

# Eudravigilance e Rete Nazionale di Farmacovigilanza: AIFA incontra gli operatori del settore per presentare le novità europee e italiane

Laura Sottosanti

Roma 13 Novembre 2017



# Announcement of the EMA Management board

22 May 2017

*Having considered the independent audit report and the PRAC recommendation, the EMA Management Board confirms that the EudraVigilance database has achieved full functionality and that the system meets the functional specifications drawn up pursuant to Article 24(2) first subparagraph of Regulation (EC) No 726/2004*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 May 2017  
EMA Management Board  
EMA/215105/2017

Announcement of the EMA Management Board  
Confirmation of full functionality of the EudraVigilance database

# 6 months after the EMA announcement the simplified electronic reporting becomes mandatory



*In summary, the simplified electronic reporting of suspected adverse reactions related to medicines by **National Competent Authorities and marketing authorisation holders** to EudraVigilance becomes mandatory six months after the functionalities of the EudraVigilance database have been established and have been announced by the Agency i.e.*

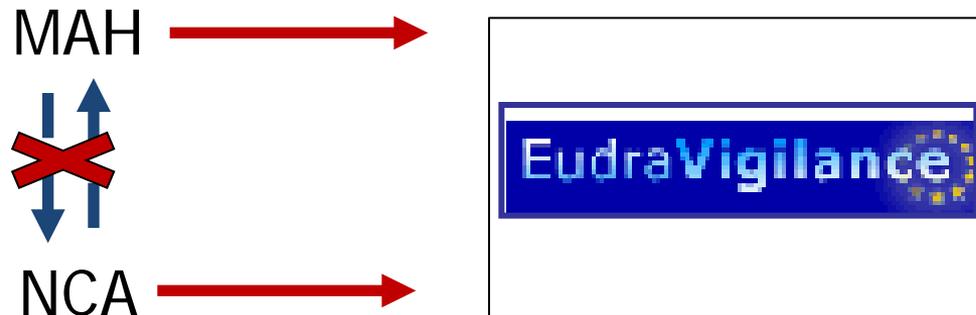


*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Simplified electronic reporting

- ❑ Eudravigilance (EV): **central repository** di ADR in Europa e **unico destinatario** per la compliance
- ❑ Reporting elettronico solamente



# Nuova versione di Eudravigilance

- ❑ La nuova versione di Eudravigilance diventerà operativa il 22 novembre 2017 ed entro questo termine le **autorità competenti nazionali e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio**, devono **organizzarsi** per garantire che i loro **processi** e le **infrastrutture IT locali** siano compatibili con il nuovo sistema e con il nuovo formato concordato a livello internazionale.

# Technical changes to the EV system

- ❑ Implementation of the new ISO ICSR format (R3) for the submission and exchange of ICSRs
- ❑ Migrating all existing ICH E2B(R2) ICSR data to the new ICH ICSR format (R3)
- ❑ Redesign of EVWEB, the web application for the electronic reporting and management of ICSRs
- ❑ Introducing new functionalities in the EudraVigilance data analysis system (EVDAS)



# Technical changes to the EV system

Two new functionalities to the system

- **EudraVigilance rerouting functionality**, which defines the rules for the forwarding of ICSRs to the national competent authority (**NCA**) where the adverse reaction occurred (rules can be set by NCAs according to their needs and preferences);
- **ICSR download functionality** to enable **marketing authorisation holders** to download ICSRs concerning their products or ICSRs reported with a substance for which they hold a marketing authorisation in the EEA.

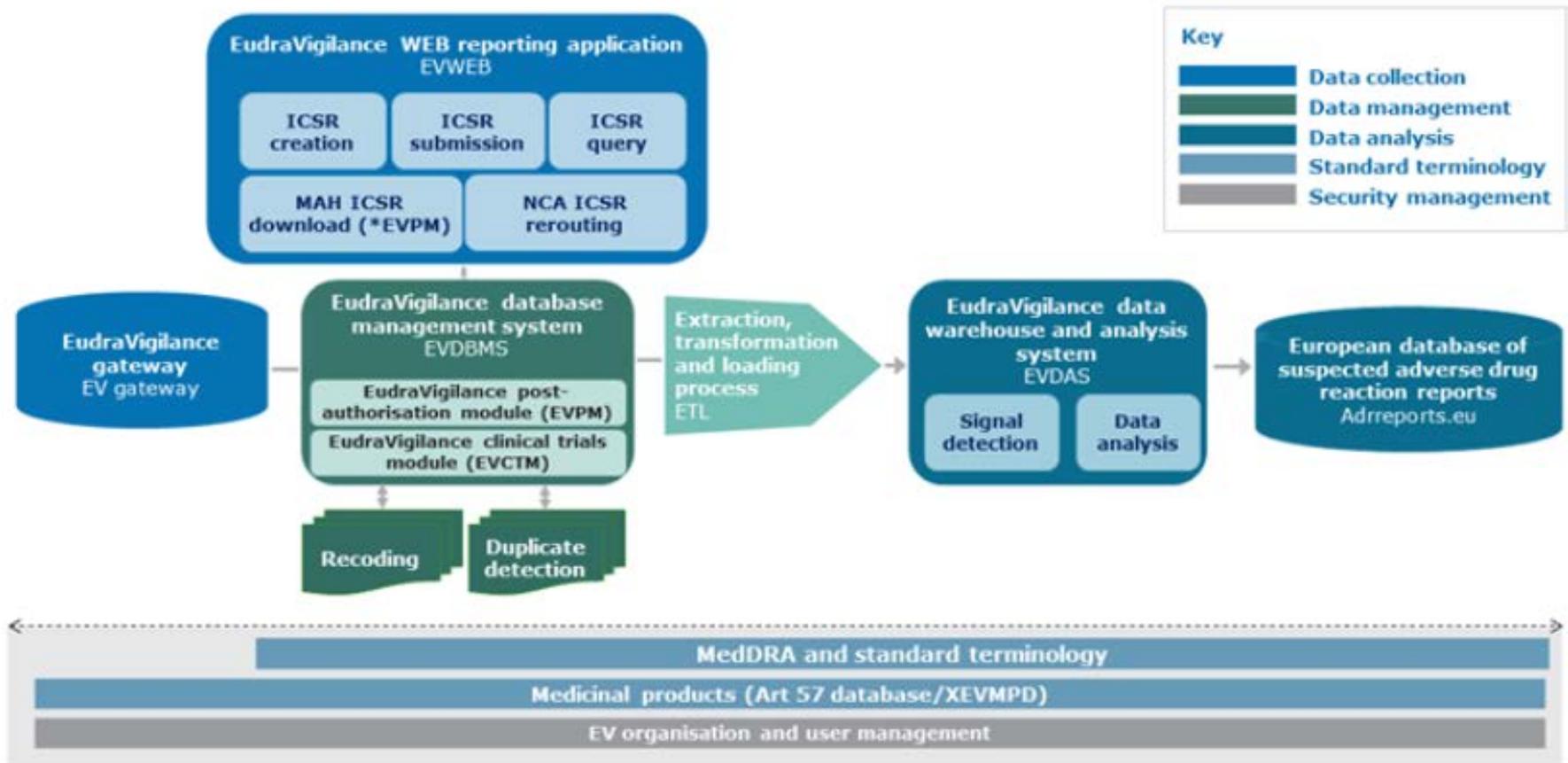


# MAHs access to EudraVigilance data - EVWEB

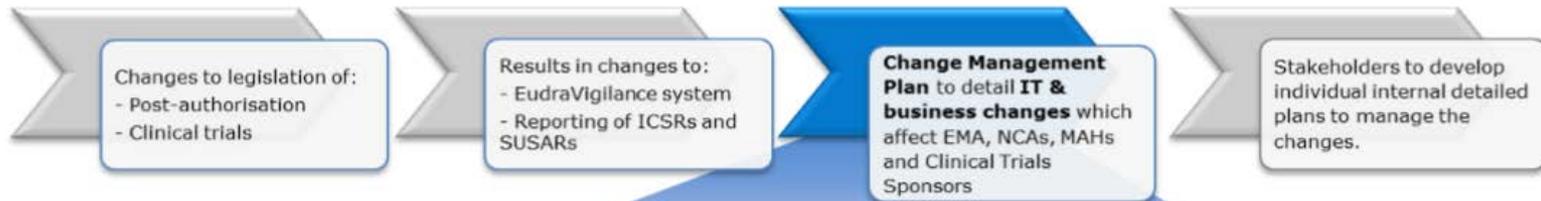
- From 22 Nov 2017 the centralised reporting to EV will be implemented and therefore MAHs will not receive the ICSRs from the NCAs.
- MAHs will have access to EudraVigilance to retrieve those cases.
- Those cases will be accessible via EVWEB:
  - Access is per substance
  - Prospective cases only (from 22 Nov 2017)
  - EEA cases only



# Eudravigilance



# Eudravigilance High Level Plan



## High level plan of changes

	2016	2017	Post ISO IDMP Implementation	
Key milestones	<p><b>Q1</b></p> <p>Revised EV Access Policy published</p>	<p><b>Q1</b></p> <p>EudraVigilance Audit</p> <p><b>Q2</b></p> <p>Announcement of successful EudraVigilance Audit</p> <p><i>6 months post announcement of successful audit</i></p>	<p><b>Q4 2017</b></p> <p>EV start accepting R3 format messages</p> <p>Implement ICSR routing changes</p> <p>Implement EV Access Policy</p> <p>Implement new EVDAS/eRMR functionalities</p>	<p>EV stop accepting R2 format messages</p>



# A transition period is foreseen in which both E2B(R2) and E2B(R3) files can be exchanged.

However, several rules are applied during this period:

- for E2B(R2) ICSRs, E2B(R2) acks will be returned by EV
- for E2B(R3) ICSRs, E2B(R3) acks will be returned by EV
- EVWEB 8 generates E2B(R3) only
- Web Trader Post-function Traders and Gateway Traders can submit both E2B(R2) or E2B(R3) files
- Once an organisation switches from E2B(R2) to E2B(R3), no switching back to E2B(R2) is allowed.



# Downtime di Eudravigilance

- Certain key EudraVigilance functionalities will be entirely or partially unavailable for **ten working days from 8 to 21 November 2017**, to enable EMA to release an enhanced Eudravigilance system on 22 November 2017.
- The **EudraVigilance web application** (EVWEB) for electronic reporting of ICSRs and suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) will be unavailable.
- The extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPD, also known as the Article 57 database) for the **electronic submission of data on medicines** will be unavailable.



# Downtime di Eudravigilance



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 October 2017  
EMA/399493/2017  
Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance & Committees

## EudraVigilance Go-Live Plan

Steps to be followed by national competent authorities, marketing authorisation holders and sponsors of clinical trials in the EEA

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/09/WC500235774.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/09/WC500235774.pdf)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

06 novembre 2017

**COMUNICAZIONE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO  
SULLA GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DURANTE IL PERIODO DI  
DOWNTIME DI EUDRAVIGILANCE**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Gestione segnalazioni durante il downtime di EV

## Post Marketing

L'AIFA continuerà a ricevere i casi italiani direttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) così come previsto dalle disposizioni transitorie dell'art.45 del DM 30 aprile 2015.

Prima del downtime di EV, l'ultimo invio di segnalazioni dalla RNF a EV avverrà il 7 novembre 2017 e riguarderà tutte le segnalazioni inserite nella RNF al 6 novembre 2017. Successivamente la trasmissione dei casi dalla RNF a EV sarà interrotta e riprenderà il 22 novembre 2017 alle 10:00 ora italiana con l'invio di tutti i casi registrati nella RNF dal 7 al 21 novembre 2017. Il processo sarà portato a termine entro due giorni lavorativi.

A partire dal 22 novembre 2017, entreranno in vigore le disposizioni previste dall'art. 23 del DM 30 aprile 2015, pertanto i titolari di AIC non saranno più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADRs alle autorità nazionali competenti (nel caso specifico all'AIFA/Centri regionali di Farmacovigilanza/Responsabili di Farmacovigilanza locali), ma dovranno trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di "re-routing", le inoltrerà alle autorità nazionali competenti.

