



**PROCEDURA OPERATIVA PER I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA  
/ORGANISMI/STRUTTURE REGIONALI STABILMENTE DEFINITI**

**Aggiornamento giugno 2018**

## INDICE

1. Definizioni
2. Riferimenti
3. Introduzione
4. Scopo
5. Requisiti minimi dei CRFV
6. Compiti essenziali e attività complementari dei CRFV
  - 6.1 Coordinamento regionale delle attività di farmacovigilanza
  - 6.2 Gestione delle segnalazioni in RNF
  - 6.3 Collaborazione con AIFA – Analisi dei Segnali
  - 6.4 Attività Complementari dei CRFV
7. Gestione documentale
8. Monitoraggio delle attività dei CRFV
9. Modulistica allegata

## 1. Definizioni

- **ADR (Adverse Drug Reaction):** una reazione avversa a un farmaco è un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale. Tale definizione è stata introdotta dall'ultima normativa europea in materia di farmacovigilanza, con l'adozione del Regolamento UE 1235/2010 e della Direttiva 2010/84/UE. Questa definizione di ADR rende oggetto di segnalazione tutte le reazioni avverse, incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso *off label*, sovradosaggio ed esposizione professionale.
- **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco
- **CRFV:** il Centro Regionale di Farmacovigilanza è una struttura di Farmacovigilanza, riconosciuta dalla Regione di appartenenza (con atto formale), che partecipa quale parte integrante in modo stabile e continuativo alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza, facente capo all'AIFA.
- **EMA:** European Medicines Agency
- **EV:** Eudravigilance - Sistema europeo di gestione e analisi delle informazioni riguardanti le sospette ADR a medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea.
- **GVP: Good Pharmacovigilance Practices**
- **Causality Assessment:** procedura per la valutazione del nesso di causalità tra una ADR e medicinale.
- **Follow-up:** attività di monitoraggio delle informazioni mancanti a una segnalazione di ADR, comprende, tra le altre cose, l'aggiornamento delle informazioni cliniche del paziente.
- **Informazione di ritorno:** feedback strutturato relativo all'ADR segnalata come modalità indiretta di sensibilizzazione alla segnalazione
- **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities
- **Responsabile locale di FV (RLFV):** Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria locale.
- **RNF:** Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- **SEGNALE:** Le informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente ad un intervento (terapeutico ndt) ed un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità (di correlazione ndt) da consigliare una azione di verifica ( *Reg. 520/2012*)

- **AVPM:** Area Vigilanza Post-Marketing di AIFA

## 2. Riferimenti

- Decreto Legislativo n. 219 del 24/04/2006 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153).
- Regolamento UE 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L348/1 del 31 dicembre 2010.
- Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L348/74 del 31 dicembre 2010.
- Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012
- Direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012 che modifica la Direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza.
- Regolamento (UE) n. 1027/2012 del 25 ottobre 2012 che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda la farmacovigilanza.
- Legge 24 dicembre 2012 n. 228 recante Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di Stabilità 2013).
- Regolamento di esecuzione (UE) n. 198/2013 della Commissione del 7 marzo 2013 relativo alla selezione di un simbolo che identifichi i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio supplementare.
- D.Lgs n. 196/2003 e s.m.i. (Codice Privacy)
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione dei dati personali.
- Decreto Ministeriale 30 aprile 2015, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015, recante *“Procedure operative e soluzioni tecniche per un’efficace azione di*

*Farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012 n 228 (Legge di stabilità 2013)”.*

- Disposizioni regionali istitutive dei CRFV/organismi/strutture regionali stabilmente definiti (Delibera di Giunta regionale, Decreti regionali Convenzioni).
- Guida per i Responsabili locali di FV alla gestione delle segnalazioni in RNF
- MedDRA Points to consider.
- Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 28 ottobre 2010 per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n.449, disponibili per gli anni 2008-2009.
- Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 30 marzo 2017, per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n.449, disponibili per gli anni 2012-2013-2014.
- WHO Adverse events following immunization (AEFI): Causality Assessment ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/index.html))
- Algoritmo di Naranjo: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-245.
- Portale AIFA - sezione relative ai fondi regionali di farmacovigilanza: (<http://www.aifa.gov.it/content/fondi-regionali-di-farmacovigilanza-0>).
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP - EMA/873138/2011) Modulo VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2).

### 3. Introduzione

I Centri Regionali di Farmacovigilanza/organismi/strutture regionali stabilmente definiti (citati da adesso in poi nel testo come CRFV) costituiscono un elemento essenziale per il funzionamento del sistema nazionale di farmacovigilanza che fa capo ad AIFA e il nodo di collegamento tra le strutture centrali e locali. A partire dall' Accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, è stata introdotta la possibilità per le regioni di destinare parte delle risorse economiche di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n.449 all'istituzione/mantenimento dei CRFV, ovvero al potenziamento delle attività di farmacovigilanza sul territorio attraverso organismi/strutture regionali stabilmente definiti.

Il sopracitato Accordo ha definito per la prima volta i requisiti minimi di cui tener conto per l'istituzione dei CRFV chiarendone i ruoli e i compiti. Alle regioni è demandata la decisione in merito alla collocazione, composizione e modalità di assunzione del personale, le stesse devono garantire che i CRFV operino, con competenze multidisciplinari, in modo stabile e continuativo.

Il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 ha modificato la normativa relativa alle procedure operative sulla farmacovigilanza abrogando le disposizioni del capo IX del D.Lgs 219/2006 e ha ulteriormente rafforzato il ruolo dei CRFV specificando che *laddove presenti i Centri Regionali di farmacovigilanza operano in stretta collaborazione con AIFA sulla base di **specifiche procedure operative** che garantiscono il controllo di qualità e la corretta codifica delle segnalazioni del sistema di qualità nazionale e coordinano le attività di farmacovigilanza a livello regionale* (art.14, comma 4).

L' Accordo formalizzato il 30 marzo 2017 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva con i fondi 2012, 2013 e 2014, prevede che la quota destinata ai CRFV sia oggetto di convenzione tra l'AIFA e le singole regioni e che, allo scopo di favorire l'idoneo svolgimento delle attività di tali centri, l'AIFA predisponga le **specifiche procedure operative** di cui all'art. 14, comma 4 del DM 30 aprile 2015, oggetto del presente documento.

## 4. Scopo

La presente procedura operativa ha lo scopo di definire e descrivere:

1. i requisiti base del personale e delle strutture del CRFV;
2. i compiti essenziali del CRFV, alla luce della normativa europea vigente e nel rispetto in particolare delle *Good Pharmacovigilance Practices*;
3. le attività complementari del CRFV;
4. la gestione documentale del CRFV;
5. le attività di monitoraggio del CRFV

Per i singoli aspetti trattati nel punto 2 verrà fornita una breve introduzione corredata da una descrizione, in formato tabellare, dell'obiettivo minimo (corredato di specifica numerazione) di cui è richiesto il raggiungimento da parte del CRFV e il relativo indicatore di *performance* che verrà valutato in sede di eventuale *audit*.

## 5. Requisiti minimi dei CRFV

- **Personale dei CRFV**

La regione è autonoma nella scelta della composizione e modalità di assunzione del personale. La struttura organizzativa deve garantire la stabilità delle attività del CRFV e la competenza multidisciplinare. Le competenze richieste al CRFV presuppongono oltre a conoscenze mediche, farmacologiche, epidemiologiche, tossicologiche, anche conoscenze specifiche della materia (sistemi di codifica utilizzati in FV, di metodi di valutazione dell'imputabilità, metodi di analisi dei segnali etc). La dotazione minima del CRFV prevede la presenza di un Responsabile del CRFV, con competenze documentate in farmacovigilanza e registrato alla RNF con profilo di Referente del CRFV e di un'unità di supporto per attività amministrative.

Nella scelta di ulteriori unità da strutturare è da considerare:

- il numero di unità, che deve essere commisurato alle attività da svolgere, correlabili al numero di segnalazioni da valutare, al numero di strutture sanitarie da supportare e quindi al numero di abitanti della regione;
- la qualifica, volta a garantire la più alta presenza di competenze disciplinari.

Ove siano necessarie competenze non disponibili all'interno del CRFV, è possibile la consultazione di esperti esterni. E' auspicabile che il CRFV, nella scelta del personale da impiegare al proprio interno, privilegi il criterio della multidisciplinarietà (annoverando la presenza di conoscenze mediche, farmacologiche, epidemiologiche, tossicologiche e competenze specifiche di farmacovigilanza) e che tali figure operino con il CRFV con soluzione di continuità (ad esempio con un rapporto di lavoro di carattere stabile e continuativo). Il personale del CRFV che partecipa alle attività di farmacovigilanza riceve una formazione iniziale e continua come previsto dal Regolamento 520/2012 (vedi obiettivo 1.3).

Il CRFV deve disporre di un organigramma aggiornato in cui sono chiaramente definite le figure minime richieste. Per ogni altra figura presente all'interno del CRFV, l'organigramma deve chiarirne ruoli, rapporti funzionali e relative responsabilità connesse. L'eventuale delega, da parte del Responsabile del CRFV, dello svolgimento di attività oggetto della presente procedura ad altri soggetti afferenti al Centro non esonera il suddetto da responsabilità derivanti dall'attuazione delle attività delegate.

Per ogni unità di personale deve essere disponibile un Curriculum Vitae aggiornato. Il Responsabile del CRFV cura il puntuale aggiornamento dell'organigramma e dei dati relativi al personale afferente al centro stesso.

Infine, per lo svolgimento delle attività in collaborazione con l'AIFA, il personale del CRFV deve fornire la propria dichiarazione pubblica di interessi e impegno alla riservatezza, così come previsto da procedura AIFA sul conflitto di interessi e riservatezza dei dati.

- **Struttura dei CRFV**

La scelta della collocazione del CRFV in strutture regionali, ASL, Aziende Ospedaliere, Università è prerogativa della regione. Il CRFV deve disporre di spazi dedicati unicamente alle proprie attività e si attiene alle disposizioni vigenti in materia di protezione della privacy. Le risorse strumentali di cui dotare il centro (computer, posta elettronica, telefoni, abbonamenti a banche dati di consultazione, ecc.) sono in relazione al numero di persone che vi lavorano.

