

藥品嚴重不良反應通報辦法 法規闡釋（藥商場）

報告單位：食品藥物管理署
113.8.29



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

報告大綱

01

藥品安全相關法規架構

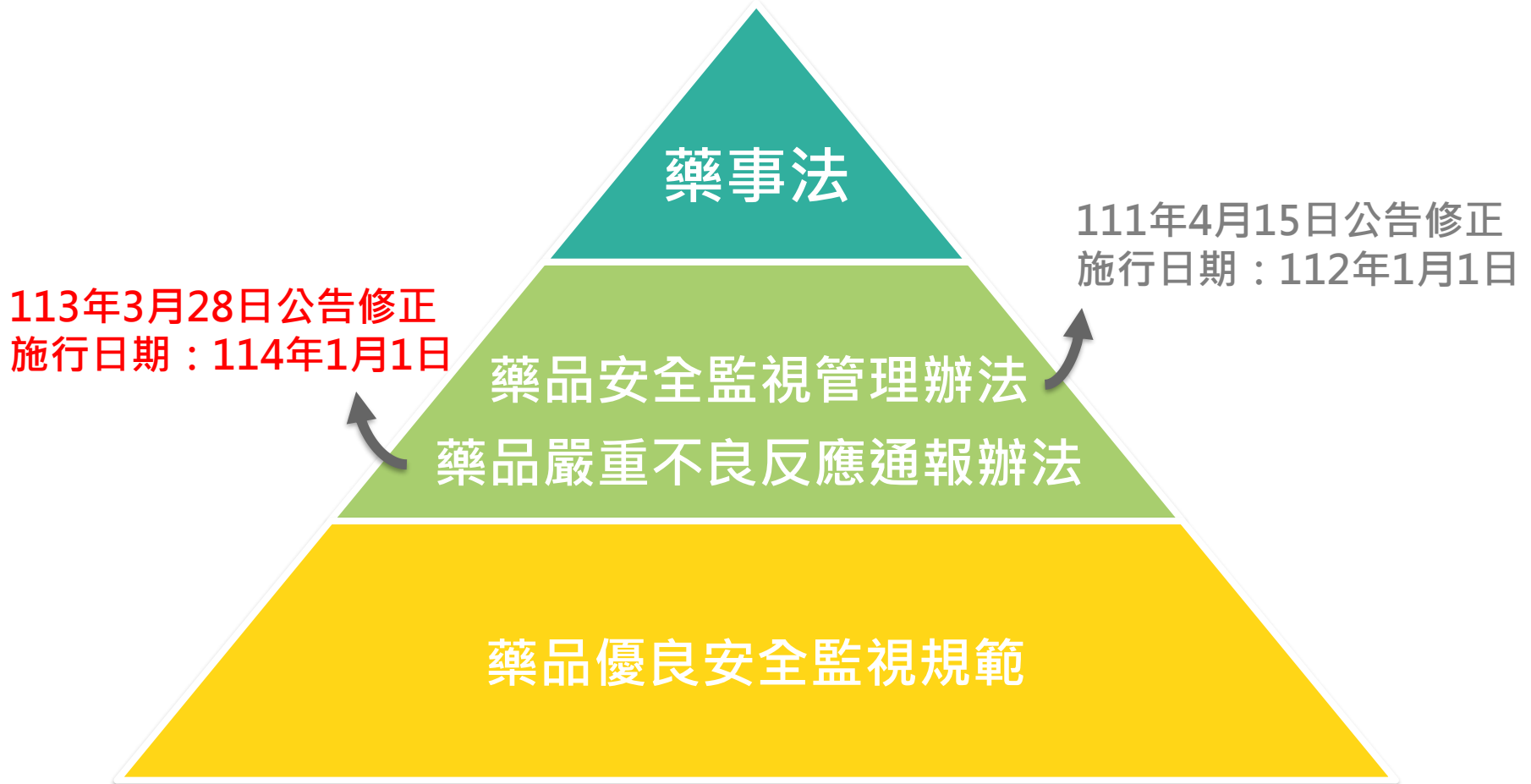
02

藥品嚴重不良反應通報辦法

03

通報系統基礎操作說明

藥品安全相關法規架構



報告大綱

01

藥品安全相關法規架構

02

藥品嚴重不良反應通報辦法

03

通報系統基礎操作說明

藥品嚴重不良反應通報辦法修正重點

- 全面改為線上通報，並得使用符合ICH電子傳輸標準化格式進行通報。
- 主管機關得視通報內容完足性，要求通報者限期補正。
- 新增醫療機構及藥局得知非死危之嚴重不良反應通報時限規定。

通報方式及
補正資料規定

通報內容及
資料保存相關規定

醫療機構
及藥局之
通報時限

得知嚴重
不良反應
後續作為

- 新增通報應包含之項目內容，及相關文件資料保存期限之規定。

- 新增藥商得知嚴重不良反應時，應主動調查及評估通報資料及後續通報等作為。



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

§2藥品嚴重不良反應定義



參酌國際規範「醫學上重要的事件」之定義，即該不良反應雖未立即導致病人發生其他嚴重不良反應之情事，然可能造成病人持續性、不可逆或永久之嚴重傷害、失能。

§3 §4藥品嚴重不良反應通報方式及資料補正



§5藥品嚴重不良反應通報內容

衛生福利部 藥品不良反應通報表

郵寄地址:100 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓

傳真: (02)2358-4100

通報網址: <http://adr.fda.gov.tw>

電子郵件: adr@tdrf.org.tw

個案編號 (由通報中心填寫):

- 綠底為必填欄位
- 請勿於通報案件之描述中填入病人身分證字號、地址、電話等得以直接或間接識別該病人之資料。

通報者資料	通報者姓名			
	電話			
	通報人員身份	☐ 醫師 ☐ 藥師 ☐ 其他醫療人員 ☐ 廠商 ☐ 民眾 ☐ 其他		
	服務機構名稱			
	服務機構地址			
通知藥品不良反應日期	年	月	日	
	☐ 醫師 ☐ 藥師 ☐ 其他醫療人員 ☐ 廠商 ☐ 民眾 ☐ 其他			
	☐ 文獻、文獻名稱:			

※註:若通報人員身份為民眾,則無須填寫服務機構名稱;服務機構地址請改為填寫聯絡地址。

病人資料	識別代號:	原通報單位識別代號:		
	性別	☐ 男 ☐ 女	體重	(公斤) 身高 (公分)
	出生日期(或年齡)	年 月 日(或 歲)		

