



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

ANALISI DELLA QUALITÀ DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN LOMBARDIA NEL 2018

Quality analysis of adverse drug reaction reports in Lombardy region during 2018

Francesco Congi, Olivia Leoni¹

Progetto di stage svolto presso il ¹Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Keywords

CRFV
National Pharmacovigilance
Network (RNF)
ADR (Adverse Drug
Reaction)

Abstract

Background The purpose of this study was to evaluate how effectively the quality management of Adverse Drug Reactions (ADRs) system established by the Lombardy Pharmacovigilance Regional Center (CRFV) is being carried out according to the national Guidelines for CRFVs.

Objective The tasks assigned by AIFA (Italian Medicines Agency) to the CRFV include the quality control of the reports included in the national database, with particular reference to the completeness and accuracy of the data, as reiterated by the operating procedure of July 16th, 2018. The purpose of this analysis was to verify the efficiency of the reporting system of Lombardy CRFV in 2018, in terms of the number of incomplete/incorrect reports, missing/incorrect data types, and time trend of both indicators (2017/2018).

Methods Lombardy reports regarding serious adverse drug reactions (ADRs) entered into the National Pharmacovigilance Network (RNF) from January to December 2018 were checked on a monthly basis and evaluated for data completeness and accuracy. The analyses were performed by using the VigiSegn application.

Results During the study period, Lombardy entered 13,361 reports into the RNF (+46.5% compared with 2017), 6,164 of which regarding serious ADRs (46% of the total). After 12 month-period of CRFV evaluation and subsequent involvement of Local Heads of Pharmacovigilance (LHPV) in completing and correcting reported information, the percentage of complete reports increased from 22.02% in 2017 to 36.25% in 2018. Missing data on suspected drugs also were reduced: dosage (from 18% to 14%), therapeutic indication (20%-10%), taken actions (32%-20%), rechallenge (65%-42%); start and end date of therapy (respectively: 27%-24%, 39%-36%), outcome (30%-12%).

Conclusions Through the collaboration of CRFV and LHPV during the study period, the quality of serious ADR reports has clearly improved, thus contributing to ameliorate the safety profile of drugs and making potential alarm signals about ADRs faster and easier identifiable.

Introduzione

Nel 1970 il *Committee on Safety Drug* (ad oggi conosciuto come *Committee on Safety Medicine*, comitato per la sicurezza dei medicinali) concludeva il suo rapporto annuale affermando che: “È ben noto che nessun farmaco, che sia efficace, è sprovvisto

di rischi. Inoltre non tutti i rischi possono essere individuati prima che il farmaco venga messo in commercio: né gli studi sugli animali né i trial clinici in pazienti riveleranno sempre tutti i possibili effetti collaterali di un farmaco. Questi potranno essere noti solo quando il farmaco sarà stato somministrato ad un gran numero di pazienti e per un prolungato periodo di tempo” [1].

La sicurezza dei farmaci nella pratica clinica infatti non è garantita solo dagli studi pre-marketing perché gli studi presentano spesso alcune limitazioni:

- *Selezione della popolazione:* sono esclusi dagli studi clinici i neonati, i bambini, le donne in gravidanza, pazienti molto anziani [2] o con patologie concomitanti e complicate (ad esempio: insufficienza epatica e renale) o con politerapie.
- *Breve durata della sperimentazione clinica* (in genere non superiore a 10 anni): fattore limitante in quanto, soprattutto per farmaci ad uso cronico, non saranno mai condotte sperimentazioni pre-marketing per il periodo di tempo in cui il farmaco verrà utilizzato che in alcuni casi può durare per anni o per tutta la vita del paziente.
- *Ambiente della sperimentazione:* i soggetti non sono liberi di gestire le proprie abitudini poiché gran parte degli studi clinici avviene in strutture ospedaliere con conseguenti regimi dietetici e comportamentali strettamente controllati, che favoriscono l'aderenza al trattamento farmacologico rispetto alle condizioni abituali di vita.
- *Numero ristretto di pazienti:* il numero di soggetti su cui viene studiato un farmaco, non superando le 5000-6000 unità tra volontari e pazienti, non permette di avere alte probabilità di individuare una o più reazioni avverse che presentano una frequenza bassa o intermedia. È necessario un numero di volontari ben più elevato [2].

A causa di questi limiti, gli studi pre-marketing non sono in grado di evidenziare tutte le sospette reazioni avverse (*adverse drug reaction*, ADR) ad un nuovo farmaco; quindi diventa fondamentale identificare e valutare gli effetti dei farmaci nei singoli pazienti dopo l'immissione in commercio anche attraverso il sistema di farmacovigilanza (FV), cioè mediante segnalazione delle sospette ADR riscontrate dagli operatori sanitari e dai cittadini alle autorità centrali e locali, come descritto di seguito. Ciò anche al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti: nel corso degli ultimi anni gli studi di FV sulle ADR rilevate nella pratica clinica hanno dimostrato che esse portano ad un aumento della mortalità e della morbilità e ad una riduzione della qualità di vita dei pazienti. In Italia si stima infatti che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sia dovuto a reazioni avverse e che circa il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenti almeno una ADR, provocando un conseguente aumento delle spese sanitarie [3].

