



IN CHE MODO I TITOLARI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO GESTISCONO LA REGISTRAZIONE DELLE INFORMAZIONI SU SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PROVENIENTI DA EUDRAVIGILANCE? STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

How do marketing authorization holders deal with the recording of information of suspected adverse reactions from Eudravigilance? State of the art and future perspectives

Laura Fagioli, Enrico Magni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Asgenia S.r.l.

Keywords

EudraVigilance
National Competent
Authorities
Marketing Authorization
Holders
GVP module VI
Pharmaceutical Companies

Abstract

Background: On July 12th 2018, European Medicines Agency (EMA) released a note for clarification in order to address questions by Marketing Authorization Holders (MAHs) about their obligations to collect suspected adverse reactions for substances of medicinal products for which they have a Marketing Authorization in the European Economic Area and to which they access through EudraVigilance (EV). According to this Note, MAHs are not obliged to record Individual Case Safety Reports (ICSRs) which have been submitted by other MAHs to EV, but they have to comply with their pharmacovigilance system.

Aims. The aim of this project is to evaluate the impact and sustainability of not recording information on suspected adverse reactions which have been submitted by other MAHs in EV, unless they contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Methods: Download of ICSRs from EVWEB is based on the EV Access Policy L2A. "All organization types" is set as filter for the Sender Organization Type, thus including all ICSRs. Currently, Asgenia is monitoring the download of ICSRs registered in EV by NCA separately from those registered in EV by other MAHs (i.e. Non-National Competent Authorities, Non-NCAs). Furthermore, Asgenia is monitoring closely ICSRs submitted by other MAHs to EV and which contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Results: The results obtained from the daily monitoring of ICSRs downloaded from EV show the significant workload associated with case management of ICSRs submitted by Non-NCAs. Furthermore, the potential risk associated with loss of ICSRs should be estimated if Asgenia processed only ICSRs containing as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company from those submitted from Non-NCAs.

Conclusion: Whilst the significant advantages in terms of burden of works, it is still to be understood, together with the client companies, to what extent this can affect their own pharmacovigilance activities.

Corrispondenza: Laura Fagioli. E-mail: lauraf.beans@gmail.com

Introduzione

Il nuovo sistema normativo europeo in materia di farmacovigilanza, entrato in vigore nel luglio 2012, ha rappresentato un significativo cambiamento nella legislazione europea sui medicinali, dopo più di dieci anni dall'ultima modifica. La nuova legislazione comprende due principali norme: il Regolamento (UE) n. 1235/2010, che modifica il Regolamento (CE) 726/2004 e la Direttiva 2010/84/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE. La nuova legislazione si pone come principale obiettivo quello di creare un sistema di farmacovigilanza più robusto, con chiare responsabilità per tutte le parti, aumentandone l'efficienza tramite la condivisione dei risultati tra gli Stati Membri e migliorandone al contempo la trasparenza, rendendo disponibili al pubblico maggiori informazioni.

A tale scopo l'Agenzia europea per i medicinali ha creato il database europeo EudraVigilance (EV) per la segnalazione e lo scambio di sospette reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) che hanno luogo nell'Area Economica Europea (EEA).

Il 22 maggio 2017 il consiglio di amministrazione dell'EMA confermava che la banca dati EudraVigilance aveva raggiunto la piena funzionalità e che il sistema soddisfaceva le specifiche funzionali elaborate ai sensi dell'articolo 24, paragrafo 2, comma 1, del Regolamento (CE) n. 726/2004 [1]. Sei mesi dopo l'annuncio, il 22 novembre 2017, il nuovo sistema di *simplified electronic reporting* di sospette ADR da parte delle autorità nazionali competenti (NCA) e delle aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) è entrato in vigore ed EV è diventato il *repository* centrale di tutti gli ICSR in Europa. Al fine di supportare tali cambiamenti, sono state introdotte due nuove funzionalità al sistema, vale a dire il *re-routing* delle segnalazioni provenienti da aziende farmaceutiche alle autorità nazionali competenti e, per le aziende farmaceutiche, l'operazione di download da EV degli ICSR riguardanti un proprio principio attivo. Come specificato all'articolo 24, paragrafo 2, comma 5, del regolamento CE 726/2004, la banca dati EudraVigilance, che risulta pienamente accessibile alle autorità competenti degli Stati membri, è altresì accessibile ai titolari di AIC nella misura necessaria per consentire loro di adempiere i propri obblighi di farmacovigilanza [2]. Il livello di accesso è definito nella *Eudravigilance Access Policy* mentre gli obblighi di farmacovigilanza sono elencati nel titolo IX della direttiva 2010/84/CE [3, 4].

