tempestiva di possibili pattern ricorrenti risulta più complessa quando gli eventi sono distribuiti tra diversi centri clinici o tra differenti segnalatori. Nel contesto dei medicinali importati, tale aspetto assume particolare rilevanza, poiché i processi di approvvigionamento avvengono spesso in condizioni straordinarie e attraverso percorsi organizzativi che differiscono significativamente da quelli dei medicinali autorizzati a livello europeo. In particolare, appare utile promuovere una tracciabilità più strutturata dei medicinali importati, una maggiore integrazione tra i dati di farmacovigilanza e le informazioni di approvvigionamento, nonché il rafforzamento dei flussi informativi tra strutture sanitarie, centri regionali di farmacovigilanza e autorità regolatorie. In prospettiva, l'evoluzione dei sistemi di farmacovigilanza richiederà un'integrazione sempre più stretta tra dati clinici, informazioni sull'utilizzo dei medicinali e strumenti avanzati di analisi dei dati, con l'obiettivo di facilitare l'individuazione precoce di possibili segnali di sicurezza e migliorare la prevenzione degli eventi avversi. Dal punto di vista

operativo, l'episodio descritto offre importanti spunti di riflessione per la pratica clinica. In presenza di medicinali d'importazione o derivanti da canali di approvvigionamento straordinari, risulta fondamentale mantenere un elevato livello di vigilanza rispetto a potenziali difetti di qualità. Tale attenzione deve essere massima qualora si manifestino eventi avversi caratterizzati da insorgenza ravvicinata e quadri clinici sovrapponibili.

In simili contesti, il riconoscimento precoce di pattern ricorrenti costituisce un elemento cruciale: l'osservazione di molteplici casi clinicamente affini, pur se registrati in strutture sanitarie differenti, dovrebbe indurre a ipotizzare tempestivamente l'esistenza di un fattore eziologico comune, ivi compresa una criticità intrinseca al farmaco.

Ai fini di un'efficace farmacovigilanza, assume inoltre un'importanza dirimente la completezza delle informazioni riportate nelle segnalazioni. Dettagli specifici quali la denominazione esatta del medicinale, il numero di lotto e le specifiche modalità di approvvigionamento rappresentano, infatti, dati imprescindibili per accelerare l'identificazione di eventuali segnali di rischio legati alla qualità del prodotto.

In quest'ottica, il potenziamento dell'integrazione tra segnalazione clinica, tracciabilità del farmaco e sistemi di monitoraggio qualitativo si configura come un obiettivo di sviluppo prioritario, indispensabile per incrementare la capacità del sistema sanitario di intercettare e gestire proattivamente tali criticità.

Il potenziamento dell'integrazione tra segnalazione clinica, tracciabilità del farmaco e sistemi di monitoraggio qualitativo si configura come un obiettivo di sviluppo prioritario.

Coordinamento di redazione

Janette Monzillo, Responsabile scientifico del CRFVT
Emiliano Cappello, Referente della Qualità del CRFVT

Contatti

e-mail: centroregionalefarmacovigilanza@regione.toscana.it
PEC: regionetoscana@postacert.toscana.it

Sito internet

<https://www.regione.toscana.it/centro-regionale-farmacovigilanza>

