

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

Tesi di Laurea in Matematica
di
Alice Mannocci

**Metodi d'indagine statistica
nella farmacovigilanza:
confronti, applicazioni ed
algoritmi**

Relatore
Prof. Gianpaolo Scalia Tomba

Il Candidato

Il Relatore

ANNO ACCADEMICO 2001 - 2002

Ottobre 2002

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

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

Alice Mannocci è nata a Roma il 01/10/1977.

Ha conseguito il diploma di maturità classica presso il Liceo Classico “Platone” di Roma nel Luglio 1995.

Si è iscritta al Corso di Laurea in Matematica presso l’Università degli Studi di “Roma tre” nell’A.A.1995/96.

Nell’anno 1999-2000 ha svolto attività di assistenza al laboratorio di informatica, presso la Facoltà di Matematica dell’Università “Roma tre”, perchè vincitrice di borsa di collaborazione.

Prove di qualificazione

- Numeri di Fibonacci, teorema di Lamè. Proposta dal Prof. M. Fontana.
- Metodo di eliminazione di Gauss. Proposta dal Prof. Falcone.

*E i suoi studi, signorina, se posso interessarmene? Matematica
a quanto so. Non la stanca? Non è terribilmente faticoso per il cervello?
Niente affatto - ella rispose - non conosco niente di più carino.
E' un gioco nell'aria per dir così. O addirittura fuori dall'aria,
in regioni senza polvere, comunque.*

Thomas Mann

Indice

Introduzione	1
1 La Farmacovigilanza	26
1.1 La segnalazione spontanea	27
1.1.1 Segnalazione aneddotica	27
1.1.2 Segnalazione volontaria/organizzata	28
1.1.3 La sottosegnalazione	32
1.1.4 Il segnale di allarme	33
1.1.5 La qualità del segnale	34
1.1.6 Provenienza del segnale	35
1.2 Provvedimenti conseguenti alla farmacovigilanza	39
2 Concetti statistici matematici fondamentali	40
2.1 Legge dei Grandi Numeri	41
2.2 Teorema del Limite Centrale	41
2.3 Convergenze	42
2.4 Problemi di stima	43
2.5 Intervalli di confidenza	44

2.6	Test d'ipotesi	44
2.6.1	Il test del chi-quadrato	46
2.7	Tabelle di contingenza	48
2.8	Indici di disproporzionalità	49
3	Modello francese, svedese ed americano	53
3.1	Modello francese	54
3.1.1	Metodo	54
3.1.2	Metodo statistico	56
3.1.3	Confronto tra la tossicità di due farmaci	58
3.2	Modello svedese	61
3.2.1	Metodo	61
3.3	Modello Americano	63
3.3.1	Metodo	64
4	Studio delle quantità nelle tabelle di contingenza attraverso modelli e possibili scenari	70
5	Algoritmo per la gestione e l'analisi dei dati	73
5.1	Struttura dell'algoritmo	73
5.2	Analisi dei dati	81
6	Simulazioni, proprietà statistiche e confronti di due sistemi d'allarme, IC e Chi-quadro	83
6.1	Conclusioni	106
A		107

B	129
C	133
D	137

Introduzione

Questa tesi ha voluto studiare, comprendere e modellizzare quelli che sono i problemi della farmacovigilanza.

Attraverso i dati reali, forniti gentilmente dall'Istituto Superiore di Sanità e la realizzazione di vari programmi, in linguaggio C, si sono potute ricavare informazioni ed osservazioni. Utilizzando la simulazione e le metodologie statistiche si è arrivati ad analisi di dati e a considerazioni interessanti. In questa introduzione cercheremo di esporre in maniera sintetica e più chiara possibile il lavoro svolto di ricerca, modellizzazione ed elaborazione sulla farmacovigilanza.

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.

Il metodo, che sembra riscuotere più successo per ottenere questi segnali, è lo “Spontaneous Reporting”, segnalazione spontanea. Vi sono due categorie

di S.R.:

- *Segnalazione Aneddotica*: 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 emerga un evento clinico che si sospetti essere una ADR. Il suo vantaggio è di essere condotto su l'intera popolazione 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.

Come è facile intuire la raccolta di ADR non è esaustiva, poichè coloro che hanno il compito di notificarle non possiedono la stessa motivazione. 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 o “under-reporting”. Uno studio ha indicato che la struttura americana che si occupa di farmacovigilanza, una divisione dell’“Food and Drugs Administration” (FDA), registra solo un 1% di eventi avversi seri e recentemente si è 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 garantiscano che solo i farmaci sicuri vengano approvati, e che quindi l'evento sia 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 risulta quasi impossibile sapere esattamente quanti casi di ADR si siano verificati. Nonostante tutte queste limitazioni, il sistema della segnalazione spontanea si è dimostrato 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 reazioni avverse. Pertanto la segnalazione spontanea può essere considerata come un classico sistema di sorveglianza, con il principale scopo di fornire il prima possibile l'allarme. Ovviamente per generare un "allarme" non basta una sola notifica, bisogna, *in primis*, verificare se esiste o meno un numero "inaspettato" di eventi avversi correlati al farmaco. Vi 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.

C'è da dire che il segnale può derivare dal S.R., ma anche da studi formali e l'attendibilità e l'importanza di questo varierà in maniera sostanziale: nel primo caso si tratterà di un sospetto da verificare, approfondire ed eventualmente confermare, nel secondo caso, i risultati dello studio costituiscono già una conferma.

Una volta individuata la reazione avversa, verranno presi appropriati provvedimenti sulla base della gravità e della frequenza dell'evento. Spesso è sufficiente includere la reazione avversa nel foglietto illustrativo, in condizioni estreme, invece, si può addirittura procedere al ritiro del farmaco dal mercato.

I modelli per lo studio delle ADRs presi in considerazione in questa tesi e ai quali ci siamo ispirati per analizzare i dati reali, sono tre: due in uso in Europa, i modelli francese e svedese ed uno in America. L'obiettivo è comune a tutte e tre le correnti di pensiero: capire se un dato farmaco è l'effettivo responsabile 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 $Po\left(\frac{RR}{U} * m\right)$ 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 sottosegnalazione, lo studio avviene solo con i dati provenienti dalla segnalazione spontanea. Tutto il lavoro è basato sull'analisi di una tabella 2x2 così fatta:

	E SI	E NO	
F SI	a	b	$r1$
F NO	c	d	$r2$
	$c1$	$c2$	n

dove F è l'evento: "E' stato assunto il farmaco"; E è l'evento: "Si è presentato l'effetto", da cui si ricava quella delle frequenze empiriche:

	E SI	E NO	
F SI	P_a	P_b	P_f
F NO	P_c	P_d	$1 - P_f$
	P_e	$1 - P_e$	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, IC, \dots . Noi sfrutteremo questo approccio per analizzare e gestire i dati sia reali, forniti in forma anonima dall'ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute, sia generati attraverso le simulazioni.

Lo schema utilizzato dal modello americano è dato da una enorme tabella di frequenze che accoglie in ogni sua cella una combinazione tra 1398 farmaci

e 952 eventi. Il problema è di operare uno “screening”, filtraggio, delle combinazioni per successive indagini.

Supponiamo di avere due variabili A e B , ciascuna con a e b livelli, sia poi C una terza variabile, che poi tralascieremo, che può essere associata ad A e/o B , con c livelli. Sia infine $N_{i,j,k}$ la frequenza nel database per $A = i$, $B = j$ e $C = k$ (ove $i \in \{1, \dots, a\}$, $j \in \{1, \dots, b\}$, $k \in \{1, \dots, c\}$). Viene inoltre introdotta una misura ricavata internamente, la “baseline” (BL), cosicché il rischio relativo è rappresentato da: $RR_{ij} = \frac{N_{ij}}{BL_{ij}}$. Computazionalmente la BL dovrebbe adattarsi alla grandezza del database su cui viene applicata; statisticamente le varianze delle quantità BL dovrebbero essere molto minori delle varianze di N_{ij} ; come considerazione sostanziale la quantità BL dovrebbe essere facilmente interpretabile in modo che le deviazioni delle N e delle BL siano anch’esse facilmente interpretabili: le celle aventi N_{ij} approssimativamente uguale a BL_{ij} sono da considerare “probabilmente non interessanti”, mentre, maggiori incrementi di N_{ij} su BL_{ij} , rendono la cella “più importante”.

Dopo uno studio dei vari modelli, si è cercato di rappresentare e comprendere le quantità che vanno ad alimentare le segnalazioni. Ci siamo domandati: è possibile che la probabilità che ci sia una combinazione farmaco-evento, e che questa sia notificata, vari nel tempo? Ci è sembrato ragionevole credere che sia così, per esempio si è osservato che pervengono molte più notifiche nel primo periodo di commercializzazione di un farmaco che dopo.

Abbiamo pensato, dunque, di modellizzare la tabella 2x2 ponendo le seguenti quantità:

$$\begin{aligned}
a &\leftarrow n_i(t) \cdot p_{ij}(t) \\
b &\leftarrow n_i(t) \cdot \sum_{k \neq j} p_{ik}(t) \\
c &\leftarrow \sum_{s \neq i} n_s(t) \cdot p_{sj}(t) \\
d &\leftarrow \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s(t) \cdot p_{sk}(t)
\end{aligned}$$

ove le quantità a destra sono viste come intensità, cioè da integrare, rispetto al tempo, per trovare i valori attesi delle quantità poste a sinistra; inoltre $n_i(t)$ è il numero di individui che usano, al tempo t , il principio attivo i , che nell'ambiente farmacologico, è chiamata funzione di esposizione totale; mentre p_{ij} rappresenta la probabilità che, se una persona usa PA_i , si verifichi l'effetto j e che venga notificato: cioè la probabilità che si abbia una notifica. La stima di RR è la seguente:

$$RR = \frac{ad}{bc}$$

se supponiamo, per semplicità, che $n(t)$ e $p_{ij}(t)$ siano indipendenti RR_{ij} sarà “vicino” a:

$$\begin{aligned}
&\frac{(n_i \cdot p_{ij}) \cdot \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s \cdot p_{sk}}{n_i \cdot \sum_{k \neq j} p_{ik} \cdot \sum_{s \neq i} n_s \cdot p_{sj}} = \\
&= \frac{(p_{ij}) \cdot \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s \cdot p_{sk}}{\sum_{k \neq j} p_{ik} \cdot \sum_{s \neq i} n_s \cdot p_{sj}}
\end{aligned}$$

Abbiamo pensato di dare una modellizzazione dello scenario più semplice per una combinazione d'interesse: farmaco(A)- evento(1). Compattando in B tutti gli altri farmaci, come fosse un unico farmaco, escluso ovviamente A e compattando in 2 tutti gli altri effetti, come fossero un unico effetto, anche qui escludendo 1, si ha la seguente tabella:

	1	2
A	$n_A \cdot p_{A1}$	$n_A \cdot p_{A2}$
B	$n_B \cdot p_{B1}$	$n_B \cdot p_{B2}$

Avremo:

$$RR \approx \frac{p_{A1} \cdot p_{B2}}{p_{B1} \cdot p_{A2}} = \frac{p_{A1}/p_{A2}}{p_{B1}/p_{B2}}$$

Facciamo le seguenti osservazioni su RR :

-se viene aumentato il farmaco "A" di un fattore di rischio per esempio pari a 10 rispetto a tutti i possibili effetti, si nota che, tale incremento non viene registrato, poichè si semplifica: $RR \approx \frac{10 \cdot p_{A1}/10 \cdot p_{A2}}{p_{B1}/p_{B2}}$;

-in RR non risulta fondamentale la conoscenza della quantità n , dunque anche la sua indipendenza o meno dal tempo, t , mentre è importante sapere se $p_{..}$ dipenda o no da t .

Ci siamo voluti domandare se tale scenario si potesse rendere leggermente più particolare. Abbiamo, pensato di riconsiderare B come una classe di farmaci simile ad A e aggiungerne una terza C, invece molto diversa. Anche per gli effetti si è proceduto in modo analogo. La tabella che ne è risultata è così fatta:

	1	2	3
A	$n_A \cdot p_{A1}$	$n_A \cdot p_{A2}$	0
B	$n_B \cdot p_{B1}$	$n_B \cdot p_{B2}$	0
C	0	0	$n_3 \cdot p_{C3}$

Avremo:

$$RR = \frac{p_{A1}/p_{A2}}{\frac{\pi_B \cdot p_{B1}}{\pi_B \cdot p_{B2} + \pi_C \cdot p_{C3}}}$$

ove $\pi_B = \frac{n_B}{n_A}$ e $\pi_C = \frac{n_C}{n_A}$.

Osserviamo qui che la quantità $\pi_C \cdot p_{C3}$, se molto grande, può forse portare a una considerazione errata sulla dipendenza (A,1). Dunque potrebbe essere più interessante confrontare classi simili di farmaci come *A* e *B* e chissà se tale confronto, sotto la supervisione di esperti nel campo, non porti a nuove e stimolanti riflessioni.

Abbiamo ritenuto utile introdurre nella tesi uno studio di dati reali e simulati per rendere più completa la nostra indagine, sia da un punto di vista teorico che pratico.

Attraverso la scrittura di un primo programma, in linguaggio C, abbiamo lavorato su dati veri, grazie all' Ufficio di Farmacovigilanza, e abbiamo ottenuto delle 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.

Si sono contati 1177 farmaci e 667 reazioni avverse. La situazione generale è riassunta nella griglia di seguito:

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

ove per “RIGHE” si è inteso il numero di associazioni farmaco-evento uniche. Abbiamo poi calcolato le percentuali di presenza dei farmaci e degli eventi nei trimestri. Come si può leggere nella prima riga, qui di seguito, 440 farmaci sono presenti in 1 solo file, esattamente il 37%.

Num PRESENZE	Num 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 preoccupati di far sì che ognuna di esse fosse presente in tutti i trimestri, in modo da poter 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. A partire da queste, abbiamo calcolato le tabelle cumulate ove 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 nu-

merico di questo indice contiene in sé anche informazioni sulla grandezza della deviazione dei dati dall'ipotesi nulla d'indipendenza. Abbiamo, poi, scelto le prime 100 combinazioni con il χ^2 massimo, calcolato sulle tabelle singole, e poi solo su queste 100 ricalcolato il χ^2 , ma sulle cumulate. Si è osservato che, per valori molto maggiori di 4 si presentano associazioni di casualità farmaco-evento ben note.

Siamo passati a programmi di simulazione per ricavare proprietà statistiche ed essere supportati da informazioni più teoriche.

Abbiamo scelto come indice d'interesse per le nostre simulazioni iniziali l'IC (componente d'informazione sulla potenza d'associazione) del modello svedese, visto che precedenti studi sono avvenuti sul χ^2 , per poi passare ad un confronto tra entrambi i sistemi d'allarme.

	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	$1 - p_e$	

Tenendo presente la tabella delle probabilità teoriche 2x2, qui sopra, vengono fornite in input sia p_e che p_f , noi abbiamo scelto $p_e = 1/20$ e $p_f = 1/12$ e viene supposto 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).

Si cerca di calcolare le restanti probabilità p_b, p_c, p_d , sfruttando la condizione:

$$ROR = \frac{p_a p_d}{p_b p_c} = \frac{p_a (1 - p_a - (p_f - p_a) - (p_e - p_a))}{(p_f - p_a) (p_e - p_a)}$$

che non è nient'altro che un'equazione nell'incognita p_a . Infatti 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 $[0, \min(p_e, p_f)]$. Dunque ora è esplicitata

p_a :

se $ROR = 1$: $p_a = p_f p_e$

se $ROR \neq 1$: $p_a = \frac{1 - (1 - \rho)(p_f + p_e)}{2(\rho - 1)} \pm \sqrt{\left(\frac{1 - (1 - \rho)(p_e + p_f)}{2(\rho - 1)}\right)^2 + \frac{\rho p_e p_f}{1 - \rho}}$

e sia ha,

$$p_b = p_f - p_a,$$

$$p_c = p_e - p_a,$$

$$p_d = 1 - p_a - p_b - p_c.$$

Abbiamo fatto, dunque, per ogni tipologia di programmi, il caso di indipendenza ($ROR=1$) e di dipendenza con associazione positiva ($ROR=2$) tra farmaco ed effetto.

Una volta note tutte le probabilità si passa alla simulazione. 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. Esse si posizionano all'interno della tabella di contingenza nel seguente modo:

se $u \leq p_a$ allora la notifica giunta va a incrementare la cella a della tabella di contingenza e la definiremo "notifica specifica" della combinazione farmaco-effetto sotto studio;

se $p_a < u \leq (p_a + p_b)$ allora la notifica giunta va a incrementare la 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 incrementare la 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 .

	Effetto SI	Effetto NO	
Farmaco SI	a	b	r_1
Farmaco NO	c	d	r_2
	c_1	c_2	n

Nel primo gruppo di programmi vengono simulati la media dell'IC e il rispettivo intervallo di confidenza a livello 95% 25000 volte (corrisponde circa ad una media di due anni di notifiche), e graficati nei due casi di ROR. Partendo dalla definizione di IC nei due casi di dipendenza:

$$ROR = 1) IC = \log_2 \frac{p_a}{p_e \cdot p_f} \cdot ROR \rightarrow 0$$

$$ROR = 2) IC = \log_2 \frac{p_a}{p_e \cdot p_f} \cdot ROR \rightarrow 1$$

si sono così definite le seguenti quantità nelle simulazioni:

$$\mathbb{E}(IC_{ij}) = \log_2 \frac{(a + \gamma_{ij})(n + \alpha)(n + \beta)}{(n + \gamma)(r_1 + \alpha_i)(c_1 + \beta_j)}$$

$$VAR(IC_{ij}) = \frac{\frac{n-a+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+n+\gamma)} + \frac{n-r_1+\alpha-\alpha_i}{(r_1+\alpha_i)(1+n+\alpha)} + \frac{n-c_1+\beta-\beta_j}{(c_1+\beta_j)(1+n+\beta)}}{(\ln 2)^2}$$

ove $\gamma = \gamma_{ij} \frac{n+\alpha}{r_1+\alpha_i} \cdot \frac{n+\beta}{c_1+\beta_j}$, $\gamma_{ij} = 1$, $\alpha_i = 1$, $\alpha = 2$, $\beta_j = 1$, $\beta = 2$.

Si osserva nella prima figura con ROR=1, che l'intervallo contiene sempre lo zero, mentre nell'altra viene superato da un certo punto in poi.

Il secondo gruppo di programmi ripete l'esperimento precedente k volte (si è scelto $k = 1000$), conservando nell' output il valore massimo degli estremi

Figura 1: Grafico di 25000 IC con rispettivo intervallo di confidenza per ***ROR = 1***

Figura 2: Grafico di 25000 IC con rispettivo intervallo di confidenza con ***ROR = 2***

inferiori, *infICMax*. In tale modo si è ottenuto un file d’uscita con 1000 valori, ciascuno dei quale rappresenta il massimo infIC di una simulazione di 25000 notifiche.

Nel caso ROR=1, abbiamo tracciato l’istogramma della distribuzione dei massimi *infIC* e si è osservato che il 10,9% di essi superano lo zero. Abbiamo calcolato la media, la deviazione standard e l’intervallo di confidenza per la media al 95% (di estremi Up e Down):

media	-0.2096
Dev Std	0.1685
Up	-0.199
Down	-0.219

Per ROR=2, la distribuzione dei massimi *infIC* ha dato che tutti gli infIC massimi sono oltre lo zero, ciò non deve stupirci visto il precedente grafico nel caso ROR=2.

media	0.641
Dev Std	0.112
Up	0.648
Down	0.634

Con l’ultimo gruppo di simulazioni si è cercato di confrontare l’indice IC con quello CHI-quadro per ricavarne osservazioni interessanti. Il programma simula delle chi-quadro e delle IC, e ad ogni simulazione viene fatto un controllo per indagare se c’è o meno un allarme:

-per il chi-quadro si presenta un allarme quando $\chi^2 > 3.9$ ¹;

-per l’IC si ha se l’estremo inferiore dell’intervallo di confidenza supera la soglia zero.

Tale processo si arresta come viene registrato un allarme e viene segnalato all’utente con un “1” di output oppure prosegue fino a raggiungere il tetto

¹Abbiamo arrotondato ma per semplicità, avremmo potuto considerare $\chi^2 > 3.841$

massimo delle 25000 simulazioni ed in questo caso rilasciando uno zero: “ non è stato raggiunto un allarme”. Nel momento stesso in cui viene registrato l’allarme viene tenuto conto del numero di notifiche specifiche della combinazione F-E d’interesse e del numero di notifiche totali pervenute fino ad allora. Tale algoritmo è stato ripetuto 1000 volte, dunque l’output sarà una matrice 1000x6 del tipo:

allarme CHI	#Notifiche specifiche CHI	# Noti- fiche totali CHI	allarme IC	#Notifiche specifiche IC	#Notifiche totali IC
1	$a0_{\chi^2}$	$n0_{\chi^2}$	1	$a0_{IC}$	$n0_{IC}$
1	$a1_{\chi^2}$	$n1_{\chi^2}$	0	0	$n1_{IC}$
0	0	0	0	0	0
...

Con i dati della matrice, prodotta nei casi ROR=1 e ROR=2, si sono studiate le percentuali di allarmi, le medie delle notifiche totali e delle notifiche specifiche:

ROR = 1	CHI-quadro	IC
Percentuale di allarmi	34%	10,4%
Numero medio di notifiche specifiche per generare un allarme	22,4	41,9
Numero medio di notifiche totali per generare un allarme	4914	7310,4
ROR = 2	CHI-quadro	IC
Percentuale di allarmi	100%	100%
Numero medio di notifiche specifiche per generare un allarme	10,78	1632
Numero medio di notifiche totali per generare un allarme	1452,9	2192,4

Osservando i dati sembrerebbe essere più sensibile il CHI-quadro rispetto all’IC per la generazione di allarmi, nel caso d’indipendenza, mentre sembrano essere entrambi buoni per ROR=2.