Anche il sistema di farmacovigilanza italiano, che fino a questa data raccoglieva nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tutte le segnalazioni di sospette ADR provenienti da professionisti sanitari e titolari di AIC, ha subito una radicale riorganizzazione [5]. Secondo la nuova legislazione infatti, i titolari di AIC non devono più trasmettere i

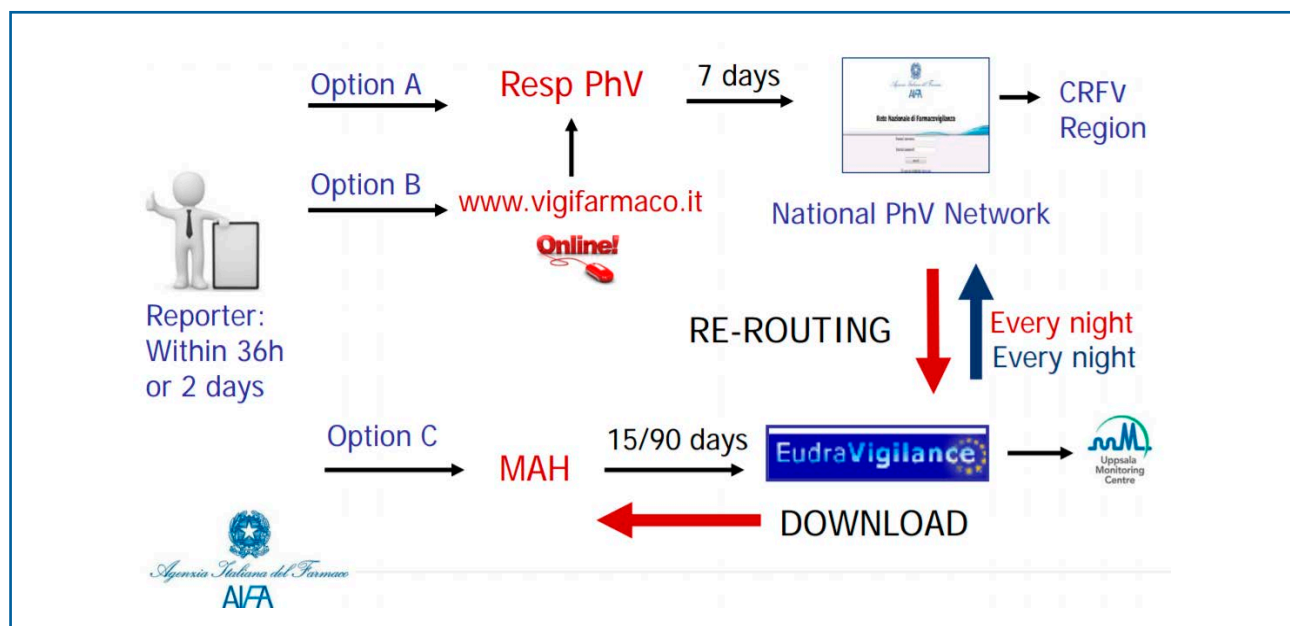


Figura 1 Il Nuovo Sistema di segnalazione in Italia [6].

casi di sospette ADR alla RNF, ma piuttosto inserirli direttamente in EV che poi, attraverso la funzione di “re-routing”, provvede all’inoltro alle autorità nazionali competenti (Figura 1).

