Segreteria Aiop Sicilia

Da: Segreteria Aiop Sicilia [segreteria@aiopsicilia.it]
Inviato: martedì 2 maggio 2017 17:50
A: 'Montalbano Silvana 1 (montalbano.aiopsicilia@gmail.com)'
Oggetto: Prot 213 - La vaccinovigilanza in Italia: ruolo ed obiettivi.
Allegati: La_Vaccinovigilanza_in_Italia_18.04.2017.pdf; lettera invio la vaccinovigilanza in Italia prot 33015.pdf

Prot. 213/2017

AI TITOLARI DELLE CASE DI CURA
AI DIRETTORI SANITARI
LORO SEDI

Si invia per opportuna conoscenza.
Cordiali saluti
Dott. Barbara Cittadini

Se intendi cancellarti da questa newsletter invia una email alla casella di posta elettronica segreteria@aiopsicilia.it indicando in oggetto la dicitura "Cancellami dalla newsletter"

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmaco e Vaccinovigilanza

Prot. 33015 Del 19.04.2017

Oggetto: La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi

Ai Responsabili di Farmacovigilanza
della Aziende Sanitarie della Regione Sicilia

Al Dirigente Responsabile del Servizio 4-
Igiene Pubblica e Rischi Ambientali
Dott. Mario Palermo
DASOE

Agli Ordini dei Medici della Regione Sicilia

e p.c. Ai Centri di riferimento di farmacovigilanza

LORO SEDI

Si invia il documento "La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi", redatto dal gruppo di lavoro sulla vaccinovigilanza, volto a definire il ruolo, gli obiettivi e le attività della vaccinovigilanza in Italia, compresa la valutazione del nesso di causalità.

Nonostante le vaccinazioni costituiscano una risorsa inestimabile per la tutela della salute individuale e collettiva, la loro affidabilità è frequentemente minata da timori, spesso infondati o esageratamente amplificati, di insorgenza di possibili eventi avversi gravi. Il calo vaccinale registrato negli ultimi anni testimonia che l'insorgenza di problemi di sicurezza, veri o presunti, relativi ai vaccini, o anche la sola ipotesi di un rischio ad essi associati, abbia un impatto non trascurabile sui programmi di immunizzazione. In questo contesto, assumono un ruolo importante le attività di comunicazione indirizzate agli operatori sanitari ed ai cittadini, aventi come obiettivo principale quello di informare in maniera corretta e trasparente su nuove evidenze disponibili riguardanti gli aspetti di sicurezza nonché di evidenziare e chiarire i benefici delle vaccinazioni, protezione da malattie anche gravi e dalle loro possibili complicanze, rispetto ai rischi, potenziali, o dichiaratamente falsi, ad esse associabili.

Si comunica infine che a breve sarà pubblicato sul sito dell'AIFA il V Rapporto sulla Sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia con un'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel biennio 2014-2015.

Si chiede alle SS.LL. in indirizzo la massima collaborazione per la diffusione della presente. Il documento è disponibile sul sito dell'AIFA ed anche sul sito istituzionale dell'Assessorato alla sezione "*Farmacovigilanza – Informazione sui farmaci*":
http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_Servizio7/PIR_Informazionisuifarmaci

Il Dirigente del Crfv
Dott.ssa Claudia Minore

Il Responsabile Regionale di Farmacovigilanza
Dott. ssa Claudia La Cavera

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi

*a cura del gruppo di lavoro sulla Vaccinovigilanza**

*(la composizione del gruppo di lavoro sulla Vaccinovigilanza è indicata nella tabella in appendice

1. **INTRODUZIONE** 3

2. **VACCINOVIGILANZA** 5

3. **LA VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITÀ (CAUSALITY ASSESSMENT)** 8

4. **CONCLUSIONI** 10

REFERENZE 11

APPENDICE 12

1. INTRODUZIONE

I vaccini rappresentano una delle principali risorse in termini di salute pubblica ed individuale, per il loro rilevante impatto non solo sulla prevenzione di numerose malattie infettive, ma anche sullo stato di salute generale della popolazione. Nel corso del tempo, infatti, questi medicinali hanno contribuito alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile ed alla riduzione della diffusione (fino all'eradicazione, come nel caso del vaiolo) di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i vaccini possono essere considerati:
un "gruppo eterogeneo di prodotti medicinali biologici destinati alla profilassi delle malattie infettive trasmissibili e non, contenenti antigeni selezionati in grado di indurre una risposta immunitaria specifica verso agenti patogeni o sostanze da essi prodotti, che risultano rilevanti nella patogenesi della malattia".

