



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

IL PROBLEMA DEI DUPLICATI DI LETTERATURA DA RNF

The issue of literature duplicates from Italian Pharmacovigilance Network

Silvia D'Onofrio, Enrico Magni¹

Progetto di stage svolto presso ¹ASGENIA Srl, Via dell'Oca 27, 00186 Roma

Parole chiave

Literature duplicates
Pharmacovigilance network
Scientific literature

Abstract

Background As expected from GVP 6, Pharmaceutical Companies are required to monitor the scientific literature systematically in order to identify new drug safety signals. They must identify and register ICSR from spontaneous reports or post-authorization non-interventional studies. If more medicines are mentioned in the publication, only those that are identified by the author of the publication and who have at least a possible causal relationship with the suspect adverse reaction should be taken into account. Pharmaceutical companies must monitor all active substances for which they hold a marketing authorization in the EU market. The articles must not be considered for the creation of an ICSR if the suspect drug is not a medicinal product of their membership. In the absence of a specified product, Companies must realize ICSR considering active substances of their relevance.

Objective All Marketing Authorization Holders are required to enter all reports of suspect adverse reactions related to Italian cases published in the literature and not covered by the monitoring service of literature by the EMA provided for by Article 27 of Regulation (EC) No. 726/2004 in the National Pharmacovigilance network. Since December 2015, all cases made are visible for all. Therefore, the problem of identifying duplicates occurred, for service companies as ASGENIA because the interpretation that is often given to a scientific article appears to be different between the various owners to the Marketing Authorization Holders. In recent months, my daily task has been to perform search of literature duplicates in order to identify critical points of this job and resolve them.

Results Every day in ASGENIA we made research of duplicate for individual Pharmaceutical Companies on the database "Safety drugs". The purpose is to identify the literature cases, which have been already processed and then transmitted to Pharmaceutical Companies. First of all, the references of the source numbers are compared to assess possible duplicates of each other and then on each card a double investigation in the database is made. The first for title of the scientific article and the second for first author, in order to avoid errors due to incorrect transcription of references. Possible duplicates are analyzed one by one, considering the equality of references, patient data, drug and adverse reactions.

Conclusions It is sometimes complicated for companies as ASGENIA do research of duplicates. In fact cards duplicate between them have often adverse reactions encoded differently or drugs that are sometimes considered suspect and other concomitant. Therefore, the search may not be easy, which is why it always requires a comparison between two operators. In order to avoid many duplicates, Pharmaceutical Companies should not re-enter the same cases made from other companies in the network, but AIFA imposes this system. If Pharmaceuticals Companies take a literature case from the Pharmacovigilance network and process it, what is the meaning of reinsert later the same case, in their own name in RNF?

Introduzione

La farmacovigilanza rappresenta quell'insieme di attività, volte ad identificare, caratterizzare o quantificare il livello di rischio per ogni singolo medicinale, con lo scopo di assicurare che il profilo rischio beneficio di un farmaco sia sempre a favore del beneficio. Negli ultimi anni la legislazione Europea ha subito alcuni cambiamenti in termini di farmacovigilanza, i quali hanno portato alla nascita di due importanti decreti:

- Regolamento UE 1235/2010: modifica il Regolamento CE n. 726/2004 che istituisce procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali ed istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (EMA).
- Direttiva 2010/84/UE: modifica la Dir. 2001/83/CE sul codice comunitario dei medicinali umani (attuato in Italia con il decreto legge 219/06).

Lo scopo della nuova normativa è quello di implementare la salute pubblica, ridurre per quanto possibile le reazioni avverse da farmaci (ADR) e migliorarne l'utilizzo. Inoltre con la nuova legislazione, vengono chiariti i ruoli e le responsabilità dei detentori all'autorizzazione in commercio, assicurando così un forte e rapido sistema decisionale ed implementando inoltre l'informazione pubblica [1].