A seguito del lancio della nuova versione di EV e alla luce dell’esperienza iniziale con il nuovo sistema di *simplified electronic reporting*, i titolari di AIC hanno chiesto chiarimenti riguardo la gestione degli ICSR in EV. In risposta, il 12 luglio 2018 EMA ha pubblicato una Nota di chiarimento al fine di rispondere ai crescenti dubbi delle aziende farmaceutiche circa i loro obblighi riguardo la registrazione delle segnalazioni di sospette ADR a cui hanno accesso tramite EV [7].

I titolari di AIC sono tenuti a monitorare costantemente la sicurezza dei loro medicinali, a garantire che le informazioni sui medicinali siano aggiornate e a informare le autorità di qualsiasi informazione pertinente che possa avere un impatto sull’AIC [8]. Più in dettaglio, in linea con le disposizioni dell’articolo 12, paragrafo 1, del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, i titolari di AIC registrano tutte le informazioni relative alla farmacovigilanza e si assicurano che siano trattate e conservate in modo corretto [9]. Inoltre, ai sensi dell’articolo 107, paragrafo 1, della direttiva 2010/84/EU, che modifica la direttiva 2001/83/CE, tutte le sospette reazioni avverse che hanno luogo nell’Unione europea o in paesi terzi e di cui i titolari di AIC vengono a conoscenza, devono essere registrate [4]. In quest’ottica, EV diventa l’archivio centrale di ICSR a livello europeo.

In merito agli obblighi dei titolari di AIC relativamente alla gestione delle informazioni accessibili in EV, è stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda la gestione degli ICSR inseriti dalle autorità nazionali e da altri titolari di AIC. Ai sensi dell’articolo 107a, della direttiva 2010/84/EU, gli ICSR inseriti in EV dalle autorità nazionali e contenenti principi attivi di medicinali per i quali l’azienda farmaceutica detiene un’AIC nell’EEA o ogniqualvolta la proprietà non può essere esclusa, devono essere registrati [4]. Per quanto riguarda gli ICSR inseriti in EV da altre aziende farmaceutiche, la nota rilasciata da EMA chiarisce poi che i titolari di AIC possono decidere se registrarli o meno. Ulteriori chiarimenti sono forniti nell’allegato A della nota “Obblighi di farmacovigilanza in base al titolo IX della Direttiva 2001/83/CE con particolare attenzione al monitoraggio della sicurezza e alla valutazione del rapporto rischio-beneficio dei medicinali” [7]. Necessariamente ogni decisione presa dai titolari di AIC in merito alla gestione degli ICSR inseriti in EV da altre aziende farmaceutiche, deve essere dettagliatamente motivata e documentata come parte integrante del sistema di farmacovigilanza aziendale, al fine di garantire l’adempimento agli obblighi in materia. L’esclusione si basa sui principi delineati nel modulo VI delle GVP (*Good Pharmacovigilance Practice*) “Raccolta, gestione e inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali” [10].

La nota si pone dunque come una guida chiara e legale a cui i titolari di AIC possono fare riferimento per i loro obblighi di farmacovigilanza, fornendo gli elementi chiave per il corretto inserimento e registrazione delle informazioni in EV.

Asgenia è una società di servizi che si occupa della gestione della farmacovigilanza per varie aziende farmaceutiche produttrici di farmaci generici. Con il lancio del nuovo sistema di EV, il carico di lavoro quotidiano connesso alla gestione degli ICSR ha subito un significativo aumento, principalmente ascrivibile al fatto che il download dei casi di propria pertinenza da EV è basato sul principio attivo, e non anche sul nome commerciale, includendo quindi tutte le segnalazioni per i principi attivi registrati nell’EVXMPD/Art.57 dalle società clienti. Ciò implica che un ICSR è accessibile per il download in EV a tutte quelle aziende che hanno registrato il principio attivo contenuto come sospetto nella segnalazione. L’algoritmo di download non esclude gli ICSR che riportano una specialità medicinale (SM) di un altro titolare di AIC. Pertanto, è necessario uno screening preliminare al fine di poter selezionare gli ICSR da elaborare effettivamente. Questa attività richiede tempo e risorse che potrebbero essere alternativamente assegnate a compiti diversi.