La Direttiva 2010/84/UE è la normativa europea odierna di riferimento per le attività di FV, recepita in Italia con il Decreto ministeriale del 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23/06/2015) [4]. Tale legislazione ha aggiornato la definizione di reazione avversa da farmaco (ADR) come “*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*”. L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) agisce in conformità alle norme stabilite da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per far sì che si mantenga un rapporto di rischio/beneficio positivo per i farmaci autorizzati al commercio. In Italia, la legge finanziaria annuale destina un fondo presso l'AIFA per la realizzazione di programmi di Farmacovigilanza attiva attraverso convenzioni tra l'AIFA e le regioni secondo gli indirizzi stabiliti dalla conferenza Stato-Regioni su proposta del Ministero della Salute. I Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) sono stati inseriti nel Sistema italiano di segnalazione spontanea dal DLvo 95/2003, anche se sono diventati operativi all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza solo nel corso del 2006. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di FV, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulla prescrizione a livello regionale. In analogia al precedente accordo Stato-Regioni del 2013, l'Accordo formalizzato il 30 marzo 2017 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva con i fondi 2012, 2013 e 2014, prevede che la quota destinata ai CRFV sia oggetto di convenzione tra l'AIFA e

le singole regioni e che, allo scopo di favorire l'ideale svolgimento delle attività di tali centri, l'AIFA predisponga le specifiche procedure operative di cui all'art. 14, comma 4 del DM 30 aprile 2015, oggetto delle procedure operative pubblicate nel Giugno del 2018.

Le procedure operative hanno 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* (GVP);
3. le attività complementari del CRFV;
4. la gestione documentale del CRFV;
5. le attività di monitoraggio del CRFV.

Tra i compiti essenziali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza sono elencati di seguito:

Coordinamento regionale delle attività di FV:

- rapporti con i Responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV) e altri operatori sanitari;
- valutazione periodica delle segnalazioni regionali;
- formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari;
- informazione e divulgazione di argomenti di FV.

Gestione delle segnalazioni in RNF:

- supporto ai RLFV nella raccolta e inserimento delle segnalazioni di sospetta ADR nella RNF;
- controllo di codifica e qualità dei dati relativi alle segnalazioni della propria regione inserite nella RNF;
- valutazione del *causality assessment*;
- verifica e coordinamento delle attività di follow-up;
- supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore.

Collaborazione con AIFA:

- Analisi dei Segnali.

Tra le attività complementari dei CRFV rientrano:

- predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva;
- collaborazioni tra CRFV;
- supporto ad altre attività di FV dell'AIFA.

Il Responsabile del CRFV redige una procedura operativa interna specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF". Tale procedura deve comprendere, al minimo, la definizione e distribuzione dei compiti e responsabilità tra gli operatori del CRFV e le tempistiche di realizzazione di ciascuna attività in relazione alla gestione delle segnalazioni in RNF. Nella procedura operativa "Gestione delle segnalazioni in RNF" il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare il personale preposto alle stesse. La procedura di verifica dei dati, basata sulla procedura operativa per i RLFV, deve prevedere, per tutte le schede inserite in RNF afferenti alla propria regione, un livello di controllo quotidiano ed un ulteriore controllo settimanale.

Le verifiche giornaliere devono comprendere al minimo:

- la valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV;
- la verifica della qualità (completezza e congruità) dei dati inseriti. Nello specifico, si valuta la presenza dei dati utili ai fini dell'identificazione completa del caso. Particolare attenzione deve essere dedicata alla sezione relativa al farmaco sospetto (indicazione della posologia e non solo dell'unità posologica, durata del trattamento, *dechallenge* e *rechallenge*, indicazione terapeutica del farmaco sospetto, ora di somministrazione, dose e numero di lotto per i vaccini, numero di lotto per i medicinali biologici);
- verifica della codifica delle ADR (mediante l'utilizzo del dizionario MedDRA) in base alla descrizione testuale della reazione;
- verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Linea Guida per i RLFV.

Le verifiche settimanali devono prevedere al minimo:

- il monitoraggio in caso di esito non disponibile o di casi particolari (schede madre/figlio, abuso, misuso, uso *off label*, errore terapeutico, ecc.);
- il controllo dell'inserimento di informazioni aggiuntive (follow-up);
- nel caso di segnalazioni da studio provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva, l'inserimento del nome dello studio nella sezione "Descrizione del caso" (o del campo specifico quando quest'ultimo sarà disponibile).