La dotazione minima prevede la presenza di: linea telefonica dedicata alle attività del CRFV; indirizzo e-mail e PEC dedicate; postazione computer con accesso a internet.



E' auspicabile, per la tipologia delle attività svolte dal personale del CRFV, dotare ogni unità di personale di una postazione completa di PC con accesso a internet, linea telefonica e indirizzo e-mail personale.

E' inoltre consigliabile dotare il CRFV di un sito web dedicato, costantemente aggiornato ed accessibile al pubblico dove, in particolare, devono essere riportati i contatti del centro stesso.

## **6. Compiti essenziali e attività complementari dei CRFV**

I compiti essenziali dei CRFV sono elencati di seguito:

### **Coordinamento regionale delle attività di Farmacovigilanza**

- Rapporti con i RLFV e altri operatori sanitari
- Valutazione periodica delle segnalazioni regionali
- Formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari
- Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza

### **Gestione delle segnalazioni in RNF**

- Supporto ai RLFV nella raccolta e inserimento delle segnalazioni di sospetta ADR nella RNF
- Controllo di codifica e qualità dei dati relativi alle segnalazioni della propria regione inserite nella RNF
- Valutazione del *causality assessment*
- Verifica e coordinamento delle attività di follow-up
- Supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore

### **Collaborazione con AIFA**

- Analisi dei Segnali

Le attività complementari dei CRFV sono riportate di seguito:

- Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva
- Collaborazioni tra CRFV
- Supporto ad altre attività di FV dell'AIFA

Nell'ambito di tutte le attività sopra elencate i CRFV garantiscono il rispetto delle disposizioni in materia di protezione dei dati personali di cui al D.Lgs. n. 196/2003 e s.m.i. (Codice Privacy) nonché di cui al Regolamento (UE) 2016/679.

Di seguito sono dettagliate le singole voci sopra elencate.

## 6.1 Coordinamento regionale delle attività di Farmacovigilanza

- **Rapporti con i RLFV e altri operatori sanitari**

I CRFV mantengono contatti con i RLFV e gli altri operatori sanitari in materia di farmacovigilanza coordinandone le attività e ponendosi come riferimento per l'approfondimento di tematiche specifiche e la risoluzione di eventuali problematiche, anche attraverso riunioni periodiche.

<b>1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV – Rapporti tra CRFV e RLFV"</b>	
<b>1.1</b>	<p>Il CRFV esegue un coordinamento operativo delle attività di Farmacovigilanza nella regione di appartenenza mantenendo i rapporti con i RLFV delle strutture sanitarie. A tal fine il Responsabile del CRFV programma periodicamente delle riunioni con i RLFV per discutere su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (vedi obiettivo successivo 1.2);</li> <li>▪ aggiornamento sulle modalità di inserimento delle schede di segnalazione di sospette ADR nella RNF;</li> <li>▪ misure da attuare per sensibilizzare gli operatori sanitari alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (vedi obiettivo 1.3);</li> <li>▪ campagne di sensibilizzazione rivolte ai cittadini da realizzarsi di concerto con AIFA.</li> </ul> <p>La periodicità delle riunioni, che comunque devono essere condotte in numero non inferiore a una riunione l'anno, è funzionale alla numerosità dei RLFV e delle strutture coinvolte e deve essere calibrata per raggiungere il maggior numero possibile di partecipanti. Il Responsabile del CRFV cura la programmazione degli argomenti delle riunioni e assicura la redazione dei verbali e dei fogli presenze.</p>
	<p><b>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> Presenza della documentazione relativa alle riunioni effettuate (comprensiva</p>

	<p>di ordini del giorno, verbali e presenze).</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>SI/NO</b></p> <p><b>Indicatore di performance (quantitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale dei RLFV partecipanti ad almeno una riunione nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio.</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>Minimo 80% dei RLFV regionali</b></p>
--	---

- **Valutazione periodica delle segnalazioni regionali**

Nell'ambito del coordinamento delle attività di farmacovigilanza a livello regionale il CRFV verifica periodicamente il numero di segnalazioni inserite in RNF, al fine di monitorarne l'andamento. Eventuali problematiche saranno opportunamente valutate di concerto con la regione e i RLFV. La valutazione dell'andamento viene effettuata attraverso un'analisi per struttura di provenienza delle schede e per fonte delle segnalazioni.

## 1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV – Monitoraggio andamento ADR regionali"

1.2	<p>Il Responsabile del CRFV valuta periodicamente, con cadenza semestrale, l'andamento regionale delle segnalazioni, mediante la redazione di rapporto di tipo grafico, estrapolabile dai dati presenti in RNF, sull'andamento delle segnalazioni regionali delle ADRs suddivise per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Struttura</b> (Azienda Sanitaria Locale, Azienda Ospedaliera, IRCCS, ecc.).</li> <li>• <b>Fonte</b> (Medici, Farmacisti, Cittadini, ecc).</li> </ul> <p>E' auspicabile che il suddetto rapporto di tipo grafico non sia meramente di tipo descrittivo ma che presupponga una valutazione del Responsabile del CRFV in cui in particolare vengano approfondite eventuali criticità (ad es. determinazione della causa di cluster temporali e/o geografici di segnalazioni discostanti dall'andamento atteso) e vengano adottate le opportune misure correttive (ad es. programmazione di riunioni con i RLFV, eventi di formazione/sensibilizzazione) eventualmente in concerto con l'AIFA.</p>
-----	--

	<p><b>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> numero di rapporti grafici annuali redatti sull'andamento delle segnalazioni regionali per struttura e per fonte</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>2 Rapporti all'anno minimo</b></p>
	<p><b>Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di <i>performance</i>:</b></p> <p>Valutazione critica dei dati emersi dai rapporti di tipo grafico.</p>

- **Formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari**

Il Responsabile del CRFV ed eventuale altro personale afferente al CRFV ricevono una formazione iniziale e partecipano ai programmi di aggiornamento organizzati da AIFA, assicurando il trasferimento delle informazioni e degli aggiornamenti ricevuti sia all'interno del CRFV che ai RLFV.

Il Responsabile del CRFV garantisce e gestisce i piani di formazione continua degli operatori del CRFV che partecipano alle attività di farmacovigilanza (la formazione deve comprendere in particolare le procedure inerenti le situazioni di urgenza).

Il Responsabile del CRFV predispone altresì il piano di formazione annuale dei RLFV includendo anche eventuali altre iniziative di formazione/aggiornamento per operatori sanitari, eventualmente con la collaborazione delle strutture sanitarie locali.

## 1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV – Formazione"

1.3	<p>Il Responsabile del CRFV assicura la propria partecipazione alle attività formative organizzate dall'AIFA. Per il personale del CRFV che partecipa alle attività di farmacovigilanza il Responsabile del CRFV deve garantire una formazione iniziale e continua (vedi 5. Requisiti minimi dei CRFV).</p> <p>Il Responsabile del CRFV predispone annualmente il piano di formazione del personale interno al CRFV e il piano di formazione dei RLFV.</p> <p>A livello del CRFV il piano di formazione annuale deve prevedere percorsi complementari di tipo tecnico (dedicati alle figure professionali laureate in ambiti scientifici) e di tipo amministrativo; per la formazione del personale amministrativo è possibile usufruire di piani di formazione predisposti dalla struttura in cui è collocato il CRFV. Per tutto il personale del CRFV devono essere garantite al minimo 16 ore</p>
-----	--

formative l'anno su tematiche di Farmacovigilanza.

Il piano di formazione dei RLFV deve essere strutturato proporzionalmente alle singole realtà Regionali e deve tenere in considerazione il numero di RLFV presenti su tutto il territorio regionale. Per tutti i RLFV devono essere garantite, per quanto riguarda la formazione continua, al minimo 16 ore formative l'anno su tematiche di Farmacovigilanza. Per gli RLFV di nuova nomina deve essere anche prevista una formazione iniziale minimo di 16 ore da espletarsi, di concerto con la struttura di riferimento, auspicabilmente entro 60 giorni dalla registrazione in RNF.

Gli eventi previsti dai piani formativi del CRFV e degli RLFV possono essere condotti direttamente da personale formato del CRFV (previa partecipazione ai corsi AIFA), da personale di ASL/IRCCS/AO/Università o da consulenti esterni; possono essere annoverati tra gli eventi formativi la formazione residenziale classica, i convegni, congressi, simposi e conferenze, videoconferenze, la formazione sul campo e la formazione a distanza (FAD) fermo restando che la tematica degli stessi deve riguardare la Farmacovigilanza. Fatta salva la formazione iniziale che deve necessariamente essere di tipo residenziale o sul campo, le diverse tipologie di formazione possono essere integrate tra loro, con alternanza, ad esempio, di momenti di formazione residenziale/sul campo con fasi di formazione a distanza. In questi casi la quota di ore formative a distanza non dovrà superare il 75% delle ore formative minime annuali richieste.

E' auspicabile la predisposizione da parte del CRFV di attività di sensibilizzazione alla segnalazione di ADR rivolte agli altri operatori sanitari coinvolti nel settore (es. medici ospedalieri, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici dei centri vaccinali, infermieri, farmacisti).

	<p><b>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> Presenza del piano di formazione del personale del CRFV e dei RLFV, per l'annualità in corso.</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>SI/NO</b></p> <p><b>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di personale del CRFV formato secondo la programmazione (minimo 16 ore formative l'anno)</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>100% del personale del CRFV</b></p> <p><b><i>Descrizione:</i> percentuale di RLFV formati (minimo 16 ore di formazione iniziale) sul totale degli RLFV di nuova nomina nei 12 mesi antecedenti la valutazione.</b></p> <p><b><i>Valutazione:</i> 100% dei RLFV di nuova nomina</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di RLFV formati (minimo 16 ore formative l'anno) secondo la programmazione relativa alla formazione continua.</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>80% dei RLFV regionali</b></p>
	<p><b>Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di <i>performance</i>:</b></p> <p>Tempestiva formazione (entro 60 giorni dalla registrazione in RNF) degli RLFV di nuova nomina.</p> <p>Predisposizione di eventi di sensibilizzazione rivolti agli operatori sanitari del settore coinvolti nella segnalazione delle ADR.</p>

- **Informazione e divulgazione di argomenti di Farmacovigilanza**

Le attività di informazione e comunicazione sono parti essenziali del sistema di Farmacovigilanza e rafforzano il sistema stesso.

