

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2022年1月刊

P4 以患者为中心

患者直接报告在药物警戒中的价值有多大？

在过去的十年间，“以患者为中心”这一概念已渗透到各种与患者相关的活动中。这在临床研究中尤其如此，患者已经从被动招募的受试者转变为主动参与者。患者在药物安全性报告中的重要作用及影响力也正在逐渐显现。

P6 策略及先进技术的整合

智能安全性监测(3S)：一种经过证实的功能性LMIC药物警戒体系建立策略

智能安全性监测(Smart Safety Surveillance, 3S)是一种以药品为中心、基于原则的方法，用于构建中低收入国家的功能性药物警戒体系，并且已在多个药品和地区得到验证。

P10 策略及先进技术的整合

先进的分析工具可促进药物警戒风险管理体系的创新

人工智能(AI)提高了整个安全性连续体的工作效率。尽管AI的快速整合过程存在诸多问题，但人们的需求日益增加，同时也需要不断减少人工操作，这促成了相关事宜优先级的转变及AI的进一步应用，并会产生一系列积极影响。

P13 策略及先进技术的整合

疫苗安全性信号的监测：当前策略及未来方向

在COVID-19疫情期间，疫苗在全球传染病的预防中起到了前所未有的重要作用。安全性一直是疫苗开发的重点，但与所有医疗产品一样，疫苗也并非完全没有副作用的风险。为了确保整个疫苗生命周期的安全性，强大的上市后安全性监测体系、高效且科学合理的信号检测系统等因素均发挥着至关重要的作用。

导读



作为一个专业从事药物警戒 (PV) 20多年的我, 非常有幸做为DIA Global Forum中文版PV专期的编委。自从从事PV行业, 见证了全球药物警戒规范化的发展历程。刚开始, 欧美制药公司也经历过中国企业目前的现状。PV更被认为是不挣钱的成本部门, 是辅助部门。公司希望“多快好省”将产品推上市, 而过多的不良反应, 对卖药似乎没有什么好处。总之, 临床部门不希望看到自己的研究成果因为安全性问题而被停止, 市场部门更不希望上市药品因为产品的安全风险而销售受限制。2005年以来, 随着国际监管规范化和医药行业的发展, 公司才逐步改变对PV的观念。PV在新药研发中其实是保驾护航的作用, PV不再是找麻烦者, 药物警戒 (PV) 管理和安全评估已成为医药公司成功的关键之一, 在新药上市核准和避免药品安全风险等方面起到重要的作用。

医学研究终会给人类的公共健康带来利益。增加药品带给病人的利益和降低潜在的风险是新药研究以及上市后的首要目的。提高药物带给患者的益处并降低其带来的潜在风险是新药研究以及上市后的首要目的。考虑到保护受试者安全、福利和福祉是临床试验的基本原则, 为了尽量确保受试者和病患安全, 药监机构, 申办方, 研究者, 临床研究机构, 伦理委员会, 病人都在临床试验安全性过程中有重要的责任。

加入ICH和最近CFDA新政策后, 意味着尽快建立全生命周期药物警戒及风险管理体系是当务之急。我们的首要任务是结合几个层面建立临床试验和上市后安全风险管理体系, 具体包括: 临床前安全资料和评估, 伦理考量, 知情同意过程, 研究者手册等安全信息参考资料的建立, 风险管理下的临床试验方案中安全性相关要求的建立, 个例严重不良事件的管理、收集、分析与评估、报告及安全数据库, 药物安全信号检测、评估和沟通过程、研发阶段安全性更新报告/安全性年报告, 风险管理计划, “药品注册审评专家咨询委员会”制度, 药品上市后的承诺/研究等方面的规范化标准以及上市后信号监测和风险管理。所有这些, 都是为了在新药的临床研发过程中, 药物审评过程能最小化临床研究和药物带来的风险并最大化病患利益, 从而确保受试者和病患在临床研究中的最大获益。

2018年6月1日中国正式成为ICH (人用药物注册技术要求国际协调会) 管理成员国, 这意味着中国的药品监管体系已经真正融入国际社会认可的监管体系中了, 这是中国PV发展走向正规化的开始。

PV的发展首先是离不开法规到位, 其次是公司管理层的风险管理意识, 医生和病人的积极反馈。这样才能保证有效低风险的药服务于大众。当公司能把药物对病人的危害作为首要因素, 管理层直接负责、介入PV工作, PV的政策、法规与执行才能真正落地。从监管层面, 不仅是法规要到位, 更重要的是监管的实施, 定期的检查以及对不合规情况的整改与处罚。希望中国的PV事业尽快规范化, 国际化, 造福于人类。

李浩 博士
康龙化成 CMO
DIA Global Forum 中文版编委

序言 & 简介



亲爱的Global Forum读者，

作为一个药物警戒领域的专业爱好者、同时也作为过去15年来各种DIA项目的积极贡献者，能够担任Global Forum药物警戒专题内容的编辑，我感到非常荣幸！借此机会，我也要感谢Global Forum主编Alberto Grignolo博士以及DIA Scientific Communications高级数字文字编辑Chris Slawecki受邀参与这一重要主题的编写。

过去18个月左右的时间里，由于新冠疫情大流行，药物警戒这个通常只有在该学科工作的人才会使用的术语，现在几乎成为普遍用语！此前人们针对COVID治疗药物的安全性以及COVID疫苗的潜在获益风险展开了大量讨论，药物警戒也因此受到了前所未有的关注。对于药物警戒的相关从业人员而言，我们虽然都在疫情大流行的黑暗日子里经历了阴霾，但大家一直以来做出了非凡工作，并对其理解和认识达到了一个新的高度，这也让人们感到非常振奋并对未来充满了积极的向往。

