

Francesco Pappalardo,<sup>1\*</sup> Chiara Lamesta,<sup>2</sup> Silvana Oliverio,<sup>3\*</sup> Luigi Bellante,<sup>4\*</sup> Alessia Romagnoli,<sup>5\*</sup> Daniela Scala,<sup>6</sup> Angelica Listro,<sup>7\*</sup> Romana Princitore,<sup>8\*</sup> Francesca Saullo,<sup>9\*</sup> Maria Ernestina Faggiano,<sup>10</sup> Pasquale Cananzi,<sup>11\*</sup>

<sup>1</sup>Dirigente Farmacista, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania.

<sup>2</sup>Dirigente Farmacista, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma.

<sup>3</sup>Dirigente Farmacista, Resp. UOS Direzione Tecnica AVCE e Progettazione Gare DM - Dipartimento Farmaceutica e Logistica, ESTAR Toscana.

<sup>4</sup>Accademico, Accademia Romana di Storia della Farmacia e di Scienze Farmaceutiche.

<sup>5</sup>Dirigente Farmacista, Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Lanciano Vasto Chieti.

<sup>6</sup>Dirigente Farmacista, Medicina Nucleare AORN "A. Cardarelli", Napoli.

<sup>7</sup>Specializzanda in Farmacia Ospedaliera - Monitor di Farmacovigilanza Attiva Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo.

<sup>8</sup>Direttrice Farmacia Capoluogo 1, Lanuvio (RM).

<sup>9</sup>Dirigente Farmacista, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio (Catanzaro).

<sup>10</sup>Dirigente Farmacista, AOU Policlinico Consorziale di Bari.

<sup>11</sup>Dirigente Farmacista, Responsabile del Servizio Farmaceutica dell'Assessorato della Salute, Regione Sicilia.

\*ASC Farmacovigilanza e dispositivivigilanza SIFO

## Al via la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il database italiano di sorveglianza *post-marketing* per la raccolta, gestione ed analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reaction* – ADR) e vaccini (*Adverse Event Following Immunization* – AEFI) da parte di Operatori Sanitari e Cittadini, è stata oggetto di importanti modifiche.<sup>1</sup>

Infatti, dal 20 giugno 2022 è operativa la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza, il portale *web-based* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che permette la segnalazione *on-line* di sospette ADRs/AEFIs (Figura 1).<sup>2</sup> La nuova RNF sostituisce di fatto la vecchia piattaforma per la segnalazione *on-line* Vigifarmaco, sviluppata per conto di AIFA dall'Università di Verona con il contributo del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto, che non è più operativa dalle ore 18 del giorno 8 giugno 2022.

Durante il periodo di transizione da Vigifarmaco alla nuova RNF (9-20 giugno 2022), l'unico metodo per la segnalazione di sospette ADRs/AEFIs è stato rappresentato dall'invio via *e-mail* delle schede di segnalazione cartacea, rispettivamente o al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza o, in alternativa, al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicamento oggetto della segnalazione.<sup>3</sup>

La nuova RNF nasce in virtù del processo di adeguamento della vecchia RNF al formato standard internazionale ISO *Individual Case Safety Report* (ICSR) *ICH E2B* (R3), previsto dall'art.26(2)(a) del Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012.

Infatti, a partire dal 30 giugno 2022, tale formato E2B(R3) sarà obbligatorio in tutti i Paesi dell'UE per inviare e ricevere segnalazioni di sospette ADRs/AEFIs da e verso EudraVigilance (EV), il sistema per la gestione e l'analisi delle informazioni sulle sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea (EEA), con cui l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) gestisce il sistema per conto della rete di regolamentazione dei medicinali dell'Unione europea (UE), risultando, quindi, in diretto collegamento con la RNF.<sup>4</sup>

