



# VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

## Evaluation of the ICSR quality in the Italian Pharmacovigilance Network

Nicoletta Cagnato<sup>1</sup>, Patrizio Sala<sup>2</sup>, Annalisa Tartaglia<sup>1</sup>, Andrea Oliva<sup>1</sup>

1 Farmacovigilanza – GB Pharma srl

2 Data Management - GB Pharma Services & Consulting srl, Italia

### Parole chiave

Pharmacovigilance  
ICSR  
Drug safety  
AIFA  
ADR  
RNF  
Follow up

### Abstract

**Background:** The Italian Medicines Agency (AIFA) in 2001 established a network to collect all spontaneous reports of suspected ADR by healthcare professionals and consumers with the aim of monitoring the safety profile of the drug marketed in the Country. It has been estimated that approximately 2.9–5.6% of all hospital admissions are caused by Adverse Drug Reactions (ADRs), representing a potential risk for the population and a cost for the Italian Health Service (SSN).

**Objective:** Aim of this analysis was to examine the quality of information contained in spontaneous individual case safety reports (ICSRs) provided by Italian Pharmacovigilance Network (RNF) through the evaluation of their completeness to allow the pharmacovigilance unit to perform a complete case assessment.

**Methods:** GB Pharma, an Italian Clinical Research Organization, received on behalf of their clients 206 initial and 53 follow-up case reports through the RNF from August 2011 to August 2012. The analysis considered all information filled in each ICSR and compared all ICSRs received by GB Pharma. Furthermore, this work evaluated the efficacy of follow-up requests through the evaluation of updated information provided by the reporters.

**Results:** It was demonstrated that the company is not always able to make a case assessment due to missing or discordant information; also the follow-up reports do not lead to a better case assessment because in 65% of cases do not provide additional information for the case evaluation.

**Conclusion:** The quality of the ICSRs provided into RNF highlights low-quality level with lack of important information for a deep and complete case assessment in order to properly evaluate the risk/benefit ratio.

## Introduzione

La farmacovigilanza è la scienza che si occupa di valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e di assicurare, per tutti i medicinali, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza, quindi, si occupa della raccolta, valutazione, comprensione e

Corrispondenza: Nicoletta Cagnato. E-mail: nicolettacagnato@gmail.com

prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci. Il termine "*farmacovigilanza*" è stato proposto nella metà degli anni '70 da un gruppo di farmacologi e tossicologici francesi per definire le attività che promuovevano "la valutazione del rischio degli eventi avversi potenzialmente associabili ad un trattamento farmacologico" [1].

Nel 1700 William Withering descrisse l'efficacia e la tollerabilità della digitale, gettando le basi per lo sviluppo della Farmacovigilanza come disciplina scientifica. Nel 1848 una giovane donna morì durante un intervento chirurgico eseguito in anestesia generale con cloroformio. Nel 1961 la rivista britannica "The Lancet" pubblicò la lettera di un medico australiano che denunciava la nascita di bambini focomelici da madri che avevano assunto la talidomide come farmaco antiemetico durante la gravidanza [2]; il disastro della talidomide fece sorgere la necessità di monitorare sistematicamente i farmaci prima e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di rilevare nuove reazioni avverse ai farmaci (*adverse drug reactions*, ADR). Nel 1968 è stato istituito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un programma di monitoraggio internazionale dei farmaci con lo scopo di centralizzare i dati relativi alle reazioni avverse [3]. Ad oggi il programma di monitoraggio dei farmaci istituito dall'OMS raggruppa 104 nazioni come membri ufficiali e 29 nazioni come membri associati. Le reazioni avverse provenienti dai diversi Stati Membri vengono inoltrate al Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC) dove vengono processate, valutate ed inserite all'interno del database globale dell'OMS [4].

