

VALUTAZIONE DELL' IMPUTABILITÀ DELLE REAZIONI AVVERSE DA PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE E FARMACI

CARMELA SANTUCCIO

11 MAGGIO 2015



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarità di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				

Carmela Santuccio, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Monitoraggio delle sospette reazioni avverse

- SEGNALAZIONI SPONTANEE DI **SOSPETTE** REAZIONI AVVERSE
- SEGNALI
- IDENTIFICAZIONE/QUANTIFICAZIONE DEI RISCHI (STUDI)
- MINIMIZZAZIONE DEI RISCHI



Fasi monitoraggio delle sospette reazioni avverse

1 fase: raccolta delle informazioni e valutazione del caso
l'evento osservato è stato effettivamente causato dal prodotto/farmaco?

2 fase: valutazione dei casi aggregati e di informazioni supplementari



Metodi per la valutazione del nesso di causalità

REVIEW ARTICLE

Drug Safety 2008, 31 (1): 21-37

0114-5916/08/0001-0021/\$48.00/0

© 2008 Acta Data Information BV. All rights reserved.

Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions A Systematic Review

Taofikat B. Agbabiaka,¹ Jelena Savović² and Edzard Ernst¹

1 Complementary Medicine, Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth, Exeter, UK

2 Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, UK

Tre principali categorie:

- 1) Opinioni di esperti, giudizio clinico o introspezione globale
- 2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata
- 3) Approcci probabilistici



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

1) Opinioni di esperti, giudizio clinico o introspezione globale

Giudizi basati sulla conoscenza e l'esperienza

Differenti fattori valutati e differenti categorie



1) Opinioni di esperti, giudizio clinico o introspezione globale

Esempio svedese MPA(7 fattori e 4 categorie: probabile, possibile, non valutabile, improbabile)

- (i) the temporal sequence,
- (ii) previous information on the drug,
- (iii) dose relationship,
- (iv) response pattern to drug,
- (v) rechallenge,
- (vi) alternative aetiological candidates
- (vii) concomitant drugs.



WHO-UMC Causality Categories

<http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>

ESEMPIO WHO

aspetti

clinico-farmacologici del
caso e qualità
dell'informazione

6 categorie

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake• Cannot be explained by disease or other drugs• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)• Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake• Unlikely to be attributed to disease or other drugs• Response to withdrawal clinically reasonable• Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake• Could also be explained by disease or other drugs• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)• Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none">• Event or laboratory test abnormality• More data for proper assessment needed, or• Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none">• Report suggesting an adverse reaction• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory• Data cannot be supplemented or verified



1) Opinioni di esperti, giudizio clinico o introspezione globale

Limiti:

- Soggettività
- Imprecisione
- Disaccordo tra gli esperti
- Difficile riproducibilità
- Problema di validità



2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata

Diagrammi di flusso con domande che operativamente forniscono le indicazioni per arrivare ad un livello di imputabilità

Elementi considerati:

1. *intervallo temporale,*
2. *presenza/assenza di cause alternative,*
3. *risposta alla sospensione (dechallenge),*
4. *risposta alla risomministrazione (rechallenge)*

Generalmente alle singole risposte corrispondono dei valori prefissati. Il punteggio cumulativo definisce una categoria di causalità, le principali categorie sono " Improbabile", "Possibile", "Probabile", "Certo"



2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata

Generalmente alle singole risposte corrispondono dei valori prefissati. Il punteggio cumulativo definisce una categoria di causalità, le principali categorie sono:

Improbabile

Possibile

Probabile

Certo



2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata

Limiti:

- A volte le risposte sono formulate in termini “si” o “no” e quindi sono poco flessibili in situazioni intermedie (ad esempio in presenza di dati parziali)
- A volte le risposte richiedono la conoscenza di concentrazioni ematiche di un farmaco, dato che potrebbe essere disponibile per le segnalazioni relative a pazienti ospedalizzati ma non per i casi provenienti da altre fonti



2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata

Limiti:

- Rispetto ai giudizi di esperti hanno un maggiore grado di consistenza e riproducibilità, ma nessun algoritmo/metodo è considerato come GOLD STANDARD per la presenza di difetti e mancanza di concordanza tra i diversi strumenti

Alcuni esempi:

