



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA

**GUIDA AIFA PER I RESPONSABILI DI FV
ALLA GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI NELLA RNF**

Versione 2

Aggiornamento Febbraio 2015

**GUIDA AIFA PER I RESPONSABILI DI FV ALLA GESTIONE
DELLE SEGNALAZIONI NELLA RNF**

Introduzione	4
<u>1. Le regole</u>	6
a) Obblighi dei Responsabili di FV e nuova normativa FV	6
b) Rete struttura ed organizzazione	7
<u>2. Gestione delle segnalazioni: inserimento</u>	10
2.1 Quali segnalazioni inserire in rete	11
a) Segnalazioni valide	11
b) Segnalazioni da studi osservazionali e da progetti di FV attiva	12
c) Segnalazioni da uso compassionevole	12
2.2 Compilazione delle cartelle in rete	16
a) Paziente	
b) Reazione avversa , gravità e codifica MedDRA	
c) Farmaco sospetto	
d) Farmaci concomitanti	
e) Condizioni predisponenti	
f) Altre sostanze	
g) Segnalatore	
h) Follow-up	
2.3 Conferma delle operazioni e controllo messaggi	29
2.4 Feedback al segnalatore	31

2.5 Richieste di integrazioni/informazioni parte di aziende farmaceutiche	32
2.6 Casi particolari	34
a) schede madre figlio,	
b) Schede con Interazioni, abuso, off-label, errore terapeutico, misuse, sovradosaggio, esposizione professionale	
2.7 Inserimento tramite file xml	37
<u>3. Gestione delle segnalazioni: altre funzioni</u>	39
a) Aggiornamento	
b) annullamento	
c) duplicati	
<u>4. Funzioni di analisi da dati di sintesi</u>	43
<u>5. Malfunzionamenti ed errori</u>	44
<u>6. Contatti</u>	44
<u>7. Riferimenti</u>	45

Introduzione

Son passati 10 anni da quando nel 2003 con il Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n 95 che recitava “*le strutture sanitarie - Aziende unita' sanitarie locali, Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni.....*” venivano definiti i diversi ruoli e attribuite le funzioni al responsabile di FV.

Da allora diversi scenari si sono modificati l'attenzione prima rivolta alla sicurezza dei farmaci, si è spostata sulla sicurezza dei pazienti per focalizzarsi, ora, maggiormente sul continuo monitoraggio del rapporto beneficio/rischio del paziente con incremento qualitativo e quantitativo delle attività di farmacovigilanza.

Le tematiche quotidianamente affrontate in farmacovigilanza, richiedono expertise, prontezza di risposta a fronte di un problema, trasparenza; è necessario inoltre che le attività siano condotte secondo procedure ben definite e nel rispetto di standard di qualità, ed è prevedibile che tali esigenze andranno aumentando nel futuro.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA (Decreto Legislativo 219/2006), ma non è costituito solo dall'AIFA, in quanto ne fanno parte integrante anche i Responsabili locali di FV, i Centri Regionali di FV, le Regioni.

Tutto il sistema nazionale di farmacovigilanza deve adeguarsi ai cambiamenti normativi e procedurali e deve adeguarsi in modo omogeneo evitando il ricorso a modalità operative differenziate sul territorio nazionale. Ne consegue la necessità di condividere le regole riportando in una guida alcuni elementi fondamentali per la gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini nella rete nazionale di FV (RNF), alla luce delle nuove disposizioni normative e delle indicazioni fornite nelle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices citate da adesso in poi nel testo come GVP)

Inoltre la formazione e l'aggiornamento dello staff destinato a svolgere attività di FV è uno degli obblighi previsti dalla nuova normativa per una gestione del sistema in qualità.

Ancora il frequente ricorso a forme contrattuali di lavoro a termine in diversi ambiti lavorativi, tra cui i servizi di farmacovigilanza, determinano spesso l'arrivo di nuove unità.

Pertanto, il presente documento potrà servire anche per coloro che iniziano a lavorare nell'ambito della FV e proprio per tale ragione esso include anche brevi descrizioni di base del sistema come ad esempio la descrizione della rete nazionale di FV.

Tuttavia risulta importante sottolineare che quanto incluso in questa guida non può considerarsi esaustivo, soprattutto per quanto riguarda il dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); pertanto la guida dovrà essere integrata con altri documenti via via citati nel testo e con la guida in linea, più strettamente tecnico-operativa, disponibile all'interno della rete.

La guida ed i suoi aggiornamenti saranno collocati all'interno della rete in modo da essere visibile a tutti gli utenti di rete, in questo modo anche le aziende farmaceutiche saranno a conoscenza delle indicazioni date.

Si suggerisce inoltre di controllare periodicamente gli aggiornamenti es. FAQ pubblicate nella sezione sicurezza del sito web dell'AIFA

1. Le regole

1.a **Obblighi dei Responsabili di FV e nuova normativa FV**

Il responsabile di FV deve aver acquisito le conoscenze teoriche e pratiche per lo svolgimento delle attività di FV e partecipare alle iniziative di aggiornamento.

Il responsabile di farmacovigilanza è parte integrante di un sistema nazionale di FV che fa capo all'AIFA e pertanto è tenuto a rispettare le stesse regole ed a collaborare con l'Agenda, fornendo il proprio contributo nei modi e nei tempi richiesti. Per questioni di sicurezza o per esigenze comunque rientranti nell'ambito della FV nazionale o internazionale il responsabile di FV può infatti essere chiamato a fornire dati, a volte da acquisire presso terzi a livello locale (ad esempio dati di esposizione a vaccini presso le anagrafi vaccinali). Per prima cosa, quindi, il responsabile di FV deve essere contattabile ed aver cura di fornire tempestivamente all'AIFA ogni aggiornamento dei propri recapiti; in secondo luogo deve garantire il controllo quotidiano delle caselle di posta in cui può essere contattato. Oltre al riscontro su richieste specifiche, da un responsabile di FV ci si aspetta anche un'azione di sensibilizzazione alla segnalazione spontanea sugli operatori sanitari e la disponibilità a collaborare come punto di contatto per la farmacovigilanza a livello locale.

Le funzioni dei responsabili di FV, definite nel 2003 e tuttora valide, si possono riassumere nelle seguenti attività principali:

- Inserimento e gestione delle schede di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini
- Follow-up
- Feedback segnalatori
- Risposte alle richieste da parte delle aziende farmaceutiche
- Diffusione delle informazioni agli operatori sanitari

Ciascuna di queste attività è stata in qualche modo interessata dalla nuova legislazione e sarà descritta in dettaglio nelle rispettive sezioni.

1.b Rete, struttura ed organizzazione

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) è un sistema per l'acquisizione, la gestione, l'analisi, la condivisione e la comunicazione delle informazioni all'interno della comunità degli operatori di Farmacovigilanza. In particolare consente la raccolta e la gestione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Il sistema realizzato in ambiente web collega tra loro l'Agenzia Italiana del Farmaco ed i responsabili di FV delle Regioni, delle strutture sanitarie - ASL, Aziende Ospedaliere, Istituti di Ricovero e cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e delle Aziende Farmaceutiche. La rete è raggiungibile dal sito web dell'AIFA ed possibile collegarsi sia attraverso la sezione "Sicurezza" sia attraverso l'uso dei link diretti presenti in home-page. Gli utenti abilitati, tramite userid e password accedono alla rete con un diverso profilo in relazione al proprio ruolo (vedere tabella 1): in particolare i responsabili di FV delle strutture sanitarie possono gestire le segnalazioni (inserimento, aggiornamento ed annullamento), visualizzare in dettaglio i dati di pertinenza ed analizzare i dati aggregati. Le regioni possono visualizzare le schede del proprio territorio condurre analisi dei dati aggregati. Le Aziende Farmaceutiche possono visualizzare in dettaglio le segnalazioni relative ai farmaci di propria titolarità o relative a principi attivi contenuti nei farmaci di propria titolarità e a partire dal 1 aprile 2015 sono tenute ad inserire le segnalazioni per le quali non si conosce la struttura di appartenenza del segnalatore fino a nuove disposizioni

Tabella 1: ruoli utenza e funzioni inerenti le segnalazioni

Utenza	Principali funzioni inerenti le segnalazioni
AIFA	<ul style="list-style-type: none">➤ Tutte le funzioni➤ Analisi dei dati➤ EV WHO
Regioni	<ul style="list-style-type: none">➤ visualizzazione dei dati di competenza
ASL, AO, IRCCS	<ul style="list-style-type: none">➤ Inserimento, aggiornamento, annullamento segnalazioni➤ Follow-up➤ Feedback segnalatori➤ Diffusione informazioni a operatori sanitari➤ Risposte a richieste aziende
Centri Regionali FV	<ul style="list-style-type: none">➤ Controllo qualità codifica➤ Supporto strutture (tutte le funzioni)➤ Causality Assessment➤ Analisi dei segnali➤ Formazione
Aziende Farmaceutiche	<ul style="list-style-type: none">➤ Visualizzazione segnalazioni relative ai propri farmaci o ai PA contenuti anche in farmaci di propria titolarità➤ Inserimento osservazioni sul caso➤ Inserimento casi letteratura fino a nuove disposizioni➤ Inserimento in rete delle segnalazioni per le quali non si conosce la struttura di appartenenza del segnalatore fino a nuove disposizioni

--	--

Ad ogni operazione effettuata su una segnalazione, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di competenza ed alle Aziende Farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti informandoli che nella RNF è stata registrata/aggiornata/annullata una segnalazione. Nel corso degli anni la rete ha subito una serie di modifiche evolutive (con ampliamento e potenziamento delle funzioni, sia in adeguamento agli sviluppi di standard internazionali e/o di normative, sia per esigenze maturate con l'esperienza acquisita. L'accesso è stato esteso ai **Centri di riferimento Regionali per la Farmacovigilanza**, che in base a quanto previsto dall'Accordo Stato Regioni del 2010 si occupano dei seguenti aspetti:

- Controllo codifiche e qualità del dato
- Supporto strutture sanitarie per codifica ed informazione di ritorno
- Inserimenti su richiesta in caso di difficoltà della struttura
- Causality assessment
- Analisi dei segnali
- Possibilità di intervento su richiesta per conto anche di altre regioni
- Attività di formazione
- Progetti di FV attiva

Inoltre, ai fini dell'analisi dei segnali sui vaccini, l'accesso alla visualizzazione delle segnalazioni relative ai vaccini è stato autorizzato per i referenti regionali della prevenzione nominati dalle regioni di appartenenza, per il Ministero della Salute (prevenzione) e per l'Istituto Superiore di Sanità.

E' stata creata una funzione specifica per l'inserimento dei casi pubblicati in letteratura da parte delle aziende farmaceutiche, e tale attività permarrà imm modificata fino a quando non sarà realizzato il monitoraggio della letteratura da parte dell'EMA previsto dalla nuova legislazione.

Le segnalazioni nazionali gravi sono trasferite nel database europeo Eudravigilance (EV) ogni 7giorni dal loro inserimento in rete ed i casi non gravi vengono trasmessi ogni 60 giorni; nei casi in cui la gravità non sia stata definita, i tempi di trasmissione sono quelli delle reazioni non gravi. E' fondamentale in questo caso, vista la differenza di tempistica nell'invio ad EV che ne deriva, una verifica da parte del responsabile di FV con il segnalatore.

