



**PROCEDURA OPERATIVA AIFA
PER I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA:
GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA**

Revisione 03 del 25/10/2022

Ufficio Gestione dei Segnali

INDICE

<u>1.</u>	<u>INTRODUZIONE.....</u>	<u>5</u>
<u>2.</u>	<u>OBBLIGHI DEI RESPONSABILI LOCALI DI FV (RLFV).....</u>	<u>6</u>
<u>3.</u>	<u>Abilitazione dei RLFV e Deputy alla RNF</u>	<u>8</u>
<u>4.</u>	<u>RNF</u>	<u>8</u>
<u>5.</u>	<u>GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI</u>	<u>9</u>
<u>6.</u>	<u>TIPOLOGIA DI SEGNALAZIONI DA INSERIRE IN RNF</u>	<u>13</u>
6.1	Segnalazioni spontanee.....	13
6.2	Segnalazioni da studi.....	13
6.3	Segnalazioni da uso compassionevole o Named Patient Programme o usi speciali	14
6.4	Segnalazioni provenienti dai registri di monitoraggio AIFA.....	15
<u>7.</u>	<u>INSERIMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN RNF.....</u>	<u>15</u>
7.1	Codifica MedDRA delle reazioni avverse	15
7.2	Gravità delle reazioni avverse	16
7.3	“Casi particolari”	18
7.3.1	Segnalazioni di mancanza di efficacia e/o progressione della malattia.....	18

7.3.2 Segnalazioni da overdose, uso off-label, misuso, abuso, esposizione professionale, errore terapeutico	18
7.3.3 Suicidio, tentativo di suicidio e autolesionismo	19
7.3.4 Morte improvvisa	20
7.3.5 Caso genitore figlio/feto.....	20
7.3.6 Altri casi particolari.....	23

8. AGGIORNAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE REGistrate NELLA RNF 24

9. GESTIONE DEI DUPLICATI 26

10. DATI PERSONALI E PRIVACY NELLA RNF 27

11. FEEDBACK (INFORMAZIONE DI RITORNO) AL SEGNALATORE .. 27

12. RIFERIMENTI NORMATIVI 28

13. ULTERIORI RIFERIMENTI..... 29

LISTA ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
FV	Farmacovigilanza
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RLFV	Responsabili Locali di Farmacovigilanza
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
EMA	European Medicines Agency
EV	EudraVigilance
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
PA	Principio attivo
IME	Important Medically Event
MAH	Marketing Authorization Holders
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
XEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
ICH	Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione
ISO	International Organisation for Standardisation
WWID	World Wide Unique Case Identification Number
EEA	Area Economica Europea
UMC	Uppsala Monitoring Centre

1. INTRODUZIONE

La presente procedura operativa ha lo scopo di fornire indicazioni pratiche ai Responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV) per l'espletamento delle attività di Farmacovigilanza (FV) alla luce dei cambiamenti normativi e procedurali introdotti con la normativa europea in materia di FV e con le indicazioni fornite nelle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practices*) citate da adesso in poi nel testo come GVP.

L'articolo 22 del Decreto 30 aprile 2015 del Ministero della Salute (DM), che ha dato attuazione alle Direttiva 2010/84/UE e alla successiva Direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 e del 25 ottobre 2012 rispettivamente, prevede le modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse (ADR) da parte dei pazienti e/o degli operatori sanitari alle Autorità Regolatorie nazionali. Maggiori informazioni su come effettuare a livello nazionale una segnalazione di sospetta reazione avversa possono essere trovate al seguente link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Tutte le segnalazioni registrate nella RNF, da parte dei RLFV delle strutture pubbliche, sono trasmesse ad Eudravigilance (EV) tramite la funzione di trasmissione dei dati chiamata "*re-routing*". Tale funzione garantisce il flusso di dati da e verso EV, in modo da assicurare la completezza dei database nazionali di ciascuna Autorità Regolatoria e del database europeo, quest'ultimo diventato il *central repository* per le segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali autorizzati o in fase di studio nell' Area Economica Europea (EEA). Ogni scheda di segnalazione introdotta in RNF, pertanto, è identificata da 2 codici: il codice RNF e il codice di EV corrispondente al *World Wide Unique Case Identification Number* (WWID), quest'ultimo composto dal codice Paese (per i casi italiani è IT) seguito dall'identificativo dell'Organizzazione (per AIFA è "MINSAL02") e dal codice della segnalazione (il codice RNF).

Le segnalazioni registrate in Eudravigilance sono successivamente inviate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) all'Uppsala Monitoring Centre (UMC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali di cui detengono l'AIC sono fornite direttamente da Eudravigilance per il tramite della funzione "*download*".

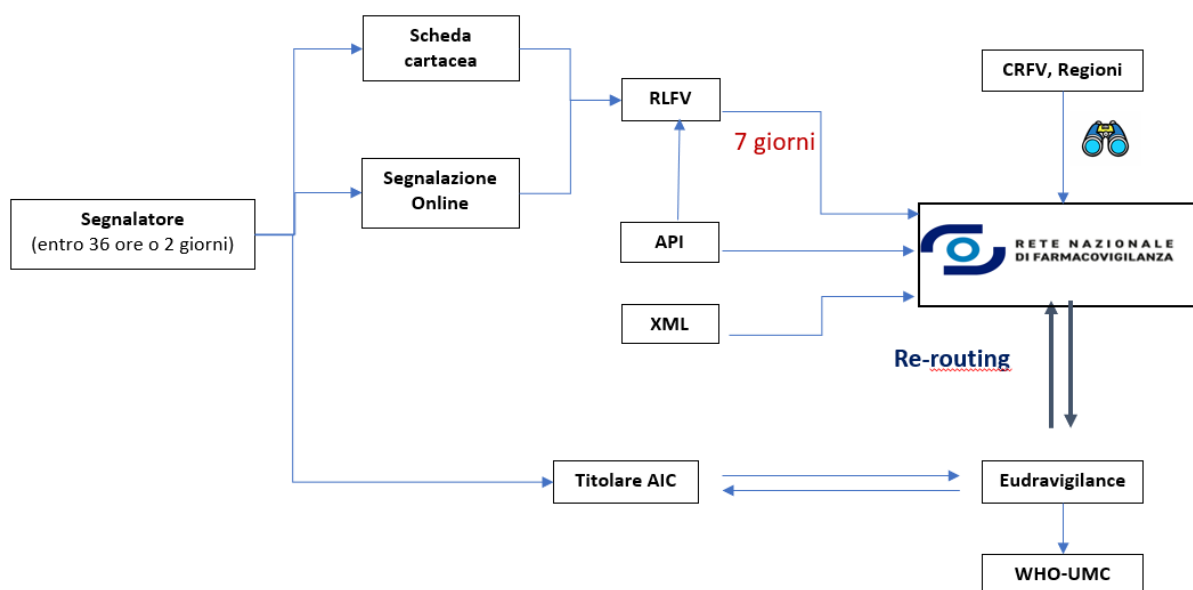


Figura 1. Flow chart del Sistema di Segnalazione Italiano.

