



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

Rev. 1

Novembre 2022

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
 - 7.1 Fascicolo del CRFV
 - 7.2 Documentazione correlata agli obiettivi
8. Monitoraggio delle attività dei CRFV
9. Modulistica allegata

1. Definizioni e Acronimi

- **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
- **AVPM:** Area Vigilanza Post-Marketing di AIFA
- **Causality Assessment:** procedura per la valutazione del nesso di causalità tra una ADR e medicinale.
- **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; rientrano in tale definizione anche gli organismi/strutture regionali stabilmente definiti assolvono alle attività essenziali oggetto della presente procedura
- **Deputy RLFV:** figura professionale con profilo tecnico-scientifico, con comprovata esperienza in farmacovigilanza e registrata alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza con profilo di Deputy del RLFV, incaricata dalla struttura di riferimento a sostituire il RLFV in sua assenza.
- **Deputy Responsabile scientifico del CRFV:** figura professionale con profilo tecnico-scientifico, con comprovata esperienza in farmacovigilanza e registrata alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza con profilo di Deputy del Responsabile scientifico del CRFV, individuata quale sostituto del Responsabile scientifico del CRFV in caso di sua assenza.
- **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*, buone pratiche di farmacovigilanza pubblicate sul portale istituzionale EMA, adottate a livello europeo e applicabili come riferimento per lo sviluppo di tutte le attività di farmacovigilanza di tutti gli attori del sistema (autorità nazionali competenti e aziende farmaceutiche).
- **Feedbak (Informazione di ritorno) al segnalatore:** feedback strutturato relativo all'ADR segnalata come modalità indiretta di sensibilizzazione alla segnalazione

- **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.
- **KPI (Key Performance Indicator – Indicatore di Performance):** indicatore, di carattere qualitativo e/o quantitativo, predisposto alla misurazione di processi chiave/critici ai fini della determinazione della performance
- **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities
- **Monitor di farmacovigilanza (“Monitor” nel testo):** operatore tecnico-scientifico di supporto che svolge attività di farmacovigilanza a livello territoriale.
- **Personale del CRFV:** operatori tecnico-scientifici e unità amministrative afferenti al CRFV che svolgono una o più attività a supporto del Responsabile scientifico del CRFV.
- **POS:** Procedure Operative Standard
- **Responsabile scientifico del CRFV (“Responsabile CRFV” nel testo):** figura professionale con profilo tecnico-scientifico, con comprovata esperienza in farmacovigilanza e registrato alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con profilo di Responsabile scientifico del CRFV. Tale figura è individuata dalla regione, con atto formale, per l'attuazione delle attività di cui alla presente procedura.
- **Responsabile locale di FV (RLFV):** figura professionale individuata, ai sensi del D.M. del 30.04.2015 art. 22 comma 1, quale Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria locale, registrata alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza con il profilo RLFV.
- **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*)

2. Riferimenti

- Decreto Legislativo n. 219 del 24/04/2006 recante “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 in materia di protezione dei dati personali). Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).
- 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).
- Procedura operativa AIFA per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- 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.
- Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 6 giugno 2019, per l'utilizzazione delle risorse di cui all'art. 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n.449, disponibili per gli anni 2015-2016-2017.
- WHO Adverse events following immunization (AEFI): Causality Assessment (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 relativa 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).
- Nuova Rete di Farmacovigilanza - Manuale Utente Ruolo Centro Regionale

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).

A partire dall'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, è previsto che la quota destinata ai CRFV sia oggetto di convenzione tra l'AIFA e le singole regioni per lo svolgimento delle attività secondo le **specifiche procedure operative** di cui all'art. 14, comma 4 del DM 30 aprile 2015, oggetto del presente documento.

4. Scopo

Il presente documento 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 monitoraggio da parte di AIFA.

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:

- a) un Responsabile Scientifico del CRFV (di seguito Responsabile CRFV), con competenze documentate in farmacovigilanza e registrato alla RNF con profilo di Responsabile del Centro Regionale;
- b) almeno una unità di supporto per attività amministrative.

E' atteso che le attività essenziali svolte dal Responsabile scientifico del CRFV, così come definite nel successivo paragrafo 6, abbiano un carattere di continuità temporale. A tal proposito è auspicabile che venga individuata una figura di Deputy del Responsabile Scientifico del CRFV; tale figura interviene con analoghe competenze in materia di farmacovigilanza in caso di assenza del

Responsabile CRFV ed è registrato alla RNF con profilo di Deputy del Responsabile del Centro Regionale.

Nella scelta di ulteriori unità da strutturare è da considerare:

- il numero di unità di tipo tecnico e amministrativo, 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. È auspicabile che il CRFV, nella scelta del personale tecnico da impiegare al proprio interno, privilegi il criterio della multidisciplinarietà (annoverando la presenza di conoscenze mediche, farmacologiche, epidemiologiche, statistiche, 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 tecnico del CRFV che partecipa alle attività di farmacovigilanza riceve una formazione iniziale e continua come previsto dal Regolamento 520/2012 (vedi oltre, obiettivo 1.3a).