Con la nuova Legislazione Europea [5, 6], entrata in vigore a livello comunitario nel luglio 2012, il sistema di farmacovigilanza è stato rafforzato con sostanziali cambiamenti: è stata proposta una nuova definizione di reazione avversa al farmaco, intesa come una risposta nociva e non intenzionale ad un prodotto medicinale; essa include le reazioni avverse insorte in seguito all'utilizzo del farmaco sia secondo le indicazioni terapeutiche sia fuori dalle indicazioni registrate (inclusi sovradosaggio, uso non autorizzato, misuse, abuso, errore terapeutico ed esposizione professionale) [7]. Le reazioni avverse ai farmaci sono una delle cause principali di morbilità e mortalità, con un costo aggiuntivo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN); è stato stimato che approssimativamente il 2,9%-5,6% delle ammissioni in ospedale sono causate da reazioni avverse a farmaci ed il 35% dei pazienti ospedalizzati sviluppa una ADR che induce un prolungamento dell'ospedalizzazione. Da dati ottenuti da ricercatori americani l'incidenza totale di reazioni avverse serie nei pazienti ospedalizzati è del 6,7%, di cui lo 0,32% fatali, tali da rappresentare la quarta-sesta causa di morte [4].

Negli Stati Uniti la farmacovigilanza è normata e gestita dalla *Food and Drug Administration* (FDA). L'FDA è responsabile di proteggere la salute pubblica assicurando che i cibi siano sicuri, salutari, igienici e propriamente registrati; per quanto riguarda i farmaci ad uso umano e veterinario, i vaccini, i prodotti biologici ed i dispositivi medici, l'FDA garantisce l'efficacia e la sicurezza [8]. In Australia è presente la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) come sezione del Dipartimento Governativo australiano della Salute e dell'Invecchiamento ed è responsabile della gestione dei beni terapeutici inclusi farmaci, dispositivi medici ed emoderivati. La TGA valuta i prodotti prima della loro commercializzazione e li controlla una volta che vengono immessi in commercio e valuta la possibilità di esportare al di fuori dell'Australia farmaci e dispositivi medici [9]. L'Agenzia Regolatoria giapponese è la *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA); essa è stata istituita nell'Aprile 2004 e collabora con il Ministero della Salute, Lavoro e Politiche Sociali. L'obiettivo è di proteggere la salute pubblica assicurando la sicurezza, efficacia e la qualità dei prodotti medicinali e dei dispositivi medici [10]. In Europa, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha il ruolo di monitoraggio dei prodotti medicinali. Nel dicembre 2001 l'EMA ha istituito EudraVigilance (EV), una rete internazionale istituita per contenere tutte le segnalazioni di reazioni avverse a prodotti medicinali autorizzati nell'intera Unione Europea (EU). Lo scopo di EudraVigilance è di vigilare sulla salute dei cittadini attraverso la raccolta di informazioni di sicurezza per effettuare delle valutazioni scientifiche. Questa valutazione è effettuata dalle Autorità Regolatorie europee che controllano l'uso corretto dei farmaci in tutti i Paesi EU [11].

L'attuale sistema di farmacovigilanza italiano è basato sulla Rete Nazionale di Farma-

covigilanza (RNF), attiva dal Novembre 2001, che garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci, e d'altra parte una diffusione rapida e capillare delle informazioni di sicurezza, attraverso una rete che coinvolge l'Autorità Italiana competente (Agenzia italiana del Farmaco, AIFA), le 20 Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 ospedali, 38 IRCCS e 561 aziende farmaceutiche. Dal 2006, le attività di farmacovigilanza sono state rafforzate attraverso il consolidamento della Rete Nazionale (con il coinvolgimento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza) e la sua connessione ad Eudravigilance (EV) e all'UMC dell'OMS [12].

Durante il 2010-2011, complessivamente sono state inserite nella RNF 41.651 segnalazioni di sospette ADR, 20.187 nel 2010 e 21.464 nel 2011, con un incremento del 6% nel 2011 rispetto al 2010. Il tasso di segnalazione (356 segnalazioni per milione di abitanti per anno) ha raggiunto il *Gold Standard* (300 segnalazioni per milione di abitanti per anno) definito dall'OMS per un efficiente sistema di farmacovigilanza [13].