然而，值得回顾的是，在新型冠状病毒来袭之前，药物警戒便已经成为了一个处在十字路口的领域。多年来，对几个全球药物警戒概念的评议，例如法规协调、流程自动化、合规性挑战、全球快速增长的国家药物警戒计划、英国退欧等地缘政治决策的影响、外包领域新商业模式的采用、新的药物安全性运营中心的兴起、前景广阔的技术革命等，都促进了药品安全性领域的显著发展，并在疫情期间得到了进一步研究和适当地利用。

在为本次Global Forum特别版筛选内容的过程中，我们牢记两个基本原则，即“创新精神”和“全球相关性”。这并不意味着既定药物的常规药物警戒活动不再显示关键信号，也不意味着药品安全性监测中效率欠佳的创新性评估措施不再重要。我们只是以读者为导向，努力在“新内容”与“实用性内容”之间取得恰到好处的平衡，无论这些读者在药物警戒领域参与度如何。

我们从多个国家/地区收集到了大量的积极响应，由此来看，我们非常肯定，无论您是否是药物警戒领域的从业者，本期Global Forum还有之后的发布内容都将是一场学习盛宴。

With thanks and regards,
Dr. J. Vijay Venkatraman
Special Section Editor

顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

编委

徐增军 杨 悦 姚 晨
王 莉 赵 燕 李 浩
谭 勇

总编辑

王彤焱

执行总编辑

彭燊平

编辑部主任

王心蕾

翻译&编辑

陈欣月

美术设计

杨 帆 龚 晏

目 录

- P1 卷首语: 导读
- P2 序言&简介
- 以患者为中心
- P4 患者直接报告在药物警戒中的价值有多大?
- 策略及先进技术的整合
- P6 智能安全性监测(3S): 一种经过证实的功能性LMIC药物警戒体系建立策略
- 策略及先进技术的整合
- P10 先进的分析工具可促进药物警戒风险管理体系的创新
- 策略及先进技术的整合
- P13 疫苗安全性信号的监测: 当前策略及未来方向
- 策略及先进技术的整合
- P15 利用现代技术延展药物警戒的六个关键考量因素

版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可, 任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者, 本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月, DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版, 面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊, 请保存此二维码并扫码填写申请表。



扫码订阅

联系人: 陈欣月
电话: 18516937629

患者直接报告在药物警戒中的价值有多大？

作者: Paola Kruger
作者单位: EUPATI
授权: 本文翻译已获作者授权

在过去的十年中，参与医疗保健的患者数量取得了令人瞩目的增长，“以患者为中心”这一概念已被不断引入到各种与患者相关的活动中。这在临床研究中尤其如此，患者已经从被动招募的受试者转变为主动参与者，这要归功于人们意识的转变——如果某一件事的目的在于让患者受益，那么必须让患者参与到这件事的整个过程。此外，为了开发真正能够改善患者生活质量的药物，需要像重视其他利益相关者的声音一样，重视并倾听患者的声音。患者在药物安全性报告中的重要作用及影响力正在逐渐显现。

为了收集临床试验中的患者观点，需要开发新的方法，对此，研究人员投入了大量的精力；因此，患者相关性结局是当今COA (Clinical Outcome Assessments, 临床结局评估) 中的一个组成部分，并在COA中起着与医学相关性结局同样重要的作用。更有趣的是，EMA、FDA和其他监管机构事实上也正在鼓励患者参与临床研究。FDA甚至发布了一系列关于如何让玩家参与研究的指导文件，这些文件正在塑造制药行业的思考方式，重新构思让玩家参与临床试验的方式和途径。

在这种不断发展的局势下，药物警戒尚未成为患者参与最佳的实验领域。一方面，药物警戒这个领域中，只有医疗保健专业人员才有能力处理不良事件和相关风险；另一方面，我们没有鼓励患者在这个问题上发挥更积极的作用。直到最近，药物警戒最重要的目标也一直都是严重副作用的检测和报告，由于目前高度发展的药物警戒体系能够保证患

者的安全性，并对任何预警都能作出快速响应，这一目标因而得到了很好地实现。

然而，随着越来越多的药物基于周期越来越短的临床试验获批，且纳入的患者数量较少，因此，药物获批之后，精准报告其不良事件和副作用也变得越来越必要。这一趋势是肯定的，并且显而易见。我们不妨考虑一下真实世界证据 (RWE) 在监管评估中的重要性：患者自述报告可描述患者对新药的使用体验，包括一些轻微不良事件，这在监管机构讨论并决定该新药的批准问题时可能会发挥更大的作用。

一项在英国开展的研究对患者自述报告对信号产生的影响进行了评估，结果表明，将患者报告与医疗保健专业人员的报告相结合，会产生47种新的严重药物不良反应 (ADR) 信号。然而，药物警戒中的患者直接报告不仅增加了相关信息数量 (即我们所收集的信息总量)，还提高了信息的



质量。

这是因为医生经常会低估某些副作用，并高估其他副作用对患者日常生活的重要性或相关性。这可能是因为医生的重点是治疗患者的疾病，而患者的担忧可能更偏向自身的生活质量而不是疾病本身。例如，对于大多数观察者（包括医生）来说，对健康没有严重影响的低程度瘙痒似乎完全可以忍受；但是如果这种瘙痒几乎每天都发生，最终可能会导致患者放弃其治疗计划。因此，即便是轻微的不良事件也应得到慎重考量。通过准确报告并强调这些事件对其生活的实际影响，患者可在这一问题的讨论中发挥主导作用。

即使轻微副作用得到了报告，但医生和患者报告的内容也会存在差异。患者的报告更侧重于不良事件的主观影响，而卫生专业人员的报告则包含大量临床信息，但涉及患者体验的内容相对较少。

患者直接报告的价值可以概括为以下几点：

- 与专业人士的间接报告相比，患者直接报告可提供更多更优的背景信息
- 患者通常描述对药物对其生活的影响，而临床医生很少注意到这些内容
- 间接和直接报告相辅相成，产生多元文化知识
- ADR的相关知识及其重要性会在药物安全社区中积累得更快
- 患者能够成为护理过程中的积极参与者
- 患者可以学习如何管理其药物并更好地与专业人士交流

