

GESTIONE DEI SEGNALI DI FARMACOVIGILANZA IN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Signal Management in a Pharmaceutical Company

Gianfranco De Carli¹, Letizia Frezzotti²

¹Consulente di Farmacovigilanza e PVQA Auditor

²QPPV Gruppo Mediolanum Farmaceutici

Keywords

Signal Detection
Signal Evaluation
Signal Management
Pharmacovigilance
EVDAS

Abstract

Signal Detection and Management are activities with different level of complexity depending from the characteristics of the marketed product, figures of the events collected per year and kind of the events associated. The balance between such factors impacts in the role of the QPPV and Pharmacovigilance staff. We describe the current activities in an Italian multinational company considering also the changes in the signal detection operations when EVDAS process will become in place. The paper provides some suggestion about the organization of the process and the relevant SOP.

Introduzione

Quando un prodotto viene messo in commercio per la prima volta ha già alle spalle una vita di almeno 7-10 anni tra Ricerca (intesa come ricerca pre-umana) e Sviluppo (intesa come fase di ricerca nell'uomo). Le informazioni di sicurezza di impiego, sufficienti per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (*Market Authorization*), derivano da un'esperienza limitata a poche migliaia di pazienti osservati per un periodo relativamente limitato nel tempo e in condizioni sperimentali ben controllate e quindi non in grado di riprodurre l'ampia variabilità di situazioni che si hanno dopo la commercializzazione. Ne consegue la necessità di applicare tecniche di analisi dei potenziali segnali che emergono dalle attività di Farmacovigilanza post-marketing per individuare precocemente potenziali rischi, descriverli ed attuare le appropriate misure correttive di riduzione del rischio stesso.

Nell'ambito della Farmacovigilanza il termine *Signal Detection* viene spesso usato complessivamente per definire una serie di azioni che spaziano dalla raccolta di uno o più casi di reazione avversa, alla loro analisi singola o cumulativa, alla valutazione di quanto le informazioni ricevute si discostino dal profilo noto di tollerabilità di uno specifico prodotto, alla necessità o all'urgenza di condividere queste informazioni con i medici prescrittori ed i pazienti, per concludersi con le azioni da intraprendere per condividere le informazioni acquisite senza trascurare il ruolo delle Autorità Sanitarie che devono essere puntualmente informate e autorizzare il processo di condivisione.

Signal Detection Theory

La *Signal Detection*, o meglio la *Signal Detection Theory*, nasce per altre finalità e trova una sua prima applicazione sistematica con la comparsa dei primi radar, durante la seconda guerra mondiale, quando gli operatori si trovarono nella necessità di interpretare i segnali raccolti da questi strumenti non ancora perfezionati e prendere la decisione di far alzare in volo gli aerei da caccia per contrastare una potenziale azione di bombardieri nemici. Ne conseguiva la necessità di non eccedere nelle azioni preventive degli aerei da caccia, scambiando stormi di uccelli o nuvole per bombardieri nemici (consumando inutilmente prezioso carburante) ma nemmeno di valutare come innocui segnali derivanti

da un vero attacco di bombardieri e di conseguenza non prendendo le adeguate contro-misure [1]. Quindi per validare (rafforzare) i dati forniti dai radar già allora si ricorreva a informazioni provenienti da altre fonti come lo spionaggio presso gli aeroporti da cui decollavano i bombardieri e avvistamenti lungo la rotta dei bombardieri.

La *Signal Detection* in Farmacovigilanza è una applicazione di questa teoria con le stesse problematiche di evitare falsi positivi (ovvero prendere provvedimenti quando non sarebbero necessari) ed evitare falsi negativi (ovvero non prendere provvedimenti, in tempi rapidi, quando invece ce ne sarebbe la necessità).

Fonti dei segnali

Un efficace Signal Management richiede l'integrazione di informazioni da diverse fonti.

La teoria anzidetta non è cambiata nella sua enunciazione di base (ovvero l'integrazione delle informazioni) e quindi non si può parlare di *Signal Management* se prima non vengono definite le fonti dei segnali.

I segnali infatti possono derivare dalle più svariate fonti, alcune sicuramente più tradizionali, come la raccolta di casi derivante dalla segnalazione spontanea, dagli studi clinici interventistici e non, dalla letteratura scientifica sia come case-report che come revisioni sistematiche, senza trascurare anche ricerche non direttamente finalizzate ad aspetti scientifici come le ricerche di mercato, analisi di consumi di farmaci, ma anche da nuove fonti come internet e tutti i media digitali. Inoltre la ricerca sui data base sanitari (ad esempio sulle prescrizioni e sui ricoveri) potrebbe essere una fonte importante di segnali. Ognuna di queste fonti presenta vantaggi e svantaggi come riassunto in **Tabella 1**.

Tabella 1 Fonti dei segnali: limiti e vantaggi.

	Attendibilità	Numerosità del campione	Limiti	Vantaggi
Ricerca Clinica	alta	bassa	osservazione temporalmente limitata	predittiva di segnali futuri
Segnalazione spontanea	media	alta	under reporting e presenza di duplicati	universalmente diffusa
Letteratura	alta	limitata (case report)	propensione a pubblicare solo casi nuovi ed eclatanti	buona possibilità di follow-up e descrizione clinica accurata
Ricerca nei data base sanitari	alta	alta	determinata dalla finalità del database	robustezza dei dati quando non esistano fattori di confondimento
Informazioni raccolte dal web	bassa	alta	difficoltà di analisi medica e di follow-up	da definire

Volendo fare un esempio si pensi ad una reazione avversa rara (supponiamo un danno epatico) che potrebbe non essere stata descritta durante la Ricerca Clinica ma nel corso della quale una certa quota di pazienti mostrasse delle variazioni entro la norma ma tutte dello stesso segno o una certa frequenza di segni o sintomi minori però riconducibili allo stesso danno epatico (es. prurito). Le segnalazioni spontanee riportano alcuni casi di variazioni appena oltre la norma dei parametri epatici e la letteratura qualche case reports di danno epatico conclamato. Se a questi elementi si aggiungessero i risultati di una ricerca effettuata su un data base sanitario dai quali si evince un maggior numero di prescrizioni di test laboratoristici sulla funzionalità epatica nel gruppo dei trattati con il farmaco oggetto di analisi, vi sarebbero le condizioni più che sufficienti per considerare il danno epatico un segnale. Questo è un caso paradigmatico, ma nella stragrande maggioranza dei casi i segnali sono molto più sfumati e richiedono quindi un processo di valutazione più articolato.

Signal Management (Gestione del Segnale)

Nel *Good Pharmacovigilance Practices (GVP) module IX* [2] il processo viene definito nel suo complesso *Signal Management* e si compone dei seguenti elementi:

- *Signal Detection*;
- *Signal Validation*;
- *Signal Analysis and Prioritisation*;
- *Signal Assessment*;
- *Recommendation for Action*;
- *Exchange of Information*.

