

出國報告 (出國類別：國際會議)

赴新加坡參加「2018 Accelerating Access to Innovative Products -Improving Responses to Pandemic Diseases」研討會

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳琬瑜 專員

派赴國家：新加坡

出國期間：107年1月28日~107年1月31日

報告日期：107年4月

摘要

本次奉派參加「2018 Accelerating Access to Innovative Products -Improving Responses to Pandemic Diseases」研討會，該研討會係由藥物資訊協會(Drug Information Association, DIA)及杜克-新加坡杜克大學法規科學卓越訓練中心於 107 年 1 月 29 日至 30 日為期 2 天於新加坡共同舉辦，邀請產官學研各界代表演講，針對傳染性疾病對全球之影響、醫藥產品加速研發之策略、法規政策之措施等議題交流討論，盼能加速傳染性疾病之醫藥產品上市，以因應傳染性疾病之爆發，並維護公共衛生及民眾醫療權益。

藉此出席會議，學習各國藥政單位之因應策略及管理措施，並同時了解業界研發疫苗製劑等醫藥品之需求及挑戰，俾利未來業務之擬定及推動。

目錄

摘要.....	2
目錄.....	3
壹、目的.....	4
貳、內容.....	5
一、行程表.....	5
二、會議內容摘要.....	6
參、心得及建議：.....	14
肆、附件一：會議照片.....	15
伍、附件二：我國代表演講簡報.....	17

壹、目的

了解新興傳染性疾病及抗藥性對全球造成之影響，並學習其他藥政單位之因應管理政策，另一方面，了解業界研發疫苗製劑等醫藥品之挑戰及經驗分享，俾利未來業務之擬定及推動。藉此，盼能加速傳染性疾病之醫藥產品上市，以維護公共衛生及民眾醫療權益。

貳、內容

一、行程表

日期	工作摘要
107.1.28	抵達新加坡
107.1.29-30	參加「2018 Accelerating Access to Innovative Products -Improving Responses to Pandemic Diseases」
107.1.31	返回台北

二、 會議內容摘要

藥物資訊協會(Drug Information Association, 簡稱 DIA)係由政府法規單位、學術單位、製藥、生技、委託研究公司(CRO)等會員組成之非官方組織，該組織每年固定於美國、日本、中國等各地區舉辦研討會提供藥物研發及法規進展等新知，參加者可藉此機會交流藥物研發經驗與藥政管理趨勢。

本次 DIA 與新加坡杜克大學之法規科學卓越中心首度共同舉辦為期 2 天(2018/1/29-1/30)的研討會，本次以新興傳染疾病對全球之影響、醫藥產品加速研發之策略、法規政策之措施等議題交流討論，並邀請產官學研各界代表就各專業領域經驗分享，本報告總共分成四個部分，如下：

(一)傳染性疾病對全球的影響

本會議由 Joseph Scheeren (Chair-Elect DIA & Senior advisor, Bayer) 和 John Lim (Executive Director, the Duke-NUS Centre of Regulatory Excellence (CoRE))揭開會議序幕，強調新興傳染病的挑戰為全球共同面臨的議題，各界應互助合作，加速醫藥品的研發並於發生時及時取得治療，由於細菌、病毒及黴菌造成的感染近年來持續增加且範圍增廣，抗微生物藥物抗藥性(Antimicrobial resistance, AMR)使得感染疾病的預防與治療受到極大的威脅，形成嚴重的公共衛生問題，加上隨著全球化發展逐漸便利，各國之間相互流通及往返也趨於頻繁，因此好發於東南亞的傳染疾病亦恐造成全球各地影響，呼籲各國政府部門應該共同研擬對策解決。另歸結幾項東南亞地區好發的傳染病及面臨之挑戰：

1. 藥品取得困難：
如片型吸蟲病(fascioliasis)，食用生的或未煮熟的含有寄生幼蟲的魚或蝦類等海鮮，最有效的治療藥物triclabendazole，新加坡未引進上市，目前在美國也僅由CDC專案申請用於試驗所需。
2. 藥品抗藥性造成治療選擇少：
 - (1) 如傷寒(Typhoid)，由細菌引起之腸道傳染病，多數發生於開發中國家，尤其在自來水不普及或環境衛生較差的地區，治療抗生素包括第三代 Cephalosporins 或 Azithromycin等。但近年來由於抗藥性問題已逐漸浮現，建議所有分離之菌株應做藥物敏感性測試，並依臨床醫師判斷，調整抗生素之合宜使用。
 - (2) 如瘧疾(Malaria)，藉由蚊子叮咬散播病原瘧原蟲，以青蒿素混合療法 (artemisinin combination therapy, ACT)為主要治療方式，但目前被證實在柬埔寨地區出現嚴重抗藥性，使得治療上面臨更大的挑戰並受到世界衛生組織高度關注，目前疫苗研發進行到第三期臨床試驗。
3. 熱帶國家好發，且目前無有效治療方式：
 - (1) 如登革熱(dengue)，是一種由登革病毒所引起的急性傳染病，這種病毒會