In Italia gli operatori sanitari hanno l'obbligo di segnalare eventuali sospette reazioni avverse di cui vengono a conoscenza; una segnalazione per essere valida deve contenere almeno un reporter ed un paziente identificabili, almeno una reazione avversa sospetta e almeno un prodotto medicinale sospetto [7]. L'Unità Sanitaria Locale competente inserisce le segnalazioni nella RNF e ciascuna Azienda Farmaceutica deve monitorare la RNF al fine di controllare se sono state inserite nuove segnalazioni relativamente ai propri prodotti; ogni giorno AIFA invia tutte le segnalazioni ad EV, la quale settimanalmente invia tutte le ADR pervenute all'OMS. Il servizio di posta elettronica collegata all'RNF, creato per lo scambio di informazioni tra gli utenti registrati sulla rete, permette all'Azienda di contattare la struttura sanitaria che ha inserito in RNF l'ADR al fine di ottenere ulteriori informazioni per una migliore valutazione del caso.

L'obiettivo di AIFA, al momento, è quello di migliorare la qualità delle segnalazioni; attraverso vari modi: i Centri Regionali di Farmacovigilanza, in alcune regioni d'Italia garantiscono il controllo e la correzione delle schede di segnalazione (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) inserite nella RNF e attribuiscono il nesso di causalità, nonché individuano potenziali nuovi segnali; grazie ai fondi pubblici, 138 progetti regionali ed 8 multiregionali sono stati valutati e approvati dall'AIFA [13], al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari a segnalare maggiormente le reazioni avverse. In seguito all'implementazione della normativa europea anche il paziente potrà segnalare direttamente alle Autorità Competenti qualsiasi reazione avversa verificatasi in seguito all'utilizzo di un prodotto medicinale.

Per una corretta valutazione ed elaborazione delle segnalazioni di ADR nonché per la valutazione del relativo nesso di causalità tra il farmaco sospetto e la reazione avversa, il contenuto della segnalazione di sospetta reazione avversa deve essere coerente, completo ed esaustivo.

Questo studio ha come obiettivo la valutazione della qualità delle informazioni contenute nelle segnalazioni spontanee di reazioni avverse e dell'efficacia delle richieste di follow-up al fine di eseguire la valutazione di farmacovigilanza ogni ICSR.

## Metodi

GB Pharma, Azienda italiana di consulenza farmaceutica, a seconda dei diversi contratti commerciali con i propri clienti, controlla quotidianamente l'RNF, scarica tutti gli ICSR inseriti in rete e li processa.

Per eseguire l'analisi sulla completezza delle schede di segnalazione, sono state raccolte tutte le segnalazioni spontanee inserite in RNF e gestite da GB Pharma tra agosto 2011 ed agosto 2012.

Sono state analizzate 206 segnalazioni di *initial*; al fine di eseguire una valutazione razionale, ad ogni campo della segnalazione è stato assegnato un punteggio diverso (1, 3, 7, 10) sulla base dell'importanza dell'informazione che esso fornisce per la valutazione del caso (1 corrisponde ad informazioni poco rilevanti mentre il punteggio 10 corrisponde ad un'informazione molto importante e/o essenziale) (**Tabella 1**). La presente tabella è stata creata internamente dal personale di GB Pharma, al fine di classificare con una scala (da 1 a 10) tutti i campi disponibili nella scheda di rete

della RNF. Tale metodo, non validato, si è reso indispensabile per poter quantificare la qualità di una segnalazioni.