Il CRFV deve disporre di un organigramma aggiornato in cui sono chiaramente definite le figure minime richieste. Per ogni figura, tecnica e amministrativa, 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.

Per la gestione della documentazione sopramenzionata (organigramma, CV, dichiarazione pubblica di interessi e impegno alla riservatezza) si rimanda al paragrafo 7.1 "Fascicolo del CRFV".

- **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.

È 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.

È inoltre consigliabile dotare il CRFV di un sito web dedicato, costantemente aggiornato ed accessibile al pubblico.

- **Sistema di Qualità**

Ai sensi dell'art. 8 del Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012, il CRFV, quale parte integrante del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza, deve adottare un sistema di gestione della qualità che copra gli aspetti riguardanti la struttura organizzativa, le responsabilità, le attività (procedure e processi) e le risorse del CRFV.

Il CRFV può mutuare il sistema di gestione della qualità della struttura ove lo stesso è incardinato, contestualizzandolo agli specifici processi di Farmacovigilanza.

Il sistema di gestione della qualità deve essere opportunamente documentato considerando al minimo una descrizione del sistema di qualità e la registrazione di tutte le relative attività. Tale documentazione deve essere conservata presso i locali del CRFV, in modo da essere prontamente disponibile su richiesta di AIFA.

All'interno del CRFV deve essere individuata una figura di Referente per la qualità. Tale figura deve essere adeguatamente formata per ricoprire tale ruolo ed è responsabile del controllo periodico dell'efficienza del sistema di qualità attraverso opportune misure di monitoraggio (es: calcolo di KPI, audit interni, verifica del sistema procedurale, ecc.).

Per quanto riguarda il monitoraggio delle attività si evidenzia che, in quanto parti integranti del

sistema nazionale di farmacovigilanza che fa capo all'AIFA, i CRFV sono soggetti a misure di controllo esterno da parte dell'Agenzia in linea con le previsioni di monitoraggio previsti dalla normativa e dalla GVP Modulo I.B.12. (non trovano quindi applicazione attività di monitoraggio condotte da parti terze esterne al sistema nazionale di farmacovigilanza).

In termini di procedure operative standard (POS) è atteso che il sistema di qualità del CRFV si basi su una Procedura Operativa "madre" (se del caso mutuata dal sistema di qualità della struttura in cui il CRFV è incardinato) che definisca, al minimo, le modalità operative ed autorizzative relative:

- alla redazione ed emissione delle POS (dotate di codifica univoca e di numero di versione);
- alla modifica e revisione di una POS in vigore;
- alla distribuzione della POS a tutto il personale coinvolto.

Ogni POS deve essere:

- gestita dal Referente per la qualità (in termini di verifica della conformità all'interno del sistema di qualità e approvazione della stessa);
- aggiornata quando si ritiene necessaria una sua modifica (ogni revisione comporta l'emissione di una nuova versione della POS, è auspicabile una revisione al minimo triennale di ogni POS anche in assenza di modifiche);
- resa operativa solo in seguito a un training al personale direttamente e indirettamente coinvolto nell'attività oggetto della procedura stessa.

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 i relativi Deputy
- Rapporti con i monitor di farmacovigilanza
- Valutazione periodica delle segnalazioni regionali
- Formazione operatori CRFV, RLFV, monitor, e operatori sanitari
- Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza

Gestione delle segnalazioni in RNF

- Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione
- Controllo delle schede di segnalazione in RNF
- Effettuazione del *causality assessment*

Collaborazione con AIFA

- Analisi dei Segnali

Tra le attività complementari si annoverano:

- Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva
- Collaborazioni tra CRFV
- Supporto ai RLFV per il feedback e l'informazione di ritorno al segnalatore
- 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 i relativi Deputy

I CRFV mantengono contatti con i RLFV e i relativi Deputy 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.

1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV - Rapporti tra CRFV e RLFV"

1.1a Il Responsabile del CRFV programma periodicamente delle riunioni con i RLFV e con i rispettivi Deputy per discutere su:

- andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (vedi obiettivo successivo 1.2);
- aggiornamento sulle modalità di inserimento delle schede di segnalazione di sospette ADR nella RNF;
- misure da attuare per sensibilizzare gli operatori sanitari alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (vedi obiettivo 1.3d);
- progetti di farmacovigilanza attiva in corso o in fase di avvio sul territorio regionale, con particolare focus sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse correlate;
- operato dei monitor di farmacovigilanza (numerosità regionale, distribuzione sul territorio e attività svolte), ove presenti;
- campagne di sensibilizzazione rivolte ai cittadini da realizzarsi di concerto con AIFA.

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.

Si evidenzia che suddette riunioni non sono considerabili quali eventi formativi.