与药物开发的所有领域一样，患者在药物警戒中的作用越来越积极，这将会促进创新并提供更多相关信息，从而使药物的安全性更有保证、潜在副作用更加可控。

智能安全性监测(3S):一种经过证实的功能性LMIC药物警戒体系建立策略

作者: Shyam Bhaskaran, Charles Preston, Raj Long
作者单位: Bill & Melinda Gates Foundation
授权: 本文翻译已获作者授权

智能安全性监测(Smart Safety Surveillance, 3S)是一种以药品为中心、基于原则的方法,用于构建LMIC(低收入和中等收入国家)功能性药物警戒(PV)体系,该系统已在多个药品和地区得到验证。这些经验及促成这件事的成功因素已分享给多个国家的监管机构和公共卫生决策者(面临保护国民安全的任务),还分享给了一些投资者、与各国进行合作的多边组织,以及制定全球药品发布计划的药品开发商。

需求是什么?

随着全球越来越多地推出直接针对LMIC(例如RTS S疟疾疫苗)或同时针对LMIC和HIC(高收入国家)的医疗产品(例如COVID-19疫苗),但很多产品的安全性数据包都有限(例如,贝达喹啉用于耐药药结核病获得批准,但仅基于三项研究、335例接受治疗的患者的汇总安全数据),因此监管机构和公共卫生决策者越来越重视安全性的问题。

此外,许多LMIC的PV体系尽管取得了一些进步,但仍有继续发展的空间,例如不良事件报告率较低、纸质形式的数据无法用于下游分析、数字化工具不适用或不具备互操作性、数据并未在各个公共卫生项目(PHP)和国家监管机构(NRA)之间完全共享、安全性分析仅限于确定严重病例的因果关系、从汇总数据中检测到的信号极少,以及支持循证决策的技术知识有限。

图1对功能性PV体系进行了说明。收集电子形式的不良事件信息,并通过互操作系统实时提供给PHP和NRA。这些决策者可以进行数据查

询,以进行因果关系和信号检测,并查询用于制定循证决策(与患者和医疗保健提供者相关的决策)的专业知识,例如治疗指南的更改、产品说明书更改或药品撤回。数据还应透明地从国家层面传输到各个地区及全球数据库,并不断分析新信号,而且随着数据集的增强,这些信号可能会逐渐显著。

(本讨论的重点是药品刚推出时的国内PV体系,而不是药品开发商在其风险管理计划中所需的特定上市后研究)

什么是智能安全性监测(3S)?

美国的一些合作伙伴强调,LMIC的安全性需求日益增长,美国比尔及梅琳达·盖茨基金会(BMGF)成立Safety and Surveillance Working Group(安全性和监测工作组,简称SSWG),由来自LMIC和HIC的NRA、多边组织、药品开发商以及学术界组成。SSWG的任务在于,基于药品发布日期、药品安全性信息以及目标国家现有的PV能力,开发一个“热度图”(heat map),从而识别出安全风险较高的患者的地理位

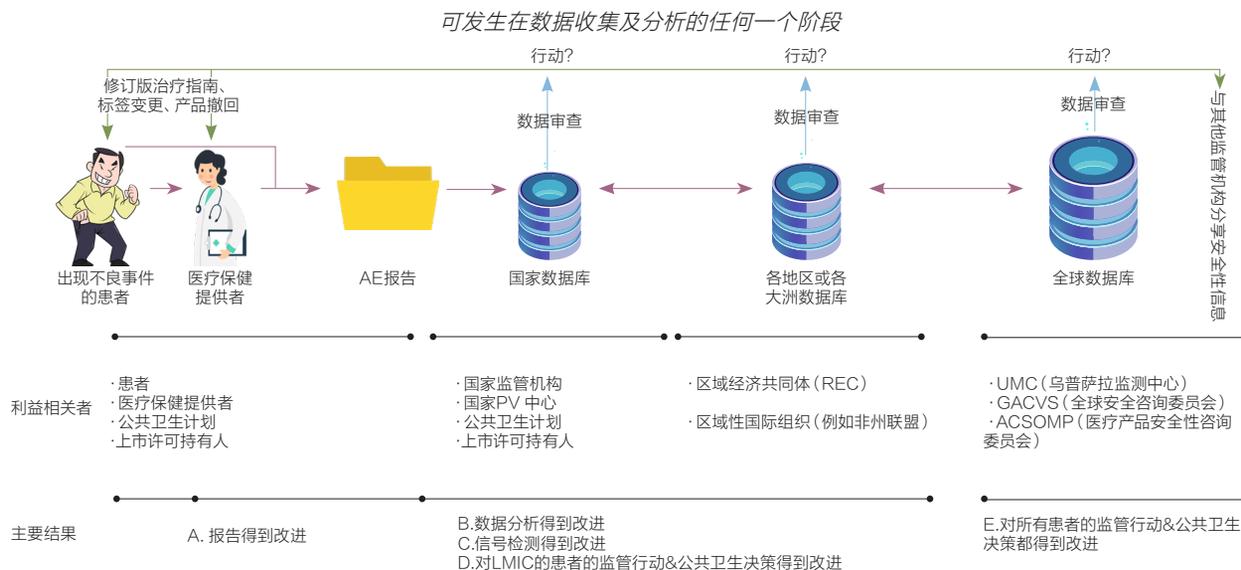


图1: 功能性LMIC药物警戒体系的示意图, 展示了一个针对患者和HCP (医疗保健提供者) 的基于行动的反馈回路 (feedback loop)。

置, 并确定一些干预建议, 以降低这些资源有限地区的风险。基于SSWG的工作成果及其他内部讨论, BMGF于2015年制定了3S策略, 为我们加强LMIC的PV体系提供信息。3S方法将与目标国家相关的优先药品作为加强PV体系的工具, 这种方法可以将有限的资源集中利用, 而不是一次性进行所有尝试。PHP和NRA通过对药品的安全性进行后续确认和补充, 可即时地向患者展示其对公共卫生的影响, 并向利益相关者展示加强PV体系的价值。之后, PV体系可以持续性延伸扩展至其他药品及地区。