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

In considerazione del fatto che tra i compiti assegnati da AIFA ai CRFV è compreso il controllo qualitativo delle schede inserite nella RNF, con particolare riferimento alla completezza e all'accuratezza dei dati, come ribadito dalla Procedura operativa del 16 luglio 2018, scopo del presente progetto è stato di verificare l'efficienza del sistema di gestione delle segnalazioni da parte del CRFV della Lombardia nell'anno 2018, in termini di numero di schede incomplete/incorrette, tipi di dati mancanti/non corretti e andamento temporale di entrambi gli indicatori (confronto 2018 rispetto al 2017).

Metodi

Nell'ambito delle attività di controllo della qualità dei dati effettuate dal CRFV, sono state verificate le schede di segnalazione di sospette ADR gravi, riguardanti farmaci e vaccini, inserite dalla Lombardia nella RNF dal 01/01/2018 al 31/12/2018. Sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

La normativa vigente richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudravigilance (EV). Una reazione è definita grave quando:

- è fatale;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha provocato invalidità grave o permanente;
- ha messo in pericolo la vita del paziente;
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita.

La reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (*Important Medical Event*, IME list), tra cui viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale;
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:
 1. disturbi congeniti, familiari e genetici;
 2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi);
 3. infezioni e infestazioni.

L'analisi di completezza e correttezza ha riguardato i seguenti aspetti:

- codifica delle reazioni avverse (ADR);
- indicazione della gravità;
- esito della ADR e follow-up;
- dati relativi al farmaco sospetto (posologia, durata del trattamento, azioni intraprese, *rechallenge* indicazione terapeutica).

Tali dati sono rilevanti ai fini della valutazione del nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso, compito specifico dei CRFV.

L'accesso alla RNF è stato effettuato presso il CRFV, in ottemperanza con la normativa inerente l'accessibilità e il trattamento dei dati in materia di farmacovigilanza.

Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, piattaforma informatica realizzata nel 2010 che viene alimentato direttamente dalla RNF.

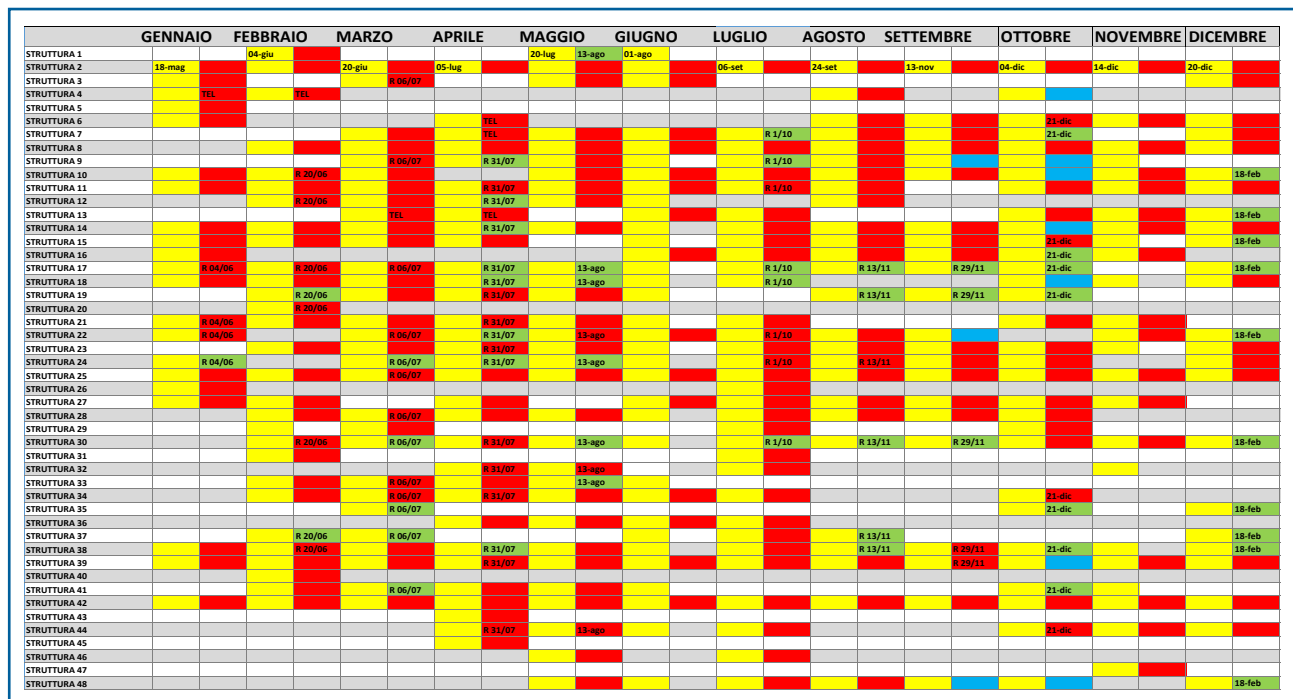


Figura 1 Contatti tramite e-mail tra il CRFV della Lombardia e i RLFV durante il 2018 distribuiti per mese e per struttura sanitaria.