Abbiamo riportato qui di seguito per il CHI-quadro e per l'IC, nei due casi di dipendenza, varie percentuali:

- Distribuzione delle notifiche totali del CHI-quadro con ROR=1:
 - 83,6% degli allarmi avviene entro le prime 2000 simulazioni;
 - 89,6% entro le 5000;
 - 93,8% entro le 10000;
 - 96,4%entro le 15000;
- Distribuzione delle notifiche totali per l'IC con ROR=1:
 - 92,4% degli allarmi avviene entro le prime 2000 simulazioni;
 - 94,8% entro le 5000;
 - 96,5% entro le 10000;
 - 98,7%entro le 15000;
- Distribuzione delle notifiche totali del CHI-quadro con ROR=2:
 - 50,4% degli allarmi avviene entro le prime 1000 simulazioni;
 - 74,2%entro le 2000;
 - 96,5%entro le 5000;
- Distribuzione delle notifiche totali dell'IC con ROR=2:
 - 25,4% degli allarmi avviene entro le prime 1000 simulazioni;
 - 57%entro le 2000;
 - 93,1%entro le 5000;
- Distribuzione delle notifiche specifiche del CHI con ROR=1:
 - 83,4% degli allarmi si verifica entro $a^2 < 10$;

²Per a intendiamo la cella di posto "(1,1)" nella classica tabella 2x2:Principio attivo, effetto

-88,5% entro $a < 20$;

-92,9% entro $a < 40$;

-95,5% entro $a < 60$;

- Distribuzione delle notifiche specifiche dell'IC con ROR=1:

-90,5% degli allarmi possiede un numero di notifiche $a < 10$;

-93,4% per $a < 20$;

-95,7% per $a < 40$;

-96,6% per $a < 60$;

- Distribuzione delle notifiche specifiche del CHI con ROR=2:

-33,2% degli allarmi possiede un numero di notifiche $a \leq 5$;

-59,5% $a \leq 10$;

-89% $a \leq 20$;

-96,6% $a \leq 30$;

- Distribuzione delle notifiche specifiche dell'IC con ROR=2:

-10% degli allarmi possiede un numero di notifiche $a \leq 5$;

-28% $a \leq 10$;

-75,3% $a \leq 20$;

-92,5% $a \leq 30$;

Infine abbiamo deciso di “plottare” per il Chi-quadro e per l'IC rispettivamente le notifiche totali e specifiche (fig.3, fig.4, fig.5, fig.6). In ogni figura è stata tracciata la retta dei valori previsti delle notifiche specifiche:

$$a = \frac{n}{240} \text{ ove } p_a = p_e \cdot p_f = \frac{1}{20} \cdot \frac{1}{12} = \frac{1}{240}.$$

Il grafico in fig.3 è molto interessante, infatti è possibile osservare che vi

Figura 3: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche di CHI-quadro con **ROR = 1**

Figura 4: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche dell'IC con **ROR = 1**

sono due scie di punti ben distinte, tale fenomeno è spiegabile dal fatto che il CHI-quadro registra sia le situazioni con “a” maggiore del previsto (sopra la retta) che con “a” minore del previsto (sotto la retta dei valori attesi). Cioè tale indice segnala associazioni farmaco-evento sia di tipo positivo (il farmaco causa l’effetto), sia di tipo negativo (il farmaco cura quell’ effetto). Dunque l’uso del CHI-quadro porta ad allarmi vicino ad $a \approx n \cdot p_a$, sia in positivo che in negativo. Riportiamo le percentuali di punti qui di seguito:

9,1% di punti	sopra alla retta, ASSOCIAZIONE NEGATIVA
24,9% di punti	al di sotto della retta, ASSOCIAZIONE POSITIVA
66% di punti	sulla retta, NON C’E’ ASSOCIAZIONE

Sarebbe interessante riproporre quest’ultimo programma³ aggiungendo questa indicazione: considerare solo le associazioni positive, $a > n \cdot p_a$, per poter fare un raffronto più opportuno con l’IC. Infatti quest’ultimo pone l’attenzione solo su tali associazioni, fig.4, per la scelta fatta all’interno del programma di dare gli allarmi quando l’estremo inferiore degli intervalli di confidenza supera lo zero. Se avessimo generato un allarme anche quando gli estremi superiori vanno sotto allo zero, avremmo avuto in fig.4 una scia di punti in più sopra la retta dei valori previsti. Nel caso ROR=1 abbiamo il 34% di allarmi per il CHI e il 10,4% per l’IC, dunque se avessimo tenuto conto di quelli dovuti solo alle associazioni positive, la differenza di percentuali tra i due si sarebbe ridotta. Il che vorrebbe dire, che in fondo gli indici, sono più simili di quel che si credeva inizialmente.

Per il caso ROR=2 tale ragionamento non risalta all’occhio, fig.5, proprio perchè viene assunto, già per ipotesi, che ci sia una associazione positiva farmaco-effetto.

³Tale discussione è stata svolta con supporto di grafici e dati nella tesi

Figura 5: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche di CHI-quadro con ***ROR = 2***

Figura 6: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche dell'IC con ***ROR = 2***

Si è voluto provare un confronto diretto tra questi due indici e per tale scopo si è resa necessaria la costruzione di una nuova matrice, estratta dalla precedente 1000x6. In tale matrice compaiono solo quelle righe che hanno sulle colonne degli allarmi 1, cioè quelle che segnalano allarme sia per il Chi-quadro che per l'IC. La matrice ottenuta, di dimensione 104x6, nel caso ROR=1, e identica alla precedente, nel caso ROR=2, ci ha permesso di ricavare i seguenti dati:

ROR = 1	Allarme IC	Non allarme IC
Allarmi Chi-quadro	104	340 - 104 = 236
Non allarme Chi-quadro	0	1000 - 104 - 236 = 660
ROR = 2	Allarme IC	Non allarme IC
Allarmi Chi-quadro	1000	0
Non allarme Chi-quadro	0	0

Osservando ROR=1 se ne deduce che i sistemi falliscono dando un 10,4% di allarmi erronei. Chiaramente, come già detto, il CHI-quadro contiene più allarmi sicuramente perchè considera anche le associazioni negative, e dunque non è detto che sia molto più sensibile dell'IC.

Mentre, nel caso di una dipendenza positiva, tutti e due comprendono al 100% tale realtà.

Abbiamo rappresentato, su un piano cartesiano, i momenti di Chi-quadro in ascissa e quelli dell'IC in ordinata, fig.7 e fig.8, per osservare, grazie all'inclinazione della retta di regressione (linea continua) e della bisettrice (linea tratteggiata), che, in entrambi i casi sembra essere più rapido il CHI-quadro nel segnalare un'ipotesi d'allarme, almeno per le prime simulazioni in ROR=2.

Figura 7: Confronto delle notifiche totali CHI-quadro e IC con ***ROR*** = 1 e Retta di Regressione

Figura 8: Confronto delle notifiche totali CHI-quadro e IC con ***ROR*** = 2 e Retta di Regressione

Risulta dallo studio fatto che il CHI-quadro tiene conto delle associazioni sia positive che negative tra farmaco ed effetto, dunque un confronto più ragionevole con l'IC è possibile se viene aggiunta la condizione per dare un allarme: $a > n \cdot a$ al programma di simulazione. Così la percentuale di allarmi che abbiamo valutato nell'ipotesi d'indipendenza (34%) si ridurrà, e renderà il CHI-quadro più vicino all'IC (10,4%).

I due indici sono distinguibili sulla velocità di segnalazione: il χ^2 fornisce un segnale prima dell'IC. Un'analisi dei dati incrociata, comunque, permette un maggiore filtraggio dei dati ponendo in evidenza alcune associazioni degne sicuramente di un'indagine ulteriore da parte di personale esperto. I risultati ottenuti non sono un novità, probabilmente, per chi lavora nel campo, ma speriamo almeno, con questo scritto, di aver contribuito ad analizzare e ad osservare aspetti del problema in modo utile e propositivo.

Capitolo 1

La Farmacovigilanza

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. Per circa 15 anni questo termine è stato rifiutato dagli anglosassoni, che preferivano quello di "Post-marketing Surveillance". La credibilità crescente del sistema di sorveglianza francese e la caparbia dei suoi promotori hanno, infine, fatto adottare a tutta la comunità mondiale il termine farmacovigilanza.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile nuove "Adverse Drug Reactions" (ADRs), reazioni avverse a farmaci;
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADRs sospette o già note ;

3. identificare e prevenire eventuali fattori di rischio;
4. identificare e adottare le misure idonee per rendere più sicuro l'uso dei farmaci, considerando anche alternative terapeutiche più sicure.

Il principale obiettivo della farmacovigilanza, riconoscendo il più precocemente possibile nuove ADRs, è quello di fornire un segnale precoce (allarme).

Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da:

- generazione di una ipotesi;
- rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili;
- verifica, valutazione e spiegazione del segnale;
- adozione delle soluzioni più adeguate, incluse la comunicazione del rischio identificato e delle modalità per evitarlo o prevenirlo.

I segnali in farmacovigilanza provengono usualmente dalla osservazione su singoli pazienti o, più raramente, su popolazioni. Per ottenerli si ricorre a diverse metodologie.

1.1 La segnalazione spontanea

Rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior costo/efficacia. Si può differenziare in aneddotta ed in volontaria/organizzata.

1.1.1 Segnalazione aneddotta

È rappresentata dalla comunicazione, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o "case

report”. Di norma è necessario più di un rapporto per generare un segnale e ciò dipende dalla gravità della reazione e dalla qualità dell’informazione. Solo in casi eccezionali anche un solo buon rapporto può generare un segnale forte. La storia della farmacovigilanza è ricca di questi esempi.

Il numero di “case reports” necessario a fornire un’evidenza sufficiente per un segnale di allarme può differire in base alla natura dell’effetto, alla qualità del rapporto ed alla possibilità che vi siano evidenze da altre fonti.

1.1.2 Segnalazione volontaria/organizzata

Nel 1968 l’OMS ha iniziato un programma per monitorizzare le ADRs e rendere così possibile l’identificazione di quelle che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l’Italia. È questo il sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata, che chiede ai medici di compilare una scheda¹ ogni qualvolta essi osservino un evento clinico che sospettino essere una ADR. Ciascun centro nazionale invia le proprie segnalazioni al centro internazionale, il WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, noto come Uppsala Monitoring Centre (UMC), che ha così creato il database internazionale delle ADRs.

Sebbene venga chiesto di segnalare le sospette reazioni avverse causate da qualsiasi farmaco, è evidente, che è particolarmente importante segnalare le seguenti:

1. reazioni inattese, cioè le reazioni che non sono previste nel riassunto delle caratterizzazioni del farmaco;

¹Un prototipo di queste schede è riportato a fine capitolo

2. sospette reazioni a farmaci che sono stati introdotti da poco sul mercato. In questo caso bisognerebbe riportare qualsiasi evento indesiderato, anche quello che sembra il più banale;
3. sospette reazioni a farmaci che siano gravi. Con tale termine devono intendersi le reazioni che siano fatali, mettano in pericolo la vita del paziente, determinino disabilità o prolunghino l'ospedalizzazione;
4. anomalie congenite;
5. sospette reazioni a particolari classi di farmaci, ad esempio i vaccini.

Il sistema della segnalazione volontaria organizzata ha il vantaggio di essere condotto sull'intera popolazione di pazienti e non su classi selezionate, su tutti i farmaci, senza limiti temporali. Consente inoltre di individuare reazioni che insorgono tardivamente.

Sfortunatamente il sistema soffre di vari problemi, ad esempio non è facile identificare una reazione avversa che non sia già sospetta o nota. Data la natura passiva del sistema, la raccolta delle ADRs non è esaustiva poiché dipende dalla motivazione del personale sanitario a segnalare o meno. Così, solo una variabile proporzione di casi di ADRs, occorsi in un dato periodo, viene riferita. La grandezza di questo "under-reporting", (sottosegnalazione), di cui tratteremo in dettaglio più avanti, è ignota e sembra variare dal 90% al 98% a seconda degli studi. Viene così preclusa la possibilità di sapere realmente quanti casi di ADRs si sono verificati. I sanitari possono effettuare, più o meno consapevolmente, una selezione dei tipi di effetti che segnalano. Molti potrebbero essere portati a trascurare sintomi, perché già

ben noti o, al contrario, pressoché insospettabili. In tal modo l'insieme delle segnalazioni effettuate può non essere rappresentativa di tutti i casi realmente avvenuti. Ciò può portare a differenze apparenti nella tossicità. Pertanto, la segnalazione spontanea non permette di stimare l'incidenza delle ADRs e tende a sottostimare il rischio associato al trattamento farmacologico. Il numero di segnalazioni annuali di ADRs per milione di abitanti è di 388 in Francia, di 205 negli Stati Uniti, di 383 in Gran Bretagna, di 409 in Germania e di 240 in Italia. Le ADRs maggiormente segnalate sono quelle più gravi e che coinvolgono farmaci di nuova immissione nel mercato.

Nonostante tutte le limitazioni e le difficoltà sopra riportate, il sistema della segnalazione volontaria/organizzata si è mostrato essere una fonte di informazioni estremamente utile sull'insorgenza delle ADRs. Associando questi dati con il totale delle prescrizioni dei farmaci è possibile avere un'idea approssimativa dell'incidenza delle ADRs. Anche se il sistema non è di frequente responsabile della prima individuazione di ADRs, esso è utile per monitorarle nelle singole nazioni e nel mondo, nel validarle e nel valutare il rischio/beneficio di un farmaco nella popolazione generale. Questo permette di suggerire ai medici modalità migliori di prescrizione dei farmaci o di evitare addirittura di adottarli in particolari condizioni. Infine, in caso di reazioni serie o se il rischio è maggiore dei potenziali benefici, questo sistema può portare al ritiro del farmaco dal mercato.

La segnalazione spontanea di una ADR può pertanto essere considerata come un classico sistema di segnale ed il suo scopo principale è quello di fornire il più presto possibile l'allarme di un potenziale rischio. La segnalazione spontanea di una ADR fatta da un sanitario è di fatto la descrizione di un evento

clinico non previsto e/o non desiderato, che colui che effettua la segnalazione ritiene possa essere collegato al farmaco o ai farmaci che vengono assunti. Il sistema della segnalazione spontanea non chiede ai segnalatori di riportare tutti gli eventi avversi che seguono alla somministrazione dei farmaci, ma di riportare selettivamente solo quelli che si sospetta siano causati dal farmaco. Le ragioni per cui un segnalatore può sospettare che un farmaco possa aver causato la reazione avversa possono essere diverse, fra cui una o più tra le seguenti:

1. *Associazione temporale.* Esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza del possibile evento avverso.
2. *Assenza di alternative.* L'evento avverso non è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato.
3. *Miglioramento in seguito alla sospensione.* L'evento avverso migliora non appena la terapia farmacologica è sospesa.
4. *Effetto di classe.* L'evento avverso che si ritiene imputabile a quel farmaco è già stato descritto per farmaci della stessa classe.

Nessuno dei fattori sopra menzionati, di per sé, è essenziale per portare a sospettare una relazione di causalità. La presenza di più fattori consente comunque di definire il livello di relazione causale tra farmaco e reazione, e la combinazione dei diversi fattori è infatti alla base di vari sistemi usati per valutare il grado di imputabilità.

1.1.3 La sottosegnalazione

La sottosegnalazione o “under-reporting” è il fenomeno più comune in tutti i sistemi di segnalazione spontanea.

Nel 1996 sono state inoltrate alla “US Food and Drug Administration” (FDA) 159.504 segnalazioni di eventi avversi e ci si aspettava che venissero superate le 250.000 segnalazioni entro il 1998. Anche con questi numeri è ben noto che vi è una sostanziale sotto-segnalazione. Uno studio ha indicato che vengono riportate alla FDA solo circa l’1% di tutti gli eventi avversi seri e che questa è una frazione di quelli osservati dai segnalatori del sistema sanitario. Uno studio 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. Perché gli eventi avversi non vengono segnalati?

1. *Manca di riconoscimento.* Gli eventi avversi sono difficili da riconoscere perché sono frequentemente mascherati dalle manifestazioni cliniche della malattia. Anche gli esperti, cui vengano fornite informazioni complete sull’evento, non sempre concordano nella loro interpretazione.
2. *Convinzione che tutti i farmaci approvati siano sicuri.* Alcuni medici possono ritenere che gli attuali sistemi di regolamentazione delle approvazioni garantiscano che solo i farmaci sicuri vengano approvati per la commercializzazione e che l’evento debba essere conseguenza di altre cause, pertanto non debba essere segnalato.
3. *Colpa o paura.* Paura che il paziente sia stato danneggiato o di poten-

ziali problemi legali possono impedire la segnalazione di un evento avverso.

4. *Pigrizia e diffidenza* Una certa pigrizia ed un desiderio di evitare di perdere tempo svolgendo l'attività di segnalazione sono probabilmente un altro motivo della sottosegnalazione.

Inoltre può essere considerata una scarsa conoscenza delle procedure di segnalazione.

1.1.4 Il segnale di allarme

Come già detto, nella fase iniziale di un processo di valutazione della sicurezza di un farmaco, non si può essere certi che il danno sia dipendente dal farmaco. Questa incertezza ha portato a sviluppare il concetto di “segnale” (un segnale rappresenta una raccolta d'informazione che determina un'ipotesi importante per l'uso sicuro di un farmaco). Tuttavia per generare un “allarme” non basta una sola segnalazione. Bisogna in primo luogo verificare se esista o meno un “inaspettato” numero di eventi avversi correlati al farmaco. Quando l'ADR è un evento raro nella popolazione, è improbabile che un numero, anche se piccolo, di casi associati con un singolo farmaco rappresenti un evento causale, anche se il farmaco è molto usato. Se l'evento è frequente nella popolazione generale, saranno necessarie molte segnalazioni per sollevare un allarme. Un giudizio sul pericolo potrà essere fatto ricorrendo a tutte le altre informazioni disponibili.

Una volta evidenziato, il potenziale rischio dovrà anche essere quantificato; a tal fine devono essere considerati:

- *Il consumo del farmaco.* Si può porre come denominatore il consumo del farmaco sospettato, sia come numero di prescrizioni che come dosi definite giornaliere ed in tal modo valutare con quale probabile frequenza l'evento può manifestarsi. Tuttavia a causa del variabile ed indeterminabile grado di “under-reporting” tali valutazioni debbono essere molto accurate. Infatti potremmo trovarci a confrontare farmaci messi in commercio con indicazioni differenti, per periodi di tempo diversi o per i quali vi è stata una differente informazione sugli eventi avversi possibili.
- *Rapporti proporzionali di segnalazioni (ROR, Reports Odds Ratio).* Si rappresentano i dati in tabelle 2x2 e si confrontano la proporzione di tutte le ADRs del farmaco che ci interessa, presenti in un determinato data-base, con l'analoga proporzione della stessa ADR indotta da tutti gli altri farmaci. La significatività viene calcolata utilizzando il “test χ^2 ”, l’“IC” o altri metodi e possono essere stabiliti dei criteri per l'automatica generazione dell'allarme.

1.1.5 La qualità del segnale

Ci sono quattro argomenti che rendono un segnale qualitativamente importante e che determinano se verrà o meno ulteriormente studiato:

1. *La forza della segnalazione.* Una segnalazione accurata in cui il caso clinico è ben descritto (eventualmente corredato da dati strumentali e di laboratorio ed alla presenza o assenza di altre patologie), in cui l'associazione temporale fra esposizione al farmaco (con dose, via

di somministrazione, durata, altri farmaci associati) è accuratamente riportata, ha molto più valore di una segnalazione incompleta.

2. *La novità.* L'evento correlato al farmaco non è mai stato descritto o non è presente in letteratura; la segnalazione riguarda un farmaco entrato di recente in commercio; si riferisce a popolazioni poco o per nulla studiate nei trials clinici pre-marketing (donne gravide, bambini, anziani);
3. *L'importanza clinica.* Viene giudicata in base alla gravità dell'evento osservato ed in base alla sua rarità.
4. *La potenzialità.* Rappresenta la potenzialità che tale segnale ha di identificare i possibili fattori di rischio, (condizioni patologiche particolari, classi di età, interazione), e di determinare l'assunzione di misure preventive. Ad esempio, è possibile che l'evento avverso sia correlato ad un'interazione tra il farmaco sospettato e un altro farmaco che il paziente assume.

1.1.6 Provenienza del segnale

Il segnale può derivare da segnalazioni spontanee o da studi formali e l'importanza di esso varierà in maniera 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.

(A) *Segnale proveniente da segnalazioni spontanee.*

In molti casi il segnale all'inizio consisterà di una serie di segnalazioni di eventi avversi che sono insorti a seguito della assunzione di un particolare farmaco. In questo caso dovranno essere presi in considerazione una serie di fattori per valutare il significato di tale segnale. Bisogna valutare singolarmente tutte le segnalazioni e cercare altre evidenze. La valutazione della causalità può essere fatta con vari metodi. Tuttavia è indispensabile escludere che esistano spiegazioni alternative che giustifichino l'evento. In poche parole si tratta di effettuare una accurata diagnosi medica differenziale. Semplificando, bisogna chiedersi se l'evento avverso trova spiegazione nel farmaco usato, se una malattia concomitante possa aver determinato detto evento o se può essere stato causato dalla concomitanza di politerapie farmacologiche. Poiché la maggior parte delle ADR sono simili alle malattie naturali, è evidente che bisogna tener presente alcuni particolari come la rarità, nella popolazione, dell'evento osservato. Una serie di casi di eventi rari che insorgono in relazione all'esposizione ad un particolare farmaco, rappresentano un'evidenza di causalità molto più forte di una serie di casi di eventi frequenti nella popolazione. Ciò non significa che il farmaco ha minori probabilità di essere la causa dell'evento, ma che tale rapporto di causalità è molto più difficile da stabilire.