Rimarrà invariata la modalità di segnalazione delle sospette ADRs da parte dei pazienti e degli operatori sanitari che dovranno continuare a segnalare secondo quanto previsto all'art 22 del DM 30 aprile 2015.

## Clinical Trial

Durante il periodo di downtime di EudraVigilance, le SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) italiane non potranno essere trasmesse al modulo Clinical Trial di EV (EVCTM) e i Promotori dovranno inviarle nel formato CIOMS direttamente all'AIFA tramite la casella di posta elettronica [SUSAR\\_ITA@aifa.mailcert.it](mailto:SUSAR_ITA@aifa.mailcert.it).

A partire dal 22 novembre 2017, le SUSAR inviate alla casella [SUSAR\\_ITA@aifa.mailcert.it](mailto:SUSAR_ITA@aifa.mailcert.it) durante il periodo di downtime di EV, dovranno essere trasmesse a EVCTM dagli stessi sponsor. Contestualmente l'AIFA provvederà a disattivare la casella di posta elettronica di cui sopra.



# Downtime di Eudravigilance (EVPM) - Italy

- ❑ Until 21 November 2017, AIFA will continue to receive the cases directly in its national pharmacovigilance database (NPhVD) as foreseen by the transitional (interim) reporting measures set out in GVP Module VI revision 1
- ❑ After the cutover period, AIFA will send all cases registered in the NPhVD from 8-21 November directly to EudraVigilance within the 2 business days.
- ❑ For AIFA the new simplified reporting rules will be applied from 22/11/2017
- ❑ The Italian Agency will stop sending ICSRs to WHO UMC as of 8 (00:00) November 2017.



# Gestione del downtime period di Eudravigilance

- Prima del downtime di EV, l'ultimo invio di segnalazioni dalla RNF a EV avverrà il 07/11/2017 e riguarderà le segnalazioni (gravi e non gravi) inserite nella RNF al 06/11/2017 ore 23:59
- Il 22/11/2017 alle 10:00 ora italiana riprenderà la trasmissione dalla RNF a EV per le segnalazioni inserite nella RNF dalle 00:01 del 07/11/2017 alle 23:59 del 21/11/2017

# Downtime di Eudravigilance (EVCTM) - Italy

- The Italian Agency AIFA (HQ ORG-ID MINISAL02, affiliate AIFACT) will stop receiving ICSRs from sponsors from 8 (00:00) to 21 (24:00) November 2017.
- SUSAR reports in CIOMS I format should be transmitted by email: [SUSAR\\_ITA@aifa.mailcert.it](mailto:SUSAR_ITA@aifa.mailcert.it)
- From 22/11/2017, the SUSAR sent to [SUSAR\\_ITA@aifa.mailcert.it](mailto:SUSAR_ITA@aifa.mailcert.it) during the cutover period, shall be submitted to EVCTM from the sponsors

# EudraVigilance Access Policy

- Compliance with personal data protection requirements as set out in Regulation (EC) No 45/2001 and Directive 95/46/EC.

## Entry into force

- This Access Policy will enter into force six months following the announcement by the Management Board of the Agency that based on an independent audit report the EudraVigilance database has achieved full functionality.

22 November 2017



# Access Group

## Stakeholder Groups

1. Medicines regulatory authorities in EEA Member States, the European Commission and the Agency (Group I)
2. Healthcare Professionals and the Public (Group II)
3. Marketing Authorisation Holders (Group III)
4. Academia (Group IV)
5. WHO – Uppsala Monitoring Centre (Group V)
6. Medicines regulatory authorities in third countries (Group VI)



# Access level

Access Level	Description
Level 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Public subset of ICSR data elements with main focus on</li><li>• Stakeholder groups II, III, IV, V and VI.</li></ul>
Level 2A	Extended subset of ICSR data elements with main focus on <ul style="list-style-type: none"><li>• Stakeholder group III to fulfil their pharmacovigilance obligations.</li><li>• Stakeholder group IV to directly advance public health and work, which is intended to improve procedures for protecting public health.</li></ul>
Level 2B	Extended subset of ICSR data elements including case narratives with main focus on <ul style="list-style-type: none"><li>• Stakeholder group III to validate signals.</li></ul>
Level 2C	Extended subset of ICSR data elements with main focus on <ul style="list-style-type: none"><li>• Stakeholder group V and VI thus fostering protection of public health outside the EEA.</li></ul>
Level 3	All ICSR data elements without restrictions with main focus on <ul style="list-style-type: none"><li>• Stakeholder group I taking into account their roles and responsibilities to protect public health.</li><li>• Stakeholder group III to fulfil their pharmacovigilance obligations based on the ICSRs that a MAH has sent to EudraVigilance or on ICSRs resulting from the medical literature monitoring activities performed by the Agency pursuant to Article 27 of Regulation (EC) No 726/2004.</li></ul>



# Number of ICH E2B (R3) data elements accessible

ICH E2B(R3) ICSR Implementation Guide ICSR sections	Total	Stakeholder Group I	Stakeholder Group II-VI	Stakeholder Group III & IV	Stakeholder Group III	Stakeholder Group III	Stakeholder Group V & VI
		Level 3	Level 1	Level 2A	Level 2B	Level 3*	Level 2C
C.1 Identification of the case safety report	20	20	3	18	18	20	16
C.2.r Primary source(s) of information	15	15	4	4	4	15	4
C.3 Information on sender of case safety information	16	16	3	3	3	16	3
C.4.r Literature reference(s)	2	2	1	1	1	2	1
C.5 Study identification	6	6	4	5	5	6	5
D. Patient characteristics	96	96	4	87	87	96	16
E.i Reaction(s)/event(s)	21	21	11	21	21	21	18
F.r Results of tests and procedures relevant to the investigation of the Patient	13	13	0	13	13	13	0
G.k Drug(s) information	76	76	23	72	72	76	71
H. Narrative case summary and further information	7	7	0	4	7	7	0
<b>Grand Total</b>	<b>272</b>	<b>272</b>	53	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>272</b>	134



# http://www.adrreports.eu/it/disclaimer.html

Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

Contatti | Domande frequenti | Glossario

italiano (it)

Home | A proposito della banca dati | Capire le segnalazioni | Ricerca | Sicurezza dei medicinali

## Accesso online alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati



In questo sito web sono reperibili informazioni su sospetti effetti indesiderati (noti anche come sospette reazioni avverse) ai farmaci per medicinali autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE).

Per i farmaci autorizzati attraverso la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando il nome del farmaco o il nome del principio attivo. Per i farmaci non autorizzati con la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando solo il nome del principio attivo.

 Cerca una segnalazione

Cerca qui per i rapporti di sospette reazioni avverse

 Come segnalare un effetto indesiderato

### Indice

- Le informazioni contenute in questo sito riguardano i **sospetti effetti indesiderati**, cioè eventi medici osservati in seguito all'uso di un medicinale, che tuttavia **non sono necessariamente correlati o provocati dal medicinale**.
- Le informazioni concernenti i sospetti effetti indesiderati **non devono essere interpretate** nel senso che il medicinale o il principio attivo sono effettivamente causa dell'effetto osservato o che **il loro uso non è sicuro**. Solo una valutazione dettagliata e un esame scientifico approfonditi di tutti i dati disponibili consentono di trarre conclusioni fondate sui benefici e sui rischi di un medicinale.
- L'Agenzia europea per i medicinali pubblica questi dati in modo tale che le parti interessate, compreso il pubblico in generale, abbiano accesso alle informazioni utilizzate dalle autorità di regolamentazione europee per riesaminare la sicurezza di un medicinale o di un principio attivo. **La trasparenza** è un principio guida fondamentale dell'Agenzia.

Home | Contatti | Compatibilità browser e Javascript | © 2012 - 2016

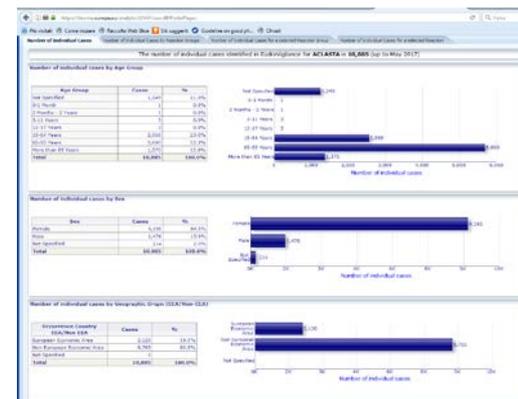
 EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EudraVigilance 

# <http://www.adrreports.eu/it/disclaimer.html>

Since May 2012, healthcare professionals, the public, MAHs and academia have certain levels of access to spontaneous reports focusing on centrally authorised medicinal products.

This access is provided through the adrreports.eu portal of the Agency and was extended in September 2014 to all active substances contained in medicinal products authorised in the EEA



# Business processes changes

- ❑ Marketing authorisation holders will no longer provide ICSRs to national competent authorities and must submit these to EudraVigilance only
- ❑ Marketing authorisation holders will have a legal obligation to monitor the data available in EudraVigilance and inform EMA or national competent authorities of any safety signals identified. EMA will grant marketing authorisation holders access to EVDAS to use signal detection, analytical and reporting functions to the extent necessary to fulfil their obligation.
- ❑ Following the switch to simplified reporting, EMA will submit ICSRs through EudraVigilance to the WHO Uppsala Monitoring Centre, rather than national competent authorities doing this;



# Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Rev 2

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2)	(English only)	adopted	25/06/2012	02/08/2017	22/11/2017

22 November 2017



# Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Rev 2

The guidance applies to

- ❑ Medicinal products for human use authorised in the EU
- ❑ Homeopathic and herbal medicinal products with the exception of homeopathic medicinal products authorised under the special simplified registration procedure detailed in Article 14 (1) of Directive 2001/83/EC [DIR Art 16 (3) and Art 16g], and to
- ❑ Medicinal products supplied in the context of **compassionate use** as defined in Article 83(2) of Regulation (EC) No 726/2004, subject to and without prejudice to the applicable national laws of EU Member States. As the case may be, this guidance may also apply to **named patient use** as defined under Article 5(1) of Directive 2001/83/EC