Dal 20 giugno 2022 è operativa la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza, sviluppata al fine di recepire il nuovo formato standard internazionale *ISO Individual Case Safety Report (ICSR) ICH E2B(R3)* per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali (inclusi i vaccini), così come previsto dall'art.26(2)(a) del Regolamento di Esecuzione (EU) No 520/2012. Le novità introdotte non modificano le regole di gestione delle segnalazioni (es. tempistiche di invio e validazione in RNF), che rimangono invariate, ma impattano più che altro sulla parte di IT (Information Technology) e sul formato delle schede di segnalazione che invece subiscono importanti modifiche.

2. OBBLIGHI DEI RESPONSABILI LOCALI DI FV (RLFV)

Secondo il comma 1 dell'articolo 22 del Decreto Ministeriale 30 aprile 2015, *“Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati le altre analoghe strutture sanitarie – nominano una persona con adeguata esperienza negli aspetti di farmacovigilanza, responsabile di farmacovigilanza. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura*

provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni [...]".

Il RLFV deve aver acquisito le conoscenze teoriche e pratiche per lo svolgimento delle attività di FV ed assicurare la propria partecipazione alle iniziative di aggiornamento organizzate dall'AIFA e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) di riferimento.

Il RLFV è parte integrante di un sistema nazionale di FV che fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e pertanto è tenuto a rispettare le stesse regole ed a collaborare con l'Agenzia, 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, al RLFV può infatti essere richiesto di fornire ulteriori dati, la cui acquisizione necessita di contatto con parti terze a livello locale (ad esempio dati di esposizione a vaccini presso le anagrafi vaccinali). Pertanto il RLFV deve essere contattabile ed aver cura di fornire tempestivamente all'AIFA ogni aggiornamento dei propri recapiti (email, numero di telefono, numero di fax, etc...) garantendo controllo quotidiano delle caselle di posta alle quali può essere contattato. Sul portale AIFA sono disponibili i riferimenti dei RLFV che, nell'ambito della RNF, operano nelle diverse Regioni italiane per assicurare la continua gestione delle segnalazioni delle reazioni avverse ai medicinali al fine di garantirne la loro sicurezza.

Oltre al riscontro di specifiche richieste, il RLFV deve sensibilizzare gli operatori sanitari alla segnalazione spontanea e rappresentare il punto di contatto per la farmacovigilanza a livello locale.

I suoi compiti, una volta effettuata la necessaria registrazione alla RNF si possono riassumere nelle seguenti attività principali:

- Gestione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a medicinali di propria competenza e relativo inserimento in RNF entro la tempistica prevista;
- Aggiornamento schede in RNF (follow-up e/o *amendment* rispettivamente) di propria competenza ed eventuale annullamento
- Risposte alle richieste di informazione da parte delle aziende farmaceutiche sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio di competenza valutando se tali richieste sono rilevanti ai fini della valutazione del caso;
- Contact point per AIFA su questioni di farmacovigilanza
- Diffusione delle informazioni e formazione sulla Farmacovigilanza agli operatori sanitari
- Eventuale feedback segnalatori

3. Abilitazione dei RLFV e Deputy alla RNF

Il nuovo sistema ha introdotto il ruolo degli Approvatori utenti della Regione o della Provincia Autonoma, incaricati dalle singole Regioni, che avranno la responsabilità di abilitare o disabilitare all'uso della RNF gli utenti afferenti alle strutture pubbliche di propria competenza territoriale, quali ASL, Aziende Ospedaliere, IRCCS, Regione e Centri Regionali di FV.

Per ogni singola struttura oltre alla nomina del RLFV è stata prevista la possibilità di designare anche la figura del Deputy per supportare il RLFV nella gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse e/o farne le sue veci in caso di assenza temporanea. Gli utenti designati a ricoprire il ruolo di Responsabile o Deputy devono registrarsi al portale dei servizi AIFA, poi all'applicazione della RNF e successivamente ricevere l'abilitazione all'uso della RNF da parte dei rispettivi "Approvatori Utenti della Regione o della Provincia Autonoma".

Alla RNF possono accedere solo gli utenti registrati al Portale dei Servizi di AIFA, in possesso di username e password, di un'identità digitale SPID, di una Carta Nazionale dei Servizi (CNS) o di una Carta di Identità Elettronica (CIE).

E' necessario che i RLFV e i Deputy ricevano dai CRFV di appartenenza una formazione sulla farmacovigilanza e sulla gestione delle segnalazioni di reazione avversa nella RNF.

Maggiori informazioni sulle modalità di registrazione alla RNF degli utenti designati possono essere trovate al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1719229/Modalit%C3%A0_registrazione_RNF.pdf

4. RNF

La RNF è un sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali in Italia attivo dal novembre 2001. Esso permette la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR a medicinali (inclusi i vaccini) e realizza al contempo un network tra tutti gli utenti (AIFA, RLFV, CRFV, Regioni, aziende farmaceutiche).

La RNF è raggiungibile dal Portale dei Servizi AIFA, collegandosi direttamente al seguente link: <https://servizionline.aifa.gov.it/> L'accesso è consentito effettuando selezionando l'icona dell'applicativo "Rete Nazionale di Farmacovigilanza".

Alla RNF accedono solo gli utenti registrati e in possesso di username e password. Gli utenti coinvolti, dovendo svolgere funzioni diverse in relazione al proprio ruolo, hanno profili di accesso,

gestione e visibilità differenti. In particolare, i RLFV delle strutture sanitarie possono gestire le segnalazioni di propria competenza (inserimento, aggiornamento, validazione ed annullamento), ricercare e visualizzare in dettaglio i dati delle segnalazioni della propria struttura e regione di appartenenza ed analizzare i dati regionali in dettaglio e quelli nazionali in forma aggregata.

UTENZA	FUNZIONI IN RNF	LIVELLO DI ACCESSO AI DATI
RLFV (ASL,AO, IRCCS)	➤ Sistema Gestionale (tutte le funzioni per la gestione dei casi: visualizzazione, ricerca, validazione, inserimento, aggiornamento, annullamento.) ➤ Sistema di Analisi (reportistica;) ➤ Rubrica ➤ Documentazione	Dati Regionali (dettaglio) Dati Nazionali (aggregati)

Figura 2. Dettaglio visualizzazione dei dati in RNF - profilo Struttura Sanitaria.