經由蚊子傳播給人類。隨著全球暖化，且各國之間流通頻繁，登革熱也開始向各國蔓延，目前採支持性療法避免併發重症，雖有登革熱疫苗上市，但於2017年登革熱疫苗於菲律賓發生不良反應事件，出現如果從未感染過登革熱的人接種，可能會增加重症病例，呼籲必須嚴格控管使用

- (2) 如區公病(chikungunya)，同登革熱一樣由蚊媒傳播，主要傳播媒介為白線斑蚊。目前全球尚未有防治此病的疫苗或藥，治療以減輕症狀為目的，大多病人可自行痊癒。

(二)抗藥性的危機與挑戰

1. 邀請經濟合作暨發展組織(OECD)Mark Pearson (Deputy Director of Employment,OECD)擔任keynote speaker,表示不當或汨濫使用抗生素，造成抗藥性比率大增，且列為第二線抗生素的抗藥性亦隨之攀升，導致細菌演化成危害更重的超級細菌。對於全球抗生素濫用的嚴重問題不只影響公共衛生議題，甚至危及全球經濟，以經濟統計學的估算，由於抗藥性的攀升每位病人平均花費八千美元治療，並預估2050年全球將近2.1百萬名勞工面臨死亡，有鑑於當前許多國家的公共預算越來越有限，而在醫療保健的支出應更需要妥善分配，避免醫療資源濫用，呼籲政府單位應更積極提出相關對策及檢討預算分配，也響應醫藥產業應對於醫藥品應有加速研發策略，以共同解決抗生素濫用造成抗藥性的危害。
2. 新的抗藥性機轉持續出現且散佈至世界各地，導致一些常見的感染性疾病的治療變得很困難，使得病程延長，甚至出現失能、死亡等嚴重後果。在缺乏有效抗微生物製劑的狀況下，器官移植、癌症化學治療、糖尿病、重大手術(例如：剖腹產或髖關節置換術)等醫療介入之風險會變得相當高。此外，抗微生物抗藥性會增加病患住院的時間以及需要更多重症照護資源，進而大幅增加醫療照護的花費。
3. 藥廠在投資研發新型抗生素的意願低，如何鼓勵或吸引藥廠研發因應傳染性疾病的傳播，法規單位需要好好思考，雖然有些熱帶傳染性疾病仍好發於東南亞國家，如瘧疾及登革熱。惟現今全球聯絡頻繁且互動緊密，易引起傳染性疾病快速傳播，故已經非侷限地區性的傳染疾病，而是全球性的問題，建議大藥廠應該配合國家政策重視這個議題。

(三)產學研等相關單位對加速醫藥品研發的分享及建議

1. 業者認為發展一個全新機轉的抗生素或疫苗耗時且投資成本高，且存在許多不確定因素，包含資源及預算取得不易、研發環境困難(高成本、高失敗率)、非藥品主流市場，難以符合法規要求等。加上傳染性疾病的爆發，通常是無預期、短暫性地出現，又涉及國家預算的壓力，導致業者需提供較低的價格供貨，因此投資意願較低。

2. 研發傳染性疾病的醫藥品遇到的挑戰比一般藥品更多更複雜，其中面臨的挑戰包含研發、法規及市場需求等諸多面向，研發面包含抗藥性因地而異，臨床試驗的受試者條件不易制訂，且引發抗藥性的病人通常病況較危急，導致臨床試驗的執行效率不佳。法規面，因各國對於藥品審查的標準不甚相同，例如：臨床試驗計畫的primary endpoint為何、試驗設計為單臂或隨機雙盲、上市後條件的要求等，因此業者在各國申請臨床試驗或查驗登記都會遇到不同的法規或科學上的要求，導致產品的生命週期時程難以掌握且成本花費更高。
3. 台灣業者(高端疫苗)受邀分享如何在有限資源及預算投入EV71腸病毒疫苗的研發經驗，強調臨床試驗的設計可利用替代療效指標(surrogate endpoint)能有效縮短研發時程，惟建議應與法規審查單位密切諮詢選對標的，未來查驗登記申請適用優先審查機制亦能有效加速審查時程。
4. 杜克新加坡大學的疾病資深研究員博士指出，先利用統計學評估療效指標的適用性，如使用分子免疫源性之療效指標取代一般臨床指標，藉由快速、高效的臨床試驗設計，有助建立加速藥品研發策略且減少投資成本。
5. 新加坡醫療器材商也強調診斷製劑於研發階段時，和衛生法規單位的溝通是非常重要的，產品能否上市最終仍取決是否符合當地的法規要求，積極地向權責單位提出法規或科學上的諮詢，能有效解決研發所面臨的困難，以加速研發時程。
6. 由於各國審查時間不一致，且針對疫苗常有特殊性審查要求及送件格式(如是否要CTD格式或電子送件等)，因此疫苗的臨床試驗很難同時於多國多中心同步執行，而導致疫苗上市時程延宕，建議衛生權責單位應針對疫苗或特殊需求藥品建立明確的指引或規範供業者參考，並建置諮詢平台提供輔導，加速疫苗及早上市，維護民眾用藥權益。
7. Douglas Ball(Regulatory consultant, Asian Development Bank)分享，藉由分析盤點各界資源，建立多面性的系統機制，有助傳染病爆發期間加速病人取得藥品，這個系統包含研發過程、法規機制、執行及資源等相互配合，如下圖，並藉與當地政府合作增募資金及資源來強化整個系統間的合作。



Research and development (R&D)

The antimicrobial R&D pipeline must be supported through upstream (i.e. promoting research) and downstream (i.e. post-development 'prizes') incentives to foster steady innovation.



