

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI “ROMA TRE”
FACOLTÀ DI S.M.F.N.

Sintesi della Tesi di Laurea in Matematica
di
Francesca Ferdinandi

Sistemi di notifica di reazioni avverse ai farmaci: algoritmi e proprietà statistiche

Relatore

Prof. Gianpaolo Scalia Tomba

ANNO ACCADEMICO 2001 - 2002

Classificazione AMS: 62H17, 62L10, 62P10 ;

Parole chiave: Tabelle di contingenza, Analisi sequenziale, Farmacovigilanza;

Sintesi

L'oggetto della nostra Tesi, di cui ora presentiamo una sintesi, è la Farmacovigilanza. In questo lavoro abbiamo concentrato i nostri sforzi sulla elaborazione dei dati disponibili, approfondendo metodologie già esistenti e proponendone delle nuove, da noi elaborate.

Nell'approfondire queste metodologie, abbiamo supportato i risultati teorici con simulazioni numeriche. È stato, infatti, eseguito un lavoro di implementazione per la gestione e l'analisi dei dati. Tutti i programmi sono stati sviluppati in C e quindi utilizzabili sia su piattaforme Unix che Windows.

Descriveremo, ora, sinteticamente i concetti e le metodologie discusse nella Tesi, mostrando anche i risultati delle elaborazioni, in modo da consentire una migliore valutazione dei metodi presentati.

Il termine "Farmacovigilanza", è stato proposto, nella metà degli anni '70, da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi per definire l'attività che andavano promuovendo: la valutazione del rischio di effetti indesiderati, potenzialmente associati al trattamento farmacologico.

Uno degli obiettivi principali della farmacovigilanza è quello di riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse a farmaci, "Adverse Drug Reactions", (ADRs), per poter fornire un segnale precoce: l'allarme.

I segnali, in farmacovigilanza, usualmente provengono dall'osservazione su un singolo paziente o, più raramente, su popolazioni e per ottenerli si ricorre a diverse metodologie. Quella che indubbiamente svolge il ruolo più importante è la segnalazione spontanea, "Spontaneous Reporting", che si differenzia in:

- *Segnalazione Aneddótica*: comunicazione che un medico, in seguito ad un evento indesiderato, insorto in un suo paziente, fa tramite una breve lettera, o "case report".
- *Segnalazione volontaria/organizzata*: compilazione di una scheda, a cura di un medico, ogni qualvolta osserva un evento clinico che sospetta essere un ADR. Il suo vantaggio è di essere condotto su l'intera po-

polazione di pazienti e su tutti i farmaci, ma ha lo svantaggio che non sempre è facile identificare una reazione avversa che non sia già sospetta o nota.

Data la natura passiva del sistema, la raccolta di ADR non è esaustiva poiché dipende dalla motivazione del personale a segnalare o meno. Quindi, solo una proporzione variabile di casi di ADR, occorsi in un dato periodo, viene riferita; tutto il resto va a far parte del fenomeno più comune a tutti i sistemi di segnalazione spontanea: la sottosegnalazione, “under-reporting”. Uno studio ha indicato che vengono riportati alla “Food and Drug Administration”, (FDA), solo l’1% circa di tutti gli eventi avversi seri e uno studio ancora più recente ha confermato che il numero di segnalazioni di eventi avversi è maggiore nei primi due anni di commercializzazione di un prodotto e scende successivamente. I motivi per cui gli eventi avversi non vengono segnalati, sono di diversa natura:

- *Mancanza di riconoscimento*: eventi spesso mascherati dalle manifestazioni cliniche della malattia;
- *Convinzione che tutti i farmaci approvati siano sicuri*: convinzione che gli attuali sistemi di regolamentazione delle approvazioni, garantiscono che solo i farmaci sicuri vengano approvati, quindi l’evento è da attribuire ad altre cause;
- *Colpa o paura*: paura di un danneggiamento al paziente e successivi problemi legali;
- *Pigrizia e diffidenza*: evitare di perdere tempo.