Per tutti gli utenti all'interno della nuova RNF è presente un sistema di notifica che invia automaticamente eventuali informazioni/aggiornamenti a carico delle segnalazioni di competenza dell'utente. Il sistema per i RLFV attraverso una notifica quotidiana mostra il riepilogo delle segnalazioni inserite attraverso la modalità on line e quelle da validare (relative al totale delle schede inserite in quel giorno più quelle inserite precedentemente ma non ancora validate). Mentre i CRFV ricevono una notifica su eventuali aggiornamenti a segnalazioni per le quali è stata già effettuata la valutazione del nesso di causalità (con validità della notifica pari a 2 mesi).

5. GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI

Gli operatori sanitari o i cittadini possono segnalare le sospette reazioni avverse a medicinali utilizzando gli appositi modelli scaricabili dal portale AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. I modelli sono corredati da apposite guide per facilitare la compilazione da parte dei segnalatori. Una segnalazione di sospetta reazione avversa è comunque da accettare a prescindere dal formato usato per la comunicazione della stessa purchè contenga gli elementi minimi per ritenerla valida. Dopo la compilazione della scheda, il segnalatore deve inviarla, via e-mail (dopo averla stampata), al RLFV della propria struttura sanitaria di appartenenza. E' possibile, inoltre, effettuare una segnalazione utilizzando direttamente il sistema di "Segnalazioni on-line" raggiungibile dal portale AIFA al link <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>. I dati raccolti all'interno delle

schede di segnalazione saranno trattati in conformità alle norme sulla protezione dei dati previste dal Regolamento (UE) N 679/2016.

Tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute, indipendentemente dalla fonte (operatore sanitario o cittadino) devono essere gestite all'interno della RNF dai RLFV.

L'operatore sanitario o il cittadino possono, inoltre segnalare una sospetta reazione avversa direttamente all'Azienda titolare AIC del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa, che provvederà alla registrazione direttamente in Eudravigilance.

Il CRFV effettua attività di supporto ai RLFV nella gestione delle segnalazioni. In caso di transitoria difficoltà organizzativa delle strutture sanitarie locali, dovuta ad esempio a carenza/assenza straordinaria del RLFV e del suo Deputy, per un breve periodo di tempo, il CRFV fa fronte all'attività di gestione delle segnalazioni delle strutture stesse in modo trasparente e assicurando la tracciabilità dei vari interventi effettuati.

Gli inserimenti delle segnalazioni in RNF, così come la validazione delle segnalazioni ricevute online, vanno effettuati, previa verifica della congruità delle informazioni e della completezza dei dati forniti dal segnalatore, **entro e non oltre 7 giorni** dalla data di ricevimento della scheda di segnalazione da parte del RLFV della struttura sanitaria d'appartenenza del segnalatore, così come previsto dall'art 22 comma 5 del DM 30 aprile 2015. La data di ricevimento della scheda deve essere riportata in RNF nel campo "C.1.4 - Data di prima ricezione*". Questo è un campo obbligatorio e deve essere sempre compilato indicando la data nella quale il RLFV è venuto a conoscenza della segnalazione dalla fonte primaria.

Il rispetto della tempistica è necessario anche per consentire l'invio ad EV della segnalazione nei tempi previsti dalla normativa europea (15 giorni per le segnalazioni con reazioni gravi e 90 giorni per quelle non gravi).

Le schede cartacee di segnalazione in originale devono essere conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute per un tempo indeterminato e, se richiesto, inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro Regionale individuato dalla regione, nei tempi e con le modalità da loro indicate (art 22 comma 6 DM 30 aprile 2015).

Al fine dell'inserimento in RNF vanno fatte alcune precisazioni:

- Vanno inserite in RNF tutte le segnalazioni spontanee, le segnalazioni provenienti da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV attiva (vedere [paragrafo 5.2](#)) o relative a casi osservati nell'ambito di uso compassionevole, "*named patient program*"¹ o uso ai sensi

¹ Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017

della legge 648/96 (vedere [paragrafo 5.3](#)). Le segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di studi clinici interventistici non devono essere inserite in RNF ma ad esse si applicano le disposizioni del Regolamento EU n 536/2014, del DLgs 24 giugno 2003 n 211 e successive modifiche.

- Prima dell’inserimento in RNF di una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, è opportuno verificare che la scheda non sia stata già registrata o acquisita nella rete tramite la funzione di *re-routing*, al fine di evitare la generazione di duplicati (vedere paragrafo 9 “Gestione dei duplicati”).
- Vanno inserite in rete solo le segnalazioni valide. In accordo alle GVP modulo VI Rev 2, per considerare valida una segnalazione, devono essere presenti 4 requisiti minimi: un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto. Nello specifico:

1. **Segnalatore identificabile:** L’unico campo obbligatorio è il C.2.r.4 - Qualifica. Si richiede tuttavia di fornire anche le altre informazioni (nome, cognome, indirizzo, etc.) al fine di poter contattare il segnalatore nel caso in cui siano necessari chiarimenti o informazioni aggiuntive sul caso.

Se l’informazione è nota ma non può essere fornita per motivi di confidenzialità possono essere applicate le norme vigenti sulla protezione dei dati.

2. **Paziente:** almeno un’informazione tra iniziali (nome e cognome), data di nascita, età, fascia d’età, periodo gestazionale o sesso. Le informazioni dovrebbero essere il più complete possibile in conformità alle norme vigenti sulla protezione dei dati.
3. **Reazione avversa:** almeno un evento avverso (sintomo o diagnosi) occorso al paziente e ritenuto dal segnalatore potenzialmente correlabile al trattamento farmacologico.
4. **Farmaco sospetto o interagente:** prodotto medicinale o principio attivo.

Non possono essere considerate valide quelle segnalazioni che, pur avendo i requisiti minimi, fanno riferimento a:

1. una reazione avversa non ben identificata;
2. un esito o una conseguenza senza che venga indicata la reazione avversa (es. ospedalizzazione o decesso);

3. un evento per il quale il segnalatore ha escluso una correlazione causale con il medicinale e questa valutazione è condivisa dal RLFV che effettua la validazione della scheda (non c'è quindi una reazione avversa);
4. uso off-label² abuso, misuso, sovradosaggio etc non associato ad alcuna reazione avversa (incluso i casi di effetto benefico non atteso).

Questi concetti vanno tenuti presenti perché la legislazione di farmacovigilanza estende l'ambito di interesse alle reazioni che si osservano a seguito di abuso, misuso, errore terapeutico, sovradosaggio ed esposizione professionale (vedere [paragrafo 6.3.2](#)). Può dunque pervenire o essere ricevuta una segnalazione di abuso od errore, ma, in assenza di una specifica reazione correlata al medicinale assunto, la scheda non va inserita in rete. Tali situazioni vanno comunque comunicate al titolare AIC del medicinale soprattutto se lo stesso errore/abuso etc si ripresenta più volte, perché potrebbero determinare rivalutazioni delle informazioni o del confezionamento del prodotto.