Si ricorda che il sistema nazionale deve operare in qualità e che è soggetto a controlli/audit sul sistema stesso e nel caso specifico sulla gestione delle segnalazioni (sezione 3 del Regolamento UE 520/2012 *Requisiti minimi dei Sistemi di Qualità per lo Svolgimento delle Attività di Farmacovigilanza da parte delle Autorità Competenti Nazionali e dell’Agenzia*).

Infine mensilmente tutte le segnalazioni nazionali sono inviate al Centro di monitoraggio del WHO ad Uppsala che a sua volta effettua altre analisi utilizzabili dai centri nazionali che partecipano al programma di monitoraggio dei farmaci del WHO o da altre strutture pubbliche o private che ne facciano richiesta al WHO.

Va quindi tenuto presente che schede errate possono portare ad elaborazioni non corrette in qualsiasi parte del mondo con un impatto su decisioni e conseguenze non prevedibili né giustificabili.

La rete è in continua evoluzione, altri cambiamenti sono previsti a medio termine per completare l’adeguamento ai requisiti previsti alle nuove esigenze derivanti dalla legislazione ed all’esigenze maturate con l’utilizzo da parte dell’utenza.

L’applicazione comprende diverse funzionalità, quelle principali di interesse per un responsabile di FV sono: gestione schede, visualizzazione con diverse opzioni, dati di sintesi con diverse tipologie di queries prefissate, utilità e documentazione.

2. Gestione delle segnalazioni: inserimento

Tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute in qualsiasi formato e da qualsiasi segnalatore devono essere gestite. In merito ai formati attualmente possono essere utilizzati i seguenti modelli, scaricabili dal portale AIFA.

(<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>):

a) il modello di “**scheda elettronica**” di segnalazione di sospetta reazione avversa. Dopo la compilazione on-line, la scheda può essere salvata sul proprio PC ed inviata per e-mail al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della propria struttura di appartenenza. In alternativa il modulo on-line può essere stampato, compilato e trasmesso al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax;

oppure

b) il modello di scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (istituita con il DM 12/12/2003), denominata “**scheda cartacea**”, che può essere scaricata, stampata, compilata e trasmessa al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax.

Poiché la legislazione prevede la segnalazione “web based”, è previsto lo sviluppo di quest’ulteriore opportunità in breve tempo.

Gli inserimenti in rete vanno effettuati, previa verifica della congruità delle informazioni e della completezza dei dati, **entro 7 giorni** dalla data di ricevimento della scheda di segnalazione; la data di ricevimento va riportata in Rete nel campo “Data Ricezione” nella cartella “Segnalatore”. Questo campo deve **sempre** essere compilato indicando la data nella quale il responsabile è venuto a conoscenza della segnalazione (e-mail o fax). Il rispetto della tempistica è necessario anche per consentire l’invio ad Eudravigilance nei tempi previsti.

Una copia della scheda di segnalazione va inviata alla Regione e al Centro Regionale ove da questi richiesto, nei tempi e con le modalità da loro indicate.

2.1. Quali segnalazioni inserire in rete

Vanno inserite in rete le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali/vaccini ad uso umano, intendendo per segnalazione spontanea una “Comunicazione non sollecitata che

descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci al di fuori di uno studio o di una sistema di raccolta di dati organizzato” ([Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products](#)).

Ai fine dell’inserimento in rete vanno fatte alcune precisazioni:

a. Segnalazioni valide

Vanno inserite in rete solo le segnalazioni valide. Per considerare valida una segnalazione devono essere presenti almeno un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto. Non sono quindi considerate valide, ad esempio, le segnalazioni che riportano nel campo "Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi":

- Reazione avversa non specificata
- Ospedalizzazione o morte (tranne la morte improvvisa)
- Nessuna reazione avversa

Questi concetti vanno tenuti presente perché la nuova legislazione ha esteso l’ambito di interesse alle reazioni che si osservano a seguito di abuso, misuso, errore terapeutico, sovradosaggio ed esposizione professionale. Può dunque arrivare una segnalazione di abuso od errore, ma in assenza di una specifica reazione la scheda non va inserita; tali situazioni vanno eventualmente comunicate ad AIFA (preferenzialmente via e-mail o fax) soprattutto se lo stesso errore si ripresenta più volte. Tali segnalazioni potrebbero determinare rivalutazioni delle informazioni o del confezionamento del prodotto.

Per maggiori dettagli si rimanda alla sezione relativa alla codifica. Va tuttavia tenuto presente che pur essendo i quattro elementi minimi su indicati (almeno un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto) sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentiranno un’adeguata valutazione del caso. Pertanto se non sono disponibili altre informazioni all’atto dell’inserimento, che comunque va fatto nei termini previsti dalla legge, tali informazioni vanno rapidamente acquisite ed inserite in rete per poter consentire la valutazione. Recentemente infatti per adeguamento alla nuova legislazione di farmacovigilanza e al fine di rendere tempestivamente disponibili in EudraVigilance (EV) le segnalazioni di sospette reazioni avverse, anche se inizialmente incomplete e soggette quindi ad aggiornamenti successivi, si è reso necessario **rimuovere la**

maggior parte dei vincoli che bloccavano l’inserimento di schede con dati parziali. Tale scelta, dovuta essenzialmente all’impossibilità di inserire schede con campi “unknown”, per lo più provenienti dalle aziende farmaceutiche, influenzerà la qualità del database e la possibilità, ad esempio, di verificare la presenza di duplicati. E’ chiaro quindi che **la rimozione dei vincoli non significa che i dati, se presenti nella scheda originale, possono essere omessi**, ma solo che, in assenza di voci specifiche, l’inserimento può essere effettuato e successivamente aggiornato.

Sono assimilabili alle segnalazioni spontanee e quindi possono essere inserite in rete, con le dovute precisazioni, le segnalazioni provenienti da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV o relative a casi osservati nell’ambito di uso compassionevole.

b. Segnalazioni da studi osservazionali e da progetti di FV attiva

Nel caso di segnalazioni provenienti da studi osservazionali bisogna prestare attenzione alle **segnalazioni sollecitate** (GVP Module VI). Queste ultime infatti non sono spontanee e andrebbero classificate come provenienti da studi clinici, pertanto dovrebbero avere un’ appropriata valutazione di causalità per capire se si riferiscono a sospette reazioni avverse. In tal caso possono essere inserite. All’atto dell’inserimento dovrà essere precisato che si tratta di una segnalazione proveniente da uno studio osservazionale. Tutti gli eventi che saranno raccolti ma che non rappresentano sospette reazioni avverse saranno riassunti nel report finale. Inoltre nel caso di progetti di FV attiva o di segnalazioni provenienti da registri va ricordata la differenza sostanziale tra fonte primaria (paziente od operatore sanitario) e secondaria (database). In caso di fonte secondaria le eventuali reazioni avverse individuate non vanno notificate. Pertanto non è consentito segnalare potenziali casi di sospette reazioni avverse recuperate da cartelle cliniche ad esempio nel caso di studi sulle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

c. Segnalazioni da uso compassionevole (Uso compassionevole o Named Patient Programme)

I medici che, nell’ambito della propria attività, vengono a conoscenza di una qualsiasi sospetta reazione avversa ad un medicinale durante l’uso compassionevole o *named patient programme* di quest’ultimo sono tenuti a inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della struttura di loro appartenenza (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>) e al Comitato Etico competente. Successivamente sarà cura del Responsabile di Farmacovigilanza notificare la

segnalazione all'AIFA tramite l'inserimento della scheda nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

E' necessario precisare come comportarsi nei casi in cui non sia possibile inserire la segnalazione.

Qualora l'impossibilità d'inserimento in Rete della scheda sia dovuta alla mancanza delle informazioni necessarie nella base dati anagrafica dei farmaci si fa presente quanto segue:

- 1) **Mancanza di principio attivo:** Qualora la scheda di sospetta reazione avversa ad un medicinale non risultasse inseribile per la mancanza in anagrafica del principio attivo medicinale sospetto (es. farmaci usati per uso compassionevole), dovrà essere contattato l'Ufficio di Farmacovigilanza inviando un'e-mail a farmacovigilanza@aifa.gov.it . L'Ufficio provvederà a far aggiornare la banca dati inserendo la denominazione del principio attivo.

- 2) **Allergeni, omeopatici, radiofarmaci non presenti in banca dati:** Nel caso di segnalazioni di sospette reazioni avverse ad allergeni, omeopatici o radiofarmaci che non sono ancora presenti nella banca dati, poiché non è possibile procedere al trasferimento automatico dei dati dalla rete nazionale ad EV, si richiede ai responsabili locali di trasmettere copia della segnalazione (per e-mail o per fax ai soliti indirizzi) all'AIFA e alla ditta titolare. In deroga a quanto previsto dalle norme in vigore, si richiede alle aziende farmaceutiche di inserire direttamente in EV le segnalazioni relative a tali medicinali non gestibili attualmente attraverso la rete.

Infine un richiamo a quanto previsto dal **CAPO V *Trasmissione dei rapporti sulle sospette reazioni avverse*** del Regolamento UE 520/2012 sui contenuti di una segnalazione; nella lettura dell'articolo 28 va tenuto presente che alcuni punti sono di pertinenza delle aziende farmaceutiche (es. casi di letteratura, traduzione del narrative).

Contenuto dei rapporti di sicurezza su casi individuali

1. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio si assicurano che i rapporti di sicurezza su casi individuali siano per quanto possibile completi e comunicano gli aggiornamenti di tali rapporti alla banca dati Eudragilance in modo accurato e affidabile.

In caso di notifica accelerata, nel rapporto di sicurezza sul caso individuale sono menzionati almeno un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, una sospetta reazione avversa e il medicinale o i medicinali in questione.

2. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio registrano i dati necessari per ottenere informazioni di follow-up sui rapporti di sicurezza su casi individuali. Il follow-up dei rapporti è adeguatamente documentato.