不良反應相關資料	不良反應發生日期	(請填寫年月日,如無請填寫未知)
	不良反應嚴重性	☐ 死亡、日期: 年 月 日,死亡原因: _____ ☐ 危及生命 ☐ 造成永久性殘疾 ☐ 胎兒先天性畸形 ☐ 導致病人住院或延長病人住院時間 ☐ 其他具重要臨床意義之情況 ☐ 非嚴重
	通報案件之描述	(請依案件發生前後順序填寫,應包括使用藥物治療之疾病/症狀、用藥後發生不良反應之時間及部位、症狀、嚴重程度及處置。)
	相關檢查及檢驗數據	(請附日期、單位和檢驗參考值(reference value))

其他相關資訊	(例如:診斷、過敏、懷孕、吸菸、喝酒、習慣、其他疾病、肝/腎功能不全...等)
不良反應後續結果	☐ 已恢復/已解決 ☐ 恢復中/解決中 ☐ 尚未恢復/尚未解決/不良反應持續中 ☐ 已恢復/解決但有後遺症 ☐ 死亡 ☐ 未知

1.	☐ 可疑藥品 ☐ 交互作用藥品 ☐ 併用產品 (西藥、中藥、健康食品)							
	許可證字號	含量/劑型	給藥途徑	劑量/頻率	起始日期	用藥原因	廠牌/批號	效期
	藥品名稱							
	處置情形	☐ 停藥 ☐ 降低劑量 ☐ 增加劑量 ☐ 未改變劑量 ☐ 未知 ☐ 不適用 (當病人在尚未改變可疑藥品前已死亡或療程在發生不良反應前已完成)						
	再投藥是否出現同樣反應	☐ 有再投予且不良反應再發生 ☐ 有再投予但不良反應未發生 ☐ 有再投予但結果未知 ☐ 沒有再投予/未知						

通報者資料

通報人姓名、聯絡方式及其服務單位之名稱、地址
嚴重不良反應得知日期
得知嚴重不良反應資訊來源

病人資料

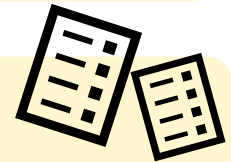
病人識別代號、性別,及年齡或出生日期

不良反應資料

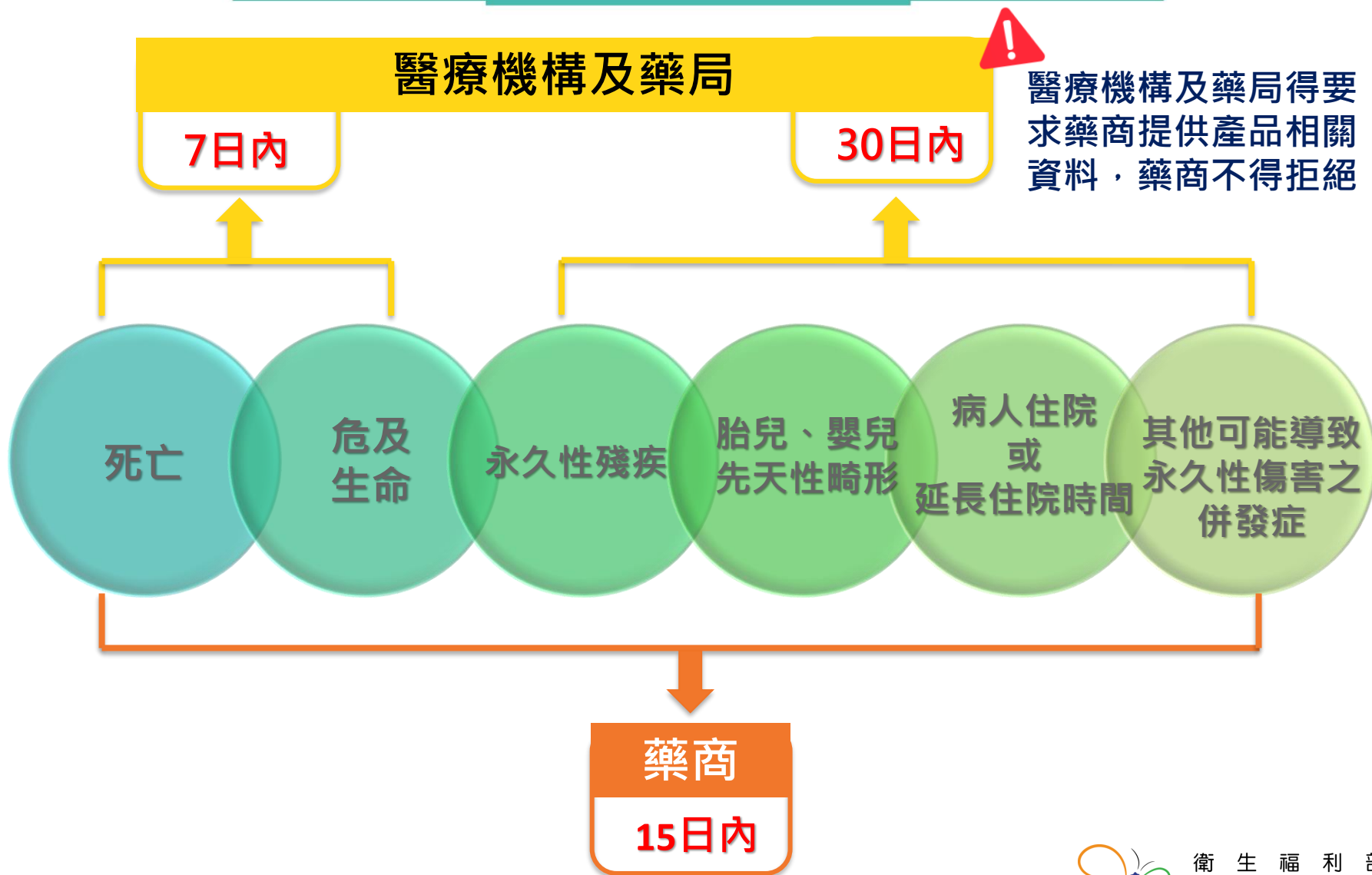
嚴重不良反應發生日期
嚴重不良反應之類別、症狀及相關描述

用藥資料

病人用藥資訊



§6 §7藥品嚴重不良反應通報時限



§8 藥商接獲嚴重不良反應轉知之後續作為



通報

- 醫療機構及藥局至指定之網路系統通報嚴重不良反應
- 選擇是否轉知包含/不包含原始通報者資訊

轉知

- 中央衛生主管機關（通報系統）將相關資料轉知藥商
- 案件內容可能包含/不包含原始通報者資訊

後續作為

- 通報資料會以e-mail方式轉知予藥商，案件內容以ADR form PDF夾帶於信件中，請務必將全國藥物不良反應通報系統信箱adr-service@fda.gov.tw 設定為收件白名單
- 目前系統僅會轉知死危案件，惟於**本辦法正式施行**後，系統將會**轉知所有**來自醫療機構及藥局通報之嚴重不良反應予藥商