Va tuttavia tenuto presente che, pur essendo i quattro requisiti minimi su indicati sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentono un'adeguata valutazione clinica del caso. Pertanto, se non sono disponibili altre informazioni all'atto dell'inserimento, esse vanno rapidamente acquisite tramite una attività di follow-up (vedere [paragrafo 7](#)) ed inserite in RNF attraverso la funzione “Aggiorna Segnalazione” (vedere Guida Pratica sull'uso della RNF).

In linea con quanto previsto dall'art. 28 CAPO V del Regolamento d'esecuzione (UE) 520/2012, le seguenti informazioni sono contenute nelle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse:

- Informazioni amministrative, quali tipo di segnalazione (campo C.1.3), data di prima ricezione (campo C.1.4), data di aggiornamento più recente (campo C.1.5), eventuali documenti aggiuntivi (sezione C.1.6.1.r).
- Tipologia di studio (campo C.5.4), nome dello studio (campo C.5.2).
- Informazioni sulla/e fonte/i (sezione C.2.r), inclusa la qualifica professionale.
- Informazioni sul paziente (sezione D) e sul genitore nel caso di una segnalazione genitore-figlio (sezione D.10), incluse l'età al momento dell'insorgenza della prima reazione, la fascia di età, peso, altezza, sesso, il periodo di gestazione se la reazione è stata osservata nel feto, data dell'ultima mestruazione e/o periodo di gestazione al momento dell'esposizione.

² GVP Module VI Chapter VI.C.2.2.12. Reporting of off-label use

- Storia clinica del paziente (sezione D.7.1.r) e storia dei farmaci assunti (sezione D.8.r).
- La denominazione del(i) prodotto(i) medicinale(i) sospetto(i)/ interagente(i)/ concomitante(i) o del principio attivo, nel caso in cui la denominazione non è nota; il titolare AIC; la forma farmaceutica e la via di somministrazione; la dose assunta con date di inizio e fine della terapia e l'indicazione terapeutica; il numero di lotto; le azioni intraprese e il risultato del de-challenge e re-challenge (per i medicinali sospetti/interagenti) (sezione G).
- Informazioni sulla/e sospetta/e reazione/i avversa/e, incluse le date di inizio e fine o la durata, la gravità, l'esito alla data di ultimo aggiornamento, l'intervallo temporale tra somministrazione del medicinale sospetto e insorgenza della reazione, il testo originale utilizzato dal segnalatore per descrivere la reazione (sezione E).
- I risultati degli esami/visite rilevanti per la valutazione del paziente (sezione F); data e causa della morte, inclusa la causa definita da autopsia, nel caso di decesso (sezione D.9).
- La sintesi del caso (campo H.1) riportante tutte le informazioni rilevanti.
- Le motivazioni di annullamento o aggiornamento della segnalazione (campo C.1.11.2).

6. TIPOLOGIA DI SEGNALAZIONI DA INSERIRE IN RNF

6.1 Segnalazioni spontanee

Per segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a medicinali ad uso umano, si intende, una "Comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più medicinali al di fuori di uno studio o di un sistema di raccolta di dati organizzato" (GVP Annex 1 - Rev. 4).

6.2 Segnalazioni da studi

Per segnalazione da studio si intende qualsiasi segnalazione di reazioni avverse osservata in pazienti partecipanti a studi clinici non interventistici farmacoepidemiologici, farmacoeconomici, da registro, da alcuni progetti di Farmacovigilanza attiva o nell'ambito di usi speciali dei medicinali

(uso compassionevole ai sensi del DM 07 settembre 2017, legge 648/1996 e smi, uso terapeutico nominale).

Classificazione delle segnalazioni provenienti da progetti di Farmacovigilanza attiva

- *Segnalazioni spontanee*

Le segnalazioni provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva dovrebbero essere classificate come **“spontanee”** quando non è prevista una raccolta sistematica dei dati (attraverso questionari, interviste) o la presenza di un monitor di FV dedicato alle attività di sensibilizzazione e supporto alla segnalazione (ad es. compilazione della scheda). Inoltre, dovranno essere considerate segnalazioni spontanee anche i casi di reazioni avverse, manifestate durante il corso dello studio e sospettate di essere correlate a medicinali ausiliari (diversi da quelli in studio) e nei quali la reazione non sia attribuibile ad una possibile interazione tra essi e quelli in studio.

- *Segnalazioni da studio*

Il segnalatore dovrebbe classificare la segnalazione come **“da studio”** e successivamente selezionare la voce **“non interventistico”** quando durante il corso del progetto le reazioni avverse vengono raccolte tramite un sistema organizzato di dati (ad esempio questionari, interviste) o quando il progetto prevede la presenza di un monitor di FV dedicato alle attività di sensibilizzazione e supporto alla segnalazione (ad es. compilazione della scheda). In entrambi i casi, andrà inserito il nome del progetto nel campo specifico dedicato (C.5.2 “Nome dello studio”). Non dovrebbero essere segnalate invece reazioni avverse provenienti da studi osservazionali con disegno basato sull'uso secondario di dati precedentemente raccolti che prevedono ad esempio la revisione di cartelle cliniche (anche quando vengano effettuati follow-up sui dati presenti nelle cartelle cliniche) o l'analisi di cartelle cliniche elettroniche.

6.3 Segnalazioni da uso compassionevole o Named Patient Programme o usi speciali

Nel caso in cui il medicinale sia usato secondo uso compassionevole ai sensi del DM 07 settembre 2017, legge 648/1996 e smi, uso terapeutico nominale, al momento dell'inserimento della scheda nella RNF, il RLFV dovrà compilare il campo C.1.3 “Tipo segnalazione” scegliendo il valore “Da studio” dal relativo menù a tendina.

Successivamente il sistema mostrerà la sottosezione “C.5 - Identificazione dello studio” nella quale sono presenti i seguenti campi da valorizzare: C.5.2. con il “Nome dello studio” e il C.5.4. con la

“Tipologia di studio” attraverso la selezione del valore “Da usi individuali (uso compassionevole, named patient basis)”.

Si raccomanda di specificare nel campo H.1 “Descrizione del caso” se il medicinale è stato utilizzato secondo L. n. 648/96, uso compassionevole o secondo altri usi speciali in modo da riuscire a differenziare le segnalazioni di sospette reazioni avverse nell’ambito dei diversi trattamenti.

Si suggerisce di riportare nella sottosezione G.k.7.r l’indicazione terapeutica per la quale il medicinale è utilizzato ai sensi della legge 648/96 o uso compassionevole.

6.4 Segnalazioni provenienti dai registri di monitoraggio AIFA

Nel caso in cui il medicinale sia inserito in un registro di monitoraggio AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/registri-e-piani-terapeutici1>), al momento dell’inserimento della scheda nella RNF, il RLFV dovrà compilare il campo C.1.3 “Tipo segnalazione” scegliendo il valore “Da studio” e successivamente selezionare la voce ‘Altri studi (non interventistici: farmacoepidemiologici, farmacoeconomici da registro)’ nel campo C.5.4. “Tipologia di studio”.

7. INSERIMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN RNF

7.1 Codifica MedDRA delle reazioni avverse

In fase di inserimento di una segnalazione in RNF la descrizione della reazione avversa va riportata nel campo E.i.1.1a – Descrizione della reazione così come descritta dal segnalatore, senza apportare modifiche o interpretazioni personali al testo. Inoltre, andrà poi codificata attraverso la selezione del termine appropriato dal Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Il MedDRA è il dizionario medico per le attività regolatorie ed è costituito dalla terminologia medica internazionale, elaborata nell’ambito de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). 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 MSSO³.

Tutte le reazioni descritte nella scheda di segnalazione vanno codificate. In presenza di una diagnosi con segni e sintomi, si dovrà codificare solo la diagnosi; nel caso siano presenti altri segni o sintomi non relativi a quella diagnosi questi segni o sintomi andranno codificati separatamente.

Si ricorda che, ad eccezione della morte improvvisa o della SIDS (Sindrome della morte improvvisa del lattante), l’evento “morte” è un esito e non una ADR (vedere [paragrafo 6.3.4](#)).

Non vanno codificate come reazioni avverse le patologie già in atto (da inserire nella sezione D.7.1.r - Storia clinica del paziente), a meno che la reazione sia proprio un aggravamento di tali patologie. In questo caso, l’aggravamento deve essere segnalato come ADR e, se non è presente un termine MedDRA specifico per la patologia, va aggiunto un termine più generale come ad esempio “Aggravamento di disturbo pre-esistente”.

7.2 Gravità delle reazioni avverse

A seguito delle nuove disposizioni normative non è più richiesta una valutazione complessiva della gravità per il singolo caso clinico ma una dettagliata valutazione per ogni reazione avversa. È richiesto quindi di definire la gravità per ogni singola reazione avversa manifestata dal paziente e di indicare il relativo criterio di gravità per le reazioni gravi.

La gravità della reazione segnalata non si stabilisce su base soggettiva, ma è definita dai seguenti criteri:

- Decesso (E.i.3.2a)
- Ha messo in pericolo la vita del paziente (E.i.3.2b)
- Ha provocato o prolungato l’ospedalizzazione (E.i.3.2c)
- Ha provocato invalidità grave o permanente (E.i.3.2d)
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita (E.i.3.2e), in particolare riferiti a:
 - segnalazioni di anomalie congenite o ritardo dello sviluppo, del feto o nel bambino;
 - segnalazioni di morte fetale e aborto spontaneo;
 - segnalazioni di sospette reazioni avverse nel neonato classificate come gravi

³ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>

- Ha provocato un'altra condizione clinicamente rilevante. In quest'ultimo caso è comunque necessaria un'attenta valutazione clinica per decidere se le ADR manifestate siano da considerarsi gravi in quanto potrebbero necessitare di un intervento per prevenire una delle condizioni cliniche sopra elencate, pur non essendo immediatamente pericolose per la vita del paziente o non determinando il decesso o l'ospedalizzazione. Esempi di tali eventi sono: il trattamento in acuto in pronto soccorso o domiciliare per broncospasmo allergico; discrasie ematiche, convulsioni che non comportano il ricovero; sviluppo di tossicodipendenza o abuso di droghe. Per facilitare questa valutazione, l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME, *Important Medical Events*) reperibile al seguente link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>

La lista IME intende supportare la classificazione delle sospette reazioni avverse da farmaci per ciò che riguarda la gravità. Tuttavia, la lista ha esclusivamente uno scopo orientativo per cui si rimanda ad una attenta valutazione del caso da parte del RLFV per l'esatta classificazione del livello di gravità. La reazione è grave anche quando si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale.

L'accesso al Pronto Soccorso (PS) indica di norma una reazione che ha avuto una sua rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari della ospedalizzazione. Tuttavia, è possibile non considerare l'accesso al PS al pari di una ospedalizzazione e indicare la reazione come non grave (dopo contatto con il segnalatore) se, dalle informazioni disponibili, si evince in modo chiaro che l'accesso al PS era immotivato.

Per ogni ADR riportata, il RLFV verifica se le condizioni sono tali da considerare la reazione avversa come grave (secondo i criteri sopra indicati) e in caso positivo la reazione va inserita come tale, anche se è stata riportata come non grave dal segnalatore, motivando l'upgrade nel campo H.4 - Commento del sender.

In caso di reazioni riportate come gravi dal segnalatore, il RLFV non potrà effettuare il downgrade da grave a non grave, a meno che il segnalatore sia d'accordo. Nel caso di opinioni discordanti, il RLFV non modificherà quanto riportato dalla fonte in termini di gravità della reazione, ma potrà inserire la sua valutazione, motivandola, nel campo H.4 - Commento del Sender.

7.3 “Casi particolari”

7.3.1 Segnalazioni di mancanza di efficacia e/o progressione della malattia

In accordo alle GVP (Modulo VI Rev.2, VI.B.6.4), i casi di mancanza di efficacia terapeutica dovrebbero essere trasmessi come segnalazioni di sospetta reazione avversa solo se associati ad una ADR. Ulteriori indicazioni per la corretta gestione delle segnalazioni di inefficacia, anche in riferimento ai medicinali biologici, sono contenute nel documento esplicativo “Gestione delle segnalazioni di mancanza di efficacia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza”⁴.

7.3.2 Segnalazioni da overdose, uso off-label, misuso, abuso, esposizione professionale, errore terapeutico

Con la legislazione del 2010 è 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, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. In accordo all’Annex I – Definitions delle GVP, si riportano le seguenti definizioni:

- **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 condizioni di autorizzazione.
- **Misuso:** si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.
- **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 medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.
- **Errore terapeutico:** è un errore involontario nel processo terapeutico che può portare, o ha il potenziale di portare, ad un pericolo per il paziente.

In base a tali definizioni, l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, quindi appare

⁴https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Gestione_segnalazioni_Inefficacia_RNF_Maggio_2021.pdf/fde2236b-e8d1-fb9d-c849-fed1e7552db8

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.

È richiesta la segnalazione di casi individuali di sovradosaggio (overdose), interazioni tra farmaci, abuso, misuse, uso off-label, errori terapeutici o esposizione professionale **solo se correlati a una reazione avversa**⁵.

In questi casi, in fase di inserimento della segnalazione, deve essere compilato necessariamente il campo G.K.10.r - Informazioni aggiuntive, nella sezione G – Farmaco, selezionando il valore opportuno dalla lista di termini predefiniti. Inoltre, bisognerà codificare nella sezione E - Reazione avversa oltre alla/e altra/e ADR occorsa/e al paziente il corrispondente MedDRA LLT (abuso, misuse, uso off label, overdose, errore terapeutico, esposizione professionale, etc).