Il CRFV collabora con AIFA alla diffusione tempestiva di comunicazioni agli operatori sanitari relative alle nuove informazioni di sicurezza (Note Informative Importanti, Comunicati EMA, ecc).

Il CRFV provvede a diffondere con cadenza periodica (al minimo annuale) le informazioni in materia di farmacovigilanza attraverso la pubblicazione cartacea e/o elettronica (attraverso per esempio il proprio sito web) di report strutturati di monitoraggio delle ADR, bollettini di farmacovigilanza, newsletter, etc. L'uso dei dati esclusivamente regionali da parte dei CRFV non è

soggetto a procedure autorizzative da parte di AIFA salvo che dagli stessi emerga la presenza di un eventuale segnale di sicurezza.

Per quanto riguarda invece la possibilità di divulgazione e/o pubblicazione dei risultati di analisi su dati nazionali o multiregionali (singoli o aggregati), effettuate sulle segnalazioni di sospette ADR presenti nella RNF (inclusi anche *abstract* presentati a congressi, ecc.) si rimanda alla procedura operativa AIFA relativa alla pubblicazione dei dati provenienti dalla RNF, condivisa tra tutti gli utenti del sistema nazionale di farmacovigilanza che vi hanno accesso completo. Si evidenzia infatti, che essendo i CRFV parte integrante del sistema di FV, questi ultimi sono soggetti a vincoli istituzionali di confidenzialità che comportano, inevitabilmente, una parziale riduzione dell'autonomia dei CRFV stessi nella diffusione delle informazioni.

Infine, il CRFV può prestare consulenza documentale, su richiesta di operatori sanitari e pazienti/cittadini, ad esempio in riferimento ad eventuali interazioni farmacologiche o all'uso sicuro dei farmaci in categorie speciali (es. gestanti, donne in allattamento, anziani, ecc).

<b>1. Obiettivo “Coordinamento regionale delle attività di FV – Comunicazioni e Pubblicazioni”</b>	
1.4	<p>Il Responsabile del CRFV definisce una procedura per la diffusione tempestiva di comunicazioni ai RLFV (es. mailing list, <i>alert</i> su sito web, ecc.)</p> <p>Il Responsabile del CRFV definisce le modalità di pubblicazione (cartaceo e/o informatico) e cura la pubblicazione periodica dei report di farmacovigilanza assicurando almeno una pubblicazione l'anno.</p>
	<p><b>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> presenza di una procedura per la diffusione tempestiva delle informazioni ai RLFV</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>SI/NO</b></p> <p><b>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> numero di report di farmacovigilanza annuali</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>Minimo 1 Rapporto di farmacovigilanza nel periodo di 12 mesi precedente la valutazione</b></p>

## 6.2 Gestione delle segnalazioni in RNF

La gestione delle segnalazioni è coordinata dal CRFV che opera, in collaborazione con l'AIFA e la regione di pertinenza, con il sostegno ed al contempo a supporto dei RLFV delle Aziende Sanitarie Locali, degli IRCCS e delle Aziende Ospedaliere e/o Universitarie, distribuite sul territorio regionale.

La gestione delle segnalazioni relative alle sospette reazioni avverse da parte dei CRFV prevede sia la raccolta e l'inserimento delle informazioni a disposizione, sia ulteriori attività complementari necessarie per operare in qualità ed analizzare dati attendibili. Per la gestione delle segnalazioni in RNF, oltre che alla presente procedura, il CRFV deve far riferimento alle Linee guida per i RLFV rese disponibili dall'AIFA. In RNF vanno inserite tutte le segnalazioni valide: le segnalazioni spontanee, le segnalazioni provenienti da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV attiva o relative a casi osservati nell'ambito di uso compassionevole e "named patient program".

Il Responsabile del CRFV predispone una procedura operativa specifica per la gestione del processo di segnalazione che dettagli le attività di supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione, controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF, valutazione del causality assessment, richieste di informazioni aggiuntive (follow-up) e informazione di ritorno al segnalatore (feedback).

### 2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF – Procedura operativa interna CRFV"

2.1 Il Responsabile del CRFV redige una procedura operativa interna specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF". Tale procedura deve comprendere, al minimo, la definizione e distribuzione dei compiti e responsabilità tra gli operatori del CRFV e le tempistiche di realizzazione di ciascuna attività in relazione alla gestione delle segnalazioni in RNF.

Dovranno essere in particolare definite delle specifiche procedure per:

- Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione
- Controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF
- Valutazione del *causality assessment*
- Gestione dei follow-up
- Supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore (feedback)

#### **Indicatore di performance (qualitativo):**

*Descrizione:* presenza della procedura specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF" comprensiva della descrizione dei requisiti sopra elencati.

*Valutazione:* **SI/NO**



- **Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione**

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, il CRFV fa fronte all'attività di gestione delle segnalazioni delle strutture stesse in modo trasparente e assicurando la tracciabilità dei vari interventi effettuati.

2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF – Supporto ai RLFV"	
2.2	<p>Nella procedura operativa "<i>Gestione delle segnalazioni in RNF</i>", il Responsabile del CRFV deve descrivere le modalità e le tempistiche attraverso le quali il CRFV garantisce supporto ai RLFV per la gestione delle schede di segnalazione di ADR. Per tali attività di supporto il CRFV può richiedere al RLFV copia delle schede cartacee di segnalazione, i cui originali dovranno essere conservati presso le strutture sanitarie che le hanno ricevute dagli operatori sanitari. La procedura deve inoltre prevedere, in caso di difficoltà della struttura dovuta ad esempio a carenza/assenza straordinaria del RLFV, l'inserimento delle schede nella RNF da parte del CRFV stesso.</p> <p><b>Indicatori di performance (quantitativi):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di risposte a supporto fornite su specifiche richieste da parte dei RLFV (valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio).</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>Minimo 80%</b></p>

- **Controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF**

***Tempistica di inserimento***

Il CRFV verifica che le schede di sospette reazioni avverse siano state inserite in RNF nei tempi previsti dalla normativa vigente; qualora venissero evidenziati dei ritardi, il Responsabile del CRFV contatta il RLFV della struttura per verificare le criticità che hanno portato al ritardo, supportando se del caso la struttura stessa.

***Codifica e qualità dei dati***

Il CRFV effettua un accurato controllo della codifica e della qualità dei dati raccolti.

Per valutare la qualità del dato devono essere presi in considerazione diversi parametri:

- a) **la completezza** delle informazioni;

- b) **la rilevanza** delle informazioni utili alla valutazione del nesso di causalità;
- c) **l'accuratezza**: particolare attenzione va riservata ai campi testo ed in particolare alla corrispondenza delle codifiche MedDRA con la descrizione della reazione. La codifica della reazione è molto importante per l'analisi dei dati e il trasferimento delle segnalazioni ad EV;
- d) **la consistenza e la precisione** delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione, con particolare riguardo alle date (insorgenza reazione, terapia, etc), ai risultati degli esami diagnostici, alle unità di misura di dosaggio e posologia, etc..

<b>2. Obiettivo “Gestione delle segnalazioni in RNF – Controllo schede inserite in RNF”</b>	
<b>2.3</b>	<p>Nella procedura operativa “Gestione delle segnalazioni in RNF” il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare il personale preposto alle stesse. La procedura di verifica dei dati, basata sulla procedura operativa per i RLFV, deve prevedere, per tutte le schede inserite in RNF afferenti alla propria regione, un livello di controllo quotidiano ed un ulteriore controllo settimanale. Le verifiche giornaliere devono comprendere al minimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV;</li> <li>• la verifica della qualità (completezza e congruità) dei dati inseriti. Nello specifico, si valuta la presenza dei dati utili ai fini dell'identificazione completa del caso. Particolare attenzione deve essere dedicata alla sezione relativa al farmaco sospetto (indicazione della posologia e non solo dell'unità posologica, durata del trattamento, dechallenge e rechallenge, indicazione terapeutica del farmaco sospetto, ora di somministrazione e numero di dose e di lotto per i vaccini, numero di lotto per i medicinali biologici);</li> <li>• verifica della codifica delle ADR (mediante l'utilizzo del dizionario MedDRA) in base alla descrizione testuale della reazione.</li> <li>• verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Linea Guida per i RLFV .</li> </ul> <p>Le verifiche settimanali devono prevedere al minimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il monitoraggio in caso di esito non disponibile o di casi particolari (schede madre/figlio, abuso, misuso, uso off label, errore terapeutico, ecc.);</li> <li>• il controllo dell'inserimento di informazioni aggiuntive (follow-up);</li> </ul>

- nel caso di segnalazioni da studio provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva, l'inserimento del nome dello studio nella sezione "Descrizione del caso" (o del campo specifico quando quest'ultimo sarà disponibile).

Le attività di controllo della qualità delle schede di segnalazione devono comprendere le modalità e le tempistiche di interazione con i RLFV in caso di lacune/incongruenze delle informazioni inserite in RNF, al fine di ricevere le informazioni mancanti o di chiarire quelle contraddittorie; tale procedura deve prevedere almeno due solleciti al RLFV, eventuali insuccessi devono essere opportunamente registrati, con relativa motivazione.

**Indicatori di *performance* (quantitativi):**

*Descrizione:* Su un campione casuale di schede saranno valutate la completezza e la congruità dei dati inseriti, la corretta codifica delle ADR e il rispetto dei criteri di gravità delle ADR. Da tale campione saranno estrapolate le schede in cui si rilevano lacune/incongruenze, per le quali sarà determinata la quota percentuale delle schede di cui il CRFV fornisce documentazione attestante la registrazione dei solleciti e delle difficoltà riscontrate.