In conclusione, se la segnalazione spontanea fornisce una serie di casi ben documentati di una particolare sospetta ADR senza ovvie spiegazioni alternative e/o con l'evidenza di un possibile meccanismo, è necessario prendere rapidamente in considerazione:

1. quali azioni regolatorie mettere in atto per minimizzare il rischio per la popolazione.

2. quali eventuali studi formali iniziare onde cercare di definire meglio l'entità del rischio, ad esempio nel caso di farmaci che, pur presentando ADR, non hanno valide alternative terapeutiche o sono utilizzati per patologie gravi.

La segnalazione spontanea non è l'unica fonte dalla quale può derivare un segnale d'allerta. Altri metodi di farmacovigilanza possono fornire informazioni sulle reazioni avverse e sulle ipotesi di associazione tra farmaco e reazione.

In particolare, quando si sospetta una maggiore frequenza nella comparsa di una reazione ad un farmaco, rispetto ad un altro o rispetto alla normale incidenza di tale evento nella popolazione, possono essere condotti studi "ad hoc" finalizzati a confermare l'ipotesi generata, definire l'entità del rischio e delle modalità per ridurlo o prevenirlo.

Lo studio dovrà essere accuratamente disegnato e dovrà escludere i principali fattori che possono portare a falsi positivi:

1. *Casualità*. Per dimostrare che l'evento avverso non è casuale è necessario che lo studio abbia il potere di condurre ad una differenza statisticamente significativa. Bisogna anche sapere se, a priori, è stata fatta o meno un'ipotesi.
2. *Bias*. Esistono molti tipi di bias (distorsione sistematica dei risultati) che possono influenzare i risultati di studi formali. È importante pertanto valutare attentamente come sono stati reclutati i pazienti posti in trattamento e come sono stati raccolti i dati.

3. *Causalità*. Una volta esclusi casualità e bias come spiegazioni alternative dell'evento, è possibile stabilire il nesso di causalità con il farmaco, cioè una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso ed un farmaco, bisogna indagare se vi è una ragionevole possibilità che il farmaco abbia causato detto evento. L'ipotesi generata dalla segnalazione deve pertanto essere valutata e validata. Non esiste una linea guida ufficiale o un solo algoritmo capace di determinare questa "ragionevole possibilità". L'approccio si basa su una combinazione di criteri riguardanti la causalità e la qualità della informazione, associando i dati disponibili.

Le tipologie di studio maggiormente utilizzate sono quelle di coorte e caso controllo, di cui diamo giusto un breve accenno.

Gli studi caso-controllo sono studi osservazionali nei quali il punto di partenza è rappresentato dall'identificazione dei *casi* con la malattia (o evento) sotto osservazione (*outcome*), e di *controlli* senza l'*outcome* di interesse. Se la prevalenza dell'esposizione risulta differente tra casi e controlli, sarà possibile affermare che è associata ad un aumento, (o ad una diminuzione), del rischio di sviluppare l'*outcome* di interesse.

La maggior differenza tra studi di coorte e studi caso controllo risiede nella selezione dei soggetti. Infatti, negli studi di coorte, si selezionano individui che siano inizialmente liberi dall'*outcome* sotto osservazione e si classificano in accordo ai loro livelli di esposizione al possibile fattore di rischio. Negli studi caso-controllo, si identificano e si classificano i soggetti, sulla base della presenza od assenza di una determinata malattia (o evento) e si determina la loro esposizione passata ad un possibile fattore di rischio.

Poiché uno studio caso-controllo inizia con la selezione di pazienti già affetti da un particolare outcome, esistono diversi vantaggi nel condurre tali studi:

- Valutazione di un ampio numero di fattori di rischio;
- Valutazione di outcome rari o outcome con un lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza dell'evento.

Per tali ragioni, nella valutazione di un'associazione tra farmaci ed eventi avversi rari non identificati dagli studi clinici pre-marketing, questi studi si rivelano efficaci nel minimizzare i costi ed i tempi necessari all'identificazione dei soggetti affetti dall'outcome di interesse.

1.2 Provvedimenti conseguenti alla farmacovigilanza

Una volta individuata la reazione avversa, verranno presi appropriati provvedimenti. Spesso è sufficiente includere la reazione avversa nel foglietto illustrativo del farmaco. Se necessario si può chiedere all'industria farmaceutica di inviare a tutti i medici una lettera che li avverta della possibilità della reazione o che modifica le indicazioni per l'uso del farmaco. Nei casi più gravi, può essere necessario restringere l'uso del farmaco. In condizioni estreme si può procedere al ritiro del farmaco dal commercio. In tutti i casi gli elementi presi in considerazione sono gravità e frequenza dell'evento. Quest'ultima, tuttavia, a causa dell'under-reporting, non sempre è disponibile.

Capitolo 2

Concetti statistici matematici fondamentali

In questo capitolo richiameremo i concetti matematici e statistici fondamentali che vengono implicitamente ed esplicitamente utilizzati nel seguito della trattazione.

In un problema di “*Statistica Matematica*” siamo in presenza di quantità osservate x_1, \dots, x_n che si modellizzano come valori assunti da una famiglia X_1, \dots, X_n di variabili aleatorie (v.a.), (reali o multidimensionali) la cui legge dipende da un parametro θ che varia in un insieme Θ .

Le v.a. X_1, \dots, X_n che modellizzano le osservazioni sono delle v.a. definite su uno spazio del tipo

$$(\Omega, \mathcal{A}, (\mathbb{P}^\theta)_{\theta \in \Theta})$$

dove \mathbb{P}^θ è una probabilità rispetto alla quale la v.a. $X = (X_1, \dots, X_n)$ ha densità $x \rightarrow f_n(x|\theta)$; cioè tale che

$$\mathbb{P}^\theta \{X \in A\} = \int_A f_n(x|\theta) dx$$

2.1 Legge dei Grandi Numeri

Con “Legge dei Grandi Numeri” si intende lo studio della convergenza della media empirica, $\frac{1}{n} \sum X_n$, alla media teorica, μ . In generale si parla di “legge forte” se si ha convergenza quasi certa (q.c.), “debole” se in probabilità.

Teorema 2.1. [Legge forte di Rajchmann] *Sia $\{X_n\}_n$ una successione di variabili aleatorie, v.a., a due a due non correlate, con medie $\{\mu\}_n$. Se esiste $L > 0$ t.c. $\sup_n \text{Var}(X_n) \leq L$, allora*

$$\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (X_n - \mu_k) \xrightarrow{q.c.} 0. \quad (2.1)$$

Corollario 2.1.1. *Siano X_n v.a., indipendenti ed identicamente distribuite (i.i.d.), di media e varianza rispettivamente μ e σ^2 .*

Allora posto $S_n = \sum_{k=1}^n X_k$, si ha:

$S_n/n \rightarrow \mu$ q.c. (e dunque anche in probabilità).

2.2 Teorema del Limite Centrale

Se X è una v.a. di legge qualsiasi con valore atteso μ , finito, e varianza σ^2 anch'essa finita, la v.a.

$$X^* = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

è la standardizzata di X con $\mathbb{E}(X^*) = 0$ e $\text{Var}(X^*) = 1$.

Il Teorema del limite centrale può essere enunciato in varie forme:

Teorema 2.2. [TLC] Sia $\{X_n\}_n$ una successione di v.a., i.i.d., t.c. $\mathbb{E}(X) = \mu$ e $\text{Var}(X) = \sigma^2$ entrambe finite. Allora

$$\frac{\sum_{k=1}^n X_k - n \cdot \mu}{\sqrt{n\sigma^2}} \xrightarrow{w} Z \sim N(0, 1) \quad (2.2)$$

Teorema 2.3. [TLC seconda formulazione] Sia $\{X_n\}_n$ una successione di v.a., i.i.d., t.c. $\mathbb{E}(X_1) = 0$ ed $\text{Var}(X_1) = \sigma^2$. Allora

$$\frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{k=1}^n X_k \xrightarrow{w} Z \sim N(0, \sigma^2) \quad (2.3)$$

2.3 Convergenze

In questo paragrafo daremo la definizione di convergenza quasi certa e in probabilità.

Definizione 2.1. Sia $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ uno spazio di probabilità, dov'è definita una successione $\{X_n\}_n$ di v.a. e una ulteriore v.a. X .

- Diremo che $\{X_n\}_n$ converge a X **quasi certamente (q.c)** se esiste $N \in \mathcal{F}$ tale che $\mathbb{P}(N) = 0$ e per ogni $\omega \notin N$,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} X_n(\omega) = X(\omega)$$

- Diremo che $\{X_n\}_n$ converge a X **in probabilità** se per ogni $\delta > 0$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}(|X_n - X| > \delta) = 0$$

La convergenza quasi certa coincide quindi con la convergenza puntuale a meno di un insieme di probabilità nulla e quindi trascurabile.

La convergenza in probabilità invece richiede che asintoticamente (cioè per $n \rightarrow \infty$) divenga trascurabile l'evento:

$$\{\omega : |X_n(\omega) - X(\omega)| > \delta\}$$

che corrisponde all'evento: “ X_n dista da X per più di δ ”, per ogni δ .

2.4 Problemi di stima

Consideriamo un modello statistico ed un'osservazione $X = (X_1, \dots, X_n)$, l'obiettivo è ricavare da X delle informazioni sul parametro θ .

Si chiama *statistica* una v.a. della forma

$$T = t(X_1, \dots, X_n)$$

dove t è una funzione nota. Una statistica potrà essere a valori in \mathbb{R} oppure \mathbb{R}^m .

Data una funzione $\psi : \Theta \rightarrow \mathbb{R}^m$ chiameremo *stimatore* del parametro $\psi(\theta)$ una statistica T a valori in \mathbb{R}^m .

Dare uno stimatore T significa fissare la regola che, se le osservazioni sono X_1, \dots, X_n , allora si stima la quantità sconosciuta $\psi(\theta)$ con la quantità T .

Per definizione è uno stimatore una qualunque funzione dell'osservazioni.

Diremo che $T = (X_1, \dots, X_n)$ è uno stimatore *non distorto* (oppure *corretto*) del parametro $\psi(\theta)$ se per ogni $\theta \in \Theta$ si ha

$$E^\theta(X) = \psi(\theta)$$

2.5 Intervalli di confidenza

Definizione 2.2. *Date due statistiche $T_1 = t_1(X_1, \dots, X_n)$ e $T_2 = t_2(X_1, \dots, X_n)$ si dice che $I_X = [T_1, T_2]$ è un intervallo di fiducia (o di confidenza) per $\psi(\theta)$ di livello $1 - \alpha$, $0 < \alpha < 1$ se per ogni $\theta \in \Theta$ si ha*

$$\mathbb{P}^\theta \{I_X \ni \psi(\theta)\} \geq 1 - \alpha$$

2.6 Test d'ipotesi

Un tipico problema di statistica consiste nello stabilire se il parametro ϑ appartiene o no ad un certo sottoinsieme di Θ , spazio in cui vive il parametro. Dunque in un test siamo in presenza di una partizione $\{\Theta_H, \Theta_A\}$ di Θ e si vuole stabilire se $\theta \in \Theta_H$ oppure no. L'insieme Θ_H si chiama l'*ipotesi* mentre Θ_A è l'*alternativa*.

Poiché in un test bisogna scegliere tra due possibilità (respingere o no l'ipotesi), una regola di decisione equivale a stabilire quali siano i valori delle osservazioni che conducono al rigetto dell'ipotesi.

Definizione 2.3. *Si chiama regione di rifiuto o critica, D , l'insieme di valori delle osservazioni che conducono al rigetto dell'ipotesi e dunque al supportare l'alternativa.*

$\{X \in D\}$ è l'evento che fa rigettare l'ipotesi H . Per comodità chiameremo regione critica anche questo evento.

Poiché dovremo calcolare la probabilità che l'osservazione X porti al rigetto dell'ipotesi, occorre che $\{X \in D\}$ sia un evento.

Definizione 2.4. *Chiameremo errore di prima specie se l'ipotesi è vera e viene respinta a torto; chiameremo errore di seconda specie se l'ipotesi è falsa e non viene respinta.*

Chiaramente l'errore più grave è rappresentato da quello di prima specie, poiché H in genere nega la richiesta del problema. Infatti sia per es. H la non efficacia di un farmaco e dunque A la sua efficacia, l'errore di prima specie sarà attribuirgli erroneamente un potere curativo, mentre quello di seconda specie sarà considerarlo a torto non efficace.

Definizione 2.5. *Si chiama potenza del test di regione critica D , la funzione $\pi_D : \Theta \rightarrow [0, 1]$ definita da*

$$\pi_D(\theta) := \mathbb{P}^\theta(X \in D) \quad (2.4)$$

Dunque

se $\theta \in \Theta_H \implies \pi_D(\theta) = \mathbb{P}(\text{rifiuto l'ipotesi } H \mid H \text{ è vera})$, errore di I specie;
 se $\theta \in \Theta_A \implies 1 - \pi_D(\theta) = \mathbb{P}(\text{rifiuto l'alternativa } A \mid A \text{ è vera})$. errore di II specie;

Definizione 2.6. *Si chiama livello del test di regione critica D la quantità*

$$\alpha_D = \sup_{\theta \in \Theta_H} \mathbb{P}^\theta \{X \in D\} = \sup_{\theta \in \Theta_H} \pi_D(\theta) \quad (2.5)$$

È chiaro che il livello α_D è l'estremo superiore delle probabilità di errore di prima specie. In genere, poiché l'errore di prima specie è considerato il più grave, si cerca sempre di determinare una regione di rigetto per un valore del livello pari ad un prefissato α (tipicamente i valori sono $\alpha = 10\%, 5\%, 1\%$). Se la regione critica è della forma $\{X \geq k\}$ una nozione interessante è quella

di livello di significatività (*p-value*), cioè il più piccolo livello di un test che faccia rifiutare l'ipotesi H: sia $X = x$ l'osservazione

$$p - value = \alpha^* = \sup_{\theta \in \Theta_H} \mathbb{P}^\theta \{X \geq x\} \quad (2.6)$$

Rappresenta fino a che punto credere che l'ipotesi sia falsa *sfruttando le osservazioni*; più è piccolo α^* , maggiore è l'evidenza che H non sia vera.

2.6.1 Il test del chi-quadrato

Uno degli strumenti che viene usato in farmacovigilanza è il “*Test del chi-quadrato*”, per stabilire l'indipendenza. Infatti è molto utile sapere se è ragionevole supporre che un farmaco sia responsabile di un determinato effetto.

Supponiamo che l'osservazione sia costituita da una successione di v.a.

$X = (X_1, \dots, X_n)$ indipendenti equidistribuite e a valori in un insieme finito composto da m elementi, che supporremo essere $1, \dots, m$.

Sia $p_i = \mathbb{P} \{X_i = i\}$, $i = 1, \dots, m$. La legge delle v.a. X_i è dunque determinata dal vettore $\theta = (p_1, \dots, p_m)$, al variare di θ tra tutti i vettori θ le cui componenti p_i sono ≥ 0 e tali che $p_1 + \dots + p_m = 1$. In genere si vuole verificare se l'osservazione segue una legge data da un particolare $\theta_0 = (p_1, \dots, p_m)$.

Supponiamo che tutte le componenti p_i di θ_0 siano strettamente positive e poniamo, per $i = 1, \dots, m$,

$$N_i^{(n)} = \# \{k; k \leq n, X_k = i\} \quad \bar{p}_i^{(n)} = \frac{N_i^{(n)}}{n}$$

dove $N_i^{(n)}$ non è altro che il numero di volte che il risultato i viene osservato, cioè la frequenza assoluta, mentre $\bar{p}_i^{(n)}$ è la frequenza empirica: $\sum_{i=1}^m N_i^{(n)} = n$

mentre $\sum_{i=1}^m \bar{p}_i^{(n)} = 1$. Osserviamo che per la “Legge dei Grandi Numeri”, LGN, si ha:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \bar{p}_i^{(n)} = p_i \quad q.c \quad per \quad i = 1, \dots, m$$

Nel seguito ometteremo per semplicità l’apice (n) e scriveremo N_i e \bar{p}_i .

Consideriamo $\forall n$ la v.a.

$$T_n = \sum_{i=1}^m \frac{1}{np_i} (N_i - np_i)^2 = n \sum_{i=1}^m \frac{(\bar{p}_i - p_i)^2}{p_i} \quad (2.7)$$

Teorema 2.4. [Pearson] *Siano X_1, \dots, X_n, \dots v.a. indipendenti e di legge data da $\theta_0 = (p_1, \dots, p_m)$. Allora $T_n \xrightarrow{w} \chi^2(m-1)$, per $n \rightarrow \infty$.*

In genere vi è accordo sul fatto che, perché si possa supporre che l’approssimazione $T_n \sim \chi^2(m-1)$ sia valida occorre che n sia abbastanza grande in modo tale che $np_i \geq 5 \quad \forall i = 1, \dots, m$. Il test sarà:

$$H: (\theta = \theta_0) \quad \text{contro} \quad A: (\theta \neq \theta_0)$$

Fissiamo il livello del test ad α e sia per es. $D = \{T_n \geq t\}$ con t t.c. $\mathbb{P}^{\theta_0}(T_n \geq t) \cong \alpha$. Calcolato T_n e verificato che $np_i \geq 5 \quad \forall i$, utilizziamo Pearson:

$$\mathbb{P}^{\theta_0}(T_n \geq t) \approx \mathbb{P}(Z \geq t) = \alpha \quad \text{ove} \quad Z \sim \chi^2(m-1)$$

La regione critica a livello approssimato α è:

$$\{T_n \geq \chi_{1-\alpha}^2(m-1)\}.$$

2.7 Tabelle di contingenza

Supponiamo di classificare n individui o oggetti secondo due criteri A e B , che esistano r classificazioni A_1, \dots, A_r in A e s classificazioni B_1, \dots, B_s in B , e che il numero di individui appartenenti simultaneamente a A_i e B_j sia N_{ij} . Abbiamo allora una tabella di contingenza “ $r \times s$ ” con frequenza di cella N_{ij} e $\sum N_{ij} = n$:

	B_1	B_2	B_3	\dots	B_s	
A_1	N_{11}	N_{12}	N_{13}	\dots	N_{1s}	$N_{1.}$
A_2	N_{21}	N_{22}	N_{23}	\dots	N_{2s}	$N_{2.}$
A_3	N_{31}	N_{32}	N_{33}	\dots	N_{3s}	$N_{3.}$
\vdots						
A_r	N_{r1}	N_{r2}	n_{r3}	\dots	N_{rs}	$N_{r.}$
	$N_{.1}$	$N_{.2}$	$N_{.3}$	\dots	$N_{.s}$	n

Denoteremo inoltre con $N_{i.}$ i totali per riga e con $N_{.j}$ i totali per colonna; cioè

$$N_{i.} = \sum_j N_{ij} \qquad N_{.j} = \sum_i N_{ij}$$

Naturalmente,

$$\sum_i N_{i.} = \sum_j N_{.j} = n$$

Gli n individui saranno considerati come un campione di ampiezza n estratto da una popolazione multinomiale con probabilità:

$$p_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, r; j = 1, 2, \dots, s).$$

La funzione di densità di probabilità per una singola osservazione è:

$$f(x_{11}, x_{12}, \dots, x_{rs}; p_{11}, p_{12}, \dots, p_{rs}) = \prod_{i,j} p_{ij}^{x_{ij}}$$

dove

$$x_{ij} = 0, 1 \qquad e \qquad \sum x_{ij} = 1$$

Vogliamo verificare l'ipotesi nulla che le classificazioni A e B sono indipendenti, cioè che la probabilità che un individuo cada in B_j non è influenzata dalla classe A cui l'individuo appartiene.

Se applichiamo a questo caso il “*Test del chi-quadrato*” otteniamo:

$$T = \sum_{i,j} \frac{(N_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(N_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

dove $E_{ij} = n \left(\frac{N_{i.}}{n} \frac{N_{.j}}{n} \right)$

È noto che la distribuzione di T , per $n \rightarrow \infty$ e $\{p_{ij}\}$ che rispettano la condizione di indipendenza, è $\chi^2((r-1)(s-1))$.

2.8 Indici di disproporzionalità

In questo paragrafo daremo una breve descrizione di alcune quantità, tipicamente chiamate “Indici di disproporzionalità”, usate in farmacovigilanza e che aiutano a caratterizzare una possibile correlazione tra farmaco ed evento. Le variabili usate nelle seguenti formule corrispondono ai valori della tabella di contingenza 2x2 relativa alla combinazione esaminata:

	Presenza Effetto	Non Presenza Effetto	
Assunzione Farmaco	a	b	
Non Assunzione Farmaco	c	d	
			n

dove:

- a = numero di notifiche in cui è presente sia il farmaco e sia l'evento
- b = numero di notifiche in cui è presente il farmaco e non l'evento

- c= numero di notifiche in cui non è presente il farmaco ma è presente l'evento
- d= numero di notifiche in cui non è presente né il farmaco né l'evento
- n=numero di notifiche giunte nel registro

Reporting Odds Ratio (ROR)

$$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

Lo “standard error asintotico”, cioè per n grande, *se*, del $\ln(ROR)$ è:

$$se(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

e l'intervallo di confidenza al 95% è:

$$CI = \exp\left(\ln ROR \pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}\right)$$

Proportional Reporting Ratio (PRR)

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Lo “standard error asintotico”, cioè per n grande, *se*, del $\ln(PRR)$ è:

$$se(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}\right)}$$

e l'intervallo di confidenza al 95% è:

$$CI = \exp \left(\ln PRR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d} \right)} \right)$$

Chi Quadrato (correzione di Yates)

Il test del “Chi Quadrato” per una tabella 2x2, con la correzione di Yates, è dato da $\{T > \chi^2_{1-\alpha}\}$ con

$$T = \sum \frac{(|O - E| - \frac{1}{2})^2}{E}$$

L’inserimento del fattore $\frac{1}{2}$ migliora l’approssimazione $T \sim \chi^2(1)$. La sommatoria si applica a tutte e quattro le celle della tabella di contingenza. O è la frequenza osservata e E è la frequenza attesa delle notifiche sotto l’ipotesi d’indipendenza.