相關規定

§8 藥商接獲嚴重不良反應轉知之後續作為



通報

- 醫療機構及藥局至指定之網路系統通報嚴重不良反應
- 選擇是否轉知包含/不包含原始通報者資訊

轉知

- 中央衛生主管機關（通報系統）將相關資料轉知藥商
- 案件內容可能包含/不包含原始通報者資訊

後續作為

- 藥商接獲轉知後，進行通報案件之調查及評估相關作業
- 若有新增、更新或補充通報資料，應再行通報至通報系統
- 通報方式及通報時限等，準用第三條及第七條規定

相關規定

- 通報格式：逐案逐項填具/批次上傳符合ICH電子傳輸標準化格式之檔案
- 通報期限：得知通報事由之日起十五日內完成
- 資料補正：主管機關得視通報內容之明瞭或完足性，令通報者限期補正

§9 藥商得知嚴重不良反應之後續作為



涉及藥品安全性情形

1. 發現未預期或超出預期發生頻率之嚴重藥品不良反應
 - ① TNF-Alpha Blockers成分藥品於我國具有較高TB或 B/C型肝炎再活化之風險(超出預期發生頻率)
 - ② COVID-19 疫苗上市後才發現可能具有血栓併血小板低下(發現未預期)
2. 有評估新增或變更禁忌、使用限制之必要
含mycophenolate成分藥品可能具有胚胎毒性(embryofetal toxicity)→禁止使用於未使用高度有效避孕方法的育齡女性、懷孕女性及哺乳女性

§10藥品嚴重不良反應相關資料之保存

嚴重不良反應相關文件、資料

醫療機構、藥局

保存至少五年

藥商

保存至藥品製造或輸入許可期間
屆滿後五年

中央衛生主管機關得要求醫療機構、藥局及藥商提供前項文件、資料，其不得規避、妨礙或拒絕。



個資保護及其他規定

§11

醫療機構、藥局及藥商，依本辦法蒐集、處理或利用個人資料，應依**個人資料保護法及其相關法規**規定辦理。

§12

本辦法通報之受理、要求補正或提供通報相關文件、資料事項，中央衛生主管機關**得委任或委託**相關機關（構）、法人或團體辦理。

§13

本辦法自中華民國**一百十四年一月一日**施行。

報告大綱

01

藥品安全相關法規架構

02

嚴重藥物不良反應通報辦法

03

通報系統基礎操作說明

系統帳號註冊方式

請使用原系統
帳號進行註冊

1

單位管理者（擇一方式申請）

- ✓ 自然人憑證作身分認證 + 工商憑證作單位驗證
- ✓ 自然人憑證作身分認證 + 上傳藥商執照及帳號申請公文→本署審核確認

2

一般使用者

以自然人憑證作身分認證 + 單位管理者帳號確認

3

一般民眾

僅需以自然人憑證作身分認證即可註冊帳號

系統帳號註冊操作流程



單位管理者

✓ 自然人憑證作身分認證 + 工商憑證作單位驗證

填入帳號註冊
之個人資料

1. 帳號
2. 顯示名稱
3. 電子郵件
4. 姓名
5. 連絡電話

第一階段驗證
(自然人憑證)

由第三方「**我的e政府**」進行驗證，驗證成功或失敗會顯示於系統上

填入帳號屬性
相關資料

1. 人員**屬性 (廠商)**
2. 申請單位名稱，
可以關鍵字/統編
搜尋帶入
3. 申請帳號類別，
選擇**管理專用之
帳號**

第二階段驗證
(工商憑證)

選擇送件憑證類型
後進行驗證，驗證
成功系統將**自動帶
入公司統編及單位
地址資訊**

系統帳號註冊操作流程



單位管理者

- ✓ 自然人憑證作身分認證 + 上傳藥商執照及帳號申請公文
→ 本署審核確認

填入帳號註冊
之個人資訊

自然人憑證
驗證

填入帳號屬性
相關資料

勾選【免電
子憑證送件】

1. 帳號
2. 顯示名稱
3. 電子郵件
4. 姓名
5. 連絡電話

由第三方「我的e政
府」進行驗證，驗證
成功或失敗會顯示於
系統上

上傳藥商執照及帳
號申請公文之掃描
檔，公文應有公司
大小章，惟無須正
式行文至本署

帳號

以此帳號註冊方式，
需待本署系統管理
者審核確認後，才
能完成註冊並啟用



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

系統帳號註冊操作流程

2

一般使用者

以自然人憑證作身分認證 + 單位管理者帳號確認

填入帳號註冊
之個人資訊

自然人憑證
驗證

填入帳號屬
性相關資料

1. 帳號
2. 顯示名稱
3. 電子郵件
4. 姓名
5. 連絡電話

由第三方「我的e政府」進行驗證，驗證成功或失敗會顯示於系統上

1. 人員屬性(廠商)
2. 申請單位名稱，可以關鍵字/統編搜尋帶入
3. 申請帳號類別，選擇一般使用帳號

一般使用者帳號註冊，公司需有已啟動之管理者專用帳號，且經其確認後，才能完成註冊並啟用



系統登入之注意事項

登入

+ 註冊新帳號

- 所有舊有已申請之帳號，需重新註冊新憑證帳號
- 申請新帳號時之帳號名需與原舊帳號名相同

登入帳號 •

User ID

🔑 自然人憑證驗證

👤

所有使用者於每次登入時，皆須使用自然人憑證進行身分認證

- 驗證需外接讀卡機
- 驗證會跳至第三方“我的e政府”進行憑證驗證
- 未安裝HiCOS元件，請安裝或更新HiCOS元件

技術問題:info@digigenomics.com

客服專線:(02)85026650

支援瀏覽器:

系統帳號功能權限



單位帳號組數規定

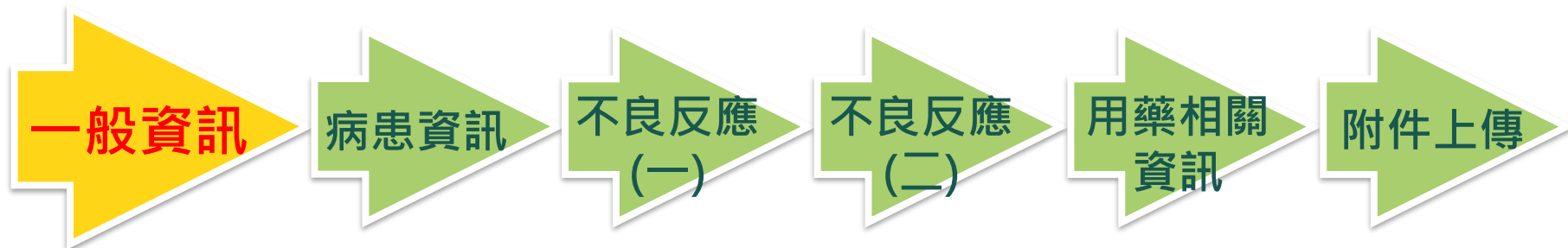
1組管理者帳號 + **∞組**一般使用者帳號



管理者帳號功能權限

1. **帳號管理** → 執行單位內一般使用者帳號啟用或停用，及轉移單位管理者之權限
2. **案件管理** → 查看、編輯及通報單位內所有使用者資料夾中的案件
3. **資訊窗口** → 管理者帳號之e-mail為主管機關連繫單位之管道，如藥品嚴重不良反應副知窗口或緊急聯絡使用之用途

案件通報注意事項-個案通報



發生日期

初始獲知日期

最新資訊接獲日期

獲知來源

國內/外案件

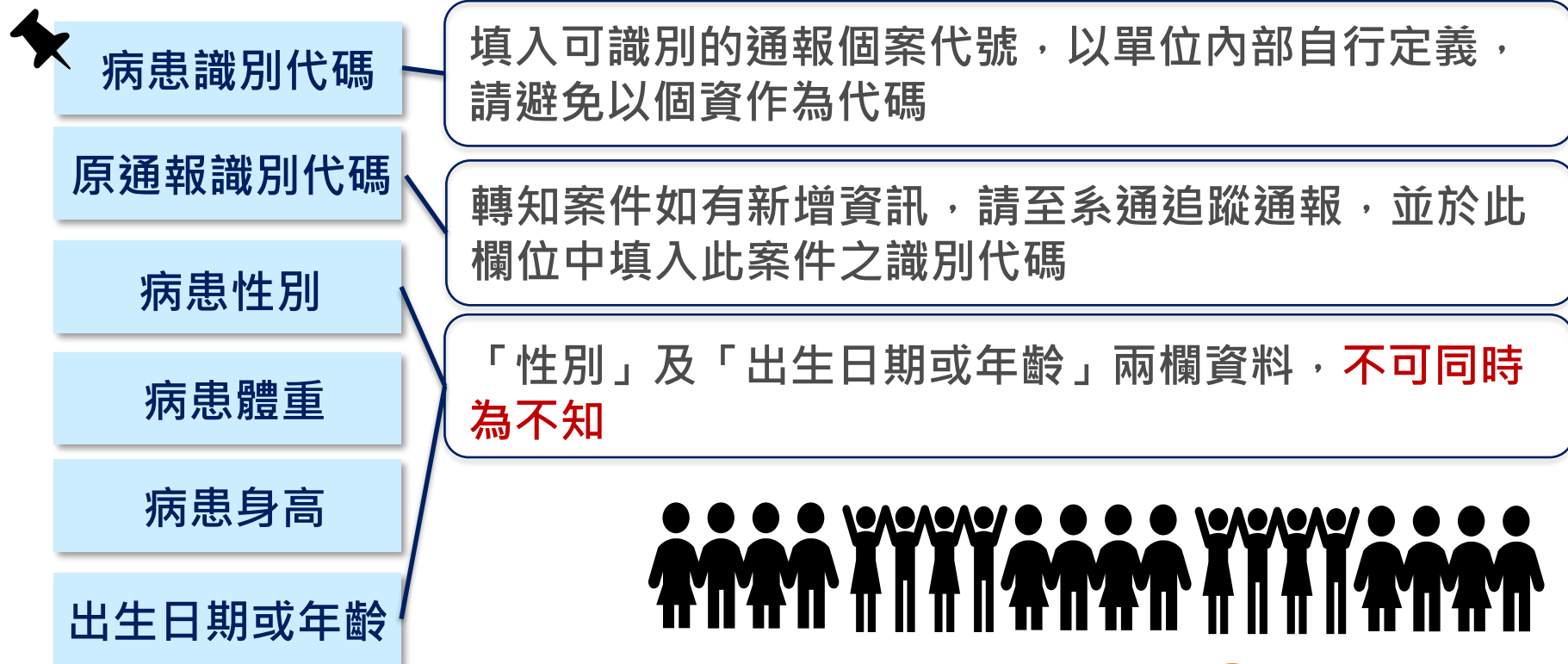
文獻通報

- 對應E2B R3 C.1.4欄位 (Date Report Was First Received from Source)
- **初次通報**需填寫，且會自動帶入「最新資訊接獲日期」
- 如為**追蹤通報**，則自動帶入初始獲知日期 (不可更動)

- 對應E2B R3 C.1.5欄位 (Date of Most Recent Information for This Report)
- **初次通報**系統會自動帶入，如為**追蹤通報**，則需依實際情形更新日期，且日期不得早於「初始獲知日期」

若通報案件來自於文獻，請勾選此欄位並附上文獻citation

案件通報注意事項-個案通報



案件通報注意事項-個案通報



不良反應嚴重性

- **死亡**：當懷疑通報個案之死亡與藥品相關性具合理可能時
- **病人住院或延長病人住院時間**：急診處置或急診短暫留觀不屬住院

不良反應症狀

- 可新增多筆資料，但**單一欄位**中請填入**一項不良反應症狀**，限250個英文數字或120個中文字
- 盡量以精準之醫學詞彙通報不良反應症狀 (MedDRA為佳)，避免填寫過於詳細的描述

通報案件描述

- 請依時序完整描述發生不良反應前、當下、後相關過程，需至少填寫20個中文字敘述
- **勿在此欄位僅填寫詳見附件**

不良事件結果

案件通報注意事項-個案通報



檢查及檢驗數據

檢查描述

- 請逐條列出助於評估案件之相關檢驗數據，並提供案件檢驗日期、項目、結果及單位等資訊
- 檢驗項目及結果無法條列時，請於「**檢查描述**」欄位填寫，限250個英文數字或120個中文字
- 如有相關檢驗報告或影像報告，可於「附件上傳」處上傳