In questo modo, viene preclusa la possibilità reale di sapere quanti casi di ADR si sono realmente verificati. Nonostante tutte queste limitazioni, il sistema della segnalazione spontanea si è mostrato essere una fonte di informazioni, sull’insorgenza delle ADRs, estremamente utile. Associando questi dati con il totale delle prescrizioni dei farmaci, è possibile avere un’idea approssimativa dell’incidenza delle ADRs. Pertanto la segnalazione spontanea può essere considerata come un classico sistema di sorveglianza, con il principale scopo di fornire il prima possibile l’allarme. Tuttavia, per generare un “allarme” non basta una sola segnalazione, bisogna, in primo luogo, verificare se esiste o meno un “*inaspettato*” numero di eventi avversi correlati al farmaco. Ci sono quattro argomenti che rendono un segnale qualitativamente importante:

1. Forza della segnalazione: caso clinico ben descritto;
2. Novità: evento mai descritto e non presente in letteratura;
3. Importanza clinica: gravità e rarità dell’evento;

4. Potenzialità: potenzialità che tale segnale ha di identificare i possibili fattori di rischio e di determinare l'assunzione di misure preventive.

Il segnale può derivare da segnalazioni spontanee o da studi formali, e l'importanza di esso varierà in modo sostanziale in quanto, nel primo caso si tratta solo di un sospetto da verificare, approfondire ed eventualmente confermare, mentre nel secondo caso, i risultati dello studio costituiscono già una conferma.

Una volta individuata la reazione avversa, verranno presi appropriati provvedimenti. Spesso è sufficiente includere la reazione avversa nel foglietto illustrativo, in condizioni estreme, invece, si può procedere al ritiro del farmaco dal mercato. In tutti i casi gli elementi presi in considerazione sono: gravità e frequenza dell'evento.

I modelli che abbiamo analizzato, e dal quale poi è partita la nostra analisi sui dati reali, sono i 2 modelli in uso in Europa: il modello francese e il modello svedese. Lo scopo di entrambe le scuole di pensiero è lo stesso: capire se un dato farmaco è l'effettiva causa di una certa reazione.

Nel modello francese, ciò che si considera è:

1. la probabilità che almeno un caso sia riportato;
2. la probabilità di concludere che l'associazione tra farmaco ed evento è non coincidente (casuale).

Entrambe le probabilità sono generalmente basse. Sia ora:

$m = i * T =$ numero atteso di associazioni coincidenti

ove "i" = incidenza

"T" = numero di pazienti

ed

"RR" = rischio relativo (= aumento del rischio dell'evento in presenza del farmaco).

La distribuzione di probabilità del numero reale di casi si considera essere una distribuzione di Poisson di media $RR * m$, denotata $Po(RR * m)$.

Sia $\frac{1}{U}$ il tasso di segnalazione; il numero di casi riportati X_{rep} si distribuisce come una $Po(-\frac{RR}{U} * m)$ e

$$P_1 = Prob(X_{rep} \geq 1) = 1 - e^{-R_U * m}$$

dove $R_U = \frac{RR}{U}$.

Lo scopo ora è di definire il numero critico di eventi in una popolazione esposta ad un dato farmaco. La decisione statistica è basata su: dimensione della popolazione, frequenza di esposizione al farmaco e incidenza sulla

popolazione. Se c'è indipendenza tra farmaco ed effetto, cioè se $RR = 1$, la distribuzione del numero totale di associazioni, X , è ben approssimata ad una $Po(\mu)$, con $\mu = \frac{i * T}{U}$ e

$$Prob(X \geq x) = 1 - \sum_{k=0}^{x-1} e^{-\mu} \frac{\mu^k}{k!}$$

Per un dato valore di μ , il test d'indipendenza tra farmaco ed evento è effettuato limitando il rischio di rigettare erroneamente l'ipotesi d'indipendenza H_0 ad un dato valore di α .