3. Quando notificano sospette reazioni avverse, gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio comunicano tutte le informazioni disponibili su ogni caso individuale, in particolare:

a) informazioni amministrative: tipo di rapporto, data e numero di identificazione unico mondiale del caso, identificazione unica del mittente e tipo di mittente; data esatta alla quale il rapporto è stato inizialmente ricevuto dalla fonte e data esatta di ricevimento delle informazioni più recenti; altri identificatori e loro fonti nonché, se del caso, i riferimenti ad altri documenti disponibili detenuti dal mittente del rapporto di sicurezza sul caso individuale;

b) riferimenti alla letteratura secondo lo «stile Vancouver» stabilito dal comitato internazionale dei redattori di riviste mediche (1) per le reazioni avverse segnalate nella letteratura mondiale, con un'ampia sintesi in inglese dell'articolo;

c) tipo di studio, nome dello studio e numero dello studio dello sponsor o numero di registrazione dello studio per i rapporti da studi non coperti dalla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (2);

d) informazioni sulle fonti primarie: dati di identificazione del segnalatore, con indicazione dello Stato membro di residenza e delle qualifiche professionali;

e) dati di identificazione del paziente (e del genitore nel caso di un rapporto genitore-bambino), con indicazione dell'età al momento della comparsa della prima reazione, della fascia di età, del periodo di gestazione se la reazione o l'evento sono stati osservati nel feto, peso, altezza, sesso, data dell'ultima mestruazione e/o periodo di gestazione al momento dell'esposizione;

f) precedenti clinici pertinenti e condizioni concorrenti;

g) la denominazione, come definita all'articolo 1, punto 20, della direttiva 2001/83/CE, dei medicinali sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa, compresi i medicinali interagenti o, se la denominazione non è nota, le sostanze attive e ogni altra caratteristica che permetta l'identificazione dei medicinali, in particolare il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il paese dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la forma farmaceutica e le vie di somministrazione (per il genitore), le indicazioni per l'uso nel caso, la dose somministrata, la data di inizio e di fine della somministrazione, le misure adottate nei riguardi dei medicinali, l'effetto del dechallenge e rechallenge per i medicinali sospetti;

h) per i medicinali biologici, i numeri di lotto;

i) i medicinali concomitanti, individuati come indicato alla lettera g), non sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa e la terapia farmaceutica precedente per il paziente (e per il genitore), se del caso;

j) informazioni sulle sospette reazioni avverse: data d'inizio e di fine delle sospette reazioni avverse o durata, gravità, esito delle sospette reazioni avverse al momento dell'ultima osservazione, intervalli di tempo tra somministrazione del medicinale sospetto e inizio della reazione avversa, le esatte parole o brevi frasi utilizzate dal segnalatore per descrivere le reazioni e Stato membro o paese terzo in cui si è verificata la sospetta reazione avversa;

k) risultati dei test e delle procedure pertinenti per l'esame del paziente;

l) in caso di decesso del paziente, data e causa dichiarata del decesso, comprese le cause determinate all'autopsia;

m) una relazione clinica, se possibile, che fornisca tutte le informazioni pertinenti per i casi individuali, ad eccezione delle reazioni avverse non gravi;

n) motivi di annullamento o modifica di un rapporto di sicurezza su un caso individuale.

Ai fini della lettera b), su richiesta dell'agenzia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che ha trasmesso il rapporto iniziale fornisce una copia dell'articolo in questione, tenendo conto delle restrizioni relative ai diritti d'autore, e una traduzione completa dell'articolo in inglese.

Ai fini della lettera h), è messa in atto una procedura di follow-up per ottenere il numero di lotto se non è indicato nel rapporto iniziale.

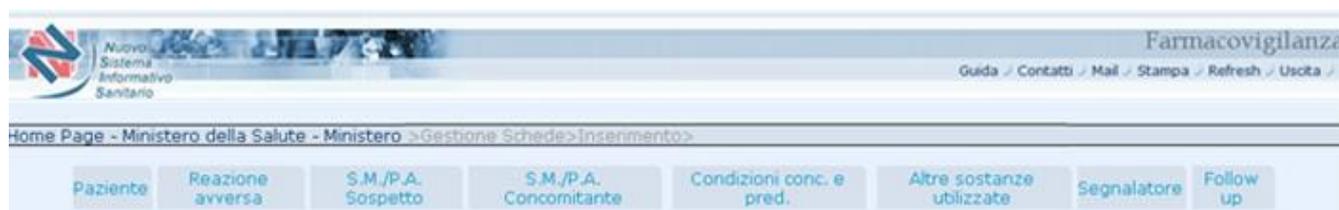
Ai fini della lettera m), l'informazione è presentata in una sequenza temporale logica, nella cronologia dell'esperienza del paziente, compresi l'evoluzione clinica, le misure terapeutiche, l'esito e le informazioni di follow-up ottenute; nella relazione sono riassunte anche le risultanze autoptiche o post mortem pertinenti.

(1) *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.* N Engl J Med 1997; 336:309-15.

(2) GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

2.2. Compilazione delle cartelle in rete

L'inserimento in rete viene effettuato attraverso la compilazione delle cartelle di seguito indicate



- a) **Paziente**
- b) **Reazione avversa (in cui vanno riportate gravità e codifica MedDRA)**
- c) **Farmaco/i sospetto/i**
- d) **Farmaco/i concomitante/i**
- e) **Condizioni concomitanti e predisponenti**
- f) **Altre sostanze utilizzate**
- g) **Segnalatore**
- h) **Follow-up**

Possono sussistere alcune discrepanze tra la compilazione della scheda in rete rispetto alla scheda cartacea; in quest'ultima, per esigenze di spazio, non è possibile riportare tutte le singole voci come appaiono invece nelle cartelle in rete. In generale risulta importante ricordare che l'inserimento dei dati deve essere fatto in modo strutturato e secondo formati ben definiti per permettere il recupero delle informazioni in fase di analisi e la trasferibilità del dato stesso ad altri database (EV e WHO) .

a) Paziente: vanno inserite le iniziali, il sesso, l'età o la data di nascita. Nel caso di reazione osservata in un bambino per effetto di un farmaco assunto in gravidanza, bisogna prestare particolare attenzione poiché verosimilmente la scheda cartacea riporterà i dati della madre con la descrizione di quanto è avvenuto nel bambino. Questa scheda andrà inserita in rete riportando nella sezione paziente i dati del bambino e non della madre che invece andranno inseriti nella pagina genitore (vedere dopo nella sezione casi particolari). Particolare attenzione andrà prestata nell'inserire l'età o la data di nascita: un banale errore di selezione dell'unità di riferimento dell'età

(giorno, mese o anno) o dell'anno di nascita porterà ad errate elaborazioni per fascia di età. Le altre informazioni inseribili nella pagina paziente sono il peso, l'altezza, l'eventuale stato di gravidanza e la settimana di gestazione se si tratta di una gestante.

Presente anche una sezione per riportare l'anamnesi clinica e farmacologica, qualora disponibile, in modo strutturato.

b) Reazione avversa: Gravità, reazione avversa e codifica MedDRA

b.1 Gravità

Le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato. Il criterio di gravità non è stabilito su base soggettiva, per cui non hanno senso le affermazioni *media gravità, gravità moderata ecc* . Una reazione è definita **grave** quando:

- E' fatale
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

La reazione è grave anche quando:

- a. riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME Important Medically Event). Nel caso in cui, pur valutando la lista IME, permangano dubbi sulla rilevanza clinica dell'evento riportato, la scheda mantiene l'indicazione "non grave";
- b. viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini ;
- c. si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:
 1. disturbi congeniti, familiari e genetici
 2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
 3. infezioni e infestazioni

Se il Responsabile di FV verifica che è presente uno dei criteri di gravità sopra indicati la segnalazione va inserita in rete come grave, anche se il segnalatore ha riportato la reazione come

non grave, in ogni caso è opportuno informarlo . Nel campo “Gravità” va selezionata in questi casi la voce “altra condizione clinicamente rilevante” ed il motivo del cambiamento deve essere indicato nel campo “Commento Valutatore” (Sezione “Condizioni concomitanti e predisponenti”).

In caso di reazioni segnalate come gravi la valutazione della gravità da parte del segnalatore non deve essere modificata.

Nel caso in cui il Responsabile di FV non condivida la valutazione di gravità espressa dal segnalatore, non modifica quanto riportato sulla scheda, ma può inserire la sua valutazione nel campo “Commento Valutatore” (Sezione “Condizioni concomitanti e predisponenti”).

L’accesso al Pronto Soccorso indica di norma una reazione che ha avuto una sua rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari della ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione.

Tuttavia è possibile indicare la scheda come non grave (preferibilmente dopo contatto con il segnalatore) se dalle informazioni presenti sulla segnalazione si evince in modo chiaro che l’accesso al Pronto Soccorso era immotivato. In particolare, sulla base anche dell’esperienza di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva, l’accesso al Pronto Soccorso **non** va considerato come ospedalizzazione se sono presenti **tutti** i seguenti criteri:

- a. mancato ricovero o proposta di ricovero;
- b. nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS;
- c. permanenza del paziente in PS per un periodo inferiore alle 4 ore per necessità di trattamento e/o osservazione e non per tempi di attesa.

Sul sito dell’EMA (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>) è pubblicata la lista degli Important Medical Event (IME). La lista IME intende facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse da farmaci per quello che riguarda la gravità. I termini presenti nella lista IME sono riportati come Preferred Term (PT Name) nella terminologia MedDRA.

b.2 Reazione avversa

Con la nuova legislazione è stata cambiata la definizione di reazione avversa, intesa ora come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Ciò comporta un allargamento

dell'ambito di applicazione della segnalazione spontanea, per cui potranno essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nell'ambito della documentazione collegata alla nuova Normativa (nello specifico il Modulo VI delle Good Pharmacovigilance Practices punto A.2.1.2) vengono definiti i seguenti termini:

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto

Uso off-label: si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate

Misuso: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate

Abuso: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici

Esposizione occupazionale: si riferisce all'esposizione ad un medicina come risultato di un impiego professionale o non professionale.

In base a tali definizioni, e tenendo conto del fatto che nelle stesse GVP modulo VI viene anche precisato che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, appare chiaro che la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuse ed errore, almeno da un punto di vista teorico mentre da un punto di vista pratico questa distinzione può essere più complicata. Ci potrebbe essere una sovrapposizione di definizione anche tra overdose ed abuso; al riguardo va precisato che secondo le definizioni, l'abuso, a differenza dell'overdose, è comunque intenzionale.

In relazione al significato di off-label, va precisato che questa condizione riguarda l'uso del prodotto non in accordo con l'impiego autorizzato, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione e nella posologia. Rientrano pertanto in tale ambito, non solo gli impieghi dei medicinali registrati in Italia e inseriti nell'elenco della legge n. 648/96 per

indicazioni diverse da quelle già autorizzate al commercio (in quanto medicinali in via di sperimentazione, pur presenti nell'elenco, non possono essere considerati off-label), ma qualsiasi impiego al di fuori delle condizioni di utilizzo autorizzate. Oltretutto le GVP e la nuova Normativa sono disposizioni sovranazionali, mentre la legge n. 648/96 è una disposizione della Normativa nazionale relativa all'erogabilità del farmaco da parte del SSN in situazioni specifiche, quindi non può essere considerata come unica fattispecie per l'off-label.

b.3 Codifica MedDRA

Le reazioni avverse vanno riportate in rete nel campo testo così come descritte dal segnalatore senza apportare modifiche o interpretazioni personali al testo. -Vanno poi codificate attraverso la selezione dei termini appropriati dal Dizionario MedDRA.

Il Medical Dictionary for Regulatory Activities è il dizionario medico per le attività di regolamentazione ed è costituito dalla terminologia medica internazionale, elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione (ICH) dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici. Le corrette operazioni di codifica non possono prescindere dalla conoscenza delle regole di MedDRA per le quali si rimanda alla Guida Introduttiva rilasciata con ogni nuova versione ed al documento "MedDRA Term Selection POINTS TO CONSIDER" disponibile sul sito MSSO (http://www.meddramsso.com/subscriber_library_ptc_archive.asp).

Come regola generale va tenuto presente che tutte le reazioni descritte vanno codificate a meno che facciano parte di una diagnosi riportata nella scheda. Quindi in presenza di una diagnosi con segni e sintomi si codifica solo la diagnosi; nel caso siano presenti altri segni o sintomi non relativi a quella diagnosi questi segni o sintomi andranno codificati.

Particolare attenzione andrà prestata nell'inserire i dati di laboratorio e le unità di misura di riferimento.