Il CRFV può eventualmente gestire, per motivi organizzativi, nella medesima sessione, sia attività di tipo formativo di cui al successivo punto 1.3b sia le attività descritte nel corrente obiettivo inerente le riunioni, documentando in modo differenziale le relative attività.

Indicatore di *performance* (qualitativo):

Descrizione: Adeguata programmazione delle riunioni (funzionale a raggiungere il maggior numero di RLFV territoriali) e presenza della documentazione relativa alle riunioni effettuate (comprensiva di ordini del giorno, verbali e presenze).

Valutazione: **SI/NO**

Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di *performance*:

- **Rapporti con i monitor di farmacovigilanza**

I monitor sono figure di cui la Regione e/o il CRFV si possono dotare per attività di supporto ai RLFV e/o al CRFV. Qualora presenti sul territorio, i monitor devono essere adeguatamente formati sulle attività di farmacovigilanza da svolgere, in base ai compiti verso cui sono orientati:

I monitor di progetto che svolgono le attività nell'ambito di interventi strutturati e programmati di farmacovigilanza attiva, da cui possono scaturire segnalazioni di sospette reazioni avverse, devono ricevere una formazione completa che consiste in:

- una formazione generale in materia di farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni, da parte del Responsabile del CRFV;
- una formazione specifica sul protocollo dello studio, sul flusso delle segnalazioni previsto dal progetto e sulle attività di propria competenza, da parte del Responsabile scientifico del progetto

I monitor di supporto al RLFV/Deputy nella gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse e che si adoperano per acquisire le ulteriori informazioni ai fini della valutazione scientifica dei casi (gestione dei follow-up), ricevono:

- una formazione sui temi della farmacovigilanza e sulla gestione delle segnalazioni di reazione avversa, da parte del CRFV.

Essi non raccolgono segnalazioni di reazioni avverse attraverso uso secondario di dati (ad es. valutazione/scouting in modo retrospettivo di segnalazioni da cartelle cliniche).

Il CRFV deve avere contezza di tutti i monitor di farmacovigilanza presenti sul territorio regionale di propria competenza; pertanto il Responsabile del CRFV raccoglie e conserva, in un registro dedicato, i dati su periodo di attività, sull'iniziativa/progettualità e sulla/e struttura/e sanitaria/e in cui ogni monitor è operante. Suddette informazioni devono essere prontamente disponibili su richiesta di AIFA.

Il CRFV e RLFV della struttura locale ove il monitor di farmacovigilanza espleta la propria attività si informano reciprocamente e tempestivamente di ogni eventuale reclutamento/avvicendamento di monitor ai fini dell'effettuazione dell'attività formativa di cui all'obiettivo 1.3c e delle successive attività di monitoraggio.

1. Obiettivo “Coordinamento regionale delle attività di FV: Rapporti con i monitor di farmacovigilanza”	
1.1b	<p>Il CRFV deve avere contezza di tutti i monitor eventualmente presenti sul territorio regionale di propria competenza; pertanto il Responsabile del CRFV raccoglie e conserva, in un registro dedicato, i dati su periodo di attività, sull’iniziativa/progettualità e sulla/e struttura/e sanitaria/e in cui ogni monitor è operante. Suddette informazioni devono essere prontamente disponibili su richiesta di AIFA.</p> <p>Inoltre, il CRFV informa tempestivamente i RLFV delle strutture locali interessate su ogni eventuale nuovo reclutamento/avvicendamento di monitor ai fini dell’effettuazione dell’attività formativa di cui all’obiettivo 1.3c.</p>
	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> presenza del registro relativo ai monitor di farmacovigilanza regionali comprensivo di dati su periodo di attività, sull’iniziativa/progettualità e sulla/e struttura/e sanitaria/e in cui ogni monitor è operante.</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 al minimo 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"> • Struttura (Azienda Sanitaria Locale, Azienda Ospedaliera, IRCCS, ecc.). • Fonte (Medici, Farmacisti, Cittadini, ecc).

	<p>Il suddetto rapporto di tipo grafico non deve essere meramente di tipo descrittivo ma deve presupporre 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, correlazione tra anomalie nell'andamento delle segnalazioni ed iniziative di farmacovigilanza in corso o presenza di monitor di farmacovigilanza) 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>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativo):</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> 2 Rapporti all'anno minimo corredati di valutazione critica dell'andamento delle segnalazioni</p>

- **Formazione Operatori CRFV, RLFV, monitor di farmacovigilanza e 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 sull'intero territorio regionale attraverso appositi piani formativi da destinarsi a: CRFV, RLFV/Deputy, monitor di farmacovigilanza e operatori sanitari del settore coinvolti nella segnalazione delle ADR.

Gli eventi previsti dai piani formativi possono essere condotti direttamente all'interno del CRFV 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).

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.