Sulle schede non complete o non corrette, il CRFV ha effettuato mensilmente le richieste di recupero e di integrazione dei dati ai RLFV. Ciò è avvenuto attraverso l'invio di una mail “standardizzata” e tracciata attraverso un prospetto di seguito illustrato (**Figura 1**).

Per verificare l'efficienza del sistema di verifica della qualità, gli indicatori monitorati nell'anno 2018 sono stati il numero di schede mancanti dei dati (per cui è stata richiesta l'integrazione) e relativa quota percentuale sul totale delle schede, andamento temporale (confronto anni 2018/2017).

Risultati

Nel 2018, le strutture lombarde hanno inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 13.361 segnalazioni, il 45,6% in più rispetto al 2017 (9176). Il 46% è rappresentato da segnalazioni gravi, mentre nel 2017 rappresentavano il 40% del totale (**Tabella 1**).

Tabella 1 Distribuzione delle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e 2018 suddivise per “Gravità”.

	2017		2018	
	N. segnalazioni	% sul totale	N. segnalazioni	% sul totale
Non Gravi	5.242	57	7.182	54
Gravi	3.697	40	6.164	46
Non disponibile	237	3	15	0
TOTALE	9.176	100	13.361	100

La maggior parte di esse ha riportato come criterio di gravità “altra condizione clinicamente rilevante” (50,09%); al secondo posto “ospedalizzazione o il prolungamento di quest'ultima” (45,33%), “invalidità grave o permanente” rappresenta lo 0,44%, il “pericolo di vita” il 2,77% mentre le segnalazioni con criterio di gravità “decesso” sono state 84 (1,36%) (**Tabella 2**).

Tabella 2 Distribuzione delle segnalazioni gravi in Regione Lombardia nel 2018 suddivise per "Criterio di gravità".

Criterio di gravità	N segnalazioni	% sul totale
Altra condizione clinicamente rilevante	3.088	50
Decesso	86	1
Invalità grave o permanente	25	0
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	2.794	45
Pericolo di vita	171	2
TOTALE	6.164	100

Per quanto riguarda l'esito della reazione avversa, nel 34,19% dei casi si è verificata la completa risoluzione dell'ADR segnalata e nel 43,42% si è assistito ad un miglioramento. In totale sono stati segnalati 88 casi con esito il decesso. Inoltre, rispetto allo scorso anno, è diminuita la percentuale di schede prive dell'informazione relativa all'esito: infatti nel 2017 questo dato manca nel 30% delle schede mentre nel 2018 nel 12% (**Figura 2**).

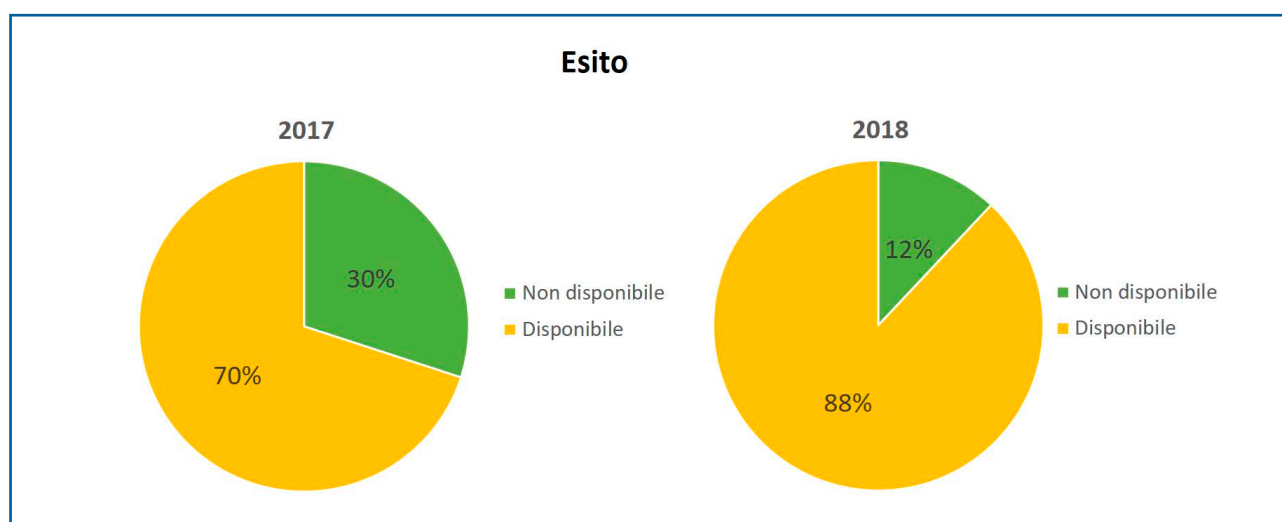


Figura 2 Distribuzione percentuale delle schede riportanti l'esito nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

I requisiti minimi per l'inserimento della scheda in RNF (segnalatore identificabile, paziente, reazione avversa e farmaco sospetto), come definiti nelle procedure operative del CRFV, non rendono esaustiva la valutazione del caso. Per stabilire correttamente il nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso segnalato sono fondamentali anche altre informazioni relative al farmaco sospetto; ad esempio: indicazione terapeutica, durata del trattamento, posologia, azioni intraprese e *rechallenge*.