Il numero critico di eventi X_{cr} è dato da:

$$Prob(X \geq X_{cr} | H_0) \leq \alpha$$

e

$$Prob(X \geq X_{cr} - 1 | H_0) > \alpha$$

Osserviamo che se X è più grande di X_{cr} calcolato, allora l'ipotesi d'indipendenza è rigettata, cioè il farmaco è ritenuto responsabile dell'effetto collaterale.

Il modello svedese, invece, sembra non preoccuparsi del fenomeno della sotto-segnalazione, lo studio avviene solo con i dati provenienti dalla segnalazione spontanea. Tutto il lavoro è basato sull'analisi di una tabella 2x2 così fatta:

	Y SI	Y NO	
X SI	a	b	$r1$
X NO	c	d	$r2$
	$c1$	$c2$	n

dove X è l'evento "Ho assunto il farmaco" e Y è l'evento "Ho avuto l'effetto", da cui si ricava quella delle frequenze empiriche:

	Y SI	Y NO	
X SI	P_{11}	P_{12}	$P_{1.}$
X NO	P_{21}	P_{22}	$P_{2.}$
	$P_{.1}$	$P_{.2}$	1

Il modello focalizza l'attenzione sulla cella in cui si registrano sia i casi di assunzione del farmaco che di reazione avversa. Il metodo utilizzato è principalmente quello del calcolo degli indici di specificità: ROR, χ^2, \dots Noi sfrutteremo questo approccio per analizzare e gestire i nostri dati; questi dati sono

reali e ci sono stati forniti, in forma anonima, dall'ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute.

Attraverso la scrittura di un programma, in linguaggio C, abbiamo presentato un algoritmo che gestisce i dati e che ci ha permesso di ottenere informazioni sulle relazioni che possono intercorrere tra un farmaco ed un evento avverso. Il programma gestisce 8 file, ciascuno dei quali fa riferimento ad un singolo trimestre degli anni 2000 e 2001. Ogni file è costituito da una tabella a 6 colonne:

Farmaco	Evento	A	B	C	D
PA	ART	a	b	c	d

dove: "PA= principio attivo del farmaco"; "ART= effetto che si è verificato"; "a, b, c, d" sono i valori della tabella di contingenza.

In tutto sono presenti 1177 farmaci e 667 reazioni avverse. La situazione generale è riassunta nella seguente tabella:

FILE	RIGHE	#NOTIFICHE	PA	ART
1/00	1538	2316	332	250
2/00	1539	2410	315	233
3/00	1431	2102	364	239
4/00	2199	3047	415	279
1/01	2385	3311	542	303
2/01	2580	3595	570	325
3/01	3008	4803	584	372
4/01	3224	4619	508	347

Abbiamo poi creato le tabelle di presenza dei farmaci e degli eventi nei trimestri, ottenendo una serie di numeri che abbiamo stimato e riassunto nella seguente tabella:

PRESENZE	FARMACI	PERCENTUALE
1	440	37%
2	199	17%
3	155	13%
4	82	7%
5	77	7%
6	64	5%
7	50	4%
8	110	9%

A questo punto abbiamo cercato, e memorizzato, tutte le combinazioni esistenti, cioè quelle che almeno una volta compaiono in un qualsiasi trimestre, e ci siamo poi preoccupati di far sì che ognuna di queste combinazioni comparisse in tutti i trimestri, in modo che sia possibile analizzare la loro “evoluzione” nei 2 anni. Alla fine di questo processo di costruzione, per ogni combinazione, si hanno esattamente 8 tabelle di contingenza 2x2. Ora, a partire da queste, ci creiamo le tabelle cumulate dove la k - esima tabella cumulata rappresenta la somma delle prime k tabelle. Di tutti gli indici che si possono calcolare su queste tabelle, noi abbiamo deciso di fissare l’attenzione sul χ^2 poiché il valore numerico di questo indice contiene in sé anche informazioni sulla grandezza della deviazione dei dati dall’ipotesi nulla d’indipendenza. A partire dalle tabelle singole abbiamo preso le prime 100 con il χ^2 massimo e in più abbiamo riportato, per queste 100 combinazioni, il valore del χ^2 delle tabelle cumulate. I risultati ottenuti sono stati analizzati con i responsabili dell’ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute, che hanno scelto di esaminare 8 combinazioni, prese a caso tra le 100. Queste combinazioni e i relativi indici χ^2 massimo, sono riportate di seguito.