Esempio a) Metodo di KARCH

- (1) Reazione avversa già nota
- (2) Intervallo temporale ragionevole
- (3) Scomparsa della reazione avversa in seguito a sospensione o a riduzione di dosaggio del farmaco
- (4) Nessuna possibile spiegazione alternativa
- (5) Ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione, oppure dimostrazione di livelli tossici del farmaco o di anomalie metaboliche



Esempio a) Metodo di KARCH

Valutazione della relazione causale:

- Certa = tutti i criteri soddisfatti
- Probabile = soddisfatti i criteri (1), (2), (3) e (4)
- Possibile = soddisfatti i criteri (1), (2), (3)

- Improbabile/sconosciuta = mancanza di informazioni essenziali, o sequenza temporale atipica, o esistenza di altre cause più probabili

LIMITE: reazione nota



Esempio b) Algoritmo di NARANJO

		SI	NO	NON SO
1.	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0
2.	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3.	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4.	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5.	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6.	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7.	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8.	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9.	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10.	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0

INTERPRETAZIONE: <= 0 DUBBIA
 1-4 POSSIBILE
 5-8 PROBABILE
 >= 9 CERTA

--



Esempio c) METODO FRANCESE

Imputabilità intrinseca basata sulle informazioni del caso, punteggio derivante dalla combinazione di criteri cronologici e semiologici

Imputabilità estrinseca basata su dati pubblicati

Table 1. Chronological Imputation of the Algorithm of Begaud et al^{8,9}

Dechallenge	Rechallenge (R)						Challenge Incompatible
	Challenge Very Suggestive			Challenge Compatible			
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Suggestive: event regression seems linked to drug withdrawal	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Inconclusive: regression of the event seems spontaneous or induced by nonspecific treatment known to be effective or unknown evolution or too short follow-up or irreversible lesions (or drug not withdrawn)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Unsuggestive: no regression of reversible event (or complete regression without drug withdrawal)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Abbreviations: C0, incompatible chronology; C1, dubious chronology; C2, possible chronology; C3, suggestive chronology; R+, rechallenge positive; R-, rechallenge negative; R0, rechallenge not performed.



Esempio c) METODO FRANCESE

Table 2. Semiologic Imputation of the Algorithm of Begaud et al^{8,9}

Variable	Reliable and Specific Laboratory (L) Test					
	Suggestive of the Drug and/or Favoring Factor			Other Cases		
Alternative non-drug-related explanation	L+	L0	L-	L+	L0	L-
None after an appropriate search	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible or present	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Abbreviations: L+, test result positive; L-, test result negative; L0, test not performed; S1, dubious; S2, possible; S3, suggestive history.

8. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Therapie*. 1985;40:111-118.

9. Moore N, Biour M, Paux G, et al. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet*. 1985;2:1056-1058.

Table 3. Final Decision of the Algorithm of Begaud et al^{8,9}

Chronology (C)	Symptom (S) Score		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Abbreviations: I0, unlikely imputability; I1, dubious imputability; I2, possible imputability; I3, likely imputability; I4, very likely imputability.



3) APPROCCI PROBABILISTICI

Esprimono relazione tra la probabilità che un farmaco causi un evento prima o dopo l'acquisizione di determinanti aggiuntivi (relazione temporale, caratteristica paziente, dati clinici)

Sviluppati a partire dal Teorema di Bayes

Limiti:

1. Complessità
2. La probabilità a priori non è costante (es differenti popolazioni)
3. I dati necessari per determinare il quoziente di probabilità non sempre sono disponibili



Algoritmi e modelli su specifiche condizioni

Costruiti con Consensus Meeting sulla base di definizioni di malattia, quadri clinici e patologie, segni di gravità, etiologia e diagnosi, evidenze sul farmaco , gestione

Ad esempio:

Neutropenia

Trombocitopenia

Anemia aplastica

Anemia emolitica

Insufficienza renale acuta

Reazioni da fotosensibilizzazione

Danno epatico acuto

Algoritmi e modelli su specifiche condizioni esempio Trombocitopenia

*Adverse Drug Reactions:
A Practical Guide to
Diagnosis and
Management
Christian Bènichou*