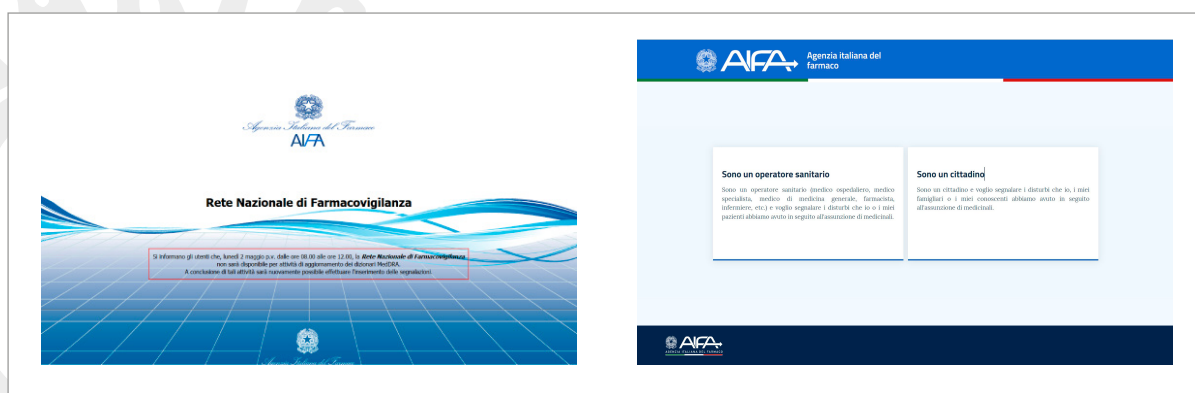


Figura 1. Grafica della vecchia e nuova RNF a confronto.

La nuova RNF è caratterizzata da funzioni avanzate per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.

Essa rappresenta il risultato di un intenso lavoro di squadra, durato anni, che ha richiesto il coinvolgimento dei migliori esperti in tema di farmacovigilanza e di *Information Technology* (IT) dell'AIFA.<sup>5</sup>

Dal 24 al 26 maggio 2022 è stata presentata a Roma tramite un corso di formazione a cui hanno partecipato, sia in presenza che in *streaming*, oltre 500 Responsabili di Farmacovigilanza e loro collaboratori operanti presso le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), le Aziende Ospedaliere (AO), gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Sanitarie Locali (ASL). L'evento ha rappresentato, inoltre, un'importante occasione di confronto tra l'Agenzia e tutti i Responsabili di Farmacovigilanza che operano nelle diverse regioni italiane e che contribuiscono con la loro attività ad assicurare il continuo monitoraggio delle segnalazioni delle sospette ADRs/AEFIs, garantendo la sicurezza dei medicinali in commercio.<sup>5</sup>

Alla nuova RNF possono accedere solo gli utenti registrati al Portale dei Servizi di AIFA, in possesso di username e password, di un'identità digitale SPID, di una Carta Nazionale dei Servizi (CNS) o di una Carta di Identità Elettronica (CIE), afferenti ad AIFA, Ministero della Salute (Mds), Istituto Superiore di Sanità (ISS), alle Regioni, ai CRFV, alle Strutture Sanitarie (ASL, Aziende Ospedaliere (AO) e IRCCS), alle Forze Armate e alle Aziende farmaceutiche (queste ultime con visibilità di dati limitata alle strutture sanitarie). Gli utenti designati all'uso della RNF, dovendo svolgere funzioni diverse in relazione al proprio ruolo, hanno profili di accesso, gestione e visibilità dei dati della RNF differenti a seconda della struttura di appartenenza.

La registrazione e l'abilitazione degli utenti alla RNF avviene in 2 fasi:

1. Registrazione al Portale dei Servizi AIFA;
2. Richiesta di abilitazione alla RNF e approvazione da parte dell'Approvatore Utenze Aziendali o Approvatore Regionale.

Le due fasi sono descritte nel documento “*Modalità di registrazione alla RNF degli utenti designati*”.

Tra le novità, per ogni singola struttura o azienda farmaceutica, oltre alla nomina del Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) o Responsabile di Farmacovigilanza per l'Azienda farmaceutica, potrà essere designata anche la figura del *Deputy* (Figura 2) per supportare il RLFV nella gestione

delle segnalazioni di reazioni avverse e/o farne le sue veci in caso di assenza temporanea.

Con lo sviluppo della nuova RNF è stata istituita, inoltre, la figura degli “Approvatori Utenti della Regione o della Provincia Autonoma o dell’Azienda farmaceutica” che hanno la responsabilità di abilitare o disabilitare all’uso della RNF gli utenti afferenti alle strutture sanitarie di propria competenza territoriale, quali ASL, AO, IRCCS, CRFV e Regioni, o alla propria Azienda.