其他相關資料

請填寫與藥品不良反應相關之**風險因子資料**，以助於案件評估作業，例如病史、過敏史、吸菸、酒精、懷孕狀態或旅遊史等

案件通報注意事項-個案通報



新增可疑藥品

新增併用藥品

新增交互作用藥品

- 盡量以輸入 **關鍵字搜尋許可證** 可鍵結許可證資料庫，帶入完整之藥證資料，包含系統會自動從藥證系統中帶入該選取藥品之許可證、商品名、成份、廠商名稱、劑型、含量等資料；若未知藥品許可證資訊，亦可各別填寫
- **可疑藥品**：請填入懷疑與不良反應相關之藥品，勿將用以治療或緩解不良反應之藥品列入可疑藥品通報
- **交互作用藥品**：懷疑不良反應與藥品交互作用相關，則具交互作用之所有藥品都須視為懷疑藥品，並勾選「交互作用藥品」
- **併用藥品**：請填入藥品不良反應發生前兩個月內所使用之產品，包含西藥、中藥及健康食品；無須排除長期使用或主觀判定「與本案不良反應無關」之產品

案件通報注意事項-個案通報



新增病例資料

新增文獻資料

- 可選擇上傳PDF、excel、word等形式檔案，且單一上傳檔案總大小**不得大於10MB**
- 可上傳通報說明中無法呈現之補充資料，如複雜檢驗數據或檢驗報告等，並請記得將個資移除
- 若為文獻通報請於此欄位上傳文獻本文

追蹤通報

- ◆ 時機：已通報過之案件有新增資訊時
- ◆ 方式：至「非暫存」區找尋該件通報，並點選「追蹤通報」
- ◆ 注意事項：
 1. 系統會自動帶入前一版通報之案件內容資訊
 2. 初始獲知日期自動帶入第一版次通報時所填日期，不可更動
 3. 請於適當欄位填寫本次欲新增/修正之案件資訊，包含接獲本案最新資訊日期

案件通報注意事項-批次通報

案件上傳

1

上傳符合ICH E2B(R3)規定之批次xml檔，並於e-mail確認系統寄送上傳成功之確認信件

8/15起停止使用者上傳zip檔

追蹤案件狀態

2

系統排程讀取案件內容(等待→排隊→執行)
上傳檔案執行完畢，請於e-mail追蹤系統寄送收案確認信件(接收、部分錯誤、退件、未知)
批次管理頁面確認

3

案件除錯

批次檔案中有錯誤，請下載ack檔自行確認xml讀取狀況及錯誤資訊
需有可解讀xml系統或由相關資訊人員協助



通報系統操作指引

全國藥物不良反應通報系統

登入

註冊新帳號

所有舊有已申請之帳號，需重新申請新帳號時之帳號名需與原帳號一致

登入帳號

User ID

自然人憑證

醫事人員憑證驗證

最新消息

法令規章

相關連結

文件下載

全國藥物不良反應通報系統帳號申請暨登錄說明

- 全國藥物不良反應通報系統帳號申請暨登錄說明
- 登錄及上傳流程調整常見問答
- 藥品不良反應通報表填寫指引

疫苗不良事件通報表

臨床試驗通報表格填寫指引

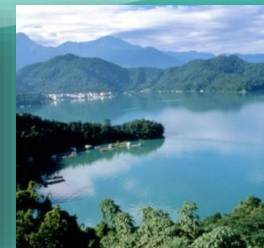
醫療機構初次通報模板說明

醫療機構批次通報模板

全國藥物不良反應通報系統通報之疫苗不良反應通報說明

系統設計及操作問題回報/洽詢窗口：

- 1) 系統商：info@digigenomics.com；(02)8502-6650
- 2) 食藥署：沈宏璋審查員 (02)2787-7472



感謝聆聽 敬請指教

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

藥品安全監視與訊號偵測

財團法人藥害救濟基金會/全國藥物不良反應通報中心

藥物安全組 梁薰尹 藥師

2024/8/29



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
Taiwan National ADR Reporting Center

聲明

- 財團法人藥害救濟基金會
 - 接受衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 委託辦理「全國藥物不良反應通報中心」業務及「113年度藥品安全監視體系精進計畫」。
- 以下內容，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。



Outline

Part 1

藥品安全監視概述

監視目的
重要元素

Part 2

藥品安全訊號偵測

資料來源
執行方法
策略擬定



1

藥品安全監視概述



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
Taiwan National ADR Reporting Center

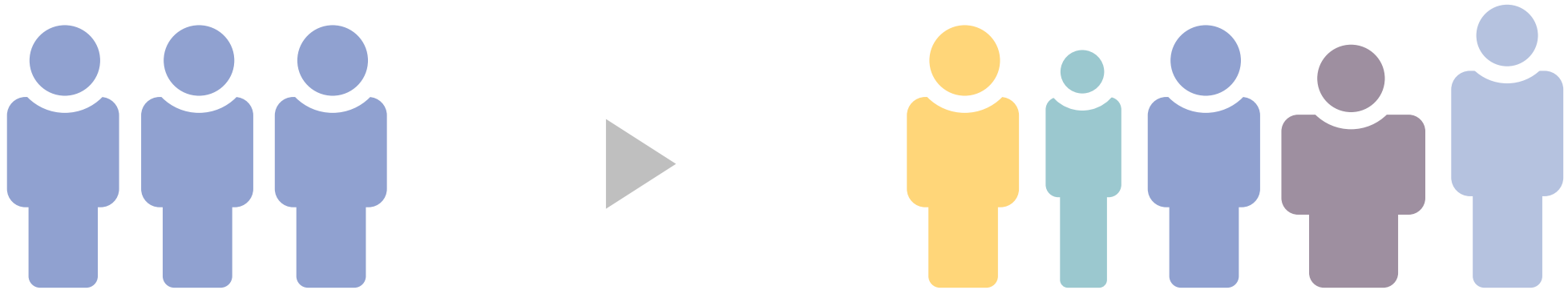
When did you first hear about pharmacovigilance?



“It is impossible to detect all safety concerns during pre-marketing clinical trials.”