**THROMBOCYTOPENIA
CHRONOLOGICAL CRITERIA**

		Very suggestive	Suggestive	Compatible	Inconclusive	Incompatible	
Time to onset of the reaction	Initial treatment		From start of drug administration ≤ 1 month	From start of drug administration > 1 month	From end of drug administration Occurrence within 30 days or Discovery after 30 days	With regard to start of drug administration Drug taken after the onset of the reaction	From end of drug administration Occurrence after 30 days
	Subsequent treatment with or without previous history in relation to the same drug	From start of drug administration ≤ 7 days	From start of drug administration 8-30 days				

		Very suggestive	Suggestive	Compatible	Inconclusive	Not suggestive
Course of the reaction	Without stopping the drug			Continuing decrease in platelet counts	No recovery of thrombocytopenia	
	After stopping the drug			Recovery within 3 weeks (with or without corticosteroids)	Recovery after 3 weeks (with or without corticosteroids)	Relapse of thrombocytopenia after 3 weeks



Algoritmi e modelli su specifiche condizioni

RUCAM – acute liver injury

*Adverse Drug Reactions:
A Practical Guide to Diagnosis
and Management
Christian Bènichou*

Punteggio globale

1-2 improbabile

3-5 possibile

6-8 probabile

>8 altamente probabile

New method for causality assessment: RUCAM 279

Criteria	Score
1. TIME TO ONSET OF THE REACTION	
Highly suggestive	+3
Suggestive	+2
Compatible	+1
Inconclusive	0
If incompatible, then case "unrelated"	
If information not available, then case "insufficiently documented"	
2. COURSE OF THE REACTION	
Highly suggestive	+3
Suggestive	+2
Compatible	+1
Against the role of the drug	-2
Inconclusive or not available	0
3. RISK FACTOR(S) FOR DRUG REACTION	
Presence	+1*
Absence	0
4. CONCOMITANT DRUG(S)	
Time to onset incompatible	0
Time to onset compatible but unknown reaction	-1
Time to onset compatible and known reaction	-2
Role proved in this case	-3
None or information not available	0
5. NON-DRUG-RELATED CAUSES	
Ruled out	+2
Possible or not investigated ^b	+1 to -2
Probable	-3
6. PREVIOUS INFORMATION ON THE DRUG	
Reaction unknown	0
Reaction published but unlabelled	+1
Reaction labelled in the product characteristics	+2
7. RESPONSE TO READMINISTRATION	
Positive	+3
Compatible	+1
Negative	-2
Not available or not interpretable	0
or PLASMA CONCENTRATION of the drug known to be toxic	+3
or VALIDATED LABORATORY TEST with high specificity, sensitivity and predictive values	
Positive	+3
Negative	-3
Not interpretable or not available	0

*one additional point for every validated risk factor
^bdepending on the nature of the reaction

Figure 1 Method for causality assessment of adverse drug reactions (RUCAM)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Es Valutazione

POSSIBILE
 NON CORRELATO
 IMPROBABILE
 NON CLASSIFICABILE

Allegato 2

SCHEDA DI VALUTAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI A PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE

SEZIONE A		
CODICE SCHEDA/ ANNO	PRODOTTO 1) integratori alimentari X 2) omeopatici 3) preparazioni galeniche a base di erbe e 4) altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di linnaca etc) BARRARE LA VOCE DI INTERESSE	COMPOSIZIONE A BASE DI: Acqua, sorbitolo, saccarosio, ferro solfato. Acidificante: acido citrico, E 513; alcol etilico. Aromi: essenza di limone, essenza di menta.
ETA'/SESSO 2 ANNI / F	ASSUNZIONE Dal 04/06/13 al 06/06/13	DATA INSORGENZA REAZIONE 06/06/13
REAZIONE/SEGNI/SINTOMI/DIAGNOSI MELENA ED EMATEMESI		ESITO RISOLUZIONE
SCHEDA VALUTABILE <input checked="" type="checkbox"/> SI (x consumo) <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DA RINVIARE PER INSUFFICIENZA DI INFORMAZIONI		