*Valutazione:* **80% minimo;**

La numerosità del campione da valutare sarà determinata in base al contesto regionale e sarà quantificata, per singola regione, sulla base del numero totale delle schede inserite in RNF nei 12 mesi precedenti la valutazione.

- **Valutazione del *causality assessment***

E' compito del CRFV effettuare la valutazione del nesso di causalità (*causality assessment*) su tutte le schede di segnalazione di reazione avversa, dando priorità alle reazioni avverse gravi.

Tale valutazione deve essere condotta nel rispetto delle linee guida adottate a livello internazionale e attraverso il confronto delle evidenze riportate nella letteratura nazionale ed internazionale. La valutazione della scheda di segnalazione viene effettuata di norma dal personale interno al CRFV; in casi dubbi o casi limite, è previsto l'eventuale supporto da parte di medici specialisti ed esperti di pertinenza.

## 2. Obiettivo “Gestione delle segnalazioni in RNF – Causality Assessment”

2.4	<p>Nella procedura operativa “Gestione delle segnalazioni in RNF” il Responsabile del CRFV descrive le modalità, le tempistiche, i ruoli e responsabilità con cui il personale del CRFV esegue il <i>causality assessment</i>; la valutazione del nesso di causalità deve essere condotta per tutte le segnalazioni di ADR inserite in RNF dando la priorità alle schede riportanti una reazione avversa grave; per tali ADR gravi la valutazione del nesso di causalità deve essere effettuata entro e non oltre 60 giorni dall’inserimento della segnalazione in RNF.</p> <p>La definizione del nesso di causalità è effettuata mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ algoritmo di Naranjo (per tutti i farmaci) (vedi allegato 1), secondo quanto predisposto dall’AIFA (vedi allegato 2);</li><li>▪ classificazione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i vaccini (vedi allegato 3).</li></ul> <p>Il CRFV deve provvedere all’aggiornamento della segnalazione nella RNF mediante inserimento del nesso di causalità nella sezione ‘segnalatore’ alla voce ‘valutazione nesso di causalità’.</p>
	<p><b>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di schede di segnalazione di ADR gravi sottoposte a <i>causality assessment</i> sul totale delle schede di segnalazione di ADR gravi inserite in RNF (valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio).</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>100%</b></p> <p><b>Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di <i>performance</i>:</b></p> <p>percentuale di schede di segnalazione di ADR non gravi sottoposte a <i>causality assessment</i> sul totale delle schede di segnalazione di ADR non gravi inserite in RNF (valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio).</p>

- **Gestione dei follow-up**

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

risalire al titolare AIC, identificando il numero di lotto e la denominazione completa del medicinale stesso in caso di medicinali biologici o vaccini.

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

Le informazioni di follow-up sono comunque richieste in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non siano aggiornabili ulteriormente.

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.

I CRFV coordinano il follow-up nel caso di coinvolgimento di più strutture della stessa regione e monitorano l'avvenuta acquisizione del follow-up e relativo inserimento da parte del RLFV, in riferimento ai casi gravi che necessitano di ulteriori approfondimenti.

E' inoltre importante documentare quando sono stati richiesti gli aggiornamenti al segnalatore, gli eventuali solleciti (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) e quando le informazioni sono state ricevute. Ogni variazione apportata alla scheda di segnalazione sarà trasmessa ad EV.

## 2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF – Coordinamento e controllo delle attività di follow-up"

2.5	Nella procedura operativa " <i>Gestione delle segnalazioni in RNF</i> " il Responsabile del CRFV descrive le modalità, le tempistiche, i ruoli e responsabilità con cui il personale del CRFV coordina e controlla le attività di follow-up. In particolare devono essere individuate: la strategia con cui viene curato il monitoraggio delle segnalazioni che necessitano di follow-up, le priorità, le modalità e tempistiche di interazione con i RLFV. Il Responsabile del CRFV deve poter fornire, su richiesta e/o comunque in sede di eventuale <i>audit</i> , lo stato delle schede di segnalazione inserite in RNF (schede che non necessitano di attività di follow-up, schede che necessitano di follow-up e schede per le quali è in corso il follow-up, eventuali insuccessi). I solleciti e gli eventuali insuccessi nelle attività di follow-up devono essere opportunamente registrati con relativa motivazione, fermo restando che i follow-up sono comunque richiesti nei casi di reazioni avverse gravi.
-----	--

**Indicatore di performance (qualitativo):**

*Descrizione:* il Responsabile del CRFV fornisce lo stato delle schede di segnalazione inserite in RNF (schede che non necessitano di attività di follow-up, schede che necessitano di follow-up e schede per le quali è in corso il follow-up, eventuali insuccessi) nel periodo richiesto (trimestrale e/o semestrale e/o annuale).

*Valutazione:* **SI/NO**

**Indicatore di performance (quantitativo):**

*Descrizione:* su un campione casuale di schede di segnalazione gravi inserite in RNF nel periodo di riferimento, la percentuale di schede correttamente valutate per le attività di follow-up secondo le strategie definite nella procedura operativa “*Gestione delle segnalazioni in RNF*”. La numerosità del campione da valutare sarà determinata in base al contesto regionale e sarà quantificata, per singola regione, sulla base del numero totale delle schede inserite in RNF nei 12 mesi precedenti la valutazione.

*Valutazione:* **Minimo 80%**

- **Supporto ai RLFV per l’informazione di ritorno al segnalatore (feedback)**

L’informazione di ritorno al segnalatore costituisce il “feedback” che il RLFV fornisce al segnalatore sul ricevimento, valutazione ed inserimento in RNF della segnalazione.

L’informazione di ritorno rappresenta uno strumento necessario 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.

L’informazione di ritorno prevede l’elaborazione di un avviso del ricevimento della segnalazione che dovrà essere fornito al segnalatore, operatore sanitario o cittadino (GVP Module VI Rev 2) anche se si tratta di un semplice riscontro. Il messaggio, a contenuto minimo, deve riportare che la segnalazione è stata:

- ricevuta
- valutata per completezza e congruità
- inserita in RNF (riportando il numero di codice RNF generato dal sistema)
- eventuale modifica della gravità della ADR rispetto a quanto originariamente segnalato nella scheda

E' auspicabile, in particolare per le ADR più gravi, una informazione di ritorno agli operatori sanitari più approfondita.

Nelle attività di feedback il CRFV supporta, su richiesta, il RLFV.

Nel caso delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini il CRFV cura che siano coinvolte le strutture di farmacovigilanza (per aspetti di sicurezza dei vaccini) e di prevenzione (per aspetti di sicurezza dei programmi di immunizzazione). Ne consegue la necessità per il CRFV di assicurare la condivisione delle informazioni con il segnalatore e il centro vaccinale. E' utile al riguardo anche la diffusione alle strutture di prevenzione di report periodici di dati aggregati delle segnalazioni ricevute dal RLFV di riferimento così come richiamato all'obiettivo 1.4.

## 2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF – Feedback al segnalatore"

2.6	<p>Nella procedura operativa "<i>Gestione delle segnalazioni in RNF</i>" il Responsabile del CRFV descrive le modalità, le priorità, le tempistiche, i ruoli e responsabilità con cui il personale del CRFV fornisce supporto ai RLFV per le attività di feedback e garantisce la condivisione delle informazioni tra le strutture di farmacovigilanza e di prevenzione (per quanto riguarda le ADR relative ai vaccini).</p> <p>La procedura deve prevedere, in particolare per le ADR gravi e non note, l'elaborazione di una informazione di ritorno attraverso gli appositi Modelli Standard che, a seconda della rilevanza del caso, possono essere ridotti o completi.</p> <p>Il formato completo dell'informazione di ritorno contiene le seguenti informazioni (<i>vedi allegato 4</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ scheda riassuntiva del caso segnalato;</li> <li>▪ analisi del caso alla luce dei dati di letteratura;</li> <li>▪ numero ed entità delle segnalazioni inerenti alla specialità medicinale/principio attivo sospetto con riferimento alle ADR segnalate, presenti nella RNF;</li> <li>▪ eventuale modifica della gravità della reazione rispetto a quanto segnalato;</li> <li>▪ imputabilità: applicazione Algoritmo di Naranjo/classificazione OMS;</li> <li>▪ farmacodinamica, farmacocinetica e tollerabilità (come da RCP, del/i farmaco/i</li> </ul>
-----	---

	<p>sospetto/i);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ conclusioni;</li> <li>▪ referenze bibliografiche.</li> </ul> <p>Il formato ridotto dell'informazione di ritorno prevede un'analisi riassuntiva del caso, con riferimento ai dati della rete e all'imputabilità del caso stesso.</p> <p>E' stato, inoltre, predisposto un modello specifico di informazione di ritorno, qualora l'ADR riguardi un fallimento terapeutico (<i>vedi allegato 5</i>)</p> <p>Le informazioni di ritorno elaborate dal CRFV sono trasmesse via email ai RLFV che la inoltrano ai segnalatori.</p>
	<p><b>Indicatore di performance (quantitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di risposte fornite su richieste di consulenza e supporto ad attività di feedback provenienti dai RLFV (considerate nei 12 mesi precedenti la valutazione)</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>100%</b></p>

### 6.3 Collaborazione con AIFA – Analisi dei Segnali

L'attività di gestione dei segnali è coordinata dall'AIFA e prevede il supporto dei CRFV. Essa deve essere condotta secondo le procedure operative adottate dall'AIFA, in osservanza dei disposti normativi europei e in accordo alle linee guida internazionali, condivise con i CRFV sia per quanto riguarda le analisi condotte sulle segnalazioni presenti nel database di EV per le molecole per le quali l'Italia è *Lead Member State* sia infine per quanto riguarda gli approfondimenti su casistiche nazionali.