I detentori di autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder*, MAH), secondo quanto previsto dalla nuova normativa di farmacovigilanza, hanno differenti responsabilità alle quali assolvere e, tra queste, quella di riuscire a realizzare un sistema di farmacovigilanza equivalente a quello detenuto dall'AIFA. Le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) sono delle linee guida che aiutano ad attuare i requisiti legali della nuova legislazione sulla farmacovigilanza. In particolare, la GVP 6 risponde ai requisiti legali del titolo IX della direttiva 2001/83/CE e del capitolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004, applicabili alle autorità competenti degli Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e all'Agenzia dei medicinali per quanto riguarda la raccolta, la gestione dei dati e la segnalazione di sospette reazioni avverse [2]. I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza gli *Individual Case Safety Report* (ICSR), ossia i casi realizzati a partire da segnalazioni spontanee di ADR. Tuttavia, la segnalazione spontanea non è l'unico metodo di valutazione del rischio di un medicinale. Un'altra fonte significativa di informazione è rappresentata dallo screening della letteratura scientifica. I MAH sono tenuti ad effettuare una revisione sistematica della letteratura medica, non meno frequentemente di una volta alla settimana. Le segnalazioni di sospette ADR dalla letteratura scientifica e medica, compresi gli abstract relativi a meeting e progetti di manoscritti, devono essere rivisti e valutati dai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio per identificare e registrare ICSR provenienti da segnalazioni spontanee o da studi non interventistici post-autorizzazione. Se nella pubblicazione vengono menzionati diversi medicinali, solo quelli identificati dall'autore della pubblicazione come aventi almeno una possibile relazione causale con la sospetta ADR devono essere considerati per la creazione di un caso. Le aziende farmaceutiche devono monitorare tutte le sostanze attive per le quali dispongono di un'autorizzazione di immissione in commercio sul mercato dell'UE. Gli articoli non devono essere considerati per creare un ICSR se il farmaco sospetto non è un medicinale di loro appartenenza. In mancanza di un farmaco identificato, le aziende devono realizzare ICSR considerando le sostanze attive a meno che non siano presenti ragioni di esclusione:

- per gli ICSR individuati nella letteratura scientifica e medica che hanno origine in un paese in cui un'azienda detiene un'autorizzazione all'immissione in commercio ma non ha mai commercializzato il medicinale;
- per ICSR di letteratura che provengono da un'analisi di un database di un'autorità competente all'interno dell'UE. I requisiti di segnalazione rimangono per quei ICSR, basati sull'analisi di un database di autorità competente ma al di fuori dell'UE;
- per articoli di letteratura che presentano analisi dei dati da banche dati pubblicamente disponibili o che riassumono i risultati degli studi post-autorizzazione.

Un ICSR può essere creato solo se sono disponibili almeno le seguenti informazioni:

- identificazione del paziente: iniziali e/o data di nascita e/o età e/o sesso,
- identificazione di una fonte,
- Identificazione ADR,
- identificazione del farmaco sospetto.

Come previsto dal regolamento (CE) n. 726/2004, a partire dal 1° settembre 2015 l'EMA svolge un monitoraggio sistematico della letteratura medica selezionata, per segnalazioni di sospette reazioni avverse contenenti determinate sostanze attive. È inoltre previsto che l'EMA si impegni a registrare i singoli casi nel database Eudravigilance nel formato elettronico previsto per la segnalazione di reazioni avverse. Pertanto, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio non sono tenuti ad inserire nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le sospette reazioni avverse relative ai casi italiani menzionati nell'elenco della letteratura medica controllata dall'EMA [3]. Come previsto dalla GVP 6, le aziende farmaceutiche sono tenute ad inserire gli ICSR derivanti dalla screening della letteratura scientifica in RNF. Da dicembre 2015 i casi inseriti in rete sono visibili per tutti. Pertanto è insorto il problema dell'identificazione di duplicati che aggrava molto il lavoro di società di servizi come ASGENIA. La maggior parte delle volte infatti questo compito non risulta essere semplice perché l'interpretazione che viene data ad un articolo scientifico può essere diversa tra i vari titolari di autorizzazione all'immissione in commercio.