SOSTANZA	EVENTO	χ^2
Warfarin	Emorragia cerebrale	693.5
Oxcarcozepine	Iponatriemia	616.2
Ticlopidina cloridrati	Leucopenia	536.5
Perindopril Tert-Butilamina	Tosse	582.7
Lisinopril Bidrato	Tosse	322.7
Raprimil	Tosse	825.8
Anatossina difterica	Reazione sede iniezione	211.0
Vaccini vivo Rubeolico	Iperpiressia	75.0

Queste associazioni risultano già note alla scienza farmacologica e può sembrare un po’ “stupefacente” che questi effetti continuino ad essere notificati, nonostante l’associazione sia nota da tempo.

Quello che comunque possiamo affermare, è che l’indice χ^2 è uno strumento assai efficace per evidenziare associazioni esistenti tra farmaco ed effetto.

Fino a questo punto la nostra attività principale è stata quella di seguire l’andamento del χ^2 , per una certa combinazione, con l’aumentare dei dati nel registro e poi reagire se questo indice assume valori che indicano una relazione non casuale tra farmaco ed evento. Questo tipo di procedura è comunemente chiamato “TEST SEQUENZIALE” e, nel nostro caso non sembrano esserci risultati noti, almeno tra quelli facilmente accessibili, sulle proprietà statistiche dell’esame sequenziale di tabelle 2x2 “crescenti”. Se si imposta

il problema in modo un po' formale, si nota che le tabelle 2x2 formano un "Processo Additivo" con l'aumentare delle notifiche (il che comporta una distribuzione multinomiale), mentre l'indice costituisce una trasformazione non lineare di questo processo, per cui sembra difficile avere informazioni utili in modo teorico ed è per questo motivo che preferiamo simulare la procedura. Alle tabelle di dati e di frequenze empiriche precedentemente discusse, corrisponde una tabella di probabilità "teoriche" per la classificazione di una notifica:

	Pres. Effetto	Non Pres. Effetto	
Assunzione Farmaco	P_a	P_b	P_f
Non Assunzione Farmaco	P_c	P_d	$1 - P_f$
	P_e	$1 - P_e$	1

Se supponiamo di partire da una tabella di cui conosciamo sia P_e che P_f e supponiamo di conoscere anche il valore del ROR (Relative Odds Ratio, misura di non-indipendenza nella tabella, $ROR = 1$ corrisponde a indipendenza e $ROR > 1$ ad associazione positiva), sfruttiamo la condizione:

$ROR = \frac{P_a P_d}{P_b P_c}$ e otteniamo un'equazione nell'incognita P_a . Poniamo $x = P_a$ e $\rho = ROR$, la soluzione dell'equazione:

$$x^2 (1 - \rho) + x (1 - (1 - \rho) (P_f + P_e)) - \rho P_f P_e = 0$$

è

$$x = \frac{1 - (1 - \rho) (P_f + P_e)}{2 (\rho - 1)} \pm \sqrt{\left(\frac{1 - (1 - \rho) (P_e + P_f)}{2 (\rho - 1)} \right)^2 + \frac{\rho P_e P_f}{1 - \rho}}$$

e x deve appartenere all'intervallo $[0, \min(P_e, P_f)]$. A questo punto abbiamo scritto due programmi, anche questi in C, che operano allo stesso modo, solo che in uno si impone la condizione di indipendenza tra farmaco ed evento, quindi $ROR = 1$, nell'altro si suppone invece che vi è una qualche relazione tra i due, quindi $ROR \neq 1$ (noi abbiamo posto per semplicità computazionale $ROR = 2$). Si parte da una tabella vuota, $a = b = c = d = 0$; in un ciclo lungo $n = 25000$ si generano numeri random uniformi su $[0, 1]$, che rappresentano le notifiche che entrano nel registro. Noi vogliamo sapere in che modo si posizionano all'interno della tabella di contingenza e conoscendo P_e , P_f e P_a si genera la posizione che rispetta la probabilità della tabella teorica:

se $u \leq P_a$ allora la notifica giunta va a posizionarsi nella cella a della tabella di contingenza;

se $P_a < u \leq (P_a + P_b)$ allora la notifica giunta va a posizionarsi nella cella b della tabella di contingenza;

se $P_a + P_b < u \leq (P_a + P_b + P_c)$ allora la notifica giunta va a posizionarsi nella cella c della tabella di contingenza;

infine se u non verifica nessuna di queste condizioni, allora la notifica andrà ovviamente a far parte della cella d .

Questo processo è stato ripetuto $k = 1000$ volte ottenendo così “processi χ^2 sequenziali” su cui abbiamo calcolato, per ogni k , il χ^2 massimo.

I risultati ottenuti li abbiamo graficati e abbiamo ottenuto:

ROR = 1

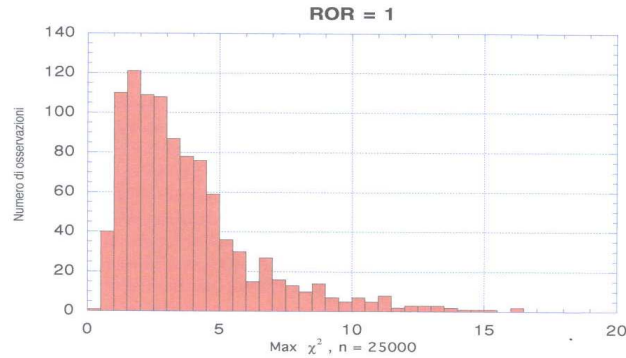


Figura 1: Distribuzione del massimo χ^2

Calcolando i momenti e i percentili, si può notare che:

$$P(\chi^2 > 4) \approx 30\%$$

mentre per una singola tabella del χ^2 :

$$P(\chi^2 > 4) \approx 5\%$$

Per tenere sotto controllo l'errore di prima specie, potrebbe essere adatto usare, per esempio, 7 come valore critico, poiché:

$$P(\chi^2 > 7) \approx 10\%$$

Questo però aumenterebbe l'errore di seconda specie, per cui, all'atto pratico, per asserire che la procedura da usare è proprio questa, bisognerebbe discuterne con gli utenti “pratici” di queste procedure.

ROR = 2

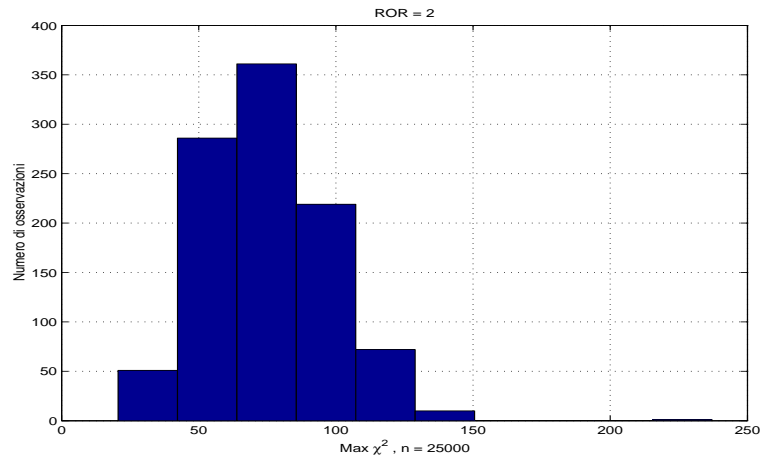


Figura 2: Distribuzione del massimo χ^2

Anche qui abbiamo calcolato i momenti e i percentili e quello che ne viene fuori è che, su una serie di 25000 notifiche, il χ^2 è sempre molto alto. Perciò diventa interessante capire quando, in termini di notifiche, vengono superati i “limiti di guardia” prima discussi. Quindi, sempre grazie ai nostri programmi, abbiamo calcolato a quale notifica il χ^2 supera il valore 4 e a quale invece supera il valore 7. Otteniamo così un insieme di 1000 numeri per ciascun valore limite, che ci dicono a quale iterazione il valore del χ^2 ha superato tale valore.