Inoltre va tenuto presente che quando in rete, durante la codifica, si seleziona un termine di basso livello compare accanto la SOC di riferimento che in alcune circostanze può aiutare a capire se si sta selezionando un termine sbagliato.

Si ricorda che ad eccezione della morte improvvisa o della SIDS, l'evento "morte" è un esito e non una ADR.

Non vanno codificate come reazioni avverse le patologie già in atto a meno che la reazione sia proprio un aggravamento di tali patologie. Si riporta un esempio di codifica errata in quanto vengono codificate non solo la reazione avversa, ma anche le patologie preesistenti:

Reazioni Avverse:	
10012601 - Diabete - p.term: Diabete mellito	
10020772 - Ipertensione - p.term: Ipertensione	
10038444 - Insufficienza renale cronica - p.term: Insufficienza renale cronica	
10038827 - Occlusione arteriosa parziale della retina - p.term: Occlusione dell'arteria retinica	
Descrizione delle reazioni e diagnosi	OCCLUSIONE ARTERIA CENTRALE RETINA IN SOGGETTO IN TERAPIA CON BINOCRIT EV. PZ AFFETTA DA IRC IN TRATTAMENTO DIALITICO CON FREQUENZA TRISETTIMANALE. DIABETE IN TERAPIA INSULINICA (HUMALOG 14 U AL MATTINO, 28 U A PRANZO, 28 U A CENA). IPERTESA

Tra le questioni particolari meritano attenzione la progressione della malattia, i suicidi ed i tentativi di suicidio.

La **progressione di malattia** può avere diverse motivazioni e non va interpretata come una reazione avversa, salvo i casi in cui ciò sia espressamente indicato dal segnalatore che intende evidenziare una relazione certa con il farmaco sospetto, come ad esempio nel caso di un aggravamento di una preesistente insufficienza renale a seguito dell'esposizione ad un farmaco nefrotossico. Se si ritiene che la progressione di una malattia dipenda da un fallimento terapeutico, questo va segnalato solo se considerato inatteso e seguendo le modalità previste dal Modulo VI delle GVP.

VI.B.6.4. Lack of therapeutic efficacy

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module

Reports of lack of therapeutic efficacy should be recorded and followed-up if incomplete. They should not normally be reported, but should be discussed in periodic safety update reports as applicable. However, in certain circumstances, reports of lack of therapeutic efficacy may require to be reported within a 15-day time frame (See VI.C.6.2.3.4 as regards electronic reporting in the EU). Medicinal products used in critical conditions or for the treatment of life-threatening diseases, vaccines, contraceptives are examples of such cases. This applies unless the reporter has specifically stated that the outcome was due to disease progression and was not related to the medicinal product. Clinical judgement should be used when considering if other cases of lack of therapeutic efficacy qualify for reporting. For example, an antibiotic used in a life-threatening situation where the medicinal product was not in fact appropriate for the infective agent should not be reported. However, a life-threatening infection, where the lack of therapeutic efficacy appears to be due to the development of a newly resistant strain of a bacterium previously regarded as susceptible, should be reported within 15 days.

For vaccines, cases of lack of therapeutic efficacy should be reported, in particular with the view to highlight potential signals of reduced immunogenicity in a sub-group of vaccinees, waning immunity, or strain replacement. With regard to the latter, it is considered that spontaneously reported cases of lack of therapeutic efficacy by a healthcare professional may constitute a signal of strain replacement. Such a signal may need prompt action and further investigation through post-authorisation safety studies as appropriate. General guidance regarding the monitoring of vaccines failure, provided in the Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance¹⁸, may be followed.

VI EMA/873138/2011 Page 17/90

Nel caso di **mancanza di efficacia** è opportuno codificare sia la mancanza di efficacia sia lo specifico termine MedDRA della reazione; ad esempio la reazione “asma” o “crisi asmatica” dopo somministrazione di un antiasmatico senza effetto terapeutico, sarebbe difficilmente recuperabile nel database come risultato di un mancanza di efficacia se “asma” o “crisi asmatica” fosse l’unico termine codificato.

Il tentativo di suicidio ed il suicidio, se segnalati al Responsabile di FV locale e connessi all’uso del medicinale, indipendentemente dalle modalità di utilizzo degli stessi, sono da inserire nella RNF in quanto la conoscenza di questi eventi potrebbe portare a valutazioni regolatorie. Se le informazioni non sono comprensibili, è necessario chiedere chiarimenti al segnalatore.

Per quanto riguarda la codifica va tenuto presente che:

- nel caso sia segnalato un sovradosaggio, non dare per scontato che il sovradosaggio sia un tentativo di suicidio. Codificare solo il termine appropriato “sovradosaggio”;
- nei casi di autolesionismo che non fanno riferimento al suicidio o al tentativo di suicidio, codificare solo l'appropriato termine “autolesionismo”;
- se è stato riportato nella scheda “tentativo di suicidio con esito fatale”, codificare con il termine “suicidio riuscito”.

[La cartella della reazione avverse include anche altre sezioni compilabili:

The screenshot displays a software interface for reporting adverse reactions. It is divided into several sections:

- *Reazioni Avverse:** A list of text input fields, each accompanied by a magnifying glass icon and an 'X' icon for search and deletion.
- *Descrizione delle Reazioni e Diagnosi:** A large text area with a vertical scrollbar for detailed descriptions.
- Esami Strumentali e/o di Laboratorio:** A search icon for entering test results.
- Gravità:** A dropdown menu for selecting the severity of the reaction.
- Esito:** A section containing dropdown menus for 'Tipo' (Type), 'Data' (Date), and 'Relazione ADR decesso' (ADR relationship to death).
- Azioni Intraprese:** A text input field for describing actions taken.

b.4 Esami Strumentali e/o di laboratorio: cliccando la “lentina” si apre una pagina in cui è possibile inserire i risultati degli esami di laboratorio (vedi figura). Va ricordato che nel campo “Descrizione Esame” va riportato solo la denominazione dell’esame (ad esempio glicemia e non glicemia aumentata) riportando il valore del risultato nell’apposita sezione.

The screenshot shows a web interface for entering laboratory test results. At the top, there are several tabs: 'Paziente', 'Reazione avversa', 'S.M./P.A. Sospetto', 'S.M./P.A. Concomitante', 'Condizioni conc. e pred.', 'Altre sostanze utilizzate', and 'Segnalatore'. The main form is titled 'Esami strumentali e di Laboratorio'. It contains the following fields and controls:

- *Descrizione Esame: A text input field with search and close icons.
- Data Esame: A date input field.
- Risultato: A text input field and a dropdown menu.
- Valori di Riferimento: Two input fields labeled 'Min' and 'Max'.
- Altre Informazioni Disponibili: A checkbox.
- Commento e/o Informazioni Aggiuntive: A large text area with a vertical scrollbar.

At the bottom of the form, it says 'Pagina 1 di 1' and has a 'nuovo' button. Below the form is a 'Ritorna Reazione Avversa' button.

b.5 Esito: va ricordato che le voci selezionabili a proposito della “relazione ADR decesso” si riferiscono sempre a un decesso, pertanto vanno selezionate solo per un esito fatale.

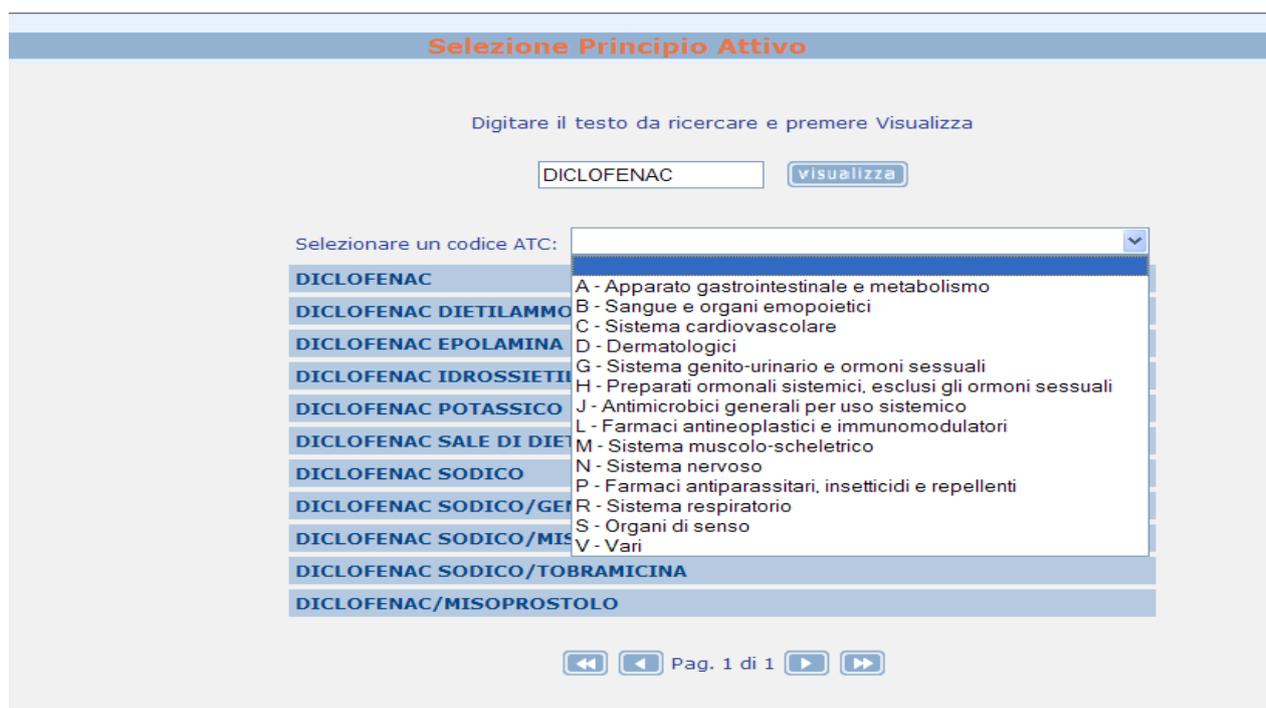
b.6 Azioni intraprese: attualmente è un campo testo quindi non strutturato utilizzabile per descrivere le azioni adottate per fronteggiare la reazione.

c) Farmaco sospetto

L’inserimento del farmaco sospetto riveste una rilevanza ovviamente fondamentale quando si parla di sospette reazioni avverse a farmaci. Pur essendo prevista la possibilità di inserire il medicinale per nome commerciale o per principio attivo **si raccomanda fortemente** di inserire il nome commerciale del prodotto e nel caso di prodotti biologi anche il numero di lotto (*Direttiva UE 84/2010 art 102 lettera g; Reg UE 520/2012 art 28*). Nel caso di medicinali equivalenti si raccomanda fortemente di riportare anche il nome della ditta titolare: pertanto andrà selezionato il medicinale dalla lista specialità medicinale e non dalla lista principio attivo. Si ricorda che qualora fosse necessario intervenire con campionamenti o controlli qualitativi a seguito

dell'insorgenza di sospette reazioni avverse o di mancanza di efficacia, ciò sarà possibile solo se il farmaco è stato riportato in modo da poter essere identificato.