Scopo del presente lavoro era di eseguire ricerche giornaliere per i duplicati di letteratura in modo da identificare le criticità del lavoro e trovare un metodo di attuazione sempre più veloce ed efficace.

Metodi

Giornalmente in ASGENIA viene effettuata una ricerca dei duplicati di letteratura per ogni singola azienda cliente, facendo uso del database aziendale "Safety drugs". La finalità di questa attività è di identificare i casi di letteratura che sono stati già processati e trasmessi alle aziende farmaceutiche. Si inizia con la creazione di un file Excel comprensivo di tutti i casi di letteratura scaricati dalla rete al giorno 0. Una volta che si hanno a disposizione le schede, la prima cosa che si fa è compararne le referenze, in modo tale da individuare subito quelle duplicate nello stesso giorno. In secondo luogo, si identificano le aziende farmaceutiche che hanno inserito il caso in rete e quelle alle quali il caso deve essere inviato. Poi per ogni singola scheda si realizzano ben due ricerche in database, la prima utilizzando una parola chiave presente nel titolo dell'articolo scientifico, e la seconda utilizzando il cognome del primo autore dell'articolo. Una singola ricerca infatti potrebbe essere fallace a causa del fatto che molto spesso le referenze dell'articolo scientifico vengono trascritte indistintamente in italiano o in inglese, e che potrebbero essere presenti errori nella trascrizione.

Il procedimento completo poi viene svolto in database; dopo aver effettuato l'accesso si entra in una sezione specifica "Case process" e poi in un'altra "Case data entry".

Figura 1
Schermata del software per la ricerca di duplicati.

Si effettua un click sul tasto import ed allora appare una pagina con una sezione della “*primary source*” ossia “*country*”. Nel campo *country* va inserito “Italia” in modo tale da dare il comando al database di individuare tutti i casi di letteratura italiani. Nella sezione “*literature reference*” vanno inserite invece, tra due percentuali (che danno il comando al database di cercare tutti gli articoli che hanno incluse quelle parole) una parola chiave del titolo dell’articolo scientifico e poi in secondo luogo il cognome del primo autore (**Figura 1**). Il database in tal modo identifica tutti i possibili duplicati, i quali devono essere poi interpretati singolarmente da due operatori. Questo compito può risultare complicato a causa del fatto che i casi inseriti in rete sono frutto dell’interpretazione di un articolo da parte di un’azienda e quindi potrebbero essere realizzati in modo differente. In ogni caso la procedura da eseguire è standard e prevede la comparazione delle referenze dell’articolo, dei dati del paziente, dei farmaci sospetti ed infine delle ADR. Due duplicati non hanno sempre gli stessi farmaci codificati; è possibile trovarne di più o di meno, ed è possibile trovare in un duplicato farmaci codificati come sospetti e nell’altro gli stessi farmaci codificati invece come concomitanti. La stessa cosa può succedere con le ADR.

Esempio 1: Analizziamo due schede considerate duplicate. Queste hanno identiche referenze e lo stesso paziente (identificato tramite sesso ed età). In una le reazioni avverse codificate sono: ipotensione, ipossiemia ed overdose da farmaci; nell’altra invece sono ipotensione ed overdose da farmaci. Inoltre nella prima scheda viene codificato come sospetto solo un farmaco, mentre nella seconda ne vengono codificati due.

Esempio 2: Molti duplicati hanno differenti codifiche della gravità dell’evento avverso. Infatti, accade che alcune aziende dopo la lettura dell’articolo scientifico, attribuiscono ad esempio la morte del paziente all’evento avverso ed altre no. Dunque in alcuni duplicati la serietà potrebbe essere “ospedalizzazione prolungata” e in altri “morte”. Non tutti i casi però devono essere interpretati con flessibilità, alcuni infatti sono realizzati su sistemi di report spontanei di dati che non sono soggetti a alcun tipo di interpretazione; ciò significa che per essere considerati duplicati con un’altra scheda devono avere gli stessi farmaci e le stesse reazioni avverse codificate.