La quantità T , dopo un po’ di manipolazione algebrica, si può anche scrivere come:

$$T = \frac{n}{(a+c)(a+b)(b+d)(c+d)} \left(|ad - bc| - \frac{n}{2} \right)^2$$

Q di Yule

$$Q = \frac{ad - bc}{ad + bc}$$

Lo “standard error asintotico”, cioè per n grande, se , della Q di Yule è:

$$se_Q = \frac{1}{2} (1 - Q^2) \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

e l’intervallo di confidenza al 95% è:

$$CI = Q \pm 1.96se_Q$$

Probabilità di Poisson

$$p = 1 - \sum_{k=0}^{a-1} \frac{e^{-\mu} \mu^k}{k!} = \mathbb{P}(X \geq a) \quad \text{ove } X \sim \text{Poisson}(\mu)$$

dove μ è il numero atteso di casi riportati sotto l'ipotesi d'indipendenza:

$$\mu = \frac{(a+b)(a+c)}{(a+b+c+d)}$$

Capitolo 3

Modello francese, svedese ed americano

In questo capitolo esporremo tre modelli in uso che si applicano in farmacovigilanza: inizieremo analizzando lo studio portato avanti da alcuni esperti francesi, di seguito quello proposto da studiosi svedesi e da americani.

Lo scopo di queste scuole di pensiero è lo stesso: riuscire a capire se un dato farmaco è l'effettiva causa di una certa reazione. È stato chiaramente dimostrato che lo "Spontaneous Reporting", (S.R.), è uno dei metodi migliori per selezionare nuove ADRs, una volta che il farmaco è stato lanciato sul mercato. La probabilità di rilevare un nuovo ADR con il metodo S.R. è studiata come funzione di:

1. tasso di segnalazione

2. relazione tra farmaco ed evento
3. incidenza dell'evento(o prevalenza, rappresenta il numero di malati presenti oggi)
4. numero di pazienti trattati.

3.1 Modello francese

Secondo questo modello, si considerano:

- (i) la probabilità che almeno un caso sia riportato
- (ii) la probabilità di concludere che l'associazione tra farmaco ed evento è non casuale.

Entrambe le probabilità sono generalmente basse. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia di questo metodo modellizzando le condizioni di scoperta di un ADR sotto delle semplici assunzioni. Poichè il reale numero di ADRs è in generale molto più grande del numero di casi riportati, la probabilità di identificare un nuovo ADR non dipende solamente dalla sua incidenza, ma anche dal suo tasso di segnalazione, dunque è ragionevole che il modello sia costruito su questi due parametri.

3.1.1 Metodo

Una volta immesso il farmaco sul mercato, iniziano ad essere riportate le prime reazioni che indicheremo con X_{rep} . Introduciamo, inoltre, X_{cr} il numero critico di segnalazioni, cioè quel valore oltre il quale è plausibile un

allarme.

Sia P_1 la probabilità che almeno un caso sia riportato: $P_1 = \mathbb{P}(X_{rep} \geq 1)$;

sia P_2 la probabilità di identificare un rischio registrando un numero di casi

maggiore di X_{cr} : $P_2 = \mathbb{P}(X_{rep} > X_{cr})$.

Sia, poi:

$m = i * T$ = numero atteso di associazioni farmaco-evento

dove “i” = incidenza dell’evento

“T” = numero di pazienti

ed

“RR” = rischio relativo.

La distribuzione di probabilità del numero reale di casi farmaco-evento si assume distribuita con legge di Poisson con media $RR*m$: $Po(RR*m)$. Come

abbiamo già detto, il modello si basa su due parametri, uno, l’incidenza, ricavato dall’S.R., rappresenta solo una parte dei casi realmente accaduti;

l’altro, il tasso di sottosegnalazione, che chiameremo $\frac{1}{U}$, dovuto a tutti quei casi che non vengono notificati. Supporremo che il parametro di “under-reporting”, $\frac{1}{U}$, sia costante. Il numero di casi riportati X_{rep} si distribuisce

come una $Po(RR * \frac{m}{U})$ e

$$P_1 = \mathbb{P}(X_{rep} \geq 1) = 1 - \mathbb{P}(X_{rep} < 1) = 1 - \exp(-R_U * m)$$

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

Si ritiene ragionevole dare un “allarme” di sospetta ADR quando $X_{rep} \geq X_{cr}$,

ove X_{cr} è calcolato come se $RR = 1$. Nella pratica, per generare un’allarme,

$\frac{1}{U}$ è sconosciuto e per convenzione si pone pari al 100%, perciò per un livello

significativo del 5%, X_{cr} è definito come il più piccolo numero per cui:

$$\mathbb{P}(X_{rep} > X_{cr}) < 0.05$$

con $R_U = 1$.

Osserviamo che se $RR = 1$, se l'incidenza non è troppo piccola e se $\frac{1}{U}$ è buono, la probabilità di ricevere casi di associazioni “non causale” è alta, come spesso accade nel primo periodo di vita del farmaco; questo fenomeno è ben conosciuto in farmacovigilanza, infatti per i primi 12 mesi le ditte farmaceutiche ricevono casi di notifica dei più disparati. Per ridurre questo problema, la valutazione di un esperto e/o l'ausilio di un algoritmo sembrano essere un buon metodo preliminare d'indagine.

3.1.2 Metodo statistico

Ci occuperemo, ora, di definire il numero critico di eventi in una popolazione esposta ad un dato farmaco per identificare un'ADR e limitare quindi il rischio di falsi allarmi. La decisione statistica è basata su: dimensione della popolazione, frequenza di esposizione al farmaco e incidenza in generale dell'evento sulla popolazione. Prendiamo il seguente esempio: in una data area geografica e in un determinato periodo di tempo, il numero di pazienti trattati con il farmaco è T e l'incidenza dell'evento è I .

Se supponiamo che ci sia indipendenza tra farmaco ed evento, la distribuzione di probabilità del numero totale di associazioni, X , è ben approssimata ad una $Po(I * T)$. Dunque la probabilità di registrare almeno x associazioni farmaco-evento, è:

$$\mathbb{P}(X \geq x) = 1 - \mathbb{P}(X < x) = 1 - \sum_{k=0}^{x-1} e^{-m} \frac{m^k}{k!}$$

dove $m = I * T$.

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

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

$$\mathbb{P}(X \geq X_{cr} \mid H_0) \leq \alpha$$

e

$$\mathbb{P}(X \geq X_{cr} - 1 \mid H_0) > \alpha$$

Osserviamo che se il numero di associazioni farmaco-evento, X , è più grande di X_{cr} calcolato, allora l'ipotesi d'indipendenza è rifiutata, cioè sembrerebbe che il farmaco sia il responsabile dell'effetto collaterale.

Questo approccio presenta però delle limitazioni:

- (i) Non segnala un rapporto causale, ma solo un'associazione statistica che deve essere studiata più a fondo;
- (ii) Sfrutta lo S.R., metodo che considera solo il numero delle associazioni farmaco-evento notificate;
- (iii) Utilizza l'incidenza I , (che serve per il calcolo di m), che può essere difficile da calcolare: l'incidenza registrata su pazienti trattati con il farmaco può essere diversa da quella di "background".

Comunque è spesso possibile trovare una soluzione soddisfacente nonostante queste difficoltà.

3.1.3 Confronto tra la tossicità di due farmaci

Come abbiamo detto la stima dell'incidenza di un'ADR in farmacovigilanza è basata su S.R. A partire da questa incidenza stimata, nella pratica è possibile confrontare la tossicità di due farmaci.

Quando il tasso di segnalazione può essere considerato identico per i due farmaci, l' "under-reporting" non influenza la validità del confronto, in caso contrario è difficile sapere se la differenza osservata riflette quello che sarebbe stato misurato in assenza di under-reporting. Esaminiamo un semplice metodo per:

1. costruire un intervallo di confidenza (CI), per il quoziente dei rischi di 2 farmaci, RR ;
2. valutare la tossicità di un farmaco rispetto all'altro al variare della quantità di "under-reporting" U .

Vediamo in dettaglio il funzionamento di questo metodo.

Siano k_1 e k_2 i numeri di casi riportati di un certo ADR tra n_1 e n_2 pazienti trattati rispettivamente con il farmaco D_1 e il farmaco D_2 .

Sia $RR = \frac{r_1}{r_2}$, dove r_1 e r_2 sono i rischi di ADR associati rispettivamente ai farmaci D_1 e D_2 .

Il test, al livello significativo α , è dato da:

l'ipotesi nulla:

$$H_0 : RR = 1$$

testata contro l'ipotesi alternativa:

$$H_1 : RR \neq 1$$

Calcolando un' intervallo di confidenza, bilatero, al livello $1 - \alpha$ per RR , H_0 sarà rigettata se l'intervallo risultante “non” contiene 1 (cioè la tossicità dei 2 farmaci sembra non essere la stessa).

I valori $\frac{1}{u_1}$ e $\frac{1}{u_2}$ sono le proporzioni di casi ADR che si sono verificati e che sono stati riportati per D_1 e per D_2 , $U = \frac{u_1}{u_2}$; più è grande U , più è grande l'under-reporting per D_1 .

Sia

$$\frac{u_1 \frac{k_1}{n_1}}{u_2 \frac{k_2}{n_2}} = U * \frac{k_1 n_2}{k_2 n_1}$$

il quoziente di rischio.

Poiché la sorveglianza, dopo la messa in vendita del farmaco, coinvolge eventi rari e larga popolazione, assumiamo che il numero di casi segnalati, k_1 e k_2 , seguano indipendentemente la distribuzione di Poisson: $Po(\lambda_1)$ e $Po(\lambda_2)$ dove $\lambda_1 = \frac{n_1 r_1}{u_1}$ e $\lambda_2 = \frac{n_2 r_2}{u_2}$.

Di conseguenza, la proporzione di casi riportati per D_1 , $\frac{k_1}{(k_1+k_2)}$, che stima $p = \frac{\lambda_1}{(\lambda_1+\lambda_2)}$, si può considerare come una proporzione binomiale.

È poi possibile calcolare un' intervallo di confidenza per p di estremi p_{lo} e p_{up} e notando che $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = \frac{p}{(1-p)}$ e $RR = U \frac{n_2 p}{n_1 (1-p)}$, si ottiene un intervallo di confidenza per RR , allo stesso livello di confidenza, di estremi:

$$R_{lo} = U \frac{n_2}{n_1} \frac{p_{lo}}{1 - p_{lo}} \quad (3.1)$$

$$R_{up} = U \frac{n_1}{n_2} \frac{p_{up}}{1 - p_{up}} \quad (3.2)$$

Assumendo che $k_1 + k_2$ è abbastanza grande, allora è possibile l'approssimazione normale della distribuzione di $\frac{k_1}{(k_1+k_2)}$, quindi si ha che:

$$p_{lo} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} - Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{\frac{k_1}{k_1+k_2} \left(1 - \frac{1}{k_1+k_2}\right)}{k_1 + k_2}}$$

e

$$p_{up} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} + Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{\frac{k_1}{k_1+k_2} \left(1 - \frac{1}{k_1+k_2}\right)}{k_1 + k_2}}$$

dove $Z_{\frac{\alpha}{2}} = 1.96$ è il percentile normale per un intervallo di confidenza al livello del 95%.

Dalle equazioni (3.1) e (3.2) otteniamo:

$$CI_{RR} = \left[U * \frac{n_2}{n_1} * \frac{k_1 - Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{k_1 k_2}{k_1+k_2}}}{k_2 + Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{k_1 k_2}{k_1+k_2}}}; U * \frac{n_2}{n_1} * \frac{k_1 + Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{k_1 k_2}{k_1+k_2}}}{k_2 - Z_{\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{\frac{k_1 k_2}{k_1+k_2}}} \right]$$

Nella pratica quasi mai accade che la proporzione di casi riportati è dello stesso ordine di grandezza per i due farmaci confrontati, spesso un fattore di differenza molto piccolo può distorcere la validità del test statistico, quindi è utile calcolare un intervallo di confidenza per ciascun RR stimato.

L'approccio appena esaminato presenta tre grandi vantaggi:

1. il valore stimato di RR e il corrispondente intervallo di confidenza sono entrambi espressi come funzione di U . Ciò permette di derivare semplicemente l' RR stimato e i limiti inferiore e superiore dell'intervallo per ciascun valore assunto di U ;

2. questo processo non chiede assegnazione di valori a $\frac{1}{u_1}$ e a $\frac{1}{u_2}$, ma l'unica cosa richiesta è l'ordine di grandezza di $U = \frac{u_1}{u_2}$. Il caso più semplice è quello in cui si assume $U = 1$, stesso under-reporting, e poi si calcola il valore di U che possa invertire la conclusione ;
3. l'uso dell'approssimazione normale rende semplice il calcolo dell'intervallo di confidenza per RR .

3.2 Modello svedese

Per quanto riguarda l'individuazione di un farmaco che provochi un ADR, il metodo svedese sembra innanzitutto non preoccuparsi del fenomeno di “ UNDER-REPORTING ”, cioè di quella quantità, ignota, di informazioni riguardanti il farmaco, che non viene notificata. Si sfruttano invece i soli dati che vengono riportati dalla segnalazione spontanea, (S.R.).

3.2.1 Metodo

Volendo capire se il farmaco X crea la reazione Y , cioè se Y dipende da X , si adotta il seguente metodo:

supponendo che ci siano n notifiche, si costruisce una tabella due per due.

In questa tabella si riporta il numero di notifiche che possiedono o meno i due caratteri: X (assunzione del farmaco) ed Y (presenza dell'evento)

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

(3.3)

Tabella (3.3): Tabella di contingenza

e a partire da questa costruiamo quella delle frequenze empiriche:

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

(3.4)

Tabella (3.4): Tabella delle frequenze empiriche

ove per esempio $P_{11} = \frac{n_{11}}{n}$ = frequenza empirica di notifiche che riportano la reazione Y ed il farmaco X, $P_{1.} = P_{11} + P_{12} = \frac{n_{1.}}{n}$

Si introduca ora la quantità :

$$I(X, Y) = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 p_{ij} \log_2 \frac{p_{ij}}{p_{i.} p_{.j}}$$

che rappresenta l'informazione che lega X ad Y.

Diremo che la “potenza d'associazione” tra X e Y è la parte logaritmica di I, cioè:

$$IC_{ij} = \log_2 \frac{p_{ij}}{p_{i.} p_{.j}}$$

Infatti

$$IC = 0 \Leftrightarrow p_{ij} = p_{i.} p_{.j} \Leftrightarrow X \text{ e } Y \text{ sono indipendenti}$$

Se d'altraparte IC è diverso da zero tanto più è “potente” la dipendenza tra X ed Y.

Il metodo svedese focalizza l'attenzione sulla combinazione $i = 1 \ j = 1$, quella, dunque, in cui si registrano i casi di assunzione del farmaco e di reazione avversa:

$$IC = \log_2 \frac{p_{11}}{p_{.1} p_{1.}}$$

Propongono inoltre un'analisi statistica bayesiana, con distribuzione a priori assai non informativa, per seguire l'aggiornamento progressivo dell'informazione su IC contenuta nelle notifiche.

È da notare che l'idea fondamentale consiste nell'analizzare soltanto l'informazione contenuta nel registro di notifiche. La scelta di statistica da considerare (IC) e del metodo bayesiano sono invece da considerarsi come scelte tecniche e perciò scambiabili con altre scelte.

3.3 Modello Americano

In America la farmacovigilanza viene realizzata dalla divisione di farmacovigilanza e di epidemiologia dell'FDA (Food and Drug Administration). Lo schema utilizzato è dato da una enorme tabella di frequenze che accoglie in ogni sua cella una combinazione tra circa 1398 farmaci e 952 eventi. Il problema è di operare uno "screening", filtraggio, delle combinazioni per successive indagini.

Supponiamo di avere due variabili A e B , ciascuna con a e b livelli, sia poi C una terza variabile, che poi tralascieremo, che può essere associata ad A e/o B , con c livelli. Sia infine $N_{i,j,k}$ la frequenza nel database per $A = i$, $B = j$ e $C = k$ (ove $i \in \{1, \dots, a\}$, $j \in \{1, \dots, b\}$, $k \in \{1, \dots, c\}$).

Gli autori nell'art.[9]¹ fanno presente che questa impostazione si può adattare a vari problemi:

1. Costruzione di un lessico. Si vuole trovare un metodo per accedere al database in modo efficiente e rapido. Per esempio una ricerca basata sull'associazione di due parole, come A e B .

¹Si veda bibliografia

2. Analisi di mercato. Cercare coppie di prodotti che siano spesso acquistati insieme. Qui $N_{i,j,k}$ rappresenta il numero di volte che viene comprato il prodotto i e il prodotto j nel k -esimo punto-vendita.
3. “Screening” delle notifiche di ADR. Infatti consideriamo il seguente esempio realistico per rendere evidente l'utilità di un filtraggio: $N_{i,j,k}$ sia il numero di report riguardanti il farmaco i e l'evento j (come detto nell'introduzione di questa sezione, avremo allora $a = 1398$ e $b = 952$). Sia $c = 18$ il numero delle stratificazioni risultanti dalla combinazione di sei quinquenni di notifiche per tre diversi sessi: maschile, femminile e sconosciuto. $M = 952 \times 1398 = 1.330.896$ rappresenta il numero totale delle celle, che è molto elevato.

3.3.1 Metodo

Ricerca di combinazioni Farmaco-Evento inusualmente frequenti

Piuttosto che provare a far combaciare la quantità N_{ij} fornita dall'S.R. con una misura di esposizione esterna, nel art.[9]² viene proposta una misura ricavata internamente, la “baseline”, BL ³. Usando la quantità BL come un denominatore, indichiamo il rischio relativo al farmaco i ed all'effetto j : $RR_{ij} = \frac{N_{ij}}{BL_{ij}}$. Dunque se supponiamo che un certo farmaco sia così dannoso da far aumentare di un fattore 10 la probabilità del manifestarsi di tutte le reazioni avverse conosciute (comparate con l'incidenza di background), RR di quel farmaco sarà ancora uguale a 1, e non a 10, per ogni conosciuta reazione avversa j : quel determinato farmaco non sarà associato a nessuna

²si rimanda alla bibliografia

³nell art.[9] viene citato come “E”

particolare evento; avremmo lo stesso risultato se un farmaco notoriamente innocuo venisse assunto in dosi dieci volte maggiori. Sfortunatamente al contrario, se diverso da 1, l’inferenza non è così sicura dato che vi sono molteplici cause per effetti avversi, dunque il valore di RR_{ij} è spesso considerato solo un possibile indicatore di relazione tra farmaco ed evento.

Riassumendo un approccio consigliabile per evidenziare delle celle N_{ij} consiste nel definire una “baseline” e di definire una grandezza che leghi N_{ij} a BL_{ij} .

Va comunque citato che il metodo delle “baseline” è affetto da due tipi di imprecisione congenita: una riguarda il discostamento dal vero (“variance”) del campione, l’altra riguarda l’imprecisione dei report.

Definiamo le seguenti quantità:

$$\begin{aligned}
 N_{ij} = N_{ij.} &= \sum_k N_{ijk} \\
 N_{i.k} &= \sum_j N_{ijk} \\
 N_{.jk} &= \sum_i N_{ijk} \\
 N_{.k} &= \sum_i \sum_j N_{ijk} \\
 BL_{ij} &= \sum_k \frac{N_{.jk} N_{i.k}}{N_{.k}} \tag{3.5}
 \end{aligned}$$

La definizione di BL può risultare diversa da (3.5) a seconda dell’uso. Infatti potrebbe essere d’interesse calcolarla per $i < j$. Il concetto di “baseline” va considerato sulla base di tre principi: computazionale, statistico e sostanziale. Computazionalmente la BL dovrebbe adattarsi alla grandezza del database su cui viene applicata; statisticamente le varianze delle quantità BL dovrebbero essere molto minori delle varianze di N_{ij} , nella definizione (3.5) le vari-

anze di BL sono inversamente proporzionali alle varianze di N_{ij} ; come considerazione sostanziale la quantità BL dovrebbe essere facilmente interpretabile in modo che le deviazioni delle N e delle BL siano anch'esse facilmente interpretabili: le celle aventi N_{ij} approssimativamente uguale a BL_{ij} sono da considerare “probabilmente non interessanti”, mentre maggiori incrementi di N_{ij} su BL_{ij} rendono la cella “più importanti”.

Una volta stabilita una BL , la successiva fase della metodologia prevede la selezione di una funzione scalare di N e BL , quindi la classificazione delle celle secondo questa funzione. E' quindi la scelta della funzione che definisce la scala di valori secondo cui una cella è o non è “interessante”.

La funzione può essere scelta secondo tre diverse scale, chiamate “rischio relativo” (RR), “significatività statistica” e “approccio empirico Bayesiano”.

RISCHIO RELATIVO o TASSO DI REPORT RELATIVI (RR)

Questo tipo di misurazione ha il vantaggio di essere facile da interpretare: non vengono coinvolti calcoli statistici o probabilistici; ha però lo svantaggio di non essere significativa in caso di BL e N molto piccole.

Un equivalente statistico di RR è il $\log_2(RR_{ij}) = I_{ij}$; una misura simile è la “probabilità condizionata”: $CP_{ij} = N_{ij} / \min(N_{i.}, N_{.j})$.

SIGNIFICATIVITA' STATISTICA

La variabilità del campione può essere esplicitamente definita usando un test statistico per studiare l'ipotesi nulla: $\mathbb{E}(N_{ij}) = BL_{ij}$.