Per ulteriori dettagli sulla corretta gestione all'interno dell'RNF delle situazioni relative ad errori terapeutici, si rimanda alla linea guida EMA "Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors"⁶.

7.3.3 Suicidio, tentativo di suicidio e autolesionismo

Il tentativo di suicidio ed il suicidio connessi all'uso del medicinale, indipendentemente dalle modalità di utilizzo degli stessi, sono da inserire nella RNF in quanto le valutazioni di questi eventi potrebbe portare ad azioni regolatorie.

Così come per tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse di rilevante interesse, se le informazioni inizialmente fornite per il caso sono incomplete o non comprensibili, è necessario chiedere chiarimenti al segnalatore (vedere [paragrafo 7](#)).

Per quanto riguarda la codifica, vanno tenute presenti le seguenti considerazioni:

- nei casi di autolesionismo che non fanno riferimento al suicidio o al tentativo di suicidio, è opportuno codificare solo l'appropriato termine "autolesionismo"

⁵ GVP Modulo VI, Rev.2, paragrafo VI.B.6.3.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf

intenzionale”;

- se il segnalatore riporta “tentativo di suicidio con esito fatale”, è opportuno codificare il termine “suicidio riuscito”.

7.3.4 Morte improvvisa

Di norma l’evento “Morte” è da considerarsi un esito e non una ADR, ad eccezione di “Morte improvvisa” o della SIDS (Sindrome della morte improvvisa del lattante). Se all’interno della scheda nel campo reazione viene riportata “Morte improvvisa” la segnalazione è accettabile ed inseribile, mentre se viene riportato solo l’esito “Morte” senza nessuna specifica è necessario ricontattare il segnalatore per chiedere qual è la reazione avversa per cui è stata inviata la segnalazione e per capire quale sia stata la causa del decesso e se essa è correlata all’utilizzo del farmaco

7.3.5 Caso genitore figlio/feto

Per quanto riguarda i casi genitore/figlio/feto dovrebbe essere considerato quanto segue a seconda della specifica situazione.

Nel caso in cui non si manifesti alcuna reazione avversa, le comunicazioni di uso di un medicinale durante la gravidanza o allattamento non sono da inserire nella RNF, ma sono da comunicare al Titolare di AIC del medicinale tramite e-mail o PEC. I recapiti della persona di contatto a livello nazionale del Titolare di AIC sono reperibili all’interno della funzione ‘Rubrica’, presente nella RNF. Con riferimento ai casi da inserire nella RNF, vanno tenuti in considerazione i seguenti criteri di carattere generale:

- nel caso in cui un feto o neonato o lattante sia esposto a uno o più farmaci attraverso il genitore, e manifesti una o più reazioni avverse, dovranno essere indicate nella stessa segnalazione sia le informazioni del genitore (madre o padre) che quelle del figlio;
- le informazioni riportate nella sezione D - Paziente si applicano solo al figlio;
- le informazioni che riguardano il genitore (madre o padre), che rappresenta la fonte dell’esposizione al farmaco sospetto, dovranno essere fornite nella sezione D.10 - Identificazione del genitore. Se entrambi i genitori hanno assunto il medicinale sospetto, le informazioni della madre dovranno essere riportate nella sezione D.10, mentre quelle del padre nel campo H.1 - Descrizione del caso;
- sono da inserire nella RNF come normali segnalazioni quelle relative alla descrizione di una o più sospette reazioni avverse avvenute esclusivamente nella madre o nel padre, senza

che esse abbiano avuto un impatto sul prodotto di concepimento.

Nello specifico, la gestione all'interno della RNF di un caso di sospetta reazione avversa a seguito di esposizione durante la gravidanza e/o allattamento può essere effettuata secondo una delle modalità descritte negli scenari di seguito riportati:

Scenario 1 - Reazione avversa nel feto/neonato/lattante che è esposto al farmaco attraverso la madre

Nel caso in cui un feto/neonato/lattante sia esposto a uno o più farmaci attraverso la madre e manifesti una o più reazioni avverse, dovranno essere indicate nella stessa scheda sia le informazioni della madre che quelle del figlio. In particolare, Le informazioni riportate nella sezione "Paziente" si applicano al feto/neonato/lattante, mentre le informazioni che riguardano il genitore, e che costituiscono la fonte dell'esposizione al farmaco sospetto, dovranno essere fornite nella sottosezione "Relazione genitore".

Per quanto riguarda la sezione "Farmaco" essa deve essere compilata con i dati del genitore che ha assunto il farmaco, fatta eccezione per la via di somministrazione. Infatti nel campo "Via di somministrazione" andrà indicata la via di somministrazione tramite cui il farmaco è stato veicolato al bambino (e.g. transplacentare o trasferimento transmammario).

Scenario 1 - Reazione avversa nel feto/neonato/lattante che è esposto al farmaco attraverso la madre

Paziente	feto/neonato/lattante
Relazione genitore	Informazioni sulla madre
Reazione avversa	Reazione avversa a carico del feto/neonato/lattante
Farmaco	Farmaco assunto dalla madre
Via di somministrazione	Normalmente si tratta di esposizione indiretta come la transplacentare o transmammaria

Scenario 2 - Reazione avversa nel feto/neonato/lattante che è esposto al farmaco a seguito della somministrazione al padre

Se entrambi i genitori sono fonte di trasmissione al feto/neonato/lattante del/dei farmaco/i sospetto/i che è stato somministrato al padre, la situazione è più o meno simile a quella descritta

con lo scenario n. 1 e nello specifico la sottosezione “Relazione genitore” deve essere compilata con i dati della madre, mentre le informazioni relative al padre devono essere riportate nel campo “descrizione del caso”.

Scenario 2 - Reazione avversa nel feto/neonato/lattante che è esposto al farmaco a seguito della somministrazione al padre

Paziente	feto/neonato/lattante
Relazione genitore	Informazioni sulla madre
Reazione avversa	Reazione avversa a carico del feto/neonato/lattante
Farmaco	Farmaco assunto dal padre
Descrizione del caso	Informazioni relative al padre e alla madre

Scenario 3 - Reazione avversa sia nel feto/neonato/lattante e sia nel genitore

Se sia il genitore che il figlio hanno manifestato una sospetta reazione avversa, andranno compilate due distinte schede di segnalazione di sospetta reazione avversa, una per il genitore (madre o padre) e una per il figlio (scenario 1 o 2), che andranno correlate inserendo i rispettivi codici di segnalazione nel campo “descrizione del caso”

Scenario 4 - Aborto/Morte del feto a seguito di esposizione al farmaco attraverso la madre o il padre

Per i casi di aborto (dopo le 22 settimane di gestazione - *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data EMEA/CHMP/313666/2005*) a seguito di assunzione di un farmaco da parte della madre o del padre, la reazione avversa è a carico del figlio e la segnalazione dovrà essere inserita nella RNF con le stesse modalità descritte nello scenario 1 o 2 a seconda che l'esposizione al farmaco sia avvenuta attraverso la madre o il padre.