Accade anche spesso che alcuni casi di letteratura vengano inseriti in rete con degli errori, i quali seppur facilmente identificabili, possono portare ad escludere due schede come duplicate pur essendo tali. Spesso ci sono errori di discriminazione di genere ed in questi casi le schede vengono ugualmente processate e trasmesse alle aziende clienti, ma gli errori vengono comunicati via e-mail.

Può succedere inoltre che, dalla ricerca dei duplicati, emerga che una scheda sia duplicata di più schede. Se i casi trovati sono identici, allora si considera duplicata con la scheda precedente in ordine cronologico ma ci sono casi particolari per i quali non si applica questa procedura.

Esempio 3: In una scheda viene codificata come ADR rash cutaneo, in un’altra scheda identica alla prima viene codificato come evento avverso il prurito. Questi due casi così come realizzati non possono essere considerati duplicati. È possibile però trovare un’altra scheda identica alle prime due e che abbia entrambe le reazioni avverse precedenti codificate, ossia rash e prurito. In questo caso, quest’ultima scheda può essere considerata duplicata con le due schede sopra descritte.

Dopo l’identificazione dei duplicati, si realizzano degli estratti dei file Excel per ogni singola azienda cliente nei quali sono presenti solo i casi di letteratura scaricati dalla rete nello stesso giorno della ricerca. Viene creata una colonna nella quale vengono trascritti tutti i numeri delle schede duplicate relative ai casi di letteratura con accanto il day 0 (ossia il giorno nel quale i file sono stati scaricati dalla rete).

Infine quando tutti i casi vengono processati e trasmessi, vengono inviate email con commenti e gli estratti di letteratura alle varie aziende clienti.

Risultati

Si riporta di seguito l’esempio di un articolo scientifico che ha generato differenti ICSR e dunque è stato oggetto di numerose ricerche di duplicati di letteratura.

Questo articolo descrive i casi di tre donne in gravidanza (3 casi), le quali hanno ricevuto un trapianto renale a causa di nefrite lupica. Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia che colpisce prevalentemente le donne in età fertile senza alcuna influenza sulla fertilità. I clinici hanno spesso affrontato tutti i problemi che si verificano durante la gravidanza in SLE. Infatti, l'incidenza di aborti spontanei, la morte perinatale e la prematurità nei pazienti con SLE e in particolare in quelli con nefrite lupica (LN) sono più elevati di quelli previsti in donne in gravidanza sane.

“In May 1998, a 28-year-old nulliparous patient, with end-stage kidney disease secondary to LN received a living-related kidney transplant from her mother after three years of haemodialysis. Immunosuppression consisted of prednisone, cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF). Graft function was excellent with serum creatinine between 1.1 and 1.3 mg/dl and normal urine analysis. She was hypertensive, which was in good pharmacological control with ACE-inhibitors. During the follow-up, she never experienced acute rejection episodes or SLE flares. Antinuclear antibodies (ANA) were positive at low titers, complement fractions, anti DNA, anti Ro, anti La and aPL were constantly negative. When the patient declared her intention to become pregnant MMF was switched to azathioprine and ACE-inhibitor to alpha methyl dopa. She continued the usual dose of prednisone, 5 mg/day, without further changes. The patient conceived in April 2002, four years after renal transplant. Aspirin was added to the immunosuppressive and anti-hypertensive therapy at conception. During the third trimester of pregnancy she developed pre-eclampsia with rising blood pressure, edema, 10 g/day proteinuria and increase in serum creatinine up to 2.2 mg/dl. A Caesarean section was performed at week 34. She delivered a 1730 g healthy newborn female who required assistance in breathing for two weeks. Within a few months after delivery, the clinical situation of the patient returned to basal. Between 2006 and 2008 the patient experienced three miscarriages between four and 12 weeks of gestation. In December 2008 she was again pregnant and aspirin was added to the therapy within the first trimester of pregnancy. Uterine artery doppler failed to reveal any uterine artery notch. Pre-eclampsia developed at the end of the third trimester of pregnancy associated with an increase in serum creatinine up to 2.1 mg/dl, nephrotic range proteinuria and worsened hypertension. The pregnancy was terminated on the 38th week with a caesarean section. The patient gave birth to a 2200 g healthy baby girl. During the post partum pre-eclampsia symptoms receded and MMF was substituted with azathioprine in her immunosuppressive regimen. The patient was last seen in September 2014, four years after the second delivery and 16 years after renal transplantation; her serum creatinine was around 1.3-1.5 mg/dl, and proteinuria was absent. She continued immunosuppressive therapy with steroids, cyclosporine and MMF and ACE inhibitors” [4].