Definiamo:

$$\log P_{ij} = -\log_{10}(\mathbb{P}(X \geq N_{ij})) , \quad X \sim Po(BL_{ij}) \quad (3.6)$$

Usando la funzione di distribuzione della Poisson la (3.6) diviene:

$$\log P_{ij} = -\log_{10} \mathbb{P}(X \geq N_{ij}) = -\log_{10} \left(\sum_{n \geq N_{ij}} \frac{e^{-BL} BL^n}{n!} \right).$$

Il valore ottenuto può essere utile per classificare le celle all'interno della tabella.

APPROCCIO EMPIRICO BAYESIANO

L'approccio empirico Bayesiano cerca di ricavare il meglio dai due precedenti punti. Assume che ogni N_{ij} sia rappresentata da una Poisson di parametro μ_{ij} e sia $\lambda_{ij} = \mu_{ij}/BL_{ij}$. Assumiamo che λ abbia una distribuzione formata da due gamma, ricordiamo che una distribuzione gamma, $X \sim \Gamma(\alpha, \beta)$ ha media, varianza e densità rispettivamente:

$$\mathbb{E}(X) = \alpha/\beta, \quad \text{Var}(X) = \alpha/\beta^2,$$

$$g(x; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x} \mathbb{I}_{x>0}.$$

Dunque per λ avremo una $\Gamma(\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P)$:

$$\mathbb{E}(\lambda) = P \cdot \frac{\alpha_1}{\beta_1} + (1 - P) \cdot \frac{\alpha_2}{\beta_2}$$

$$\text{Var}(\lambda) = P \cdot (1 - P) \cdot \left(\frac{\alpha_1}{\beta_1} - \frac{\alpha_2}{\beta_2} \right)^2 + P \cdot \frac{\alpha_1}{\beta_1^2} + (1 - P) \cdot \frac{\alpha_2}{\beta_2^2}$$

$$\pi(\lambda; \alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P) = P \cdot g(\lambda; \alpha_1, \beta_1) + (1 - P) \cdot g(\lambda; \alpha_2, \beta_2) \quad (3.7)$$

Osserviamo che la densità (3.7) ha cinque parametri liberi:

$$\theta = (\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P).$$

I calcoli vengono semplificati in due passi: primo la distribuzione marginale di ogni N è una binomiale negativa; e secondo la distribuzione posteriore delle λ e data da due distribuzioni gamma con parametri modificati. Assumiamo che θ e BL siano noti, allora la distribuzione di N è:

$$\mathbb{P}(N = n) = P \cdot f(n; \alpha_1, \beta_1, BL) + (1 - P) \cdot f(n; \alpha_2, \beta_2, BL)$$

ove

$$f(n; \alpha, \beta, BL) = \left(1 + \frac{\beta}{BL}\right)^{-n} \left(1 + \frac{BL}{\beta}\right)^{-\alpha} \frac{\Gamma(\alpha + n)}{\Gamma(\alpha) n!}. \quad (3.8)$$

Sia ora Q_n la probabilità posteriore che dato $N = n$, λ venga dalla prima componente. Da Bayes avremo:

$$Q_n = \frac{P \cdot f(n; \alpha_1, \beta_1, BL)}{P \cdot f(n; \alpha_1, \beta_1, BL) + (1 - P) \cdot f(n; \alpha_2, \beta_2, BL)} \quad (3.9)$$

La distribuzione posteriore dopo l'osservazione $N = n$, è rappresentata da:

$$\lambda \mid N = n \sim \pi(\lambda; \alpha_1 + n, \beta_1 + BL, \alpha_2 + n, \beta_2 + BL, Q_n) \quad (3.10)$$

dove $\pi()$ è dato da (3.7). Utilizzando le proprietà delle gamma, l'aspettazione posteriore di λ e del $\log(\lambda)$ è:

$$\mathbb{E}(\lambda \mid N = n) = \frac{Q_n (\alpha_1 + n)}{(\beta_1 + BL)} + \frac{(1 - Q_n) (\alpha_2 + n)}{(\beta_2 + BL)} \quad (3.11)$$

ed

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(\log(\lambda) \mid N = n) &= Q_n [\Psi(\alpha_1 + n) - \log(\beta_1 + BL)] + \\ &+ (1 - Q_n) [\Psi(\alpha_2 + n) - \log(\beta_2 + BL)] \end{aligned} \quad (3.12)$$

Ove $\Psi()$ è la derivata di $\log(\Gamma(x))$. La misura empirica Bayesiana usata per classificare le celle è denotata $EBlog2$:

$$EBlog2_{ij} = \mathbb{E}(\log_2(\lambda_{ij}) \mid N_{ij}) = \frac{\mathbb{E}(\log_2(\lambda) \mid N = N_{ij})}{\log(2)} \quad (3.13)$$

ove la seconda media è ricavata da (3.12). Questa quantità è la versione Bayesiana di $\log_2(RR)$, rappresenta il numero di bit corrispondenti all'informazione che si trova nella casella di riga i e colonna j della tabella delle

frequenze. Se BL ed $\frac{N}{BL}$ sono grandi $E\text{Blog}2$ può essere approssimato con $\log_2(RR) = \frac{\log(N)(BL)}{\log 2}$, e $\Psi(x) \sim \log x$. Quando BL , N/BL non sono grandi, allora l'effetto di $E\text{Blog}2$ è “restringere” $\log_2(RR)$ verso valori più piccoli, che è esattamente l'effetto richiesto quando la variabilità del campione produce il vero grado d'associazione tra $A = i$ e $B = j$. Per ottenere una grandezza dell'ordine di RR , si può calcolare l'esponentiale di $E\text{Blog}2$:

$$EBGM_{ij} = 2^{E\text{Blog}2_{ij}} \quad \textit{Empirical Bayesian Geometric Mean} \quad (3.14)$$

che è proprio la media geometrica della distribuzione empirica Bayesiana posteriore del “vero” RR . Valutare (3.13) e (3.14), stimare $\theta = (\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P)$, sono obiettivi da considerare per ottenere la distribuzione marginale di ogni N_{ij} .

Lo stimatore di massima verosimiglianza per θ è il vettore che massimizza:

$$L(\theta) = \prod_{ij} [P \cdot f(N_{ij}; \alpha_1, \beta_1, BL_{ij}) + (1 - P) f(N_{ij}; \alpha_2, \beta_2, BL_{ij})] \quad (3.15)$$

L' articolo [9] mostra che il metodo empirico bayesiano di “screening”, può essere usato per l'estrazione di dati da un' estesa tavola di frequenze di associazioni farmaco-evento. Una via per ridurre le varietà presenti nel campionamento è quello di richiedere un valore minimo per N , come 5 osservazioni nella cella, prima di passare ad RR . Anche la misura $EBGM$ ha due grossi vantaggi: 1) La stima iperparametrica permette che la variazione delle celle si adatti alla specifica popolazione d'interesse. 2) Poichè si ha $\ln(\beta + BL)$ (3.12), $EBGM$ resiste alla presenza di valori piccoli per BL che possano influenzare gli altri criteri.

Capitolo 4

Studio delle quantità nelle tabelle di contingenza attraverso modelli e possibili scenari

In questo capitolo cerchiamo di modellizzare le quantità che vanno ad alimentare le segnalazioni. Ci siamo domandati: è possibile che la probabilità che ci sia una combinazione farmaco-evento, e che questa sia notificata, vari nel tempo? Ci è sembrato ragionevole credere che sia così, per esempio, come già detto in precedenza, nel primo periodo di commercializzazione di un farmaco pervengono molte notifiche da parte dei medici.

Abbiamo pensato, dunque, di modellizzare la solita tabella 2x2 ponendo le seguenti quantità:

$$a \leftarrow n_i(t) \cdot p_{ij}(t)$$

$$b \leftarrow n_i(t) \cdot \sum_{k \neq j} p_{ik}(t)$$

$$c \leftarrow \sum_{s \neq i} n_s(t) \cdot p_{sj}(t)$$

$$d \leftarrow \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s(t) \cdot p_{sk}(t)$$

ove le quantità a destra sono viste come intensità, cioè da integrare, rispetto al tempo, per trovare i valori attesi delle quantità poste a sinistra; inoltre $n_i(t)$ è il numero di individui che usano, al tempo t , il principio attivo i , che nell'ambiente farmacologico è chiamata funzione di esposizione totale; mentre p_{ij} rappresenta la probabilità che, se una persona usa PA_i , si verifichi l'effetto j e che venga notificato: cioè la probabilità che si abbia una notifica. Quello che ci chiediamo ora è che tipo di rappresentazione avrà RR , il rischio relativo?

Sappiamo che $RR = \frac{ad}{bc}$, se supponiamo, per semplicità, che $n(t)$ e $p_{ij}(t)$ siano indipendenti RR_{ij} sarà “vicino” a:

$$\begin{aligned} & \frac{(n_i \cdot p_{ij}) \cdot \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s \cdot p_{sk}}{n_i \cdot \sum_{k \neq j} p_{ik} \cdot \sum_{s \neq i} n_s \cdot p_{sk}} = \\ & \frac{(p_{ij}) \cdot \sum_{k \neq j \text{ e } s \neq i} n_s \cdot p_{sk}}{\sum_{k \neq j} p_{ik} \cdot \sum_{s \neq i} n_s \cdot p_{sk}} \end{aligned} \quad (4.1)$$

Cerchiamo ora di proporre lo scenario più generale possibile per una combinazione d'interesse: farmaco(A)- evento(1). Compattando invece in B e in 2 rispettivamente tutti i restanti farmaci (come fosse un unico farmaco) e tutti i restanti effetti (come fossero un unico effetto), si ha la seguente tabella:

	1	2
A	$n_A \cdot p_{A1}$	$n_A \cdot p_{A2}$
B	$n_B \cdot p_{B1}$	$n_B \cdot p_{B2}$

Avremo:

$$RR \approx \frac{p_{A1} \cdot p_{B2}}{p_{B1} \cdot p_{A2}} = \frac{p_{A1}/p_{A2}}{p_{B1}/p_{B2}}$$

Facciamo le seguenti osservazioni su RR : se viene aumentato il farmaco “A” di un fattore di rischio per esempio pari a 10 rispetto a tutti i possibili effetti, si nota che tale incremento non viene registrato, poichè si semplifica: $RR \approx \frac{10 \cdot p_{A1}/10 \cdot p_{A2}}{p_{B1}/p_{B2}}$; in RR non risulta fondamentale la conoscenza della quantità n , dunque anche la sua indipendenza o meno dal tempo, t , mentre è importante sapere se $p_{..}$ dipenda o no da t .

Ci siamo voluti domandare se tale scenario si potesse rendere leggermente più particolare. Abbiamo, allora pensato di riconsiderare B come una classe di farmaci simile ad A e aggiungerne una terza C, invece molto diversa. Anche per gli effetti si è proceduto in modo analogo. La tabella che ne è risultata è la seguente:

	1	2	3
A	$n_A \cdot p_{A1}$	$n_A \cdot p_{A2}$	0
B	$n_B \cdot p_{B1}$	$n_B \cdot p_{B2}$	0
C	0	0	$n_3 \cdot p_{C3}$

Avremo:

$$RR = \frac{p_{A1}/p_{A2}}{\frac{\pi_B \cdot p_{B1}}{\pi_B \cdot p_{B2} + \pi_C \cdot p_{C3}}}$$

ove $\pi_B = \frac{n_B}{n_A}$ e $\pi_C = \frac{n_C}{n_A}$.

Osserviamo qui che la quantità $\pi_C \cdot p_{C3}$ se molto grande, può forse portare a una considerazione errata sulla dipendenza (A,1). Dunque potrebbe essere più interessante confrontare classi simili di farmaci come A e B e chissà se tale confronto, sotto la supervisione di esperti nel campo, non porti a nuove e stimolanti riflessioni.

Capitolo 5

Algoritmo per la gestione e l'analisi dei dati

Tutti i dati che analizzeremo e sfrutteremo in questo capitolo sono stati gentilmente forniti, in forma anonima, dall'ufficio di Farmacovigilanza del MINISTERO DELLA SALUTE.

Presenteremo, di seguito, un algoritmo che gestisce i dati e che permetterà di ottenere informazioni qualitative sulle relazioni che possono intercorrere tra un farmaco ed un evento avverso. Il programma che ci ha permesso di fare tutto ciò è stato scritto in linguaggio C ¹.

5.1 Struttura dell'algoritmo

Il programma gestisce 8 file, ciascuno dei quali fa riferimento ad un singolo trimestre degli anni 2000 e 2001. Tali file raccolgono le notifiche, fatte dai medici, di possibili relazioni tra un farmaco ed un effetto.

¹Il codice del programma è riportato in **Appendice A**

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 “2x2”, della combinazione farmaco-effetto, così strutturata:

	Presenza Effetto	Non Presenza Effetto	
Assunzione Farmaco	<i>a</i>	<i>b</i>	
Non Assunzione Farmaco	<i>c</i>	<i>d</i>	
			<i>n</i>

dove chiaramente:

- a= numero di notifiche in cui è presente sia il farmaco e sia l’evento
- b= numero di notifiche in cui è presente il farmaco e non l’evento
- c= numero di notifiche in cui non è presente il farmaco ma è presente l’evento
- d= numero di notifiche in cui non è presente né il farmaco né l’evento
- n=numero di notifiche giunte nel registro

I farmaci (PA) e gli eventi (ART) ci sono stati forniti sotto forma di codice e, attraverso opportune tabelle di conversione, si può risalire al loro nome scientifico. In tutto sono presenti 1177 tipi di farmaci e 667 tipi di reazioni avverse e il numero di combinazioni tra questi farmaci e questi eventi che sono presenti nel registro è 12364.

Diamo ora una descrizione dei dati ottenuti, per ogni singolo trimestre.

La situazione 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

(5.1)

Tabella (5.1) : Tabella dei dati

La tabella (5.1) va interpretata nel seguente modo: nel primo trimestre dell'anno 2000 sono presenti 1538 righe, cioè tutte le combinazioni uniche Farmaco/Evento notificate in quel trimestre (ovviamente una combinazione potrebbe ripetersi nel trimestre), il numero totale di notifiche giunte è 2316^2 , il numero totale di farmaci presenti nel trimestre è 332 e il numero totale di reazioni avverse che si sono presentate è 250. La stessa cosa si ripete per il secondo trimestre del 2000 dove le combinazioni presenti sono 1539, le notifiche totali giunte è 2410, il numero di farmaci è 315, quello delle reazioni avverse è 233 e così via fino all'ottavo trimestre.

Nel secondo "step" si creano due tabelle, una per i farmaci e una per gli eventi, le cui celle rispettivamente contengono il numero di presenze di ciascun farmaco ed evento, per ogni file. Dunque si tratta di tabelle, o meglio griglie, a otto colonne (che rappresentano gli otto file) e a NumFar (rispettivamente NumEve) righe così fatte (riportiamo solo quella dei farmaci, quella degli eventi è del tutto analoga):

²Rappresenta la somma di tutte le a delle tabelle di contigenza

	1° trimestre	2	3	4	5	6	7	8
F_1	num. presenze
F_2	num. presenze
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
F_{NumFar}	num. presenze

In output abbiamo ottenuto una serie di numeri che abbiamo calcolato 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%

(5.2)

Tabella (5.2) :Tabella delle presenze dei farmaci

Dalla tabella (5.2) notiamo che 440 farmaci sono presenti in 1 solo degli otto trimestri nel registro, in percentuale rappresentano il 37% dei farmaci contati, che abbiamo detto essere in tutto 1177; abbiamo poi quelli che sono comparsi in 2 trimestri e sono 199, in percentuale il 17% e così via fino ad arrivare a quelli che sono presenti in tutti e 8 i trimestri e sono in tutto 110, cioè il 9% della totalità.

Al terzo passo si cercano e si memorizzano, tutte le combinazioni esistenti, cioè quelle che si presentano almeno una volta in un trimestre qualsiasi, dunque quelle che hanno $a \neq 0$. Per tali combinazioni si crea subito un problema: non è detto che ogni combinazione si presenti in ogni file, e dunque che siano presenti tutte ed 8 le sue tabelle di contingenza 2x2. Ciò ci preclude la possibilità di studiare la sua “storia” nell’arco dei due anni considerati.

Quindi nel momento in cui una data combinazione farmaco-evento non si presenta in un file, occorrerà ricostruire, per quel dato file, i suoi valori “a, b, c, d”, cioè la sua tabella di contingenza.

Per capire meglio quello che stiamo dicendo, facciamo un esempio: consideriamo la combinazione F_1/E_1 (siamo sicuri che in almeno un trimestre esiste!) che non troviamo nel k –esimo file che stiamo esaminando, allora quello che faremo sarà porre:

- $a_{1,1}^k = 0$ (poiché la combinazione al k –esimo trimestre non compare e ciò vuol dire che non è pervenuta nessuna notifica con la combinazione F_1/E_1)
- $b_{1,1}^k = \text{NumPresenze del farmaco } F_1 \text{ nel file } k$ (sarà zero se F_1 non compare in nessuna combinazione)
- $c_{1,1}^k = \text{NumPresenze dell'evento } E_1 \text{ nel file } k$ (sarà zero se E_1 non compare in nessuna combinazione)
- $d_{1,1}^k = n^k - b_{1,1}^k - c_{1,1}^k$

Tale processo sarà ripetuto per ogni file che “NON” contenga la combinazione F_1/E_1 .

Alla fine di tale processo di costruzione, per ogni combinazione che sia presente almeno una volta nei file, si hanno esattamente 8 tabelle di contingenza 2x2.

A partire da queste, il quarto passo, ci creiamo le tabelle cumulate dove la k –esima tabella cumulata rappresenta la somma delle prime k tabelle³. Su

³Osserviamo dunque che la prima tabella cumulata coincide con la prima non cumulata

queste vengono calcolati gli intervalli di confidenza e gli indici ROR , PRR , χ^2 .

Per vedere in pratica cosa abbiamo ottenuto, abbiamo scelto tra tutte le combinazioni una che è presente in tutti i trimestri, la combinazione è

PA = 5676 ART = 58:

Trim.	A	B	C	D	CumA	CumB	CumC	CumD
1	37	93	163	2023	37	93	163	2023
2	59	154	214	1983	96	247	377	4006
3	25	80	112	1885	121	327	489	5891
4	12	41	95	2899	133	368	584	8790
5	28	83	110	3090	161	451	694	11880
6	31	118	127	3319	192	569	821	15199
7	37	91	83	4592	229	660	904	19791
8	12	72	81	4454	241	732	985	24245

(5.3)

Tabella (5.3) : Tabelle singole e tabelle cumulate della combinazione **PA = 5676 ART = 58** Qui

A, B, C e D rappresentano i valori delle tabelle singole mentre CumA, CumB, CumC e CumD sono i valori delle tabelle cumulate. Come si può notare i valori della prima tabella singola: A=37 B=93 C=163 D=2023, sono uguali a quelli della prima tabella cumulata CumA=37 CumB=93 CumC=163 CumD=2023, mentre le successive sono le somme di tutti i trimestri precedenti, ad esempio: al terzo trimestre CumA=121 che è la somma dei valori di A del primo, del secondo e del terzo trimestre:

$$37 + 59 + 25 = 121.$$

Infine sui valori delle tabelle singole e di quelle cumulate, abbiamo deciso di calcolare solo i valori dell'indice ROR e del χ^2 che riportiamo nella seguente pagina:

Trimestri	ROR	χ^2
1	4.9	68.6
2	4.1	132.7
3	4.5	192.5
4	5.5	291.5
5	6.1	415.9
6	6.2	517.7
7	7.6	784.1
8	8.2	914.4

(5.4)

Tabella (5.4) : Valori del ROR e del χ^2 , calcolati sulle tabelle cumulate, riferiti alla combinazione $PA = 5676$ $ART = 58$

A questo punto abbiamo a disposizione, per ogni combinazione, 8 tabelle che fanno riferimento ai singoli trimestri e altre 8 che si riferiscono ai trimestri cumulati; per ognuna di queste tabelle abbiamo i valori degli indici (χ^2, ROR) .

La scelta per l'analisi di questi dati è stata quella di calcolare, per ciascuna combinazione, il massimo di tutti gli indici ad essa riferita. Per capire meglio quello che stiamo dicendo, diamo un esempio, ricordando che lo stesso procedimento si ripete per tutte le combinazioni esistenti.

Consideriamo una particolare combinazione F_1/E_1 , la situazione davanti al quale ci troviamo è la seguente:

	1° trimestre	2	3	4	5	6	7	8
F_1/E_1	χ^2	χ^2	χ^2
F_1/E_1	ROR	ROR	ROR
...

Abbiamo deciso di elaborare i dati a nostra disposizione analizzando principalmente l'indice χ^2 .

Dunque abbiamo, per ciascuna combinazione, otto valori del χ^2 , di cui calcoliamo il massimo, χ^2MAX . Otteniamo alla fine del processo una serie di χ^2MAX , tanti quante sono le combinazioni farmaco-evento. La situazione è la seguente:

<i>Combinazioni</i>	<i>Trim.Singoli</i>
F_1/E_1	χ^2MAX
F_2/E_2	χ^2MAX
\vdots	\vdots
F_n/E_n	χ^2MAX

(5.5)

Tabella (5.5): Tabella di tutti i χ^2MAX per i trimestri singoli

Tra tutte le combinazioni, consideriamo le prime 100 che possiedono il valore χ^2 più grande, e li ordiniamo in modo decrescente e quelle che hanno il valore della “a” maggiore o uguale a 3⁴. Quindi quello che si ottiene è:

<i>Combinazioni</i>	<i>Trim.Singoli</i>
F_x/E_y	$\chi^2MAX_{1^\circ}$
F_x/E_y	$\chi^2MAX_{2^\circ}$
\vdots	\vdots
F_x/E_y	$\chi^2MAX_{100^\circ}$

(5.6)

Tabella (5.6): Tabella dei primi 100 χ^2MAX per i trimestri singoli

Nella tabella (5.6) le combinazioni sono segnate dai pedici x e y poiché non compaiono più in ordine progressivo, ma in base al proprio indice χ^2MAX , che compare in ordine decrescente. Lo stesso identico procedimento lo ripeti-

⁴ a deve essere almeno 1 per avere una manifestazione, anche se, una tabella con $a = 0$ può dare un χ^2 molto alto. Inoltre il limite $a = 3$ viene scelto per evitare associazioni spurie, o magari dovute ad errori di scrittura. È ovvio che anche $a = 1$ potrebbe dar luogo ad un allarme se l’effetto considerato è molto grave (ad esempio: morte), perciò, con il criterio $a \geq 3$, abbiamo considerato le situazioni più comuni di effetti collaterali interessanti, ma non molto gravi

amo per i trimestri cumulati ed otteniamo:

<i>Combinazioni</i>	<i>Trim.cumulati</i>
F_x/E_y	χ^2MAX_1
F_x/E_y	χ^2MAX_2
\vdots	\vdots
F_x/E_y	χ^2MAX_{100}

(5.7)

Tabella (5.7): Tabella dei primi 100 χ^2MAX per i trimestri cumulati

Si è osservato che nei casi con valori di CHI-quadro molto maggiori di 4 si presentano associazioni di casualità farmaco-evento ben note.