Scenario 5 – Aborto spontaneo precoce - farmaco somministrato alla madre

Per i casi di aborto spontaneo precoce (entro le 22 settimane di gestazione - *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data EMEA/CHMP/313666/2005*) a seguito di assunzione di un farmaco da parte della madre, la reazione avversa è a carico della madre e la sezione “Paziente” deve essere compilata con i dati

della madre. Il caso va inserito nella RNF come una normale segnalazione in cui sono descritte una o più sospette reazioni avverse avvenute esclusivamente nella madre.

Scenario 5 – Aborto spontaneo precoce - farmaco somministrato alla madre

Paziente	Madre
Reazione avversa	Aborto
Farmaco	Farmaco assunto dalla madre
Via di somministrazione	Via di somministrazione della madre

Scenario 6 – Aborto spontaneo precoce - farmaco somministrato al padre

Situazione più o meno analoga allo scenario 5 è quella in cui si verifica un aborto spontaneo precoce (entro le 22 settimane di gestazione - *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data EMEA/CHMP/313666/2005*) a seguito di assunzione di un farmaco da parte del padre. In questa situazione la reazione avversa è sempre a carico della madre e la sezione “Paziente” deve essere compilata con i dati della madre. Il caso va inserito nella RNF come una normale segnalazione in cui sono descritte una o più sospette reazioni avverse avvenute esclusivamente nella madre. Le informazioni sul padre devono essere riportate nella sezione contenente la parte descrittiva del caso (campo “Descrizione del caso”, sezione “Sintesi del caso”).

Scenario 6 – Aborto spontaneo precoce - farmaco somministrato al padre

Paziente	Madre
Reazione avversa	Aborto
Farmaco	Farmaco assunto dal padre
Via di somministrazione	Non specificare nulla. Descrivere le informazioni del padre e della madre nel campo “Descrizione del caso”

Per i casi di gravidanze plurigemellari, se la reazione avversa si manifesta su più di un feto/ neonato/lattante, dovranno essere gestite, secondo le modalità sopra descritte, più segnalazioni ovvero una per ogni feto/ neonato/lattante che ha manifestato la reazione avversa.

7.3.6 Altri casi particolari

In merito alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali importati da paesi extra-EU

per far fronte ad una situazione di emergenza sanitaria (es. Covid-19), si rimanda alla “Comunicazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco ai CRFV/RLFV sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del Covid-19” disponibile sul portale AIFA al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ai-crfv-rlfv-sulla-gestione-delle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-relative-a-medicinali-utilizzati-nella-terapia-del-covid-19>

Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse ad allergeni e radiofarmaci non ancora presenti nell’anagrafica della RNF, i RLFV, non potendole inserire direttamente in RNF, sono tenuti a trasmetterle al Titolare di AIC che provvederà ad inserire la segnalazione direttamente in EV. I recapiti della persona di contatto a livello nazionale del Titolare di AIC sono reperibili all’interno della Rubrica, presente nella RNF.

Si ricorda infine che le informazioni riguardanti integratori alimentari e/o prodotti a base di piante officinali e altre sostanze utilizzate dal paziente vanno inserite nel campo H.1 - Descrizione del caso all’interno della sezione H - Sintesi del caso e non codificate nella sezione G – Farmaco (vedere Guida Pratica all’uso della RNF) specificando se si tratta di prodotti ritenuti sospetti o interagenti o concomitanti.

8. AGGIORNAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE REGistrate NELLA RNF

L’aggiornamento di una segnalazione già inserita in RNF può essere effettuato per le seguenti motivazioni:

- apportare correzioni che non aggiungono nuove informazioni (es. errori di codifica della reazione avversa o di selezione della gravità/criteri di gravità). In questo caso si utilizza la funzione “*Amendment*” (vedere Guida Pratica sull'uso della RNF).
- inserire informazioni aggiuntive che integrano/modificano i dati già presenti e possono richiedere una rivalutazione del caso. In questa situazione si utilizza la funzione “*Follow-up*” (vedere Guida Pratica all’uso della RNF).

È importate richiedere informazioni aggiuntive (*follow-up*) nel caso di eventi di particolare interesse, esiti di esposizione durante la gravidanza, decessi, segnalazioni che riportano nuovi rischi o modifiche di un rischio già noto, o anche per risalire al numero di lotto o alla

denominazione completa del medicinale stesso, in caso di medicinali biologici o vaccini e comunque quando manca una qualsiasi informazione determinante per la valutazione del caso. È inoltre opportuno richiedere informazioni di *follow-up* qualora siano presenti dati discordanti o di difficile comprensione.

Le informazioni aggiuntive possono essere acquisite dal segnalatore spontaneamente o a seguito di specifiche richieste da parte delle Aziende o di AIFA oppure su iniziativa del RLFV o del CRFV. Il RLFV dovrà fare riferimento al CRFV nel caso di *follow-up* che richiedano il coinvolgimento di più strutture della stessa regione.

L'aggiornamento della segnalazione deve essere effettuato il prima possibile.

Per i casi di reazioni avverse ad esito fatale, il RLFV deve acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza entro 7 giorni solari dal ricevimento.

Ogni aggiornamento apportato alla scheda di segnalazione sarà trasmesso ad EudraVigilance.

Le informazioni acquisite devono essere riassunte anche nella sezione "descrizione del caso" specificando che si tratta di informazioni di follow-up (in modo da distinguerle dalle informazioni iniziali) insieme alle rispettive date.

Nel caso di follow up il campo C.1.5. "data di aggiornamento più recente" dovrà essere obbligatoriamente modificato dal RLFV all'atto dell'inserimento delle informazioni aggiuntive nella scheda di segnalazione. È inoltre importante registrare, tramite l'apposita funzione "Attività sulla segnalazione" (vedere Guida Pratica all'uso della RNF), quando sono state richieste ulteriori informazioni al segnalatore, gli eventuali solleciti e quando si è avuto il riscontro (es. in data GG/MM/AAAA è stato contattato il segnalatore per richiedere il risultato dell'esame di laboratorio; in data GG/MM/AAAA inviata e-mail di sollecito al segnalatore in merito all'informazione richiesta; in data GG/MM/AAAA ricevuto riscontro dal segnalatore in merito a..).

Le segnalazioni provenienti da EudraVigilance non potranno essere aggiornate, modificate o eliminate da parte degli RLFV.

Si fa presente che le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF saranno rese disponibili alle Aziende farmaceutiche titolari dell'AIC dei medicinali sospetti tramite il database EudraVigilance.