为了对最初的3S原则进行验证, 3S策略应用的首次合作伙伴包括世界卫生组织 (WHO) 和英国药品和保健品监管局 (MHRA)。在这次合作中, 选择了三种安全问题已知的新产品 (一种疫苗、两种药物), 并根据疾病负担或者当前的PV能力选择了六个目标国家: 在亚美尼亚、巴西、埃塞俄比亚和秘鲁这四个国家研究贝达喹啉 (bedaquiline); 在印度研究轮状病毒疫苗; 并在巴西、埃塞俄比亚、秘鲁和泰国研究他非诺喹 (tafenoquine) (由于他非诺喹推出延迟, 某些情况下使用伯氨喹作为替代药物)。每个国家均使用WHO全球基准工具

(GBT) 中的PV模块进行了基线评估, 然后针对其具体差距制定了个性化的加强计划。根据报告率、干预前和干预后测量的结构化指标水平, 以及数据分析是否证实或补充到药品的已知安全性信息这几个因素, 对其影响进行评估。

在9-18个月的试点期内 (具体时间取决于国家/地区), 3S方法可显著且持续加强PV体系, 并且产生了积极的公共卫生影响 (这一影响在近期的出版物中均有报告)。例如, 亚美尼亚采取了端到端 (end-to-end) 的强化方法, 包括对PHP和NRA专业人员进行培训; 推出用于电子数据收集的Med Safety应用程序; 打破PHP和NRA之间的孤岛 (贝达喹啉的安全性数据此前并未与监管机构分享), 并在需要根据这些数据采取行动时, 创建一个国家药物警戒委员会来进行数据分析。

相比之下, 印度则主要针对那些已经从多个孤立的安全性项目 (监管机构、制造商、免疫计划、固定位点监测和学术研究) 中收集到的数据, 创建一个数据整合及分析的流程, 期间分析了1,500例肠套叠病例, 结果表明, 国家免疫计划中使用的轮状病毒疫苗并无额外风险。上述两个案例中创建的系统均可扩展到其他产品中。

3S概念在得到成功验证后,已为中美洲、加勒比海、东南亚、中国和非洲各国所熟知,并已纳入到这些地区BMGF PV加强计划的合作中,此外,3S概念也被选为第18届ICDRA(国际药品监管当局会议)的主要议题。

案例研究: 非洲联盟智能安全性监测 (AU-3S)

AU-3S合作伙伴关系始于2020年初, AUDA-NEPAD(非洲联盟发展署)为授权方, MHRA 为技术合作伙伴。此次合作是一个为期10年的项目,旨在为非洲开发一个去中心化的PV体系: 提高优先产品在整个生命周期内的安全性,使非洲拥有自己的数据,指导工具使用并扩展与其特征相匹配的工具,端到端地加强安全性专业知识,提升决策能力,并与AVAREF(非洲疫苗监管论坛)、AMRH(非洲药品监管和协调计划)和AMA(非洲药品管理局)等倡议组织合作。

COVID-19危机为该计划的加速实施和紧急新需求(例如即将到来的疫苗在非洲人群中的安全性数据有限,甚至几乎没有)的解决提供了机会。

2020年末, AU-3S改变了其短期战略,目的是帮助四个试点国家(埃塞俄比亚、加纳、尼日利亚和南非,他们最初的目标是落实COVAX计划*并覆盖30%的非洲人口)收集到COVID-19疫苗接种的安全性响应数据。MHRA仍然是主要技术合作伙伴,并增加WHO AfRO(非洲区域办事处)、WHO EMRO(东地中海区域办事处)和美国FDA(美国食品药品监督管理局)三个顾问组织。

*编者注: COVAX是ACT加速计划(获取COVID-19工具)的疫苗支柱, ACT加速计划由世界卫生组织、法国政府和欧盟委员会于2020年启动,是一个集合了政府、国际组织、基金会、民间社会机构、科学家和私营部门的共同合作框架,旨在协助全球加速开发和提供抗击新冠疫情所需的检测试剂、治疗手段和疫苗。

在九个月内, AU-3S与每个国家的NRA和PHP展开合作,且能够推出有针对性的国内和跨国解决方案:

· 开发了一个用于安全性数据收集的数字健康生态系统(覆盖约4亿人)





- 端到端地增强NRA和PHP间的安全性能力
- 创建了一个属于非洲人群的跨国安全性数据整合和信号检测平台
- 创建了一个跨国联合信号管理小组，负责审查综合数据中发现的所有信号并采取行动

AU-3S COVID-19疫苗试点对公共卫生产生了直接且重大的影响。根据迄今为止收集到的数据（此处更详细，四种疫苗的20,000多份报告，以及1,600多种疫苗相关事件的组合分析），来自上述四个试点国家的非洲监管机构和公共卫生决策者能够通过分析表明，这些疫苗在非洲人群中的安全性与HIC相似，并且接种疫苗的获益显著大于风险。随着非洲大陆得到的供应增加（目前不到预估需求的10%），可用的安全性数据的数量和多样性也在不断增长，我们创建的这个端到端系统已准备就绪，并且能够对所有潜在新信号做出响应。AU-3S目前正在寻求将该疫苗试点扩展到其他国家，并可能将该系统也有可能