Un’altra criticità che Asgenia si trova ad affrontare è la gestione dei duplicati, che determina un aggravio del carico di lavoro non trascurabile. I duplicati possono derivare dal monitoraggio della letteratura medico-scientifica o dalla stessa segnalazione spontanea a differenti destinatari (differenti titolari di AIC o titolari di AIC e autorità

competenti contemporaneamente). Lo stesso caso inserito in EV da diversi titolari di AIC riceve infatti differenti *World Wide Unique Case Identification Numbers* (WWID). EMA ha un algoritmo specifico per la gestione di questa problematica, ma ciononostante durante l'attività quotidiana si rintracciano molteplici duplicati [11].

A seguito del lancio della versione implementata di EV, Asgenia si è inizialmente concentrata sulla gestione del nuovo sistema, cercando di identificare le principali problematiche e le soluzioni più appropriate. A questo proposito, considerando il significativo aumento del carico di lavoro giornaliero registrato dal 22 novembre 2017 e con riferimento alla Nota di chiarimento pubblicata dall'EMA il 12 luglio 2018, Asgenia e le aziende clienti hanno deciso di sperimentare un nuovo approccio in fase di download giornaliero da EV, al fine di riuscire a semplificare il lavoro associato alla gestione dei casi.

Lo scopo di questo progetto è quello di valutare l'impatto e la sostenibilità della non registrazione di informazioni su sospette reazioni avverse inserite in EV da altri titolari di AIC, a meno che non contengano come sospetto una specialità medicinale di competenza.

Il progetto è finalizzato a stimare in termini numerici il flusso giornaliero di ICSR in ingresso nel database aziendale in base alla tipologia di *Sender Organization* e a valutare i potenziali rischi associati alla perdita di ICSR, registrando il numero di casi contenenti come co-sospetto una specialità medicinale di competenza.

Metodi

Asgenia gestisce gli ICSR scaricati da EV per conto delle aziende clienti seguendo una procedura standardizzata che consta di diversi passaggi:

- download da EV per le aziende titolari di AIC delle schede di segnalazione in base alla EudraVigilance Access Policy L2A
- importazione dei report nel database Safety Drugs®
- screening degli ICSR
- data entry
- valutazione medica.

Asgenia si occupa del download giornaliero di ICSR da EV per ciascuna azienda cliente, effettuando l'accesso in EVWEB e impostando vari filtri, tra cui la data di inizio e la data di fine del periodo durante il quale viene eseguita la ricerca di ICSR, la gravità (Sì e No) e la tipologia di mittente (*Sender Organization*) che ha inserito il caso in EV. Per quanto riguarda il mittente, è possibile selezionare fra varie opzioni fra cui: Autorità Nazionali Competenti (NCA), altre Aziende titolari di AIC (Non-NCA) o l'opzione *All Organization Types* che le comprende entrambe e include tutti gli ICSRs di entrambe le suddette organizzazioni.

L'analisi riportata in questo articolo è stata eseguita monitorando il download di ICSR inseriti in EV dall'autorità nazionale competente separatamente da quelli inseriti da altre aziende titolari di AIC. Il numero di ICSR inseriti in EV da ciascuna *Sender Organization* è stato registrato quotidianamente in un apposito file, al fine di controllare il numero giornaliero dei dati in ingresso. Tutti gli ICSR sono stati quindi convertiti dal formato ICH E2B (R3) al formato ICH E2B (R2), step transitoriamente necessario al fine di rendere i file leggibili in attesa di implementare le funzionalità del database aziendale, quindi importati e sottoposti a screening. È stata infine condotta un'attenta analisi sugli ICSR scaricati da EVWEB, al fine di determinare, fra quelli inseriti da altre aziende titolari di AIC, quelli contenenti come co-sospetto una specialità medicinale registrata dalle aziende clienti. L'analisi si riferisce a un periodo di 4 mesi.