Regulatory mechanisms

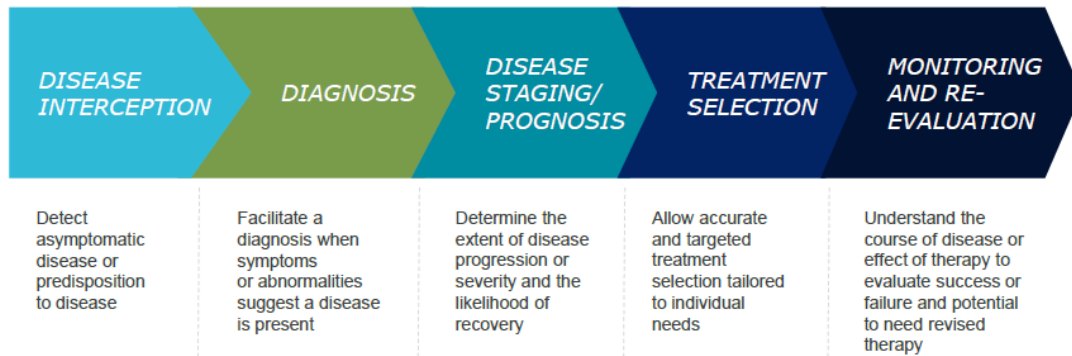
Many national regulatory authorities have established mechanisms that accelerate access, including early access or accelerated approval schemes, provision of scientific advice or consultation, and a robust system for long-term post-market safety monitoring of vaccines.



Operations and resources

Robust operations, supported by adequate resources, are vital to ensure timely distribution of sufficient health products to the people during pandemic situations. This includes an agile and flexible supply chain, ongoing disease surveillance, and readiness to set-up and run emergency operation centres.

8. Dr.Samvel Azatyan (Group Lead, WHO)分享對於中小型國家而言，因財力及資源有限、缺乏政治支持及專家人才的不足等問題，要發展上述的機制有其困難度，建議參考Good Reliance Practices (Good Regulatory Practice guidelines)，能有效掌握管理的關鍵，由於每個人都有取得醫藥品的權利，惟估計約有三分之一的世界人口是沒有辦法享有這權利，因貧富及資源懸殊造成先進國家與落後國家的人民享有的健康權益及平均壽命有極大差距，其中醫療資源取得有限的原因包含缺乏審查能量、法規協和及國際合作交流，因此強調醫療藥品並非侷限於各國，法規協和化是未來國際法規管理的趨勢，且能弭平各國之間資源取得不一的差距。建議各國權責單位於公共衛生政策上應妥善分配資源及預算，以維護人民健康權益。
9. 精準醫療為國際醫藥健康政策的新趨勢，精準醫療也可稱為個人化醫療，透過傳統方法病患症狀描述及常規檢查，加上生物醫學檢測(如基因檢測、蛋白質檢測、代謝檢測等)，並將個人資料(如性別、身高、體重、過去病史、家族病史等)透過人體基因資料庫進行比對及分析，從中選出最適合病患的治療方法及藥品，達到治療效果最大化及副作用最小化的目的，因此診斷出疾病是邁向治療重要的一步(如下圖)，若應用在新興傳染疾病，能提早診斷並確認病原體，即能儘早獲得治療，快速篩檢具以下優點：
 - (1) 減少住院比率，減少醫藥費預算
 - (2) 儘早隔離處置，避免傳播病原
 - (3) 減少經濟衝擊及社會負擔



10. 美國21世紀治療法案中，提出真實世界的數據(Real-World Data)及真實世界的證據(Real-World Evidence)的新概念，指從真實世界中提取有關的數據資料，進一步彙整和分析，得到醫療產品使用的潛在效益或風險相關的臨床證據。目前應用範圍包含藥物監視、醫療管理、醫療保險、電子病歷資料、流行病調查等，強調的是相對於“臨床試驗嚴謹設計下”，貼近病患“真實狀況下”的資料，用來加速或協助新醫療技術或產品的使用。目前多應用於醫療科技評估，針對醫療科技的屬性、內容，和衝擊影響進行系統性評估，有助採取適當的醫療政策。由於傳染性疾病恐造成國家經濟負擔，可藉由真實世界數據的資料協助評估疾病治療的預算及其利益風險，進而改善醫療健康照護。另外，舉例菲律賓政府利用真實世界數據評估登革熱採主動監視與被動監視通報系統是否有效反應疫情的現況，結果顯示主動積極的通報能有效掌握疫情現況，研擬有效的防疫策略。另一個例子為泰國針對流感接種計劃執行成效評估對預算的衝擊最小且達到最有效的防疫措施。真實世界數據應用於傳染性疾病的防治與決策，可看出也有很大的助益。
11. 羅氏大藥廠分享流感無預警的爆發需要各界共同應對(如圖)，恐造成全球藥品供應短缺，為避免供應不足可能會考量增加製造廠之產線，但受限各國法規需求不同，如一證可多產地、架儲期不同、安定性試驗及後續供應鏈等問題。因此，為了及時供應藥品，藥商與政府應互助合作及溝通，以共同對傳染病的爆發。