Il *Signal Management* è un processo che più attori sono incaricati di svolgere: Autorità sanitarie come AIFA ed EMA, istituzioni di vario tipo come i Centri Regionali, Centri di Farmacologia e Farmacoepidemiologia a vari livelli nazionali o europei e tutti gli *stakeholders* del farmaco quindi medici, pazienti e relative associazioni scientifiche e di categoria.

Nell'industria farmaceutica, soggetta anche a modalità operative rispondenti a criteri di Qualità sopraddetti elementi dovrebbero essere tutti puntualmente descritti in una procedura aziendale o *Standard Operating Procedure* (SOP) dedicata all'intero processo di *Signal Management* per garantirne la corretta applicazione e svolgimento.

Signal Detection (Rilevamento del Segnale)

La definizione di segnale deriva da quanto stabilito dal *CIOMS VIII Working Group* nel 2010, ovvero sono considerati segnali: "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." La *Signal Detection* può essere divisa in due modalità distinte: qualitativa e quantitativa [3].

Qualitativa

Si tratta di analisi condotte al limite anche su un singolo caso o su una piccola serie di casi e che si fonda sul giudizio di uno o più esperti che hanno a disposizione tutta la documentazione sulle segnalazioni considerate.

ANALISI "CASE BY CASE"

Può essere condotta inizialmente anche su un singolo caso grave e inatteso di particolare rilevanza clinica come ad es. una Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), una Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), una DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome*). Una singola reazione in genere non è in grado di portare ad una azione successiva ma deve essere analizzata in quanto costituisce un precedente che porterà ad una maggiore attenzione di forme meno gravi che saranno raccolte in futuro o ad un riesame di forme fruste raccolte in passato. Un singolo evento cardiaco grave (torsione di punta) richiede infatti un riesame di tutti i casi di aritmie non meglio specificati segnalati in passato soprattutto se privi di adeguata documentazione (ECG) e refertazione.

Anche un singolo caso può richiedere una azione di Signal Management.

Tutti i casi gravi ed inattesi dovrebbero essere comunque valutati dalla QPPV (*Qualified Person for Pharma Vigilance* ovvero la persona o dallo staff dedicato al *Signal Management*, con una periodicità variabile, proceduralmente definita, in funzione del tempo di presenza sul mercato del prodotto, presenza o meno di segnali precedenti, numerosità degli eventi raccolti etc. Un farmaco appena lanciato può richiedere una valutazione almeno mensile dalla QPPV, utilizzando anche aggregazioni per SOC (*System, Organ, Class* ovvero la classificazione sistemica organica ovvero la suddivisione degli eventi avversi in accordo al sistema od organo bersaglio) ed essere sottoposti ad una rapida ed accurata *Medical Evaluation* (ovvero la valutazione da parte di un medico esperto del caso).

Per industrie farmaceutiche, con piccoli numeri di eventi avversi raccolti annualmente, l'analisi "case by case" potrebbe essere l'unica modalità di rilevamento di un segnale. In questo caso un aiuto potrebbe venire dal costruire una tabella riassuntiva dei casi come quella riportata in **Tabella 2**.

Il commento e le azioni dovrebbe contenere indicazioni standardizzate, quindi descritte nella relativa SOP, come ad esempio:

- azione immediata (es comunicazione autorità, variazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o RCP, ecc.);
- ricerca di informazioni addizionali (specificare il tempo e modalità);
- revisione periodica del segnale;
- assenza di segnale o segnale già presente nel RCP;

Una simile tabella richiede un aggiornamento continuo non appena un nuovo caso si presenta.

Tabella 2 Tabella riassuntiva per la gestione dei segnali.

Prodotto	Codice caso	Seriousness Expectedness	Outcome	Commento	Azione
AAAAA	20150034 20160027 20170011	S/U	fatal L-t fatal	Evento ampiamente descritto nel RCP; nessuna variazione di frequenza	Nessuna azione
BBBBB	20160023 20160043 20160055 20170002 20170009 20170024	S/E	recovered recovered recovered recovered recovered	Descritto nel RCP ma con frequenza aumentata	Da monitorare (definire il tempo di riesame) e/o da validare
CCCCC	20160001 20160008 20160023 20160035 2016 0047 20170002 20170009 20170017 20170018 20170029	S/U	recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered	Non descritto nel RCP	Richiede validazione

S/U = *Serious and Unexpected*; L-t = *Life-threatening*; S/E = *Serious and Expected*.

Il gruppo di esperti dell'*EudraVigilance Expert Working Group* (EV-EWG) ha sviluppato una lista di termini correlati ai cosiddetti *Important Medical Event Terms* (IME) [4]. La IME list è definita ed aggiornata sulla base dei criteri di inclusione/esclusione che si ispirano alla definizione di gravità dell'ICH. I termini inclusi in questa lista sono poi aggiornati di conseguenza nel MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). La lista di questi termini IME reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500208836. Scopo di questa lista è quello di facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse nella pratica quotidiana delle attività di Farmacovigilanza al fine di individuare più facilmente eventi avversi che potrebbero essere di particolare gravità e quindi in determinati contesti sottoposti ad una analisi "case by case" o comunque essere oggetto di particolare attenzione.

Quantitativa

Si tratta di analisi condotta su numeri più elevati di casi, prevalentemente in modo automatizzato, utilizzando database e tecniche prevalentemente fondate sui modelli di epidemiologia analitica [5]. Si tratta di metodi che possono essere applicati indifferentemente alla ricerca dell'associazione tra farmaco e reazione avversa come alla evidenziazione di interazioni farmacologiche oppure sindromi farmaco-correlate o di fattori di rischio in categorie di pazienti ben definiti. Svariati modelli sono stati proposti e studiati tra i quali il *Proportional Reporting ratio* (PRR), il *Reporting Odds Ratio* (ROR), il *Bayesian Propagation Neural Network analysis* (BCPNN) del Centro dell'OMS di Uppsala ed altri. Tutti comunque si basano sul concetto di disproporzionalità delle segnalazioni ovvero rispondono alla domanda: stiamo osservando un numero di casi che eccede quelli che ci saremmo aspettati sulla base delle pregresse conoscenze? Il PRR e lo ROR sono due modelli che non richiedono particolari strumentazioni e possono essere anche calcolati a mano su di un foglio di carta e arricchiti dal calcolo dell'Intervallo di Confidenza con una semplice calcolatrice scientifica.

Dopo una iniziale preferenza per il PRR è stato dimostrato che lo ROR fornisce informazioni parimenti utili a identificare i segnali e quindi l'*European Medicine Agency* (EMA) ha scelto di inserire quest'ultimo strumento di calcolo in EVDAS (vedi oltre).

REPORTING ODDS RATIO (ROR)

La probabilità che un evento accada verso la probabilità che l'evento non accada si definisce "odds". Lo *Odds Ratio* (OR) è la misura che associa ad un esito l'esposizione a un fattore esterno.

Se:

OR=1 significa che l'esposizione non modifica la probabilità (odds) dell'esito.

OR>1 significa che l'esposizione si associa ad una più alta probabilità (odds) che si abbia l'esito oggetto di ricerca.