Indicazione terapeutica - È il motivo per cui il farmaco è stato somministrato. In Regione Lombardia nel 2018 risultano prive di questo dato il 10,12% del totale. Rispetto al 2017 questa percentuale è diminuita infatti era pari al 20,08% del totale delle segnalazioni inserite in RNF (**Figura 3**).

Durata del trattamento (data inizio e data fine terapia farmaco sospetto) - Il dato permette di valutare la correlazione temporale tra la data di insorgenza della reazione avversa e l'assunzione del farmaco, in particolar modo è importante la data di inizio della terapia. In Regione Lombardia nel 2018 il 24% delle schede di segnalazione inserite non riporta la data di inizio terapia del farmaco sospetto, mentre nel 2017 rappresentavano il 27% del totale (**Figura 4**). La data di fine terapia invece nel 2018 è presente nel 64% delle schede inserite, anche questo dato migliorato rispetto all'anno precedente (61%) (**Figura 5**).

Posologia - Il dato è utile per valutare se la dose somministrata sia corretta. In Regione Lombardia nel 2018 il 14% delle schede non presenta alcuna indicazione relativa alla posologia, quota in riduzione rispetto al 18% rilevato nel 2017 (**Figura 6**).

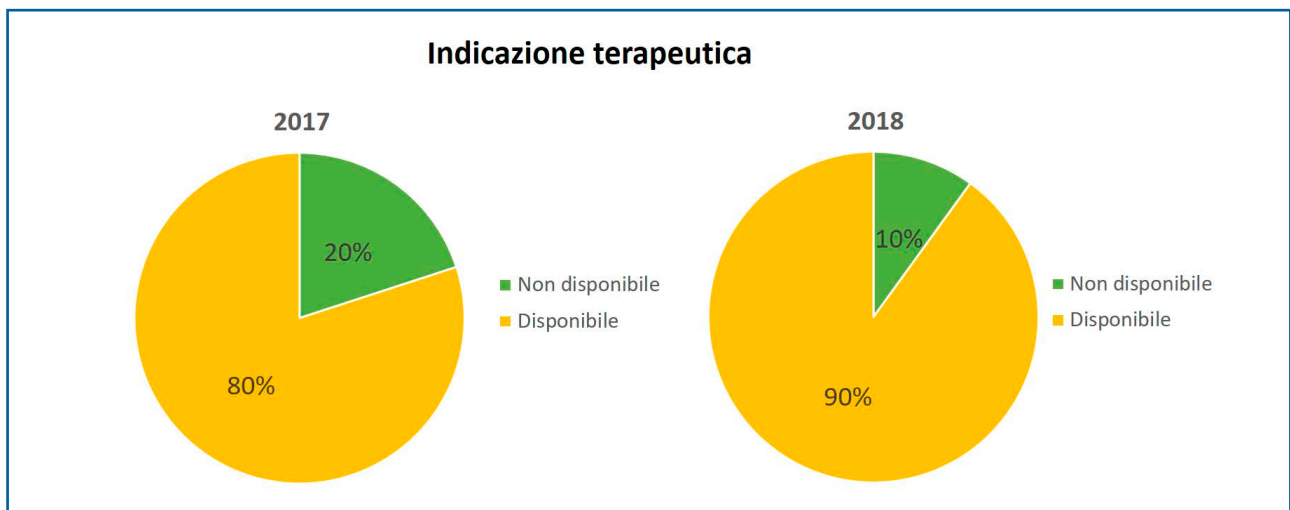


Figura 3 Distribuzione percentuale delle schede riportanti l'indicazione terapeutica del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