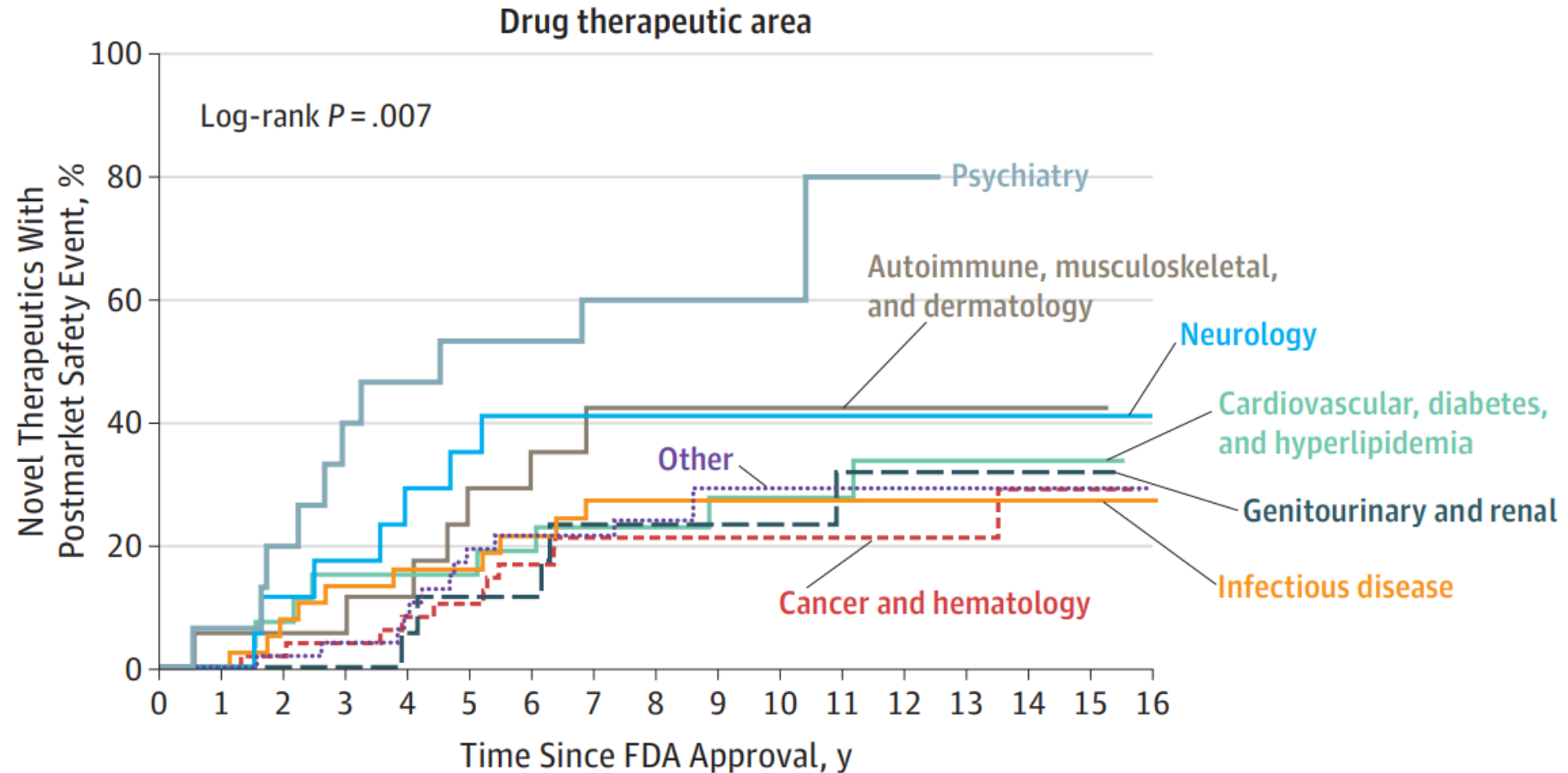
Why pharmacovigilance is needed

From trial to real world: differences between populations



population size, age, comorbidities, life-style...

Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US FDA Between 2001 and 2010



Definition of pharmacovigilance

Pharmacovigilance

the science and activities relating to the

detection, —● to identify **signals!**

assessment, —● previously unknown/insufficiently understood safety issues

understanding and prevention —● characterizing, quantifying the risk, and taking actions

of adverse effects

or any drug-related problem



Key processes in pharmacovigilance



2 藥品安全訊號偵測



財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心
Taiwan National ADR Reporting Center

Drug safety signals

“Information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory actions.”

(CIOMS Working Group VIII, 2010)



Types of signal

Clinical signal

noteworthy findings in individuals case reports

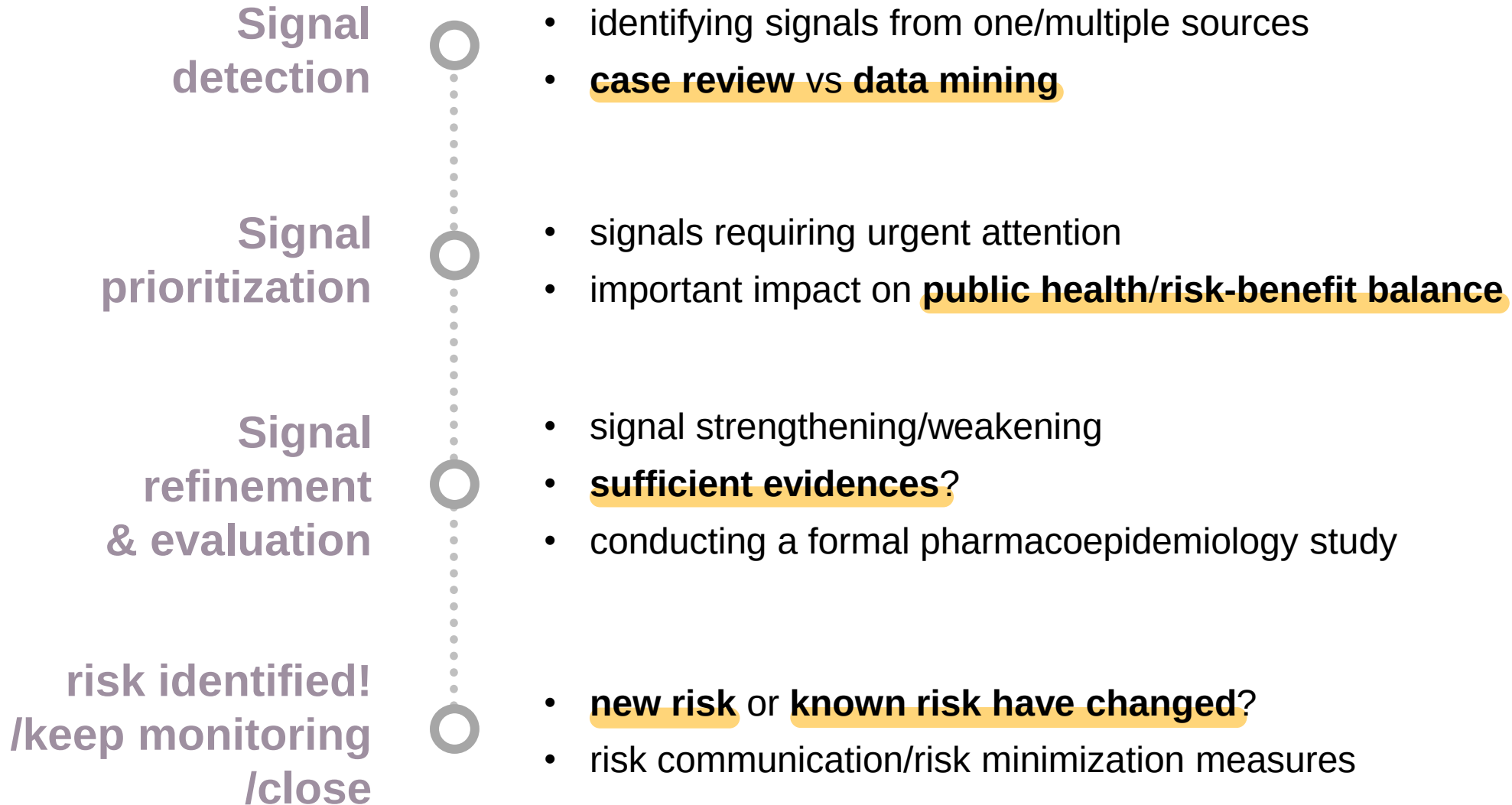
- Rapid onset
- Positive dechallenge/rechallenge
- Dose relationship
- Designated medical events (DME)
- ≥ 3 cases of rare ADR