# Principali cambiamenti sul sistema nazionale di FV

1. Business Process -> Gestione segnalazioni e segnali
2. Infrastruttura IT -> Rete Nazionale di Farmacovigilanza



# Modifiche di business process a livello nazionale

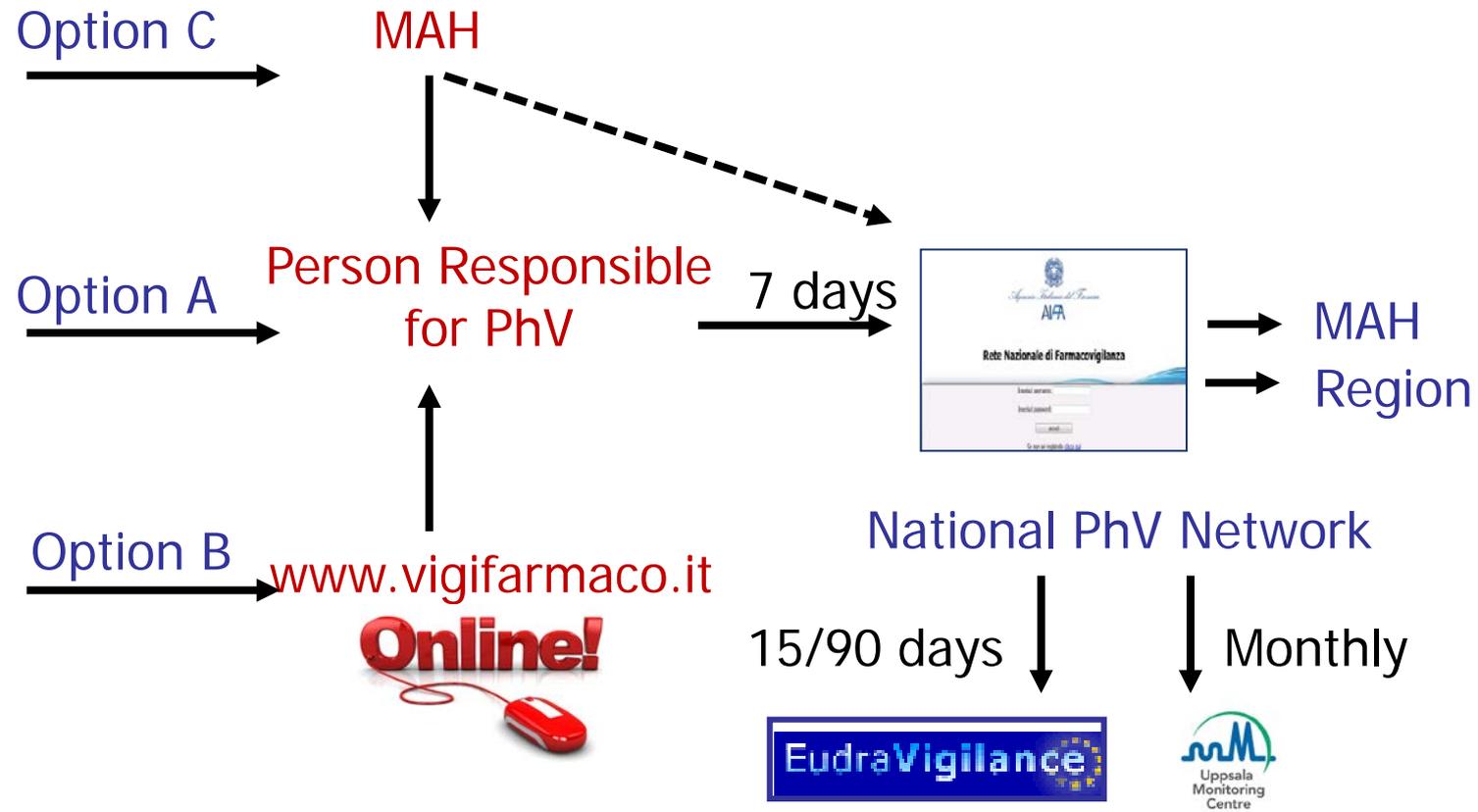
1. Misure di transizione e quando esse terminano
2. Nuove disposizioni in tema di gestione delle segnalazioni
3. Controllo dei duplicati in RNF
4. Type of reports
5. Gestione dei follow-up
6. Emerging Safety Issues
7. Standalone signal notification



# Il sistema di segnalazione italiano

## Disposizioni transitorie valide fino al 21/11/2017

Reporter:  
Within 36h  
or 2 days

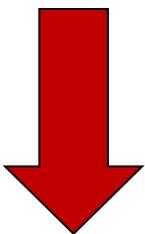


# D.M. 30.04.2015 – Art 45 Disposizioni transitorie



*4. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004.....*

*5. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004.....*



**22 Novembre 2017:**

**Terminano le disposizioni transitorie previste dall'art 45 del DM 30/04/2017 commi 4 e 5**

Art. 45.

*Disposizioni transitorie*

1. L'obbligo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tenere aggiornato e mettere a disposizione, su richiesta, un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza per uno o più medicinali di cui all'art. 17, si applica alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012 o a decorrere, a seconda della prima data utile:

a) dalla data in cui sono rinnovate tali autorizzazioni all'immissione in commercio;

b) dal 21 luglio 2015.

2. La procedura di cui agli articoli da 35 a 39 si applica solo agli studi avviati dopo il 21 luglio 2012.

3. L'obbligo di trasmissione, in formato elettronico, da parte del titolare dell'AIC delle informazioni sulle sospette reazioni avverse alla banca dati Eudravigilance, di cui all'art. 23, commi 4 e 5, ~~decorre dopo sei mesi~~ dalla data in cui l'EMA ha annunciato le funzionalità della banca dati.

4. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio riferiscono alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, entro i quindici giorni solari successivi al giorno in cui il titolare interessato è venuto a conoscenza dell'evento, tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nel territorio nazionale, e all'EMA tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nel territorio di un Paese terzo e, se è fatta richiesta, alle autorità competenti degli Stati membri in cui il medicinale è autorizzato.

5. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010, l'AIFA può imporre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



22 Novembre 2017

entrano in vigore le nuove disposizioni  
italiane di *Simplified Electronic Reporting*

# D.M. 30.04.2015 – Art. 24 comma 9

Art. 24 comma 9 del DM 30 aprile 2015:

L'AIFA non impone ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo supplementare per la segnalazione di sospette reazioni avverse, a meno che non vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza.

Art. 107 bis comma 6 della Direttiva 2010/84/EU:

*A meno che vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, i singoli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcuna obbligazione supplementare per la segnalazione di sospetti effetti collaterali negativi.*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## D.M. 30.04.2015 – Art. 23 commi 4 e 5

4. .... i titolari dell'AIC trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei Paesi terzi entro i 15 giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.
5. .... i titolari dell'AIC trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni sulle sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i 90 giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.

	UE	Extra UE
Gravi – 15 gg	X	X
Non Gravi – 90 gg	X	



# Italian Simplified Electronic Reporting Titolari AIC

I titolari di AIC non saranno più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADRs alle autorità nazionali competenti (nel caso specifico all'AIFA/Responsabili di FV locali), ma dovranno trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di "*re-routing*" le inoltrerà alle autorità nazionali competenti.

Questo comporterà che per ogni autorità nazionale ci sarà un flusso di dati da e verso **Eudravigilance**, in modo da assicurare la completezza sia dei database nazionali che di quello europeo che diventerà il **central repository** per le segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali autorizzati o in fase di studio nell'EEA.



## GVP Module VI – Rev 2– Section VI. B. 2.

*.....When one party (competent authority or a marketing authorisation holder) is made aware that the primary source may also have reported the suspected adverse reaction to another concerned party, the valid report should still be submitted as ICSR. All the relevant information necessary for the detection of the duplicate case should be included in the ICSR.....*

**!! Questo significa che i titolari AIC sono tenuti a inserire in Eudravigilance qualsiasi segnalazione in loro possesso ad eccezione di quelle di cui vengono a conoscenza per il tramite della RNF**

Only submissions of ICSRs to EV will be considered as fulfilling the legal electronic reporting obligations

# Italian Simplified Electronic Reporting

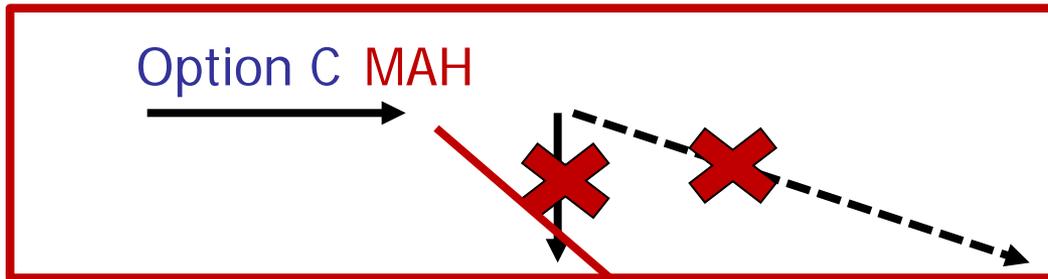
## Operatori sanitari e cittadini

Rimane invariata la segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte dei pazienti e degli operatori sanitari alle autorità nazionali competenti secondo le consuete modalità:

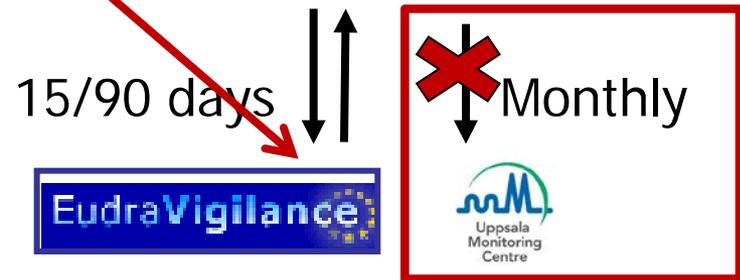
- Responsabili di FV della struttura sanitaria di appartenenza
- Vigifarmaco (sistema segnalazione on-line)
- Titolari di AIC



# Il nuovo sistema di segnalazione italiano

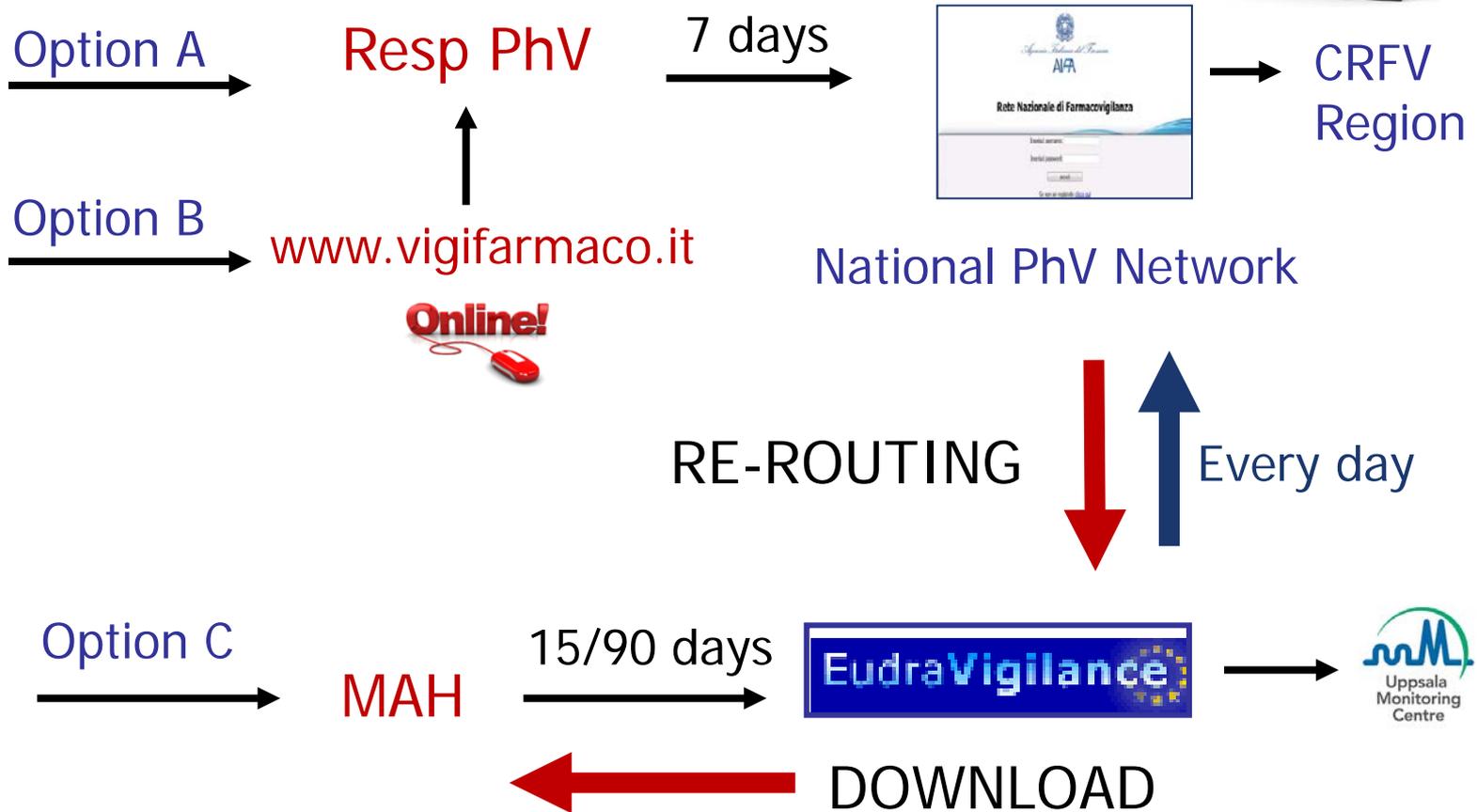


National PhV Network



Reporter:  
Within 36h  
or 2 days

# Il nuovo sistema di segnalazione italiano



Reporter:  
Within 36h  
or 2 days

# Controllo dei duplicati in RNF da parte dei Responsabili di FV locali e CRFV

In considerazione del re-routing, ovvero delle segnalazioni che perverranno nella RNF direttamente da Eudravigilance, ai Responsabili di FV locali (ASL, Aziende Ospedaliere, IRCSS e Centri Regionali di FV), prima di un qualsiasi inserimento di segnalazione nella RNF, è richiesto di verificare che essa non sia già presente in RNF



Importante!