Per il caso numero uno sono stati realizzati diversi ICSR. Come possiamo vedere infatti, la donna in questione ha avuto due gravidanze e tre aborti, così ha sviluppato diversi eventi avversi nel corso della sua vita. Possiamo analizzare alcune schede create per il caso in questione (**Figura 2 e 3**).

In questo caso le aziende farmaceutiche riportano solo il sesso del paziente, senza specificarne l'età (anche se è presente nell'articolo). Inoltre codificano le stesse reazioni avverse, con la differenza però che la seconda azienda compila brevemente anche il campo della descrizione degli eventi avversi.

Di seguito viene riportata la parte della scheda riguardante i farmaci sospetti per la società 1, che risultano essere identici a quelli della società 2 (**Figura 4**). Entrambe le aziende farmaceutiche hanno codificato alcuni esami di laboratorio eseguiti dal paziente, come mostrato nelle **Figure 5 e 6**. Pertanto, le reazioni avverse, i farmaci e i test ematici codificati (in particolare lo stesso valore della creatinina nel sangue: 2,1 mg/dL), confermano che le due schede sono duplicate tra loro e che questo ICSR è correlato alla parte del testo sottolineato nell'articolo sopra citato.

A proposito di questo caso sono stati creati molti ICSR e alcuni di essi hanno come paziente il bambino nato prematuro invece che la madre. In questi casi particolari, si è fatto riferimento alla somministrazione di farmaci per via trans-placentale. Le

COMPANY 1

Figura 2
Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati gli eventi (evidenziati dal rettangolo giallo).

Iniziali			
Nome:	Cognome:	Sesso: F	Età:
Data di nascita:			
Peso (kg):		Altezza (cm):	
Data Insorgenza Reazione:		Attribuzione d'ufficio:	
Stato di gravidanza:			
Età' Gestazionale al momento della reazione:			
Soggetto a Rischio/Operatore Servizio Essenziale:			
Origine Etnica:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
DATI DEL GENITORE			
Iniziali Genitore:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
REAZIONE AVVERSA			
Reazioni avverse:			
10036485 Pre-eclampsia			
10036590 Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi			
10073513 Esposizione a farmaci in corso di gravidanza			
Descrizione delle reazioni e diagnosi:			
Gravità della reazione: GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE			
Esito: NON DISPONIBILE			

COMPANY 2

Figura 3
Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati gli eventi (evidenziati dal rettangolo giallo).

Iniziali			
Nome:	Cognome:	Sesso: F	Età:
Data di nascita:			
Peso (kg):		Altezza (cm):	
Data Insorgenza Reazione:		Attribuzione d'ufficio:	
Stato di gravidanza:			
Età' Gestazionale al momento della reazione:			
Soggetto a Rischio/Operatore Servizio Essenziale:			
Origine Etnica:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
DATI DEL GENITORE			
Iniziali Genitore:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
REAZIONE AVVERSA			
Reazioni avverse:			
10036485 Pre-eclampsia			
10036590 Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi			
10073513 Esposizione a farmaci in corso di gravidanza			
Descrizione delle reazioni e diagnosi: On an unspecified date the patient developed Pre-eclampsia, [...] experienced drug exposure during pregnancy, extreme immaturity, 2,000-2,499 grams			

COMPANY 1/COMPANY 2

Figura 4

Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati i farmaci sospetti (evidenziati dal rettangolo giallo).