在COVID-19的治疗中发挥作用。此外，其他地区可以将非洲联盟采取的方法作为模型，进而建立自己的疫情下安全性加速响应措施。

迈步向前

对加强LMIC PV体系感兴趣的其他利益相关者，可从3S工作中汲取教训、借鉴经验，并将其原则和成功的关键因素（见图2）融入到他们自己的筹资战略和实施计划中：将试点产品作为系统加强的机制，并向利益相关者展示其价值，在国内实现高度认同和参与，进而再以可持续的方式进行扩展；与同行监管机构进行技术合作；创建契合目标的、可互操作的数字健康工具；并发挥现有平台的作用（可显著减少投入）。保护患者安全仍然是LMIC面临的一个紧迫问题，尤其是疫情时期药品开发速度加快的情况下，这一领域仍然需要更多的投资者和合作伙伴的投入和付出。3S为他们提供了一种行之有效的方法，它利用有限的资源实现了目标的“增值”式完成，并将继续融入到我们所有的全球安全性合作中。

关键成功因素

- 公共卫生项目（PHP）和国家监管机构（NRA）负责人的高水平赞助和参与
- 打破PHP和NRA之间的历史孤岛，从而实现实时数据交换和监管行动
- 让值得信赖的技术合作伙伴（最好是同行监管机构）与各国展开合作，形成适合的、可持续的流程
- 创建可跨报告方（医疗保健提供者、患者）、跨产品类型（疫苗、药物）以及跨地域的、可扩展的数字健康工具
- 在无需大量资源投入的前提下，构建互操作性强并可支持下游数据分析的数字健康工具
- 利用现有的数据平台、分析工具和工作共享网络，最好地利用有限的资源。

图2: 我们的合作伙伴在多种产品、多个地区成功实施3S策略的共同主题。

先进的分析工具可促进 药物警戒风险管理体系的创新

作者: Francois Audibert¹, Mariette Boerstoel², Courtney Granville³, Jeremy Jokinen⁴
作者单位: 1. Vitrana, 2. AstraZeneca, 3. DIA, 4. Bristol Myers Squibb Company
授权: 本文翻译已获作者授权

随着自动化的快速发展,人工智能(AI)提高了整个安全性连续体的工作效率。在探索新工作方式时,存在成本、不熟悉和犹豫等问题,这些问题正在也将持续阻碍AI的快速整合,尽管如此,但人们对案例数量的需求日益增加,并且需要不断减少人工操作,这些都在促成相关事宜优先级的转变,并可能促进AI的进一步应用。这个过程也会产生一些积极影响,例如减少错误和过度报告的发生,而且还会优化时间表、提高透明度。此外,还能促进劳动力需求的转型,并向新的工作方式转变。最后,COVID时代下的证据生成已经改变了人们的思维方式,并有可能激励将来上市后安全性评价从探索性到确认性的转变。

当今AI如何推动药物警戒创新?

除了病例处理之外, AI目前还在药物警戒(PV)领域得以应用,主要用于识别来自社交媒体、文献和呼叫中心记录等真实世界数据(RWD)的不良事件、管理高风险人群,以及信号的检测、跟踪和分析。AI的价值主要体现于以下具体示例:

- 减少错误
- 提高一致性
- 管理并简化不同来源的数据
- 用于信号检测的数据的结构化
- 使用自然语言处理(NLP)提取数据
- 提取历史信息

例如: 当用户阅读包含医学信息的文本时, 结构、措辞、顺序和作者的自身素养会影响读者对该文本要点的理解。在仅保存或传达初始文本的某些内容时, 上述行为通常会在下游流程中造成一些

错误。AI代理可将文本组织成有意义的元素, 并将提取出的信息呈现给读者, 让读者可以完整地查看文本。即使提取过程并不完美, 用户也会对缺失的信息进行调查和补充。这种方法可以确保读者能够阅读到所有文本, 查看所有有意义的元素, 并在获取最接近其来源的数据, 从而降低处理过程中因识别有误或解读有误而引发的错误率。

组织可以提供基于AI的处理步骤, 无论该步骤的作用是什么, 该组织都可以对其接收的信息进行一致化处理。例如, 在执行质量控制(QC)任务之前, AI代理根据已经通过QC的类似项目进行当前项目的评估, 便可为进行质量审查的用户进行项目的一致性评估(评分相似但不是完美匹配), 即使用户尚未见到项目的全貌。

不同来源的数据通常由不同的团队在不同的地点完成, 有时使用的工具也会有所不同。AI有助于将收集和处理的整合到一个系统中, 同时



会为初始数据提供相同的公式，以供用户审查。如果AI可系统化地提取原始数据中的关键特征，用户便可以一直优先处理项目。这种方法使得各个组织都能进行深入的数据处理及管理，并加速不同来源的数据到类似数据集的转型，进而帮助实

现组织效益和经济效益。

药物警戒连续体中，谁来实施创新？

鉴于向先进方法转型的趋势仍在继续，我们越来越需要教育和变革管理，进而在识别及管理

安全性数据时,更好地适应新方法,为安全性数据的监控提供支持。

为了满足AI驱动方法的新需求,我们需要获取新的技巧,而且从最初的经验中吸取教训也将有助于推动我们前进。工具的开发应考虑到终端用户输入,以确保可操作性、易用性,并确保终端用户参与到从数据输入到数据质量评估的转化过程。选择特定的预期结果(例如,成功地将特定形式转换为用户友好的字段集以供用户查看)将会促进PV专业人士对AI功能的应用,这些特定的预期结果可提供有意义的商业价值,并在特定的时间段(即整个项目的一部分,称为“sprints”)实现这些价值。“sprints”可用于错开整合,帮助我们在整合、灵活交付和精简期间实现对改进和影响的评估,并在整个过程中保持用户的参与。

其次,AI在整个PV领域的应用是一种格局性的转变,对此,许多个人和组织都没有理解到位。因此,在这种情况下,围绕AI的实用性,进行提升技能、树立意识以及设定预期方面的教育对于确保自动化方法的成功整合至关重要。

最后,为了引导终端用户适应、优化新流程,促进新流程的标准化,需要成功进行变更管理。

假如将AI整合到PV体系中,其带来的短期思考会为将来的PV体系带来怎样的变化?