Qualora il nome commerciale non fosse noto e l'informazione non recuperabile, si dovrà inserire il principio attivo selezionandolo dalla lista dei PA. Poiché uno stesso principio attivo può essere presente in medicinali appartenenti a diverse classi ATC e l'inserimento per PA non è collegato automaticamente ad una classe ATC, è necessario selezionare manualmente il primo livello ATC appropriato per il medicinale (vedere figure)



Nel caso i farmaci sospetti siano più di uno e si ipotizzi che la reazione sia effetto di una interazione, nella pagina del farmaco sospetto andrà la voce “farmaci sospetti interagenti”. Per l’inserimento del farmaco relativo ad un errore terapeutico si rinvia alla specifica sezione.

Se il farmaco sospetto è un vaccino, oltre al numero di lotto è rilevante ottenere ed inserire anche le seguenti informazioni: numero di dose (I, II III) e/o di richiamo, l’ora della somministrazione e il sito di inoculo del vaccino (quest’ultima informazione va inserita nel campo “Commento valutatore”). E’ importante quindi informare adeguatamente al riguardo i segnalatori, in particolare quelli addetti alle vaccinazioni pediatriche.

E’ importante riportare tutte le informazioni disponibili su: dosaggio, inizio e fine terapia oppure inizio e durata terapia, via di somministrazione e informazioni relative al dechallenge e rechallenge. Va anche codificata l’indicazione terapeutica.

L’opzione “Attribuzione d’ufficio” era utilizzabile in presenza dei vincoli sulle date quando, ad esempio per terapie croniche, non si conosceva l’esatta data di inizio della terapia che quindi veniva attribuita d’ufficio in base a tutte le informazioni presenti nella segnalazione.

Si ricorda che in presenza di una segnalazione in cui sono riportati più medicinali indicati come sospetti va inserita un'unica scheda in rete e non deve essere compilata una scheda per ogni farmaco sospetto (moltiplicherebbe i casi di reazione avversa).

d) Farmaci concomitanti e e) Condizioni concomitanti e predisponenti

La compilazione delle cartelle “**Farmaci concomitanti**” e “**Condizioni concomitanti predisponenti**” fornisce informazioni utili per la valutazione del caso , ad esempio presenza di una insufficienza d’organo, e per la valutazione del nesso di causalità in quanto possono indicare la presenza di cause alternative al farmaco sospetto nel determinare la reazione avversa.

f) Altre sostanze

La cartella **“Altre sostanze”** invece va compilata quando il paziente , oltre ai farmaci sospetti e concomitanti, ha utilizzato altri prodotti come ad esempio integratori o altre tipologie di prodotti, a volte in grado essi stessi di dare origine a reazioni avverse o di interagire con i farmaci.

g) Segnalatore

A partire dal 24/02/2015 gli utenti potranno specificare all'interno della scheda di reazione avversa, nella sezione del **“Segnalatore”**, i dati informativi relativi alla fonte primaria, al receiver e al sender:

- Per "fonte primaria" si intende la figura che ha riscontrato per prima la reazione avversa e che quindi fa la segnalazione.
- Per “receiver” si intende quel soggetto che, a fronte di una reazione avversa, riceve la segnalazione dalla fonte primaria.
- Per "sender" si intende quel soggetto che, a fronte di una reazione avversa, ha il compito di trasmettere le informazioni della segnalazione pervenuta all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

The image shows a screenshot of a web form titled 'Segnalatore' with three main sections: 'Fonte Primaria', 'Receiver', and 'Sender'. Each section is highlighted with a red box and has a corresponding callout box with an arrow pointing to it.

Fonte Primaria
Costituisce la fonte che ha riscontrato per prima la segnalazione di reazione avversa.

Receiver
Costituisce la figura che riceve la segnalazione di sospetta reazione avversa da parte della fonte primaria

Sender
Costituisce la figura che ha il compito di trasmettere i dati relativi alla scheda ADR all'interno del sistema RNF

Fonte Primaria:
Fonte: [] Qualifica: []
Nome: [] Cognome: []
Indirizzo: []
Provincia: [] Nazione: ITALY
n° Ordine: [] Telefono/Fax: []
e-mail: []
Data Compilazione: []
*Data Ricezione: []
ASL:
Regione: []
Az. Sanitaria: []

Receiver:
Tipologia: AZIENDA FARMACEUTICA
Denominazione: GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
Indirizzo: VIA A. FLEMING, 2, 37100 , VERONA (VR)

Sender:
Tipologia: Azienda Farmaceutica
Denominazione: 200 GLAXOSMITHKLINE S.P.A.
Indirizzo: VIA A. FLEMING, 2, 37100 , VERONA (VR)
Responsabile:
Nome: [] Cognome: []

Con le modifiche che saranno introdotte, si fa presente che le aziende farmaceutiche saranno abilitate all'inserimento delle schede di reazione avversa inerenti i farmaci o i principi attivi di propria competenza e per le quali non è possibile risalire alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore ovvero al Responsabile di Farmacovigilanza.

Sottosezione Fonte primaria

Nella sottosezione relativa alla fonte primaria dovrà essere selezionato il valore corrispondente al soggetto che ha predisposto e inviato la segnalazione ovvero: paziente/cittadino, medico di medicina generale, medico ospedaliero, pediatra, specialista, farmacista, infermiere, avvocato, centro antiveleno, forze armate e altre figure professionali, nonché letteratura.

E' stata rimossa la voce "azienda farmaceutica" perchè spostata nella sezione o receiver o sender.



The screenshot shows a software interface for 'Fonte Primaria'. A dropdown menu is open, listing the following options: ALTRE FIGURE PROFESSIONALI, AVVOCATO, CENTRO ANTI-VELENO, FARMACISTA, INFERMIERE, MEDICO DI MEDICINA GENERALE, MEDICO OSPEDALIERO, PAZIENTE/CITTADINO, PEDIATRA, and SPECIALISTA. The dropdown is highlighted with a red box. Other fields in the form include 'Qualifica', 'Cognome', 'Nazione' (set to ITALY), 'Telefono/Fax', 'Data Compilazione', '*Data Ricezione', 'ASL:', 'Regione', and 'Az. Sanitaria'.

Sottosezione Receiver

La sottosezione relativa al receiver è composta da tre campi informativi



The screenshot shows a software interface for 'Receiver'. A dropdown menu is open, listing the following options: AIFA, Azienda Farmaceutica, Centro Regionale, and Responsabile Farmacovigilanza. The dropdown is highlighted with a blue border. Other fields in the form include '*Tipologia:', '*Denominazione', and 'Indirizzo'. There are also search and close buttons on the right side of the form.

- **Tipologia:** costituisce la tipologia di receiver (AIFA, Azienda Farmaceutica, Centro Regionale, Responsabile Farmacovigilanza).

- **Denominazione:** il campo non è editabile e viene preimpostato automaticamente dal sistema con la denominazione della struttura selezionata dopo aver effettuato la ricerca attraverso l'uso del pulsante 
- **Indirizzo:** il campo non è editabile e viene preimpostato automaticamente dal sistema con l'indirizzo della struttura selezionata dopo aver effettuato la ricerca attraverso l'uso del pulsante 

Selezionando come tipologia del receiver il valore “**AIFA**”, il sistema preimposta i campi “Denominazione” e “Indirizzo” con i dati informativi dell’Agenzia Italiana del Farmaco.

Receiver:	
*Tipologia:	AIFA
*Denominazione	AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco
Indirizzo	Via del Tritone, 181 00187 ROMA (RM)

Selezionando come tipologia del receiver il valore “**Azienda Farmaceutica**”, il sistema consentirà di effettuare una ricerca tra tutte le aziende farmaceutiche mediante la funzionalità accessibile premendo il pulsante



Selezione Azienda Farmaceutica

Digitare il testo da ricercare e premere Visualizza

visualizza

Receiver:	
*Tipologia:	Azienda Farmaceutica
*Denominazione	
Indirizzo	

Selezionando come tipologia del receiver il valore “**Responsabile Farmacovigilanza**”, o “**Centro Regionale**” il sistema preimposta i campi “Denominazione” e “Indirizzo” con i dati informativi delle strutture di riferimento.

Receiver:	
*Tipologia:	Responsabile Farmacovigilanza
*Denominazione	A.S.L. LATINA
Indirizzo	L.GO A. CELLI 8 04100 , LATINA (LT)

Sottosezione Sender

La sottosezione relativa al sender è composta dai seguenti campi informativi

Sender:			
Tipologia	Azienda Sanitaria Locale		
Denominazione	A.S.L. LATINA		
Indirizzo	L.GO A. CELLI 8 04100 , LATINA (LT)		
Responsabile:			
Nome	<input type="text"/>	Cognome	<input type="text"/>

- **Tipologia:** costituisce la tipologia del sender. Il valore viene sempre preimpostato con il valore "Azienda Sanitaria Locale" o "Azienda Ospedaliera" o "IRCSS", in funzione del profilo associato all'utenza di login. Il campo non è editabile.
- **Denominazione:** contiene la denominazione della struttura a cui appartiene l'utenza di login. Il campo non è editabile.
- **Indirizzo:** contiene l'indirizzo della struttura a cui appartiene l'utenza di login. Il campo non è editabile.
- **Responsabile:** contiene il nome e il cognome del responsabile della farmacovigilanza della struttura a cui appartiene l'utenza di login. Il campo è editabile.

La nuova scheda di segnalazione prevede il campo con la firma del segnalatore. Considerato, tuttavia, che la scheda può essere inviata in formato elettronico, la **firma non è di fatto considerata vincolante per l'inserimento**. Il segnalatore deve comunque essere identificabile (Nome, cognome, indirizzo, etc.) per poter essere contattato in caso di chiarimenti o per informazioni aggiuntive, inoltre non sono accettabili schede anonime.

E' obbligatorio compilare il campo relativo alla data di ricezione.

h) Follow-up

La sezione Follow-up è destinata a tutte le informazioni aggiuntive che si hanno in merito al contenuto della scheda inserita. Tali informazioni possono essere inserite a seguito di specifiche richieste da parte delle Aziende o di AIFA oppure su iniziativa del Responsabile di FV.

Spesso come follow-up è richiesta una relazione clinica; il Regolamento UE 520/2012 prevede a proposito della relazione clinica che *“l’informazione è presentata in una sequenza temporale logica, nella cronologia dell’esperienza del paziente, compresi l’evoluzione clinica, le misure terapeutiche, l’esito e le informazioni di follow-up ottenute; nella relazione sono riassunte anche le risultanze autoptiche o post mortem pertinenti.”*

I dati o la relazione clinica acquisiti vanno quindi inseriti in questa cartella evitando di inviare solo e-mail o fax all’Azienda richiedente o all’AIFA: in questa maniera tutti gli utenti coinvolti in RNF avranno la possibilità di visualizzare le informazioni aggiunte.

E’ importante documentare quando sono stati richiesti gli aggiornamenti al segnalatore e gli eventuali solleciti (es. *in data 05/10/2012 è stato contattato il segnalatore per richiedere il risultato dell’esame di laboratorio; in data 15/10/2012: inviata e-mail di sollecito al segnalatore in merito all’informazione richiesta*). Si ricorda che nell’inserire le informazioni è importante rispettare le norme della privacy. Negli allegati vanno **ben anneriti** preventivamente **tutti i campi sensibili** (es. nome e cognome del paziente, indirizzo, codice fiscale, nome del medico, etc.).

Quando si allegano le informazioni tramite file in formato word o pdf, per facilitare la procedura, si consiglia di non allegare file troppo pesanti e di non lasciare nella denominazione del file alcuno spazio vuoto (es. scrivere “Relazione_clinica1” e non “Relazione clinica 1”).