Quando un addetto del dipartimento di Farmacovigilanza riceve un ICSR, valuta il caso prima di generare il CIOMS I (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), documento riconosciuto a livello globale per lo scambio delle informazioni

**Tabella 1** Punteggio assegnato ad ogni campo della scheda di segnalazione

<b>Campo</b>	<b>Punteggio</b>
Descrizione della reazione	10
Età	10
Data di nascita	10
Condizioni predisponenti e/o concomitanti	10
Dosaggio farmaco sospetto	10
Farmaco sospetto/Farmaco concomitante identificabile	10
Data di insorgenza reazione	7
Azioni intraprese	7
Malattia ed interventi subiti	7
Documenti follow-up	7
Durata del trattamento farmaco concomitante	7
Durata dell'uso farmaco sospetto	7
Origine etnica	7
Storia di reazioni avverse passate	7
Storia dei farmaci assunti	7
Esami di laboratorio	7
Esito	7
Risultati esami di laboratorio	7
Gravità della reazione	7
Sesso	7
Fonte Qualifica del segnalatore	7
Farmaco sospetto/concomitante non identificabile	7
Miglioramento della reazione dopo sospensione del farmaco	3
Dosaggio farmaco concomitante	3
Forma farmaceutica farmaco sospetto/concomitante	3
Frequenza farmaco sospetto/concomitante	3
Altezza	3
Indicazione d'uso farmaco sospetto/Farmaco concomitante	3
Data esame esami di laboratorio	3
Le reazioni avverse sono il risultato di	3
Altre sostanze utilizzate	3
Gravidanza	3
Rechallenge	3
Relazione tra farmaco e reazione	3
Commento del segnalatore su interventi precedentemente subiti	3
Via di somministrazione farmaco sospetto/Farmaco concomitante	3
Terapia inizio/fine	3
Peso	3
Errore di amministrazione	1
Lotto farmaco sospetto	1
Data di compilazione/data di ricezione	1
Reazione prevista da foglietto illustrativo	1
Data di scadenza farmaco sospetto	1
Iniziali paziente	1
Età gestazionale (trimestre di gravidanza)	1
Struttura sanitaria AO/ASL di appartenenza	1
Valori nella norma	1
Altre informazioni sugli esami di laboratorio	1
Regione	1
Responsabile	1
Uso concomitante di prodotti a base di piante officinali, integratori	1

sulle reazioni avverse insorte in seguito all'assunzione di un farmaco. L'analisi viene effettuata controllando i dati presenti nella scheda di segnalazione considerando che alcuni campi (ad esempio, condizioni concomitanti e predisponenti, dosaggio di farmaci sospetti e concomitanti) sono più importanti di altri (ad esempio peso o data di scadenza), per effettuare la valutazione caso.

Al fine di garantire la riservatezza dei dati, il numero AIFA di ogni segnalazione è stato sostituito con il codice interno aziendale di GB Pharma.

Dopo un'attenta analisi, per ciascuna scheda di segnalazione sono stati assegnati i punteggi, definiti in **Tabella 1**, sulla base della presenza o meno dei campi compilati ed è stato calcolato il punteggio totale.

Poiché non tutte le segnalazioni contengono gli stessi campi compilati, per poter valutare diverse segnalazioni, è stato calcolato il punteggio totale ed il punteggio totale ottenibile se tutti i campi della segnalazione fossero debitamente completati (punteggio massimo). Il rapporto punteggio/punteggio massimo ha permesso il confronto delle diverse segnalazioni raccolte.

Una volta resi confrontabili i punteggi delle diverse schede di segnalazione, è stata effettuata una prima macro-valutazione con il calcolo della media, moda, mediana, deviazione standard e dei diversi percentili.

La prima analisi statistica effettuata ha rivelato la presenza di due valori estremi, dal momento che essi rappresentano due casi su 206, non sono stati considerati statisticamente significativi decidendo così di escluderli per avere un risultato più preciso ed accurato. È stata, quindi, effettuata una seconda analisi statistica considerando 204 segnalazioni escludendo i due casi precedentemente commentati.