## Responsabili di FV locali e CRFV

!! E' fondamentale il rispetto delle tempistiche previste a livello normativo per l'inserimento/validazione delle schede di segnalazione in RNF



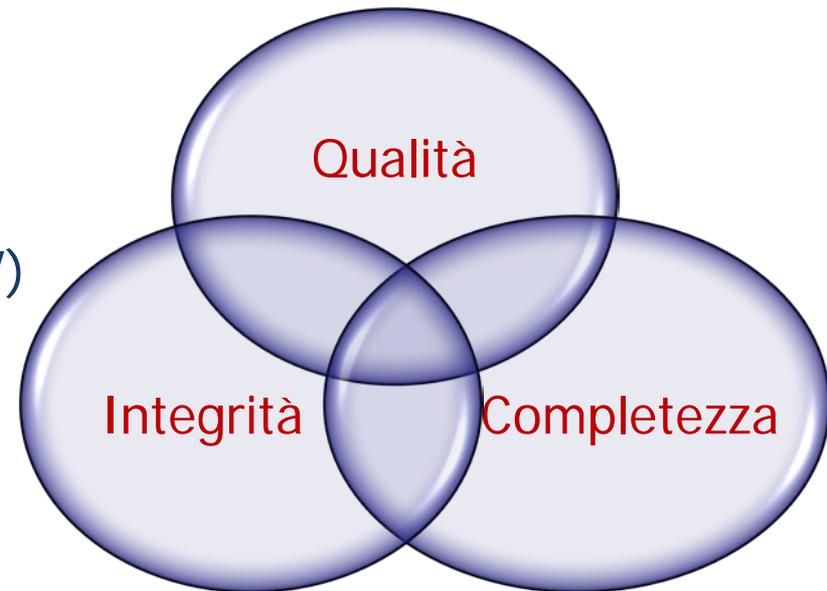
Le informazioni di **follow-up** vanno inserite in RNF il prima possibile, in particolare **entro 7 giorni** dal ricevimento di segnalazioni con reazioni avverse ad **esito fatale**.

*(DM 30 aprile 2015 Art. 22 commi 5 e 7)*

Importante!

# Qualità delle segnalazioni

- ❑ E' fondamentale assicurare la **Qualità**, la **Completezza** ed l'**Integrità** delle informazioni riportate nelle segnalazioni registrate nei database regolatori (RNF/EV)
- ❑ Si applica in uguale misura a tutte le parti interessate (NCA e MAH)



# Validation of reports

Importante!

Minimum Criteria:

1. One or more identifiable reporter (Qualification – Country)
2. One single identifiable patient
3. One or more suspected substance/medicinal product
4. One or more suspected adverse reaction\*

\* *If the primary source has made an explicit statement that a **causal relationship** between the medicinal product and the reported adverse event **has been excluded** and the notified competent authority or marketing authorisation holder agrees with this assessment, the report does not qualify as a valid ICSR since the minimum information for validation is incomplete (there is no suspected adverse reaction).*

**!! Only valid ICSRs should be submitted**

# Types of Reports

## Unsolicited source

Spontaneous

Literature

Non-medical sources

Internet -digital media

## Solicited source

Clinical Trials

Non interventional studies

Registries

Named patient use programmes

Compassionate use



# GVP VI: Management of ICSR for non-interventional post-authorisation studies, compassionate use and named patient use

1. System should be in place to record and document complete and comprehensive case information **on solicited adverse events**
2. these collected adverse events should be systematically assessed to determine whether they are possibly related to the studied (or supplied) medicinal products. A method of **causality assessment** should be applied for assessing the causal role of the studied (or supplied) medicinal products in the occurrence of the solicited adverse events . **An adverse event should be classified as an adverse reaction, if there is at least a reasonable possibility of causal relationship with the product.**



# Management of ICSR for non-interventional post-authorisation studies, compassionate use and named patient use

3. Reports of **adverse reactions**, suspected to be related to the studied (or supplied) medicinal product by the primary source or by the notified organisation, should be classified and submitted as **solicited report ICSR**.
4. Other reports of **adverse events** should be summarised as part of any **interim safety analysis** and in the **final study report**, where applicable.



# Management of ICSR for non-interventional post-authorisation studies, compassionate use and named patient use

5. In situations where an **adverse reaction** is suspected to be related to a medicinal product **other than the studied** (or supplied) medicine and does not result from a possible interaction with it, the report should be managed, classified and submitted **as spontaneous ICSR**.
6. It should be notified by the **primary source** (healthcare professional or consumer) **to the competent authority** in the Member State where the reaction occurred **or to the MAH** of the suspected medicinal product, but **not to both** to avoid duplicate ICSRs submission.



# Non-interventional post-authorisation studies with a design based on SECONDARY use of data

- The design of such studies is characterised by secondary use of data previously collected from consumers or healthcare professionals for other purposes. Examples include medical chart reviews (including following-up on data with healthcare professionals), analysis of electronic healthcare records, systematic reviews, meta-analyses.
- For these studies, the submission of suspected adverse reactions in the form of ICSRs is not required. All adverse events/reactions collected for the study should be recorded and summarised in the interim safety analysis and in the final study report unless the protocol provides for different reporting with a due justification



## Follow-up of reports – GVP VI

When first received, the information in suspected adverse reactions reports may be incomplete. These reports should be followed-up as necessary to obtain **supplementary detailed information significant for the scientific evaluation** of the cases. This is particularly relevant for

- monitored events of special interest,
- prospective reports of pregnancy (see VI.B.6.1. for guidance on the management of pregnancy reports),
- cases notifying the death of a patient,
- or cases reporting new risks or changes in the known risks.

This is in addition to any effort to collect **missing minimum criteria** for reports validation (see VI.B.2. for ICSRs validation). Any attempt to obtain follow-up information should be documented.



## Follow-up of reports – GVP VI

Follow-up methods should be tailored towards optimising the collection of missing information. This should be done in ways that encourage the primary source to submit new information relevant for the scientific evaluation of a particular safety concern.

The use of **targeted specific forms in the local language** should avoid requesting the primary source to repeat information already provided in the initial report and/or to complete extensive questionnaires, **which could discourage future spontaneous reporting**.

Therefore, consideration should be given to pre-populating some data fields in those follow-up report forms to make their completion by the primary source easy.



## Follow-up of reports – GVP VI

When information is received directly from a consumer suggesting that an adverse reaction may have occurred, and if the information is incomplete, attempts should be made to follow-up with the consumer to obtain consent to **contact a nominated healthcare professional to obtain further information.**

When the case is subsequently confirmed totally or partially by a healthcare professional, the medical confirmation should be captured in the ICSR in line with ICH-E2B (see VI.A.1.4. for healthcare professionals' definition, and VI.A.1.5. for ICSRs medical confirmation).

## Follow-up of reports – GVP VI

A valid case of suspected adverse reaction initially notified by a consumer **cannot be downgraded to a report of non-related adverse event** if a contacted healthcare professional (nominated by the consumer for follow-up information) subsequently disagrees with the consumer's suspicion (see VI.A.1.1. for causality definition). In this situation, the **opinions of both** the consumer and the healthcare professional **should be detailed in the narrative section** of the ICSR.

The same principle applies to the ICSR seriousness criterion, which should not be downgraded from serious to non-serious if the notified recipient disagrees with the seriousness reported by the primary source.

## Follow-up - GVP VI

*For the ICSRs made accessible to a marketing authorisation holder from the EudraVigilance database **the routine request for follow-up by the marketing authorisation holder is not foreseen.** If the follow-up of an ICSR is necessary for a specific situation, a justification should be provided with the request, which should be addressed directly **to the sender organisation of the ICSR.***

Per i casi italiani, la sender organisation è rappresentata dall'AIFA ovvero dalla RNF, e le eventuali richieste di follow-up, con la relativa **giustificazione**, devono essere inoltrate ai **Responsabili di FV locali** che hanno inserito il caso nella RNF. Unicamente per questo motivo ai MAHs è lasciata la visibilità (parziale) dei dati contenuti nella RNF



# Follow-up - GVP VI

**Member States** shall involve patients and healthcare professionals, as appropriate, in the follow-up of any reports they receive in order to comply with Article 102(c) and (e) of Directive 2001/83/EC [DIR Art 107a(1)].

Furthermore, for reports submitted by a marketing authorisation holder, Member States on whose territory the suspected adverse reaction occurred **may involve the marketing authorisation holder in the follow-up of the reports** [DIR Art 107a(2)].

## Article 102

The Member States shall:

- (c) take all appropriate measures to obtain accurate and verifiable data for the scientific evaluation of suspected adverse reaction reports;
- (e) ensure, through the methods for collecting information and where necessary through the follow-up of suspected adverse reaction reports, that all appropriate measures are taken to identify clearly any biological medicinal product prescribed, dispensed, or sold in their territory which is the subject of a suspected adverse reaction report, with due regard to the name of the medicinal product, in accordance with Article 1(20), and the batch number;



# Follow-up - GVP VI

The criteria upon which a MAH may be involved include situations where:

- **important additional information** is necessary for case evaluation or reconciliation,
- clarifications is needed regarding **inconsistent** data within ICSRs,
- there is a need to obtain **further information in the context of** the validation of a signal, the evaluation of a safety issue, the assessment of a PSUR, or the confirmation of a safety concern in a RMP.



# Rete Nazionale di FV - RNF

- ❑ Tempi del Re-routing (4 volte al giorno)
- ❑ Formato ICH E2B(R2)
- ❑ Convertitore da E2B(R3) a E2B(R2)
- ❑ Modifiche ad alcuni campi del formato elettronico delle schede
- ❑ Modifica visibilità dati da parte dei MAHs
- ❑ I Master cases da EV non saranno ricevuti/gestiti



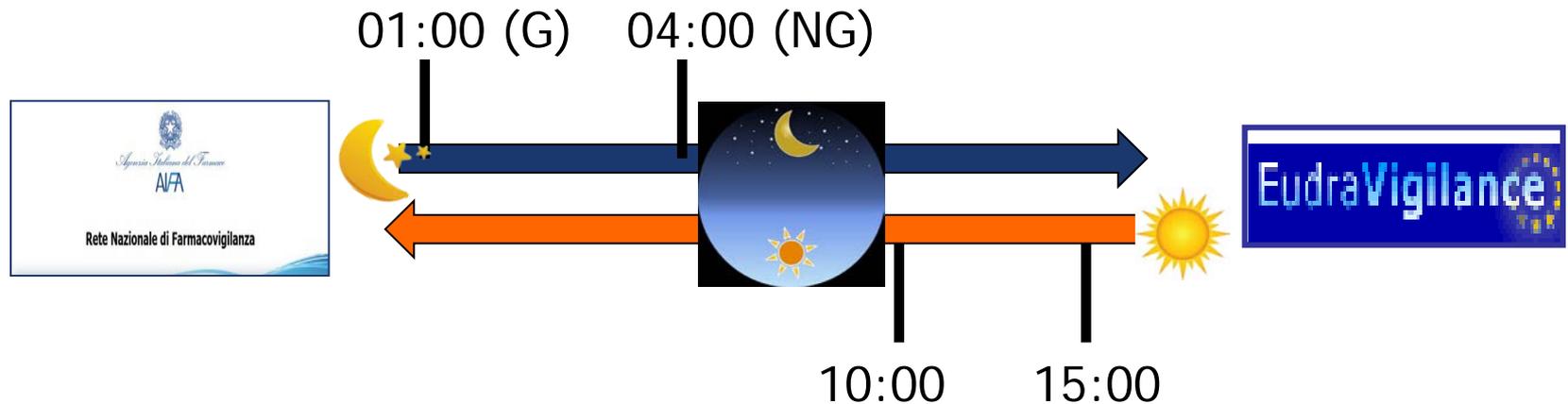
Le modifiche alla RNF entreranno in produzione il 22 Novembre 2017