Risultati

I risultati ottenuti dal monitoraggio quotidiano degli ICSR scaricati da EV secondo i nuovi criteri sono riassunti nella **Tabella 1** e nella **Figura 2**, che riportano la media mensile degli ICSR. I dati mostrano il significativo carico di lavoro associato alla gestione degli ICSR inseriti in EV da altre aziende titolari di AIC. Come riportato nella **Figura 2**, il 12% (N=1004) e il 15% (N=772) di tutti gli ICSR scaricati da EVWEB rispettivamente durante il primo mese e il quarto mese di monitoraggio sono stati inseriti da altri titolari di AIC (Non-NCA).

Tabella 1 Numero di ICSR scaricati mensilmente da EVWEB impostando come filtri: All Organization Type, NCA e Non-NCA.

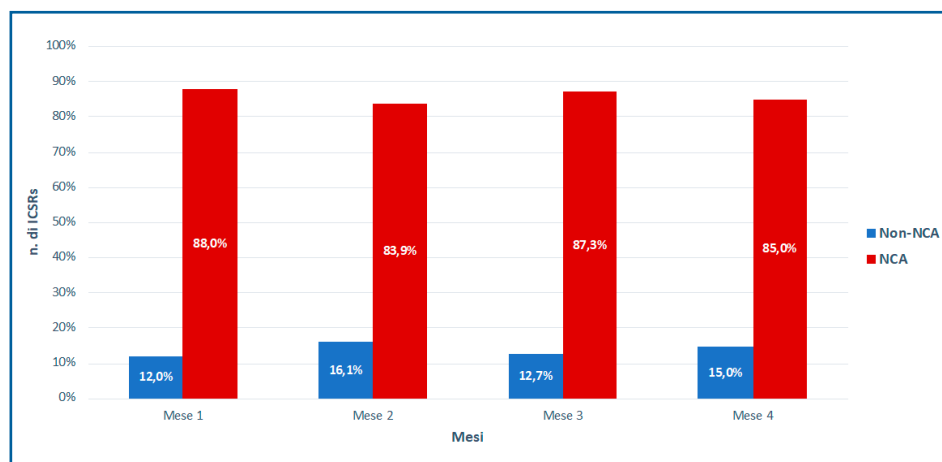
Mesi	All Organization Types ^(a)	NCA ^(b)	Non-NCA ^(c)
Mese 1	8367	7363	1004
Mese 2	4193	3516	677
Mese 3	10984	9593	1391
Mese 4	5147	4375	772

^(a) Numero totale di ICSR scaricati da EV e comprendenti ICSR inviati da NCA e non-NCA.

^(b) Numero di ICSR inseriti in EV da NCA e scaricati da Asgenia per le aziende clienti.

^(c) Numero di ICSR inseriti in EV da non-NCA, ovvero altri titolari di AIC, e scaricati da Asgenia per le aziende clienti. EV EudraVigilance; ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority

Figura 2 Percentuale di ICSR scaricati mensilmente da Asgenia e raggruppati per tipologia di Sender Organization. ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority.



La **Tabella 2** mostra il numero di ICSR attribuibili ad altri titolari di AIC, ottenuti dopo lo screening preliminare eseguito da Asgenia in accordo ai criteri di esclusione e inclusione, ed effettivamente processati, il che significa che è stato effettuato il *data entry*. Questi dati suggeriscono che attraverso lo screening è stato possibile ottenere una riduzione mensile del numero di ICSR da processare, fra quelli attribuibili ad altri titolari di AIC, rispettivamente del 39,9% nel primo mese, 34,9% nel secondo mese, 29% nel terzo mese e 38,2% nel quarto mese.

Tabella 2 Numero di ICSR inseriti in EV da Non-NCA ottenuti dopo lo screening applicando i criteri di esclusione e inclusione.