Dopo aver analizzato le segnalazioni gestite da GB Pharma, sono state raccolte tutte le schede di aggiornamento escludendo quelle ricevute prima di agosto 2011 e dopo agosto 2012.

Complessivamente sono state raccolte 53 segnalazioni di aggiornamento; la prima analisi è stata di tipo qualitativo con l'obiettivo di identificare i cambiamenti effettuati dopo l'aggiornamento; successivamente, per valutare l'efficacia dell'aggiornamento, sono state valutate tutte le informazioni inserite nella scheda aggiornata stabilendo se tali informazioni aggiuntive dessero ulteriori informazioni per una miglior valutazione del caso; l'analisi è di tipo dicotomico (si/no).

## Risultati

Per conto dei propri clienti, GB Pharma ha gestito in totale 206 segnalazioni di sospetta reazione avversa e 53 segnalazioni di aggiornamento nel periodo compreso tra agosto 2011 ed agosto 2012. Nella **Tabella 2** e in **Figura 1** sono riportati i risultati ottenuti nella prima analisi statistica.

Dai risultati ottenuti si evince una distribuzione casuale dei dati, a significare che le schede di segnalazione analizzate sono state compilate in modo molto diverso l'una dall'altra, senza un'omogeneità nell'inserimento delle informazioni da parte degli operatori sanitari.

Come si può vedere in **Figura 1** ci sono due valori estremi e non statisticamente significativi; perciò la seconda analisi statistica è stata eseguita senza considerare questi due valori.

**Tabella 2** Risultati della prima analisi statistica

Parametri	Risultati
Media	0,89
Moda	0,83
Mediana	0,89
Deviazione standard	0,07
Minimo	0,68
Massimo	0,99
10° percentile	0,79
25° percentile	0,83
75° percentile	0,95
90° percentile	0,96

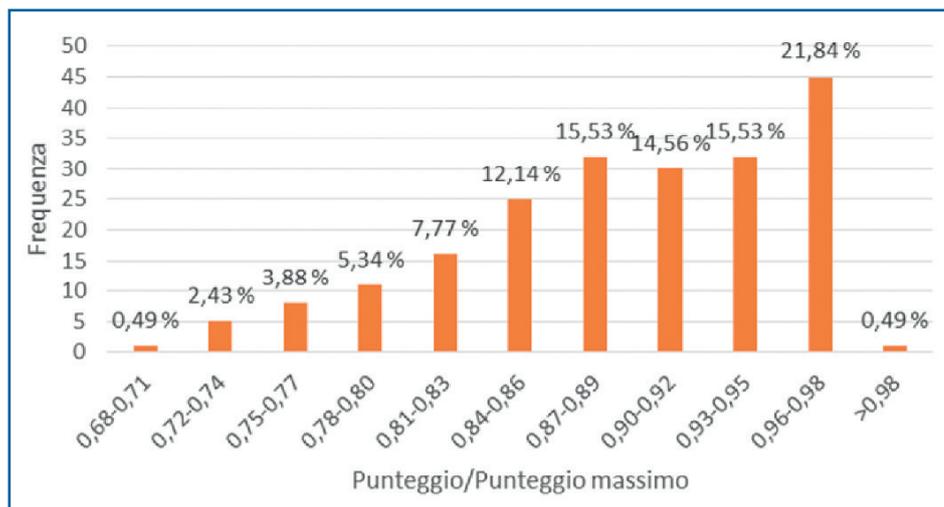
I risultati aggiornati sono riportati nella **Tabella 3** e nella **Figura 2**.

Come mostrato in **Figura 2**, i valori estremi non compaiono più e l'analisi risulta più precisa, la deviazione standard ha subito una leggera flessione, pari allo 0,15%; la piccola variazione è dovuta alla presenza di soli due valori estremi su un totale di 206 valori totali.

Come si può vedere nella **Tabella 3** non vi è una distribuzione simmetrica dei punteggi delle varie segnalazioni, ma più del 50% dei valori ha come rapporto punteggio/punteggio massimo superiore a 0,89 mentre 0,71 è il punteggio minimo ottenuto.

Dopo aver analizzato le segnalazioni di primo inserimento, 53 segnalazioni di follow-up

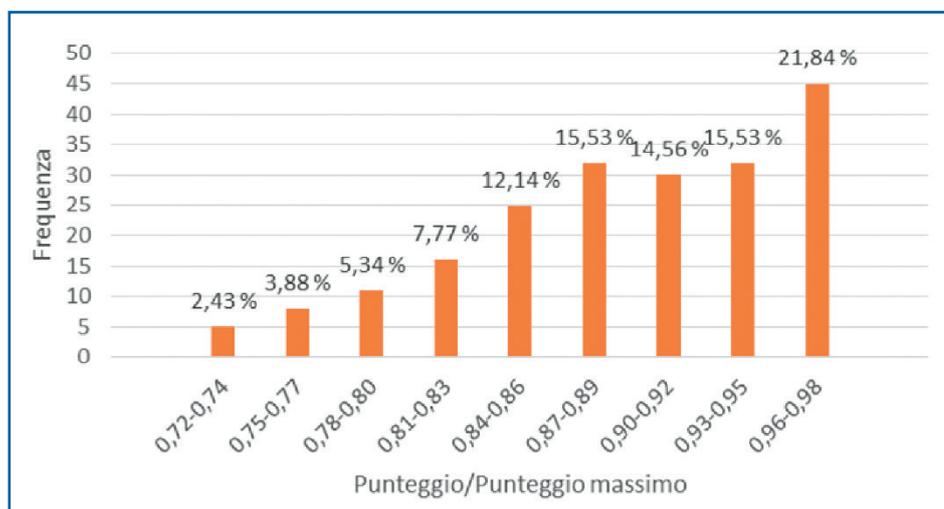
**Figura 1**  
Distribuzione del punteggio/  
punteggio massimo



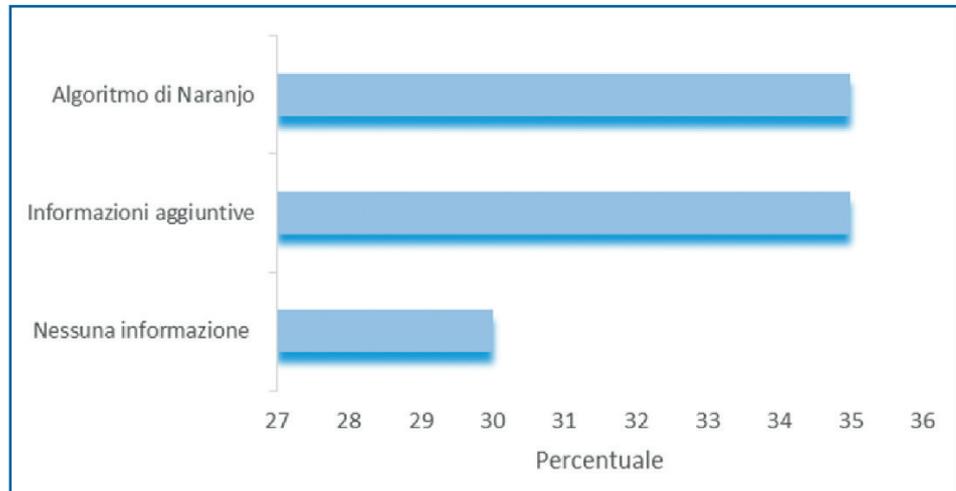
**Tabella 3** Risultati della seconda analisi statistica

Parametri	Risultati
Media	0,89
Moda	0,83
Mediana	0,89
Deviazione standard	0,07
Minimo	0,72
Massimo	0,98
10° percentile	0,79
25° percentile	0,83
75° percentile	0,95
90° percentile	0,96

**Figura 2**  
Distribuzione del punteggio/  
punteggio massimo



**Figura 3**  
Distribuzione delle  
informazioni di follow-up



sono state valutate; come si evince dal grafico si presentano tre classi mutualmente esclusive: in 19 casi, infatti, il follow-up risultava essere un aggiornamento spontaneo dei Centri Regionali di Farmacovigilanza con l'inserimento del nesso di causalità (l'algoritmo di Naranjo è stato il metodo utilizzato in tutti i casi), in 15 di essi il segnalatore ha affermato che non ci sono ulteriori informazioni disponibili, solo in 19 casi nel follow-up sono state inserite informazioni utili per effettuare una migliore valutazione caso (**Figura 3**).

## Discussione

Nella RNF tra il 1° gennaio 2001 e il 31 dicembre 2011 sono state segnalate un totale di 119,330 sospette reazioni avverse correlate a farmaci e vaccini. Secondo i dati pubblicati da AIFA nel 2001 il numero di segnalazioni è stato di 7480 (138 segnalazioni per milione di abitanti per anno), nel corso del 2010 è stato raggiunto e superato il *Gold Standard* con 335 segnalazioni per milione di abitanti per anno [15]. Nel 2011 il numero di segnalazioni inserite nella RNF è stato 21.473, pari a un tasso di segnalazione di 356 segnalazioni per milione di abitanti per anno [13]. Perciò, il Sistema di Farmacovigilanza italiano ha raggiunto e superato il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti per anno, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come *Gold Standard* per un efficiente Sistema di Farmacovigilanza in grado di generare segnali di preallarme.

Il sistema di segnalazione spontanea ha l'obiettivo di identificare i segnali, concentrandosi su ADR gravi e o inattese. WHO considera come indice di qualità per avere un efficace Sistema di Farmacovigilanza la presenza di almeno il 30% di ADR serie tra tutte quelle inserite in RNF. Il 30% delle segnalazioni inserite nel 2011 sono state considerate gravi, il 69% erano invece ADR non gravi. Solo l'1% delle segnalazioni non includevano il criterio di serietà.

Dopo aver fatto un grande sforzo per incoraggiare gli operatori sanitari a segnalare le reazioni avverse, l'attuale interesse è focalizzato sulla qualità dei dati inseriti al fine di valutare ogni singolo caso sia dal punto di vista medico che di farmacovigilanza.

Spesso le segnalazioni non contengono informazioni sufficienti per effettuare una valutazione del caso; per tale motivo, l'addetto del dipartimento di Farmacovigilanza dell'Azienda richiede al Responsabile dell'Unità Sanitaria che ha inserito la segnalazione le informazioni mancanti o contraddittorie.

Da qui il nostro interesse per una valutazione interna delle segnalazioni ricevute da GB Pharma per valutare la nostra realtà, l'efficacia delle richieste di aggiornamento e la valutazione di follow-up dopo aver ricevuto le risposte di follow-up.

Poiché GB Pharma è responsabile di Farmacovigilanza di aziende che commercializzano diverse tipologie di prodotti (farmaci ospedalieri, farmaci generici e specialità medicinali), i risultati sono applicabili anche ad altre Società.

Dai dati in possesso di GB Pharma non è sempre possibile effettuare una valutazione

completa del caso: il segnalatore ha un ruolo essenziale nella compilazione della scheda di segnalazione (ad esempio, un medico/farmacista ospedaliero hanno l'accesso alla cartella clinica del paziente con i dati clinici, diversamente da un farmacista territoriale), la mancanza della diagnosi della reazione avversa e la sola codifica dei sintomi portano a difficoltà di valutazione del caso; in aggiunta la mancanza di informazioni su eventuali malattie e farmaci concomitanti (soprattutto nella popolazione anziana in politerapia dove il problema di interazione tra farmaci è molto frequente) rappresentano un problema nella valutazione del caso.