Se dal follow-up emerge una diversa descrizione della reazione avversa o comunque qualche elemento differente rispetto a ciò che era stato inserito in precedenza, le informazioni già inserite (inclusa l’eventuale codifica) vanno modificate. Ogni variazione confluirà in EV nell’ambito della quale sarà valutato sempre l’ultimo aggiornamento disponibile. Le informazioni di follow-up vanno inserite in Rete il prima possibile, in particolare entro 7 giorni dal ricevimento nel caso di reazioni gravi.

Se la scheda è stata inserita da più di 12 mesi non può più essere modificata dal responsabile di FV tranne che nel campo del follow-up, che rimane quindi l’unico campo da aggiornare, tuttavia si raccomanda di riportare le informazioni di follow-up anche in modo strutturato ad esempio se a seguito degli accertamenti effettuati e non ancora disponibili al momento della segnalazione emerge una diagnosi differente dalla reazione riportata nella segnalazione originale andrà modificato il codice di MedDRA, analoga situazione se cambia l’esito della reazione andrà

aggiornata la specifica voce Oltre i 12 mesi, può essere aggiornato solo il campo follow-up, ulteriori modifiche possono essere richieste dal Responsabile di FV direttamente all'AIFA.

Il follow up deve essere proattivo e non visto come un semplice riscontro. Si riportano due esempi: il primo, per altro riferito a più segnalazioni relative a medicinali diversi, pur fornendo un microscopico aggiornamento, non è molto informativo. Il secondo invece mostra il tipo di attività che andrebbe svolta: il responsabile locale, a fronte di una segnalazione proveniente da un cittadino, si è attivato per il recupero delle informazioni cliniche. Esempio 1

Ha aggiornato sul Follow up relativi alle schede di segnalazione:

1 [REDACTED], 1 [REDACTED], 1 [REDACTED], 1 [REDACTED], 1 [REDACTED], 1 [REDACTED], 1 [REDACTED]. In tutti i casi il paziente è stato tenuto in osservazione per alcune ore al Pronto Soccorso e poi è stato dimesso con risoluzione della reazione avvenuta.

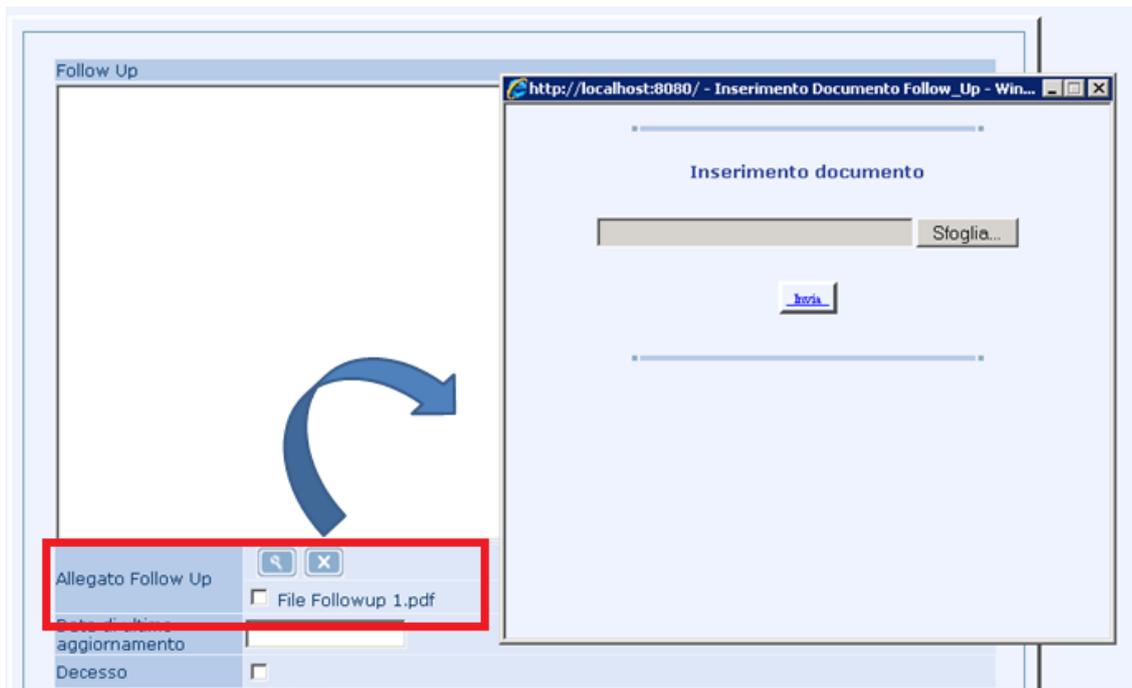
Provvederò ad aggiornare le stesse schede sul portale e mi scuso per il ritardo della risposta

Esempio 2

Follow Up
Descrizione:
08/05/13: la segnalazione è stata compilata dalla mamma della bambina utilizzando la scheda AIFA per il cittadino. Sono in attesa di ricevere una relazione del medico curante. Dai primi contatti informali intercorsi è molto probabile che la gravità della situazione della bambina non sia correlata alla somministrazione dei vaccini, ma all'esordio di una malattia rara di carattere genetico. In data 9/5/13 ho acquisito due relazioni della Neurologia Pediatrica dell'Az. Ospedaliera di Padova che ho anonimizzato e unito nel file pdf che allego.
Documento [AllegatoSF.pdf](#)

Osservazioni Stampa Nuova Ricerca

Con le modifiche introdotte all'interno della sezione del "Followup", in fase di inserimento e/o aggiornamento, sarà possibile allegare più file di follow up e non soltanto uno. All'interno del dettaglio della scheda, sarà possibile effettuare uno scarico dei file allegati.



2.3 Conferma delle operazioni e controllo dei messaggi

Al termine delle operazioni di inserimento si può visualizzare l'anteprima della scheda compilata per verificare la presenza di eventuali errori di inserimento prima di confermare le operazioni. Ancora una volta si ribadisce che la qualità del dato è di fondamentale importanza proprio per l'utilizzo che ne viene fatto ed in particolare per la valutazione del singolo caso e del nesso di causalità, per l'attendibilità delle elaborazioni e delle analisi e più in generale per l'affidabilità dell'intero sistema di sorveglianza.

Con la conferma delle operazioni il sistema rilascia un codice numerico identificativo della scheda ed invia un messaggio automatico per informare dell'avvenuto inserimento la/e ditta/e titolare/i del farmaco sospetto, la regione ed il centro regionale. Il sistema avvisa l'utente se qualche destinatario non è stato raggiunto: questo può verificarsi per problemi di malfunzionamento (qualche volta del ricevente) o perché l'azienda destinataria non è collegata alla rete come può succedere per i medicinali di importazione parallela.

Un medicinale importato parallelamente è un medicinale soggetto ad un'autorizzazione nazionale sulla base di una procedura proporzionalmente "semplificata" rispetto alla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a condizione che al prodotto importato sia stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di origine e il prodotto importato sia essenzialmente "analogo" a un prodotto che ha già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione. Le disposizioni vigenti in materia di farmacovigilanza si applicano ai titolari AIC, ma non agli importatori paralleli. Va tuttavia considerato che, come per qualsiasi medicinale, anche con i farmaci di importazione parallela possono verificarsi sospette reazioni avverse oggetto di specifiche segnalazioni, di cui spesso i titolari dei prodotti originari non sono a conoscenza. Inoltre gli importatori paralleli, non essendo soggetti ad obblighi di FV, non sono collegati alla rete nazionale di farmacovigilanza; non possono quindi essere informati elettronicamente dell'avvenuto inserimento in rete di una segnalazione relativa ad un prodotto di loro pertinenza. Poiché i titolari di medicinali di importazione parallela, non essendo collegati, non saranno mai raggiunti da informazioni circolanti nel sistema di posta interno alla rete, ogni scheda di ADR inserita per tali prodotti deve essere gestita dal Responsabile locale di FV come in tutti gli altri casi in cui sia evidenziato il mancato recapito ad un destinatario. Al fine di migliorare le attività di monitoraggio includendo anche le segnalazioni di medicinali di

importazione parallela, si ricorda, pertanto, ai Responsabili locali di farmacovigilanza di inviare la scheda per fax ad ogni destinatario di segnalazione non raggiunto dal messaggio di avviso al termine dell'inserimento in rete.

I titolari di medicinali importati parallelamente notificheranno al titolare AIC del prodotto di partenza qualsiasi segnalazione di sospetta reazione avversa ricevuta a seguito dell'esposizione al prodotto d'importazione parallela, specificando se la segnalazione sia presente o meno nella RNF, in modo da permettere al titolare AIC del prodotto originario di gestire adeguatamente tali segnalazioni e di monitorare costantemente il profilo beneficio rischio del medicinale.

2.4 Feedback al segnalatore

Un avviso del ricevimento della segnalazione dovrà essere fornito al segnalatore, operatore sanitario o cittadino (GVP Module VI) anche se si tratta di un semplice riscontro. Il messaggio, a contenuto minimo, deve riportare che la segnalazione è stata:

- ricevuta
- valutata per completezza e congruità
- inserita in RNF

E' auspicabile, in particolare per le ADR più gravi, una informazione di ritorno più approfondita agli operatori sanitari. Il CRFV è disponibile a supportare il Responsabile in questa attività qualora ne venga fatta richiesta. Inoltre qualora sia stata modificata la gravità rispetto a quanto segnalato è bene aggiungere questa informazione nel feedback (servirà anche per future segnalazioni di casi analoghi).

Anche la normativa nazionale prevede che per ogni segnalazione ricevuta, venga inviato un feedback al segnalatore: il DM 12/12/2003 prevede infatti che "Il Responsabile di farmacovigilanza, comunicherà al segnalatore l'avvenuto inserimento fornendo allo stesso una copia della scheda inserita. Il segnalatore avrà l'opportunità di verificare la reazione codificata..." Ma non si tratta solo di un adempimento normativo, il **feedback è infatti necessario sia per la segnalazione spontanea che per l'efficacia del sistema di farmacovigilanza.**

Se adeguatamente fornita l'informazione di ritorno può infatti avere una valenza multipla:

1. Riscontro della segnalazione ricevuta;
2. Dialogo con il segnalatore (follow-up);
3. Stimolazione di ulteriori segnalazioni;
4. Aggiornamento e formazione;
5. Potenziamento indiretto della sicurezza del paziente (riduzione del rischio);
6. Potenziamento della prevenibilità e dell'evitabilità di simili ADR in altri pazienti.

Esperienze pubblicate in letteratura documentano una certa preferenza per il riscontro personalizzato di una segnalazione ricevuta, possibilmente integrata da informazioni aggiornate e commentate sulla reazione segnalata (1) Secondo uno studio condotto in Olanda (2), il numero di

reports simili, il possibile meccanismo della reazione avversa, l'influenza delle terapie concomitanti e le referenze delle fonti erano tra le informazioni fornite che rispondevano maggiormente alle aspettative dei segnalatori. Certamente il feedback è una ulteriore attività che richiede tempo ed expertise; in questo, in molte realtà regionali, i Centri Regionali di FV supportano i responsabili locali di FV nel fornire/predisporre il feedback per il segnalatore.