La formazione iniziale deve essere opportunamente verificata (es: tramite questionario, colloquio, prova tecnica di compilazione di una scheda di segnalazione, ecc.) e l'esito di tale verifica deve essere opportunamente documentato e conservato presso il CRFV.

Tutte le attività formative dovranno prevedere attività di valutazione di impatto degli interventi effettuati attraverso, per esempio, confronti prima-dopo dell'andamento e della qualità delle segnalazioni volte a consentire al CRFV l'adozione di appropriate misure correttive.

Il sistema di gestione della formazione deve essere dettagliato in una SOP specifica, in cui deve essere descritta l'impostazione generale dell'attività formativa comprese le modalità di erogazione del training (formazione sul campo, corsi residenziali, formazione a distanza), la tipologia di eventi (collettivi o individuali), le attività di monitoraggio dell'efficacia degli interventi formativi e i relativi metodi di verifica adottati (questionari/survey, ecc.).

1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV – Formazione Operatori CRFV"	
1.3°	<p>Il Responsabile del CRFV predispone annualmente il piano di formazione del personale interno al CRFV.</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 coinvolto nelle attività di farmacovigilanza devono essere garantite al minimo 16 ore formative l'anno, da strutturare in base al ruolo e alle responsabilità rivestite dal personale interessato.</p> <p>Per il personale del CRFV di nuova nomina deve essere anche prevista una formazione iniziale di minimo 16 ore comprensiva di: tematiche di farmacovigilanza, gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, qualità in farmacovigilanza.</p>

	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> Presenza del piano annuale di formazione del personale del CRFV</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p> <p>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di personale del CRFV formato secondo la programmazione</p> <p><i>Valutazione:</i> 100% del personale del CRFV</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di operatori CRFV formati (minimo 16 ore di formazione iniziale) sul totale degli operatori CRFV di nuova nomina nei 12 mesi antecedenti la valutazione.</p> <p><i>Valutazione:</i> 100% degli operatori del CRFV di nuova nomina</p>
--	--

1. Obiettivo “Coordinamento regionale delle attività di FV – Formazione RLFV”	
1.3b	<p>Il Responsabile del CRFV predispone annualmente il piano di formazione dei RLFV e dei relativi Deputy.</p> <p>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 deve essere garantito, per quanto riguarda la formazione continua, lo svolgimento di attività di aggiornamenti/<i>refresh training</i> di farmacovigilanza e formazione su novità di rilievo su tematiche inerenti il settore.</p> <p>Per i RLFV di nuova nomina deve essere anche prevista una formazione iniziale da espletarsi di concerto con la struttura di riferimento</p>

	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> Presenza del piano annuale di formazione dei RLFV adeguatamente strutturato in accordo alle esigenze della formazione continua (effettuazione di aggiornamenti/<i>refresh training</i>, con previsione di ripetizione di eventi formativi al fine di raggiungere il maggior numero di RLFV partecipanti)</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p> <p>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di RLFV formati (formazione iniziale) sul totale degli RLFV di nuova nomina nei 12 mesi antecedenti la valutazione.</p> <p><i>Valutazione:</i> 100% dei RLFV di nuova nomina</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di RLFV formati secondo la programmazione relativa alla formazione continua.</p> <p><i>Valutazione:</i> 80% dei RLFV regionali</p>
--	--

1. Obiettivo “Coordinamento regionale delle attività di FV – Formazione Monitor”	
1.3c	<p>La formazione dei monitor di farmacovigilanza viene impartita dal Responsabile CRFV prima dell’inizio effettivo dell’operatività degli stessi, e consiste in una formazione iniziale (al minimo di 16 ore) di carattere generale in materia di Farmacovigilanza e sulla gestione delle segnalazioni di reazione avversa.</p> <p>Per tutti i monitor presenti sul territorio regionale, oltre alla formazione iniziale, deve essere garantita una formazione continua, al minimo 16 ore formative l’anno, su aggiornamenti/<i>refresh training</i> di farmacovigilanza e novità di rilievo su tematiche inerenti il settore.</p>

	<p>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativi):</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di monitor formati (minimo 16 ore di formazione iniziale), prima dell'effettiva operatività degli stessi, sul totale dei monitor di nuovo reclutamento nei 12 mesi antecedenti la valutazione.</p> <p><i>Valutazione:</i> 100% dei monitor di nuovo reclutamento</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di monitor formati (minimo 16 ore formative l'anno) su aggiornamenti/<i>refresh training</i> di farmacovigilanza e novità di rilievo su tematiche inerenti il settore (formazione continua).</p> <p><i>Valutazione:</i> 80% dei monitor regionali</p>
--	---

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

1.3d	<p>Il CRFV assicura sul proprio territorio la 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) e dei cittadini. Particolare cura impiega per la formazione/sensibilizzazione degli operatori sanitari dei CAV in funzione delle peculiarità delle segnalazioni a essi afferenti (es: abuso, misuso, errore terapeutico). Tali interventi devono essere calibrati secondo le effettive necessità regionali così come individuate attraverso il monitoraggio dell'andamento delle ADR regionali di cui al precedente obiettivo 1.2.</p>
	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> Presenza del piano di attività di sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari del settore e coinvolti nella segnalazione delle ADR.</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p> <p>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> effettuazione di attività di sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari del settore coinvolti nella segnalazione delle ADR.</p> <p><i>Valutazione:</i> Al minimo un'attività di sensibilizzazione all'anno</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.).