3. Obiettivo “Collaborazione con AIFA – Analisi dei Segnali”	
3.1	<p>Il Responsabile del CRFV garantisce attività di supporto all'AIFA circa l'analisi dei segnali, in particolare fornisce complete e tempestive risposte alle richieste di valutazione inoltrate dall'AIFA; assicura altresì la partecipazione di esperti del CRFV alle riunioni periodiche indette dall'AIFA.</p>
	<p><b>Indicatore di performance (quantitativo):</b></p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di valutazioni sull'analisi dei segnali effettuate sul totale delle richieste avanzate dall'AIFA nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio.</p> <p><i>Valutazione:</i> <b>100%</b></p>



#### 6.4 Attività complementari dei CRFV

Il CRFV può svolgere attività complementari ferma restando la piena esecuzione dei compiti essenziali descritti nella presente procedura (vedi paragrafi 6.1, 6.2 e 6.3).

Di seguito sono dettagliate le principali attività di interesse del CRFV.

- **Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva**

Il CRFV può predisporre, partecipare e coordinare progetti di farmacovigilanza attiva in ambito regionale, nazionale ed internazionale, in accordo con la normativa vigente in materia di studi osservazionali e di gestione delle reazioni avverse. Il Responsabile del CRFV deve informare l'AIFA sulle attività di collaborazione internazionale a progetti di farmacovigilanza, specificando se il CRFV ha un ruolo di coordinamento. Per iniziative regionali e multiregionali, il Responsabile del CRFV può fare riferimento alle linee di indirizzo definite negli Accordi tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione di programmi di farmacovigilanza attraverso le risorse di cui all'art.36, comma 14, della legge del 27 dicembre 1997, n.449.

In caso di predisposizione di protocolli di studio, il Responsabile del CRFV deve prevedere chiare indicazioni sulla gestione delle segnalazioni di reazioni avverse, che può variare in base alle caratteristiche dello studio.

Le sospette reazioni avverse rilevate da fonti primarie durante lo svolgimento di studi non interventistici di farmacovigilanza attiva dovranno seguire la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a farmaci e vaccini, nel rispetto delle modalità previste dalla normativa vigente (DM 30 aprile 2015), così come esplicitato nella Linea Guida per i RLFV.

Più precisamente, occorre considerare quanto segue:

1) **progetti di FV attiva che non prevedono lo studio di farmaci specifici/classi di farmaci o di reazioni specifiche, sono condotti senza raccolte sistematiche dei dati (ad esempio questionari, survey) e sono raccolti senza un intervento attivo (compilazione della segnalazione) da parte di un monitor con obiettivi di sensibilizzazione al reporting:**

le segnalazioni provenienti da tali progetti sono da considerarsi come segnalazioni spontanee e come tali vanno gestite anche quando si riferiscono ad una fascia di popolazione nel suo complesso (età pediatrica, anziani etc) senza una selezione dei singoli pazienti. La segnalazione deve essere inserita in RNF come **“tipo segnalazione: spontanea”**.

2) **studi post autorizzativi non interventistici con disegno basato sulla raccolta di dati primari direttamente dagli operatori sanitari o da un monitor dedicato (gli eventi di interesse sono raccolti quando si verificano durante lo studio) riferiti a farmaci specifici/classi di farmaci o a**

**specifiche tipologie di reazioni.** Gli eventi avversi raccolti nello studio non identificati come sospette reazioni avverse a farmaci o vaccini non devono essere segnalati. Gli eventi identificati nello studio come sospette reazioni avverse a farmaci o vaccini dovranno invece essere trasmessi dai Centri operativi al RLFV della ASL di appartenenza e registrati in RNF. A tal riguardo si potranno verificare:

- a) **casi di reazioni avverse sospettate di essere correlate ai farmaci e vaccini in studio.** Tali segnalazioni sono da considerarsi **sollecitate**, pertanto dovranno essere trasmesse al Responsabile di FV della ASL di appartenenza indicando che si tratta di “**segnalazioni da studio**” e come tali andranno inserite in RNF, compilando il campo “tipo segnalazione” e scegliendo il valore "da studio" dal relativo menù a tendina; e successivamente la voce “**non interventistico**”. Andrà inoltre inserito il nome dello studio non appena sarà disponibile il campo specifico e fino ad allora il nome dello studio potrà essere riportato nella sezione della “Descrizione del caso”(vedi obiettivo 2.3).
- b) **casi di reazioni avverse sospettate di essere correlate a farmaci o vaccini diversi da quelli in studio e in cui la reazione avversa non sia attribuibile ad una possibile interazione tra loro.** Tali segnalazioni dovranno essere considerate **segnalazioni spontanee**, pertanto come tali saranno trasmesse al Responsabile di FV della ASL di appartenenza ed inserite in RNF.

Infine, non è consentito l’inserimento in rete di segnalazioni provenienti da studi post autorizzativi non interventistici con disegno basato sull'uso secondario di dati 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.

- **Possibili collaborazioni tra CRFV**

Il CRFV può intervenire e svolgere le funzioni previste per conto di altre regioni, previa definizione di tempi, modi e attività in un accordo tra le regioni coinvolte. Tale accordo deve essere comunicato tempestivamente all’Area Vigilanza Post Marketing dell’AIFA.

- **Supporto ad altre attività di FV dell’AIFA**

I CRFV supportano le attività di FV dell’AIFA non previste nei precedenti punti ed in particolare:

- monitoraggio consumi regionali di farmaci;

- partecipazione alla stesura del Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia;
- partecipazione alla stesura di lavori scientifici sulla base dell'attività svolta congiuntamente con l'AIFA. I CRFV per tutte le attività scientifiche e di pubblicazione basate su dati nazionali o multiregionali (singoli o aggregati) provenienti dalla RNF devono attenersi alle procedure di pubblicazioni dei dati provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza previste dall'AIFA (vedi in particolare la procedura operativa dell'AIFA relativa alla pubblicazione dei dati provenienti dalla RNF);
- partecipazione con l'AIFA allo sviluppo di nuovi strumenti e al miglioramento delle modalità operative utili in FV, inclusi gli interventi di sensibilizzazione alla segnalazione spontanea e la vaccino vigilanza;
- partecipazione alle riunioni convocate dall'AIFA oltre a quelle già previste nei punti precedenti;
- supporto all'AIFA in caso di richieste urgenti provenienti da altre autorità regolatorie.

## **7. Gestione Documentale**

Il Responsabile del CRFV deve redigere una specifica procedura per la gestione documentale all'interno del centro stesso.

In particolare dovranno essere definite le responsabilità di redazione, i livelli di accessibilità, le modalità di archiviazione e conservazione di tutti i documenti prodotti in conformità della presente procedura, tra cui si richiamano i principali documenti di seguito elencati:

### **Requisiti minimi (Personale):**

- Organigramma, periodicamente aggiornato in funzione dell'accesso del personale al CRFV.
- CV delle unità di personale di tipo tecnico presenti nell'organigramma.
- Documentazione relativa alla dichiarazione di interesse e riservatezza per tutto il personale operante nel CRFV.

### **Obiettivo 1.1 (Rapporti con i RLFV e gli altri operatori sanitari):**

- Riunioni con i RLFV: ordini del giorno, verbali e foglio presenze (con indicazione del nominativo e della firma di ogni partecipante).

### **Obiettivo 1.2 (Valutazione periodica delle segnalazioni regionali):**

- Rapporti grafici periodici relativi alle segnalazioni di ADR per struttura e per fonte.

**Obiettivo 1.3 (Formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari):**

- Programmi di formazione per il personale del CRFV, e programmi di formazione per i RLFV.
- Documentazione relativa ai singoli eventi formativi (materiale didattico e foglio presenza).
- Attestati di partecipazione del personale CRFV ad eventi formativi organizzati da AIFA.

**Obiettivo 1.4 (Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza):**

- Procedura per la diffusione tempestiva delle comunicazioni; tale documentazione deve essere di immediata visibilità e reperibilità per il personale operante nel CRFV.

**Obiettivo 2.1 (Gestione delle segnalazioni in RNF):**

- Procedura operativa "*Gestione delle Segnalazioni in RNF*"; tale documentazione deve essere di immediata visibilità e reperibilità per il personale operante nel CRFV.

**Obiettivo 2.2 (Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione):**

- Schede di segnalazione di ADR: copie delle schede richiesta dal CRFV ai RLFV o schede di segnalazione originali pervenute a vario titolo al centro devono avere una specifica procedura di archiviazione con particolare riferimento alla sicurezza e confidenzialità dei dati in esse contenuti.

**Obiettivo 2.3 (Controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF):**

- Registro con le annotazioni relative alla verifica di qualità (comprensivo dei solleciti e degli eventuali fallimenti); tale documentazione, di tipo cartaceo e/o elettronico, deve essere facilmente accessibile agli operatori che eseguono attività di controllo delle segnalazioni in RNF.

**Obiettivo 2.5 (Gestione dei *follow up*):**

- Registro con le annotazioni relative ai follow-up (comprensivo dei solleciti e degli eventuali fallimenti); tale documentazione, di tipo cartaceo e/o elettronico, deve essere facilmente accessibile agli operatori che eseguono attività di controllo delle segnalazioni in RNF.

Oltre alla documentazione di natura procedurale sopra citata, ogni CRFV deve tenere a disposizione uno specifico fascicolo concernente l'istituzione e l'organizzazione del CRFV; il fascicolo deve essere prontamente aggiornato in caso di ogni modifica (ad es. cambio del responsabile scientifico, organizzazione e struttura). Ogni variazione deve essere tempestivamente comunicata all'Area Vigilanza Post Marketing dell'AIFA. Il fascicolo ed ogni eventuale

aggiornamento, va reso disponibile e presentato ad AIFA su richiesta. Lo stesso fascicolo dovrà includere i seguenti documenti:

- copia dell'atto formale (es. delibera della Giunta Regionale) di istituzione del CRFV;
- indicazione del nominativo del responsabile scientifico del CRFV con relativo CV;
- attestazione della registrazione alla RNF con profilo di Referente del CRFV;
- organigramma del CRFV con indicazione dei ruoli e dei compiti di tutto il personale coinvolto;
- attestazione della comunicazione ai RLFV dell'istituzione del CRFV;
- sintesi del piano programmatico annuale delle attività di farmacovigilanza del CRFV;
- sintesi piano annuale di formazione/informazione per i RLFV;
- lista di progetti nazionali e/o internazionali di farmacovigilanza attiva coordinati dal CRFV o ai quali il CRFV partecipa;
- attestazione del trasferimento da parte della regione dei finanziamenti provenienti dall'AIFA;
- i documenti giustificativi di spesa oggetto di rendicontazione economica.