COVID-19背景下,许多临床试验已终止、暂停,或修改数据搜集之后继续开展,由此引发了数据集不完整和数据空白等诸多问题,为了获得充足的安全性信息,我们必须着手解决这些问题。尽管如此,我们必须确保安全性得到了很好地维护;获益/风险评估是全球监管领域需求。然而,这一挑战也为我们带来了机遇,让我们有机会批判性地思考安全性的证实到底需要什么样的数据,以及我们如何利用此前走过的弯路及经验教训来推动安全性评估进入一个新时代。

安全性评估一直是一项监测活动,与有效性不同的是,安全性的确定来源于信号的缺乏。然而,一些确定有效性的方法也有可能为安全性的

评估提供信息,并且可以利用AI来实现这一点。

例如,如果我们在确定有效性时缺少数据,则可完成一项练习,这项练习包括数据的概率插补、对差距值进行假设,并对结果进行建模等问题,从而基于这些假设来确定有效性的相关结论将如何变化。

有效性的评估方法是否可以用于安全性的评估?

与有效性评估一样,评估方法一般从数据库开始,并思考数据库是否足以表征安全性。接下来评估知识差距,以确定如何通过补充研究或收集证据来解决这个差距,或者尽管存在差距,但是否有足够的数据来做出合理的假设,并基于这个差距考虑该结论的敏感性。

如果我们转变心态,不将安全性评估视为一种探索性活动,而是看做一种证据产生的研发活动,那么它会是什么样子?

在这个模型中,我们将会生成一个证据计划,积极明确预期、列出所需收集的数据、确定所需进行的分析以及主题,从而制定安全性相关的决策。此类计划会对一些悬而未决的问题、数据源以及解决这些问题的分析工具进行预设。该计划相当于一份动态文件,会随着新问题的出现进行更新,并且会随着知识和见解的提升对问题予以解决和回答。

那么,AI如何对这种方法产生积极影响呢?对于证据生成过程中的安全性评估,高级的分析工具能够帮助我们去思考各种来源的数据信息。这些工具包括:人口文献、临床前数据、上市后安全性研究数据、临床数据、电子健康记录和保险理赔数据、观察性研究、上市后文献、患者支持计划、数字健康数据和监测数据库。

AI在上述及其他来源数据中的应用可为我们提供一些信息,以便应对当前迫切需要解决的差距问题,并且推动我们为安全性证据生成的制定计划,不仅可以识别到不安全的使用环境,还能辨别出安全使用的环境。

疫苗安全性信号的监测： 当前策略及未来方向

作者：Kausik Maiti, Neeraj Parmar
作者单位：Parexel
授权：本文翻译已获作者授权

在COVID-19疫情期间，疫苗在全球传染病的预防中起到了前所未有的重要作用。安全性一直是疫苗开发的重点，但疫苗（与所有医疗产品一样）并非完全没有副作用的风险。为了确保整个疫苗生命周期的安全性，除了仔细开展临床试验之外，强大的上市后安全性监测体系也至关重要。高效且科学合理的信号检测系统以及负责任的沟通也在疫苗的安全性中发挥重要作用。

疫苗信号检测

对于信号检测的方法和途径，疫苗和药物之间存在相当大的重叠。然而，疫苗的信号检测也面临许多独特的挑战。

我们需要对免疫接种后的不良事件（AEFI）进行仔细评估。AEFI通常可归因于各种因素，例如所报告事件的背景发生率（background incidence）；疫苗制备、处理或给药方面的错误；对注射产生的反应；和/或对疫苗抗原、佐剂或其他成分（例如防腐剂或稳定剂）的反应。AEFI能够在跨地区和跨背景达成共识至关重要。布莱顿协作病例定义（Brighton Collaboration case definitions，通常由多个诊断确定性级别构成）可用于识别病例并确定其诊断确定性。

在各种定量和定性信号检测的方法中，观察到的事件与预期到的事件的分析是一种监测特别关注不良事件（adverse events of special interest, AESI）相关信号的方法。将观察到和疫苗接种的时间相关的事件数量对比预期发生事件的数量（根据目标事件在人群背景发生率预估得出），同时需要考虑到疫苗分配情况得出的预计接种量。应特别注意，与年龄相匹配背景发病率的选择，同时确保观察到的事件和到预期事件时间段的一致。这种评估

方法的缺陷在于，自发报告系统（SRS）数据库中AEFI漏报，且没有真实暴露量的数据。

目前，统计学数据挖掘算法使用的是观察-预期比率的变量，此应用的基础在于假设SRS数据库中报告的统计病例可按照统计学分析时的队列进行处理，即便它们在传统流行病学意义上并非一个严格的队列。比例失衡分析方法（Disproportionality analysis）用于估计收到的自发报告数量是否大于偶然预期值。比例失衡分析工具并不是要单独使用，而是作为现有传统安全性信号检测方法的补充，并且能够发挥非常强大的作用。

当针对特定年龄组或特定人群推荐某种疫苗时，我们通常会将一种分层程序整合到比例失衡分析方法中，从而避免与已知变量（如年龄、性别、种族或区域分布）产生混淆。然而，观察/预期（O/E）比率很容易受到过度分层的影响，而且应仔细设计分层，从而避免出现非常小的层次。恰当时，应对分层和未分层的评分都进行监测。

疫苗信号监测另一种有用方法便是事件发生时间分析（time-to-onset，从疫苗接种至不良事件发生的时间）。该方法的分析对象有两个，一是分析接种同一疫苗后，其他事件的事件发生时间分布，

二是接种其他疫苗后AESI的事件发生时间分布。

事件聚类算法(Event clustering algorithm)是另一种用于监测COVID-19疫苗安全性的方法。该方法基于经验性报告模式或语义相似性,以及深度神经网络,对术语本身进行聚类分析,以识别不良事件术语的自然分组。这种方法可以对倾向于同时发生的不良事件进行深入了解,此外,还可应用于类似的临床环境,但不能实现无监督的病例系列的识别。