Il concetto di eterogeneità è riferito alla diversa composizione dei vaccini, sia per i costituenti in grado di provocare la risposta immunitaria, sia in base agli adiuvanti della risposta stessa ed agli eccipienti e conservanti necessari alla stabilità del vaccino.

In base alla loro composizione, i vaccini si distinguono in [1]:

a. Vivi attenuati (virali o batterici)

b. Inattivati

    1) A cellule intere (batteriche o virali)

    2) Frazionati
        a. Proteici
            i. tossoidi
            ii. subunità

        b. Polisaccaridici
            i. puri
            ii. coniugati

        c. Vaccini ricombinanti (virali o batterici),
        prodotti attraverso tecnologia di ingegneria genetica.

La presenza di differenti adiuvanti e conservanti, invece, è strettamente dipendente dagli elementi antigenici e dalla loro capacità di determinare una risposta specifica nelle diverse età della vita, per cui si distinguono vaccini adiuvati, adsorbiti e coniugati.

L'attuale Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (2017-2019) [2], tenendo conto delle raccomandazioni dell'OMS, definisce il processo decisionale ed i criteri *evidence based* per l'introduzione di nuovi vaccini nel calendario nazionale. Il calendario delle vaccinazioni prevede dunque l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni (obbligatorie e raccomandate) e le vaccinazioni indicate per i soggetti ad alto rischio.

Poiché la popolazione target è rappresentata prevalentemente da soggetti sani, per la maggior parte di età pediatrica, il livello accettabile di rischio è inferiore a quello degli altri prodotti medicinali. Inoltre, le fasce di età maggiormente coinvolte nelle campagne di immunizzazione sono caratterizzate dall'insorgenza di specifiche patologie età correlate. Queste peculiarità dei vaccini rendono necessarie attività di farmacovigilanza post-marketing che vadano oltre quelle routinarie, al fine di monitorare e valutare adeguatamente gli eventuali rischi.

Pertanto, lo scopo di questo documento è di definire e sottolineare il ruolo, gli obiettivi e le attività della vaccinovigilanza in Italia, in previsione della prossima pubblicazione del quinto **Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia**, che analizzerà le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute nel biennio 2014-2015.

2. VACCINOVIGILANZA

Per vaccinovigilanza si intende l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization* o AEFI). In termini più ampi, la farmacovigilanza e la vaccinovigilanza rappresentano un insieme complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio (B/R) si mantenga favorevole nel corso del tempo. La vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini, in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente efficacia e tollerabilità.

L'attuale legislazione europea di Farmacovigilanza, oltre che su leggi e regolamenti [3], si fonda anche su una serie di misure elaborate per favorire le attività di farmacovigilanza: le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP). Le peculiarità dei vaccini hanno determinato l'elaborazione e la diffusione di una specifica GVP [4], che integra quanto riportato nelle altre GVP, focalizzando l'attenzione su aspetti specifici dei vaccini e sulle modalità di realizzazione di un' efficace attività di vaccinovigilanza.

Le GVP prevedono che le aziende produttrici di vaccini e di farmaci elaborino nel corso della "vita" del prodotto:

- il documento *Periodic Benefit Risk Evalution Report* (PBRER) (da produrre con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di farmaco o vaccino), che racchiude la presentazione e la discussione dei dati relativi alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) ed include la valutazione del beneficio basata sui dati di *efficacy* ed *effectiveness* [5];
- il documento *Risk Management Plan* (RMP), che descrive il *risk management system* adottato dall'azienda, ossia l'insieme delle attività di farmacovigilanza ed interventi atti a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto [6]. Il documento è obbligatorio per le aziende che chiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dal 2012 e per tutte gli altri produttori, se l'autorità regolatoria ritiene che siano emersi problemi di sicurezza, tali da modificare il rapporto B/R del prodotto;
- i *post-authorization safety studies* (PASS), studi interventistici o non-interventistici che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (*risk management measures* [7]) e che vengono condotti dalle aziende titolari dell'AIC, su base volontaria o per imposizione dell'autorità regolatoria.

La vaccinovigilanza dell'Autorità regolatoria viene effettuata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di AEFI, tramite le quali possono emergere segnali che necessitano di approfondimento per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio attraverso la conduzione di studi di farmacoepidemiologia. Gli AEFI sono segnalati spontaneamente da medici, operatori sanitari e pazienti e vengono raccolti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituita nel 2001. La segnalazione di uno o più sospetti AEFI può essere effettuata online attraverso la piattaforma dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (Vigifarmaco) o inviando il modulo cartaceo debitamente compilato via posta (o fax o e-mail) al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore. Queste sono definite attività di sorveglianza passiva.