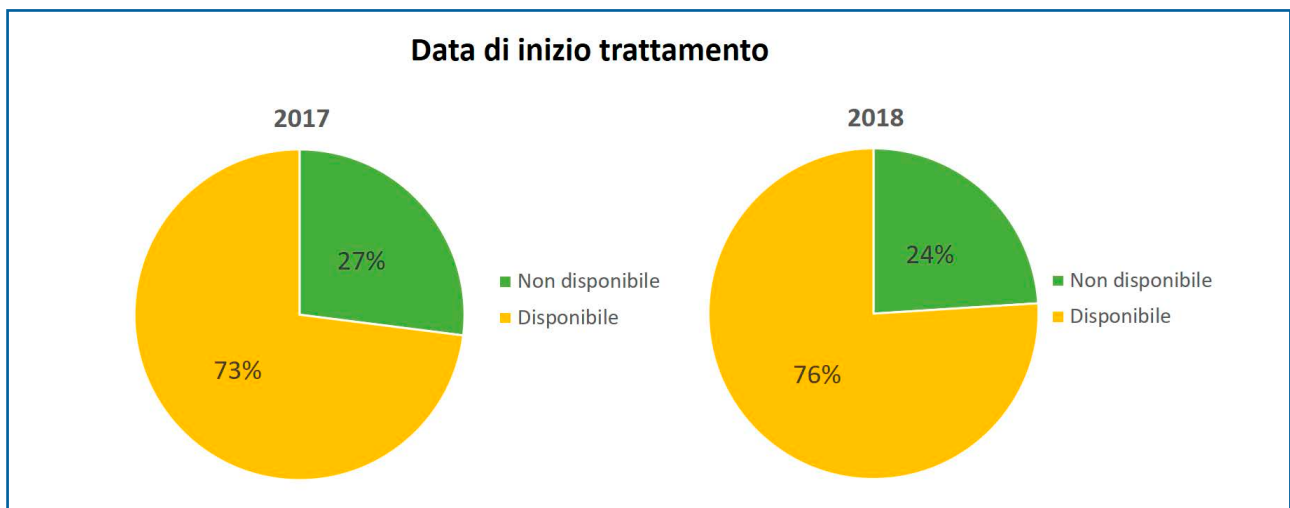


Figura 4 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la data di inizio terapia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

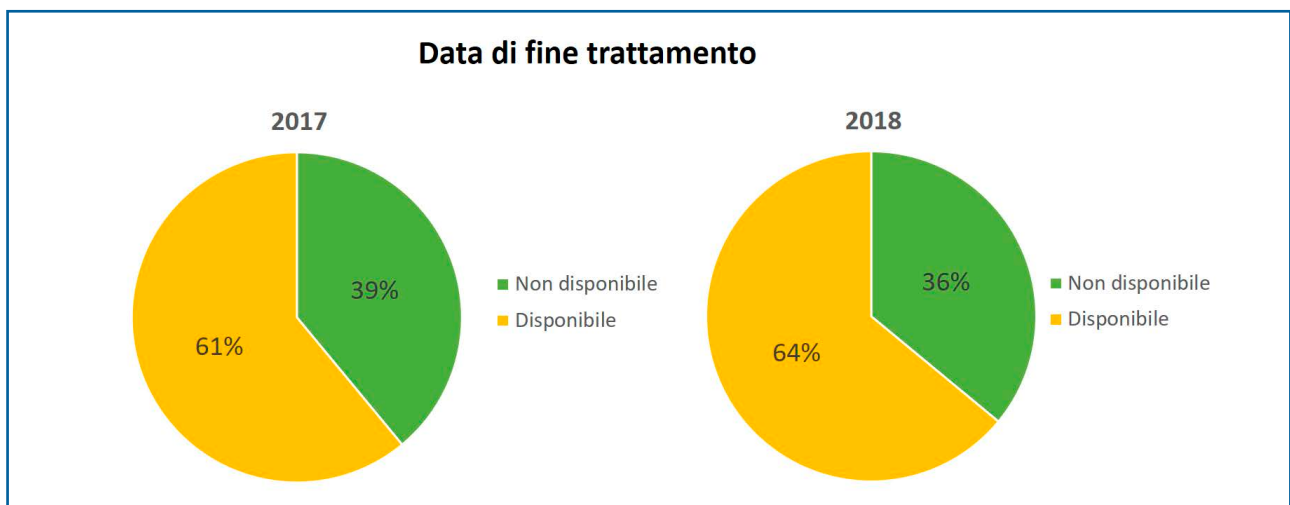


Figura 5 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la data di fine terapia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