	<ul style="list-style-type: none"> • Ensuring timely and reliable access to safe and efficacious medicines is a critical public health goal jointly pursued by regulators and industry • A strong working relationship with the WHO and other stakeholders is crucial for ensuring patient supply in a flu pandemic
	<ul style="list-style-type: none"> • Understanding this business and its technical implications is important • Unique experience and systems built to cope with the fluctuations in demand necessary to prepare for future pandemics
	<ul style="list-style-type: none"> • Agility and flexibility in the supply chain is paramount for success • Multiple production sites (backups) at different stages of operations necessary to build in flexibility and ensure supply continuity • There could be a severe limitation on a company's capability to provide a sustained supply of products for a flu pandemic without the flexibility to supply product from more than one site
	<ul style="list-style-type: none"> • A regulatory environment that allows multiple manufacturing sites under a single marketing authorization is desired to successfully respond to pandemics

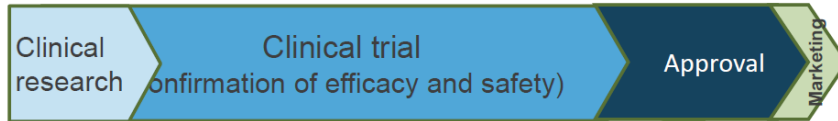
(四)藥政單位審查經驗分享：

1. 日本 PMDA 介紹藥品管理及審查機制，藉由提供法規科學諮詢(包含臨床試驗前到上市後)、推動執行 MRCT、有條件核准及 SAKIGAKE 認定機制、有條件早期核准機制、發布疫苗準則及孤兒藥認定機制，以加速醫藥產品及早上市。另外日本也強調與學術單位的合作，如與癌症中心、AMED (Agency for Medical Research and Development)等學研機構的合作關係，將基礎研究與未來臨床應用接軌，早期導入法規諮詢，強化法規科學研究，並積極投入國際合作，以下介紹 3 種核准機制。

(1) 有條件限時核准機制(如下圖)：

日本政府為了加速再生醫療產品發展及增進民眾用藥之可近性，在足夠臨床前試驗、預測有效及確認安全性等證據的支持下，得先行上市使病人可盡早取得相關治療，但須於 7 年內完成療效及安全性確認試驗，重新評估是否可以繼續上市。