In Italia la RNF garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee, ma anche

la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA sulla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge AIFA, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, Unità Sanitarie Locali, Ospedali, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e industrie farmaceutiche. Le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento ad *Eudravigilance* [8], (che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati nello Spazio Economico Europeo) dal 2006 ed a Vigibase [9], il database dell'OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala creato nel 1978, che raccoglie le segnalazioni che provengono attualmente da 125 paesi di tutto il mondo. La disponibilità di tutti questi dati permette di evidenziare rapidamente problematiche specifiche che meritano ulteriori approfondimenti (analisi del segnale, procedure di rivalutazione del rapporto B/R, attività di farmacovigilanza attiva come studi osservazionali comparativi o descrittivi ed indagini cliniche mirate). Inoltre, la possibilità di analizzare i dati provenienti da varie nazioni aumenta le dimensioni delle popolazioni studiate e consente di valutare anche AEFI molto rari che non possono essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

I progetti di vaccinovigilanza attiva permettono la raccolta di sospetti AEFI, incoraggiando e facilitando le segnalazioni da parte degli operatori sanitari, in situazioni specifiche (per esempio per nuovi vaccini e per periodi limitati di tempo). Tali progetti includono per esempio la segnalazione on-line di eventi avversi tramite la piattaforma informatica denominata Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it), che non è limitata attualmente a progetti di farmacovigilanza attiva ma è lo strumento di segnalazione on-line per tutti. La presenza di questi progetti può portare ad un aumento significativo del numero di segnalazioni inserite in RNF e può influenzare pertanto l'andamento temporale delle segnalazioni. Bisogna quindi considerare l'influenza di tali progetti sulle attività di monitoraggio delle segnalazioni spontanee.

Allo scopo di gestire in maniera ottimale questo insieme complesso di attività, l'AIFA ha istituito, con determina del 30 luglio 2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza [10], costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione e con la partecipazione ad hoc di esperti nazionali. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti nella RNF, l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, la produzione e divulgazione di documenti utili per la gestione post-marketing dei vaccini (guide o linee di indirizzo).

Nell'ambito di queste attività il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza ha elaborato nel 2016 una **Guida per la valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione** [11] che si propone di:

- presentare le definizioni di caso per un elenco di eventi avversi, aggiornando ed integrando le definizioni riportate nel DM 12/12/2003, alla luce delle evidenze attualmente disponibili;
- fornire delle finestre temporali per tipo di reazione e di vaccino;
- indicare quando possibile, il background di incidenza per la specifica reazione/evento.

Il Gruppo di Lavoro ha curato, inoltre, la traduzione e l'adattamento per l'Italia del metodo per la valutazione del nesso di causalità (*causality assessment*) proposto dall'OMS per gli AEFIs. Una sintetica descrizione del metodo è presentata nel seguito di questo documento.

Un ulteriore documento elaborato dal Gruppo di Lavoro è rappresentato dal **Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia**, la cui pubblicazione è iniziata nel 2009 su iniziativa diretta di AIFA in collaborazione con il Gruppo Vaccinovigilanza e finora giunta alla quarta edizione (Anno 2013). Pur non essendo previsto dalla normativa vigente di Farmacovigilanza, questo rapporto ottempera alle indicazioni

in essa contenute, relative alla trasparenza ed alla accessibilità dei dati. In breve, questo documento contiene l'analisi delle sospette reazioni avverse ai vaccini inserite nella RNF in un periodo prestabilito (1 o 2 anni) e descrive l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia, illustrando i risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino.

Dopo una prima edizione relativa al biennio 2009-2010, il rapporto è stato pubblicato a cadenza annuale fino al 2013. A breve sarà pubblicato il rapporto biennale relativo al 2014-2015, mentre la pubblicazione del rapporto per i dati del 2016 è prevista entro la fine del 2017.

3. LA VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITÀ (*CAUSALITY ASSESSMENT*)

Il *causality assessment* è la valutazione della relazione causale tra un evento avverso ed un trattamento farmacologico. Nei sistemi della segnalazione spontanea la valutazione di *causality assessment* può essere effettuata sia a livello della singola segnalazione, sia analizzando gruppi di segnalazioni che riportano lo stesso evento.