Quantitative signal

group-level numerical differences in aggregate data

- Statistically significance ($p < 0.05$)
- Higher rate, consistent pattern of AE
- Differences between different f/u time
- “observe-to-expected” (O/E) ratio

Signal management process



Signal ≠ Risk!

Example 1



Example 2



Overview of signal detection methods

Data sources

- Individual case reports
- Databases

Traditional approaches

- Case or case series review
- Aggregate analysis

Statistical methods

- Frequentist
- Bayesian



Data sources for signal detection

Individual case reports

- Unsolicited sources:
 - spontaneous reports, literature
- Solicited sources
 - clinical trials, registries, patient support programs

Databases

- Spontaneous reporting system (SRS)
- Large linked administrative databases
- Electronic medical records (EMR)



Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

What is MedDRA?

A clinically-validated
international
medical terminology

Purposes

Standardization

Supports data entry,
retrieval, and analysis

Benefits

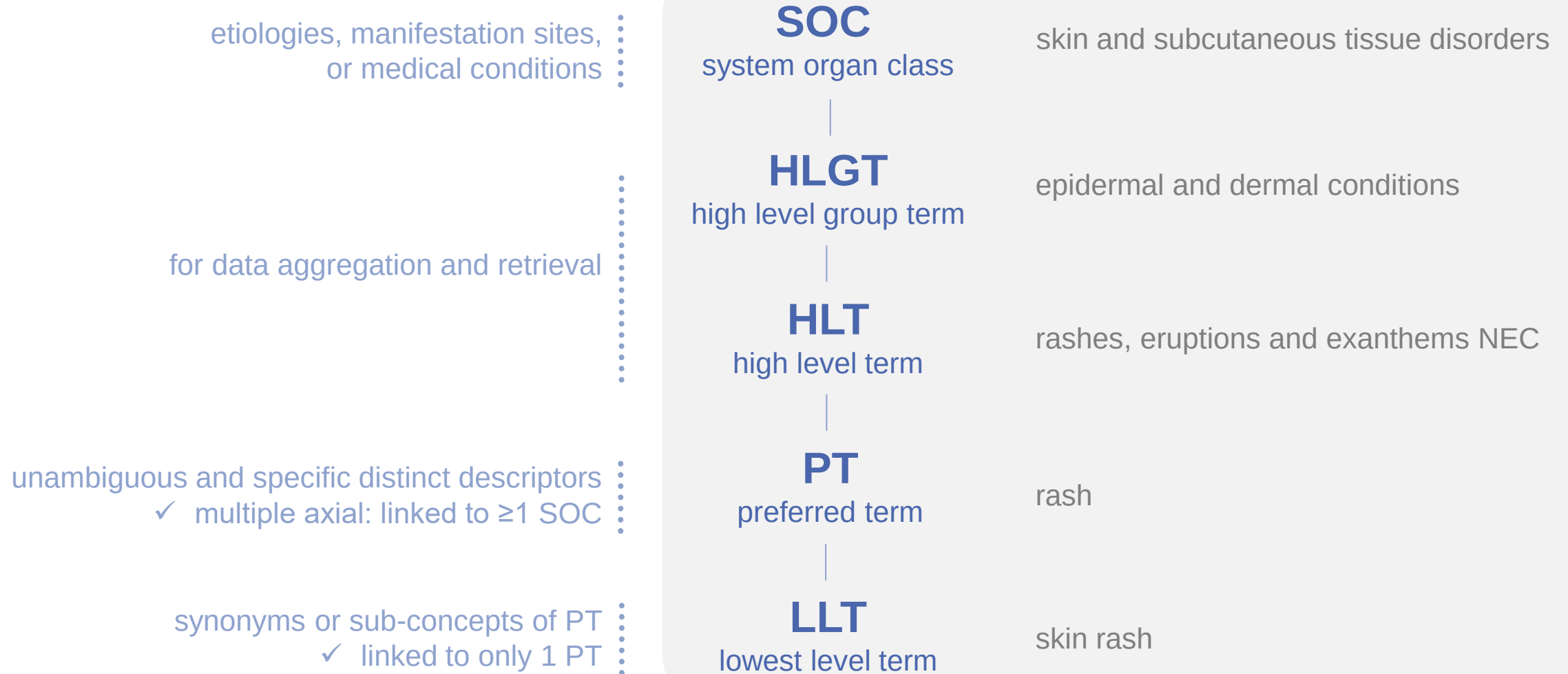
Reduce ambiguity and
misinterpretation due to
multiple terminologies

皮疹、長疹子、紅疹、起疹...

呼吸困難、呼吸喘、呼吸不順...



MedDRA Structure - Hierarchy



MedDRA - General Principle

- Always Select a **Lowest Level Term**
- Select Only Current Lowest Level Terms
- Use of **Medical Judgment** in Term Selection
- Selecting More than One Term
- **Check the Hierarchy**
- Select Terms for All Reported Information, **Do Not Add Information**



Examples for term selection

Conditions	Examples
$Dx_{\text{definitive}} + S/S$ → $Dx_{\text{definitive}}$	Anaphylactic reaction, rash, dyspnea, hypotension, and laryngospasm → Anaphylactic reaction
$Dx_{\text{provisional}} + S/S$ → $Dx_{\text{provisional}} + S/S$	<i>Possible</i> myocardial infarction with chest pain, dyspnoea, diaphoresis → Myocardial infarction, Chest pain, Dyspnoea, Diaphoresis
$Dx_{\text{lab}} + \text{lab data}$ → Dx_{lab}	Elevated potassium, K 7.0 mmol/L, and hyperkalaemia → Hyperkalaemia
Conflicting/Ambiguous/Vague Information	Hyperkalemia with a serum potassium of 1.6 mEq/L → Serum potassium abnormal
Exposures during Pregnancy and Breast Feeding	Pregnant patient receiving drug X experienced a pruritic rash → Maternal exposure during pregnancy, Pruritic rash