ICSR da non-NCA				
Mesi	ICSR prima del processo di screening ^(a)	ICSR inclusi dopo lo screening	% ICSR inclusi dopo lo screening	SM registrata da un'Azienda cliente ^(b)
Mese 1	1004	603	60,1%	1
Mese 2	677	441	65,1%	4
Mese 3	1391	988	71,0%	1
Mese 4	772	477	61,8%	1

^(a) ICSR inseriti in EV da Non-NCA e scaricati da Asgenia in base all'Articolo 57.

^(b) ICSR inseriti in EV da Non-NCA e contenenti come co-sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente

EV EudraVigilance; ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority

Inoltre, i dati riassunti nella **Tabella 2** inducono a una serie di considerazioni. In una prospettiva più conservativa, è ragionevole, in termini di riduzione del flusso di lavoro, considerare la possibilità di processare, fra quelli scaricati da EV ed attribuiti ad altri titolari di AIC, solo gli ICSR che contengono come farmaco sospetto una specialità medicinale registrata dalle aziende clienti, quindi un numero considerevolmente ridotto rispetto al carico di lavoro previsto in ingresso. D'altra parte, è fondamentale eseguire un'analisi del rischio per stimare il rischio potenziale associato alla perdita di questi ICSR.

Questi risultati sebbene promettenti, dovranno essere confermati durante l'intera fase di monitoraggio, al fine di poter considerare la reale possibilità di introdurre questa nuova strategia nell'attività quotidiana.

Discussione

Il 22 novembre 2017 ha segnato una svolta decisiva per l'intero sistema di farmacovigilanza. Le aziende farmaceutiche e i fornitori di servizi operanti in questo campo hanno dovuto adattarsi molto rapidamente a questo cambiamento, al fine di garantire la continuità operativa. Allo stesso tempo però sono emerse varie problematiche principalmente connesse all'aumento del carico di lavoro derivato dalla gestione degli ICSR scaricati da EV.

Asgenia s.r.l. come fornitore di servizi cura la farmacovigilanza per varie aziende farmaceutiche, occupandosi dell'intero processo di gestione degli ICSR scaricati dal database europeo, dalla fase iniziale di download fino alla valutazione medica. In base alla normativa europea di farmacovigilanza e in riferimento alla Nota di chiarimento pubblicata da EMA il 12 luglio 2018, Asgenia ha deciso di adottare un nuovo metodo per il download giornaliero di ICSR. Più in dettaglio, è stato stabilito di monitorare il download di ICSR da EV in base al tipo di *Sender Organization*. Più specificamente, il numero di ICSR inseriti in EV da autorità nazionali competenti è stato monitorato separatamente dagli ICSR inseriti in EV dai titolari di AIC. L'obiettivo principale di questo approccio sperimentale è quello di stimare in termini numerici il flusso giornaliero in ingresso nel database aziendale di queste due classi di ICSR inviate da diverse organizzazioni mittenti nel database aziendale.

Si potrebbero prospettare tre differenti ipotesi di gestione dei casi inseriti in EV da altri titolari di AIC e contenenti come co-sospetti principi attivi registrati dalle aziende clienti e la cui pertinenza di conseguenza non può essere esclusa: Asgenia potrebbe continuare a processare tutti gli ICSR scaricati a prescindere dalla tipologia di *Sender*; altrimenti potrebbe non scaricare gli ICSR trasmessi da altri titolari di AIC, se ciò fosse debitamente giustificato e motivato con un'attenta analisi del rischio. In alternativa, si potrebbe considerare l'ipotesi di scaricare tutti gli ICSR ma di elaborare solo quelli contenenti come farmaco sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente. Asgenia sta valutando la possibilità di introdurre quest'ultimo come approccio più conservativo basato sul rischio, in quanto consentirebbe di continuare a monitorare qualsiasi cambiamento nel profilo rischio-beneficio dei medicinali per i quali le aziende clienti detengono un'AIC, garantendo che le informazioni su tali medicinali non siano perse.