Inoltre, qualora il Titolare di AIC ritenesse rilevante e necessario avere ulteriori informazioni, queste potrebbero essere richieste per il tramite del RLFV (vedere il documento "*Precisazioni*

AIFA su: *Richieste di informazioni di aggiuntive (follow-up) sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF*” consultabile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Precisazioni_AIFA_Gestione_richieste_informazioni_follow_15.05.2018.pdf) Al riguardo si ricorda che il Decreto Ministeriale 30 Aprile

2015 recita all’articolo 23 comma 7 “...Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza i titolari dell’AIC fanno riferimento alle persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore per la raccolta delle informazioni nell’ambito del follow-up....”.

A seguito del ricevimento di una richiesta di informazioni di follow-up da parte di un'Azienda farmaceutica il RLFV deve valutare se tali richieste possano considerarsi rilevanti.

9. GESTIONE DEI DUPLICATI

Il controllo dei duplicati nell’RNF deve essere effettuato al momento dell’inserimento e, nel caso in cui sia identificato e verificato un reale duplicato della scheda, si deve procedere secondo uno dei tre possibili scenari come di seguito riportato:

1) Due o più segnalazioni relative allo stesso caso e provenienti dalla stessa struttura.

La struttura provvede a mantenere una sola segnalazione in RNF integrandola con le informazioni mancanti e presenti negli altri casi che andranno cancellati, anche nel caso in cui i segnalatori (fonti) siano diversi.

2) Due o più segnalazioni relative allo stesso caso e provenienti da due diverse strutture sanitarie appartenenti alla stessa regione.

Il CRFV provvede a mantenere in RNF una sola segnalazione integrandola con le informazioni mancanti e presenti negli altri casi che andranno cancellati, anche nel caso in cui i due segnalatori (fonti) siano diversi.

3) Due o più segnalazioni relative allo stesso caso e provenienti da due diverse strutture sanitarie appartenenti a regioni diverse.

L'AIFA, d’intesa con i rispettivi CRFV e/o strutture sanitarie coinvolte, provvede a cancellare la segnalazione integrandola la rimanente con le informazioni mancanti. Si suggerisce di

mantenere attiva/valida la segnalazione con più informazioni o quella che dal punto di vista cronologico è stata inserita per prima.

A seguito della cancellazione di una o più schede è opportuno che nella scheda mantenuta attiva/valida sia riportato il codice della scheda cancellata, inserendo questa informazione nel campo H.1 - Descrizione del caso, mentre nella scheda cancellata il codice della scheda mantenuta attiva sarà specificato nel campo “Motivazione” (C.1.11.2).

Infine, nel caso siano identificati duplicati di cui almeno uno proveniente da EV, il RLFV è tenuto ad inviare nel più breve tempo possibile una comunicazione all’indirizzo farmacovigilanza@aifa.gov.it riportando i codici identificativi delle segnalazioni.

10. DATI PERSONALI E PRIVACY NELLA RNF

Ai fini della tutela della privacy ai sensi del GDPR 679/2016, il RLFV che effettua l’inserimento/validazione della segnalazione nella RNF deve prestare particolare attenzione a non riportare dati personali per i quali non è stato acquisito il consenso al trattamento o che ne permettono l'identificazione.

Inoltre, qualora il segnalatore faccia riferimento nella scheda a nominativi di persone terze, questi devono essere eliminati prima della validazione.

- Allegati alla scheda di segnalazione

Si sottolinea l’importanza di allegare documentazione clinica in cui siano ben evidenti la struttura sanitaria, la qualifica dell’operatore sanitario che ha firmato il documento e la relativa data.

Analogamente ai dati contenuti all’interno della segnalazione, negli allegati, quali ad esempio relazione clinica o referto di test diagnostici, dovranno essere preventivamente oscurati tutti i campi contenenti dati personali (nome e cognome del paziente, indirizzo, codice fiscale, nome del medico, etc.)

11. FEEDBACK (INFORMAZIONE DI RITORNO) AL SEGALATORE

Per tutte le segnalazioni che arrivano via web il sistema prevede una conferma della ricezione della segnalazione, l’assegnazione di un codice provvisorio della segnalazione cui fare riferimento e la possibilità di fare il download del pdf della segnalazione appena inviata. Per le

segnalazioni che arrivano al RLFV per altra via, questi può fornire una informazione di ritorno o feedback al segnalatore che come contenuto minimo deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- la segnalazione è stata ricevuta
- la segnalazione è stata inserita in RNF (riportando il numero di codice RNF generato dal sistema che sarà diverso da quello provvisorio)

Per tutte le segnalazioni (incluse quelle arrivate via web) è consigliabile informare il segnalatore dell'eventuale upgrade della gravità della ADR rispetto a quanto originariamente segnalato nella scheda.

Per le ADR più gravi, le informazioni di ritorno per gli operatori sanitari possono essere effettuate anche in modo più approfondito. In questa attività il Responsabile può richiedere il supporto del CRFV competente per territorio qualora ne faccia specifica richiesta.

È opportuno sottolineare che l'informazione di ritorno, pur non essendo prevista dalla vigente normativa, rappresenta uno strumento utile sia per stimolare la segnalazione spontanea che per migliorare l'efficienza 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. Stimolo per ulteriori segnalazioni;
4. Aggiornamento e formazione;
5. Potenziamento indiretto della sicurezza del paziente (riduzione del rischio);
6. Potenziamento della prevenibilità e dell'evitabilità di ADR simili in altri pazienti.

Nel caso di segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini, si evidenzia il coinvolgimento anche di altre strutture di farmacovigilanza (per aspetti di sicurezza dei vaccini) e di prevenzione (per aspetti di sicurezza dei programmi di immunizzazione). Ne consegue la necessità di condividere le informazioni oltre che con il segnalatore anche con tutte le strutture interessate.

12. RIFERIMENTI NORMATIVI

- Regolamento (EC) 726/2004
- Direttiva 2001/83/EC
- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)
- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)

- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)
- Direttiva 2012/26/UE (28 ottobre 2013)
- Regolamento (UE) N. 1027/2012 (5 giugno 2013)
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 198/2013 (simbolo per i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio addizionale) (Dicembre 2013)
- Dlgs 219/2006 - codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- Legge 24 dicembre 2012 n. 228 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2013)
- D.M. 30.04.2015 - Farmacovigilanza, procedure operative e soluzioni tecniche
- Codice in materia di protezione dei dati personali (d. Lgs. 196/2003 e successive modificazioni)
- Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali (2016/679)

13. ULTERIORI RIFERIMENTI

- EudraVigilance: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp
- EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide (EMA/51938/2013 Rev 2)
- European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance access policy) – (EMA/759287/2009 Rev 4)
- ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
- GVP Annex I – Definitions Rev. 4
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports
- Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) (<https://www.meddra.org/>)
- Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPPD) (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/extended-eudravigilance-medicinal-product-dictionary-xevmpd-training>)