I risultati ottenuti dalla seconda analisi statistica hanno mostrato un intervallo di variazione (0,72-0,98) delle diverse segnalazioni piuttosto ampio con una distribuzione non simmetrica delle frequenze; più del 50% dei valori sono distribuiti tra 0,86 e 0,92 mostrando la variabilità delle schede di segnalazione raccolte ed analizzate.

Dai dati in possesso di GB Pharma, le richieste di follow-up non sono risultate molto utili per una migliore valutazione caso, nel 35% dei casi, i Centri Regionali di Farmacovigilanza, responsabili del controllo delle schede di segnalazione compilate nella RNF rispetto alla copia cartacea, hanno inserito il nesso di causalità utilizzando l'algoritmo di Naranjo, senza fornire ulteriori informazioni importanti per la valutazione caso. Nel 30% dei casi, il segnalatore specifica che non è in grado di fornire informazioni aggiuntive, questo è anche dovuto al fatto che in Italia ci sono molti Progetti Attivi di Farmacovigilanza in pronto soccorso ed in tali circostanze, quindi, il segnalatore non è in grado di monitorare il paziente dopo la dimissione dall'ospedale. Solo nel 35% dei casi, le segnalazioni aggiornate contengono modifiche e/o ulteriori informazioni utili per la valutazione del caso.

La possibilità di contattare il segnalatore attraverso la RNF sarebbe uno strumento utile se le informazioni richieste dalle aziende farmaceutiche fossero disponibili e condivise dal segnalatore, altrimenti la valutazione del caso risulta incompleta.

## Conclusioni

Negli ultimi anni, la qualità delle segnalazioni è stata al centro dell'attenzione perché, se da un lato l'Italia ha raggiunto il *Gold Standard* stabilito dal WHO, dall'altro le segnalazioni non sono migliorate dal punto di vista qualitativo, perciò l'obiettivo futuro sarà quello di avere un numero crescente di segnalazioni che siano, però, adeguatamente compilate per la valutazione del caso. Le segnalazioni inserite in RNF hanno evidenziato un basso livello di qualità con l'assenza di informazioni importanti per una valutazione accurata e completa del caso al fine di valutare correttamente il rapporto rischio/beneficio.

Allo stesso modo le interazioni tra Aziende farmaceutiche, strutture sanitarie e Centri Regionali di Farmacovigilanza dovrebbero essere rafforzati con l'obiettivo di ricevere più velocemente dal segnalatore le informazioni discrepanti e/o mancanti.

## Bibliografia

- [1] Bégaud B, Chaslerie A, Haramburu F, Organization résultat et de la France en pharmacovigilance. Rev Epidemiol Sante Publique. 1994; 42:416-423.
- [2] McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letter to the Editor. The Lancet. 1961;278:1358.
- [3] ASL di Rieti. Disponibile al sito <http://www.asl.ri.it/cittadino/farmacovigilanza/files/storia-della-farmacovigilanza.pdf>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [4] Anshi S, Parloop B. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. J Pharmacol Pharmacother. 2012; 3:228-232.
- [5] European Medicines Agency. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the council of 15 December 2010.
- [6] European Medicines Agency. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the council of 15 December 2010.
- [7] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI.
- [8] Food and Drug Administration. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm234629.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [9] Therapeutic God Administration. Disponibile al sito <http://www.tga.gov.au/index.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [10] Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Disponibile al sito <http://www.pmda.go.jp/english/index.html>. Ultimo accesso 2014.
- [11] AIFA. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/eudravigilance>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [12] AIFA. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] AIFA. Disponibile al sito [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto\\_sulle\\_attivita\\_aifa\\_21.12.2012\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_sulle_attivita_aifa_21.12.2012_0.pdf).
- [14] Ferrazzin F. La politica di AIFA per i fondi della farmacovigilanza. In "Convegno: La patologia iatrogena da farmaci". 2012.