SEZIONE B

1. CORRELAZIONE TEMPORALE Si	<input checked="" type="checkbox"/> COMPATIBILE	<input type="checkbox"/> NON COMPATIBILE
2. a ESITO DECHALLENGE 2. b ESITO RECHALLENGE	<input checked="" type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> INVARIATO <input type="checkbox"/> PEGGIORATO <input type="checkbox"/> CONOSCIUTO <input type="checkbox"/> NON RIPORTATO <input type="checkbox"/> INVARIATO <input type="checkbox"/> PEGGIORATO <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTO	
3. ELEMENTI FARMACOLOGICI NOTI (compresa conoscenza della natura e della frequenza delle reazioni avverse)	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
4. PLAUSIBILITA' MEDICA E FARMACOLOGICA	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
5. CAUSE ALTERNATIVE	PRESENTI (SPECIFICARE) <input type="checkbox"/> PATOLOGIE: <input type="checkbox"/> TERAPIE <input type="checkbox"/> ALTRO	<input checked="" type="checkbox"/> ASSENTI
6. TEST PER LA PRESENZA DI ADULTERANTI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <i>specificare quale, esito e data</i>		

SEZIONE C

COMMENTO: Trattasi di un caso caratterizzato dall'insorgenza di ematemesi e melena in un bambino di 5 anni a seguito dell'assunzione per os dell'integratore alimentare *Egg in Sol* per un periodo di tre giorni. La sintomatologia si è risolta con la sospensione del prodotto. I prodotti contenenti ferro, in alcuni soggetti, possono dare reazioni a livello dell'apparato gastrointestinale, solitamente dose dipendenti. L'integratore, secondo quanto consigliato dalla ditta produttrice, andrebbe somministrato ai bambini in quantità pari a 3 gtt/Kg/die in *bicomministrazione*. Nel caso in esame sembra che siano state assunte 66 gocce al giorno in due somministrazioni e pertanto la dose, rispetto al peso del bambino che è di 22 Kg, è corretta. Nonostante ciò, data la correlazione temporale con l'insorgenza dei sintomi (ematemesi e melena) e la loro risoluzione a seguito della sospensione del prodotto, non ricorrendo (in base a quanto evincibile dalla scheda del segnalatore) *comorbilità* o notizie circa l'assunzione di altri prodotti potenzialmente capaci di provocare la suddetta reazione, si ritiene che quella segnalata sia una possibile reazione avversa da assunzione di *Egg in Sol*.
 Si segnala inoltre che il prodotto contiene una percentuale di Alcol e pertanto, indipendentemente dalla reazione in esame, sarebbe opportuno che i medici prescrittori valutassero l'opportunità di somministrazione di questi integratori ai bambini.

VALUTAZIONE FINALE: CERTO PROBABILE

Algoritmi e modelli su specifiche condizioni

Case 1

81-year-old woman was admitted to the hospital for severe asthenia, jaundice, pale faeces, dark urine, nausea, and vomiting. A toxic acute hepatitis was diagnosed.

ALT 2368 U/L, AST 1996 U/L, PT/INR 47%/1.51, total bilirubin 21.80 mg/dl and direct bilirubin 12.10 mg/dl

She had taken one tablet/day of the herbal product Epinerve[®] (SIFI, Catania, Italy), made from a dry aqueous extract from green tea containing 90% of EGCG, for one month. The herbal product had been prescribed by her ophthalmologist to treat glaucoma.



Algoritmi e modelli su specifiche condizioni

Case 1

The patient had also been taking simvastatin 20 mg one tablet/day; butizide + kalium canrenoate, one tablet on alternate days, for several years; travoprost eye drops, one drop/eye twice a day, for two years.

The herbal supplement was stopped and the patient's clinical condition improved. After three months of follow-up the patient completely recovered.

According to RUCAM, the liver injury can be classified as hepatocellular. RUCAM Score was 4, so the relationship can be defined as "possible".



Algoritmi e modelli su specifiche condizioni

Case 2

A 72-year-old woman was admitted to the hospital with symptoms of acute jaundice.

Laboratory tests: total bilirubin 18 mg/dl, AST and ALT higher than 700 U/L (Serologic and virologic markers for hepatic viruses were all negative. Blood samples were negative for antibodies against cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. Autoantibodies anti-nucleus, anti-mitochondrion, and anti-smooth muscle resulted negative. Values of α 1-antitrypsin and ceruloplasmin were in the normal range. The results from abdominal ecography and magnetic resonance imaging of biliary ways excluded an obstruction of the biliary tract.

A hepatic biopsy identified a cholestatic hepatitis and a granulomatous cholangitis.