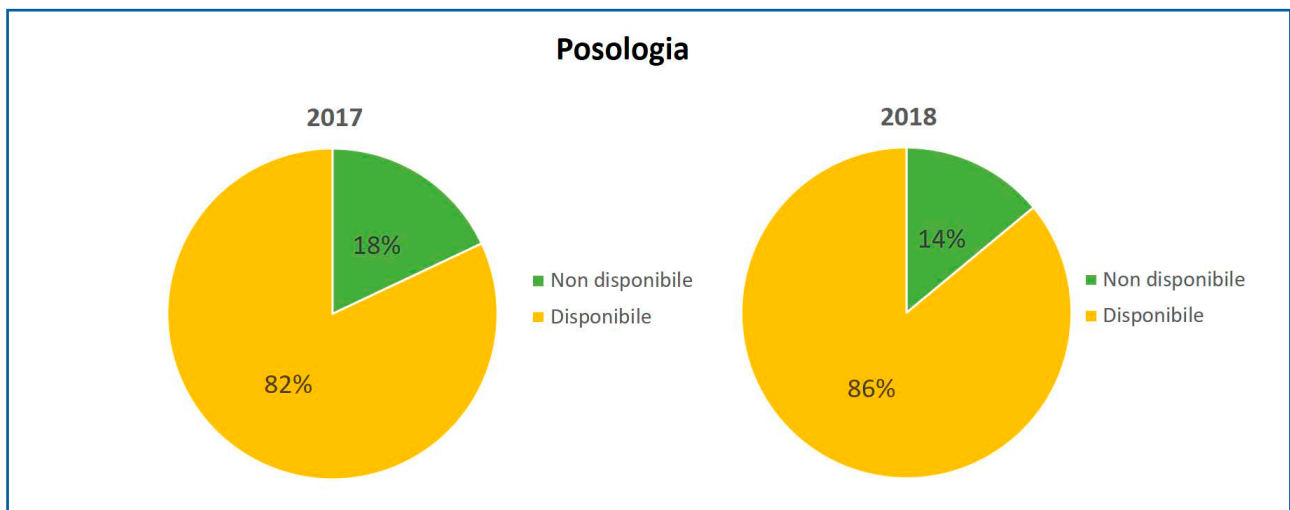


Figura 6 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la posologia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

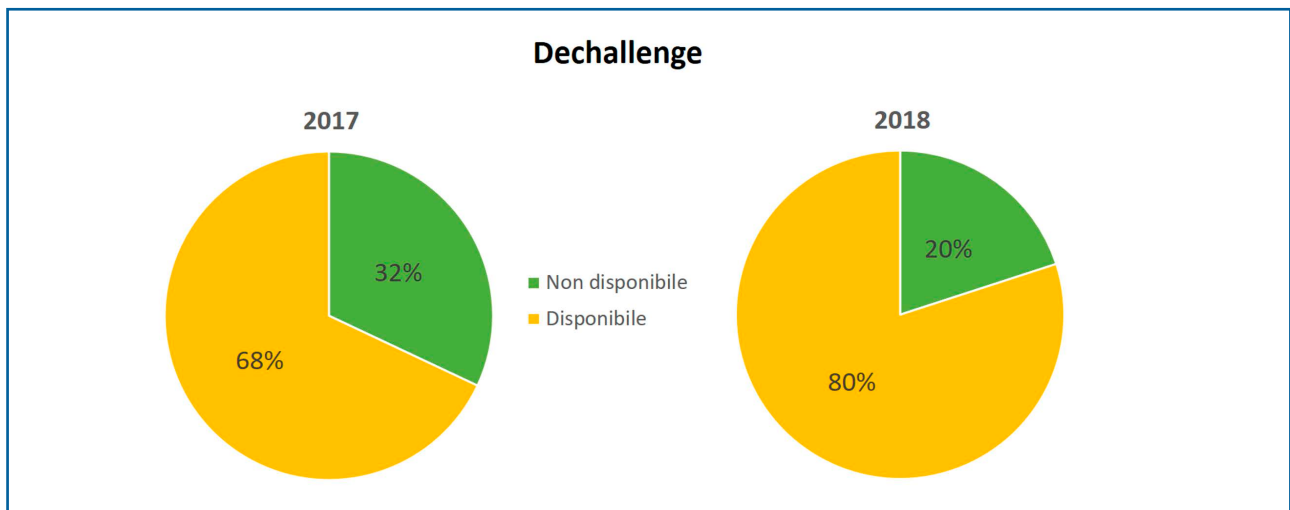


Figura 7 Distribuzione percentuale delle schede riportanti le azioni intraprese (tra cui anche il dechallenge) rispetto alla reazione del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

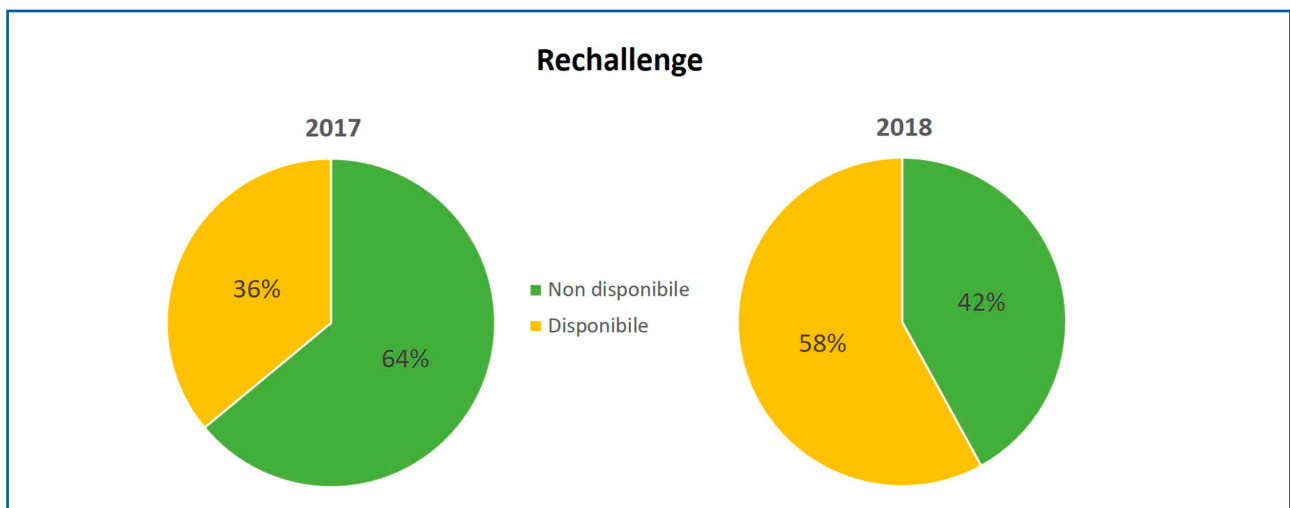


Figura 8 Distribuzione percentuale delle schede riportanti il rechallenge nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

Dechallenge e rechallenge - Per definire correttamente la relazione di causalità tra farmaco sospetto e reazione avversa è importante avere a disposizione il dato riguardante le azioni intraprese, tra cui il *dechallenge* (sospensione del farmaco) e l'eventuale miglioramento che ne è conseguito. Questo dato risulta non disponibile nel 2018 nel 20% del totale, in riduzione rispetto al 32% del totale rilevato nel 2017 (**Figura 7**). Altrettanto importante risulta poter disporre dell'informazione sul *rechallenge* (risomministrazione del farmaco dopo sospensione) e sull'eventuale ricomparsa della reazione avversa. Questo dato risulta non disponibile nel 2018 nel 42% del totale, anch'esso in riduzione rispetto al 64% del totale rilevato nel 2017 (**Figura 8**).

Le schede di segnalazione appartenenti alle strutture della Regione Lombardia e inserite nel 2018 che riportano tutti questi dati sono il 36.25% del totale. Anche questo risulta migliorato rispetto all'anno precedente dove solo 22.08% delle segnalazioni risultano complete dei dati analizzati (**Tabella 3**).

Tabella 3 Percentuali segnalazioni complete dei dati richiesti dalle POS AIFA nel 2017 e nel 2018.

	2017		2018	
	N. segnalazioni	% sul totale	N. segnalazioni	% sul totale
COMPLETE	2.179	22	5.341	36
TOTALE	9.868		14.732	

Discussione

La verifica di qualità effettuata dal CRFV si dimostra un'attività utile ed efficiente, in quanto consente, grazie alla collaborazione dei Responsabili locali di Farmacovigilanza, la riduzione della quota di segnalazioni non corrette o incomplete. Infatti le schede inserite nel 2018 nella RNF da parte delle strutture ospedaliere e territoriali appartenenti alla Regione Lombardia sono risultate decisamente più complete rispetto a quelle inserite nel 2017. Le richieste di integrazione effettuate mensilmente hanno quindi contribuito al miglioramento delle informazioni sui farmaci sospetti delle schede di segnalazione e di conseguenza il nesso di causalità, effettuato col l'Algoritmo di Naranjo, è stato valutato meglio.

È importante migliorare nel tempo la qualità delle segnalazioni provenienti dalla nostra Regione affinché possano essere più facilmente individuabili eventuali segnali di allarme. Tuttavia, considerando il numero elevato di segnalazioni, sono opportuni continui monitoraggi e attività formative volte a migliorare la qualità dei dati inseriti. Il sistema di segnalazione spontanea in Lombardia, analogamente a quanto avvenuto su scala nazionale, ha superato nell'ultimo decennio i principali "gold standard" individuati dall'OMS come sintomi di efficienza di un sistema di segnalazione e rilevazione tempestiva di possibili "segnali": numerosità pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% delle segnalazioni relative ad eventi gravi e almeno il 10% delle segnalazioni effettuate da medici. Accanto agli standard numerici, nel tempo si è dato progressivo valore agli aspetti "qualitativi" della segnalazione, che deve contenere un set di informazioni essenziali per valutare ogni singolo caso in modo accurato e completo. Il presente studio ha dimostrato l'efficacia di un sistema di "feed-back informativo e di richiamo" dei RLFV sulle informazioni discrepanti e/o mancanti ai fini di consentire una compilazione più corretta e completa delle schede di segnalazione, implementato dal CRFV lombardo anche in ottemperanza alle Procedure operative dei CRFV emanate da AIFA nel 2018.

Un possibile sviluppo futuro riguarda la verifica di fattori in grado di influenzare il livello di qualità delle segnalazioni (sugli indicatori analizzati), tra cui: fonte del segnalatore (diversa professionalità), struttura di appartenenza del RLFV (ATS/ASST), tipologia di farmaci sospettati (di recente immissione in commercio/da tempo sul mercato), tipo di ADR segnalate (generiche, specifiche, gravi/non gravi).

Bibliografia

- [1] Committee on Safety of Drugs (1971). Report for 1969 and 1970. London: HMSO.
- [2] Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. Clin Epidemiol. 2009; 1: 75-92.
- [3] <http://www.farmacovigilanza.org>
- [4] Gazzetta Ufficiale No. 143 del 23/06/2015.