Signal detection - traditional approaches (1)

- **Case and case series review**: searching for “**index case**” or “**striking case**”

Focus areas

- Serious, unlabeled adverse events
- DME

What to review

- Chronologic data (e.g., plausible temporal sequence, dechallenge, rechallenge)
- Alternative etiologies (concomitant medications, baseline/co-morbid conditions, risk factors)
- Precedents (e.g., products with similar structures and established causal relationships)
- Biological or pharmacological plausibility
- Information quality

Signal detection - traditional approaches (2)

- Features suggesting a strong suspicion about possible drug-event associations:

**expected
onset time**

**absence of
related symptoms
prior to exposure**

**'high quality'
positive
de/rechallenge**

**supportive
evidence**

**absence of
alternative
explanation**

- established
pharmacological/
toxicological effects,
class effects
- preclinical/
clinical trials,
pharmEpi studies



Signal detection - traditional approaches (3)

- **Aggregate analysis**: line listing or cumulative overview tables

Absolute number

.....

number of specific AE reports

Proportion

.....

1.
$$\frac{\text{number of specific AE reports}}{\text{total number reports for the drug}}$$
2.
$$\frac{\text{number of specific AE reports}}{\text{estimated exposure to drug}}$$

Signal detection - traditional approaches (4)

- A **foundation** of signal detection activities
 - particularly important in the assessment of the rare events or DME
- Require **expert scientific/clinical judgement and experience**
- Even one well-documented ICRS with an unusual “striking” feature can interpreted as a signal
 - in most situation, a series of cases with similar reported features (clustering) are needed

General principle

- **3-5 case series**
- **High rate with high severity in a short time**



Signal detection – statistical methods (1)

- **Data mining**
 - Allow systematic and automated screening of large databases collecting spontaneous reports
- **Disproportionality**
 - A drug-event pair is reported more frequently than expected against the whole data set
- Not designed to replace the traditional approaches, but are considered for their potential as a **support tool** for analyzing large volumes of data.



Signal detection – statistical methods (2)

- **Frequentist:** performing repeatable experiment or sampling mechanism

Statistical measures

Probabilistic interpretation

Relative reporting (RR)

$$\frac{\Pr(AE|Drug)}{\Pr(AE)}$$

Proportional reporting ratio (PRR)

$$\frac{\Pr(AE|Drug)}{\Pr(AE|\sim Drug)}$$

Reporting odds ratio (ROR)

$$\frac{\Pr(AE|Drug)\Pr(\sim AE|\sim Drug)}{\Pr(\sim AE|Drug)\Pr(AE|\sim Drug)}$$



Signal detection – statistical methods (3)

- **Bayesian**: combining **prior distributions** with observed data to calculate **posterior distributions**
- Methods:
 - **Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)**
 - Information component (IC)
 - **Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS)**
 - Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM)



Signal detection – statistical methods (4)

- **Thresholds**: used to filter a statistic of disproportionate reporting (SDR)
- Choosing thresholds is a “**trade-off**”
 - too low (generating too many ‘false positive signals’) vs too high (missing ‘potential signals’)

Country	SRS database	Quantitative method	Criteria
EU	EudraVigilance	ROR	The lower bound of the 95% CI>1, n≥3 or 5*, IME
The U.S.	FAERS	MGPS	EB05>2
The U.S.	VAERS	PRR MGPS	PRR>2 with n>3 and $X^2 > 4$ EB05>2
WHO	Vigibase	BCPNN	IC025>0

*3 for active substances contained in medicinal products included in the additional monitoring list; 5 for others
IME, important medical events

Factors impacting disproportionality analysis performance

Biases inherent in SRS

under/stimulated reporting, data quality issue

Reference dataset

over-representation for a specific drug-event association, masking effect

Drug of interest

new vs established drugs

Event group definition

narrow vs broad, specific vs non-specific terms

mathematical properties

variability in findings



Limitations of statistical methods

- Underlying **assumptions**
 - Disproportionality
 - The extent of reporting is assumed to be the same
 - The reporting rate of the reactions or the overall pattern of reporting is assumed to be a valid reference
- **No ‘gold standard’**
- The absence of a SDR **does not exclude** the possibility of an association between a medicinal product and an adverse event
- **Statistical signal ≠ drug safety issue!**



How to develop a signal detection strategy

Selection of data types/sources

- company safety database: too small/too specialized

Attributes of the data

- data volume, quality...
 - small: expert clinical review + cross reference to CCSI/literature
 - large: add data mining

Attributes of drugs of interest

- time on market: case review or long-term observational studies

Attributes of patient population

- underlying conditions and risk factors
- reliable background rate for interpreting result

Frequency of analysis

- fast growing?
- type of AE: serious/not observed previously vs more common event

Signal prioritization

- All signals will be reviewed but some more expeditiously than others
 - signals suggest risks with an **important impact on patients' or public health** and/or on the **risk-benefit balance of the medicinal product**

Strength of
evidence

Previous
awareness

Impact

Analyzability

Media
attention

- Unlabeled, serious events
- known event with unexpected seriousness



Signal refinement & evaluation

- **Signal strengthening/weakening**
 - further evidence for or against a causal association, or a new aspect of a known association?

Summary descriptive analysis of a case series

demographic characteristics, clinical/lab manifestation, onset time, dose/route of administration, concomitant medications/co-morbid conditions, positive de/rechallenge...

Review all available sources

preclinical/clinical data, observational studies, information from other regulatory worldwide
→ background rate for the event, consistency, biologic effect?

Conduct a formal pharmacoepidemiologic study

hypothesis testing for risk characterization



Summary



- Signal detection is one of the core components among pharmacovigilance activities which drives the identification, assessment, and mitigation of potential risks to ensure a favorable risk-benefit balance
- Traditional methods are a foundation of signal detection activities using spontaneous report
 - rare events or designated medical events
- Disproportionality analysis is a valuable supplement to manual clinical review
 - no causality can be inferred from the finding alone
- A thorough understanding of the data sources and analytical approaches helps in formulating signal detection and evaluation strategies

References

- CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII (2010).
- US Food & Drug Administration. Guidance for industry good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment (2005).
- European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1)
- European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance (2016).
- European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2)



Thank You



全國藥物不良反應通報中心

Taiwan National ADR Reporting Center



財團法人藥害救濟基金會

Taiwan Drug Relief Foundation



專線：(02)2396-0100

.....

傳真：(02)2358-4100

.....

網址：www.tdrf.org.tw

.....

地址：10092台北市中正區愛國東路22號10樓

.....