OR<1 significa che l'esposizione si associa ad una più bassa probabilità di avere l'esito oggetto di ricerca.

L'*Odds Ratio* è quindi il rapporto tra la probabilità di insorgenza di un evento, in un gruppo di soggetti esposti al farmaco, confrontato con la probabilità di insorgenza dell'evento stesso in un diverso gruppo di soggetti non esposti al farmaco oggetto di studio [6].

In farmacovigilanza si calcola l'ROR (*Reporting Odds Ratio*) delle segnalazioni utilizzando una tabella 2x2 come quella riportata in **Tabella 3**.

Tabella 3 Tabella per il calcolo del ROR.

	N. di casi con reazione avversa oggetto di analisi	N. di casi con tutte le altre reazioni
Farmaco oggetto di analisi	A	B
Tutti gli altri farmaci	C	D

Per facilitare la comprensione:

- A: fa riferimento al numero dei soggetti esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali è stata segnalata la reazione X (ipotizziamo che l'evento sia una insufficienza epatica).
- B: fa riferimento al numero dei soggetti esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali sono state segnalate altre reazioni diverse da X.
- C: fa riferimento al numero di soggetti esposti a farmaci diversi da quello oggetto di analisi per i quali è stata segnalata la reazione X.
- D: fa riferimento al numero di soggetti esposti a farmaci diversi da quello oggetto di analisi e per i quali sono state segnalate altre reazioni diverse da X.

Dato che nella maggioranza dei database i singoli soggetti possono avere più segnalazioni di reazioni avverse, non sempre ricondotte ad una diagnosi ben precisa, si dovrà porre molta attenzione a come queste numerosità vengono calcolate. Si potrebbero pertanto avere risultati fuorvianti se il ROR fosse applicato sulle singole segnalazioni così come sono senza una adeguata revisione. Ad esempio se un soggetto ha avuto insufficienza epatica ed anche un innalzamento di uno dei parametri di funzionalità epatica si dovrà stabilire se viene incluso nel conteggio per caso (quindi una volta) o per numero delle reazioni (quindi incluso 2 volte). Il conteggio dovrà essere condotto in modo omogeneo in tutti gli ambiti della tabella ovvero potrebbe essere necessario verificare che per diagnosi ben definiti e dotate ad esempio di un codice MedDRA ben definito non siano presenti nel data base solo i singoli segni e sintomi ma sia riportata la diagnosi complessiva finale.

Un supporto a queste decisioni può essere trovato nel documento EMA del 19 dicembre 2016, *Screening for adverse reactions in EudraVigilance* [7].

La formula da applicare è la seguente:

$$\text{ROR} = \frac{A/B}{C/D} = \frac{A \times D}{C \times B}$$

Se il risultato dovesse essere superiore a 1 potremmo trovarci in presenza di un segnale. In questo caso si dovrà verificare l'esistenza di significatività statistica calcolando il valore dell'Intervallo di Confidenza (IC) al 95% che non è altro che l'intervallo dei valori entro cui si stima che cada, con una probabilità del 95%, il valore vero della nostra osservazione. Per avere una ROR significativo l'estremo inferiore dell'IC deve essere maggiore di 1. Il ROR inoltre, per avere significato, deve avere la casella C diversa da zero.

PROPORTIONAL REPORTING RATIO (PRR)

Il *Proportional Reporting Ratio* (PRR) è un metodo statistico che viene utilizzato in alternativa al ROR e che si basa sulla stessa tabella 2x2 di cui sopra [8]. Il PRR consi-

dera la proporzione delle segnalazioni di un specifico evento (o gruppo di eventi) verso tutte le segnalazioni presenti in un certo database per il farmaco oggetto di analisi; il risultato viene diviso per la proporzione esistente tra le segnalazioni dello specifico evento (o gruppo di eventi) e tutti le altre segnalazioni presenti nel database.

$$\text{PRR} = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$$

Per facilitare la comprensione, se l'evento avverso diarrea viene segnalato 100 volte per il farmaco A che nel database raccoglie 1000 segnalazioni, il rapporto con cui viene segnalata la diarrea è pari a $100/1.000=0,1$. Supponendo che nello stesso database, su un totale di 50.000 eventi avversi riportati per gli altri farmaci, la diarrea sia presente 1.000 volte, il rapporto diventa $1000/50.000=0,02$. In questo caso il PRR è pari a $0,1/0,02=5$; la diarrea quindi è segnalata a carico del farmaco A 5 volte più frequentemente e questo costituisce un segnale. Un PRR maggiore di 1 quindi deve far pensare che un certo evento si associ più frequentemente ad un farmaco anche se segnalazioni duplicate o errori nelle segnalazioni possono invalidare questo dato e richiedano quindi ulteriori valutazioni. In genere si assume che vi sia un segnale per PRR superiore a 2 e con almeno 3 casi oppure con valori di PRR superiori ad 1 e l'IC95 che abbia il limite inferiore maggiore di 1.

QUALE DEI DUE METODI

Aziende con un database con qualche migliaio di eventi traggono sicuro beneficio dall'applicazione dei due metodi. QPPV che si trovassero ad avere un database con qualche decina di casi per prodotto o meno potrebbero essere facilitati da analisi "case by case". Un utile spunto potrebbe venire dalla lettura delle linee guida del PIPA [9] e dal confronto con gli RCP degli "originator".

Applicare il calcolo dell'ROR ad un database di segnalazioni spontanee offre un certo vantaggio sull'applicazione del PRR, tanto che in EVDAS (vedi oltre) sarà disponibile solo il calcolo del ROR.

EMA stessa giustifica la scelta con la seguente affermazione: "Il PRR, che è un calcolo molto semplice, è stato precedentemente implementato come metodo di rilevamento del segnale in EV. Tuttavia, il fatto che l'ROR sia un metodo ugualmente semplice, fornisca le stesse performance del PRR, ma costituisca anche la base di modelli statistici più complessi, lo rende la scelta migliore per il futuro sviluppo del sistema EV (electronic Reaction Monitoring Report o eRMR e EVDAS) in cui assumeranno sempre maggiore importanza metodi analitici flessibili per aggiustare per possibili confondenti e per esplorare modelli alternativi per la *Signal Detection*" [10-12].

Signal Validation (Validazione del Segnale)

La dimostrazione dell'esistenza di un rapporto di causa-effetto è l'obiettivo della *Signal Validation*.

Un segnale può essere considerato valido quando uno o più degli elementi di seguito considerati si rivelano fondati.

Una tabella riassuntiva può essere inserita nel sistema procedurale aziendale come quella riportata a titolo esemplificativo in **Tabella 4**.