Infine, il CRFV collabora per la promozione, sul proprio territorio regionale, di iniziative di Informazione Scientifica Indipendente.

1. Obiettivo "Coordinamento regionale delle attività di FV - Comunicazioni e Pubblicazioni"

1.4	Il Responsabile del CRFV redige una POS per la diffusione tempestiva di comunicazioni ai RLFV; tale POS deve comprendere, al minimo: - un'attività di monitoraggio costante, da parte del CRFV, delle informazioni di sicurezza riportate nel sito istituzionale di AIFA; - il mantenimento di un efficace canale, tra CRFV e RLFV, di diffusione tempestiva di
-----	---

	<p>suddette informazioni; - in caso di presenza di sito web del CRFV il costante e tempestivo aggiornamento dei contenuti ivi riportati in materia di informazioni di sicurezza.</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>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> presenza di una POS per la diffusione tempestiva delle informazioni ai RLFV</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p> <p>Indicatore di <i>performance</i> (quantitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> numero di report di farmacovigilanza annuali</p> <p><i>Valutazione:</i> Minimo 1 Rapporto di farmacovigilanza l'anno</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 al presente documento, il CRFV deve far riferimento alla Procedura AIFA per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e al Manuale Utente Ruolo Centro Regionale della nuova RNF.

2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF - Procedura operativa interna CRFV"	
2.1	<p>Il Responsabile del CRFV redige una POS specifica per la "<i>Gestione delle segnalazioni in RNF</i>". 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.</p> <p>Dovranno essere in particolare definite degli specifici processi per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supporto ai RLFV sulla gestione della segnalazione • Controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF

	<ul style="list-style-type: none"> • Effettuazione del <i>causality assessment</i> • Gestione dei follow-up
	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> presenza della procedura specifica per la “<i>Gestione delle segnalazioni in RNF</i>” comprensiva della descrizione dei requisiti sopra elencati.</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p>

- **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 del RLFV e del suo Deputy, per un breve periodo di tempo, il CRFV fa fronte all’attività di gestione delle segnalazioni delle strutture stesse in modo trasparente e assicurando la tracciabilità dei vari interventi effettuati.

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/validazione delle schede nella RNF da parte del CRFV stesso.</p>
	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> presenza di un processo per la gestione dell’attività di supporto alle richieste dei RLFV a garanzia del tempestivo ed efficiente riscontro a tutte le richieste pervenute.</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</p>
	<p>Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di performance</p> <p>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di risposte a supporto fornite su specifiche richieste da parte dei RLFV (es: richieste di chiarimenti/indicazioni in merito alle segnalazioni), valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio.</p>

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

Tempistica di inserimento

Il CRFV verifica che le schede di sospette reazioni avverse siano 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..
- e) **il rispetto dei criteri di gravità**, così come descritti in dettaglio nella Procedura AIFA per i RLFV.

- **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. Per il dettaglio sulle modalità di aggiornamento delle segnalazioni inserite in RNF si rimanda alla Procedura AIFA per i RLFV. 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.

2. Obiettivo “Gestione delle segnalazioni in RNF - Controllo schede inserite in RNF”

2.3 Nella POS “Gestione delle segnalazioni in RNF” il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare ruoli e responsabilità del personale preposto. Il processo di verifica dei dati, basato sulla Procedura AIFA 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:

- la valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV;
- la verifica della qualità (completezza e congruità) dei dati inseriti;
- verifica della codifica MedDRA dei dati delle schede di segnalazione;
- verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Procedura AIFA per i RLFV;
- nel caso di segnalazioni da studio provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva: verifica della correttezza della codifica e del nome dello studio e della congruità della classificazione delle segnalazioni con l'allegato tecnico del progetto.

Le verifiche settimanali devono prevedere al minimo:

- il controllo dell'inserimento di informazioni aggiuntive (follow-up);

Le attività di controllo della qualità delle schede di segnalazione, nonché le attività di gestione dei follow-up, devono comprendere le modalità e le tempistiche di interazione con i RLFV in caso di lacune/incongruenze delle informazioni inserite in RNF. Al fine del perfezionamento delle schede, il CRFV informa i RLFV della necessità di inserire le informazioni mancanti o di chiarire quelle contraddittorie e richiede di effettuare le dovute modifiche in RNF; successivamente il CRFV monitora l'effettivo aggiornamento delle schede. Il CRFV provvede alla classificazione delle schede avvalendosi della specifica funzione presente in RNF.