Conventional Regulatory Approval Process

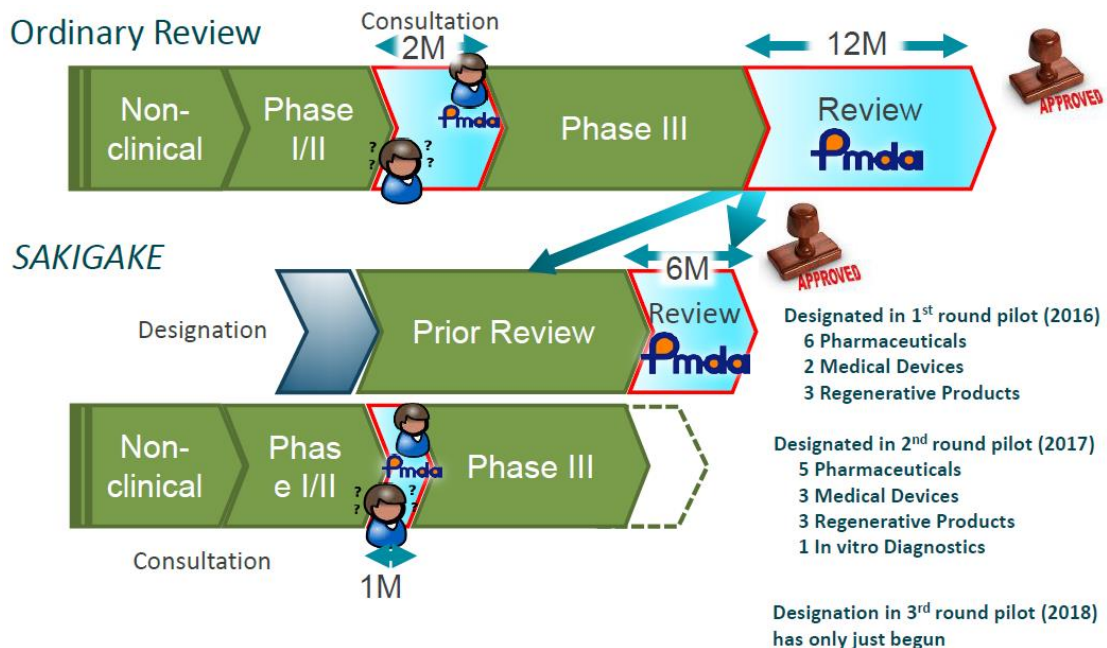


Regulatory System that Facilitate Early Patient Access



(2) SAKIGAKE 認定機制(如下圖)：

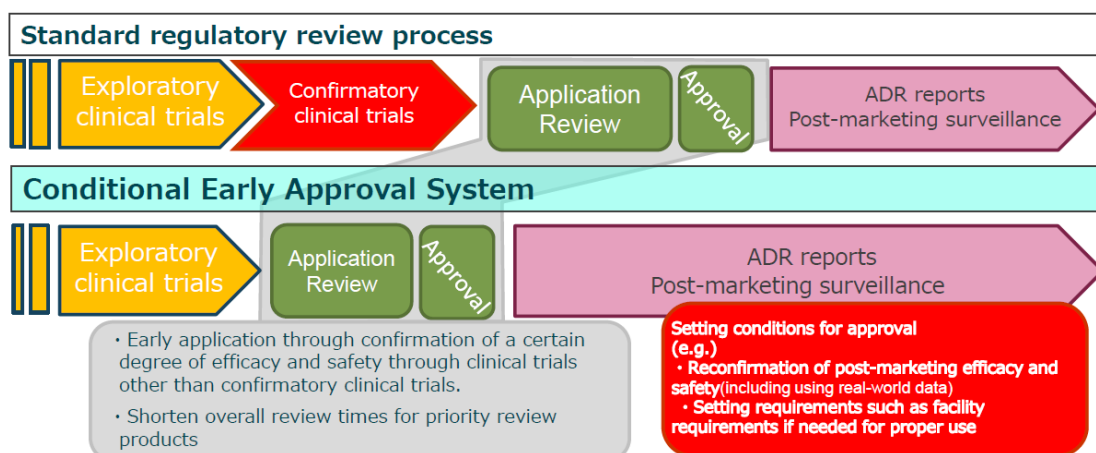
日本自 2015 年推動「Sakigake designation」認定機制，針對全球首次或同時申請、為醫療迫切之創新藥品，其早期臨床資料顯示具顯著療效者，可向 PMDA 提出認定諮詢，經認定者，得獲優先諮詢服務（等待時間由 2 個月縮短為 1 個月）、強化申請前諮詢服務（即進行申請前實質審查）、優先審查（審查時間由 12 個月縮短成 6 個月）等優惠措施，以加速新藥研發上市時程。



(3) 有條件早期核准機制(如下圖)：

針對治療嚴重疾病且現行療法有限的情況下，執行臨床試驗有困難或受試者人數過少，需要較長的時間執行，MHLW/PMDA 得准予依當時臨床

試驗資料送審予以評估其安全及療效，並要求提供上市後臨床試驗資料，包含提供 real world data 作為科學證據，支持其療效及安全性。



2. 新加坡由 Dr. Anuradha Poonepalli (Health Sciences Authority, HSA) 分享登革熱疫苗之審查考量，新加坡政府將登革熱防治視為重要的防疫政策，因此要求各部會提出相關的措施因應，新加坡藥審單位 HSA 採加速審查加速疫苗上市。摘要如下：

- (1) 新加坡於 2016 年 10 月核准登革疫苗(Dengvaxia®)上市，接種年齡為 12 至 45 歲，需接種 3 劑(0、6、12 月)，期間總共審查 24 個臨床試驗，約 41000 受試者的資料，並於 6 個月完成審查。
- (2) 由於各地區流行病學不一及臨床數據差異導致各國藥政單位之審查標準及補件需求因地而異，新加坡 HSA 則以其他國家的臨床資料作為支持參考。
- (3) 審查中發現登革熱疫苗用於過去曾感染過的病人會比未曾感染過的更具保護力，而且 16 歲以上的人接種疫苗之住院率及發生嚴重登革熱會增加，並觀察到 16 歲以下的兒童族群及未曾感染過登革熱的人，其血清測得較低的抗體，若接受登革熱疫苗發生不良反應的比率會較高。
- (4) 由於新加坡 40 歲以下人口的血清盛行率低於 40%，且該疫苗對於以前曾經感染登革熱者的保護力較好，從臨床及預防登革熱之角度來看效益有限，故並未納入新加坡的國家疫苗接種計畫，有需要的民眾須自費接種，並且需先諮詢醫師意見及簽署同意書，因此最後核准接種年齡為 12 至 45 歲。

3. 台灣由職代表演講主題為「Overview of Early Access Regulatory Pathways for Vaccine in Taiwan」，感謝主辦單位邀請與會，本次會議分享我國疫苗管理