# Re-routing



**Dalla RNF a EV:** schedulazione del batch di invio delle segnalazioni in rerouting ore **01:00** (Gravi) e **04:00** (Non Gravi)

**Da EV alla RNF:** schedulazione del batch di acquisizione delle segnalazioni in rerouting ore **10:00** e **15:00**



# RNF e modifiche al formato elettronico delle schede di segnalazione



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# RNF: Anteprima

E' stata eliminata la colonna  
"Il sistema di Farmacovigilanza"

E' stato aggiornato il testo  
"Informazioni preliminari per l'utilizzo"

Applicazione

## Informazioni preliminari per l'utilizzo

1. Le funzioni di inserimento aggiornamento e annullamento delle schede di segnalazione sono riservate esclusivamente ai Responsabili di Farmacovigilanza (RFV) delle ASL, AO, IRCCS e Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV). Gli inserimenti di segnalazioni vanno effettuati entro 7 giorni dalla data di ricevimento. Per i casi di reazioni avverse ad esito fatale i RFV sono tenuti ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata da inserire nella RNF entro 7 giorni solari.
2. Prima dell'inserimento della segnalazione devono essere verificate la completezza e la congruità dei dati acquisendo gli elementi necessari dal segnalatore. In considerazione del re-routing da Eudravigilance, prima dell'inserimento della segnalazione nella RNF i RFV devono verificare che essa non sia già presente in RNF. In caso di schede non inseribili neanche per principio attivo, es. medicinali acquistati all'estero, o medicinali non ancora in possesso di AIC si chiede di contattare l'AIFA tramite la casella di posta elettronica [farmacovigilanza@aifa.gov.it](mailto:farmacovigilanza@aifa.gov.it).
3. Prima di confermare l'inserimento verificare con la funzione ANTEPRIMA l'esattezza dei dati e delle codifiche MedDRA effettuate.
4. Inserire i follow-up lasciando traccia, nell' apposita sezione, anche delle richieste effettuate
5. I RFV provvedono, alla verifica dell'effettivo inoltro del messaggio, relativo all'inserimento, alla Regione e al CRFV. In caso di impossibilità di trasmissione del messaggio, ai destinatari che non e' stato possibile raggiungere per via telematica, le strutture sanitarie invieranno copia della segnalazione riportante il codice numerico rilasciato dal sistema.
6. Le schede originali di segnalazione saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute ed inserite in rete.
7. All' interno dell' applicazione e' disponibile una guida in linea su tutte le funzionalità previste Per eventuali chiarimenti sulle segnalazioni è possibile contattare l'AIFA inviando una e-mail all'indirizzo [farmacovigilanza@aifa.gov.it](mailto:farmacovigilanza@aifa.gov.it)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



## RNF e codici delle schede

- ❑ All'interno della RNF tutte le segnalazioni conterranno il **codice della RNF** e il **codice di Eudravigilance** corrispondente World Wide Unique Case Identification Number (WWID)
- ❑ Le schede potranno essere ricercate sia per Codice RNF che per Codice EV WWID

Inserire in Alternativa:	
Codice RNF	<input type="text"/>
Codice EV (WWID)	<input type="text"/>





## RNF e schede da Eudravigilance

- ❑ Le segnalazioni provenienti da Eudravigilance non potranno essere aggiornate o eliminate; il sistema segnalerà che l'operazione non è autorizzata



# Iniziali paziente



- Le Iniziali del paziente saranno visualizzate come **unica stringa** senza distinzione fra Nome e Cognome.

Iniziali paziente:



# Iniziali Genitore (schede madre-figlio)



- Le Iniziali del genitore saranno visualizzate come **unica stringa** senza distinzione fra Nome e Cognome.

Relazione Genitore	
Iniziali genitore	<input type="text"/>



# Types of Reports

## Unsolicited source

Spontaneous

Literature

Non-medical sources

Internet -digital media

## Solicited source

Clinical Trials

Non interventional studies

Registries

Named patient use programmes

Compassionate use



# Tipo segnalazione



- Le segnalazioni dovranno essere obbligatoriamente categorizzate per tipo di segnalazione.
- A livello di caso dovrà quindi essere compilato il campo “tipo segnalazione” scegliendo il valore dal seguente menu a tendina:
  1. Spontanea
  2. Da studio
    - a) Da studio non interventistico
    - b) Da usi individuali (uso compassionevole, named patient basis)
  3. Altro
  4. Informazione non disponibile al sender





# Sezione “Malattie o Interventi subiti in precedenza”



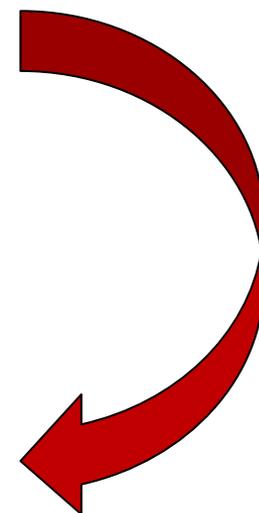
- La sezione “Malattie o Interventi subiti in precedenza” sarà rinominata in “**Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/ predisponenti**” insieme ai campi relativi alle date



### Storia Medica del Paziente

Descrizione	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="✕"/>
Data Inizio Malattia/Intervento	<input type="text"/>		
Data Fine Malattia/Intervento	<input type="text"/>		
Continuità	<input type="text" value="v"/>		
Commento Ulteriore	<input type="text"/>		

Pagina 1 di 1



### Storia Clinica Rilevante del Paziente e Condizioni Concomitanti/Predisponenti

Descrizione	<input type="text" value="Alterazione transitoria dell'umore postpartum - p.term: Depressione"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="✕"/>
Data Inizio	<input type="text"/>		
Data Fine	<input type="text"/>		
Continuità	<input type="text" value="v"/>		
Commento Ulteriore	<input type="text"/>		

Pagina 1 di 1



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



## “Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti”

- ❑ Giudizio clinico deve essere esercitato nella compilazione di questa sezione
- ❑ Le informazioni contenute in questo campo dovranno essere quelle pertinenti alla comprensione del caso
- ❑ Esse potranno corrispondere alla **storia** clinica del paziente come anche alle condizioni **concomitanti/predisponenti**, per tale scopo sarà fondamentale compilare i campi relativi alle date di inizio e fine malattia



# Sezione Condizioni concomitanti e predisponenti



/P.A. Sospetto    S.M./P.A. Concomitante    **Condizioni conc. e pred.**    Altre sostanze

**Condizioni Concomitanti e Predisponenti**

		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
		<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>

**Commento Valutatore**

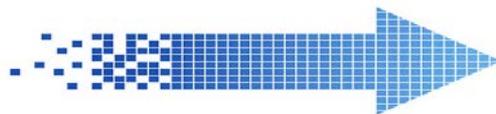




## Sezione “Condizioni Concomitanti e Predisponenti”

L'attuale sezione “Condizioni Concomitanti e Predisponenti” sarà eliminata e tutte le relative informazioni contenute nelle schede inserite in RNF fino al 21 novembre 2017, confluiranno nella sezione “Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti”

Condizioni  
Concomitanti e  
Predisponenti



Storia clinica rilevante del  
paziente e condizioni  
concomitanti/predisponenti

# Reazioni Avverse



Da questa cartella  
sarà eliminato il  
campo di testo  
libero :  
"azioni intraprese"

\*Reazioni Avverse

	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>
	<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/>	<input type="button" value="X"/>

Descrizione delle Reazioni e Diagnosi

Esami Strumentali e/o di Laboratorio

Gravità

Esito	Tipo	<input type="text"/>
	Data	<input type="text"/>
	Relazione ADR decesso	<input type="text"/>

Azioni Intraprese



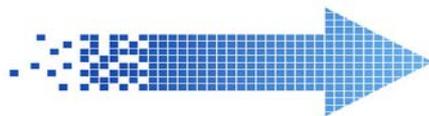
# Sezione Reazioni Avverse > "Azioni intraprese"



Le informazioni contenute nell'attuale campo "azioni intraprese" della sezione Reazioni avverse confluiranno nel campo "descrizione del caso" della sezione Sintesi del caso

Sezione  
Reazioni avverse

"Azioni intraprese"



Sezione  
Sintesi del caso

"Descrizione del caso"



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# Reazioni Avverse

Possibilità di inserire un numero maggiore di ADR codificate (fino a un max di 12)

*Reazioni Avverse	
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>
<input type="text"/>	<input type="button" value="🔍"/> <input type="button" value="X"/>





# Esami strumentali e di laboratorio

Per la descrizione delle unità di misura sarà implementata la nuova versione dello standard (UCUM) Unified Code for Units of Measure che conterrà più **valori** rispetto a quelli attualmente presenti nella RNF

### Esami strumentali e di Laboratorio

\*Descrizione Esame

Data Esame

Risultato

Valori di Riferimento Min

Altre Informazioni Disponibili

Commento e/o Informazioni Aggiuntive

Pagina 1 di 1 [nuovo](#)

[Ritorna Reazione Avversa](#)

- MILLIGRAMMI
- UNITA' POSOLOGICA
- GRAMMI
- MILLILITRI
- MICROGRAMMI
- GOCCE
- 10 litre per minute
- 10 litre per minute per square metre
- 10 micronewton second per centimetre to the fifth
- 10 thousand
- 10 thousand cells per microlitre
- 10 thousand per 250 millilitre
- 10 thousand per cubic millimetre
- 10 thousand per litre
- 10 thousand per microlitre
- 100 million
- 24 hour
- 50% cell culture infectious dose
- 50% embryo infectious dose
- 50% tissue culture infectious dose
- American Hospital Formulary unit
- BECQUEREL
- Bethesda unit
- Bethesda unit per millilitre
- Bodansky unit
- CAG trinucleotide repeats
- CHIOBEQUEREL
- CHIOGRAMMI
- CURIE



## Sezione SM/PA sospetto



Saranno eliminati i seguenti campi:

- Il farmaco è stato utilizzato nell'ambito di
- Reazione prevista sul foglio illustrativo: Si/No
- Relazione tra Farmaco e Reazione
- Il Farmaco è stato sospeso: Si/No

# Sezione SM/PA sospetto



\*Specificare almeno una Specialità Medicinale o un Principio Attivo sospetto

Specialità Medicinale

Principio Attivo

Numero Dose/Richiamo	<input type="text"/>	Ora Somministrazione	<input type="text"/>
Il farmaco è stato utilizzato nell' ambito di	<input type="text"/> <input checked="" type="button" value="✕"/>	Lotto (per biologici)	<input type="text"/>
		Data Scadenza	<input type="text"/>
Luogo Vaccinazione	<input type="text"/> <input checked="" type="button" value="✕"/>	Altro luogo	<input type="text"/>

Reazione Prevista sul Foglio Illustrativo

SI

NO

Relazione tra Farmaco e Reazione

Il Farmaco è stato Sospeso

SI

NO





## Sezione SM/PA sospetto

Sarà creato un nuovo campo denominato “Azioni intraprese” che conterrà a sua volta il seguente menu a tendina:

\*Specificare almeno una Specialità Medicinale o un Principio Attivo sospetto

Specialità Medicinale

Principio Attivo

Numero Dose/Richiamo

Ora Somministrazione

Lotto (per biologici)

Data Scadenza

Luogo Vaccinazione

Altro luogo

Azioni Intraprese

- FARMACO SOSPESO
- DOSE RIDOTTA
- DOSE AUMENTATA
- DOSE NON MODIFICATA
- INFORMAZIONE NON NOTA
- NON APPLICABILE

intraprese

uno dei seguenti casi





# Segnalatore

Sarà eliminato il campo "qualifica"

Fonte Primaria:			
Fonte	<input type="text"/>	Qualifica	<input type="text"/>
Nome	<input type="text"/>	Cognome	<input type="text"/>
Indirizzo	<input type="text"/>		
Provincia	<input type="text"/>	Nazione	ITALY
n° Ordine	<input type="text"/>	Telefono/Fax	<input type="text"/>
e-mail	<input type="text"/>		