Il modulo dovrà contenere altre sezioni che prendano in considerazione almeno gli aspetti suggeriti dalla citata *GVP module IX*, tra cui la frequenza dei casi o le variazioni della stessa, le variazioni di severità dell'esito come ad esempio un aumento dei casi fatali, i risultati delle ricerche di letteratura sulla molecola e sulla classe, etc. Nel caso in cui non si sia gli originatori della molecola il confronto con lo RCP/SmPC dell'azienda che ha originato la molecola o detiene il primato del mercato (e quindi di conseguenza il più ampio database di reazioni avverse) è quanto mai opportuno. Alla fine si otterrà un punteggio (ad es. la somma dei SI e dei NO) e si potrà stabilire a priori a che livello si possa considerare validato il segnale. Dato che non esiste uno standard comune su come costruire queste tabelle o griglie di valutazione la QPPV e il suo staff dovranno stabilire i valori per i quali definire il segnale validato.

Tabella 4 Esempio di parte del “Modulo per la validazione del segnale”.

		SI	NO
Rilevanza clinica	adeguato numero delle reazioni avverse		
	figura espositiva adeguata		
	associazione temporale presente		
	meccanismo di azione plausibile		
	presenza del dechallenge		
	presenza del rechallenge		
	spiegazioni alternative fattori di confondimento		
Gravità, severità ed esito	reazione non nota precedentemente		
	interazione farmaco/farmaco		
	limitata ad una popolazione speciale (pediatria, geriatria ecc.)		
	potenzialmente descritta nel RMP o in uno PSUR		

la tabella originale continua

Qualora permanessero dei dubbi, come nel caso di un segnale con punteggio tale da non essere considerato valido ma per il quale, sia per la tipologia del farmaco che dell'evento, vi sia qualche residuo dubbio, il segnale potrà essere inserito in un percorso che preveda ulteriori analisi o un periodo di osservazione fino a che non siano raccolte sufficienti prove per confermare o escludere la validità del segnale. Tale evento in alcuni data base viene corredato da un flag che renda immediatamente evidente ogni nuovo caso dello stesso tipo. Alcuni utilizzano la sigla KUR (*Keep Under Review*). Tutto il processo dovrebbe essere descritto in appositi moduli o verbali e nel caso di chiusura di un segnale dovrebbe essere predisposta una descrizione molto dettagliata delle ragioni per cui il segnale non è stato validato. In molti casi potrebbe essere opportuno il coinvolgimento di esperti esterni all'azienda anche per garantire l'indipendenza della valutazione dagli interessi aziendali.

Signal Analysis e Signal Prioritisation (Analisi e Importanza del Segnale)

Dare la giusta importanza ad un segnale (*prioritisation*) equivale a valutare, secondo la GVP module IX, diverse variabili come l'impatto di un certo evento avverso sul paziente in base a gravità e severità della manifestazione clinica, reversibilità dell'evento, capacità di prevenirne la comparsa, conseguenze dell'interruzione del trattamento sul controllo o sul progredire della patologia, presenza di alternative terapeutiche e impatto sulla salute pubblica. Quest'ultimo punto richiede un'ampia valutazione che includa anche aspetti di utilizzazione del farmaco nella popolazione generale e/o nelle popolazioni speciali (donne in gravidanza, bambini, anziani). Nel valutare l'importanza del segnale devono essere considerate anche situazioni che prevedano un ampio uso *off-label* o un uso improprio del farmaco in quanto potrebbero essere anche legate ad attività di promozione non in linea con quelle autorizzate.

Anche in questo caso ai fini procedurali potrebbe essere utile la costruzione di una “check list” di valutazione, con le domande appena discusse, sull'esempio di **Tabella 4**. La prioritizzazione del segnale potrebbe anche utilizzare alcuni modelli, come quello della MHRA (*Medicines Regulatory Agency & Healthcare products*) che si basa su un punteggio derivante dalla forza dell'associazione causale tra farmaco ed evento, le implicazioni di salute pubblica derivanti dalla commercializzazione del farmaco che per una industria devono anche includere la percezione del pubblico e degli operatori sanitari.

Standardised MedDRA Queries

Le *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) sono degli strumenti sviluppati con il supporto del *CIOMS Working Group* che facilitano il recupero e l'aggregazione di dati relativi alle reazioni avverse [13]. Esse consistono in aggregati (predeterminati e validati) di termini MedDRA riconducibili a eventi associati a particolari patologie farmaco-correlate e che prevedano un'ampia variabilità descrittiva. Infatti le SMQ contengono termini di più basso livello correlati a segni, sintomi, diagnosi, sindromi, riscontri oggettivi,

risultati di laboratorio, test diagnostici che permettono di ricondurre ad un termine ben preciso di una condizione medica non voluta e farmaco-indotta. Oltre 100 SMQ sono state sviluppate finora e sono in continua elaborazione delle nuove. Un esempio è riportato in **Tabella 5**.

Tabella 5 Parte della lista delle Standard MedDRA Queries in fase di sviluppo da parte del CIOMS Working Group for SMQs aggiornata all'1 marzo 2017.

Accidents and injuries	Generalised convulsive seizures following immunisation
Acute central respiratory depression	Glaucoma
Acute pancreatitis	Guillain-Barre syndrome
Acute renal failure	Haematopoietic cytopenias
Agranulocytosis	Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload
Anaphylactic reaction	Haemolytic disorders
Angioedema	Haemorrhages
Anticholinergic syndrome	Hearing and vestibular disorders
Arthritis	Hepatic disorders
Asthma/bronchospasm	Hostility/aggression
Biliary disorders	Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus
Breast neoplasms, malignant and unspecified	Hypersensitivity
Cardiac arrhythmias	Hypertension
Cardiac failure	Hypoglycaemia
Cardiomyopathy	Hyponatraemia/SIADH
Central nervous system vascular disorders	Hypotonic-hyporesponsive episode
Chronic Kidney disease	Interstitial lung disease
Conjunctival disorders	

Un esempio è dato dalla acidosi lattica che può presentare diversi segni e sintomi e può includere tutta una serie di termini medici di diversa gerarchia nel codice MedDRA. Infatti l'acidosi metabolica può presentare depressione della contrattilità miocardica, vasocostrizione arteriosa periferica e vasocostrizione a livello centrale, con depressione del sistema nervoso centrale accompagnata da cefalea, letargia, stupore e anche coma [14]. Un esempio di queste terminologie è in **Tabella 6**. L'applicazione della SMQ, aggregando reazioni in una unica diagnosi contribuisce a rafforzare il segnale.

Tabella 6 Acidosi lattica: terminologia MedDRA.

Terminologia ristretta	Terminologia allargata
Incremento acido lattico	Acidosi
Iperlattacidemia	Anomalia degli anioni
Acidosi lattica	Incremento degli anioni
	Bicarbonato serico anormale
	Decremento del bicarbonato serico
	Gas serici anormali
	PCO2 anormale
	PCO2 diminuita
	Coma acidotico
	Acidosi metabolica
	pH ematico anormale
	pH ematico diminuito
	Acido lattico urinario aumentato

Designated medical events

Alcuni eventi richiedono attenzione immediata; essi sono i Designated Medical Events.