Case 2

medical history no risk factors for hepatitis; it only revealed a weak hypertension that did not require pharmacological treatment. The woman referred that she had been taking two dietary supplements: Epinerve[®] and Luteinofita[®] for three months to treat glaucoma.

During hospitalization the patient was treated with ursodesossicholic acid 10mg/Kg and glutathione intravenously; the levels of liver enzymes progressively decreased and they were in the normal range at discharge. At the follow up, one year later the parameters were unchanged.

According to RUCAM, the liver injury can be classified as hepatocellular. RUCAM Score was 5, so the relationship can be defined as "possible".



CIOMS SCALE

1. Tempo di insorgenza dall'inizio dell'assunzione
2. Andamento ALT dopo interruzione del farmaco/erba
3. Fattori di rischio
4. Farmaci o erbe concomitanti
5. Cause diverse da farmaci/erbe
6. Informazioni sull'epatotossicità del farmaco/erba
7. Risposta ad una risomministrazione non intenzionale

Total score and resulting
causality grading: ≤ 0 :
Excluded; 1-2: Unlikely; 3-5:
Possible; 6-8: Probable; ≥ 9 :
Highly probable.

Causality assessment in hepatotoxicity by drugs and dietary supplements

Rolf Teschke, Alexander Schwarzenboeck & Karl-Heinz Hennermann

*Department of Internal Medicine II, Division of Gastroenterology and Hepatology, Klinikum Hanau,
Teaching Hospital of the Johann Wolfgang Goethe-University of Frankfurt/Main, Germany*

Correspondence

Rolf Teschke, MD, Klinikum Hanau,
Leimenstrasse 20, D-63450 Hanau,
Germany.

Tel: + 49 618 1296 4210

Fax: + 49 618 1296 4211

E-mail:

rolf_teschke@klinikum-stadt-hanau.de

Keywords

dietary supplements, drug-induced
hepatitis, drug toxicity, hepatotoxicity,
toxic hepatitis

Received

31 March 2008

Accepted

1 July 2008



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Commentary

Regulatory causality evaluation methods applied in kava hepatotoxicity:
Are they appropriate?

Rolf Teschke*, Albrecht Wolff

*Department of Internal Medicine II, Division of Gastroenterology and Hepatology, Klinikum Hanau, Teaching Hospital of the
Goethe-University of Frankfurt/Main, Germany*

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2011; 20: 567–582

Published online 29 March 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.2127

ORIGINAL REPORT

Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black
cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to
ascertain causality?

Rolf Teschke*, Wolfgang Schmidt-Taenzer and Albrecht Wolff

*Department of Internal Medicine II, Division of Gastroenterology and Hepatology, Klinikum Hanau, Teaching Hospital of the Goethe
University Frankfurt/Main, Hanau, Germany*

Altro aspetto da considerare: reazione o caso clinico ?

B.4.k.12.1	B.4.k.12.2.1	B.4.k.12.2.2	B.4.k.12.2.3
k(1) = DRUG A			
event1	reporter	global introspection	related
	company	algorithm	possibly related
	company	Bardi	0.76
event2	reporter	global introspection	not related
	company	algorithm	possibly related
	company	Bardi	0.48
event3	company	algorithm	unlikely related
	company	Bardi	0.22
k(2) = DRUG B			
event1	reporter	global introspection	not related
event2	reporter	global introspection	not related

NOTE FOR GUIDANCE ON DATA ELEMENTS FOR TRANSMISSION OF
INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS
(EMEA/CHMP/ICH/166783/2005)



Valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni spontanee nazionali

Valutazione Centri Regionali sui **casi gravi**

Algoritmo di Naranjo per i farmaci
OMS per vaccini

Necessità di uniformare l'interpretazione delle domande



LINEE GUIDA NELLA VALUTAZIONE DEL CAUSALITY ASSESSMENT
ATTRAVERSO L'ALGORITMO DI NARANJO (AIFA 05/07/2010)

LINEE GUIDA (AIFA 05/07/2010) VALUTAZIONE
DEL CAUSALITY ASSESSMENT ATTRAVERSO
L'ALGORITMO DI NARANJO



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Domanda 1. *Are there previous conclusive reports on this reaction?* (Si +1 No/Non so 0 punti) Se il senso della domanda appare chiaro, più difficile è definire esattamente cosa si intende per “conclusive reports”. Una reazione avversa viene considerata “nota” quando viene riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di un qualsiasi farmaco contenente lo stesso principio attivo. Per questo motivo la domanda 1 va intesa come “La reazione è presente nel RCP del farmaco?”