# Sezione Segnalatore

Sarà modificato il menù a tendina del campo "Fonte"

Fonte Primaria:	
*Fonte	<ul style="list-style-type: none"><li>ALTRO OPERATORE SANITARIO</li><li>AVVOCATO</li><li>FARMACISTA</li><li>MEDICO</li><li>PAZIENTE/CITTADINO O ALTRA FIGURA PROFESSIONALE NON SANITARIA</li></ul>





# Sezione Segnalatore

Fonte Primaria:

Fonte

ALTRE FIGURE PROFESSIONALI  
AVVOCATO  
CENTRO ANTI-VELENO  
FARMACISTA  
FORZE ARMATE  
INFERMIERE  
MEDICO DI MEDICINA GENERALE  
MEDICO OSPEDALIERO  
NON DEFINITO  
PAZIENTE/CITTADINO  
PEDIATRA  
POLIZIA DI STATO  
SPECIALISTA

Modifica del menù a tendina del campo "Fonte"



Fonte Primaria:

\*Fonte

ALTRO OPERATORE SANITARIO  
AVVOCATO  
FARMACISTA  
MEDICO  
PAZIENTE/CITTADINO O ALTRA FIGURA PROFESSIONALE NON SANITARIA



# Sezione "Sintesi del caso" (ex Follow up)



- ❑ La sezione attualmente denominata "Follow-up" sarà rinominata in "Sintesi del caso"
  
- ❑ Il campo di testo libero attualmente presente sarà organizzato in tre campi di testo libero e precisamente:
  - Descrizione del caso
  - Commento del segnalatore
  - Commento del sender





## Sezione "Follow-up"

L'attuale sezione "Follow-up" sarà sostituita con "Sintesi del caso" e tutte le relative informazioni contenute nel campo "follow-up" delle schede inserite in RNF fino al 21 novembre 2017, confluiranno nel campo "descrizione del caso"

Follow Up

Allegato Follow Up

Data di ultimo aggiornamento

Decesso

Causa del decesso

Autopsia  Si  No  Non nota

Causa di morte rilevata all'autopsia





# Sintesi del caso

Descrizione del Caso (Max 4000 Caratteri)

Commento del Segnalatore (Max 2000 Caratteri)

Commento del Sender (Max 500 Caratteri)





## “Descrizione del caso”

- ❑ Nel campo “descrizione del caso” è possibile inserire **informazioni iniziali** e di **follow-up**.
  
- ❑ Le informazioni devono essere inserite specificando se si tratta di informazioni iniziali o di follow-up insieme alle rispettive **date**:
  - *Informazioni iniziali - GG/MM/AAAA*
  - *Informazioni follow-up - GG/MM/AAAA*
  
- ❑ E' importante documentare quando sono stati richiesti gli aggiornamenti al segnalatore, gli eventuali solleciti e quando poi sono state ricevute le informazioni.



## “Descrizione del caso”



Quando si effettua un copia e incolla di un qualunque testo, al fine di evitare il problema della formattazione e dei caratteri speciali che non sono riconosciuti dalla RNF, si consiglia di incollare prima il testo (CTRL+V) in un editor come il Blocco Note di Windows (Windows+R, notepad) o TextPad o NotePad e quindi successivamente

- selezionare tutto il testo (CTRL+A),
- copiarlo (CTRL+C)
- e incollarlo (CTRL+V) nella sezione "*descrizione del caso*"



# Privacy e allegati



- Si ricorda che nelle informazioni inserite è importante rispettare le norme sulla **privacy**.
- Negli allegati vanno ben **anneriti** preventivamente tutti i campi contenenti **dati personali** (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, 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").





Importante!

## Informazioni di Follow-up

- ❑ E' necessario considerare anche se le informazioni contenute nella risposta di **follow-up riguardano dati strutturati** della RNF.
- ❑ In caso affermativo le informazioni di follow-up, oltre ad essere riportate nella sezione "*descrizione del caso*", dovranno anche essere inserite/codificate negli specifici campi.
- ❑ Se dal follow-up per esempio dovesse emergere una diversa descrizione della reazione avversa o comunque qualsiasi elemento differente rispetto a ciò che era stato inserito in precedenza, le informazioni già inserite, nei vari campi della scheda (inclusa l'eventuale codifica), dovranno essere modificate con le nuove.



# Gestione duplicati per Nullification Request



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# ICSR Classification in EV

- **Case report** - is a report describing a case for the first time (Initial report) or at a later time (Follow-up report or amended report). It is the classification assigned to the most recent version of a case received by EV.
- **Replaced report** - is a case report superseded by a case report with a more recent receipt date based on the follow-up information or a case report nullified by a nullification report.
- **Error report** - is a report containing syntactic or semantic mistakes.
- **Nullified report** - is a report with the data element *Report Nullification / Amendment* (ICH E2B(R3) C.1.11.1) has the value "1" - "Nullification"
- **Nullification request** - is a nullification report that is associated with a non EEA case that has previously been submitted by another organisation
- **EEA Nullification request** - is a nullification report that is associated with an EEA case that has previously been submitted by another organisation



# Nullification request– same organisation

- ❑ When an organisation **submits a nullification report**, EudraVigilance will automatically mark an ICSR as nullified if the pre-existing case has been submitted by the **same organisation** or one of its affiliates.
- ❑ These nullification reports will have the report classification “**Nullified report**”
- ❑ The nullified report will also be **forward to NCAs**

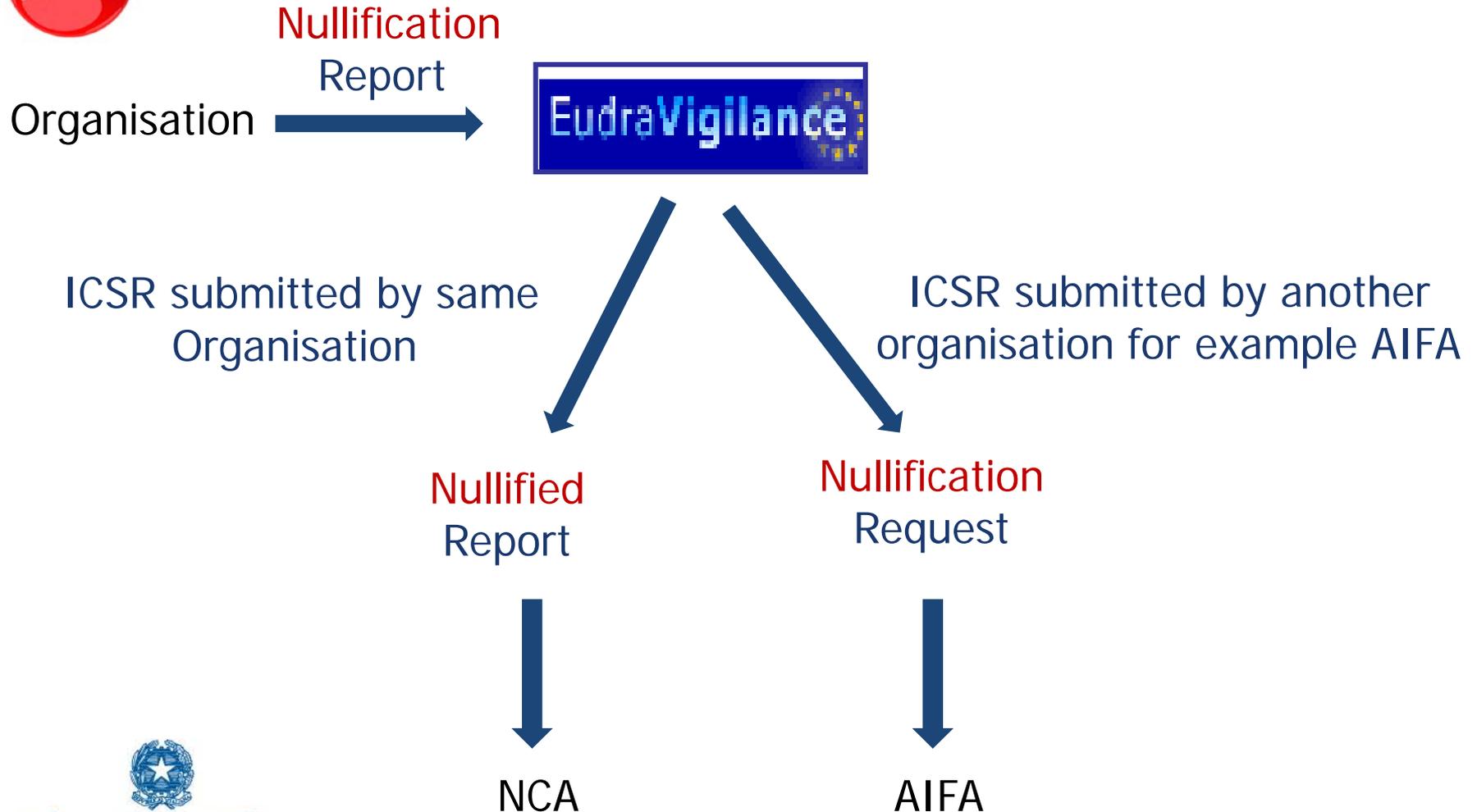
# Nullification request - another organisation

- ❑ If a nullification request concerning an **EEA case** is received for a case that was previously sent by **another organisation** the following process applies:
  - the nullification request is stored and the nullification retransmitted to the concerned NCA.
  - The concerned **NCA should then review the nullification**. If the nullification is for a valid reason, the NCA should **submit a nullification** for the individual case they have previously submitted to EudraVigilance.





# Nullification request





## “Nullification request ” per AIFA

- ❑ La Nullification request sarà inoltrata da EV in rerouting verso RNF e con il motivo della richiesta di nullificazione.
- ❑ La RNF **notificherà** (per email) al Responsabile di FV locale ed al Centro Regionale di riferimento che è pervenuta in rerouting una richiesta di nullificazione/annullamento di segnalazione.
- ❑ Il Responsabile di FV dovrà fare le dovute verifiche (confronto tra scheda originaria che il MAH ha inserito originariamente in EV e scheda RNF che è oggetto di richiesta di nullificazione) e se concorda dovrà annullare la segnalazione e “flaggare” la richiesta come accettata o viceversa respingere la richiesta.



# “Nullification request ” per AIFA



Al fine di facilitare l'operazione di confronto delle due schede da parte del Responsabile locale di FV, ai MAH è richiesto di specificare nella “motivation” della nullification request sia il codice WWID della scheda originariamente inserita in EV e il codice della scheda inserita in RNF di cui si richiede la nullificazione/annullamento



# “Nullification request” per Resp. locali FV

NEW

- ❑ L’annullamento potrà essere fatto tramite l’apposita funzione di annullamento ricercando la segnalazione e provvedendo all’annullamento.
- ❑ Il giorno dopo la RNF invierà a EV la segnalazione come annullata





# “Richieste nullificazione”

All'interno della RNF ci sarà la possibilità di visualizzare la lista di *nullification requests* tramite la nuova funzione “Richieste Nullificazione” presente nella sezione “Gestione Schede”



Richieste Nullificazione Trovate

**Visualizzazione delle richieste effettuate da 1 a 4 di 4**

Codice Segnalazione	Data Richiesta	Motivo Richiesta	Stato
336380	-	eccolo	Respinta
<a href="#">339999</a>	-	test nullificazione	Da Evadere
363379	-	Esempio motivo	Accolta
500005	-	Motivo	Respinta

« « Pagina 1 di 1 » »



## RNF e titolari AIC (MAH)

I MAH non riceveranno più notifiche dalla RNF e per adeguamento alla Eudravigilance access policy e alle new business rules vedranno meno informazioni all'interno della RNF