5.2 Analisi dei dati

I metodi di valutazione con cui abbiamo scelto di lavorare per analizzare i dati che abbiamo a disposizione sono spiegati di seguito. Si tenga però presente, che ne esistono tantissimi in grado di valutare la possibilità di interazione tra un farmaco ed una reazione avversa. Supponiamo di prendere in considerazione l'indice *ROR*.

Quest'indice stima la quantità:

$$\rho = \frac{P_a P_d}{P_b P_c}$$

Sotto l'ipotesi d'indipendenza abbiamo che:

$$ROR = \frac{ad}{bc}$$

deve variare attorno al valore $\rho = 1$.

Per queste quantità è noto, dalla teoria asintotica degli stimatori, che:

$$\ln(ROR) \approx N(\ln(\rho), \sigma^2)$$

dove σ^2 può essere stimato da $\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)$.

Usando questa stima, è allora possibile costruire un intervallo di confidenza per $\ln(\rho)$ del tipo:

$$\ln(ROR) \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sigma$$

e di conseguenza, per ρ , si ha l'intervallo:

$$ROR * \exp(\pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sigma)$$

Dopodichè, si osserva se 1 appartiene all'intervallo di confidenza oppure no.

Capitolo 6

Simulazioni, proprietà statistiche e confronti di due sistemi d'allarme, IC e Chi-quadro

Introduciamo la quantità IC, componente d'informazione, essa rappresenta la forza d'associazione tra un farmaco ed una reazione. Viene rappresentato nel seguente modo:

$$IC_{xy} = \log_2 \frac{p_{xy}}{p_x \cdot p_y}$$

ove p_{xy} rappresenta la probabilità che si sia assunto il principio attivo x e presentato l'effetto y ;

p_x rappresenta la probabilità che si sia assunto il principio attivo x ;

p_y rappresenta la probabilità che si sia presentato l'effetto y .

Osserviamo, dunque, che per valori di IC vicini allo zero, si suppone che ci sia l'indipendenza tra ADR e farmaco. L'approccio Bayesiano ci permette di stimare a priori, la media dell'IC (EIC), così come la varianza (VIC).

Supponendo di avere la seguente tabella:

	<i>Effetto_j</i>	Non <i>Effetto_j</i>	
Assunzione <i>Farmaco_i</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>r₁</i>
Non Assunzione <i>Farmaco_i</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>r₂</i>
	<i>c₁</i>	<i>c₂</i>	<i>n</i>

si ha, allora:

$$E(IC_{ij}) = \log_2 \frac{(a + \gamma_{ij})(n + \alpha)(n + \beta)}{(n + \gamma)(r_1 + \alpha_i)(c_1 + \beta_j)} \quad (6.1)$$

$$V(IC_{ij}) = \frac{\frac{n-a+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+n+\gamma)} + \frac{n-r_1+\alpha-\alpha_i}{(r_1+\alpha_i)(1+n+\alpha)} + \frac{n-c_1+\beta-\beta_j}{(c_1+\beta_j)(1+n+\beta)}}{(\ln 2)^2} \quad (6.2)$$

ove

$$\gamma = \gamma_{ij} \frac{n + \alpha}{r_1 + \alpha_i} \cdot \frac{n + \beta}{c_1 + \beta_j} \quad (6.3)$$

e $\gamma_{ij} = 1$, $\alpha_i = 1$, $\alpha = 2$, $\beta_j = 1$, $\beta = 2$.

Il nostro lavoro, attraverso l'aiuto delle simulazioni e dei grafici, tenta di ricercare proprietà statistiche e comportamenti dell'indice IC e di confrontare questo sistema d'allarme con quello del Chi-quadro.

Costruiamo dalla tabella precedente la tabella delle proprietà "teoriche":

	Pres. Effetto	Non Pres. Effetto	
Assunzione Farmaco	<i>p_a</i>	<i>p_b</i>	<i>p_f</i>
Non Assunzione Farmaco	<i>p_c</i>	<i>p_d</i>	$1 - p_f$
	<i>p_e</i>	$1 - p_e$	

Noti p_e , p_f e ROR è possibile calcolare tutte le probabilità sopra citate.

Infatti:

$$ROR = \frac{p_a p_d}{p_b p_c} = p_a (1 - p_a - (p_f - p_a) - (p_e - p_a)) \quad (6.4)$$

che non è nient'altro che un'equazione di secondo grado nell'incognita p_a .

Ponendo $p_a = x$ e $ROR = \rho$, l'equazione diventa:

$$x(1 + x - (p_e + p_f)) = \rho(p_e - x)(p_f - x)$$

$$x + x^2 - x(p_e - p_f) - \rho p_e p_f - \rho x^2 + \rho(p_f + p_e)x = 0$$

le cui soluzioni sono:

$$x = \frac{1 - (1 - \rho)(p_f + p_e)}{2(\rho - 1)} \pm \sqrt{\left(\frac{1 - (1 - \rho)(p_e + p_f)}{2(\rho - 1)}\right)^2 + \frac{\rho p_e p_f}{1 - \rho}} \quad (6.5)$$

di queste due soluzioni scegliamo quella che appartiene all'intervallo $[0, \min(p_e, p_f)]$, poiché, appunto, $0 \leq p_a \leq \min(p_e, p_f)$: se $\rho < 1$ sceglieremo quella col segno più, se $\rho > 1$ faremo altrimenti.

Ora è necessario che venga fatta la seguente distinzione:

- 1) c'è indipendenza tra farmaco ed evento, quindi **ROR=1**
- 2) non c'è indipendenza tra farmaco ed evento, quindi **ROR≠1**

Risostituendo nuovamente la x si ha nel caso “1” che la soluzione (6.5) dell'equazione è:

$$p_a = p_e p_f \quad (6.6)$$

mentre nel caso “2” p_a è proprio la (6.5):

$$p_a = \frac{1 - (1 - \rho)(p_f + p_e)}{2(\rho - 1)} \pm \sqrt{\left(\frac{1 - (1 - \rho)(p_e + p_f)}{2(\rho - 1)}\right)^2 + \frac{\rho p_e p_f}{1 - \rho}} \quad (6.7)$$

A questo punto, nota p_a , è possibile calcolare tutte le restanti probabilità:

$$p_a + p_b = p_f \quad \Rightarrow \quad p_b = p_f - p_a \quad (6.8)$$

$$p_a + p_c = p_e \quad \Rightarrow \quad p_c = p_e - p_a \quad (6.9)$$

$$p_d = 1 - p_a - p_b - p_c \quad (6.10)$$

Seguendo tale discussione si sono sviluppati vari programmi¹ di simulazione per l'IC, assegnando in input le sole quantità p_e , p_f , e ROR . Abbiamo scelto per ogni tipo di simulazione i seguenti due scenari:

- Noti $p_e = 1/20$ e $p_f = 1/12$, e ipotesi di indipendenza tra farmaco ed evento $ROR = 1$ ².

- Noti $p_e = 1/20$ e $p_{f=1/12}$, e ipotesi d'associazione positiva farmaco ed evento per es. $ROR = 2$ ³.

Una volta fatte queste distinzioni, ogni gruppo di programmi simula le variabili nel seguente modo:

	E SI	E NO	
F SI	a	b	$r1$
F NO	c	d	$r2$
	$c1$	$c2$	n

si parte da una tabella di contingenza vuota: $a = b = c = d = 0$, all'interno di un ciclo di lunghezza n fissata, (nel nostro caso $n = 25000$ corrispondente alle notifiche di 2 anni), si generano dei numeri "random" u , uniformi su $[0, 1]$, che rappresentano le notifiche che entrano nel registro. Come si posizionano all'interno della tabella di contingenza 2x2 questi numeri?

Conoscendo i valori di p_e , p_f e p_a , possiamo utilizzare (6.8), (6.9) e (6.10) e quindi imporre le condizioni:

se $u \leq p_a \Rightarrow$ la notifica pervenuta va a incrementare la cella a della tabella di contingenza e la definiremo "notifica" specifica (della combinazione farmaco-

¹I programmi sono stati scritti in linguaggio C e i codici sono riportati in **Appendici B C D**

²per cui p_a sarà data dalla (6.6)

³per cui p_a sarà data dalla (6.7) con il segno meno

evento sotto studio);

se $p_a < u \leq (p_a + p_b) \Rightarrow$ la notifica pervenuta va a incrementare la cella b della tabella di contingenza;

se $p_a + p_b < u \leq (p_a + p_b + p_c) \Rightarrow$ la notifica pervenuta va a incrementare la cella c della tabella di contingenza;

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

Dunque ogni simulazione produce 25000 valori “random” che dermineranno altrettante tabelle di contingenza su cui noi opereremo come se contenessero dati “reali” calcolando indici e quantità opportune.

Il primo studio è stato fatto per simulare 25000 IC e rispettivi intervalli di confidenza.

CASO ROR=1) Abbiamo osservato in fig.6.1, che l’intervallo di confidenza contiene sempre lo zero e ciò ci deve segnalare che c’è una relazione d’indipendenza (si veda p_a in 86.6)):

$$IC = \log_2 \frac{p_a}{p_e \cdot p_f} \cdot ROR \rightarrow 0 \quad (6.11)$$

CASO ROR=2) In questo scenario, fig. 6.2, si osserva come da un certo punto l’intervallo dell’IC superi l’asse x e dunque supporti un’ipotesi di dipendenza:

$$IC_{xy} = \log_2 \frac{p_a}{p_e \cdot p_f} \cdot ROR \rightarrow 1 \quad (6.12)$$

Figura 6.1:

Figura 6.2:

Il secondo gruppo di programmi ripete l'esperimento precedente k volte (si è scelto $k = 1000$) conservando nell' output il valore massimo degli estremi inferiori, $MAXinfIC$. In tale modo si è ottenuto un file d'uscita con 1000 valori, ciascuno dei quale rappresenta il massimo infIC di una simulazione da 25000 notifiche.

CASO ROR=1) Abbiamo tracciato l'istogramma della distribuzione dei

Figura 6.3:

massimi $infIC$ e si è osservato che il 10,9% di essi superano lo zero. Abbiamo calcolato la media, la deviazione standard e l'intervallo di confidenza per la media al 95% (di estremi Up e Down):

media	-0.2096
Dev Std	0.1685
Up	-0.199
Down	-0.219

CASO ROR=2) Abbiamo tracciato l'istogramma della distribuzione dei massimi *infIC* per il caso di dipendenza e, come si può notare, tutti sono oltre lo zero, ciò non deve stupirci visto il precedente scenario nel caso ROR=2.

Figura 6.4:

media	0.641
Dev Std	0.112
Up	0.648
Down	0.634

Con l'ultimo gruppo di simulazioni si è cercato di confrontare l'indice IC con quello CHI-quadro per ricavarne osservazioni interessanti. Il programma simula delle CHI-quadro e delle IC, e, ad ogni simulazione, viene fatto un controllo per indagare se c'è o meno un allarme:

-per il CHI-quadro si presenta un allarme quando $\chi^2 > 3.9$ ⁴;

⁴Abbiamo arrotondato ma per semplicità, avremmo potuto considerare $\chi^2 > 3.841$

-per l'IC si ha se l'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza supera la soglia zero.

Tale processo si arresta come viene registrato un allarme e viene segnalato all'utente con un "1" di output oppure prosegue fino a raggiungere il tetto massimo delle 25000 simulazioni ed in questo caso rilasciando uno zero. Nel momento stesso in cui viene registrato l'allarme viene tenuto conto del numero di notifiche specifiche della combinazione F-E d'interesse, e del numero di notifiche totali pervenute fino ad allora. Tale algoritmo è stato ripetuto 1000 volte, dunque l'output sarà una matrice 1000x6 del tipo:

allarme CHI	#notifiche specifiche CHI	#notifiche totali CHI	allarme IC	#notifiche specifiche IC	#notifiche totali IC
1	$a0_{\chi^2}$	$n0_{\chi^2}$	1	$a0_{IC}$	$n0_{IC}$
1	$a1_{\chi^2}$	$n1_{\chi^2}$	0	0	$n1_{IC}$
0	0	0	0	0	0
...

Con i dati, della matrice prodotta nei casi ROR=1 e ROR=2, si sono studiate le percentuali di allarme, le medie delle notifiche totali e specifiche:

ROR = 1	CHI-quadro	IC
Percentuale di allarmi	34%	10,4%
Numero medio di notifiche specifiche per generare un allarme	22,4	41,9
Numero medio di notifiche totali per generare un allarme	4914	7310,4
ROR = 2	CHI-quadro	IC
Percentuale di allarmi	100%	100%
Numero medio di notifiche specifiche per generare un allarme	10,78	16,32
Numero medio di notifiche totali per generare un allarme	1452,9	2192,4

Osservando i dati sembrerebbe essere più fallace il CHI-quadro rispetto all'IC per la generazione di allarmi, nel caso d'indipendenza, mentre sembra-

no essere entrambi buoni per $ROR=2$.

Abbiamo riportato gli istogrammi per le distribuzioni delle notifiche totali per CHI-quadro ed IC nei due casi di dipendenza:

- $ROR = 1$:

Per il CHI-quadro, fig.6.5, si sono calcolate le seguenti percentuali:

Figura 6.5: Istogramma delle notifiche totali per CHI con $ROR = 1$

-83,6% degli allarmi avviene entro le prime 2000 simulazioni;

-89,6% entro le 5000;

-93,8% entro le 10000;

-96,4%entro le 15000;

Sarebbe interessante iniziare a considerare gli allarmi in questo caso, per esempio, dopo le prime 2000 notifiche, infatti è probabile che giungano falsi allarmi all'inizio. In tale modo ridurremmo il numero di allarmi

di una considerevole percentuale. C'è però da tener conto che un finto allarme può avere una durata e quindi potremmo comunque trovarlo in seguito.

In fig.6.6, si sono calcolate le seguenti percentuali per l'IC:

-92,4% degli allarmi avviene entro le prime 2000 notifiche;

-94,8% entro le 5000;

-96,5% entro le 10000;

-98,7%entro le 15000;

Figura 6.6: Istogramma delle notifiche totali per IC con ***ROR*** = 1

- ROR=2:

In fig.6.7 si sono calcolate le seguenti percentuali:

Figura 6.7: Istogramma delle notifiche totali per CHI-quadro con **ROR = 2**

-50,4% degli allarmi avviene entro le prime 1000 notifiche;

-74,2%entro le 2000;

-96,5%entro le 5000;

In fig.6.8 si sono calcolate le seguenti percentuali:

-25,4% degli allarmi avviene entro le prime 1000 notifiche;

-57%entro le 2000;

-93,1%entro le 5000;

Figura 6.8: Istogramma delle notifiche totali per IC con $ROR = 2$

Passiamo ora ai grafici per le notifiche specifiche di una combinazione farmaco-effetto sotto studio.

- ROR=1:

Per il CHI-quadro, fig.6.9, abbiamo i seguenti valori:

-83,4% degli allarmi si verifica con $a^5 < 10$;

-88,5% con $a < 20$;

-92,9% con $a < 40$;

-95,5% con $a < 60$;

Per l'IC, fig.6.10, si ha:

-90,5% degli allarmi si verifica con un numero di notifiche $a < 10$;

-93,4% con $a < 20$;

⁵Per a intendiamo la cella di posto “(1,1)” nella classica tabella 2x2:Principio attivo, effetto

Figura 6.9: Istogramma delle notifiche per CHI-quadro con ROR=1

Figura 6.10: Istogramma delle notifiche per IC con **ROR = 1**

-95,7% con $a < 40$;

-96,6% con $a < 60$;

Anche qui, come nel caso delle notifiche totali, sarebbe interessante iniziare a valutare gli allarmi per esempio dopo che sono pervenute almeno 2 o 3 notifiche nella cella "a", in modo da poter filtrare i falsi allarmi.

- ROR=2:

Per il sistema d'allarme CHI-quadro, fig.6.11, si ha che:

Figura 6.11: Istogramma delle notifiche per CHI-quadro con **ROR = 2**

-33,2% degli allarmi si registra con un numero di notifiche specifiche $a \leq 5$;

-59,5% con $a \leq 10$;

-89% con $a \leq 20$;

-96,6% con $a \leq 30$;

Per l' IC, fig.6.12, si ha che:

-10% degli allarmi possiede un numero di notifiche $a \leq 5$;

Figura 6.12: Istogramma delle notifiche per CHI-quadro con **ROR = 2**

-28% $a \leq 10$;

-75,3% $a \leq 20$;

-92,5% $a \leq 30$;

Abbiamo deciso di “plottare” per il CHI-quadro e per l’IC rispettivamente le notifiche totali e le specifiche (fig.6.13, fig.6.14, fig.6.15, fig.6.16). In ogni figura è stata tracciata la retta dei valori previsti delle notifiche specifiche:

$$a = \frac{n}{240} \text{ ove } p_a = p_e \cdot p_f = \frac{1}{20} \cdot \frac{1}{12} = \frac{1}{240}.$$

Figura 6.13: Grafico dei momenti e delle notifiche di CHI-quadro con $ROR = 1$

Il grafico in fig.6.13 è molto interessante, infatti è possibile osservare che vi sono due scie di punti ben distinte, tale fenomeno è spiegabile dal fatto che il CHI-quadro registra sia le situazioni con “a” maggiore del previsto (sopra la retta) che con “a” minore del previsto (sotto la retta dei valori attesi). Cioè tale indice segnala associazioni farmaco-evento sia di tipo positivo (il farmaco causa l’effetto), sia di tipo negativo (il farmaco cura quell’ effetto). Dunque l’uso del CHI-quadro porta ad allarmi vicino ad $a \approx n \cdot p_a$, sia in positivo che in negativo. Riportiamo le percentuali di punti qui di seguito:

9,1% di punti	sopra alla retta, ASSOCIAZIONE NEGATIVA
24,9% di punti	al di sotto della retta, ASSOCIAZIONE POSITIVA
66% di punti	sulla retta, NON C’E’ ASSOCIAZIONE

Figura 6.14: Grafico dei momenti e delle notifiche dell'IC con **ROR = 1**

Abbiamo deciso di riproporre quest'ultimo programma aggiungendo questa indicazione: considerare solo le associazioni positive: $a > n \cdot p_a$, per poter fare un raffronto più opportuno con l'IC. Infatti quest'ultimo pone l'attenzione solo su tali associazioni, fig.6.14, per la scelta fatta all'interno del programma di dare gli allarmi quando l'estremo inferiore degli intervalli di confidenza supera lo zero. Se avessimo generato un allarme anche quando gli estremi superiori vanno sotto allo zero, avremmo avuto in fig.6.14 una scia di punti anche al di sopra della retta dei valori previsti.

Nel caso ROR=1 abbiamo il 34% di allarmi per il CHI e il 10,4% per l'IC, dunque se avessimo tenuto conto solo di quelli dovuti ad associazioni positive, la differenza di percentuali tra i due si sarebbe ridotta. Vorrebbe dire, che infondo, questi due indici sono più simili di quel che si era dedotto inizialmente.

Per il caso ROR=2 tale ragionamento non è così evidente, fig.6.15, proprio perchè viene assunto, già per ipotesi, che ci sia una associazione positiva F-E.

Figura 6.15: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche di CHI-quadro con ***ROR*** = 2

Figura 6.16: Grafico delle notifiche totali e delle notifiche specifiche dell'IC con ***ROR*** = 2

Confronto tra CHI-quadro e IC con sola associazione positiva nel caso

ROR=1

Abbiamo utilizzando il programma in appendice D caso ROR=1, aggiungendo un ulteriore condizione nel dare un allarme nel caso CHI-quadro: $a > n \cdot p_a = n \cdot \frac{1}{240}$. Dalla simulazione abbiamo ottenuto una matrice che ha prodotto i seguenti valori:

<i>ROR = 1</i>	CHI-quadro	IC
Percentuale di allarmi	23,9%	11,6%
Numero medio di notifiche specifiche per generare un allarme	27	41,4
Numero medio di notifiche totali per generare un allarme	4792,1	7247,1

Sembra che il CHI-quadro segnali circa il doppio di falsi allarmi rispetto all'IC, ma comunque un terzo in meno rispetto alla precedente simulazione. Abbiamo plottato a questo punto le notifiche totali e specifiche per CHI ed IC, e come si può vedere nelle fig.6.17 e fig.6.18, che la scia di punti è una, quella che tiene conto delle segnalazioni di dipendenza positiva farmaco-effetto!