Le interazioni tra CRFV e RLFV, che devono prevedere almeno due solleciti al RLFV in caso di eventuali insuccessi, devono essere tracciate utilizzando il campo “Attività sulla scheda” all'interno della RNF in modo da rendere possibile la verifica degli interventi sulle schede di segnalazione (es. in data GG/MM/AAAA il CRFV ha sollecitato il RLFV per il recupero di informazioni di follow-up)

Indicatori di performance (quantitativi):

	<p><i>Descrizione:</i> Su un campione di schede saranno valutate: il rispetto della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV, la completezza e la congruità dei dati inseriti, la corretta codifica 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 le interazioni con i RLFV volte ad ottenere l'aggiornamento delle stesse. Verranno considerate parte della quota percentuale anche le schede per le quali il CRFV attesti la registrazione dei solleciti e delle difficoltà riscontrate.</p> <p><i>Valutazione: 80% minimo</i></p>
--	--

- **Effettuazione 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. Il nesso di causalità deve essere effettuato sulle schede di segnalazione inserite in RNF da parte dei RLFV (con eccezione quindi delle schede provenienti da *Eudravigilance*), salvo il caso di specifiche richieste provenienti da AIFA in cui verrà indicata la modalità di effettuazione e comunicazione della valutazione del nesso di causalità.

2. Obiettivo "Gestione delle segnalazioni in RNF - <i>Causality Assessment</i>"	
2.5	<p>Nella POS "<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 esegue il <i>causality assessment</i>; la valutazione del nesso di causalità deve essere condotta per tutte le coppie farmaco-reazione gravi inserite in RNF da parte dei RLFV (con eccezione quindi delle schede provenienti da <i>Eudravigilance</i>); per tali coppie 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"> ▪ algoritmo di Naranjo (per tutti i farmaci) (vedi allegato 1), secondo quanto predisposto dall’AIFA (vedi allegato 2); ▪ classificazione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i vaccini (vedi allegato 3). <p>Il CRFV provvede all’inserimento del nesso di causalità tramite l’apposita funzione messa a disposizione all’interno della RNF.</p>
	<p>Indicatori di <i>performance</i> (quantitativi):</p> <p><i>Descrizione:</i> percentuale di coppie farmaco/vaccino-reazione gravi sottoposte a <i>causality assessment</i> sul totale delle coppie farmaco/vaccino-reazione gravi inserite in RNF da parte dei RLFV nella specifica regione (valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio);</p> <p><i>Valutazione:</i> 100% CA</p> <p>Valutazioni aggiuntive non oggetto di valutazione di <i>performance</i>:</p> <p>percentuale di coppie farmaco/vaccino-reazione non gravi sottoposte a <i>causality assessment</i> sul totale delle coppie farmaco/vaccino-reazione non gravi inserite in RNF (valutate nei 12 mesi precedenti la data di monitoraggio).</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 una POS del CRFV specifica per l’attività, che deve essere sviluppata sulla base delle procedure operative AIFA sulla gestione dei segnali da farmaci/vaccini provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ed in osservanza dei disposti normativi europei e delle linee guida internazionali, per quanto concerne 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 approfondimento emerse nel corso delle riunioni periodiche indette dall’AIFA, alle quali deve assicurare la partecipazione di esperti del CRFV.</p>
	<p>Indicatore di <i>performance</i> (qualitativo):</p> <p><i>Descrizione:</i> presenza della POS per la “Analisi dei Segnali”.</p> <p><i>Valutazione:</i> SI/NO</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.

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.

In merito alla gestione e classificazione delle segnalazioni emerse nel corso dei progetti di farmacovigilanza attiva si richiama la Procedura AIFA per i RLFV (paragrafo 5.2).

- **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 ai RLFV per il feedback al segnalatore**

Il feedback al segnalatore prevede l'elaborazione di un messaggio a contenuto minimo che potrà essere fornito al segnalatore, operatore sanitario o cittadino per tutte le segnalazioni di ADR gravi, riportando 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

- **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 di Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei medicinali;
- 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

Per la gestione documentale nel CRFV deve essere presente una specifica POS.

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.

Il sistema di gestione documentale adottato dovrà 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.

7.1 Fascicolo del CRFV

Ogni CRFV deve tenere a disposizione uno specifico fascicolo concernente il sistema di farmacovigilanza in essere, che deve essere prontamente aggiornato in caso di modifiche relative alla struttura o alla gestione delle attività all'interno del CRFV, e reso disponibile e presentato ad AIFA su richiesta.