# RNF e visibilità MAH

Gestione Schede	Visualizzazione	Documentazione
 <ul style="list-style-type: none"><li><del>Inserimento</del></li><li>Aggiornamento</li><li><del>Annullamento</del></li><li><del>Inserimento tramite XML</del></li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li>Singola Scheda</li><li>Lista Schede</li><li><del>Osservazioni sul caso</del></li><li><del>Schede con Osservazioni</del></li><li>Lista Schede per PA</li><li><del>Modifiche sulla Scheda</del></li><li>Anagrafica Azienda</li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li>Workshop Marzo 2002</li><li>Workshop Ottobre 2006</li><li>Guida Responsabili FV - Febbraio</li><li>Documentazione MedDRA</li></ul>
Utilità	PSUR	Gestione Profilo
 <ul style="list-style-type: none"><li>Rubrica</li><li>Modifica Dati Personali</li><li><del>Dizionari</del></li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li><del>Inserimento primo Invio</del></li><li><del>Inserimento</del></li><li><del>Aggiornamento</del></li><li><del>Scadenze aziende</del></li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li>Richiesta nuovo profilo</li></ul>
Casi di Letteratura		
 <ul style="list-style-type: none"><li><del>Inserimento</del></li><li>Aggiornamento</li><li><del>Annullamento</del></li></ul>		

Attive fino al 31/12/2017 per dare la possibilità di aggiornare le schede inserite dai MAH al 21/11/2017



# RNF e visibilità MAH

## Gestione Schede



Aggiornamento  
Annullamento

## Visualizzazione



Singola Scheda  
Lista Schede  
Lista Schede per PA  
Anagrafica Azienda

## Utilità



Rubrica  
Modifica Dati Personali

## Gestione Profilo



Richiesta nuovo profilo

## Casi di Letteratura



Aggiornamento  
Annullamento



# Titolare AIC (MAH) e livello di accesso alla RNF

- ❑ Le regole di visibilità attuali per i MAH rimarranno invariate per tutte le segnalazioni inserite in RNF fino al 21 novembre 2017 ma con le nuove modifiche che entreranno in produzione dopo il 22 novembre 2017
- ❑ Per le segnalazioni inserite in RNF dal 22 novembre 2017 ci sarà una **ridotta visibilità di campi** per adeguamento alla Eudravigilance Access Policy



## Visualizzazione lista schede per PA

Nessun cambiamento  
rilevante

### Ricerca Segnalazioni per P.A.

La funzione "Ricerca Segnalazioni per P.A." visualizza la lista di segnalazioni, selezionate per P.A., di competenza della azienda o riferite a specialità medicinali contenenti tali P.A.  
Le segnalazioni inserite per P.A. possono essere visualizzate nel dettaglio selezionando il link presente nel campo "codice".  
L'articolo relativo alle segnalazioni di letteratura è visualizzabile alla sola azienda che ha inserito la segnalazione.

Elabora schede relative a reazioni insorte (gg/mm/aaaa):  
da:  /  /  a:  /  /

Elabora schede inserite (gg/mm/aaaa):  
da:  /  /  a:  /  /

Elabora schede aggiornate (gg/mm/aaaa):  
da:  /  /  a:  /  /

Elaborazione Schede:  
 Tutte  Solo Letteratura  Escluso Letteratura

Principi Attivi:

# Risultato di "Visualizzazione lista schede per PA"

Data Inserimento: dal 03/01/2016 al 05/01/2016

Visualizzazione delle segnalazioni da 61 a 80 di 101

Cod. RNF	Codice EV (WWWID)	Tipo Segnalazione	Data Reazione	Età	Sesso	Gravità	Esito	ART	PA sospetti	Segn. relativa	Altri SM/PA	Inserita da	Data Inserimento	Data Aggiornamento
341794 (L)	IT-MINSALD1-341794	Spontanea		64 anni		GRAVE - DECESSO	DECESSO	Sepsi	VACCINO INFLUENZALE VIRUS FRAMMENTATO	PA	NO	AMGEN EUROPE S.V.	05/01/2016	
341801	IT-MINSALD1-341801	Spontanea	14/04/2015		M	NON GRAVE	NON DISPONIBILE	Farmaco Inefficace	VACCINO INFLUENZALE VIRUS FRAMMENTATO	PA	NO	AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA	05/01/2016	07/01/2016
341805	IT-MINSALD1-341805	Spontanea	16/12/2015		F	NON GRAVE	RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL	Insomnia transitoria, Irregolarità, Febbre, Inappetenza	AMOXICILLINA TRIIDRATA/POTASSIO CLAVULANATO	PA	NO	A.S.L. TRENTO	05/01/2016	
341806	IT-MINSALD1-341806	Spontanea	12/12/2011	41 anni	F	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL	Sindrome di Kounis	CEFTRIAXONE DISODICO, AMOXICILLINA TRIIDRATA/POTASSIO CLAVULANATO	PA	NO	DOMPE FARMACEUTICI S.P.A.	05/01/2016	15/04/2016
<b>341812</b>	IT-MINSALD1-341812	Spontanea	04/01/2016		F	NON GRAVE	RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL	Conati di vomito	VACCINO DIFTERICO/PERTOSSICO/POLIOMELTICO/TETANICO	PA	NO	A.S.L. NAPOLI 1 CENTRO	05/01/2016	



## Visualizzazione Lista schede

Nessun cambiamento  
rilevante

**Ricerca Segnalazioni**

Data Reazione Avversa da:  /  /  a:  /  /

Data Inserimento da:  /  /  a:  /  /

SOC

ART/PT

Prodotto  S.M.

AND  OR

Tipo somministrazione:  Sospetta

Inserite sotto Pandemia:

Nesso di causalità:

ATC

Esito

Gravità

Fonte

Età  Sesso  F  M

Regione  Verifica  S  N

Elaborazione Schede:  Tutte  Solo Letteratura  Escluso Letteratura

Visualizza reazioni:  con Decesso  Gravi  Non Gravi  Non definite

Le Reazioni Avverse sono il risultato di:



# Risultato di Visualizzazione > Lista schede

Lista Segnalazioni								
Data Inserimento: dal 03/01/2016 al 10/01/2016								
Visualizzazione delle segnalazioni da 1 a 20 di 22								
Cod.RNF	Tipo Segnalazione					Codice EV (WWID)		
	Data reazione	Età	Sesso	Regione	Gravità	Esito	Fonte	ART
	Tipo Somm.	SM/PA	Indicazione terapeutica (LLT)	Posologia	Durata Terapia	Causa Reazione	ATC	
Inserita da								
341669	de un individual (uso composizione, named patient basis) De Studio					IT-MINSAL01-341669		
	21/12/2015	3 anni	F	LOMBARDIA	NON GRAVE	MIGLIORAMENTO	ALTRO OPERATORE SANITARIO	Purpura, Esantema sul tronco
	S	AUGMENTIN, 875 MG/125 MG S.ML POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE* FLACCONE 140 ML CON CUCCHIAIO DOSATORE			2 CP QUOTIDIANA	Da 29/12/2015 A 31/12/2015		Amoxicillina e Inibitori enzimatici
A.D. S.CARLO BORROMEO - MILANO								
341676 (PC)	18/11/2015	1 anni	M	TOSCANA	NON GRAVE	RISOLUZIONE COMPLETA ADI IL	FARMACISTA	Eritema, Papulezza, Trasmissione di farmaci attraverso il latte materno
	S	AUGMENTIN, 875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE	10036894 - Profassi antibiotica - Terapia antibiotica profilattica		2 GH QUOTIDIANA	Da 17/11/2015 A 20/11/2015		Amoxicillina e Inibitori enzimatici
	S	TACHIPIRINA, 500 MG COMPRESSE*20 COMPRESSE	10000424 - Dolore - Dolore		1 GH QUOTIDIANA	Da 17/11/2015 A 18/11/2015		Paracetamolo
A.S.L. AREZZO								
341764	Spontanea					IT-MINSAL01-341764		
	8/5/2015	85 anni	M	PIEMONTE	NON GRAVE	RISOLUZIONE COMPLETA ADI IL	MEGICO DI MEDICINA GENERALE	Eruzione cutanea
	S	AUGMENTIN, 875 MG/125 MG POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE* 12 BUSTINE	*****		*****	*****		Amoxicillina e Inibitori enzimatici
A.S.L. CNZ								
341781	Spontanea					IT-MINSAL01-341781		
	20/11/2015	60 anni	M	TOSCANA	NON GRAVE	MIGLIORAMENTO	MEGICO OSPEDALIERO	Scema della faccia, Scema del collo, Prurito generalizzato
	S	AUGMENTIN, 875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE	*****		*****	*****		Amoxicillina e Inibitori enzimatici
A.S.L. FIRENZE								
341976	Spontanea					IT-MINSAL01-341976		
	21/12/2015	54 anni	F	TOSCANA	NON GRAVE	RISOLUZIONE COMPLETA ADI IL	MEGICO DI MEDICINA GENERALE	Orticaria generalizzata
	S	CLAVULIN, 875 MG/125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE	*****		*****	*****		Amoxicillina e Inibitori enzimatici
A.S.L. PISA								





# Visualizzazione singola scheda

Inserire in Alternativa:	
Codice RNF	<input type="text"/>
Codice EV (WWID)	<input type="text"/>





## Sezione "Dati amministrativi"

Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- Codice RNF
- Codice EV WWID
- Tipo segnalazione
- Inserita il
- Data ultimo aggiornamento
- Utenza Ultimo aggiornamento

ANTEPRIMA	
Codice RNF	341669
Codice EV (WWID)	IT-MINSAL01-341669
Tipo Segnalazione	Da Studio - da usi individuali (uso comp basis)
Inserita il	04/01/2016
Utenza	A.O. S.CARLO BORROMEO - MILANO
Data Ultimo Aggiornamento	10/11/2017
Utenza ultimo Aggiornamento	AIFA - Ufficio di Farmacovigilanza

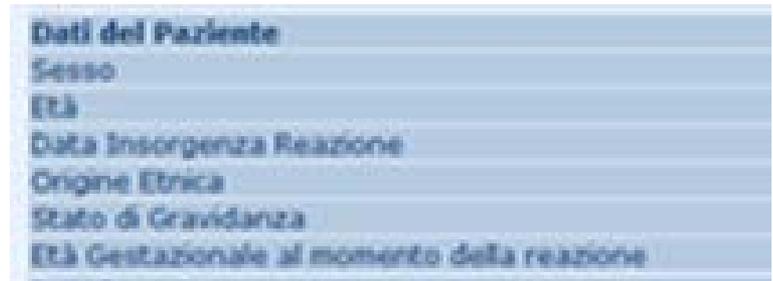


## Sezione "Dati del Paziente"



Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- Sesso
- Età
- Data Insorgenza Reazione
- Origine Etnica
- Stato di Gravidanza
- Età Gestazionale al momento delle reazione



## Sezione "Reazione Avversa"



Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- Reazione Avversa come da codifica MedDRA
- Gravità
- Esito

<b>Reazione Avversa</b>	
Reazioni Avverse:	
10037087 - Pruriginoso - p.term: Prurito	
10037844 - Esantema sul tronco - p.term: Eruzione cutanea	
Gravità della reazione	NON GRAVE
Esito	MIGLIORAMENT

## Sezione "Esami di laboratorio"



Le informazioni contenute in questa sezione non saranno rese visibili ai MAH

## Sezione SM/PA sospetto



Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- SM o PA sospetto
- Data di scadenza
- Sede della vaccinazione
- Miglioramento dopo la sospensione del farmaco(Si/No)
- Azioni Intraprese (Menu a tendina)
- Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi (Abuso, Off label, overdose ....)
- Ripresa del Farmaco(Si/No)
- Ricomparsa sintomi dopo la risomministrazione (Si/No)



# Sezione SM/PA sospetto



S.M./P.A. Sospetti	
Specialità medicinale	AUGMENTIN - BAMBINI 400 MG/37 MG/5 ML POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE' FLACONE 140 ML CON CUCCHIAIO DOSATORE (GLAXOSMITHKLINE S.P.A.) (J01CR02)
Data di scadenza	
Sede della vaccinazione	
Azioni Intraprese	
Miglioramento dopo le Azioni Intraprese	
Le reazioni avverse sono il risultato di	
Ripresa del farmaco	
Ricomparsa dei sintomi dopo la Risomministrazione	