Figura 6.17: Grafico delle notifiche specifiche e totali per CHI-quadro con $ROR = 1$ e retta delle notifiche specifiche attese

Figura 6.18: Grafico delle notifiche specifiche e totali per IC con $ROR = 1$ e retta delle notifiche specifiche attese

Si è voluto provare un confronto diretto tra questi due indici e per tale scopo si è resa necessaria la costruzione di una nuova matrice estratta dalla precedente 1000x6. In tale matrice compaiono solo quelle righe che hanno nelle colonne degli allarmi degli 1, cioè quelle che segnalano allarme sia per il CHI-quadro che per l'IC. La matrice ottenuta, di dimensione 104x6 nel caso ROR=1 e coincidente con la precedente 1000x6 nel caso ROR=2, ci ha permesso di ricavare i seguenti dati:

ROR = 1	Allarme IC	Non allarme IC
Allarmi Chi-quadro	104	340 - 104 = 236
Non allarme Chi-quadro	0	1000 - 104 - 236 = 660

ROR = 2	Allarme IC	Non allarme IC
Allarmi Chi-quadro	1000	0
Non allarme Chi-quadro	0	0

Osservando ROR=1 se ne deduce che i sistemi falliscono dando un 10,4% di allarmi erronei. Chiaramente, come già detto, il CHI-quadro contiene più allarmi e dunque non è detto che sia molto più fallace dell'IC.

Invece, nel caso di una dipendenza positiva, tutti e due comprendono al 100% tale realtà.

Rappresentiamo, ora, su un piano cartesiano le notifiche totali di Chi-quadro in ascissa e quelli dell'IC in ordinata, fig.6.19 e fig.6.20, per osservare, grazie all'inclinazione della retta di regressione (linea continua) e della bisettrice (linea tratteggiata), che, in entrambi i casi, è più rapido il Chi-quadro nel segnalare un'ipotesi d'allarme, almeno nelle prime notifiche in ROR=2.

Figura 6.19: Confronto delle notifiche totali CHI-quadro e IC con ***ROR*** = 1 e Retta di Regressione

Figura 6.20: Confronto delle notifiche totali CHI-quadro e IC con ***ROR*** = 2 e Retta di Regressione

6.1 Conclusioni

Il nostro lavoro si è basato sul confronto e studio di sistemi d'allarme per valutarne l'efficacia, senza la pretesa di arrivare ad una risposta definitiva. Quello che possiamo comunque dire è che, osservando varie simulazioni e rappresentazioni grafiche, questi indici per la segnalazione, χ^2 ed IC, sono strumenti molto utili.

Un interessante conclusione è che il CHI-quadro tiene conto delle associazioni sia positive che negative tra farmaco ed effetto, dunque un confronto più ragionevole con l'IC è possibile se viene aggiunta la condizione per dare un allarme nel programma di simulazione: $a > n \cdot p_a$. Così la percentuale di allarmi che abbiamo valutato nell'ipotesi di indipendenza (34%) si ridurrà, e renderà il CHI-quadro più vicino all'IC (10,4%).

Inoltre abbiamo notato che i due sistemi differiscono nella velocità del fornire un segnale: sembra essere un po' più rapido il χ^2 .

Un'analisi dei dati incrociata, comunque, è sempre consigliabile, permette un maggiore "screening" dei dati ponendo in evidenza alcune associazioni degne sicuramente di un'indagine ulteriore da parte di personale esperto. Dei risultati ottenuti ci riteniamo soddisfatti, anche se forse non sono tutti una novità, per chi lavora nel campo, ma speriamo almeno, con questo scritto, di aver contribuito ad analizzare e ad osservare aspetti del problema in modo utile e propositivo.

Appendice A

Programma di gestione ed analisi dei dati:

```
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <assert.h>
#include <math.h>

#define MAXFARMACI 2000
#define MAXEVENTI 1000
#define MAXCOMB 50000
#define NUMFILES 8
int Farmaci[MAXFARMACI], numFarmaci;
int Eventi[MAXEVENTI], numEventi, numFiles;

typedef struct {
int a, b, c, d;
} VALORI;

typedef struct {
int farm, ev;
} COMB;

short PresenzeFarmaci[MAXFARMACI][NUMFILES],
      PresenzeEventi[MAXEVENTI][NUMFILES];

VALORI Tabelle[MAXCOMB][NUMFILES], TabelleCumulate[MAXCOMB][NUMFILES];

COMB Comb[MAXCOMB];
static int numComb;

void UnInvio()
{
int i = 0;

printf("Premere INVIO....");
```

```

i = getchar();

do {
i = getchar();
}
while (i != '\n');
}

void LeggiPrimaRiga(FILE * fp)
{
char linea[200];
fgets(linea, 200, fp);
return;
}

void
LeggiRiga(FILE * fp,
int *pFarm, int *pEv, int *pa, int *pb, int *pc, int *pd)
{
int letti;
char linea[200];
letti =
fscanf(fp, "%d %d %d %d %d %d", pFarm, pEv, pa, pb, pc, pd);
if ((letti > 0) && (letti < 6))
printf("Ho letto solo %d campi invece di 6\n", letti);
fgets(linea, 200, fp); /* Legge il resto della riga */
return;
}

void AzzerataBella(int k)
{
int i;

for (i = 0; i < MAXCOMB; i++) {
Tabelle[i][k].a = -1;
}

return;
}

int CercaComb(int indfarm, int indeve)
{
int j;

for (j = 0; j < numComb; j++)
if (Comb[j].farm == indfarm && Comb[j].ev == indeve)
return j;

return -1;
}

```

```

}

int AggiungComb(int indfarm, int indeve)
{
int j;

j = CercaComb(indfarm, indeve);
if (j == -1) {
Comb[numComb].farm = indfarm;
Comb[numComb].ev = indeve;
j = numComb;
numComb++;
assert(numComb < MAXCOMB);
/*
    fprintf(stderr, "Comb #%d di %d-%d\n", numComb, indfarm, indeve);
*/
}

return j;
}

void RicavaTabella(int k, int N)
{
int i, indfarm, indev;

for (i = 0; i < numComb; i++) {
indfarm = Comb[i].farm;
indev = Comb[i].ev;
if (Tabelle[i][k].a == -1) {
Tabelle[i][k].a = 0;
Tabelle[i][k].b = PresenzeFarmaci[indfarm][k];
Tabelle[i][k].c = PresenzeEventi[indev][k];
Tabelle[i][k].d =
    N - Tabelle[i][k].b - Tabelle[i][k].c;
}
}

return;
}

void CreaTabelle(char *nomi[])
{
FILE *fp;
int k, j, numRighe, farm, eve, a, b, c, d;
int indiceF, indiceE, indiceComb;
int notifiche[NUMFILES], primaVolta = 1;

for (k = 0; k < numFiles; k++) {

```

```

AzzeraTabella(k);
primaVolta = 1;
fp = fopen(nomi[k], "r");
if (fp != NULL) {
LeggiPrimaRiga(fp);
for (numRighe = 0; feof(fp) == 0; numRighe++) {
LeggiRiga(fp, &farm, &eve, &a, &b, &c, &d);

if ((primaVolta == 0)
    && (notifiche[k] != a + b + c + d)) {
printf
("File:%d notifiche %d != %d.\n",
 k, notifiche[k],
 a + b + c + d);
}

primaVolta = 0;
notifiche[k] = a + b + c + d;

indiceF = Cercafarmaco(farm);
indiceE = CercaEvento(eve);
indiceComb = AggiungComb(indiceF, indiceE);
Tabelle[indiceComb][k].a = a;
Tabelle[indiceComb][k].b = b;
Tabelle[indiceComb][k].c = c;
Tabelle[indiceComb][k].d = d;
}
fclose(fp);

} else
fprintf(stderr, "Il file %s Non si apre\n",
 nomi[k]);
}

for (k = 0; k < numFiles; k++)
RicavaTabella(k, notifiche[k]);

return;
};

void CreaTabelleCumulate(void)
{
int i, k;

for (i = 0; i < numComb; i++) {
TabelleCumulate[i][0].a = Tabelle[i][0].a;
TabelleCumulate[i][0].b = Tabelle[i][0].b;
TabelleCumulate[i][0].c = Tabelle[i][0].c;
}
}

```

```

TabelleCumulate[i][0].d = Tabelle[i][0].d;
}

for (k = 1; k < numFiles; k++)
for (i = 0; i < numComb; i++) {
TabelleCumulate[i][k].a =
    TabelleCumulate[i][k - 1].a + Tabelle[i][k].a;
TabelleCumulate[i][k].b =
    TabelleCumulate[i][k - 1].b + Tabelle[i][k].b;
TabelleCumulate[i][k].c =
    TabelleCumulate[i][k - 1].c + Tabelle[i][k].c;
TabelleCumulate[i][k].d =
    TabelleCumulate[i][k - 1].d + Tabelle[i][k].d;
}
return;
}

void
CalcolaValori(double A, double B, double C, double D, double *ROR,
    double *SE_ROR, double *PRR, double *SE_PRR,
    double *CI_ROR_min, double *CI_PRR_min, double *CI_ROR_max,
    double *CI_PRR_max, double *chi)

{
(*chi) = 0.0;
(*ROR) = 0.0;
(*PRR) = 0.0;
(*SE_ROR) = 0.0;
(*SE_PRR) = 0.0; /* Se ROR o PRR == 0 valgono 0 */
(*CI_ROR_min) = 0.0;
(*CI_PRR_min) = 0.0;
(*CI_ROR_max) = 0.0;
(*CI_PRR_max) = 0.0; /* altrimenti vengono calcolati */
if (B == 0.0 || C == 0.0)
(*ROR) = 0.0;
else {
(*ROR) = (A * D) / (B * C);
if ((*ROR) > 0) {
(*SE_ROR) =
    sqrt(1.0 / A + 1.0 / B + 1.0 / C + 1.0 / D);
(*CI_ROR_min) = (*ROR) * exp(-1.96 * (*SE_ROR));
(*CI_ROR_max) = (*ROR) * exp(1.96 * (*SE_ROR));
}
}
if ((A + B) * C == 0.0)
(*PRR) = 0.0;
else {
(*PRR) = (A / (A + B)) / (C / (C + D));
if ((*PRR) > 0) {

```

```

(*SE_PRR) =
    sqrt(1.0 / A - 1.0 / (A + B) + 1.0 / C -
        1.0 / (C + D));
(*CI_PRR_min) = (*PRR) * exp(-1.96 * (*SE_PRR));
(*CI_PRR_max) = (*PRR) * exp(1.96 * (*SE_PRR));
}
/*(*freq) = ((A + B + C + D)) / ((A + B)*(C + D)*(A + C)*(B + D));*/
    if (A>0 && D>0)
        (*chi) = ((A+B+C+D)/((A+B)*(C+D)*(A+C)*(B+D)))
            *(fabs((A*D)-(B*C))-(A+B+C+D)/2)*(fabs((A*D)-(B*C))-(A+B+C+D)/2);
}
}

```

```

void StampaTabelle(int k, char *nomefile)
{
    int i, j, ev, indf, inde;
    FILE *fp;
    double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
    double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi;

    printf("Stampa tabella per il trimestre n.ro %d:\n", k);

    fp = fopen(nomefile, "w");
    if (fp) {
        for (i = 0; i < numComb; i++) {
            indf = Comb[i].farm;
            inde = Comb[i].ev;
            A = Tabelle[i][k].a;
            B = Tabelle[i][k].b;
            C = Tabelle[i][k].c;
            D = Tabelle[i][k].d;
            CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR, &PRR,
                &SE_PRR, &CI_ROR_min, &CI_PRR_min,
                &CI_ROR_max, &CI_PRR_max,
                &chi);

            fprintf(fp,
                "F=%d E=%d A= %d B= %d C= %d D= %d\n",
                ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max,
                PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi,
                Farmaci[indf], Eventi[inde], (int) A,
                (int) B, (int) C, (int) D, ROR, SE_ROR,
                CI_ROR_min, CI_ROR_max, PRR, SE_PRR,
                CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi);
        }
        fclose(fp);
    }
}

```

```

}

else
fprintf(stderr,
"StampaTabelle) Non riesco a scrivere su %s\n",
nomefile);

UnInvio();

return;
}

void StampaTabelleCumulate(char *nomefile, int k)
{
int i, j, indf, inde;
FILE *fp;
double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi;

fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
for (i = 0; i < numComb; i++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
A = TabelleCumulate[i][k].a;
B = TabelleCumulate[i][k].b;
C = TabelleCumulate[i][k].c;
D = TabelleCumulate[i][k].d;

CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR, &PRR,
&SE_PRR, &CI_ROR_min, &CI_PRR_min,
&CI_ROR_max, &CI_PRR_max,
&chi);

fprintf(fp,
"F=%d E=%d A=%d B=%d C=%d D=%d \n
ROR=%f SE_ROR=%f CI_ROR_min=%f CI_ROR_max=%f
PRR=%f SE_PRR=%f CI_PRR_min=%f CI_PRR_max=%f\n chi=%f\n",
Farmaci[indf], Eventi[inde], (int) A,
(int) B, (int) C, (int) D, ROR, SE_ROR,
CI_ROR_min, CI_ROR_max, PRR, SE_PRR,
CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi);
}
fclose(fp);
}

```

```

}

else
fprintf(stderr,
"StampaTabelleCumulate) Non riesco a scrivere su %s\n",
nomefile);

UnInvio();

return;
}

int ChiediTrimestre()
{
int i;

do {
printf("Trimestre --> ");
scanf("%d", &i);
} while ((i < 0) || (i >= numFiles));
assert((i >= 0) && (i < numFiles));

return i;
}

int Cercafarmaco(int farmCercare)
{
int i;

for (i = 0; i < numFarmaci; i++)
if (Farmaci[i] == farmCercare)
return i;

return -1;
}

int CercaEvento(int EveCercare)
{
int i;

for (i = 0; i < numEventi; i++)
if (Eventi[i] == EveCercare)
return i;

return -1;
}

```

```

void VizFarmEvento()
{
int i;

printf("Trovati %d farmaci:\n", numFarmaci);
printf("Trovati %d eventi:\n", numEventi);

UnInvio();

}

void PrimaNotificaFarm()
{
int farm, ind, j;

printf("Farmaco da cercare --> ");
scanf("%d", &farm);
ind = Cercafarmaco(farm);
for (j = 0; j < numFiles; j++)
if (PresenzeFarmaci[ind][j] > 0) {
printf("Trovato al %d trimestre\n", j);
break;
}

UnInvio();
}

void AndamFarmEvento()
{
UnInvio();
}

void StampaComb(char *nomefile)
{
int i, indf, inde;
FILE *fp;

fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
fprintf(fp, "#Combinazioni\n");
for (i = 0; i < numComb; i++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
fprintf(fp, "%d\t%d\n", Farmaci[indf],
Eventi[inde]);
}
fclose(fp);
} else {
}
}

```

```

printf("Il numero di combinazioni trovate e': %d\n", numComb);
UnInvio();
return;
}

```

```

void StampaFarmaci(char *nomefile)
{
int i;
FILE *fp;

fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
fprintf(fp, "#Farmaci\n");
for (i = 0; i < numFarmaci; i++)
fprintf(fp, "%d\n", Farmaci[i]);
fclose(fp);
} else {
}

return;
}

```

```

void StampaEventi(char *nomefile)
{
int i;
FILE *fp;

fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
fprintf(fp, "#Eventi\n");
for (i = 0; i < numEventi; i++)
fprintf(fp, "%d\n", Eventi[i]);
fclose(fp);
} else {
}

return;
}

```

```

void StampaPresenzeFarmaci(char *nomefile)
{
int i, k;
FILE *fp;

fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
fprintf(fp, "#PresFarm\t\t\tTRIMESTRI\n");
for (i = 0; i < numFarmaci; i++) {

```

```

fprintf(fp, "%6d\t", Farmaci[i]);
for (k = 0; k < numFiles; k++)
fprintf(fp, "%d\t", PresenzeFarmaci[i][k]);
fprintf(fp, "\n");
}
fclose(fp);
} else {
}

return;
}

void StampaPrime100Chi(char *nomefile, int k)
{
int i, indf, inde, ordine;
FILE *fp;
double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi;
char cmd[200];

fp = fopen("__tmp__", "w");
if (fp) {
for (i = 0; i < numComb; i++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
A = Tabelle[i][k].a;
B = Tabelle[i][k].b;
C = Tabelle[i][k].c;
D = Tabelle[i][k].d;

CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR, &PRR,
&SE_PRR, &CI_ROR_min, &CI_PRR_min,
&CI_ROR_max, &CI_PRR_max,
&chi);

fprintf(fp,
"F=%d E=%d A=%d B=%d C=%d D=%d chi= %f\n",
Farmaci[indf], Eventi[inde], (int) A,
(int) B, (int) C, (int) D, chi);
}

fclose(fp);

do {
printf
("Ordine: dal maggiore (0) o dal minore (1) --> (0/1) ");
scanf("%d", &ordine);
}

```

```

}
while ((ordine != 0) && (ordine != 1));

if (ordine == 1)
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
else
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -r -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
system(cmd);
}

UnInvio();
}

void StampaPrime100ChiMax(char *nomefile)
{
int i, k, trimMax, indf, inde, ordine;
int maxA, maxB, maxC, maxD;
FILE *fp;
double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi, maxchi;
char cmd[200];

fp = fopen("__tmp__", "w");
if (fp) {
for (i = 0; i < numComb; i++) {
maxchi = -1;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
A = Tabelle[i][k].a;
B = Tabelle[i][k].b;
C = Tabelle[i][k].c;
D = Tabelle[i][k].d;

CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR,
&PRR, &SE_PRR, &CI_ROR_min,
&CI_PRR_min, &CI_ROR_max,
&CI_PRR_max, &chi);

if (chi > maxchi) {
maxchi = chi;
trimMax = k;
maxA = A;

```

```

maxB = B;
maxC = C;
maxD = D;
}
}

fprintf(fp,
"F=%d E=%d A=%d B=%d C=%d D=%d Trim=%d chi= %f\n",
Farmaci[indf], Eventi[inde], maxA, maxB,
maxC, maxD, trimMax, maxchi);
}

fclose(fp);

do {
printf
("Ordine: dal maggiore (0) o dal minore (1) --> (0/1) ");
scanf("%d", &ordine);
}
while ((ordine != 0) && (ordine != 1));

if (ordine == 1)
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
else
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -r -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
system(cmd);
}

UnInvio();
}

void StampaPrime100ChiMag2(char *nomefile)
{
int i, k, trimMax, indf, inde, ordine;
int maxA, maxB, maxC, maxD;
FILE *fp;
double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi, maxchi;
char cmd[200];

fp = fopen("__tmp__", "w");
if (fp) {
for (i = 0; i < numComb; i++) {

```

```

maxchi = -1;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
A = Tabelle[i][k].a;
B = Tabelle[i][k].b;
C = Tabelle[i][k].c;
D = Tabelle[i][k].d;

CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR,
&PRR, &SE_PRR, &CI_ROR_min,
&CI_PRR_min, &CI_ROR_max,
&CI_PRR_max, &chi);

if (chi > maxchi) {
maxchi = chi;
trimMax = k;
maxA = A;
maxB = B;
maxC = C;
maxD = D;
}
}

if (maxA >= 2)
fprintf(fp,
"F=%d E=%d A=%d B=%d C=%d D=%d Trim=%d chi= %f\n",
Farmaci[indf], Eventi[inde], maxA,
maxB, maxC, maxD, trimMax, maxchi);
}

fclose(fp);

do {
printf
("Ordine: dal maggiore (0) o dal minore (1) --> (0/1) ");
scanf("%d", &ordine);
}
while ((ordine != 0) && (ordine != 1));

if (ordine == 1)
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
else
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -r -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
}

```

```

system(cmd);
}

UnInvio();
}

void StampaPrime100ChiMag3(char *nomefile)
{
int i, k, trimMax, indf, inde, ordine;
int maxA, maxB, maxC, maxD;
FILE *fp;
double A, B, C, D, ROR, SE_ROR, CI_ROR_min, CI_ROR_max;
double PRR, SE_PRR, CI_PRR_min, CI_PRR_max, chi, maxchi;
char cmd[200];

fp = fopen("__tmp__", "w");
if (fp) {
for (i = 0; i < numComb; i++) {
maxchi = -1;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
indf = Comb[i].farm;
inde = Comb[i].ev;
A = Tabelle[i][k].a;
B = Tabelle[i][k].b;
C = Tabelle[i][k].c;
D = Tabelle[i][k].d;

CalcolaValori(A, B, C, D, &ROR, &SE_ROR,
&PRR, &SE_PRR, &CI_ROR_min,
&CI_PRR_min, &CI_ROR_max,
&CI_PRR_max, &chi);

if (chi > maxchi) {
maxchi = chi;
trimMax = k;
maxA = A;
maxB = B;
maxC = C;
maxD = D;
}
}

if (maxA >= 3) {
double cumA, cumB, cumC, cumD,
cumChi[numFiles];

fprintf(fp,
"F=%d E=%d A=%d B=%d C=%d D=%d Trim=%d chiMaxNelTrim= %f\t",

```

```

Farmaci[indf], Eventi[inde], maxA,
maxB, maxC, maxD, trimMax, maxchi);

fprintf(fp,"TabelleCum:");

for (k = 0; k < numFiles; k++) {
cumA = TabelleCumulate[i][k].a;
cumB = TabelleCumulate[i][k].b;
cumC = TabelleCumulate[i][k].c;
cumD = TabelleCumulate[i][k].d;
CalcolaValori(cumA, cumB, cumC,
cumD, &ROR, &SE_ROR,
&PRR, &SE_PRR,
&CI_ROR_min,
&CI_PRR_min,
&CI_ROR_max,
&CI_PRR_max,
&(cumChi[k]));
fprintf(fp, "\t%d=%f", k, cumChi[k]);
}
fprintf(fp, "\n");

}
}

fclose(fp);

do {
printf
("Ordine: dal maggiore (0) o dal minore (1) --> (0/1) ");
scanf("%d", &ordine);
}
while ((ordine != 0) && (ordine != 1));

if (ordine == 1)
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
else
snprintf(cmd, 200,
"sort +8 -r -n __tmp__ | grep -v nan | sed -ne '1,100p' > %s; rm __tmp__",
nomefile);
system(cmd);
}

UnInvio();
}

void StampaPresenzeEventi(char *nomefile)