Il sistema di gestione documentale adottato dovrà infine prevedere l'identificazione univoca di ogni documento attraverso un processo di codifica. Il sistema di archiviazione deve essere tale da facilitare il reperimento dei documenti che dovranno in ogni modo essere rapidamente disponibili durante un *audit* da parte di AIFA.

## **8. Monitoraggio delle attività dei CRFV**

L'intero sistema nazionale di farmacovigilanza per operare in qualità deve essere soggetto a controlli/*audit* periodici, nello specifico sulla gestione delle segnalazioni, come rappresentato nella sezione 3 del Regolamento UE 520/2012 '*Requisiti minimi dei Sistemi di Qualità per lo Svolgimento delle Attività di Farmacovigilanza da parte delle Autorità Competenti Nazionali e dell'Agenzia*'.





Allo scopo di verificare la conformità alla presente procedura operativa e per determinarne eventuali opportunità di miglioramento, le attività del CRFV sono sottoposte a monitoraggio da parte dell'AIFA attraverso le seguenti modalità:

- rapporti annuali (da presentare secondo le modalità riportate in convenzione AIFA-Regione);
- questionari;
- *audit*.

Gli *audit* al CRFV sono effettuati con periodicità regolare e secondo una metodologia comune (questionario standard e successiva eventuale visita in loco). La verifica della conformità del CRFV alla presente procedura sarà eseguita attraverso la valutazione degli indicatori di *performance* definiti per ogni obiettivo. Laddove necessario saranno stabilite misure correttive da adottare, e potrà essere previsto un *audit* di follow-up delle carenze. Le date e i risultati degli *audit* regolari e di follow-up sono documentati e comunicati al Responsabile del CRFV.

Il Responsabile del CRFV, di concerto con il Responsabile regionale di farmacovigilanza, collabora con l'AIFA per facilitare le attività di monitoraggio.

## 9. Modulistica allegata

Titolo modello	allegato
Criteri per l'applicazione dell'Algoritmo di Naranjo (per tutti i farmaci)	 allegato 1
Linee guida per la valutazione del causality assessment_rev03 -AIFA	 allegato 2
Criteri per l'applicazione della classificazione dell'OMS (per i vaccini)	 allegato 3
Modello Standard da seguire per l'elaborazione dell'informazione di ritorno	 allegato 4

Modello Standard da seguire per l'elaborazione dell'informazione di ritorno in caso di fallimento terapeutico



allegato 5

*N.B.: eventuali aggiornamenti della modulistica sopra elencata saranno prontamente comunicati ai Responsabili dei CRFV da AIFA.*

ALGORITMO DI NARANJO

	<b>Specialità medicinale®/Principio attivo</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NON SO</b>	<b>ADR</b>
1	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0	
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0	
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0	
4	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0	
5	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0	
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0	-
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0	
8	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0	
9	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0	
10	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0	
	<i>Score</i>				
	<i>Nesso</i>				

**Risultato**

Score	Nesso
≤ 0	dubbia
<b>1-4</b>	<b>possibile</b>
5-8	probabile
≥ 9	certa



## LINEE GUIDA NELLA VALUTAZIONE DEL CAUSALITY ASSESSMENT (redatte da AIFA)

La valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, consentendo una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia. Tutti i sistemi nazionali di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci prevedono una valutazione del causality assessment.

I metodi per la valutazione del causality assessment sono molti e possono essere raggruppati in tre grossi gruppi:

- a) valutazione da esperti (singoli o in gruppi)
- b) algoritmi decisionali
- c) approcci probabilistici (Drug Safety 2008, 31 (1): 21-37).

Anche se al momento nessun metodo è universalmente riconosciuto come il migliore, la valutazione da parte di esperti ha il grosso problema della riproducibilità e della difficoltà organizzativa. Gli algoritmi decisionali cercano di rispondere al problema della riproducibilità mediante una serie di domande step-by-step che portano ad una classificazione standardizzata. Anche in questo caso però i numerosi algoritmi disponibili (più di 30) pur basandosi più o meno sugli stessi aspetti li valutano in maniera diversa portando a risultati anche molto diversi. Inoltre nessuno di questi algoritmi si è dimostrato nettamente superiore rispetto agli altri e tutti hanno comunque il problema della variabilità individuale nella loro applicazione. Essendo però il metodo più semplice, quello basato sugli algoritmi è il metodo più frequentemente utilizzato nei sistemi della segnalazione spontanea.

Gli algoritmi più diffusi sono quello di Naranjo e quello dell'OMS. Il sistema della segnalazione spontanea in Italia utilizza l'algoritmo di Naranjo per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS per le segnalazioni da vaccini.

L'**algoritmo di Naranjo** è in realtà una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità (>=9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).

Come tutti gli algoritmi anche quello di Naranjo pone il problema della concordanza nell'applicazione. E' necessario infatti che vi sia uniformità nell'interpretare il senso delle domande per arrivare a punteggi che siano riproducibili e confrontabili.

Una scheda di segnalazione riporta uno o più farmaci sospetti e uno o più eventi avversi (che possono essere sintomi o diagnosi). La valutazione del nesso di causalità andrebbe fatta sulle singole coppie farmaco evento. In realtà nei sistemi di farmacovigilanza viene di solito assegnato un giudizio di causalità alla segnalazione valutando il collegamento tra l'insieme dei farmaci indicati come sospetti e l'insieme degli eventi/diagnosi segnalate.

Nel caso in cui nelle risposte alle singole domande siano presenti punteggi diversi per i diversi farmaci sospetti va selezionato il punteggio più basso.

Vengono di seguito elencati per ogni domanda i criteri che debbono essere presi in considerazione nel dare le risposte

**Domanda 1.** *Are there previous conclusive reports on this reaction?* (Sì +1 No/Non so 0 punti)  
Se il senso della domanda appare chiaro, più difficile è definire esattamente cosa si intende per "conclusive reports". Una reazione avversa viene considerata "nota" quando viene riportata nel

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di un qualsiasi farmaco contenente lo stesso principio attivo. Per questo motivo la domanda 1 va intesa come “La reazione è presente nel RCP del farmaco?”

**Domanda 2.** *Did the adverse event appear after the suspect drug was administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti). La domanda va intesa come “Esiste una possibile correlazione temporale tra l’insorgenza della reazione e la somministrazione del farmaco sospetto?” Il tempo intercorso tra somministrazione e reazione deve essere plausibile per la reazione specifica, in caso contrario è possibile avere quindi una risposta negativa anche quando l’evento inizia dopo la somministrazione di un farmaco (ad esempio uno shock anafilattico che inizia quattro giorni dopo una somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto)

**Domanda 3.** *Did adverse event improve on drug discontinuation or on administration of specific antagonist?* (Si +1 No/Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al dechallenge e va tradotta con “La reazione avversa è migliorata dopo la sospensione del farmaco sospetto o dopo la somministrazione di un antagonista specifico?”

**Domanda 4.** *Did the adverse event reappear when the drug was re-administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al rechallenge e va tradotta con “La reazione è ricomparsa quando il farmaco è stato ri-somministrato?”.

**Domanda 5.** *Are there any alternative causes (other than the drug) that could have caused the reaction on their own?* (Si -1 No +2 Non so 0 punti). La traduzione letterale riporta “Esistono cause alternative (al farmaco) che possano aver causato la reazione?” I problemi nella risposta dipendono dalla valutazione in caso di più farmaci sospetti e/o in presenza di farmaci concomitanti. La domanda va intesa in questo modo “Esistono cause alternative al/ai farmaco/i sospetti che possano aver causato la reazione avversa?”. In accordo con questa traduzione la presenza di farmaci concomitanti che possano, essere stati causa della reazione, deve portare ad una risposta positiva alla domanda 5.

**Domanda 6.** *Did the reaction reappear when a placebo was given?* (Si -1 No +1 Non so 0 punti) “La reazione è ricomparsa alla somministrazione di un placebo?” La domanda è inapplicabile nell’ambito della segnalazione spontanea

**Domanda 7.** *Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco sospetto nell’organismo?”

**Domanda 8.** *Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “La gravità della reazione è stata dose-dipendente?”

**Domanda 9.** *Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “Il paziente aveva già presentato in passato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?”

**Domanda 10.** *Was the adverse event confirmed by any objective evidence?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “La reazione avversa è confermata da elementi oggettivi?” Il punto importante per poter formulare una risposta sta nella definizione di “elementi oggettivi”. In una scheda di segnalazione possono essere riportati segni, sintomi o diagnosi (in alcuni casi le diagnosi sono riportate con la descrizione dei sintomi osservati). In ogni caso per poter rispondere positivamente alla domanda

devono essere riportati o segni, o dati di laboratorio (es valori di transaminasi in casi di epatite) e/o valori strumentali (es. indicazione del valore pressorio in caso di ipertensione) e/o indagini strumentali (es. risonanza magnetica o ecografia). Nei casi in cui viene riportato solo il sintomo senza altra indicazione la risposta è no/non so qualunque sia la fonte.



AIDE-MÉMOIRE ON CAUSALITY ASSESSMENT

**Purpose:** This aide-mémoire serves as a guide to a systematic, standardized process of assessing whether serious adverse events following immunization (AEFI) are causally linked to vaccines/immunization or not.

**Definition:** AEFI causality assessment determines if a causal relationship exists between a vaccine (and/or vaccination) and an adverse event.

**Rationale:** Safety requirements for vaccines are stricter than those for drugs since vaccines are biological products that are more prone to lot variation and instability, they are used in healthy populations and the target groups are vulnerable. Vaccines therefore require a causality assessment process that responds in a timely manner and with scientific rigour to AEFI.