Domanda 2. *Did the adverse event appear after the suspect drug was administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti). La domanda va intesa come “Esiste una possibile correlazione temporale tra l’insorgenza della reazione e la somministrazione del farmaco sospetto?” Il tempo intercorso tra somministrazione e reazione deve essere plausibile per la reazione specifica, in caso contrario è possibile avere quindi una risposta negativa anche quando l’evento inizia dopo la somministrazione di un farmaco (ad esempio uno shock anafilattico che inizia quattro giorni dopo una somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto)



Domanda 3. *Did adverse event improve on drug discontinuation or on administration of specific antagonist?* (Si +1 No/Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al dechallenge e va tradotta con "La reazione avversa è migliorata dopo la sospensione del farmaco sospetto o dopo la somministrazione di un antagonista specifico?"

Domanda 4. *Did the adverse event reappear when the drug was re-administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al rechallenge e va tradotta con "La reazione è ricomparsa quando il farmaco è stato ri-somministrato?".



Domanda 5. *Are there any alternative causes (other than the drug) that could have caused the reaction on their own?* (Si -1 No +2 Non so 0 punti). La traduzione letterale riporta "Esistono cause alternative (al farmaco) che possano aver causato la reazione?" I problemi nella risposta dipendono dalla valutazione in caso di più farmaci sospetti e/o in presenza di farmaci concomitanti. La domanda va intesa in questo modo "Esistono cause alternative al/ai farmaco/i sospetti che possano aver causato la reazione avversa?". In accordo con questa traduzione la presenza di farmaci concomitanti che possano, essere stati causa della reazione, deve portare ad una risposta positiva alla domanda 5

Domanda 6. *Did the reaction reappear when a placebo was given?* (Si -1 No +1 Non so 0 punti) "La reazione è ricomparsa alla somministrazione di un placebo?" La domanda è inapplicabile nell'ambito della segnalazione spontanee



Domanda 7. *Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic? (Si +1 No 0 Non so 0 punti)*
"Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco sospetto nell'organismo?"

Domanda 8. *Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased? (Si +1 No 0 Non so 0 punti)* "La gravità della reazione è stata dose-dipendente?"

Domanda 9. *Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? (Si +1 No 0 Non so 0 punti)* "Il paziente aveva già presentato in passato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?"



Domanda 10. *Was the adverse event confirmed by any objective evidence?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “La reazione avversa è confermata da elementi oggettivi?” Il punto importante per poter formulare una risposta sta nella definizione di “elementi oggettivi”. In una scheda di segnalazione possono essere riportati segni, sintomi o diagnosi (in alcuni casi le diagnosi sono riportate con la descrizione dei sintomi osservati). In ogni caso per poter rispondere positivamente alla domanda devono essere riportati o segni, o dati di laboratorio (es valori di transaminasi in casi di epatite) e/o valori strumentali (es. indicazione del valore pressorio in caso di ipertensione) e/o indagini strumentali (es. risonanza magnetica o ecografia). Nei casi in cui viene riportato solo il sintomo senza altra indicazione la risposta è no/non so qualunque sia la fonte.



Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale

Per la valutazione del nesso di causalità delle reazioni avverse di prodotti di origine naturale è stato adottato un metodo della prima categoria

È stata definita una scheda di valutazione sulla base della linea guida OMS

WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, WHO Geneva, 2004.

La classificazione di causalità selezionata è quella del WHO



Imputabilità

la relazione di causalità è effettuata basandosi sui seguenti elementi:

- Associazione temporale plausibile tra somministrazione del prodotto/preparazione ed evento
- Esito di dechallenge e rechallenge
- Elementi farmacologici noti (compresa conoscenza della natura e della frequenza delle reazioni avverse)

Documento di riferimento: WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, WHO Geneva, 2004

<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s7148e/s7148e.pdf>



- Plausibilità medica e farmacologica (la sequenza dei sintomi, segni e test di laboratorio e conoscenze dei meccanismi di azione)
- Presenza di cause alternative o della loro esclusione
- Eventuali test per la presenza di adulteranti o contaminanti dei prodotti che possono essere causa di eventi avversi
- Uso inappropriato