Il fascicolo dovrà strutturato nelle seguenti sezioni:

1. Informazioni sul Responsabile Scientifico del CRFV ed eventuale deputy (nominativo, dati di contatto, modalità di back-up)
2. Informazioni sul CRFV (descrizione circa la struttura, ubicazione comprensiva di eventuali articolazioni territoriali, accordi con altre strutture, modalità di gestione dei Fondi FV destinati al CRFV)
3. Informazioni sul personale operante (organigramma con indicazione dei ruoli, dei compiti, e dei rapporti gerarchico-funzionali)
4. Informazioni sul sistema di qualità comprensive di:
 - Descrizione del sistema di qualità adottato;
 - Referente per la qualità (nominativo)
 - Descrizione del sistema di gestione delle POS
 - Descrizione della gestione della formazione del personale (CRFV, RLFV, monitor di farmacovigilanza e altri operatori sanitari)
5. Informazioni sulle modalità di monitoraggio interno del CRFV e sulla valutazione della performance (es: audit interni, calcolo di KPI, ecc.)
6. Informazioni sulle attività complementari svolte dal CRFV.

Per ciascuna di tali sezioni, il fascicolo deve prevedere, al minimo, i seguenti allegati (documentazione con elevata frequenza di aggiornamento/turnover):

1. CV del Responsabile Scientifico (costantemente aggiornato), documentazione relativa alla dichiarazione di interesse e riservatezza e attestazione della registrazione alla RNF; ove presente, CV del relativo deputy, documentazione relativa alla dichiarazione di interesse e riservatezza e attestazione della registrazione alla RNF
2. Atti formali/normativi del CRFV (es: atto di istituzione, atti di aggiornamento della struttura/composizione, ecc.), accordi/convenzioni in essere, documentazione relativa alla

gestione dei Fondi FV destinati al CRFV (es: attestazione del trasferimento da parte della regione; documenti giustificativi di spesa oggetto di rendicontazione economica, ecc.);

3. Personale operante (CV, documentazione relativa alla dichiarazione di interesse e riservatezza);

4. Elenco delle procedure con relativi codici e breve descrizione del contenuto;

5. Risultanze delle attività di monitoraggio/controllo periodico dell'efficienza del sistema di qualità (es: misurazioni dei KPI, risultanze di audit interni, ecc.);

6. Lista di progetti nazionali e/o internazionali di farmacovigilanza attiva coordinati dal CRFV o ai quali il CRFV partecipa.

Le modifiche al fascicolo e agli allegati devono essere tracciate in uno specifico logbook, indicante la data e descrizione sintetica della modifica effettuata.

7.2 Documentazione correlata agli obiettivi

Oltre al suddetto fascicolo, che deve essere gestito in accordo alla procedura di gestione documentale, si richiamano i principali documenti oggetto della presente procedura:

Obiettivo 1.1a (Rapporti con i RLFV e i relativi Deputy):

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

Obiettivo 1.1b (Rapporti con i Monitor di Farmacovigilanza):

- Registro dei monitor di farmacovigilanza presenti sul territorio regionale

Obiettivo 1.2 (Valutazione periodica delle segnalazioni regionali):

- Rapporti grafici periodici relativi alle segnalazioni di ADR per struttura e per fonte corredati da valutazione critica dell'andamento.

Obiettivo 1.3a, 1.3b, 1.3c e 1.3d (Formazione operatori CRFV, RLFV, Monitor e Operatori Sanitari):

- POS per la gestione delle attività di Formazione

Obiettivo 1.3a (Formazione operatori CRFV):

- Programmi di formazione per il personale del CRFV;
- Documentazione relativa ai singoli eventi formativi organizzati all'interno del CRFV (comprendente al minimo: materiale didattico, foglio presenza, indicazione del monte ore formativo)

- Attestati di partecipazione ad eventi formativi esterni al CRFV (es: eventi formativi organizzati da AIFA, FAD, seminari, convegni/congressi, ecc.); laddove tali attestati non riportino il monte ore formativo dovrà essere cura del personale interessato corredare lo stesso di tale dato (attraverso per esempio autocertificazione del monte ore formativo)

Obiettivo 1.3b (Formazione RLFV):

- Programmi di formazione per i RLFV.
- Documentazione relativa ai singoli eventi formativi organizzati all'interno del CRFV (comprendente al minimo: materiale didattico, foglio presenza, indicazione del monte ore formativo)
- Attestati di partecipazione ad eventi formativi esterni al CRFV (es: eventi formativi organizzati da AIFA, FAD, seminari, convegni/congressi, ecc.); laddove tali attestati non riportino il monte ore formativo dovrà essere cura del personale interessato corredare lo stesso di tale dato (attraverso per esempio autocertificazione del monte ore formativo)

Obiettivo 1.3c (Formazione Monitor):

- Documentazione relativa ai singoli eventi formativi organizzati all'interno del CRFV (materiale didattico, foglio presenza, indicazione del monte orario formativo, ecc.)
- Attestati di partecipazione ad eventi formativi esterni al CRFV (es: eventi formativi organizzati da AIFA, FAD, seminari, convegni/congressi, ecc.); laddove tali attestati non riportino il monte ore formativo dovrà essere cura del personale interessato corredare lo stesso di tale dato (attraverso per esempio autocertificazione del monte ore formativo)

Obiettivo 1.3d (Formazione Operatori Sanitari):

- Documentazione relativa ai singoli eventi formativi organizzati dal CRFV (materiale didattico, foglio presenza, indicazione del monte orario formativo, ecc.)