对比数据集的选择(药物联合疫苗vs所有疫苗vs选择适合年龄的疫苗)是另一个重要的考量因素。鉴于疫苗的独特性(例如预防性、通常普遍使用),使用“仅针对疫苗”的数据库进行初步比较看似更符合逻辑。然而,使用“仅针对疫苗”作为对比数据集的挑战在于,大多数疫苗接种后,可能会遗漏掉最常被报告的不良事件。此外,由于事件或产品的多样性相对缺乏,小型数据库可能特别容易受到盲法设计的影响。除了对特定疫苗的数据库进行对比之外,我们建议还需对包含疫苗和药物的大型数据库进行额外的筛选。

美国疫苗安全数据链(VSD)的快速周期分析显示,对于来自各种相关的、大型数据源的真实世界数据(例如,医院、药房、免疫接种、出生和死亡记录),进行实时评估对于疫苗安全性信号的早期检测非常有用。

现有挑战

SRS中数据质量信息的漏报、缺乏统一性以及不一致均给疫苗的安全性评估带来了重大挑战。当前,我们关注的焦点在于统一的全球报告实践,以及越来越认识到高质量报告的必要性(尤其是在低收入国际和中等收入国家,或LMIC)。SRS中的重复病例报告会为信号检测和评估带来干扰,但当进行基于人群的疫苗接种计划时,删除疫苗SRS数据库中的重复病例报告可能具有挑战性。

在没有真实发生率的情况下,很难对风险进行量化。对于COVID-19疫苗,在收集到完整的获益信息之前(例如,疫苗保护的持续时间,以及疫情的持续时间),获益风险的量化将继续具有挑战性。

关于疫苗安全性,有效且负责地与公众进行沟通也存在一定挑战性,但这又是疫苗接种计划成功执行的关键因素。

案例研究: 印度的实践

印度已经建立了从基层到国家层面的AEFI监测系统。印度成立了一个AEFI全国委员会,定期审查AEFI的因果关系评估,在印度药物警戒计划(PvPI)下,信号检测系统也处于活跃状态,并且各个利益相关者之间形成合作,并与WHO也建立了合作关系。漏报仍然是一个巨大的挑战。为了提高医疗保健专业人员对不良事件报告重要性的认识,印度政府与医学会等专业机构正在建立和/或加强合作。印度在大规模COVID-19免疫计划实施期间,在对疫苗接种人员进行全面数据收集方面,CoWIN网络和手机应用程序提供的技术支持是一个非常好的例子。如果所有国家都能采用这种稳健的数据收集方法,便可获取有意义的基线信息,以支持进一步的信号分析、量化和风险管理。

未来方向

在包含所有地区数据集的疫苗安全性数据库实现统一后,接下来便是进一步的全球性合作。AI可通过删除重复项和协调产品实现数据集的清洗。提高安全报告意识是减少漏报的关键。用于不良事件报告的移动应用程序也将进一步促进报告。我们目前正努力汇集各个国家的真实世界数据,这将会为全球疫苗安全数据链(Global Vaccine Safety Datalink)的形成带来希望。此外,还可以探索使用社交媒体进行数据挖掘,从而获取安全性信号的早期指标。

确定易导致疫苗罕见严重不良反应的宿主因素,可能有助于澄清它们是否是源于遗传易感性。这可能会促进个性化疫苗接种方案的应用,重点关注针对个体的疫苗修改或基于遗传图谱的个体排除,进而提高疫苗安全性。

最终,这些进步将有助于保持公众对疫苗的信心,促进安全性更强的疫苗的开发,并进一步促进公共卫生。

利用现代技术延展药物警戒的 六个关键考量因素

作者: Saba Darvesh
作者单位: Veeva Systems
授权: 本文翻译已获作者授权

在过去10年间, FDA收到了超过1600万起不良事件报告, 这个数字几乎是二十年前的四倍。这种增长正在推动全行业采取行动, 从而改善接收和病例处理。为了优化产品开发战略, 许多公司正在使用现代工具扩展运营并提高效率。这个过程既带来机遇又带来了挑战, 因而需要全新的思维以及更加灵活的行动流程。



为了实现扩展性更强、效率更高的安全性运营，需要一个整体而又全面的方法，这个方法既需要考虑到当前的需求又考虑到未来的需求。这将有助于提前解决挑战并降低长期风险。此外，制定出相应的流程，并明确关键利益相关者，可确保团队内部以及团队之间达成一致。一旦完成这些基础工作并可以开始技术评估时，请优先考虑下文中的提到的六个考量因素，从而为安全性研究的现代化成果提供信息。

简化安全性系统格局

在病例处理的生命周期中，由于各个阶段系

统及流程碎片化且数据体量不断增加，很难对不良事件及其相关信息进行端到端的描述。因此，我们收集了大量资源，专门用于整合过程的开发和维护，并在多个系统之间实现数据及内容的手动迁移或复制(图1)。

公司通过使用基于单一平台的现代药物警戒应用程序，便可实现无缝信息共享、减少人工流程并确保安全性数据及内容的来源统一。这会实现与其他功能性领域系统的无缝连接，并将病例的接收和处理、报告、ICSR提交和分析结合在一起，以实现端到端的安全性管理以及更好的信号检测(图2)。