Documento di riferimento: WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, WHO Geneva, 2004

<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s7148e/s7148e.pdf>



Allegato 2

SCHEDA DI VALUTAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI A PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE

SEZIONE A

CODICE SCHEDA ANNO	PRODOTTO 1) integratori alimentari 2) omeopatici 3) preparazioni galeniche a base di erbe 4) altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca ecc) BARRARE LA VOCE DI INTERESSE ASSUNZIONE DAL AL	COMPOSIZIONE A BASE DI specificare i componenti principali
ETA' / SESSO		DATA INSORGENZA REAZIONE
REAZIONE: SEGNI/SINTOMI/DIAGNOSI		ESITO
SCHEDA VALUTABILE <input type="checkbox"/> SI - <input type="checkbox"/> NO - <input type="checkbox"/> DA RINVIARE PER INSUFFICIENZA DI INFORMAZIONI		

SEZIONE B

1. CORRELAZIONE TEMPORALE	<input type="checkbox"/> COMPATIBILE	<input type="checkbox"/> NON COMPATIBILE
2 a. ESITO DE CHALLENGE	<input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO	<input type="checkbox"/> INVARIATO
2 b. ESITO RECHALLENGE	<input type="checkbox"/> NON RIPORTATO	<input type="checkbox"/> PEGGIORATO
3. ELEMENTI FARMACOLOGICI NOTI (compresa conoscenza della natura e della frequenza delle reazioni avverse)	<input type="checkbox"/> SI commenta	<input type="checkbox"/> NO
4. PLAUSIBILITA' MEDICA E FARMACOLOGICA	<input type="checkbox"/> SI commenta	<input type="checkbox"/> NO
5. CAUSE ALTERNATIVE	<input type="checkbox"/> PRESENTI (SPECIFICARE) <input type="checkbox"/> PATOLOGIE <input type="checkbox"/> TERAPIE <input type="checkbox"/> ALTRO	<input type="checkbox"/> ASSENTI
6. TEST PER LA PRESENZA DI ADULTERANTI <input type="checkbox"/> NO - <input type="checkbox"/> SI - specificare quale, esito e data		

SEZIONE C

COMMENTO	
VALUTAZIONE FINALE	<input type="checkbox"/> CERTO <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> NON-CORRELATO <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> IMPROBABILE <input type="checkbox"/> NON-CLASSIFICABILE
DATA VALUTAZIONE	ESPERTO VALUTATORE

Difficoltà aggiuntive nella valutazione del nesso di causalità dei prodotti di origine naturale

1. Identificazione delle sostanze (e modalità di preparazione)
2. Plausibilità medica e farmacologica (la sequenza dei sintomi, segni e test di laboratorio e conoscenze dei meccanismi di azione)
3. Eventuali test per la presenza di adulteranti o contaminanti dei prodotti che possono essere causa di eventi avversi



Difficoltà aggiuntive nella valutazione del nesso di causalità dei prodotti di origine naturale

4) Necessità di un approccio multidisciplinare:

Comitato scientifico, composto da esperti in farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia, omeopatia.

Comitato di coordinamento, composto da esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS; AIFA, Ministero della Salute).



Il causality assessment è una attività, di non semplice effettuazione, con diversi limiti e difetti.

<http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>

Table 1. Advances and limitations of standardised case causality assessment

What causality assessment can do	What causality assessment cannot do
Decrease disagreement between assessors	Give accurate quantitative measurement of relationship likelihood
Classify relationship likelihood	Distinguish valid from invalid cases
Mark individual case reports	Prove the connection between drug and event
Improvement of scientific evaluation; educational	Quantify the contribution of a drug to the development of an adverse event
	Change uncertainty into certainty



Pur se con limiti e criticità il CA rappresenta il primo step per la valutazione del singolo caso specialmente quando, come nel caso dell'uso di prodotti naturali, le conoscenze e le evidenze disponibili possono essere limitate.



GRAZIE DELL' ATTENZIONE

CONTATTI

Tel 06 59784365

E-mail: c.santuccio@aifa.gov.it

[www. Agenziafarmaco.it](http://www.Agenziafarmaco.it)