Vengono definiti *Designated Medical Event* (DME) eventi avversi rari, di particolare gravità, con alta probabilità di essere farmaco-correlati e per i quali anche una singola segnalazione costituisce motivo di allarme. Ad esempio sindromi (quali la SJS e la TEN), anafilassi, insufficienza epatica, anemia aplastica, aritmie gravi (come la torsio-

ne di punta) meritano una attenzione immediata indipendentemente da considerazioni di tipo statistico. Tali segnali devono essere valutati, validati e se del caso inseriti in un processo che preveda azioni urgenti. Lo spirito della lista dei DME ha la finalità di far sì che nessuno di questi segnali venga trascurato in attesa di risultati statistici più determinanti. Una sezione della lista dei DME è riportata in **Tabella 7**. Questa lista, che al momento comprende un centinaio di reazioni codificate come MedDRA *Preferred Terms*, sono tipiche di molte classi terapeutiche e non sono particolarmente frequenti sia nella popolazione esposta a farmaci che nella popolazione generale. La lista è oggetto di aggiornamenti periodici [15].

Tabella 7 Parte iniziale della lista di Designated Medical Events.

PT name
Acute hepatic failure
Acute kidney injury
Agranulocytosis
Anaphylactic reaction
Anaphylactic shock
Anaphylactoid reaction
Anaphylactoid shock
Angioedema
Aplasia pure red cell
Aplastic anaemia
Autoimmune haemolytic anaemia
Autoimmune hepatitis
Autoimmune pancreatitis
Azotaemia
Blindness
Bone marrow failure

La ricerca delle segnalazioni duplicate (Addendum della GVP module VI)

Può accadere che la stessa segnalazione sia riportata più volte da fonti diverse.

Può accadere che in alcune situazioni la stessa segnalazione venga riportata da più aziende o da più medici segnalatori. Queste sono le segnalazioni duplicate. Non è un fenomeno trascurabile in quanto ad esempio la stessa segnalazione di letteratura può venire correttamente riportata nei tempi richiesti da più aziende che hanno analizzato un articolo di letteratura con un case report relativo ad una molecola inclusa nel loro listino e per la quale non sia possibile identificare la specialità medicinale a cui è attribuibile.

I casi duplicati pongono un problema importante nell'analisi del segnale in quanto amplificano il numero delle segnalazioni tanto che di recente è stata emanato un Addendum alla *GVP Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products* che presenta alcune modalità di gestione delle segnalazioni duplicate da parte di tutti gli aventi ruolo quindi segnalatori, *Market Authorisation Holder* (MAH) ed Autorità [16].

Le modalità operative di ricerca dei duplicati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state descritte in un precedente numero di questo giornale [17].

Signal Assessment (Valutazione del Segnale)

Una volta identificato il segnale è necessario condurre un'ulteriore valutazione decidendo se le informazioni raccolte fino a quel momento sono sufficienti per avere un quadro completo e quale azione regolatoria si renda necessaria.

Di solito la QPPV o lo staff dedicato alla *Signal Assessment* consultano anche altre funzioni aziendali e/o i dossier che derivano dallo sviluppo pre-clinico e clinico alla ricerca di dati a conferma o a confutazione del possibile rapporto di causa/effetto tra farmaco e reazione. Vengono anche analizzati case report di letteratura e consultati esperti sia della patologia avversa sia della patologia in trattamento per avere un supporto ulteriore. Esistono in Europa centri che si dedicano esplicitamente alla

elaborazione di criteri di diagnosi e valutazione di una singola patologia o di gruppi di patologie tra loro correlati. Un esempio è dato dal *RegiSCAR Project* che si occupa di raccogliere informazioni e fornire criteri diagnostici di un gruppo di patologie come SJS, TEN, DRESS ed altre [18]. Altri progetti sono attivi nell'ambito di varie patologie quali le neuriti ottiche, le aritmie potenzialmente fatali e altre ancora.

Ruolo di un comitato aziendale per la sicurezza del farmaco

Quando si tratta di prendere delle decisioni con interessi diversi e talvolta confliggenti le aziende si affidano a più persone riunite in comitato. Decisioni sulle azioni conseguenti alla messa in evidenza di segnali di rischio per un farmaco non correttamente o compiutamente descritti nel RCP/SmPC richiedono l'analisi da parte un comitato (che assume svariate denominazioni come ad es. *Safety Committee* o *Signal Detection Committee*, etc.).

Il Comitato di Safety è la sede aziendale dove viene valutato il risultato delle attività di *Signal Detection* e la QPPV viene supportata da vari esperti interni ed esperti esterni per prendere le decisioni aziendali più opportune. Il ruolo, la composizione e la frequenza di riunione di questo comitato dovrebbe essere riportato in una apposita SOP o comunque incluso nella SOP relativa al *Signal Management*.

Esperti esterni

Il processo di Signal Management deve essere descritto in uno o più report per tenere traccia delle decisioni e delle azioni intraprese.

Qualora la decisione sia controversa e le varie funzioni aziendali non sappiano come valutare un segnale valido, uno o più esperti esterni possono contribuire ad avere una più chiara visione di come procedere e se attivare azioni adatte a minimizzare il rischio incluso il ritiro del farmaco dal mercato.

Gli esperti esterni dovrebbero essere rappresentativi sia dell'ambito farmacologico-clinico sia della patologia oggetto di trattamento, in quanto il progredire di certe patologie genera situazioni cliniche che potrebbero essere scambiate per reazioni avverse da farmaco.

La QPPV deve mantenere traccia con adeguati documenti di tutto l'iter di *Signal Management*. Essi possono essere dei verbali delle riunioni oppure avere una struttura prevista da un'apposita procedura e diventare un Report di *Signal Management* che riassume tutti i passi di questo processo.

Recommendation for action (Azioni da intraprendere)