L’utente, designato dalla Regione o Provincia Autonoma a ricoprire il ruolo di “Approvatore” per le funzioni della RNF, è tenuto a comunicare ad AIFA tramite la compilazione e l’invio a mezzo Posta Elettronica Certificata (PEC) del relativo modulo debitamente compilato, corredato dalla copia del documento di identità in corso di validità e della nota di incarico a firma del Direttore del Servizio Farmaceutico. L’oggetto della PEC deve contenere la seguente dicitura *“Nomina Approvatore Utente della Regione/Provincia autonoma per le utenze della RNF”*.

L’AIFA, una volta acquisita tutta la documentazione e dopo averne verificata la completezza, richiede all’Approvatore Regionale/Provinciale incaricato di registrarsi al Portale dei Servizi AIFA (*solo nel caso di utente non censito per altri sistemi informativi di AIFA*) in modo da abilitarlo successivamente all’uso dell’applicazione/servizio “Autorizzazione utenze aziendali - Approvatore e Approvatori Regionali” e permettergli quindi di poter effettuare tutte le operazioni di abilitazione o disabilitazione alla RNF degli utenti afferenti alle strutture sanitarie di propria competenza territoriale.

A tutti gli Approvatori Regionali/Provinciali sarà fornito da AIFA il manuale operativo per lo svolgimento delle funzioni sopra descritte.

Eventuali successive modifiche della figura di Approvatore Regionale/Provinciale devono essere tempestivamente comunicate ad AIFA tramite PEC, provvedendo alla contestuale sostituzione con una nuova designazione.

Gli Approvatori Utenti Aziendali delle Aziende farmaceutiche devono seguire la consueta modalità di designazione descritta sul Portale Istituzionale dell’Agenzia alla sezione “Area per le Aziende” – “Accesso ai Sistemi informatici di AIFA”.<sup>1</sup>

La segnalazione *on-line* tramite la nuova RNF ricalca sostanzialmente quella del vecchio portale Vigifarmaco.

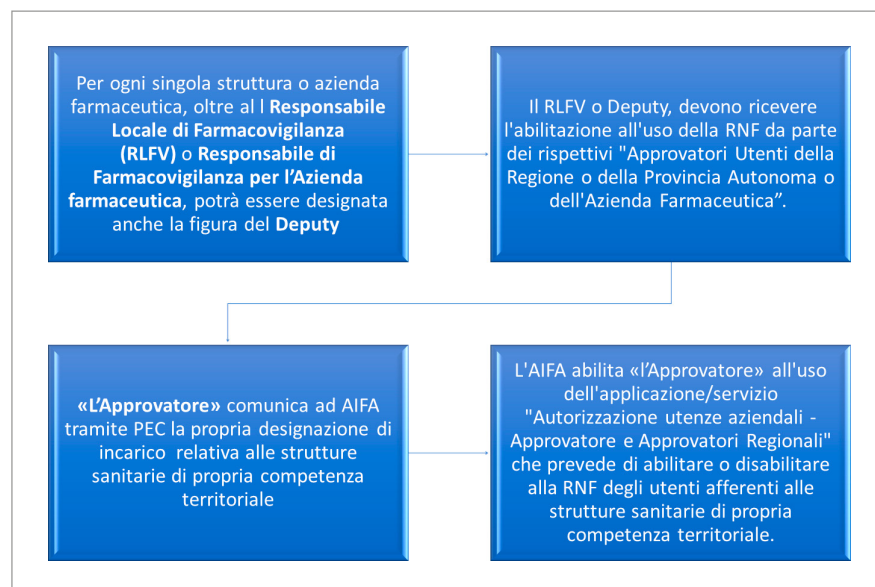
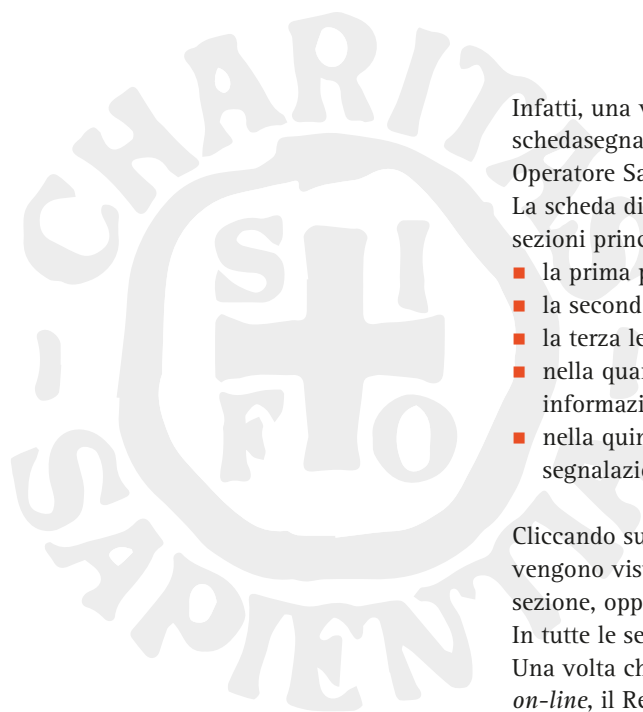


Figura 2. Nuove figure coinvolte nella nuova RNF.



Infatti, una volta collegatisi all'indirizzo <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/> si può scegliere se effettuare una segnalazione come Operatore Sanitario o come Cittadino.

La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa è strutturata in cinque sezioni principali:

- la prima prevede le informazioni sul paziente;
- la seconda le informazioni sulle reazioni avverse;
- la terza le informazioni sui farmaci;
- nella quarta è possibile inserire una descrizione del caso e qualsiasi ulteriore informazione;
- nella quinta devono essere riportate le informazioni sulla tipologia di segnalazione e sul segnalatore.

Cliccando sul titolo della sezione, oppure sul simbolo (+), la stessa si espande e vengono visualizzati i campi da compilare; cliccando nuovamente sul titolo della sezione, oppure sul simbolo (-), questa viene compressa.

In tutte le sezioni i campi obbligatori sono evidenziati con il simbolo “\*”.

Una volta che la segnalazione è stata inviata tramite la nuova piattaforma *on-line*, il Responsabile locale di farmacovigilanza (RLFV) della struttura di appartenenza del segnalatore non riceverà via *e-mail* alcuna notifica circa l'avvenuto inserimento di una nuova segnalazione (come avveniva con Vigifarmaco), ma la segnalazione sarà presente nella “Lista Segnalazioni *on-line*” del pannello di gestione della RNF, in attesa di essere validata dal RLFV.

In analogia al vecchio portale Vigifarmaco, la nuova piattaforma della Rete Nazionale di Farmacovigilanza non solo consente un veloce invio delle segnalazioni rispetto all'utilizzo della scheda cartacea, ma riduce di molto il carico di lavoro del RLFV legato alla gestione e all'inserimento delle segnalazioni cartacee nel database dell'AIFA.

Inoltre, sempre dal 20 giugno 2022, è disponibile il nuovo formato delle schede di segnalazione di sospetta ADR/AEFI da parte degli Operatori Sanitari e dei Cittadini, scaricabili dal sito web AIFA all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>.

La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per Operatori Sanitari, contrassegnata dal colore blu, è strutturata in cinque sezioni principali (Figura 3).

- informazioni sul paziente;
- informazioni sulle reazioni avverse;
- informazioni sui farmaci sospetti/interagenti e concomitanti;
- una descrizione del caso;
- informazioni sulla tipologia di segnalazione e sul segnalatore.

Per considerare valida una scheda di segnalazione da un punto di vista Regolatorio essa deve riportare almeno quattro elementi minimi (*minimum validation criteria*), obbligatori ai sensi della vigente normativa:

1. un paziente (almeno un'informazione tra iniziali, sesso, data di nascita, età o periodo gestazionale);
2. un farmaco sospetto;
3. una reazione avversa;
4. un segnalatore.