# Sezione Errore terapeutico

Ai MAH rimarrà visibile l'intera sezione di Errore Terapeutico

Errore terapeutico	
*Descrizione dell'errore	<input type="text"/>
Eventuale descrizione dettagliata dell'errore	
<input type="text"/>	
Sintomi	<input type="text"/>
Eventuali esami di laboratorio rilevanti	<input type="text"/>
	In caso di altro <input type="text"/>
Terapia	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
Fattori che hanno favorito l'errore terapeutico	<input type="text"/>
	In caso di altro <input type="text"/>
Eventuali sostanze che interferiscono con il metabolismo	<input type="text"/>





## Sezione SM/PA concomitante

Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- SM o PA concomitante



**Sezione "Storia clinica rilevante del paziente  
e condizioni concomitanti/predisponenti"**



Le informazioni contenute in questa sezione non saranno rese visibili ai MAH

# Sezione Altre sostanze utilizzate

Non viene modificato nulla e l'intera sezione rimarrà visibile ai MAH

La compilazione dei campi Qualifica Sostanza, Prodotto e Sospetto è obbligatoria solo qualora la sostanza in questione sia indicata nella scheda come sospetta

Qualifica Sostanza  
▼

Prodotto (specificare la denominazione e la composizione come riportata in etichetta)  
▲ ▼

Sospetto  Concomitante

La Reazione è migliorata dopo la sospensione della sostanza  
 SI  
 NO

Quantità Sostanza (specificare la quantità, es. 10 mg)  
▲ ▼

Frequenza  
▼

Somministrazione  
▼

Durata della Somministrazione  
da ▲ ▼ a ▲ ▼

Periodo  
▲ ▼ ▼

Motivo Assunzione Sostanza  
▲ ▼

Osservazioni  
▲ ▼

Pagina 1 di 1



## Sezione Segnalatore

Ai MAH relativamente alle informazioni contenute in questa sezione saranno resi visibili solo i seguenti campi:

- Fonte
- ASL con Regione e Azienda Sanitaria
- Receiver (tutti i campi)
- Sender (Tutti i campi)

Informazioni sul Segnalatore	
Fonte	ALTRO OPERATORE SANITARIO
ASL:	
Regione	LOMBARDIA
Azienda Sanitaria	A.O. S.CARLO BORROMEO - MILANO
Receiver:	
Tipologia	Responsabile Farmacovigilanza
Denominazione	A.O. S.CARLO BORROMEO - MILANO
Indirizzo	VIA PIO II, 3 20153 MILANO (MI)
Responsabile:	
Nome	DOMENICA
Cognome	DI BENEDETTO





## Sezione Sintesi del caso (ex Follow up)

- L'intera sezione non sarà visibile ai MAH

# Allegati in RNF

Fino a quando le schede in RNF saranno nel formato ICH E2B(R2) gli allegati non saranno trasmessi ad Eudravigilance e per questa ragione rimarranno visibili ai MAH

Documenti allegati

# Raccomandazioni per l'inserimento dei casi italiani in EV

Importante!

Reporter:

Title	<input type="text"/>
Given name	<input type="text"/>
Middle name	<input type="text"/>
Family name	<input type="text"/>
Organisation	<input type="text"/>
Department	<input type="text"/>
Street	<input type="text"/>
City	<input type="text"/>
State	<input type="text"/>
Postcode	<input type="text"/>
Telephone	<input type="text"/>
Country	<input type="text"/>
Reporter qualification	<input type="text"/>
Primary Source for Regulatory Purposes	<input type="checkbox"/>

Ove possibile si raccomanda per le segnalazioni con "Country" Italy di compilare il campo "State" riportando la Regione di appartenenza del segnalatore

Importante!

## TABELLA REGIONI

In fase di inserimento di una segnalazione in Eudravigilance inserire nel campo "STATE" (C.2.r.2.5 *Reporter's State or Province – R3*) l'**esatta denominazione** o l'**esatto codice** della Regione di appartenenza del reporter così come descritto nella tabella

Codice	Denominazione
010	PIEMONTE
020	VALLE D'AOSTA
030	LOMBARDIA
041	PROV. AUTON. BOLZANO
042	PROV. AUTON. TRENTO
050	VENETO
060	FRIULI VENEZIA GIULIA
070	LIGURIA
080	EMILIA ROMAGNA
090	TOSCANA
100	UMBRIA
110	MARCHE
120	LAZIO
130	ABRUZZO
140	MOLISE
150	CAMPANIA
160	PUGLIA
170	BASILICATA
180	CALABRIA
190	SICILIA
200	SARDEGNA





## Mappatura XEVMPD e BD AIFA

Le segnalazioni sono ricevute sulla base del dizionario XEVMPD (Art. 57).

Durante il rerouting il confronto tra il dizionario XEVMPD e la Banca Dati AIFA avverrà tramite il campo "**Medicinal Product Presentation Name**" (EV: Drug name) quindi è fondamentale che XEVMPD sia sempre aggiornato dal MAH e che l'inserimento di una scheda in EV avvenga secondo questo campo.

In caso di esito negativo si procederà confrontando il campo "**Medicinal Product Invented Name**"

Se anche questo confronto è negativo si procederà manualmente

# RNF e visibilità CRFV

## Gestione Schede



Inserimento  
Aggiornamento  
Annullamento  
Inserimento tramite XML

## Documentazione



Workshop Marzo 2002  
Corso Autoapprendimento  
Corso Autoapprendimento  
(Pan...)  
Corso Regionali 2012  
  
Guida Responsabili FV -  
Febbraio 2013  
Diapositive Corso  
Responsabili FV - Giugno  
2013  
Documentazione MedDRA

## Visualizzazione



Singola Scheda  
Lista Schede  
Monitoraggio Attività  
~~Osservazioni sul caso~~  
Schede con Osservazioni  
Elenco Modifiche  
~~Monitoraggio Intensivo~~

## Utilità



Rubrica  
Modifica Dati Personali  
~~Dizionari~~  
Richiesta Elaborazione  
Report Elaborazione

## Dati di Sintesi



Segnalazioni per Fonte  
Segnalazioni per  
Anno/Regione  
Segnalazioni per SOC/ART  
Segnalazioni per Sesso/Età  
Segnalazioni per ATC  
Segnalazioni per PA/SM  
Segnalazioni per Anno/Età

## Richiesta Profilo



Richiesta nuovo profilo



In considerazione delle numerose modifiche da effettuare è probabile il **fermo della RNF** per il giorno **21 novembre 2017**.

Verrà data adeguata comunicazione tramite i canali ufficiali di AIFA

# Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Rev 1

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (Rev. 1)	(English only)	adopted	12/10/2017		22/11/2017

22 November 2017



# Signal Management

## Transitional arrangements for MAHs



During a **pilot period of one year**, only MAHs whose active substances are included in the **list of medicines under additional monitoring on 22 November 2017** will be asked to monitor EudraVigilance and inform EMA and national competent authorities of validated signals with their medicines.

This requirement will only start on **22 February 2018**, effectively granting those MAHs a three-month '**grace period**' to familiarise themselves with the new EudraVigilance system, the new tools to support EudraVigilance monitoring and to finalise their own processes.



# Signal Management

## Transitional arrangements for MAHs



EMA will publish further information on the practical aspects of the pilot period before it begins.

**All other MAHs** will also have access to EudraVigilance data and will be able to integrate the data into their own signal management processes. However, during the pilot period they will have no obligation to continuously monitor EudraVigilance and inform the regulatory authorities of validated signals.

After one year, EMA will base the next phase of implementation on experience gained through the pilot.

# Emerging Safety Issue

- A **safety issue** considered by a marketing authorisation holder to **require urgent attention by the competent authority** because of the potential major impact on the risk-benefit balance of the medicinal product and/or on patients' or public health and the potential need for prompt regulatory action and communication to patients and healthcare professionals.
- An ESI is in addition to the ICSR submission requirements, when the emerging safety issue refers to a single case of suspected adverse reactions



# Emerging Safety Issue

Examples include:

- major safety issues identified in the context of ongoing or newly completed **studies**, e.g. an unexpectedly increased rate of fatal or life-threatening adverse events;
- major safety issues identified through **the spontaneous reporting system** or **publications** in the scientific literature, which may lead to considering a contraindication, a restriction of use of a medicinal product or its withdrawal from the market;
- major safety-related **regulatory actions outside the EU**, e.g. a restriction of use of a medicinal product or its suspension.



# Emerging Safety Issue

- When the MAH in the EU becomes aware of an emerging safety issue from any source, they should notify it in writing to the **competent authority(ies) of Member State(s)** where the medicinal product is authorised and to the **Agency** to the mailbox **P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu**".
- This should be done as soon as possible and no later than **3 working days** after establishing that a validated signal or a safety issue from any source meets the definition of an emerging safety issue.
- For AIFA: **esi@aifa.gov.it**

# Emerging Safety Issue

MAH



*as soon as possible and no later than 3 working days*

➤ Agency to the mailbox  
P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu

➤ Competent authority(ies) of MSs where the medicinal product is authorised  
(AIFA to the mailbox [esi@aifa.gov.it](mailto:esi@aifa.gov.it))



# Emerging Safety Issue

- When notifying an emerging safety issue, the marketing authorisation holder should **describe the safety issue**, the **source(s)** of information, any **planned or taken actions with timelines**, and should provide any relevant **documentation** available at the time of initial notification.
- Upon being notified of an emerging safety issue, the national competent authorities and/or the Agency as appropriate should **promptly assess the urgency and potential impact** of the issue and agree on appropriate next steps and the potential regulatory procedure to address the matter raised. This may involve the consultation of the Incident Review Network, if warranted



# Emerging Safety Issue and possible actions

Should the MAH decide as a result of the emerging safety issue to take any of the following actions:

- temporary or permanent cessation or suspension of marketing of a medicinal product,
- withdrawal of a medicinal product from the market,
- request for the withdrawal of a marketing authorisation
- or non-application for the renewal of a marketing authorisation,



# Emerging Safety Issue – GVP IX

In order to ensure its effectiveness, the system should not be saturated by the transmission of less urgent information.

MAHs should only communicate as emerging safety issues those safety concerns which meet the definition

# Standalone signal notification

When a marketing authorisation holder, based on their assessment of a signal detected through EudraVigilance monitoring, and which does not meet the conditions of ESI, concludes that further analysis of the signal by the competent authorities is required, they should complete the **standalone signal notification form** available on the European medicines web-portal and send it to the Agency using the mailbox **MAH-EV-signals@ema.europa.eu** and to the competent authorities in **Member States** where the medicinal product is authorised.

This should be done as soon as possible and no later than **30 days** after the marketing authorisation holder has completed their assessment and concluded that further analysis by the competent authorities is required

# Standalone signal notification

MAH



*as soon as possible and no later than 30 days*

- **Agency** to the mailbox  
MAH-EV-signals@ema.europa.eu
- **Competent authority(ies) of MSs** where the medicinal product is authorised  
(AIFA to the mailbox segnaliFV@aifa.gov.it)



# Standalone signal notification

- **Within 30 days** of receipt of a signal validated by the Agency or a Member State, or a standalone signal notification from a marketing authorisation holder, the PRAC rapporteur or (lead) Member State, as applicable, should **confirm or not the signal**.



# Documenti AIFA che saranno oggetto di modifica

- FAQ AIFA
- Linee Guida per i Responsabili di FV
- Linee Guida Per i Centri Regionali di FV
- Linea Guida sugli Studi Osservazionali

# Sezioni Portale AIFA che saranno oggetto di modifica

- La legislazione di farmacovigilanza
- Modalità di segnalazione
- Come funziona la Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- Eudravigilance



# Principali riferimenti utili

1. Revised EudraVigilance stakeholder change management plan (23 June 2017 - EMA/325783/2016 Revision 2 Corr\*)
2. European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use ( 16 December 2016 - EMA/759287/2009 Revision 3\*)
3. EU ICSR Implementation Guide ( 6 July 2017 EMA/51938/2013 Rev 1\*)
4. Implementation Guide for Electronic Transmission of of individual case safety reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification
5. GVP module IX - rev 1
6. GVP module VI - rev 2



Grazie dell'attenzione

**CONTATTI**

**06 5978 4329**

**[l.sottosanti@aifa.gov.it](mailto:l.sottosanti@aifa.gov.it)**

**[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**