WHO SHOULD ASSESS AEFI CAUSALITY?

Ideally an AEFI review committee should be in place backed by written terms of reference. It should consist of independent experts who have no conflicts of interest. As far as possible, the experts should cover a broad range of expertise: infectious diseases, epidemiology, microbiology, pathology, immunology, neurology, forensics and vaccine programming. The committee should be supported by a secretariat (usually the national regulatory authority [NRA] and the immunization programme) that can provide supporting evidence and investigation findings to enable causality to be determined.

WHAT ARE PREREQUISITES FOR AEFI CAUSALITY ASSESSMENT?

- AEFI case investigation should be completed. Premature assessments may mislead classification.
- All relevant information should be available, including documents of investigation, laboratory and postmortem findings (if applicable).
- Valid diagnosis (unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease) for the AEFI must be defined, be well-founded and correspond accurately to the event being assessed.
- Information that could bias results (patient name, hospital name, etc.) should be anonymized.

POSSIBLE CAUSES OF AEFI

Related to vaccine or vaccination

- Vaccine product-related
- Vaccine quality defect-related
- Immunization error-related
- Immunization anxiety-related

Coincidental adverse event

AT WHAT LEVELS IS AEFI CAUSALITY ASSESSED?

AEFI causality assessment could be performed:

- **At population level** (is there a causal association between usage of a vaccine and a particular AEFI in the population?)
- **For an individual** (is the adverse event in the individual patient causally linked to the vaccine/vaccination?)

CONSIDERATIONS FOR ASSESSING CAUSALITY OF A SOLITARY AEFI:

- **Temporal relationship:** is it certain that the vaccination preceded the adverse event?
- **Alternate explanations:** is the event coincidental, i.e. is it due to something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety?
- **Proof of association:** is there clinical or laboratory proof that the vaccine caused the event?
- **Prior evidence:** has a similar AEFI been previously reported in studies/literature or other sources?
- **Population-based evidence:** does the rate of event occurrence exceed the expected rate of the event in the population? (Refer to WHO information sheets on observed rates of known vaccine reactions.)
- **Biological plausibility:** can the association be explained by the natural history, biological mechanisms of the disease, laboratory evidence or animal studies? However this is not an important consideration.

WHICH AEFI TO SELECT FOR CAUSALITY ASSESSMENT?

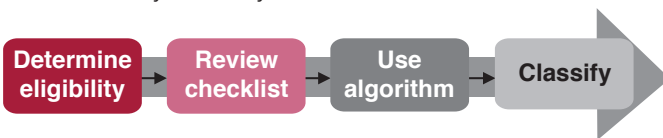
All reported AEFI require verification of diagnosis, coding, review, information collation and storage. Causality assessment needs to be done for:

- **Serious AEFI** (i.e. events that are life-threatening or lead to death, hospitalization, significant disability or congenital anomaly)
- **Clusters of AEFI** (the cause for each case in the cluster should be determined separately). Line-listing of data may identify patterns that could constitute a signal
- Occurrence of **events above the expected rate** or of **unusual severity**

- **Signals** resulting from single or cluster cases
- Other AEFI as decided by the review committee or an investigation team such as **immunization errors**, significant **events of unexplained cause** occurring within 30 days after a vaccination (not listed in the product label), or events causing **significant parental or community concern**.

## WHAT ARE THE STEPS<sup>2</sup> OF A CAUSALITY ASSESSMENT?

- Determine the eligibility of the case
- Review the checklist to ensure that all possible causes are considered
- Use algorithm to determine trend of causality
- Classify causality.



## HOW ARE CASES CLASSIFIED AT THE END OF THE ASSESSEMENT?

### I. Case with adequate information

#### A. Consistent with causal association to immunization

- A1. Vaccine product-related**
- A2. Vaccine quality defect-related**
- A3. Immunization error-related**
- A4. Immunization anxiety-related**

#### B. Indeterminate

- B1 Consistent temporal relationship but insufficient definitive evidence for vaccine causing the event**
- B2. Reviewing factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization**

#### C. Inconsistent with causal association to immunization (coincidental)

**Underlying or emerging condition(s) or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine**

### II. Case without adequate information

**It is categorized as “unclassifiable” since it requires additional information to determine causality (the available information on such cases should be archived in a repository or an electronic database and classified when additional information becomes available)**

## WHAT ARE THE ACTIONS AFTER CAUSALITY ASSESSMENT?

They include providing feedback, training, modifying systems, refining tools, research, etc. to avoid and/or minimize recurrences. Based on outcomes of assessment, the following need to be considered:

### A. Consistent with causal association to immunization

- A1 Vaccine product-related reaction: Follow protocols adopted by each country.
- A2 Vaccine quality defect-related reaction: Inform the NRA, manufacturer and relevant stakeholders. Take decision on existing vaccine stock.
- A3 Immunization error-related reaction: Training and capacity-building are critical to avoid recurrences.
- A4 Immunization anxiety-related reaction: Vaccinating in an ambient and safe environment.

### B. Indeterminate

- B1 The temporal relationship is consistent but there is insufficient evidence for vaccine causing the event: A national database of such AEFI cases could help to identify signals.
- B2 Reviewing factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization: If additional information becomes available, the classification can move into more definitive categories; if not, they are to be archived.

### C. Inconsistent with causal association to immunization (coincidental)

Confirm diagnosis; information on why the case is classified as coincidental to be provided to the patients, relatives, care provider and community.

## KEY RESOURCES FOR CAUSALITY ASSESSMENT

Causality assessment of an AEFI - User manual for the revised WHO classification

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/)

WHO vaccine reaction rates information sheets

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/)

Brighton Collaboration

<https://brightoncollaboration.org/public.html>

<sup>1</sup> AEFI definition: any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf)

<sup>2</sup> For detailed description of the steps, please refer to the Causality assessment of an AEFI - User manual for the revised WHO classification shown in key resources

## STEP 1 (ELIGIBILITY)

Name of the patient	Name of one or more vaccines administered before this event	What is the Valid Diagnosis? (The case diagnosis of the AEFI)	Does the diagnosis meet a case definition?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### Create your question on causality here

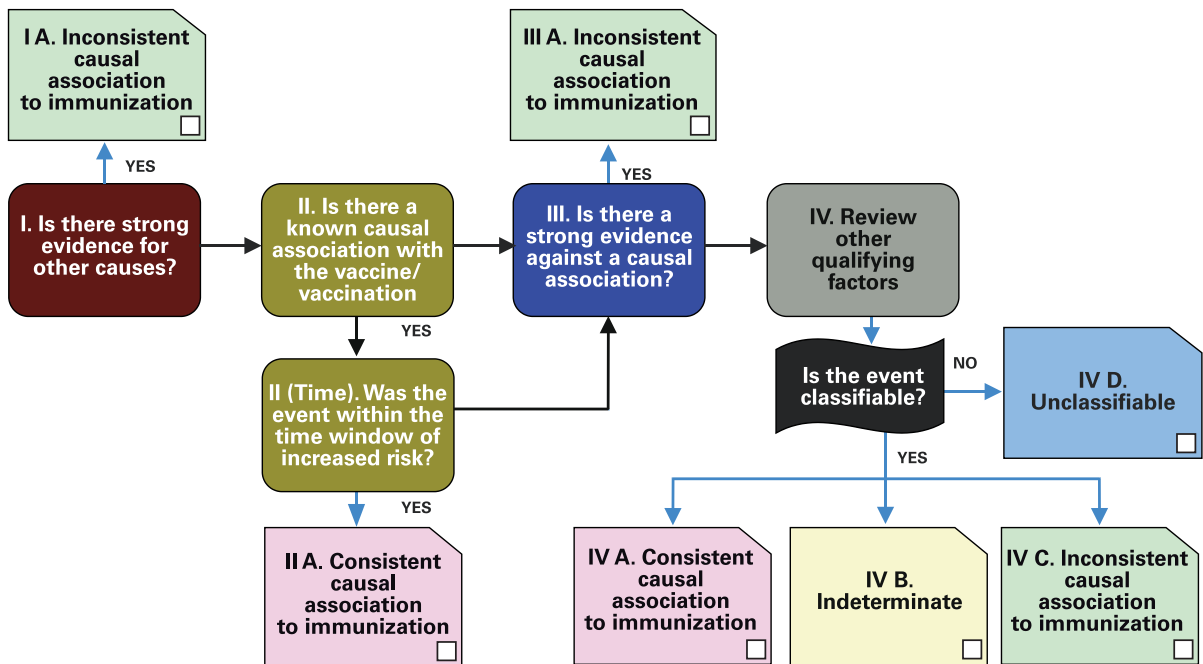
Has the \_\_\_\_\_ vaccine/vaccination caused \_\_\_\_\_ ?(The event for review in step 2)

## STEP 2 (EVENT CHECKLIST) [✓ check all boxes that apply]

I. Is there strong evidence for other causes?	Y	N	UK	NA	Remarks
Does clinical examination, or laboratory tests on the patient, confirm another cause?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?</b>					
<b>Vaccine product(s)</b>					
Is there evidence in the literature that this vaccine(s) may cause the reported event even if administered correctly?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine or any of the ingredients?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Immunization error</b>					
Was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine (or any of its ingredients) administered unsterile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal at the time of administration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there an error in vaccine constitution/preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Immunization anxiety</b>					
Could the event have been caused by anxiety about the immunization (e.g. vasovagal, hyperventilation or stress-related disorder)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>II (time). If "yes" to any question in II, was the event within the time window of increased risk?</b>					
Did the event occur within an appropriate time window after vaccine administration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>III. Is there strong evidence against a causal association?</b>					
Is there strong evidence against a causal association?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>IV. Other qualifying factors for classification</b>					
Could the event occur independently of vaccination (background rate)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Could the event be a manifestation of another health condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did a comparable event occur after a previous dose of a similar vaccine?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there exposure to a potential risk factor or toxin prior to the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there acute illness prior to the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did the event occur in the past independently of vaccination?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the patient taking any medication prior to vaccination?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Is there a biological plausibility that the vaccine could cause the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Y: Yes. N: No. UK: Unknown. NA: Not applicable.