Anche questi dati sono stati graficati e i risultati li vediamo di seguito:

Valore limite=4

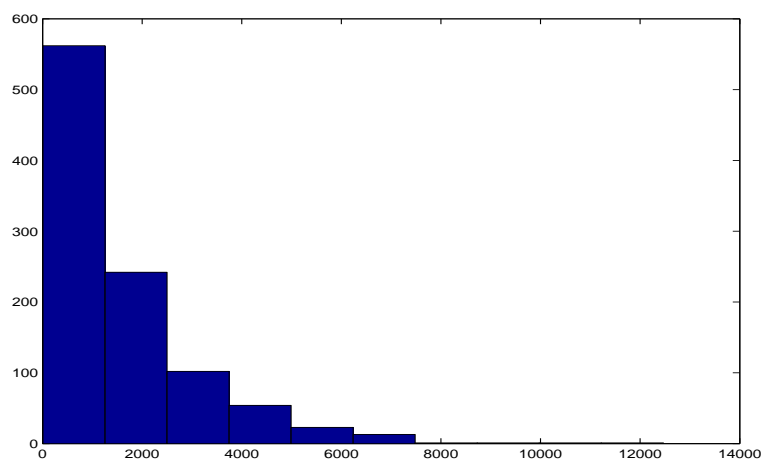


Figura 3: Numero di notifiche necessarie per ottenere un $\chi^2 > 4$

Valore limite=7

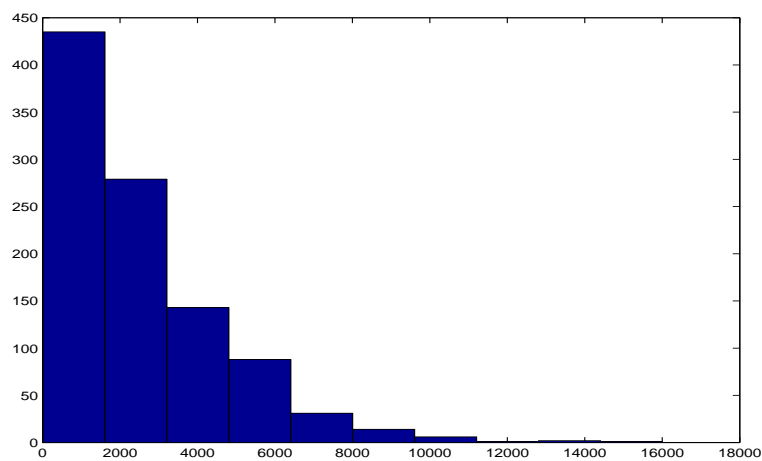


Figura 4: Numero di notifiche necessarie per ottenere un $\chi^2 > 7$

Dal calcolo dei momenti e dei percentili per queste distribuzioni, si vede che il numero di notifiche necessario per superare i valori limite studiati, è assai variabile e che, se si prova a tradurre i risultati in termini di a , cioè notifiche contenenti la combinazione Farmaco/Evento specifica, si può fare la

seguinte considerazione: dopo un numero totale di notifiche k nel registro, il numero di notifiche specifiche alla combinazione considerata, è circa $k * P_a$. Nel nostro caso, ($ROR = 2, P_e = \frac{1}{20}$ e $P_f = \frac{1}{12}$), P_a risulta essere uguale a 0.007453, per cui, nel caso di superamento del valore limite 4, che avviene in media dopo 1511 notifiche, questo corrisponde ad un valore di a di circa 10, mentre per il valore limite 7, il valore medio di a è di circa 18.