Secondo questa procedura, le segnalazioni spontanee e gli ICSR da letteratura medica (letteratura locale e principi attivi non monitorati dal servizio MLM) inseriti in EV da altri titolari di AIC non sarebbero disponibili nel database aziendale per le attività di farmacovigilanza. Tuttavia, la maggior parte degli ICSR inseriti in EV da diversi titolari di AIC sono duplicati derivanti da casi di letteratura o segnalazioni spontanee a destinatari differenti. In questo caso EMA provvede alla creazione del *Mastercase* dal "merge" dei duplicati, rendendolo poi disponibile per il download da EV [11]. Scaricando questi *Mastercase*, la potenziale perdita di ICSR sarebbe quindi evitata.

Inoltre, è necessario specificare che anche se gli ICSR inseriti da altri titolari di AIC non fossero registrati nel database aziendale, a meno che non contengano come co-sospetto un medicinale registrato dalle aziende clienti, questi sarebbero comunque tutti disponibili in EV per le attività di farmacovigilanza.

Sulla base dei risultati promettenti ottenuti in questa fase di monitoraggio preliminare, verrà quindi eseguita un'analisi basata sul rischio insieme alle aziende clienti, al fine di valutare la reale fattibilità di questo nuovo approccio in fase di download.

Conclusione

I risultati riportati in questo articolo dimostrano che si potrebbe ottenere una significativa riduzione del carico di lavoro mensile (correlata alla gestione degli ICSR scaricati) non processando gli ICSR inseriti in EV da altri titolari di AIC. D'altra parte, un punto critico che deve essere attentamente valutato è la potenziale perdita di ICSR correlata a questa nuova procedura. Inoltre, come soluzione futura è stato proposto un approc-

cio più conservativo basato sul rischio, che prevede di includere nell'attività di *data entry* solo gli ICSR contenenti come sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente.

Premesso che EMA non richiede ai titolari di AIC di scaricare gli ICSR inseriti da altri titolari di AIC, la decisione di non registrare tali ICSR deve essere ampiamente giustificata e motivata e le aziende farmaceutiche devono dimostrare di essere conformi al proprio sistema di farmacovigilanza.

Nonostante i significativi vantaggi in di termini di carico di lavoro che questo approccio potrebbe offrire, si deve ancora stabilire, insieme alle aziende clienti, in che misura ciò potrebbe influire sulle loro attività di farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] EMA/215105/2017 Announcement of the EMA Management Board. Confirmation of full functionality of the EudraVigilance database, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/announcement-ema-management-board-confirmation-full-functionality-eudravigilance-database_en.pdf ultimo accesso 10 novembre 2019.
- [2] Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 30 aprile 2004. Regolamento (EC) N. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726>. Ultimo accesso 10 novembre 2019.
- [3] EMA/759287/2009 Revision 4* European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-2_en.pdf. ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [4] Direttiva 2010/84/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 Dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=it> Ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [5] Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, et al. Pharmacovigilance in Italy: an overview. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4 (Suppl. 1): S20-S28.
- [6] Sottosanti L. Comunicazione AIFA, Eudravigilance e Rete Nazionale di Farmacovigilanza: AIFA incontra gli operatori del settore per presentare le novità europee e italiane. Roma, 2017. Disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-secondo-incontro-con-gli-operatori-della-farmacovigilanza-sulle-novita-della-rnf-e-di-eudravigilance> Ultimo accesso 10 Novembre 2019.
- [7] EMA/396720/2018 Recording by marketing authorization holders of information on suspected adverse reaction held in EudraVigilance, 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/recording-marketing-authorisation-holders-information-suspected-adverse-reactions-held_en.pdf Ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [8] Mammi M, Citraro R, Torcasio G, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4 (Suppl. 1): S33-S37.
- [9] Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della commissione del 19 giugno 2012.
- [10] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2).
- [11] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I - Duplicate management of suspected adverse reaction reports.