## STEP 3: (ALGORITHM) REVIEW ALL STEPS AND ✓ ALL THE APPROPRIATE BOXES



Notes for Step 3:

## STEP 4: (CLASSIFICATION) ✓ ALL BOXES THAT APPLY

	A. Consistent causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent causal association to immunization
Adequate information available	<input type="checkbox"/> A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) <input type="checkbox"/> A2. Vaccine quality defect-related reaction <input type="checkbox"/> A3. Immunization error-related reaction <input type="checkbox"/> A4. Immunization anxiety-related reaction	<input type="checkbox"/> *B1. Temporary relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) <input type="checkbox"/> B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	<input type="checkbox"/> C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	<input type="checkbox"/> <b>Unclassifiable</b> Specify the additional information required for classification		

\*B1: Potential signal and maybe considered for investigation

### Summarize the classification logic

With available evidence, we could conclude that the classification is \_\_\_\_\_ because:

FEEDBACK AND CORRECTIVE ACTION RECOMMENDED:

Gent.mo/a Responsabile di Farmacovigilanza,  
 nel ringraziarLa per la segnalazione di sospetta reazione avversa (\_\_\_\_\_) riferita al farmaco \_\_\_\_\_<sup>®</sup> (\_\_\_\_\_), confermiamo la ricezione della Sua scheda e l'inserimento della stessa nel database del Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di rilevanza Regionale.  
 Le inviamo, pertanto, il feedback strutturato relativo alla reazione avversa da Lei segnalataci.  
 Si ricorda che l'**informazione di ritorno** rappresenta una **modalità indiretta di sensibilizzazione** alla segnalazione spontanea oltre che essere un obbligo normativo ai sensi del DL 12/12/2003. **Si prega, pertanto, di trasmettere, in qualità di Responsabile locale di Farmacovigilanza, l'informazione di ritorno all'operatore sanitario che ha segnalato l'evento avverso.**

<b>Responsabile di Farmacovigilanza</b> _____ : Dott./Dott.ssa			
<b>Codice segnalazione:</b>		<b>Data di insorgenza:</b>	
<b>Iniziali paziente:</b>	<b>Data di nascita:</b>	<b>Sesso:</b> M	<b>Origine etnica:</b>
<b>ADR segnalate:</b> <b>ADR codificate:</b>			
<b>Gravità:</b>		<b>Esito:</b>	
<b>Azioni intraprese:</b>			
<b>Farmaci sospetti:</b> _____ <sup>®</sup> (_____)	<b>Dose:</b> Dose/via di somm/frequenza	<b>Durata della terapia:</b> dal _____ al _____	
<b>Motivi di impiego dei farmaci:</b>			
<b>Farmaco(i) concomitante(i), dosaggio, via di somministrazione:</b>			
<b>Prodotti omeopatici, fitoterapici, integratori alimentari concomitanti:</b>			
<b>Condizioni patologiche predisponenti:</b>			
<b>Esami strumentali e di laboratorio:</b>			
<b>Algoritmo di Naranjo:</b>			

Da una ricerca effettuata nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), relativamente al periodo dal \_\_\_\_\_ - al \_\_\_\_\_, risulta che le segnalazioni di sospetta reazione avversa al **medicinale**<sup>®</sup> (.....) sono in totale \_\_\_\_, di cui \_\_\_\_ gravi, \_\_\_\_ non gravi, \_\_\_\_ non indicato e \_\_\_\_ esitate con decesso. In particolare, in \_\_\_\_ casi è stata riportata come reazione avversa \_\_\_\_\_-.  
 Relativamente allo stesso periodo, le segnalazioni di sospetta reazione avversa al principio attivo \_\_\_\_\_ sono in totale \_\_\_\_, di cui \_\_\_\_ gravi, \_\_\_\_ non gravi, \_\_\_\_ non indicato e \_\_\_\_ esitate con decesso. Inoltre, in \_\_\_\_ casi è stata riportata come reazione avversa (**reazione segnalata**).

**Imputabilità**

La valutazione clinico-farmacologica e l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo, per determinare la probabilità di associazione tra \_\_\_\_\_<sup>®</sup> (\_\_\_\_\_) /ADR segnalata hanno dato un nesso causale \_\_\_\_\_.

**Farmaco**



Breve accenno sul farmaco e sulle principali indicazioni

***Aspetti farmacodinamici***

Breve descrizione del meccanismo d'azione

***Aspetti farmacocinetici***

Breve descrizione sugli aspetti farmacocinetici

***Tollerabilità***

Descrizione del profilo di tollerabilità e sicurezza secondo quanto riportato sia in scheda tecnica che in letteratura.

***Profilo di interazione tra farmaci***

Considerata la concomitante assunzione di più farmaci, si è resa necessaria, inoltre, una ricerca, mediante il software Micromedex<sup>®</sup>, di eventuali fenomeni d'interazioni farmacologiche. Non è emersa alcuna interazione significativa tra i farmaci \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_, né di tipo farmacocinetico, né di tipo farmacodinamico.

***Conclusioni***

In accordo con quanto stabilito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), **la reazione avversa** da Lei segnalata è **nota/non è nota** per \_\_\_\_\_<sup>®</sup>, in quanto **riportata/ non riportata** in scheda tecnica. Inoltre, la valutazione clinico-farmacologica e l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo per determinare l'associazione farmaco/ADR segnalata hanno indicato un nesso causale \_\_\_\_\_.

La ringraziamo, pertanto, per la Sua segnalazione che servirà a completare il profilo di sicurezza del farmaco oggetto della segnalazione.

**Il Responsabile del Centro**

---

**Rimaniamo a disposizione per chiarimenti e/o ulteriori informazioni inerenti il feedback ricevuto o le problematiche sulla Farmacovigilanza.**

**Ringraziando per aver contribuito alla sorveglianza sulle sospette reazioni avverse a farmaci e alla sicurezza dei pazienti, inviamo cordiali saluti.**

***Bibliografia essenziale***

Gent.mo/a Responsabile di Farmacovigilanza,  
 nel ringraziarLa per la segnalazione di sospette reazioni avverse (.....) riferita al  
 ....., confermiamo la ricezione della Sua scheda e l'inserimento della stessa nel  
 database del Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di rilevanza Regionale.  
 Le inviamo, pertanto, il feedback strutturato relativo alla reazione avversa da Lei segnalataci.  
 Si ricorda che l'**informazione di ritorno** rappresenta una **modalità indiretta di  
 sensibilizzazione** alla segnalazione spontanea oltre che essere un obbligo normativo ai sensi  
 del DL 12/12/2003. **Si prega, pertanto, di trasmettere, in qualità di Responsabile locale  
 di Farmacovigilanza, l'informazione di ritorno all'operatore che ha segnalato l'evento  
 avverso.**

<b>Responsabile di Farmacovigilanza</b>			
<b>Codice segnalazione:</b>		<b>Data di insorgenza:</b>	
<b>Iniziali paziente:</b>	<b>Data di nascita:</b>	<b>Sesso:</b>	<b>Origine etnica:</b>
<b>ADR segnalate:</b>			
<b>ADR codificate:</b>			
<b>Gravità:</b>		<b>Esito:</b>	
<b>Azioni intraprese:</b> nessuna			
<b>Farmaci sospetti:</b>		<b>Dose:</b>	<b>Durata della terapia:</b>
<b>Motivi di impiego dei farmaci:</b>			
<b>Farmaco(i) concomitante(i), dosaggio, via di somministrazione:</b>			
<b>Prodotti omeopatici, fitoterapici, integratori alimentari concomitanti:</b>			
<b>Condizioni patologiche predisponenti:</b>			
<b>Esami strumentali e di laboratorio:</b>			

Da una ricerca effettuata nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), relativamente al periodo.....-....., risulta che le segnalazioni di sospetta reazione avversa al farmaco ..... sono in totale ....., di cui ..... gravi, ..... non gravi, ..... non indicate e .....decessi. In particolare, in ..... casi (..... gravi, ..... non gravi, ..... non indicata e ... decesso) è stata riportata come reazione avversa ..... in ..... casi.

### **Conclusioni**

In accordo con la classificazione delle ADRs formulata da Rawlins e Thompson, la mancata o diminuita risposta terapeutica, in seguito alla somministrazione di un farmaco, è un'ADR a tutti gli effetti e, pertanto, rientra negli eventi da segnalare all'interno di un sistema di farmacovigilanza. Tra le varie cause di fallimento terapeutico rientrano *fattori medici* (prescrizione inappropriata, sottodosaggio, mancata compliance), *fattori farmacologici* (via di

somministrazione inappropriata, tolleranza, interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra farmaci, resistenza batterica o virale, polimorfismi genetici), *fattori farmaceutici* (prodotti contraffatti e/o con standard qualitativi insufficienti, errori di produzione, condizioni inappropriate di conservazione dei farmaci, interazioni farmaceutiche) ed *errori di trattamento* (errori nella pianificazione e nell'esecuzione della terapia).

La possibilità di segnalare il fallimento terapeutico, oltre a tutti gli altri tipi di ADRs, consente ai sistemi di farmacovigilanza basati sulla segnalazione spontanea di fornire informazioni, sebbene indirette, anche sull'efficacia dei farmaci.

Inoltre, la segnalazione di un fallimento terapeutico può evidenziare anche problematiche inerenti la qualità del prodotto, che possono richiedere un controllo da parte dell'Agenzia Regolatoria Italiana presso l'officina di produzione dei farmaci sospetti.

La ringraziamo, pertanto, per la Sua segnalazione che servirà a completare il profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco oggetto della segnalazione.

**Il Responsabile del Centro**

---

**Rimaniamo a disposizione per chiarimenti e/o ulteriori informazioni inerenti il feedback ricevuto o le problematiche sulla Farmacovigilanza. Ringraziando per aver contribuito alla sorveglianza sulle sospette reazioni avverse a farmaci e alla sicurezza dei pazienti, inviamo cordiali saluti.**