È chiaro che, nel proseguimento di questi primi risultati sulla capacità dell'indice χ^2 di fornire segnali d'allarme circa un'associazione Farmaco/Evento, sarebbe d'interesse studiare quanto è stato studiato precedentemente anche per altre combinazioni di P_e , P_f e ROR ed è probabile che sarebbe utile un'analisi teorica delle relazioni tra questi parametri ed i risultati ottenuti, onde evitare una quantità smisurata di simulazioni.

Quanto fatto e detto finora lascia pensare che i possibili modi di formalizzare e analizzare il problema della farmacovigilanza siano tanti e che, con questa tesi, siano stati appena toccati alcuni aspetti della ricerca possibile. Questo lavoro, però, è stato finalizzato ad un esame di laurea, quindi con tutti i suoi "annessi": tempo limitato e compiti ben precisi, ragion per cui non abbiamo potuto fare tutto quello che sarebbe stato interessante. Ci sentiamo però di dire che abbiamo lavorato su un problema reale di cui non si conosce né la domanda né tantomeno la risposta e abbiamo cercato di trovare un metodo di analisi che, chissà, in futuro, potrebbe essere preso in considerazione. da chi, nella realtà, ha il compito di preservare la sicurezza di tutti quelli che assumono farmaci, che purtroppo sono tanti e di cui credo facciamo parte un po' tutti.

Bibliografia

- [1] I. R. Edwards S. Olsson R. Orre A. Lansner R. M. De Freitas A. Bate, M. Lidquist. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *J Clin Epidemiol*, (54):315–321, 1998.
- [2] D. C. Boes A. M. Mood, F. A. Graybill. *Introduzione alla statistica*. McGraw-Hill Libri Italia srl, 1998.
- [3] Paolo Baldi. *Calcolo delle probabilità e statistica*. McGraw Hill, 1998.
- [4] R. Lagnaoui C. Pierfitte, B. Begaud and N. D. Moore. Is reporting rate a good predictor of risk associated with drugs? *J Clin Epidemiol*, (47):329–331, 1999.
- [5] S. J. W. Evans. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies? *Statistics in Medicine*, (19):3199–3209, 2000.
- [6] J. K. Jones. The role of data mining technology in the identification of signal of possible adverse drug reactions: value and limitations. *Current Therapeutic Research*, 62(9):664–672, 2001.
- [7] R. T. O’Neill. Biostatistical considerations in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-marketing licensure application safety data, post-market alert reports and formal epidemiological studies. *Statistics in Medicine*, (17):1851–1858, 1998.
- [8] F. Haramburu P. Tubert, B. Begaud and C. Péré. Spontaneous reporting: how many cases are required to trigger a warning? *Br.J.clin.Pharmac.*, (32):407–408, 1991.
- [9] I. R. Edwards Y. A. Hekster F. H. P. de Koning R. H. B. Meyboom, A. C. G. Egberts and F. W. J. Gribnau. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*, (16):355–365, 1997.

- [10] R. L. Kennedy S. S. Cross, R. F. Harrison. Introduction to neural network. *The Lancet*, 346:1075–1079, 1995.
- [11] S. D. Silvey. *Statistical Inference*. Chapman and Hall, 1975.
- [12] Sinai. *Probability theory*. Springer Textbook, 1991.
- [13] A .E. Trontell. How the us food and drug administration defines and detects adverse drug events. *Current Therapeutic Research*, 62(9):641–649, 2001.
- [14] B. C. Péré F. Haramburu Tubert, P. Begaud and J. Lellouch. Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilist approach. *J Clin Epidemiol*, 45(3):283–286, 1992.
- [15] P. Tubert and B. Begaud. Random models for margins of a 2x2 contingency table and application to pharmacovigilance. *Statistics in Medicine*, 10:991–999, 1991.
- [16] Tubert-Bitter, Begaud Bernard, Moride Yola, and Haramburu Anicet, Chasleire. Comparing the toxicity of two drugs in the framework of spontaneous reporting: A confidence interval approach. *J. Clin. Epidemiol.*, 49(1):121–123, 1996.