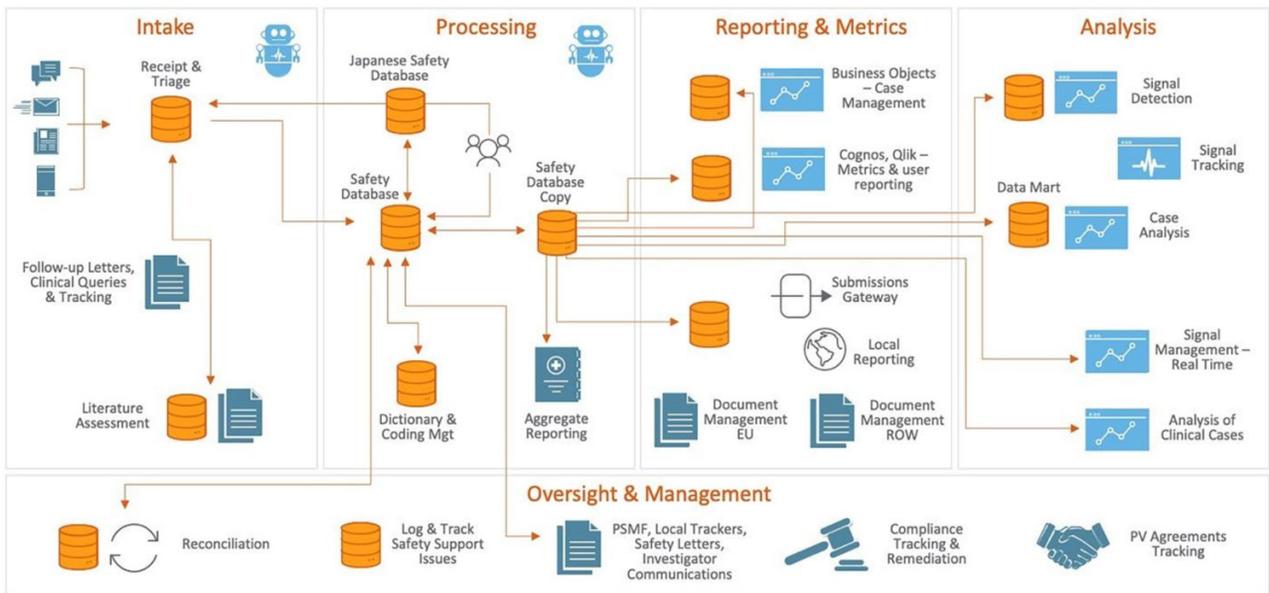


图1: 当今的药物警戒格局如何? 许多系统仍需人工干预。(来源: Veeva Systems)

统一的安全性解决方案



图2: 通过将病例接收、处理和提交等关键药物警戒流程整合到一个解决方案中,可以更轻松地跟踪并完成活动、处理不良事件并分析潜在信号的相关数据。(来源: Veeva Systems)

优化安全性管理并实现成本效益。然而，数据访问和药物警戒监督方面仍然存在一些挑战，这些挑战掩盖了一些问题，并削弱了对安全性流程的监控。

药物警戒模型的外包需要注意两个关键问题，一是“随时、随地”监督，二是重视提供仪表板和报告的能力。申办方应具有数据访问的权限，并实时了解安全性信息和运营效率。这会让人们越来越相信，我们有能力捕获所有新的不良事件、能够按时进行病例处理，并可以主动识别挑战。

跨职能连接数据和流程

如果安全性与质量、临床或监管等其他领域之间缺乏联系，就不得不通过人工操作来进行信息共享。这会增加出错的风险，并且对于跨功能工作而言，也不是一种可扩展的方式。在单一平台上构建解决方案会促进自动化和可及性，从而更轻松地跨团队交换数据。无缝式跨职能工作流程会最大限度地减少了人工任务，例如数据查询、将临床数据重新输入到安全性应用程序中等。此外，这种方式还可免去一些繁琐的流程，例如严重不良事件（SAE）的协调；此外，通过这种方式，质量系统还可同时捕获PQC（产品质量投诉）与非不良事件（NAE）信息。

此外，公司也能从这种方法中受益，因为它为整个公司提供了更强大的数据基础，并提高了决策的透明度（图3）。

制定成长计划

从临床阶段到产品商业化的演变需要在多个市场和地区进行全球药物监测。生物技术公司和其他快速发展的公司在简化系统管理的同时，还需要制定能够与自身的发展相匹配的解决方案。为了确保预期性能的实现，基于云的应用程序应包括硬件、存储和灾难恢复等功能，并在持续监控的条件下进行。

为了简化来自世界各个地区的提交，还需寻找具有内置网关的解决方案，包括FDA、EMA、英国药品和保健品监管局（MHRA）、加拿大卫生部、中国国家药品监督管理局（NMPA）以及日本医药品

和医疗器械局（PMDA）。向全球监管机构无缝报告不良事件会促进新市场的开发。

推动药物警戒的互联互通

安全性事宜的领导者正在拓展创新技术的应用，以适应不断变化的法规，改善跨职能部门的协作，并在满足区域要求的同时快速扩展到新的全球市场。但要实现成本效益及流程高效，公司必须确定既满足当前又满足未来安全运营需求的正确解决方案。（请参阅规划药物警戒转型的步骤。）

规划药物警戒转型的步骤

- 让跨级别及跨职能领域的团队成员参与评估过程，以满足安全性和研发需求。
- 评估安全性实践，以识别冗余、需要改进的领域以及可以简化的流程。
- 优先考虑可以随组织策略发展的云技术。
- 确保技术合作伙伴提供变更管理所需的资源和支持。
- 对工具的易用性以及该工具提高生产力的方法进行评估。切记要在整个安全性组织中获得广泛的支持。
- 进行总拥有成本比较，包括硬件、软件、培训以及用于升级、新版本验证和维护的持续资源。
- 计划未来的增长以及公司接下来5-10年间需什么，例如，该系统是否允许在未来扩展的国家/地区进行本地语言翻译？
- 统一病例处理生命周期，不要满足于只能解决某个问题的单一化解决方案。

各个规模的生物制药公司都可以从多租户模式的云药物警戒解决方案中受益。组织构思理想化系统的过程也在促进端到端的安全性流程的发展，例如纳入关键利益相关者，并朝着可扩展的方向发展。通过减少案例和数据的人工处理，该行业可以改进信号检测并更加关注患者。



立刻加入DIA全球会员!

两年期会员
优惠已开启



DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题 模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点 视频(美国、中国和欧洲年会 精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创 新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看 权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读 权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

社区活动专区

- 优先获得线下学术社区 沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与 国际知名培训机构的 联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的 会员活动 **NEW**

助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at DIAGlobal.org.cn