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

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

Obiettivo 2.1 (Gestione delle segnalazioni in RNF):

- POS “*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.
- Evidenze documentali della gestione dell’attività di supporto alle richieste dei RLFV a garanzia del tempestivo ed efficiente riscontro a tutte le richieste pervenute;

Obiettivo 2.3 (Controllo delle schede di segnalazione inserite in RNF e gestione dei follow up)

- Documentazione di evidenza delle attività di verifica di qualità e di gestione dei follow-up (comprensiva 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.




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*.

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

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

ALGORITMO DI NARANJO

	Specialità medicinale®/Principio attivo	SI	NO	NON SO	ADR
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
1-4	possibile
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?* (Si +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?

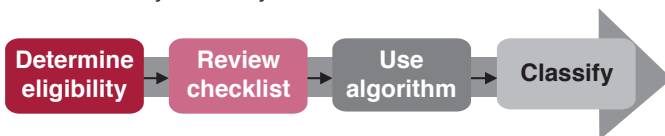
All reported AEFI require verification of diagnosis, coding, review, information collation and storage. Causality assessment needs to be done for:

- **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 STEPS² 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/

WHO vaccine reaction rates information sheets

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/

Brighton Collaboration

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

¹ 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

² 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

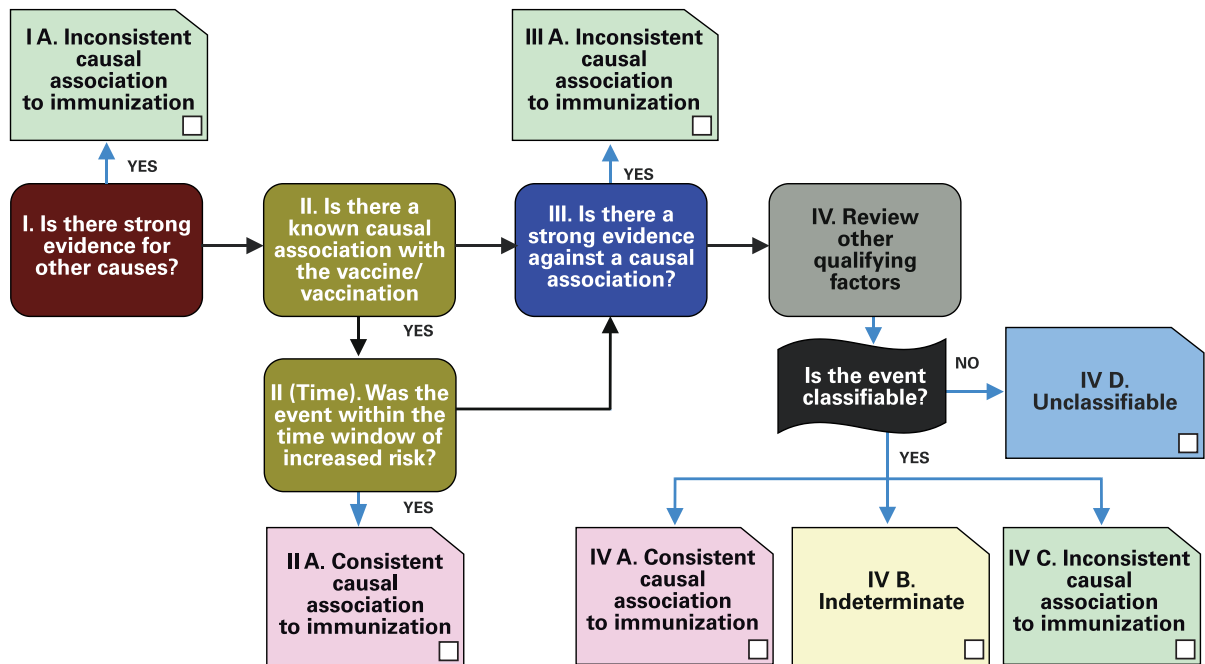
Has the _____ vaccine/vaccination caused _____ ?(The event for review in step 2)

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"/>	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product(s)					
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"/>	
Immunization error					
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"/>	
Immunization anxiety					
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"/>	
II (time). If "yes" to any question in II, was the event within the time window of increased risk?					
Did the event occur within an appropriate time window after vaccine administration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Is there strong evidence against a causal association?					
Is there strong evidence against a causal association?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Other qualifying factors for classification					
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"/> Unclassifiable 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: