

Scheda informativa

Biovigilanza (notifiche singole, PSUR) e vizi di qualità in relazione ad ATMP omologati e altri prodotti (batteriofagi, ecc.) e procedimenti

Numero di identificazione: BW314_00_984

Versione: 4.0

Valido dal: 01.10.2023

Indice

1	Definizioni e abbreviazioni	2
1.1	Definizioni.....	2
1.2	Abbreviazioni.....	3
2	Introduzione e finalità	3
3	Fondamenti giuridici	4
4	Notifiche a Swissmedic	5
4.1	Effetti indesiderati di medicinali	5
4.1.1	Eventi legati alla donatrice o al donatore/eventi al momento del prelievo nell'ambito della fabbricazione	6
4.1.2	Eventi legati alla o al paziente nell'ambito della fabbricazione	6
4.2	Vizi di qualità	7
4.2.1	Eventi legati al prodotto nell'ambito della fabbricazione	7
4.3	Exceptional Release – liberazione delle partite OOS	8
4.4	Eventi in particolare con prodotti TG/OGM – emissione deliberata nell'ambiente, trasmissione ad altre persone/animali (solo TG/OGM).....	9
4.5	Segnalazioni.....	9
4.6	Sospetto di commercio illegale	9
4.7	PSUR, ai sensi dell'art. 60 OM	10

1 Definizioni e abbreviazioni

1.1 Definizioni

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

I medicinali per terapie avanzate (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) comprendono sia gli espunti standardizzati ai sensi della legislazione sui trapianti (p. es. medicinali per la terapia con cellule somatiche e prodotti di ingegneria tissutale elaborati tramite biotecnologia) sia i medicinali per terapia genica e altri preparati a base di acidi nucleici, come definiti nella legge sugli agenti terapeutici e tenendo conto dell'articolo 5 capoverso 2 della legge sull'ingegneria genetica (LIG; RS 814.91) e dell'articolo 3 capoverso 1 lettera d dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA; RS 814.911). Sono comprese anche le combinazioni di ATMP con dispositivi medici o cellule o tessuti xenogenici.

Gli ATMP sono equiparati ai medicinali e per questo motivo sono soggetti anche alla legge sugli agenti terapeutici (LATer).

Secondo l'art. 3 lett. b dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA), il materiale genetico biologicamente attivo contenente DNA e RNA viene in linea di principio equiparato ai microrganismi, ma non è necessariamente considerato tale. Per tenere conto di questa situazione

giuridica e consentire l'applicazione di un approccio basato sul rischio, il termine ATMP comprende anche i preparati mediante i quali si introducono informazioni genetiche nelle cellule somatiche, come oligonucleotidi, vettori, mRNA (incl. vaccini) e RNA antisenso (asRNA). In caso di notifiche di emissione deliberata nell'ambiente, l'UFAM, la CFSB e l'UFSP vengono informati/coINVOLTI ai sensi degli artt. 81 OM e 43 OEDA.

La scheda informativa si applica anche a prodotti e procedimenti come gli espianti autologhi e altre terapie quali batteriofagi, procedimenti di inattivazione del sangue e di agenti patogeni, nonché procedimenti per medicinali/espianti non standardizzabili, che non rientrano nella definizione di ATMP ma corrispondono a procedure simili.

1.2 Abbreviazioni

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
EST	Espianto standardizzato
OGM	Organismi geneticamente modificati
OOS	Out of specification
PSUR/PBRER	Periodic Safety Update Report / Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
TG	Terapia genica

2 Introduzione e finalità

Nell'articolo 49, la legge sui trapianti stabilisce che, oltre ai requisiti in essa contenuti, all'impiego di espianti standardizzati/procedimenti sono applicabili per analogia le disposizioni previste nell'articolo 3 (Obbligo di diligenza) e nell'articolo 59 (Notifiche) della legge sugli agenti terapeutici (LATer). In tal modo, i requisiti del sistema di notifica per ATMP sono stati avvicinati a quelli per i medicinali.

Per istituzioni e aziende che fabbricano o smerciano ATMP sussiste quindi un obbligo di notifica fissato nella LATer per fenomeni ed effetti indesiderati, vizi di qualità, Exceptional Release come liberazione delle partite «out of specification» (OOS), segnali e sospetto di commercio illegale. In aggiunta, questo obbligo di notifica previsto dalla LATer vale anche per gli eventi associati a prodotti come batteriofagi e ai procedimenti soggetti ad omologazione (artt. 31-33 OM: Procedimenti per l'inattivazione o l'eliminazione di agenti patogeni, Procedimenti per gli espianti non standardizzabili, Procedimenti per i medicinali non standardizzabili). Ai sensi dell'art. 34 OM, all'omologazione di tali procedimenti e prodotti si applicano per analogia le disposizioni sull'omologazione di medicinali pronti per l'uso.

Chi, a titolo professionale, dispensa agenti terapeutici o li utilizza su persone o animali oppure è autorizzato a farlo in qualità di operatore sanitario deve notificare all'Istituto i fenomeni e gli effetti indesiderati gravi o fino allora non conosciuti, le osservazioni concernenti altri fatti gravi o fino allora non conosciuti nonché i vizi di qualità rilevanti per la sicurezza degli agenti terapeutici.

Nel caso di ATMP devono essere notificati anche eventi verificatisi in relazione alla fabbricazione di ATMP (prelievo delle cellule/dei tessuti, produzione, conservazione, test e trasporto dei prodotti) o nella somministrazione. Per i prodotti che contengono TG/OGM è necessario effettuare la notifica anche se si è verificata un'emissione deliberata nell'ambiente o la trasmissione ad altri essere umani o a un animale.

Ai sensi delle direttive UE per le GMP specifiche per (ATMP) Advanced Therapy Medicinal Products/espanti standardizzati (Eudralex Volume 4, Part IV, Art. 11.5.), a determinate condizioni vi è la possibilità di liberare le partite di prodotto, nonostante la presenza di risultati OOS di uno o più test rilevanti per la liberazione, previo accordo con la medica/il medico curante e previa informazione all'ente competente per la liberazione sul mercato e nel quadro del cosiddetto Exceptional Release per l'utilizzo sulla o sul paziente. Tali liberazioni devono essere notificate a Swissmedic.

Nel capitolo 8: Sorveglianza del mercato/Sezione 3: Vigilanza dell'ordinanza sui medicinali (OM), l'obbligo di notifica a Swissmedic e i termini sono descritti in modo più dettagliato (articoli 61-64).

L'articolo 60 capoverso 1 OM stabilisce inoltre che il titolare di un'omologazione relativa a un medicamento contenente un nuovo principio attivo debba presentare a Swissmedic periodicamente e spontaneamente, durante quattro anni, un rapporto sulla sicurezza del medicamento e sul rapporto rischi-benefici (Periodic Safety Update Report, PSUR).

La presente scheda informativa descrive gli obblighi di notifica dei fabbricanti e dei titolari di ATMP omologati e delle persone che utilizzano o dispensano a titolo professionale ATMP omologati nonché l'invio tempestivo di notifiche a Swissmedic.

3 Fondamenti giuridici

Svizzera

- Legge sugli agenti terapeutici (LATer; RS 812.21)
- Legge sui trapianti (RS 810.21)
- Legge sull'ingegneria genetica (LIG; RS 814.91)
- Ordinanza sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
- Ordinanza sui trapianti (RS 810 211)
- Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche (OSRUm; RS 810.305)
- Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (OAMed; RS 812.212.1)
- Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA; RS 814.911)

Internazionali

- Eudralex Volume 4, Part IV, GMP per ATMP del 22 novembre 2017
- ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)
- ICH guideline E2D post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Regolamento CE 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate

4 Notifiche a Swissmedic

4.1 Effetti indesiderati di medicinali

La registrazione delle notifiche spontanee degli effetti indesiderati di medicinali serve a riconoscere precocemente e in maniera affidabile i segnali di sicurezza, cioè nuovi aspetti che si ritengono importanti dei rischi noti o nuovi dei medicinali.

L'articolo 61 OM definisce i seguenti obblighi di notifica per un fabbricante o titolare dell'omologazione:

- Devono essere notificati gli effetti indesiderati gravi e gli effetti finora sconosciuti di cui si presume che siano in relazione con un medicinale e i quali sono constatati in Svizzera.
- Occorre notificare inoltre se gli effetti indesiderati di medicinali, menzionati sopra, vengono riscontrati frequentemente.
- Devono essere notificati gli effetti indesiderati di cui si presume che siano in relazione con un medicinale e i quali sono constatati in Svizzera o all'estero se:
 - si tratta di rischi finora sconosciuti o di nuovi aspetti concernenti rischi noti che sono ulteriormente chiariti in vista dell'adozione di misure atte a ridurre il rischio, che richiedono misure atte a ridurre il rischio o che hanno portato all'adozione di misure atte a ridurre il rischio all'estero; oppure
 - tali effetti indesiderati di medicinali sono stati constatati frequentemente.

Secondo l'articolo 63 OM, le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale devono notificare i seguenti effetti indesiderati:

- il sospetto di effetti indesiderati gravi di un medicinale;
- il sospetto di effetti indesiderati, finora sconosciuti, di un medicinale;
- osservazioni concernenti fatti gravi o finora sconosciuti che pregiudicano la sicurezza dei medicinali.

Termini di notifica

I termini sono fissati nell'articolo 62 OM, sulla base delle linee guida CIOMS I e ICH E2D.

Una volta riscontrati, i seguenti effetti indesiderati di un medicinale devono essere notificati dal fabbricante o dal titolare dell'omologazione entro:

- 15 giorni: in caso di effetti indesiderati gravi di un medicinale e se compaiono frequentemente effetti indesiderati noti o finora sconosciuti, di un medicinale;
- 60 giorni: in caso di effetti indesiderati non gravi, finora sconosciuti, di un medicinale.

Secondo l'articolo 63 OM, per le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale valgono i seguenti termini:

- Gli effetti indesiderati gravi di medicinali o le osservazioni concernenti fatti gravi devono essere notificati entro 15 giorni.
- Ogni ulteriore evento deve essere notificato entro 60 giorni.

Modalità di notifica

La notifica deve essere inoltrata come indicato di seguito:

- Per tutti i prodotti e i procedimenti (escluse le procedure di inattivazione del plasma e di agenti patogeni):
 - tramite il portale EIViS o una connessione gateway.

I processi di registrazione sono necessari per entrambe le opzioni. Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[Vigilance-System \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/Vigilance-System)

[EIViS – Sistema di vigilanza elettronico \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/EIViS)

[Notifica/trasmissione di casi sospetti di effetti indesiderati di medicinali da parte delle società farmaceutiche \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/Notifica)

- Per le procedure di inattivazione del plasma e di agenti patogeni:
 - all'emovigilanza (www.swissmedic.ch/emovigilanza)

4.1.1 Eventi legati alla donatrice o al donatore/eventi al momento del prelievo nell'ambito della fabbricazione

Si possono verificare eventi nell'ambito di una donazione (sangue, cellule, tessuti, ecc.) o durante la preparazione della donazione che possono provocare un danno transitorio o permanente alla donatrice o al donatore (p. es. collasso, effetti a lungo termine). Al momento attuale l'obbligo di notifica riguarda solo gli effetti collaterali gravi a carico della donatrice o del donatore, cioè gli eventi che hanno avuto come conseguenza un trattamento medico o il ricovero in ospedale della donatrice o del donatore.

La notifica viene effettuata in base alle indicazioni di cui al punto 4.1 «Effetti indesiderati di medicinali».

4.1.2 Eventi legati alla o al paziente nell'ambito della fabbricazione

Oltre ai veri e propri effetti indesiderati di medicinali, secondo l'articolo 61 capoverso 1, capoverso 2 e capoverso 4 lettere a e b OM, per gli ATMP occorre notificare anche i seguenti eventi:

- eventi in laboratorio relativi a errori nei test, al trattamento dei campioni o dei risultati dei test (p. es. scambi/errori di trasmissione) o
- errori nella consegna dei prodotti (p. es. consegna di prodotti perfetti alla persona sbagliata, consegna del prodotto sbagliato, consegna di un prodotto non ottimale per la o il paziente) che si presentano come eventi «near miss» o causano errori nei trapianti (con o senza conseguenze).

La notifica viene effettuata in base alle indicazioni di cui al punto 4.1. «Effetti indesiderati di medicinali».

4.2 Vizi di qualità

L'articolo 61 OM definisce i seguenti obblighi di notifica per un fabbricante o titolare dell'omologazione:

- Devono essere notificati i vizi di qualità riscontrati in Svizzera.
- Devono essere notificati i vizi di qualità riscontrati all'estero che possono interessare partite immesse in commercio in Svizzera.

Secondo l'articolo 63 OM, le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale devono notificare il sospetto di vizi di qualità.

Termini di notifica

I vizi di qualità riscontrati dal fabbricante o dal titolare dell'omologazione in Svizzera o all'estero secondo l'articolo 61 capoverso 6 devono essere notificati senza indugio ma al più tardi entro 15 giorni dalla constatazione (articolo 62 capoverso 3 OM).

Le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale devono notificare il sospetto di vizi di qualità senza indugio ma al più tardi 15 giorni dopo la sua constatazione (articolo 63 OM).

Modalità di notifica

Le notifiche devono essere inoltrate tramite la divisione Controllo del mercato dei medicinali di Swissmedic (cfr. scheda informativa «MU102_10_001i_MB Notifica di vizi di qualità»). A tal fine occorre utilizzare il formulario «MU102_10_001i_FO Notifica del vizio di qualità» oppure il formulario online.

Questi formulari e la scheda informativa sono disponibili al seguente link: [Notifica di vizi di qualità \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/Notifica-di-vizi-di-qualita).

Sul formulario al punto 3.2 «Descrizione del vizio di qualità/problema» deve essere indicato inoltre se si tratta della notifica iniziale o di follow-up, incl. l'eventuale numero della o del paziente, ecc.

Per i vizi della classe I, il punto di contatto deve essere informato preventivamente per telefono (cfr. dati di contatto nella scheda informativa summenzionata al capitolo 7) per consentire di trattare le notifiche di tali vizi di qualità gravi entro il breve termine disponibile.

4.2.1 Eventi legati al prodotto nell'ambito della fabbricazione

Tra gli eventi legati al prodotto figurano:

- eventi riscontrati durante la fabbricazione (produzione, conservazione, trasporto e test) che possono provocare o hanno provocato o avrebbero potuto provocare una compromissione della qualità/sicurezza/efficacia di un prodotto (p. es. contaminazione, interruzione della catena del freddo ecc.);
- eventi gravi a carico della o del ricevente che possono essere correlati a un vizio di qualità dell'ATMP così come di altri prodotti e procedimenti, dei loro ingredienti (materiali per la conservazione, mezzi di coltura, vettori virali ecc.) o a un dispositivo medico o matrici che compongono il prodotto.

- È necessario distinguere se un evento si è verificato in seguito a un errore individuale o a un errore di sistema (con eventuale violazione delle GMP). Gli eventi legati al prodotto devono essere registrati di continuo dal fabbricante nell'ambito del sistema interno di gestione della qualità. Nel corso di ispezioni o quando necessario (art. 58, art. 59, art. 60 LATer) Swissmedic può richiederne la visione.
- Gli incidenti gravi (p. es. la contaminazione con esito letale) devono essere notificati a Swissmedic al più tardi entro 15 giorni e valutati singolarmente caso per caso (errore individuale/di sistema).
- La notifica viene effettuata in base alle indicazioni di cui al punto 4.2 «Vizi di qualità».
- Swissmedic può eventualmente eseguire un'ispezione in loco (*for cause inspection*). In caso di violazione delle norme GMP, l'autorizzazione può essere sospesa (art. 66 LATer).

4.3 Exceptional Release – liberazione delle partite OOS

Le informazioni relative all'Exceptional Release di una partita «out of specification» (OOS) devono essere presentate a Swissmedic in forma raccolta in un rapporto riassuntivo di valutazione relativo al rischio, con le misure e gli accertamenti previsti.

I documenti devono contenere per lo meno le seguenti informazioni:

- nome dell'ATMP con composizione, numero di omologazione Swissmedic;
- dati su posologia, modo di somministrazione, durata della somministrazione, numero di partita, data di fabbricazione e scadenza, luogo di fabbricazione/fabbricante (in caso di più omologazioni);
- dati sulla o sul paziente (età, sesso, diagnosi), dati su centro/clinica e medica o medico curanti;
- descrizione dell'OOS inclusa analisi della root cause;
- valutazione del rischio da parte del titolare dell'omologazione;
- prova del fatto che la medica o il medico responsabile è stato informato dell'OOS, nonché il suo consenso al trattamento con la partita di prodotto interessata.

Swissmedic si riserva il diritto di richiedere ulteriori documenti, se necessario.

Termini di notifica

L'esecuzione di un Exceptional Release di partite fabbricate che presentino un risultato OOS deve essere notificato a Swissmedic immediatamente e comunque non oltre i 15 giorni.

Modalità di notifica

La notifica viene effettuata in base alle indicazioni di cui al punto 4.2 «Vizi di qualità».

4.4 Eventi in particolare con prodotti TG/OGM – emissione deliberata nell'ambiente, trasmissione ad altre persone/animali (solo TG/OGM)

Qualora un prodotto TG/OGM venisse immesso nell'ambiente o trasmesso a un altro essere umano o a un animale, è necessario notificarlo a Swissmedic (art. 31 e art. 45 OEDA).

Termini di notifica

L'emissione deliberata/la trasmissione di TG/OGM deve essere notificata a Swissmedic senza indugio ma al più tardi entro 5 giorni.

Modalità di notifica

La notifica viene effettuata in base alle indicazioni di cui al punto 4.1 «Effetti indesiderati di medicinali».

Inoltre, la notifica deve essere inviata a biovigilance@swissmedic.ch. A tal fine si deve utilizzare il formulario «[BW314_00_991i FO Formulario Notifica emissione/trasmissione di TG/OGM omologati](#)».

4.5 Segnalazioni

Le segnalazioni relative alla sicurezza e all'efficacia (nazionali e internazionali) che riguardano rischi/benefici di un ATMP devono essere notificati a Swissmedic non appena se ne apprende l'esistenza (art. 59 LATer, art. 61 cpv. 4 e 5 OM, art. 62 cpv. 2 OM). Maggiori informazioni sono disponibili nella guida «[MU101_20_001i WL Guida Segnalazioni relative MUU](#)».

Termini di notifica

Una volta constatati, le segnalazioni relative alla sicurezza devono essere notificati:

- senza indugio, entro e non oltre 5 giorni, se si tratta di segnalazioni relative alla sicurezza che richiedono a breve termine misure atte a garantire la sicurezza del medicamento;
- entro 15 giorni, se si tratta di altre segnalazioni relative alla sicurezza che comportano un potenziale di pericolo grave.

Modalità di notifica

Le notifiche devono essere inviate utilizzando il formulario «[MU101_10_025e FO Signal Notification Form](#)» tramite portale («Safety Communication») o a mezzo posta (CD) a Swissmedic, Operational Support Services, Hallerstrasse 7, 3012 Berna (vedi sopra «Guida Segnalazioni relative MUU»).

4.6 Sospetto di commercio illegale

L'articolo 62a OM stabilisce che chi fabbrica o immette in commercio medicinali deve notificare ogni sospetto di commercio illegale di medicinali da parte di terzi che sia in relazione con la sua attività, con uno dei suoi prodotti o con un componente degli stessi.

Maggiori informazioni sono disponibili nella scheda informativa «[MU104_20_001i MB Obbligo di notifica per sospetto di commercio illegale di medicinali](#)».

Termini di notifica

Ai sensi dell'articolo 62a OM, ogni sospetto deve essere notificato immediatamente o al più tardi entro 5 giorni.

Modalità di notifica

Le notifiche devono essere inoltrate tramite Sorveglianza del mercato/Importazioni illegali di medicinali/Notifica di sospetto di commercio illegale di medicinali utilizzando il formulario online (cfr. scheda informativa «Obbligo di notifica per sospetto di commercio illegale di medicinali»).

4.7 PSUR, ai sensi dell'art. 60 OM

Secondo l'articolo 60 OM, il titolare di un'omologazione relativa a un medicamento contenente un nuovo principio attivo deve presentare a Swissmedic periodicamente e spontaneamente, durante quattro anni a partire dalla data di omologazione, un rapporto sulla sicurezza del medicamento. Come onere (fondamento giuridico art. 16 cpv. 1 LATer) può essere richiesto in qualsiasi momento di prolungare l'obbligo oltre i termini indicati nell'articolo 60 OM.

In linea generale, Swissmedic consente di adeguarsi alle scadenze internazionali e richiede la creazione di un rapporto periodico specifico per la Svizzera solo in casi eccezionali e motivati.

Spiegazioni

1° Periodo di osservazione:

- il periodo di osservazione dello PSUR/PBRER deve comprendere la data della decisione e proseguire senza interruzioni fino almeno al 4° anniversario della decisione.

2° L'obbligo dei 4 anni ricomincia in caso di modifiche importanti:

- definizione da parte di Swissmedic per il singolo caso – nessun automatismo;
- Swissmedic è obbligata a comunicare l'attuale data di conclusione dell'obbligo di rapporto nella decisione sui rapporti periodici;
- in caso di modifiche importanti dopo la fine dell'obbligo, Swissmedic è obbligata a comunicarlo nella decisione sulla modifica (onere).

3° Presentazione:

- 1 volta all'anno. Swissmedic può richiedere un periodo più breve per le terapie avanzate;
- l'adeguamento delle scadenze è possibile solo dietro richiesta motivata. Se incompatibile con il periodo del rapporto internazionale è possibile presentare a Swissmedic una richiesta di adeguamento;
- nessun «Bridging report».

4° Formato dei rapporti:

- ai sensi delle linee guida ICH E2C (R2);
- per motivi tecnico-legali, il termine «PSUR» resta nonostante le nuove linee guida ICH nella nuova legislazione UE (GVP Modulo VII);
- il nuovo formato per i rapporti periodici ai sensi dell'ICH prevede un'organizzazione tabellare delle Adverse Reactions, contenente Summary Tables delle principali categorie di casi (cases with fatal outcome, serious cases, serious unlisted cases, medically confirmed cases total). Queste tabelle panoramiche sono un elemento importante nella valutazione di un rapporto

periodico. Qualora non fossero inserite nel rapporto, devono essere presentate separatamente.

5° Documenti accompagnatori:

- formulario «[MU103 10 002f FO Formulaire PSUR/PBRER pour les médicaments à usage humain](#)» completamente compilato;
- ev. CCDS (Company Core Data Sheet), RCP UE (EU Summary of Product Characteristics);
- confronto tabellare dell'informazione professionale svizzera attuale con il RCP UE capitoli 4.1 – 4.9 (se solo omologazioni nazionali in UE: F, D o GB);
- aggiornamento RMP, se del caso (vedere la guida di seguito – questa si applica per analogia anche agli ATMP).

Termini di notifica

- PSUR: Secondo la guida «[MU103 10 002f WL Guide complémentaire Envoi des informations PSUR/PBRER](#)»
- Aggiornamenti dell'RMP: secondo la guida «[MU103 10 001i WL Guida complementare RMP ICH E2E Informazioni Presentazione HMV4](#)».

Modalità di notifica

PSUR/RMP devono essere presentati tramite Swissmedic Submissions/portale, cfr. [Submissions \(swissmedic.ch\)](#).

Richieste

Possibilmente per iscritto a: biovigilance@swissmedic.ch

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
4.0	Aggiornamento dei contenuti, nuove modalità di notifica	pad
3.0	Trasferimento dei processi ATMP nel settore Autorizzazioni Assegnazione di un nuovo numero ID Adeguamenti formali, nuovo layout	dei