```

```

{
int i, k;
FILE *fp;
fp = fopen(nomefile, "w");
if (fp) {
fprintf(fp, "#PresEvento\t\t\tTRIMESTRI\n");
for (i = 0; i < numEventi; i++) {
fprintf(fp, "%6d\t", Eventi[i]);
for (k = 0; k < numFiles; k++)
fprintf(fp, "%d\t", PresenzeEventi[i][k]);
fprintf(fp, "\n");
}
fclose(fp);
} else {
}

return;
}

void ChiediNomeFile(char (*nf)[80])
{
do {
printf("Scrivo sul file --> ");
scanf("%80s", *nf);
} while (strlen(*nf) < 1);
}

void Menu(void)
{
int scelta = 0, trimestre;
char nomefile[80];
do {
system("clear");
printf("\t\tMENU\n\n");
printf("\t1) Visualizza numero di farmaci/eventi\n");
printf("\t2) Stampa tabelle\n");
printf("\t3) Prima notifica farmaco\n");
printf("\t4) Andamento farmaco/evento in trimestre\n");
printf("\t5) Stampa tutti i farmaci\n");
printf("\t6) Stampa tutti gli eventi\n");
printf("\t7) Stampa presenze farmaci\n");
printf("\t8) Stampa presenze eventi\n");
printf("\t9) Stampa combinazioni\n");
printf("\t10) Stampa tabelle cumulate\n");
printf
("\t11) Stampa delle prime 100 combinazioni per chi per trimestre\n");
printf
("\t12) Stampa delle prime 100 combinazioni per chi max nei trimestri\n");
}

```

```

printf
    ("\t13)Stampa delle prime 100 combinazioni per chi max nei trimestri(a>=2)\n"
printf
    ("\t14)Stampa delle prime 100 combinazioni per chi max nei trimestri(a>=3)\n");
printf("\n");
printf("\t0) Uscita\n");
printf("\n\n");
printf("Scelta --> ");
scanf("%d", &scelta);
printf("\n");
switch (scelta) {
case 1:
VizFarmEvento();
break;
case 2:
trimestre = ChiediTrimestre();
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaTabelle(trimestre, nomefile);
break;
case 3:
PrimaNotificaFarm();
break;
case 4:
AndamFarmEvento();
break;
case 5:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaFarmaci(nomefile);
break;
case 6:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaEventi(nomefile);
break;
case 7:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPresenzeFarmaci(nomefile);
break;
case 8:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPresenzeEventi(nomefile);
break;
case 9:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaComb(nomefile);
break;
case 10:
do {
printf("Scegli il cumulo n.ro --> ");
scanf("%d", &trimestre);

```

```

} while ((trimestre < 0)
|| (trimestre >= numFiles));
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaTabelleCumulate(nomefile, trimestre);
break;
case 11:
trimestre = ChiediTrimestre();
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPrime100Chi(nomefile, trimestre);
break;
case 12:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPrime100ChiMax(nomefile);
break;
case 13:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPrime100ChiMag2(nomefile);
break;
case 14:
ChiediNomeFile(&nomefile);
StampaPrime100ChiMag3(nomefile);
break;
}
}
while (scelta != 0);
return;
}

```

```

void ContaFarmaci(char *nomi[])
{
FILE *fp;
int k, numRighe, farm, eve, a, b, c, d;
int indice;
numFarmaci = 0;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
fp = fopen(nomi[k], "r");
if (fp != NULL) {
LeggiPrimaRiga(fp);
for (numRighe = 0; feof(fp) == 0; numRighe++) {
LeggiRiga(fp, &farm, &eve, &a, &b, &c, &d);
indice = Cercafarmaco(farm);
if (indice == -1) {
Farmaci[numFarmaci] = farm;
assert(numFarmaci < MAXFARMACI); /* Verifica la condizione

```

```

    e se non e' vera ferma tutto.
    */
numFarmaci += 1;
}
}
fclose(fp);
} else
printf("Il file %s Non si apre\n", nomi[k]);
}
return;
};
void ContaEventi(char *nomi[])
{
FILE *fp;
int k, numRighe, farm, eve, a, b, c, d;
int indice;
numEventi = 0;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
fp = fopen(nomi[k], "r");
if (fp != NULL) {
LeggiPrimaRiga(fp);
for (numRighe = 0; feof(fp) == 0; numRighe++) {
LeggiRiga(fp, &farm, &eve, &a, &b, &c, &d);
indice = CercaEvento(eve);
if (indice == -1) {
Eventi[numEventi] = eve;
assert(numEventi < MAXEVENTI); /* Verifica la condizione
    e se non e' vera ferma tutto.
    */
numEventi += 1;
}
}
fclose(fp);
} else
printf("Il file %s Non si apre\n", nomi[k]);
}
return;
};
void ContaPresenzeFarmaci(char *nomi[])
{
FILE *fp;
int k, numRighe, farm, eve, a, b, c, d;
int indice;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
fp = fopen(nomi[k], "r");
if (fp != NULL) {
LeggiPrimaRiga(fp);
for (numRighe = 0; feof(fp) == 0; numRighe++) {
LeggiRiga(fp, &farm, &eve, &a, &b, &c, &d);

```

```

indice = Cercafarmaco(farm);
if (indice == -1) {
fprintf(stderr,
"Errore: farmaco %d non trovato.\n",
farm);
exit(-2);
} else {
PresenzeFarmaci[indice]
[k]++;
}
}
fclose(fp);
} else
printf("Il file %s Non si apre\n", nomi[k]);
}
return;
};
void ContaPresenzeEventi(char *nomi[])
{
FILE *fp;
int k, numRighe, farm, eve, a, b, c, d;
int indice;
for (k = 0; k < numFiles; k++) {
fp = fopen(nomi[k], "r");
if (fp != NULL) {
LeggiPrimaRiga(fp);
for (numRighe = 0; feof(fp) == 0; numRighe++) {
LeggiRiga(fp, &farm, &eve, &a, &b, &c, &d);
indice = CercaEvento(eve);
if (indice == -1) {
fprintf(stderr,
"Errore: Evento %d non trovato.\n",
farm);
exit(-2);
} else {
PresenzeEventi[indice]
[k]++;
}
}
fclose(fp);
} else
printf("Il file %s Non si apre\n", nomi[k]);
}
return;
};
void LeggiFiles(void)
{
int contaFarm, contaEven, i;
char *nomiFiles[] = {

```

```
"q100.txt", "q200.txt", "q300.txt", "q400.txt",  
"q101.txt", "q201.txt", "q301.txt", "q401.txt"  
};  
numFiles = 8;  
ContaFarmaci(nomiFiles);  
ContaEventi(nomiFiles);  
ContaPresenzeFarmaci(nomiFiles);  
ContaPresenzeEventi(nomiFiles);  
CreaTabelle(nomiFiles);  
CreaTabelleCumulate();  
return;  
}
```

```
int main()  
{  
LeggiFiles();  
Menu();  
return 0;  
}
```

Appendice B

Programma di simulazione di 25000 IC con rispettivo intervallo di confidenza, con ROR=1:

```
#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR,r1,r2,c1,c2,ass , chi,s,
        X, Y, gamma, EIC,VIC,infIC,supIC;
    int a, b ,c, d , n, i, k, controllo;
    FILE *fp;
    fp = fopen("simIC", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 1.0;
    Pa = Pe*Pf ;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa + Pb );
    P3 = ( Pa + Pb + Pc);
    n = 25000;
    EIC=0;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    a = b = c = d = 0;
    for( i = 1; i <= n; i++){
        u = drand48();
        if ( u < Pa)
            a++;
        else {
            if( u < P2)
                b++;
            else {
                if ( u < P3)
                    c++;
            }
        }
    }
}
```

```

        else
            d++;
    }
}
s =(float)(a+b+c+d);
r1 = (a+b);
c1 = (a+c);
gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
EIC = log10( ((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)) )
    /log10(2); /*scrivere su un'unica riga*/
VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
        (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2))+
        (s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
    / ((log(2))*(log(2))); /*scrivere su un'unica riga*/
infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
supIC = EIC + 1.96*sqrt(VIC);
fprintf(fp, " %f    %f    %f \n", infIC,EIC,supIC);
}
fclose(fp);
return(1);
}

```

Programma di simulazione di 25000 IC con rispettivo intervallo di confidenza, con ROR=2:

```
#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR,r1,r2,c1,c2,ass , chi,s,
        X, Y, Z, min, gamma, EIC,VIC,infIC,supIC;
    int a, b ,c, d , n, i, k, controllo;
    FILE *fp;
    fp = fopen("simIC2", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 2.0;
    X =( 1-(1-ROR)*(Pe+Pf))/(2*(ROR-1));
    Y = ((ROR) *(Pf*Pe))/(1-ROR);
    Z = sqrt( (X*X) + Y );
    if ( Pe < Pf )
        min = Pe;
    else
        min = Pf;
    if ( ( X + Z ) < min)
        Pa = X + Z;
    else
        Pa = X - Z;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa + Pb );
    P3 = ( Pa + Pb + Pc);
    n = 25000;
    EIC=0;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    a = b = c = d = 0;
    for( i = 1; i <= n; i++){
        u = drand48();
        if ( u < Pa)
            a++;
        else {
            if( u < P2)
                b++;
            else {
                if ( u < P3)
                    c++;
                else
                    d++;
            }
        }
    }
}
```

```

    }
    s =(float)(a+b+c+d);
    r1 = (a+b);
    c1 = (a+c);
    gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
    EIC = log10( ((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)) )
        /log10(2); /*scrivere su un'unica riga*/
    VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
        (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2))+
        (s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
        / ((log(2))*(log(2))); /*scrivere su un'unica riga*/
    infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
    supIC = EIC + 1.96*sqrt(VIC);
    fprintf(fp, " %f    %f    %f \n", infIC,EIC,supIC);
}
fclose(fp);
return(1);
}

```

Appendice C

Programma di simulazione di 1000 estremi inferiori massimi di intervalli di confidenza per IC, con ROR=1:

```
#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR,r1,r2,c1,c2,ass , gamma,s,
        X, Y,maxinf,EIC,VIC, infIC;
    int  a, b ,c, d , n, i, k, controllo;
    FILE *fp;
    fp = fopen("simICk", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 1.0;
    Pa = Pe*Pf ;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa + Pb );
    P3 = ( Pa + Pb + Pc);
    n = 25000;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    for (k = 1; k <= 1000; k++){
        a = b = c = d = 0;
        maxinf = -100000;
        for( i = 1; i <= n; i++){
            u = drand48();
            if ( u < Pa)
                a++;
            else {
                if( u < P2)
                    b++;
                else {
                    if ( u < P3)
```

```

                c++;
                else
                d++;
            }
        }
    s =(float)(a+b+c+d);
    r1 = (a+b);
    c1 = (a+c);
    gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
    EIC = log10( ((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)) )
        /log10(2); /*scrivere su un'unica riga*/
    VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
        (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2))+
        (s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
        / ((log(2))*(log(2))); /*scrivere su un'unica riga*/
    infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
    if (maxinf<infIC)
        maxinf=infIC;
    }
    fprintf(fp, " %f\n", maxinf);
}
fclose(fp);
return(1);
}

```

Programma di simulazione di 1000 estremi inferiori massimi di intervalli di confidenza per IC, con ROR=2:

```

#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR, r1, r2, c1, c2, ass ,
        chi,s, X, Y, Z, min, maxinf,gamma, EIC, VIC, infIC;
    int  a, b ,c, d , n, i, k, controllo, sup4, sup7, n4, n7, a4, a7;
    FILE *fp;

    fp = fopen("simICk2", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 2.0;
    X =( 1-(1-ROR)*(Pe+Pf))/(2*(ROR-1));
    Y =((ROR) *(Pf*Pe))/(1-ROR);
    Z = sqrt( (X*X) + Y );
    if ( Pe < Pf )
        min = Pe;
    else
        min = Pf;
    if ( ( X + Z ) < min)
        Pa = X + Z;
    else
        Pa = X - Z;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa +Pb );
    P3 = ( Pa+ Pb+ Pc );
    n = 25000;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    for (k = 1; k <= 1000; k++){
        a = b = c = d = 0;
        maxinf = -10000;
        for( i = 1; i <= n; i++){
            u = drand48();
            if ( u < Pa)
                a++;
            else {
                if( u < P2)
                    b++;
                else {
                    if ( u < P3)
                        c++;
                    else

```

```

                                d++;
                                }
                                }
s =(float)(a+b+c+d);
r1 = (a+b);
c1 = (a+c);
gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
EIC = log10( ((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)) )
      /log10(2); /*scrivere su un'unica riga*/
VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
      (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2))+
      (s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
      / ((log(2))*(log(2))); /*scrivere su un'unica riga*/
infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
if ( maxinf<infIC)
    maxinf=infIC;
    }
    fprintf(fp, " %f\n", maxinf);
    }
fclose(fp);
return(1);
}

```

Appendice D

Programma di simulazione per un confronto tra chi e IC con RoR=1:

```
#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR,r1,r2,c1,c2,ass ,s,
        X, Y,chi,EIC,VIC,infIC,gamma;
    int  a, b ,c, d , n, i, k, controllo,
        okc,okI,numc,numI,notifc,notifI,entrata,uscitac,uscitaI ;
    FILE *fp;

    fp = fopen("confchiIC", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 2.0;
    Pa = Pe*Pf ;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa + Pb );
    P3 = ( Pa + Pb + Pc);
    n = 25000;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    for (k = 1; k <= 1000; k++){
        a = b = c = d = 0;
        chi= 0;okc=0;uscitac=0;
    EIC=0;okI=0;uscitaI=0;
    entrata=0;
        for( i = 1; i <= n; i++){
            u = drand48();
            if ( u < Pa)
                a++;
            else {
```

```

        if( u < P2)
            b++;
        else {
            if ( u < P3)
                c++;
            else
                d++;
        }
    }
if ( a > 0  && c > 0  && b>0){
    entrata= entrata+1;
    s =(float)(a+b+c+d);
    r1 = (a+b);
    r2 = (c+d);
    c1 = (a+c);
    c2=(b+d);
    ass=fabs((a*d)-(b*c));
    chi =(s/(r1*r2*c1*c2))*(ass-(s/2))*(ass-(s/2));
    gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
    EIC = log10(((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)))
        /log10(2);    /*scrivere su un'unica riga*/
    VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
        (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2))+
        (s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
        / ((log(2))*(log(2)));    /*scrivere su un'unica riga*/
    infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
    if( uscitac ==0 && chi>3.9){
        okc = 1;
        notifc = a;
        numc = i;
        uscitac = 1;
    }
    if ( uscitaI ==0 &&infIC>0) {
        okI=1;
        notifI=a;
        numI=i;
        uscitaI=1;
    }
    if( uscitaI==1 && uscitac==1)
        i=n+1;
} else {
    okI=0;
    notifI=0;
    numI=0;
    okc = 0;
    notifc = 0;
    numc =0;
}
}

```

```
        fprintf(fp, " %2d %5d %5d %2d %5d %5d\n",
okc,notifc,numc,okI,notifI,numI);
    }
    fclose(fp);
    return(1);
}
```

Programma di simulazione per un confronto tra chi e IC con RoR=2:

```
#include<stdlib.h>
#include<stdio.h>
#include<time.h>
#include<math.h>

int main (void){
    float u, Pe, Pf, Pa, Pb, Pc, Pd, P2, P3, ROR,r1,r2,c1,c2,ass ,s,
        X, Y,Z,min,chi,EIC,VIC,infIC,gamma;
    int  a, b ,c, d , n, i, k, controllo,
        okc,okI,numc,numI,notifc,notifI,entrata,uscitac,uscitaI ;
    FILE *fp;
    fp = fopen("confchiIC2", "w");
    Pe = 1.0/12.0;
    Pf = 1.0/20.0;
    ROR = 2.0;
    X =( 1-(1-ROR)*(Pe+Pf))/(2*(ROR-1));
    Y = ((ROR) *(Pf*Pe))/(1-ROR);
    Z = sqrt( (X*X) + Y );
    if ( Pe < Pf )
        min = Pe;
    else
        min = Pf;
    if ( ( X + Z ) < min)
        Pa = X + Z;
    else
        Pa = X - Z;
    Pb = Pf - Pa;
    Pc = Pe - Pa;
    P2 = ( Pa + Pb );
    P3 = ( Pa + Pb + Pc);
    n = 25000;
    srand48((unsigned) time(NULL));
    for (k = 1; k <= 1000; k++){
        a = b = c = d = 0;
        chi= 0;okc=0;uscitac=0;
        EIC=0;okI=0;uscitaI=0;
        entrata=0;
        for( i = 1; i <= n; i++){
            u = drand48();
            if ( u < Pa)
                a++;
            else {
                if( u < P2)
                    b++;
                else {
                    if ( u < P3)
                        c++;
                }
            }
        }
    }
}
```

```

        else
            d++;
    }
}
if ( a > 0 && d>0){
    entrata= entrata+1;
    s =(float)(a+b+c+d);
    r1 = (a+b);
    r2 = (c+d);
    c1 = (a+c);
    c2=(b+d);
    ass=fabs((a*d)-(b*c));
    chi =(s/(r1*r2*c1*c2))*(ass-(s/2))*(ass-(s/2));
    gamma = ((s+2)/(r1+1))*((s+2)/(c1+1));
    EIC = log10(((a+1)*(s+2)*(s+2))/((s+gamma)*(r1+1)*(c1+1)))
        /log10(2); /*scrivere su un'unica riga*/
    VIC = ((s-a+gamma-1)/((a+1)*(1+s+gamma))+
        (s-r1+2-1)/((r1+1)*(1+s+2)))+(s-c1+2-1)/((c1+1)*(1+s+2)))
        / ((log(2))*(log(2))); /*scrivere su un'unica riga*/
    infIC = EIC - 1.96*sqrt(VIC);
    if( uscitac ==0 && chi>3.9){
        okc = 1;
        notifc = a;
        numc = i;
        uscitac = 1;
    }
    if ( uscitaI ==0 &&infIC>0) {
        okI=1;
        notifI=a;
        numI=i;
        uscitaI=1;
    }
    if( uscitaI==1 && uscitac==1)
        i=n+1;
} else {
    okI=0;
    notifI=0;
    numI=0;
    okc = 0;
    notifc = 0;
    numc = 0;
}
}
fprintf(fp,"%2d %5d %5d %2d %5d %5d\n",
        okc,notifc,numc,okI,notifI,numI);
}
fclose(fp);
return(1);
}

```

Bibliografia

- [1] P.Tubert, B. Bégaud, J.C. Péré, F. Haramburu e J. Lellouch: *Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach* (J Clin Epidemiol Vol.45, No.3, pp.283-286, 1992)
- [2] C. Pierfitte, B. Bégaud, R. Lagnaoui e N. D. Moore: *Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs?* (J Clin Pharmacol, Vol.47, No.47, pp.329-331, 1999)
- [3] P. Tubert, B. Bégaud, F. Haramburu e J.C. Péré: *Spontaneous reporting: how many cases are required to trigger a warning?* (J Clin Pharmacol, Vol.32, pp.407-408, 1991)
- [4] B. Bégaud, F. Haramburu, P. Tubert-Bitter, Y. Moride e A. Chaslerie: *Comparing the toxicity of two drugs in the framework of spontaneous reporting: a confidence interval approach* (J Clin Epidemiol Vol.49, No.1, pp.121-123, 1996)
- [5] A. Bate, M. Lidquist, I.R. Edwards, S. Olsson, R. Orre, A. Lansner e R.M. De Freitas: *A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation* (J Clin Pharmacol Vol.54, No.54, pp.315-321, 1998)

- [6] R.H.B. Meyboom, A.C.G. Egberts, I.R. Edwards, Y.A. Hekster, F.H.P. de Koning e F.W.J. Gribnau: *Principles of signal detection in pharmacovigilance* (Drug Safety Vol.16, No.6, pp.355-365, 1997)
- [7] A. Bate, R. Orre, E.P. van Puijenbroek, H.G.M. Leufkens, M. Lidquist e A.C.G. Egberts: *A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions*
- [8] S.S. Cross, R.F. Harrison, R. Lee Kennedy: *Introduction to neural networks* (The Lancet Vol.346, pp.1075-1079, 1995)
- [9] W. DuMouchel: *Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system* (The American Statistician, Vol.53, No.3, pp.177-202, 1999)
- [10] P.Tubert, B. Begaud: *Random models for margins of a 2x2 contingency tables and application to pharmacovigilance* (Statistics in Medicine Vol.10, pp.991-999, 1991)
- [11] R.T. O'Neill: *Biostaisical consideration in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-market licensure application safety data, post-market alert reports and formal epidemiological studies* (Statistics in Medicine Vol.17, pp.1851-1858, 1998)
- [12] Judith K. Jones, MD, PhD: *The role of data mining technology in the identification of signals of possible adverse drug reactions: value and*

- limitations* (Current Therapeutic Research Vol.62, no.9, pp.664-672, 2001)
- [13] A.E.Trontell, MD, MPH: *How the US food and drug administration defines and detects adverse drug events* (Current Therapeutic Research Vol.62, No.9, pp.641-649, 2001)
- [14] S.J.W. Evans: *Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies?* (Statistics in Medicine Vol.19, pp.3199-3209, 2000)
- [15] A. Szarfman, S.G. Machado, R.T. O'Neill: *Use of screening Algorithms and computer systems of efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database* (Drug safety 2002 vol.25, No.6, pp.381-392, 2002)
- [16] S.D. Silvey: *Statistical inference* (Chapmann and Hall, 1975)
- [17] Francesca Ferdinandi: *Sistemi di notifica di reazioni avverse ai farmaci: algoritmi e proprietà statistiche* (Tesi di laurea, anno accademico 2001-2002)
- [18] Paolo Baldi: *Calcolo delle probabilità e statistica* (McGrow Hill, 1998)