Nel caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccini c'è un coinvolgimento delle strutture di: farmacovigilanza (per sicurezza dei vaccini) e di prevenzione (per sicurezza dei programmi di immunizzazione); ne consegue la necessità di condivisione delle informazioni e quindi per le segnalazioni di eventi avversi a vaccino sarebbe opportuno fornire un doppio feedback al segnalatore, ma anche al centro vaccinale. Utile al riguardo anche la diffusione alle strutture di prevenzione di report periodico di dati aggregati delle segnalazioni ricevute dal Responsabile di FV di riferimento.

2.5 Richieste di integrazioni/informazioni parte di aziende farmaceutiche

In seguito all'inserimento in RNF di una scheda, le Aziende farmaceutiche titolari dell'AIC dei farmaci sospetti indicati possono richiedere informazioni aggiuntive. Ovviamente quanto più la scheda è completa tanto meno saranno richieste integrazioni. Al riguardo si ricorda che il Decreto legislativo 219/2006 recita all'articolo 132 comma 4 *"... I responsabili di farmacovigilanza agevolano la ricerca attiva da parte dei responsabili del servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni..."*. In seguito a tali richieste si consiglia innanzitutto di valutare la scheda di segnalazione nel suo complesso cercando di capire se le informazioni richieste sono già presenti o deducibili dalla scheda o se effettivamente sono necessarie per avere un quadro clinico più completo.

In particolare considerare:

- effettiva completezza della scheda
- tipo di reazione segnalata (banale, importante, nota, non nota)
- data di inserimento della scheda/data di insorgenza reazione (per capire se la richiesta è tardiva e quanto potrà essere difficile l'eventuale recupero di ulteriori informazioni dal segnalatore)

- gravità della reazione (elemento particolarmente rilevante per la vostra valutazione)
- esito
- vaccino come farmaco sospetto (in considerazione della particolare attenzione e sensibilità rispetto alle ADR da vaccini)

Va tenuto presente che le aziende farmaceutiche hanno molti obblighi da assolvere in relazione alla gestione delle segnalazioni e a volte ad esempio è previsto l'invio di un questionario molto dettagliato per la raccolta dati di specifiche reazioni e per specifici farmaci. Va inoltre considerato che quando emerge un problema di sicurezza, una delle prime attività che viene svolta è una revisione dei casi ed in tale fase ci si rende ulteriormente conto di quante situazioni possono essere non conclusive per la mancanza delle informazioni necessarie richieste più volte ma non ottenute.

Tutte le informazioni aggiuntive acquisite vanno inserite in rete **aggiornando la scheda**, ricordandosi anche di indicare nella sezione follow-up i cambiamenti effettuati; in questo modo tutte le parti interessate a quel caso ne avranno visibilità.

Nel caso cui il segnalatore non fornisca una risposta, si suggerisce un sollecito entro un mese e se anche questo non dà risultati si consiglia di riportare nella scheda, nella sezione follow-up, la chiusura del caso non avendo ottenuto le informazioni richieste in data gg/mm/aa e sollecitate in data gg/mm/aa. In questo anche l'azienda sarà a conoscenza dei tentativi fatti e che non sono più attese altre informazioni.

Nel caso in cui le informazioni richieste non aggiungano nessuna informazione, sarà opportuno rispondere alla azienda evidenziando che il dato richiesto è già presente o deducibile e che un intervento sul segnalatore per richiedere informazioni già fornite avrebbe un effetto controproducente sul sistema della segnalazione spontanea. In ogni caso si consiglia di rispondere direttamente all'azienda motivando la decisione.

2.6 Casi particolari

a) Schede madre figlio,

b) Interazione, abuso, off-label, errore terapeutico, misuso, sovradosaggio, esposizione professionale

a) **Schede madre/figlio:** in realtà la dizione giusta sarebbe schede “genitore/figlio”, ma nella maggior parte dei casi si tratta di segnalazioni che coinvolgono la madre ed il bambino

In riferimento ai casi di segnalazioni madre/figlio devono essere considerati i seguenti principi:

- Nel caso in cui un neonato o un lattante sia esposto a uno o più farmaci attraverso il genitore e manifesti una o più reazioni avverse devono essere indicate nella stessa scheda sia le informazioni del genitore (madre o padre) che quelle del bambino.
- Le informazioni riportate nella sezione “Caratteristiche del Paziente” si applicano solo al bambino. Le informazioni che riguardano il genitore (madre o padre) che costituiscono la fonte dell’esposizione al farmaco sospetto devono essere fornite nel campo: “ Relazione genitore”. Se entrambi i genitori sono la fonte del farmaco allora il caso deve contenere le informazioni della madre . Nella sezione contenente la parte descrittiva del caso deve essere descritto il caso globalmente, comprese le informazioni del padre.

The image shows a screenshot of a web-based medical reporting form. The form is titled "Iniziali paziente:" and contains several input fields and dropdown menus. The fields are: "Nome" (text input), "Cognome" (text input), "*Data di Nascita o Età" (with sub-fields for "Data di Nascita" and "Età"), "*Sesso Paziente" (radio buttons for "M" and "F"), "*Data Insorgenza Reazione" (text input), "Origine Etnica" (dropdown menu), and "Relazione Genitore" (text input with a search icon). The form is presented in a light blue and white color scheme.

Se sia i genitori che il bambino hanno avuto una sospetta reazione avversa devono essere creati due distinti report, cioè uno per il genitore (padre o madre) ed uno per il bambino che siano correlati riportando il numero dell'altra segnalazione in ogni scheda.

The screenshot shows a web-based form titled "Relazione Genitore". The form is organized into several sections:

- Relazione Genitore** (Section Header)
- Iniziali genitore** (Section Header)
- Nome:
- Cognome:
- *Data di Nascita o Età: Data di Nascita Età
- *Sesso Genitore: M F
- Peso (kg):
- Altezza (cm):
- Data Ultimo Periodo Mestruale:
- Malattie o Interventi subiti** (Section Header)
- Descrizione:
- Data Inizio Malattia/Intervento:
- Data Fine Malattia/Intervento:
- Continuità:
- Commento Ulteriore:
- Pagina 1 di 1
- Storia delle Specialità Medicinali Assunte** (Section Header)
- Specialità Medicinale:
- Data Inizio Assunzione:
- Data Fine Assunzione:
- Indicazione Terapeutica:
- Reazione Avversa:
- Pagina 1 di 1
- Identificativo scheda genitore (da compilare se in rete è presente la scheda di reazione avversa relativa al genitore)
- Numero scheda:

Va prestata attenzione alla via di somministrazione del farmaco nel genitore e nel bambino (ad esempio orale per la madre e transplacentare nel bambino). Da ricordare anche la possibilità di assunzione trans-mammaria nel caso di insorgenza di reazione avversa a seguito di farmaci assunti dalla madre in allattamento.

Se non ci sono state reazioni a carico del bambino la scheda madre/figlio non si applica e la sezione “Caratteristiche del paziente” si applica solo al genitore che ha avuto la sospetta reazione avversa.

Quindi per quei casi che descrivono interruzioni della gravidanza e morti endouterine è applicabile solo la scheda del genitore cioè nella sezione “Caratteristiche del Paziente” si riportano solo le informazioni della madre.

Se il farmaco sospetto è stato assunto dal padre la voce “Via di somministrazione” non sarà selezionata.

b) Interazione, abuso, off-label, errore terapeutico, misuso, sovradosaggio, esposizione professionale

Nel campo 7 del nuovo formato di scheda disponibile sul sito AIFA all’indirizzo:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc

il segnalatore può riportare se la reazione osservata deriva da: interazione, abuso, off label, errore terapeutico, misuso, overdose, esposizione professionale (per le definizioni si rinvia alla sezione 2.2 b.2)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> INTERAZIONE | <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO |
| <input type="checkbox"/> ABUSO | <input type="checkbox"/> MISUSO |
| <input type="checkbox"/> OFF LABEL | <input type="checkbox"/> OVERDOSE |
| <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE | |

NON è richiesto di inserire nella RNF la segnalazione di interazione, abuso, uso off-label, errore terapeutico, misuso, overdose, esposizione professionale, esposizione in gravidanza ed allattamento se ciò **NON** determina una sospetta reazione avversa, cioè una risposta al farmaco che sia nociva e non voluta. L’azienda deve però tenerne conto nell’ambito dello PSUR e del RMP

se previsto. Quando queste segnalazioni costituiscono un problema di sicurezza che impatta sul rapporto beneficio/rischio del prodotto l'Azienda deve notificarlo alle Autorità Competenti.

A tal fine viene richiesto ai Responsabili di Farmacovigilanza di inviare copia della segnalazione ricevuta non inserita, perché non associata a reazione avversa ma in cui risulta compilato una delle voci del campo 7 sia all'Azienda interessata che all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA: per fax al numero 06-59784142 oppure per e-mail all'indirizzo: farmacovigilanza@aifa.gov.it.

Le segnalazioni associate a sospette reazioni avverse devono essere segnalate nei tempi previsti. Deve essere richiesto un follow-up in maniera routinaria per essere certi che l'informazione sia completa, con particolare attenzione ai **sintomi, al trattamento e all'esito**.

NO

Relazione tra Farmaco e Reazione

Il Farmaco è stato Sospeso

SI

NO

La Reazione è Migliorata dopo la sospensione del farmaco

SI

NO

Le Reazioni Avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi

Farmaci sospetti interagenti

Abuso / Uso improprio

Off label

Esposizione professionale

Overdose

Errore terapeutico

Errore terapeutico

Forma Farmaceutica

Dosaggio

Frequenza

Nel caso in cui, da quanto riportato nella scheda, sia evidente una delle condizioni prevista dal campo 7 (ad esempio nella descrizione della reazione viene riportato "interazione tra aspirina e warfarin con melena"), anche se il campo non è stato compilato, il Responsabile di FV potrà modificarlo. In tutte le situazioni in cui il caso segnalato potrebbe essere ricondotto ad una delle condizioni previste dal campo 7 il Responsabile dovrà contattare il segnalatore per chiarimenti.

Bisogna ricordare che la presenza di più farmaci indicati come sospetti non comporta automaticamente una interazione, ma può semplicemente indicare che nel caso segnalato la reazione potrebbe essere associata ad uno o ad entrambi i farmaci.

Nella RNF l'informazione del campo 7 va inserita nella sezione "S.M./P.A. Sospetto" e va quindi ripetuta per ogni farmaco sospetto. Abuso e misuso (uso improprio) sono associati nello stesso item. Nella RNF non è possibile selezionare più di una condizione: se queste vengono segnalate (ad esempio un errore terapeutico che coinvolge una interazione) ne va selezionata una, indicando l'altra nel campo "Commento Valutatore" (Sezione "Condizioni concomitanti e predisponenti").

Se il campo 7 è stato compilato, nella codifica della reazione avversa va aggiunto anche il corrispondente termine MedDRA (overdose, abuso, uso off-label, misuso, errore medico o esposizione professionale).

Per chiarimenti sulla codifica si rinvia al documento aggiornato di MedDRA TERM SELECTION POINT TO CONSIDER

2.7 Inserimento tramite file xml

L'inserimento in rete delle sospette reazioni avverse può avvenire anche attraverso upload di files xml e in questo caso le schede sono elaborate entro un'ora dall'acquisizione. La funzione è particolarmente utile nel caso in cui (ad esempio per uno studio osservazionale) i casi vengano raccolti in un altro database e riversati in rete. Per i dettagli relativi all'utilizzo si rinvia al manuale in linea. Qui preme solamente ricordare che anche utilizzando il file xml devono essere rispettati i tempi previsti dalla norma.