Va innanzitutto ricordato che nella segnalazione spontanea, anche quando si analizzano molte segnalazioni, soprattutto nel caso di sospette reazioni avverse costituite da patologie complesse per molte condizioni/fattori predisponenti e/o concomitanti, è spesso impossibile stabilire con assoluta certezza la presenza o l'assenza di una relazione causale con il trattamento. In questi casi solo studi accurati di farmacoepidemiologia, condotti sulla popolazione possono arrivare non solo a provare o ad escludere la relazione causale, ma anche a quantificare, se presente, il rischio collegato al trattamento.

La valutazione di *causality assessment* considera molti elementi: alcuni sono riferiti al caso segnalato, come l'intervallo tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza della reazione, la presenza di fattori predisponenti o concomitanti, la presenza di altri trattamenti potenzialmente responsabili dell'evento, la plausibilità biologica e le informazioni relative al *dechallenge* (cosa succede quando il trattamento viene sospeso) e *rechallenge* (cosa succede quando il farmaco viene risomministrato). Altri elementi sono derivati dalla letteratura e da quello che già si conosce su quel farmaco (ad esempio quello che è riportato sul foglietto illustrativo sulla base di trial clinici o studi epidemiologici).

La valutazione di *causality assessment* per i vaccini è in generale più complicata rispetto agli altri farmaci. I vaccini, infatti, vengono spesso somministrati una sola volta e, quindi, le informazioni su *dechallenge* e *rechallenge* sono carenti. Inoltre l'alta percentuale di bambini vaccinati rende difficile il confronto con chi non è stato vaccinato soprattutto per patologie che insorgono proprio nell'età della vaccinazione e che, di conseguenza possono essere identificate casualmente proprio nel periodo successivo alla vaccinazione.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi algoritmi per l'attribuzione del *casuality assessment* che cercano di limitare la variabilità nell'interpretazione degli elementi sopra descritti.

Nel 2013 l'OMS ha pubblicato una guida alla valutazione del *causality assessment* degli AEFI ed è sulla base di questa guida che viene condotta l'analisi dei casi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Il documento dell'OMS [12] guida la valutazione ed arriva ad una classificazione di *causality assessment* in quattro principali categorie:

- inclassificabile: la valutazione non può essere fatta in quanto mancano informazioni essenziali. Questo avviene ad esempio quando la diagnosi descritta come evento non è chiaramente definita o quando mancano informazioni cliniche importanti alla valutazione dei fattori concomitanti e/o predisponenti alla reazione. È evidente che una buona valutazione del *causality assessment* deve basarsi su casi ben documentati;

- correlabile: la valutazione delle informazioni relative al caso segnalato e a quanto conosciuto nella letteratura porta a stabilire l'evento correlabile alla vaccinazione (per la certezza ricordare quanto detto in precedenza);

- non correlabile: la valutazione delle informazioni relative al caso segnalato e a quanto conosciuto

nella letteratura porta a stabilire l'evento non correlabile alla vaccinazione (per la certezza ricordare quanto detto in precedenza);

- indeterminato: le informazioni riportate sulla segnalazione consentono una valutazione del caso ma la presenza di fattori confondenti e/o la mancanza di studi epidemiologici chiari non consentono di arrivare con sufficiente sicurezza a stabilire l'evento correlabile o non correlabile alla vaccinazione.

Il metodo dell'OMS è ormai uno standard a livello internazionale ed è utilizzato da molti centri di farmacovigilanza. Va ricordato peraltro che, sebbene nessun metodo di *causality assessment* riesca a evitare del tutto la variabilità della valutazione da un operatore a un altro, l'ultimo aggiornamento del *causality assessment* dell'OMS ha apportato significative migliorie al processo permettendo di ridurre in parte la possibile soggettività di giudizio.

4. CONCLUSIONI

I principali obiettivi delle attività di vaccinovigilanza sono: l'identificazione di AEFI non noti o rari, di cambiamenti di frequenza di AEFI noti e di fattori di rischio per particolari AEFI, la valutazione del nesso di causalità, la quantificazione dei rischi, l'adozione di misure di minimizzazione del rischio e l'adeguata comunicazione tra operatori sanitari e cittadini.

Il calo vaccinale registrato negli ultimi anni testimonia che l'insorgenza di problemi di sicurezza, veri o presunti, relativi ai vaccini, o anche la sola ipotesi di un rischio ad essi associati, abbia un impatto non trascurabile sui programmi di immunizzazione. In questo contesto, assumono un ruolo importante le attività di comunicazione indirizzate agli operatori sanitari e ai cittadini, quale la pubblicazione di rapporti sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini, aventi come obiettivo principale quello di informare in maniera corretta e trasparente su nuove evidenze disponibili riguardanti gli aspetti di sicurezza, nonché di evidenziare e chiarire i benefici delle vaccinazioni, protezione da malattie anche gravi e dalle loro possibili complicanze, rispetto ai rischi, potenziali, o dichiaratamente falsi. Un elemento da non trascurare è, ovviamente, il linguaggio usato, affinché il messaggio sia comprensibile per tutti i possibili destinatari.

REFERENZE

1. Pink Book – Principles of Vaccination – CDC
   https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html

2. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp

4. Guideline on good pharmacovigilance practices. Product or population specific considerations. I: vaccines for prophylaxis against infectious diseases
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf

5. Periodic Benefit Risk Evalution Report
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125440.pdf

6. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), module V Risk management systems
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf

7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2),
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf

8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

9. https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/

10. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf

11. Guida per la valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione, Aifa, Febbraio 2016
    http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_1.pdf

12. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification, March 2013
    http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

APPENDICE

COMPOSIZIONE GRUPPO DI LAVORO SULLA VACCINOVIGILANZA (nelle precedenti pubblicazioni indicato come GRUPPO ANALISI SEGNALI VACCINI).

Oltre ad AIFA, fanno parte del Gruppo i referenti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali per la FV e della prevenzione nominati dalle Regioni di appartenenza.

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	**Stefania Melena** Centro Regionale Farmacovigilanza - Regione Abruzzo		
BASILICATA	**Maria Rosaria Puzo** Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico Centro Regionale Farmacovigilanza - Regione Basilicata		**Francesco Locuratolo** Regione Basilicata-Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
CALABRIA	**Maria Rosaria Maione** Centro Regionale Farmacovigilanza - Regione Calabria		**Sandro Giuffrida** ASP Reggio Calabria, U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	**Francesco Rossi** Dipartimento di medicina sperimentale- SUN		
E. ROMAGNA	**Ester Sapigni** Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna - Servizio Assistenza Territoriale	**Mauro Melis** Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Bologna	**Maria Grazia Pascucci** Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna - Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI V. GIULIA	**Paola Rossi** Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria - Servizio farmaceutico Regione Friuli Venezia Giulia		**Tolinda Gallo** Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
LAZIO	**Nadia Mores** Gruppo Analisi dei Segnali, Farmacovigilanza, Lazio		
LIGURIA	**Maria Caterina Merlano** A.Li.Sa. Regione Liguria Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		**Cristiano Alicino** Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Genova
LOMBARDIA	**Mirosa Della Giovanna** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	**Olivia Leoni** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	**Giuseppe Monaco** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia
MARCHE	**Stefano Sagratella** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Marche		**Augusto Liverani** Asur AV1-Sisp di Urbino
MOLISE	**Maurizio Taglialatela** Università degli studi del Molise Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute		**Michele Colitti** Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	**Verena Moser** Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		**Monica Bevilacqua** Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Comprensorio Sanitario di Merano, Serv. igiene e sanità pubblica
PA TRENTO		**Elisabetta Debastiani** Servizio farmaceutic Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	**Silva Franchini** Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento Centro per i servizi sanitari
PIEMONTE	**Eleonora Marrazzo** Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco - ASL TO2		**Lorenza Ferrara** SeREMI-ASL AL
PUGLIA	**Maria Cristina Carbonara** Centro Regionale Farmacovigilanza - Regione Puglia	**Angela Chielli** Area Farmaceutica Territoriale ASL Bari	**Silvio Tafuri** Dipartimento Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SARDEGNA	**Maria Erminia Stochino** Centro Regionale di Farmacovigilanza - Regione Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Azienda Ospedaliero - Universitaria Cagliari		
SICILIA	**Edoardo Spina** Centro Referente per la segnalazione spontanea AOU Policlinico G.Martino, Messina	**Claudia Minore** Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza - Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	**Franco Belbruno** Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione
TOSCANA	**Maria Parrilli** Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana		**Emanuela Balocchini** Responsabile Servizi di Prevenzione in Sanità Pubblica e Veterinaria
UMBRIA	**Giampaolo Bucaneve** Azienda Ospedaliera di Perugia	**Rosalba Elisabetta Rocchi** Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	**Anna Tosti** Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	**Iacopo Luboz** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta	**Daniela Barrera** Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	**Marina Verardo** Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta
VENETO	**Ugo Moretti** Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona		**Giovanna Zanoni** Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
MINSAL	**Stefania Iannazzo** Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	**Francesca Menniti Ippolito** - Unità di Farmacoepidemiologia Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci **Caterina Rizzo** - Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	**Antonella Biasiotta, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione** Area Vigilanza Post-Marketing		