Si riportano di seguito alcune delle novità della nuova scheda di segnalazione per Operatori Sanitari:

- le informazioni sullo stato di allattamento adesso vanno riportate nel campo di testo libero “Descrizione del caso e ulteriori informazioni” (campo 12);

- all'interno del campo 9 "Informazioni aggiuntive sull'uso del farmaco" è stata ampliata la definizione di reazione avversa inserendo gli eventi osservati anche per effetto delle condizioni di "farmaco contraffatto", "farmaco assunto dal padre", "Farmaco assunto dopo la data di scadenza", "Lotto testato conforme alle specifiche e Lotto testato e non conforme alle specifiche";
- il campo 6 "Descrizione storia clinica del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti" serve a descrivere sia le patologie e gli interventi subiti in precedenza dal paziente sia le condizioni concomitanti o predisponenti per l'insorgenza della reazione avversa in maniera da escludere cause alternative ai trattamenti farmacologici;
- non è più richiesta una valutazione complessiva della gravità per il singolo caso clinico ma una più dettagliata valutazione per ogni reazione avversa, motivo per cui è necessario quindi definire la gravità per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente, riportare il relativo criterio di gravità per le reazioni considerate gravi e l'esito per ogni reazione avversa.<sup>6</sup>

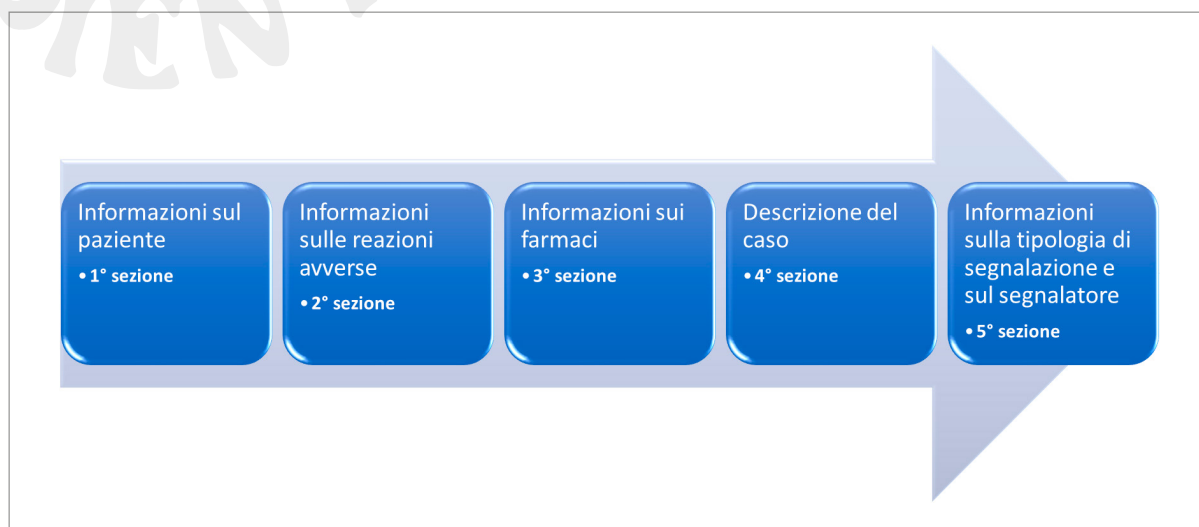


Figura 3. Le cinque sezioni della nuova scheda di segnalazione per operatore sanitario.

Le nuove funzioni introdotte nell'operatività della RNF contribuiranno all'importante analisi dei dati per la valutazione del profilo di sicurezza di farmaci e vaccini e alla generazione del "segnale" in modo più accurato, qualora presente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Il sistema di Farmacovigilanza in Italia (unina2.it) (consultato il 17/09/2022).
2. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it) (consultato il 17/09/2022).
3. Vigifarmaco: la segnalazione online di reazioni avverse da farmaci | Farmacovigilanza (consultato il 17/09/2022).
4. Nuove schede di segnalazione delle reazioni avverse a farmaci e vaccini (aifa.gov.it) (consultato il 17/09/2022).
5. <https://www.aifa.gov.it/-/corso-aifa-sulla-nuova-rete-nazionale-di-farmacovigilanza> (consultato il 17/09/2022).
6. Guida alla compilazione della scheda unica di segnalazione di sospette reazioni avverse (ADR) a farmaci per operatori sanitari (aifa.gov.it) (consultato il 17/09/2022).