3. Gestione delle segnalazioni: altre funzioni

- a) **Aggiornamento**
 - b) **Annullamento**
 - c) **Duplicato**
-
- a) **Aggiornamento**

L'aggiornamento di una scheda già inserita si rende necessario per acquisire ulteriori informazioni, specialmente se significative, ai fini della valutazione scientifica dei casi (monitoraggio di eventi di particolare interesse, esiti di esposizione durante la gravidanza, decesso, casi che riportano nuovi rischi o cambiamenti in relazione ad un rischio già noto).

Tali informazioni possono essere inserite a seguito di specifiche richieste da parte delle Aziende o di AIFA oppure su iniziativa del Responsabile di FV.

La sezione "Aggiornamento" nel box Gestione schede dell'applicazione è destinata a tutte le informazioni aggiuntive disponibili in merito al contenuto della scheda inserita; tale scheda viene richiamata digitando il codice identificativo.

Compare una schermata nella quale vengono presentate le informazioni da aggiornare raggruppate in otto cartelle, così come già illustrato per l'operazione di inserimento.

Premendo il tasto "anteprima" viene data all'utente la possibilità di visionare sotto forma di riepilogo i dati che sono stati inseriti fino a quel momento nella scheda di sospetta reazione avversa, prima di confermare l'aggiornamento. Un messaggio di operazione correttamente eseguita conferma il buon esito dell'operazione.

L'applicativo consente di effettuare una ricerca sulle modifiche effettuate a schede già inserite. Si può accedere alla funzione da "Elenco modifiche" presente nel box Visualizzazione dell'applicazione. La funzione presenta inizialmente una pagina dove è necessario indicare l'intervallo temporale di interesse.

Al termine dell'elaborazione, le schede modificate vengono visualizzate nel periodo di riferimento con i seguenti dati: il codice della scheda, il numero progressivo dell'effettuata in quella data su quella scheda (si ricorda che il numero 1 corrisponde all'inserimento), l'utenza che ha effettuato l'operazione (codice UT), la data dell'operazione, il farmaco sospetto, se c'è stato il decesso e la/le sezioni oggetto di modifiche ad esempio: DATI CAMBIATI IN PAZIENTE , DATI CAMBIATI NEI FARMACI SOSPETTI etc

Cod. Segn	Progr.	Codice UT	Data Operazione	SM/PA Sospetti	Decesso	Modifiche

Selezionando una segnalazione, viene attivata la funzione di Visualizzazione dell'anteprima della scheda. Per visualizzare tutte le operazioni effettuate su una singola scheda è possibile selezionare "Modifiche sulla scheda" presente nel box Visualizzazione.

Inserendo il codice della scheda di interesse, viene presentato in progressivo un elenco riepilogativo delle modifiche effettuate a partire dall'inserimento della scheda, con le seguenti informazioni:

Cod. Segn.	Progressivo	Utente	Data Operazione	Modifiche
------------	-------------	--------	-----------------	-----------

Viene data all'utente la possibilità di visionare sotto forma di anteprima i dati che sono stati inseriti fino a quel momento nella scheda di sospetta reazione avversa. In pratica ogni modifica apportata sulla scheda viene tracciata ed è possibile visualizzare tutte le versioni precedenti selezionando il rispettivo numero progressivo. Solo l'ultima versione non ha un numero di riferimento ed è direttamente visualizzabile.

Nel caso di schede inserite dalle ditte la scheda potrà essere modificata solo se inserita dalla propria azienda farmaceutica ed entro i successivi 12 mesi. Non sarà possibile aggiornare le schede di reazione avversa inserite da altre aziende farmaceutiche o dai responsabili della farmacovigilanza (ASL, Aziende Ospedaliere o IRCCS). Se per esempio viene ricevuta una notifica di inserimento di una scheda di reazione avversa inserita da un'altra azienda farmaceutica, tale scheda potrà essere ricercata attraverso le attuali funzionalità di "Lista schede" e "Lista schede per PA" come avviene attualmente.

Se successivamente all'inserimento da parte di un'azienda farmaceutica si risale alla struttura sanitaria di appartenenza, la scheda dovrà essere aggiornata dall'azienda stessa e i successivi aggiornamenti potranno essere effettuati dalla ASL/AO di riferimento e solo dall'azienda farmaceutica che l'ha inserita. Viceversa, se la scheda è stata inserita dall'ASL/AO, la scheda (che potrebbe contenere più di un farmaco sospetto o dei principi attivi) non potrà essere aggiornata dalle aziende farmaceutiche (stesso comportamento attuale).

Al termine dell'aggiornamento, sarà inviata una mail di notifica a tutte le aziende farmaceutiche titolari dei farmaci sospetti contenuti nella scheda di reazione avversa.

b) Annullamento

La cancellazione di una scheda si effettua per mezzo della funzione "Annullamento" nel box Gestione schede dell'applicazione.

Viene prospettata inizialmente una schermata nella quale occorre indicare il numero della scheda di interesse e confermando il dato inserito il sistema fornisce un'anteprima con tutte le informazioni della scheda.

Per annullare la scheda è necessario documentare il motivo dell'annullamento compilando lo spazio corrispondente riportato nella parte bassa della scheda. Un messaggio di operazione correttamente eseguita conferma il buon esito dell'operazione.

Come per tutte le modifiche fatte alla segnalazione inserita nella RNF, tramite un messaggio di posta elettronica generato automaticamente nella RNF, vengono informati la Regione, il Centro Regionale, il Responsabile di FV e le Aziende farmaceutiche titolari dell'AIC dei farmaci sospetti presenti nelle schede annullate.

Le schede annullate vengono mantenute nella memoria del database sebbene non vengano considerate ai fini analitici e valutativi.

Tramite la funzione "Ricerca schede cancellate" presente nel box Visualizzazione, è possibile effettuare la ricerca per data inserimento, per data cancellazione o per prodotto (SM o PA).

E' consentito ad una azienda farmaceutica l'annullamento di una scheda solo se inserita in rete dalla medesima.

c) Duplicati

L'individuazione e la gestione di duplicati è un aspetto importante per una corretta gestione del sistema di *reporting*, ma soprattutto quando si effettua l'analisi dei segnali il database di farmacovigilanza deve essere regolarmente esaminato per identificare i duplicati, allo scopo di evitare segnali non validi con conseguente impatto sul monitoraggio della sicurezza.

La gestione dei casi duplicati in genere comporta tre fasi:

- (1) ricerca e rilevazione di duplicati,
- (2) conferma di duplicati,
- (3) gestione di duplicati.

La ricerca e rilevazione di eventuali duplicati viene effettuata in AIFA interrogando una apposita funzione che dall'incrocio delle informazioni di 13 items permette di individuare alcuni duplicati. Non è possibile rilevarli tutti perché bastano poche differenze nelle informazioni riportate ed il sistema non riconosce i casi come duplicati. Ad esempio se uno stesso caso è stato già segnalato da un medico di medicina generale ed anche dal medico dell'ospedale in cui il paziente è stato ricoverato, il sistema considererà due casi differenti aventi un segnalatore diverso. In questo caso i

responsabili di FV che hanno inserito le schede vengono invitati via e-mail a ricordarsi per le dovute verifiche ed il successivo annullamento di una scheda.

Infatti una volta appurato che si tratti di casi duplicati bisogna procedere annullando la scheda con minori informazioni ed incorporando eventuali informazioni presenti nella scheda da annullare a quella che rimane.

Il comando consente di ricercare segnalazioni duplicate inserite nell'arco di un periodo di riferimento di interesse.

Per l'annullamento deve essere attivata la funzione prima descritta sotto annullamento.

Il caso dovrà essere aggiornato con successive informazioni di follow-up ricevute per ciascuno dei casi duplicati.

4. Funzioni di analisi da “Dati di sintesi”

La funzione “Dati di sintesi” consente di effettuare elaborazioni di dati aggregati sulla base di queries predisposte e mostrate nella figura sottostante



E' opportuno tenere in considerazione alcune avvertenze quando si effettua questo tipo di analisi:

- 1) Le analisi da “Dati di sintesi” sono prefissate per i farmaci “Sospetti”, mentre da Visualizzazione lista schede è possibile selezionare opzioni diverse: solo sospetti, solo concomitanti, sospetti e concomitanti
- 2) Le analisi per anno/regione indicano il numero di segnalazioni inserite per anno e splittate per l'anno insorgenza reazione, ad esempio nell'anno 2012 la regione (ma questo vale anche per la struttura) X ha inserito N. segnalazioni con insorgenza nel 2012 + n. segnalazioni con insorgenza nel 2011 e così via. Diverse volte infatti arrivano richieste di spiegazioni in AIFA da responsabili di FV che predispongono listati per i propri operatori sanitari e non trovano corrispondenza tra i dati della visualizzazione lista schede e i dati di sintesi.
- 3) Le elaborazioni per ATC possono non includere tutti i casi ricevuti: ci può essere un rischio di sottostima se nella segnalazione non è indicato un nome commerciale con confezione e un rischio di sovrastima da selezione della prima lettera in caso di inserimento di PA. Pertanto i dati delle elaborazioni per classi ATC andrebbero verificati attraverso elaborazioni incrociate ad esempio per PA.

5. Malfunzionamenti ed errori

In presenza di malfunzionamenti e messaggi di errori si raccomanda di segnalarli utilizzando i contatti indicati al punto 6.

In particolare in caso di impossibilità di inserimento di una segnalazione grave, si chiede di anticiparla via fax e di inserirla appena risolto il problema.

6. Contatti

Nella maggior parte delle regioni sono ormai presenti i Centri regionali di Farmacovigilanza che svolgono diverse funzioni e che rappresentano quindi il primo riferimento per il responsabile locale, si ricorda che l'elenco completo dei recapiti di tutti i responsabili di FV locali, regionali e dei CRFV è disponibile sul sito web dell'AIFA.

L'Ufficio di FV dell'AIFA è inoltre disponibile a fornire eventuali chiarimenti in merito alle segnalazioni di sospette reazioni avverse, potete inviare le vostre richieste all'indirizzo di e-mail dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA farmacovigilanza@aifa.gov.it.

Per chiarimenti, informazioni e problemi di carattere tecnico sull'utilizzo delle funzioni della rete è attivo un servizio di HelpDesk al numero **06/59784949** fax: **06/59784948**.

E-Mail helpdesk@aifa.gov.it.

Il servizio è attivo:

- dal lunedì al venerdì dalle ore 8:00 alle 18:00

7. Riferimenti

Decreto Legislativo 219/2006

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>

Direttiva 2010/84/UE

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>

Regolamento UE n.1235/2010

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>

Regolamento UE n.520/2012

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf

IME list

<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>

MedDRA

<http://www.meddramsso.com/index.asp>

MedDRA Points to consider

http://www.meddramsso.com/subscriber_library_ptc.asp

1. Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor”
Eur J Clin Pharmacol (2007)

2. “Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction” Pharmacoeconomics and Drug Safety 2008; 17:76-81

FAQ per la gestione delle segnalazioni nell’ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/FAQ_Maggio_2014_0.pdf