SM/PA SOSPETTI	
Principio attivo	PREDNISONE
Il farmaco è stato utilizzato nell'ambito di:	
Reazione prevista nel foglio illustrativo:	
Miglioramento dopo la sospensione del farmaco:	
Relazione tra farmaco e reazione:	
Il farmaco è stato sospeso:	
Forma Farmaceutica:	
Dosaggio:	5 MELLIGRAMM
Frequenza:	QUOTIDIANA
Via di somministrazione:	
Via di somministrazione(Genitore):	
Le reazioni avverse sono il risultato di:	
Durata della terapia: dal al	
Attribuzione d'ufficio: NO	
Periodo:	
Ripresa del farmaco:	
Motivazione:	
Indicazioni per cui il farmaco è stato usato: 10054950 Terapia con farmaco immunosoppressivo	

COMPANY 1

Figura 5

Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati gli esami di laboratorio eseguiti e gli esiti (evidenziati dal rettangolo giallo).

1) Esame: Creatinina ematica	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Blood creatine 1.5 Mg milligram(s)
2) Esame: Creatinina ematica	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Blood creatine 2.1 Mg milligram(s)
3) Esame: Estrema immaturità del neonato, un peso anomalo a nascita	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	
4) Esame: Proteinuria	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	
5) Esame: Rilevamento della pressione arteriosa	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	

COMPANY 2

Figura 6

Una sezione di un "Authority number" in cui vengono riportati gli esami di laboratorio eseguiti e gli esiti (evidenziati dal rettangolo giallo).

1) Esame: Creatina ematica	
Data Esame:	
Risultato: 2.1 MILLISECONDI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	fino a 2.1 mg/dl
2) Esame: Creatina ematica	
Data Esame:	
Risultato: 1.5 MILLISECONDI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Valori compresi tra 1.3 e 1.5 mg/dl (Settembre 2014)
3) Esame: Pressione arteriosa	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Durante la pre-eclampsia
4) Esame: Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi	
Data Esame:	
Risultato: 2200 GRAMMI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Peso del neonato alla nascita: 2200 g.
5) Esame: Proteinuria	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	

aziende farmaceutiche hanno realizzato ICSR sia per i due diversi casi di gravidanza, sia per i tre aborti, in quanto tutti possono essere correlati all'uso di farmaci da parte del paziente.

Discussione

La ricerca dei duplicati da RNF è un compito giornaliero svolto da società di servizio come ASGENIA. Tutti i detentori di autorizzazione in commercio hanno l'obbligo di inserire in rete i report di sospette reazioni avverse di casi italiani pubblicati nella letteratura e non coperti dal servizio di monitoraggio effettuato dall'EMA previsto dall'articolo 27 del Regolamento europeo n. 726/2004. Da dicembre 2015, i casi inseriti in rete sono visibili per tutte le aziende farmaceutiche. Questa decisione presa dall'AIFA genera molti dati non necessari e aumenta il carico di lavoro per società di servizio ed aziende farmaceutiche. Inoltre la difficoltà nell'interpretazione dei dati può causare errori nella ricerca, motivo per il quale tale deve essere effettuata sempre da due operatori. Non c'è motivo per il quale le aziende farmaceutiche debbano reinserire gli stessi casi creati da altre aziende in rete, ma purtroppo questo sistema viene imposto dall'AIFA. È stato chiesto all'AIFA di confermare questo meccanismo che agli occhi di tutti è inutile e dispendioso, ma una vera risposta ancora non c'è stata.

Bibliografia

- [1] Linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP) Modulo VI - Literature reports - Case reports pubblicati nella letteratura scientifica.
- [2] Regolamento (UE) n. 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.
- [3] Direttiva 2010/84 / UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010.
- [4] Campise M, Giglio E, Trespidi L, Messa P, Moroni G. Pregnancies in women receiving renal transplant for lupus nephritis: description of nine pregnancies and review of the literature. *Lupus*. 2015; 24(11): 1210-1213.