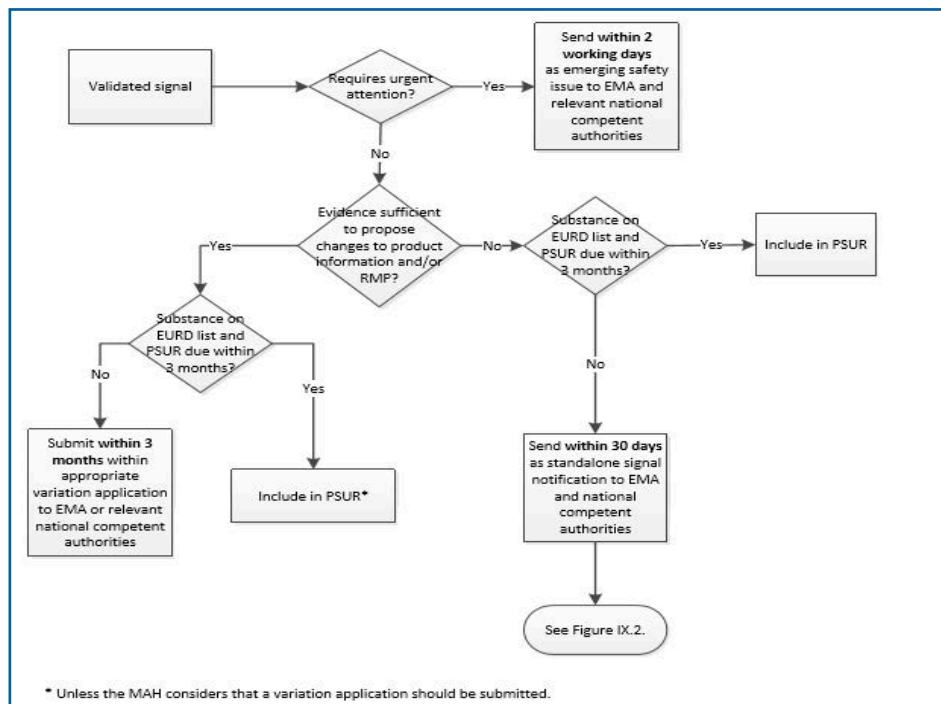
A questo punto si tratta di decidere se sono necessarie ulteriori azioni. È forse questo il momento più difficile del processo in quanto vi sono da una parte gli obblighi materiali e morali di proteggere il paziente, dall'altra il rischio di intraprendere azioni eccessive (es ritiro del prodotto dal commercio) quando altre misure potrebbero contenere adeguatamente il rischio (es esclusione di una coorte ben delimitata di soggetti che possono sviluppare la reazione avversa). In tutto il processo le azioni da intraprendere dovrebbero essere sempre tenute in considerazione anche nelle fasi iniziali proprio per evitare di dover affrontare il problema soltanto a questo punto del percorso di gestione del segnale. Sia l'Autorità Sanitaria che il MAH potrebbero trovarsi di fronte a situazioni tali da portare a interpretazioni differenti e non sempre scontate. Si pensi ad esempio alla situazione in cui il MAH si trova a fronteggiare una *class action*, quindi con una forte propensione a misure immediate e definitive di limitazione d'uso del farmaco, mentre dal punto di vista dell'Autorità Sanitaria la sospensione della commercializzazione di un farmaco non facilmente sostituibile o sostituibile con uno a più alto costo porterebbe a posizioni più conservative ed attendiste.

La QPPV deve essere affiancata in questa fase da varie funzioni aziendali di tipo regolatorio, medico ma anche produttivo/distributivo e di area commerciale e marketing. Il percorso e le decisioni devono essere tracciate e registrate. Si dovranno anche stabilire i tempi entro cui i vari dipartimenti/funzioni aziendali dovranno portare a termine gli incarichi assegnati.

Exchange of Information (scambio di informazioni con le Autorità)

Il MAH a questo punto ha la responsabilità di comunicare i segnali sottoposti a validazione e successiva valutazione e tutto ciò che rientra nella definizione *Emerging Safety Issue* (vedi GVP module VI e IX) [19] alle Autorità Sanitarie. La procedura indicata dall'EMA è illustrata in **Figura 1**. Il diagramma segue con la **Figura 2**.

Figura 1 Procedura di notifica dei segnali validati da parte del MAH all'Autorità [20].



Potrebbero essere richieste informazioni supplementive

Tra le informazioni supplementive che l'Autorità Sanitaria di solito richiede al MAH vi possono essere:

- revisione periodica del segnale con particolare riguardo alle varie indicazioni e ai sottogruppi di pazienti;
- attività di minimizzazione del rischio come materiali educazionali per medici e pazienti;
- aggiornamento degli stampati e del *Dear HealthCare Professional Communication*;
- realizzazione di *Post-Authorization Safety Study* (PASS) come previsto dalla GVP Module VIII [21].

Emerging Safety Issues

Gli Emerging Safety Issues sono segnali che emergono anche al di fuori del processo di Signal Management ma che per loro natura possono avere un impatto importante sulla salute pubblica.

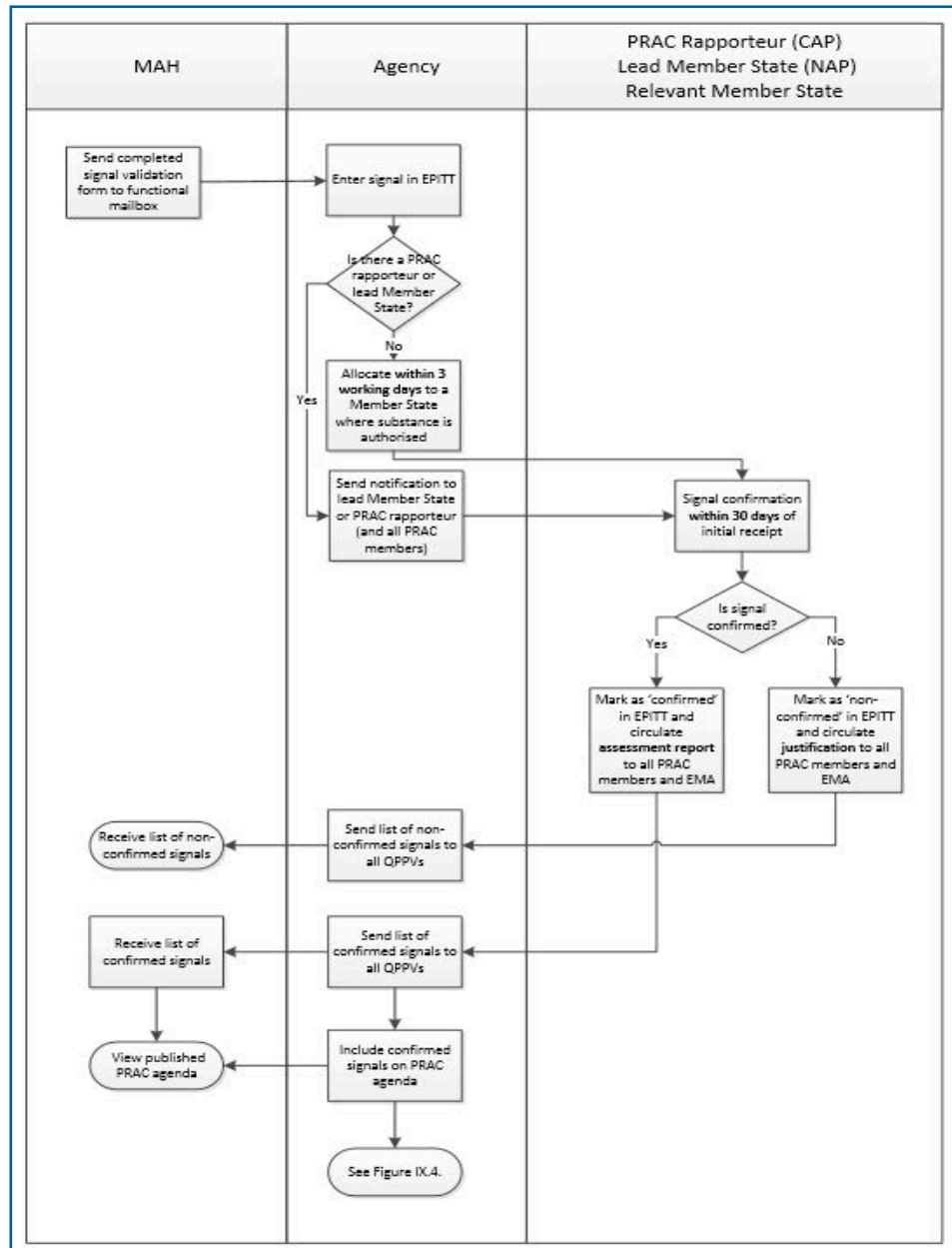
Con *Emerging Safety Issues* si intendono segnali che possono anche non derivare dall'analisi dei casi di reazioni avverse da segnalazione spontanea ma possono includere ad esempio riscontri provenienti da studi osservazionali, studi clinici non ancora completati, segnali di teratogenicità da farmaco o di altro pericolo per la salute pubblica derivanti da case report di letteratura, dall'uso off-label o da territori extra-europei [19]. Questi segnali vanno comunicati alle Agenzie Nazionali o all'EMA via email (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu) con la massima velocità. La comunicazione dovrebbe essere corredata dalla descrizione del fenomeno avverso e delle azioni proposte.

European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool - EPITT

L'*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) è un sistema *web based* dell'EMA per tracciare e monitorare la sicurezza dei medicinali indipendente dal tipo di autorizzazione che ne permette la commercializzazione [22]. EPITT monitora sia segnali derivanti da attività di *Signal Detection* discussi a livello del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), che derivanti dalla revisione/valutazione de-

gli PSUR e dalle attività di *Risk Management*. EPITT viene aggiornato da un *EPITT Business Team*. I segnali che siano stati validati dall'EMA o dagli Stati Membri vengono inseriti in EPITT dall'EMA stessa per facilitare lo scambio e la comunicazione di fatti importanti con tutte le Agenzie (**Figura 2**). Segnali non validati non possono essere inseriti in EPITT.

Figura 2 Diagramma di flusso dei segnali validati inviati dai MAH alle Autorità [20].



Il processo aziendale di gestione delle variazioni che ne consegue in genere è gestito dalla funzione aziendale regolatoria e dalla farmacovigilanza. Infatti, nelle aziende, è la Direzione Affari Regolatori che solitamente si interfaccia con le Autorità Sanitarie per le variazioni degli RCP/SmPC e per le successive azioni di comunicazione. Una di queste azioni è quella relativa alla modalità di preparazione e di invio delle *Dear Healthcare Professionals Communications* (DHCP) che sono una parte importante, di più frequente attuazione e a volte conclusiva del processo di *Signal Management*.

Eudravigilance e la ricerca dei segnali

Eudravigilance è il sistema europeo di gestione e analisi delle segnalazioni di reazioni avverse che si applica a tutti i medicinali approvati nelle EEA (*European Economic Area*). Attivo dal 2001 è guidato e gestito dall'EMA. Eudravigilance permette:

- lo scambio per via elettronica degli ICSR (*individual case safety reports*) tra EMA, le Autorità Nazionali, i MAH e gli sponsor dei trial clinici nella EEA;
 - l'identificazione precoce dei possibili segnali (*signal detection*);
 - il miglioramento delle informazioni per un sicuro impiego del farmaco nell'uomo.
- Tutti i MAH e gli sponsor di ricerche cliniche operanti nella EEA sono obbligati a riportare le segnalazioni in EV. [23] Eudravigilance include funzionalità che permettono di interrogare il sistema sia per tracciare le segnalazioni che per ottenere dati di sicurezza aggregati. [24]

European database of suspected adverse drug reaction reports (Adrreports.eu)

Lo *European database of suspected adverse drug reaction reports* - Aadrreports.eu è un portale che permette di visualizzare i dati presenti in Eudravigilance e condurre ricerche su sospette reazioni avverse per i medicinali autorizzati nel territorio europeo (EEA) [25]. È stato creato dall'EMA nel 2012 per offrire un accesso pubblico alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati gravi dei farmaci. Le segnalazioni raccolte a livello nazionale vengono trasmesse a Eudravigilance per via elettronica dalle agenzie regolatorie dei vari stati membri (come ad es. l'AIFA per l'Italia) e dalle società farmaceutiche che sono titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali. Gli utenti siano essi aziende farmaceutiche che il pubblico possono visualizzare i dati sia ricercando il principio attivo che la specialità medicinale.



Figura 3 Schermata di Aadrreports per amoxicillina.

Il portale inizialmente dedicato solo ai prodotti registrati con procedura centralizzata si sta allargando anche ad altri prodotti purché commercializzati in Europa.

Il sito web è stato creato per garantire la conformità alla Policy di accesso a EudraVigilance, che a sua volta è stata elaborata allo scopo di migliorare la salute pubblica attraverso un sostegno al monitoraggio della sicurezza dei medicinali e di accrescere la trasparenza nei confronti delle parti interessate, compreso il grande pubblico. Un esempio di risposta di questo portale è riportato in **Figura 3** relativamente alla molecola amoxicillina. I dati possono essere ulteriormente esplosi. Il sito è reperibile allo URL <http://www.adrreports.eu/en/index.html>.

EVDAS

Se EudraVigilance è il sistema elettronico europeo per il reporting dei casi di segnalazione di reazioni avverse, EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*) è lo strumento che supporta l'analisi dei dati raccolti con una particolare attenzione alla *Signal Detection*. EVDAS fonda la sua funzionalità analizzando il database delle segnalazioni con tecniche di disproporzionalità (principalmente ROR) e generando come risultati tangibili i *line listing* di casi, l'*electronic Reaction Monitoring Reports* (eRMR) e l'accesso ai singoli casi (*report forms*).

I MAH si stanno iscrivendo ad EVDAS attraverso una modalità scaglionata nei mesi da giugno a ottobre 2017 con le modalità presenti nel sito dell'EMA [25]. Gli utenti registrati riceveranno le chiavi di accesso attraverso una comunicazione di EMA.

EVDAS entrerà in funzione in modo graduale con un periodo pilota che vedrà coinvolti solo i MAH di farmaci sotto monitoraggio addizionale [26]. Questi dovranno iniziare a monitorare EVDAS a partire dal 22 novembre 2017, ma è stato previsto un "periodo di grazia" per permettere la familiarizzazione con il sistema per cui l'obbligo effettivo partirà il 22 febbraio 2018.

Tutti gli altri MAH, quando avranno accesso a EVDAS, potranno integrare i dati di *Signal Detection* propri con quelli provenienti da Eudravigilance ma senza l'obbligo di monitoraggio sistematico.

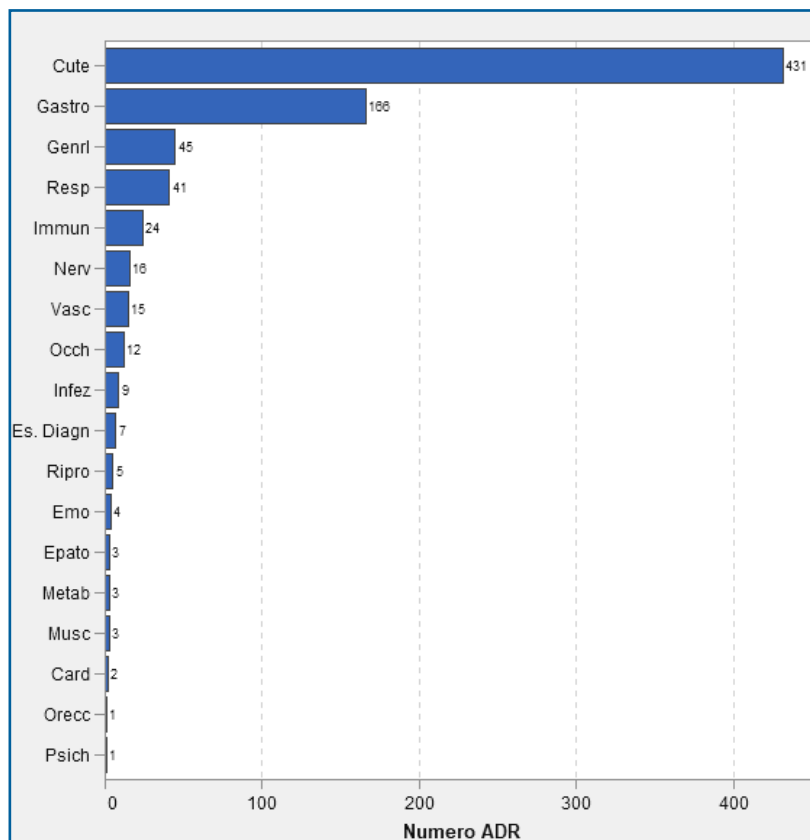
Alla fine del primo anno di utilizzo di EVDAS, EMA farà partire la fase successiva apportando eventuali modifiche se risultassero necessarie. EMA ha già iniziato un programma di *e-learning* disponibile al sito *Eudravigilance training and support* [27].

Segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF - sistema RAM

Anche l'AIFA ha reso disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il database per la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR. Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale [28].

La ricerca può essere effettuata per nome commerciale del medicinale indicato come sospetto nella segnalazione, per nome del principio attivo o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione (in questo modo il sistema sommerà tutte le segnalazioni relative a medicinali contenenti quel o quei principi attivi). I risultati della ricerca sono visualizzati secondo vari livelli di aggregazione. Il totale delle reazioni avverse può essere uguale o maggior al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più reazioni avverse. Un esempio è riportato in **Figura 4**.

Figura 4 Esempio di schermata del RAM per amoxicillina e la suddivisione in SOC delle ADR segnalate, reperibile all'indirizzo https://bi.aifa.gov.it/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer_guest.jsp?reportName=FVG_IntroO_report&reportPath=/Shared+Data/BI+FARMACOVIGILANZA/Public/Report/&appSwitcherDisabled=true



Conclusioni

Il presente articolo esamina il processo di ricerca e gestione dei segnali da parte di una azienda farmaceutica e alcune delle modalità con cui questo processo può essere portato a compimento da parte di una QPPV e del suo staff di Farmacovigilanza. La situazione attuale subirà con l'entrata in funzione di EVDAS delle importanti variazioni al processo sia dal punto di vista aziendale che delle Autorità Sanitarie. Per le aziende EVDAS indurrà una profonda revisione delle modalità di *Signal Detection* e delle *Standard Operating Procedures* attualmente utilizzate. Per consolidare il processo di Signal Detection, utilizzando EVDAS, si dovrà probabilmente attendere i primi mesi del 2019 anche se ad oggi, ad esclusione delle industrie con farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, la gran parte delle aziende avrà un ruolo prevalentemente passivo e di familiarizzazione con il sistema.

Bibliografia

- [1] Marcum, J. I. (1947). "A Statistical Theory of Target Detection by Pulsed Radar". *The Research Memorandum*, disponibile al sito http://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM753.html Ultimo accesso 04 giugno 2017.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal Management. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf Ultimo accesso il 14 giugno 2017.
- [3] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) WG VIII, Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (2010).
- [4] Inclusion/exclusion criteria for the 'Important medical events' list, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf Ultimo accesso 10/08/2017.
- [5] F. Z. Wisniewski, Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT, *Drug Saf.* 2016; 39: 469-490.
- [6] M. Szumilas, Explaining Odds Ratio, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 19:3, August 2010.
- [7] Screening for adverse reactions in EudraVigilance, 19 December 2016 EMA/849944/2016, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf Ultimo accesso 02 luglio 2017.
- [8] Hauben M. Early postmarketing drug safety surveillance: data mining points to consider. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1625-30.
- [9] PIPA Guidelines for Signal Management for Small and Medium Sized Pharmaceutical Companies, disponibile al sito http://www.pipaonline.org/write/mediamanager/members%20area/pharmacovigilance/signal%20detection/pipa_uk_guidelines_signal_management_may_2012.pdf Ultimo accesso 10/08/2017.
- [10] K. J. Rothman, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, Volume 13, Issue 8, August 2004; 519-523.

- [11] Candore G. et al. Comparison of Statistical Signal Detection Methods Within and Across Spontaneous Reporting Databases, *Drug Safety*, June 2015, Volume 38, Issue 6, 577-587.
- [12] Screening for adverse reactions in EudraVigilance, 19 December 2016, EMA/849944/2016 Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf
- [13] Standardized MEDdra queries, disponibile al sito https://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/list_of_smq_topics_for_websi-te_march_2017_0.pdf Ultimo accesso 17 luglio 2017.
- [14] Braunwald E et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition, 2001 pp 285-9
- [15] Designated Medical Events, 17 agosto 2016, disponibile al sito http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:QdKmuNCivYsJ:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212079.xls+&cd=1&hl=it&ct=cInk&gl=it Ultimo accesso 17 luglio 2017.
- [16] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232765.pdf Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [17] D'Onofrio S., Magni E. Il problema dei duplicati di letteratura da RNF, *GIFF* 2017;9(2):64-71, disponibile al sito http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2017_2_64_71.pdf Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [18] The Regiscar Project, disponibile al sito <http://www.regiscar.org/Project.html> Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [19] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 2), disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [20] Draft guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management (Rev. 1), disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211720.pdf Ultimo accesso 29 agosto 2017.
- [21] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module VIII. Post-Authorisation safety studies. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf Ultimo accesso il 24 luglio 2017.
- [22] Questions & answers on signal management, 23 August 2016 EMA/261758/2013 Rev 2- Corr 2* Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf ultimo accesso 13 agosto 2017.
- [23] EMA, Eudravigilance, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5 Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [24] EMA, Screening for adverse reactions in EudraVigilance 19 December 2016, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf Ultimo accesso 24 luglio 2017
- [25] EMA, European Data Base of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, disponibile al sito <http://www.adrreports.eu/en/index.html> Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [26] EMA List of Drugs under additional monitoring, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp Ultimo accesso 02 luglio 2017.
- [27] EUDRAVIGILANCE EVDAS training and support, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000162.jsp&mid=WC0b01ac0580a1a1fb Ultimo accesso 13 agosto 2017.
- [28] Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM), disponibile al sito <http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale>.