架構及其生命週期相關法規，為鼓勵疫苗產品能及早於我國上市，也提供相關快速審查機制，包含優先審查、精簡審查及加速核准等。為避免傳染疾病爆發影響疫苗供貨問題，本署亦積極輔導國內廠商自行研發疫苗，提供專案諮詢輔導機制。另外，我國亦持續強化疫苗上市後安全管控，透過主動監控機制，及藥物不良反應通報系統，更針對季節性流感疫苗，與藥害救濟基金會及疾管署建立合作機制，即時掌握施打後發生不良反應之通報狀況，以確保國人用藥安全。藉此機會，讓東協國家了解我國醫藥管理的現況及發展，亦期盼與東協各國持續進行藥政交流合作，將有助我國產業拓展外銷市場，簡報內容參見附件二(第 17 頁)。

➤ 參、心得與建議：

DIA 每年在美國、日本等地區都會針對藥品相關議題舉辦研討會，本次為 DIA 與新加坡杜克大學法規科學卓越訓練中心首度於新加坡舉辦研討會，舉辦單位精心策劃，特針對東南亞地區受高度關注的新興傳染疾病議題切入，有別於其他地區的主題，並邀請產官學研各界以不同角度分享其面臨挑戰及因應策略，提供主管機關許多新觀點與管理策略靈感，建議以下幾點：

一、 鼓勵參加相關國外研討會，掌握新知脈動：

本次研討會議題以如何加速醫藥品的取得因應新興傳染病的發生作為主題，延伸到目前最熱門的議題，精準醫療及真實世界數據等，可看出舉辦單位對醫藥發展趨勢相當關心且用心，讓與會者了解結合現行的管理方式及掌握時代趨勢亦能做出適宜且有效的決策，建議未來參加相關研討會汲取新知並掌握脈動，將有助推動新藥研發模式和加速審查的過程，但也需要思考數據安全、隱私及數據品質和如何管理與驗證，若於未來大量應用時需要思考克服的問題。

二、 重視抗藥性的危害，研擬對策因應

抗微生物藥物的抗藥性儼然已成為全球危機，藉此研討會提高各國及各界對抗藥性的關注及警覺，建議政府相關單位應互助合作擬定相關因應措施及政策，強化感染管制監控系統及教育宣導，避免抗藥性繼續攀升。另外，亦需要更多產學研界一起投入研發新的抗微生物藥物、疫苗或診斷工具等，本署已制定多項相關藥品加速審查機制，有助早期臨床試驗加速進行，鼓勵有意願的藥廠申請諮詢輔導機制，以期共同努力使醫藥品及早上市。

三、 參考其他國家之管理政策及防疫經驗

1. 本次邀集官方單位為日本、新加坡及我國，日本與我國主要針對藥品現有審查機制及管理現況分享，可看出日本藥政單位對藥品需求的重視，無論是研發中或是審查階段都針對不同需求提供多元管道，藉此不但維護民眾用藥，亦促進生技產業的發展。我國在新藥部分也有多項審查機制，顯示我國在推動新藥研發上市的政策已跟上國際腳步，因此建議我國仍需持續關注國際管理趨勢，逐步邁向法規管理協和化，有助國內產品拓展至國際市場。
2. 新加坡在登革熱傳染病防治方面有相當經驗，其防治策略與實務經驗在東南亞登革熱高風險國家中具有指標意義，雖然台灣血清盛行率相對較低，又主要發生於台灣南部地區，惟仍可參考新加坡的審查考量及防疫經驗，另一方面，因目前登革熱疫苗對於未曾感染過的人會引起嚴重的不良反應，故更應謹慎評估其風險利益，思考登革熱疫苗在台灣的重要性。

肆、 附件一(會議照片)



➤ 承辦單位與講者大合照



- 第二天會議 Grand Panel Dialogue(由左至右, *Dr Jenny Low, Singapore General Hospital; Mr Yoshikazu Hayashi, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan; Ms Pamela Kiu, Abbott; Dr Anuradha Poonepalli, Health Sciences Authority, Singapore; Dr Hiromichi Shirasawa, Merck; Dr Lorenz Scheppler, Johnson & Johnson; Ms Chen Wan-Yu, Taiwan Food and Drug Administration; Dr Teoh Yee Leong, Singapore Clinical Research Institute*)



- 研討會現場 (與會人數約 82 位)

伍、附件二(我國代表演講簡報)

Overview of Early Access Regulatory Pathways for Vaccine in Taiwan

Wan-Yu Chen,
wan411@fda.gov.tw
Specialist, Division of Medicinal
Products, Taiwan Food and Drug
Administration (TFDA)

DIA

Disclaimer

The views and opinions expressed in the following PowerPoint slides are those of the individual presenter and should not be attributed to DIA, its directors, officers, employees, volunteers, members, chapters, councils, Communities or affiliates, or any organization with which the presenter is employed or affiliated.

These PowerPoint slides are the intellectual property of the individual presenter and are protected under the copyright laws of the United States of America and other countries. Used by permission. All rights reserved. DIA and the DIA logo are registered trademarks or trademarks of Drug Information Association Inc. All other trademarks are the property of their respective owners.

© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

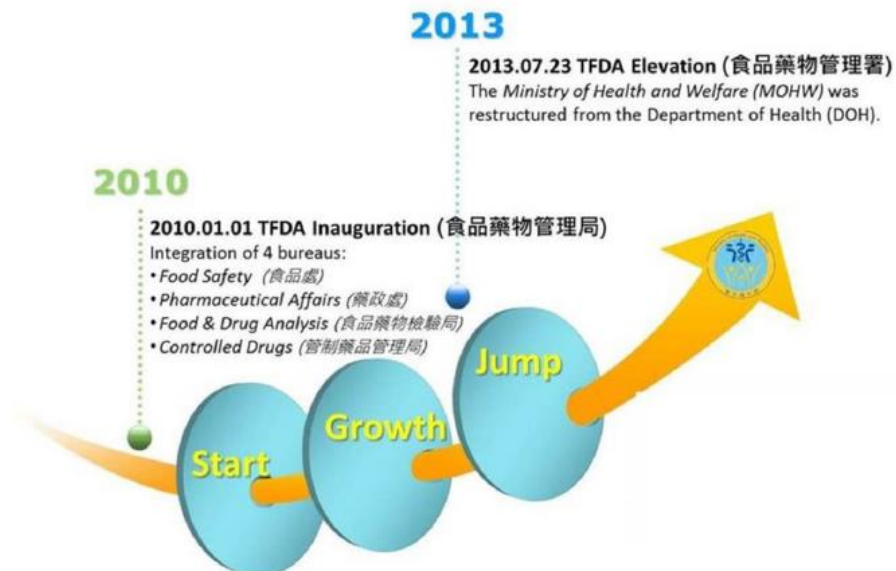
Outline

- 1 Organization and Responsibility of TFDA
- 2 Current Regulatory Framework of Vaccine
- 3 Application and Evaluation Process
- 4 Prospects of the future

© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

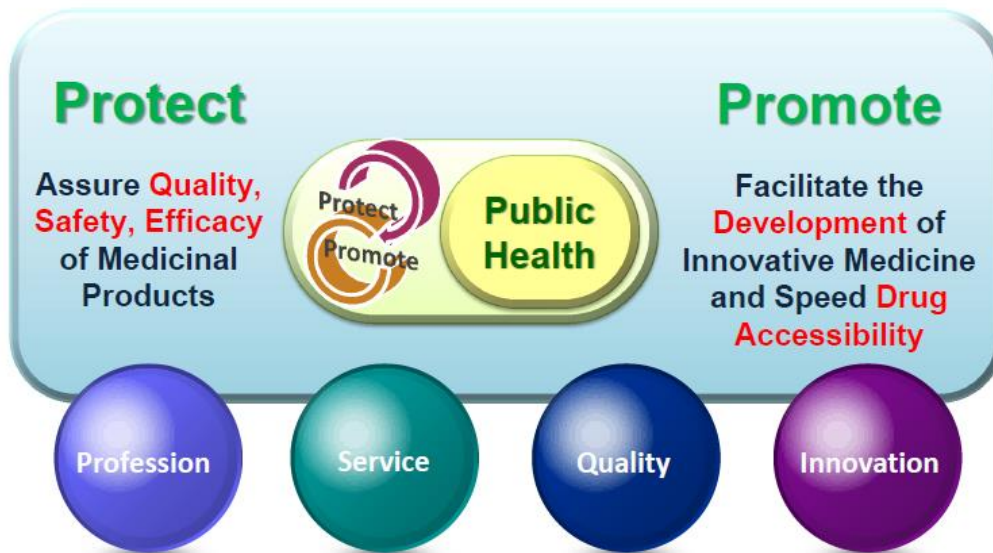
Establishment of TFDA



© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

The Role of TFDA in in Pharmaceutical product management



© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

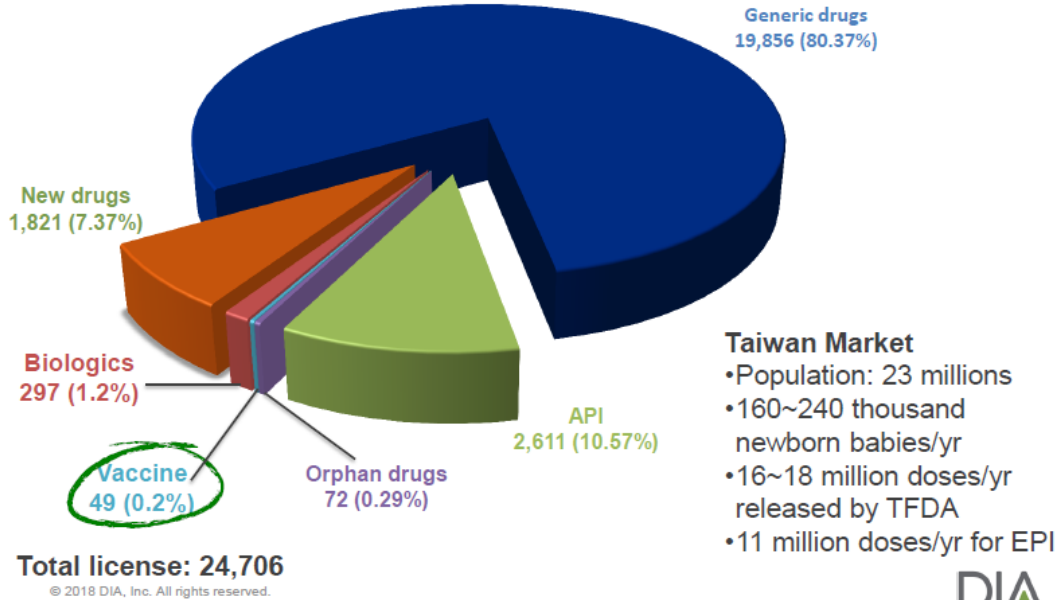
DIA

TFDA Organization Chart



DIA

License Numbers of Drugs in 2017



Licensed Vaccines in Taiwan

Approved Vaccine

Domestic

- Bacille Calmette-Guerin vaccine (BCG)
- Mouse brain-derived JE vaccine
- Seasonal flu vaccine
- Tetanus toxoid

Import

Vaccinations for The Expanded Program on Immunization (EPI)

- Hepatitis B vaccine (HepB)
- DTaP-Hib-IPV 5 in 1
- DTaP
- Inactivated polio vaccine (IPV)
- Pneumococcal vaccine (PV)
- Varicella vaccine (Varicella)
- Measles, mumps and rubella vaccine (MMR)
- Cell-based JE vaccine
- Seasonal flu vaccine

Others

- Rotavirus vaccine (Rotavirus)
- Hepatitis A vaccine (HepA)
- DTaP-IPV-HepB-Hib 6 in 1
- DTaP-IPV 4 in 1
- Rabies vaccine (Rabies)

HPV Vaccine

- Human Papillomavirus vaccine Type 16 and 18
- Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6,11,16,18)
- Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant



Specific Import by CDC

- Typhoid fever vaccine (Typhoid)
- Yellow fever vaccine (YF)
- Meningococcal C conjugate vaccine (Men_C_conj)
- Others (Vaccines in Delay or Shortage)

© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.



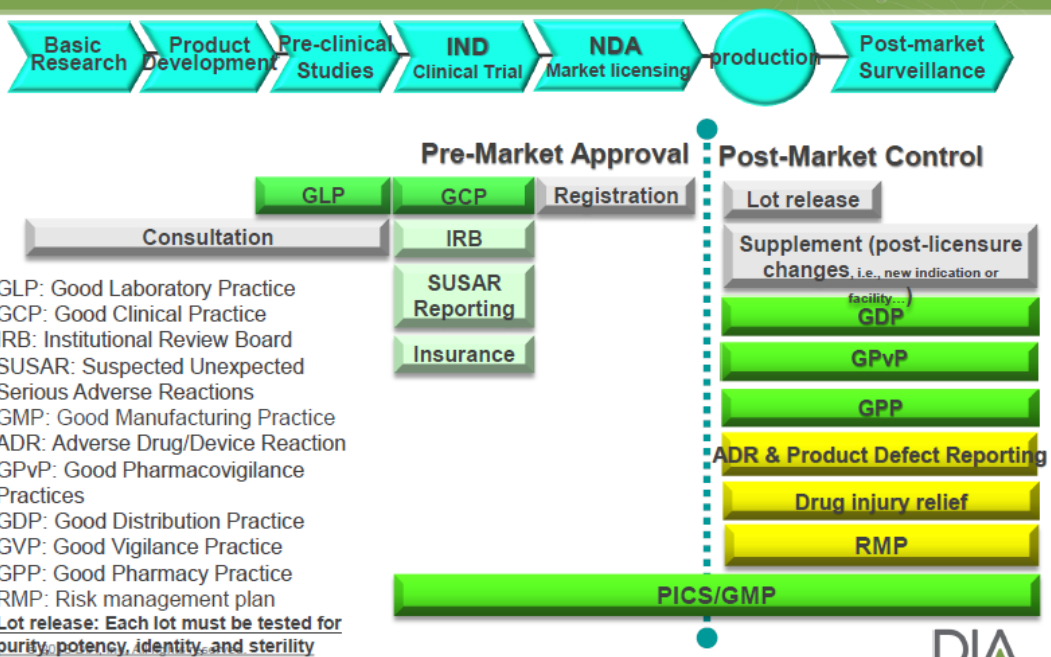
Outline

- 1 Organization and Responsibility of TFDA
- 2 Current Regulatory Framework of Vaccine
- 3 Application and Evaluation Process
- 4 Prospects

© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

Life Cycle Management of Vaccine



10

DIA

Legislation and Regulation



Legislation and Regulations on Vaccine

Law	Pharmaceutical Affairs Act Medical Care Act
Regulation	Regulation for Registration of Medicinal Products Regulations on Human Trials Regulation on Good Clinical Practice (GCP) Regulation on Good Manufacture Practice (GMP) Regulation of the Lot Release Procedures for Biologics
Guidance	Guidance for Registration of Vaccines Guidance for Registration of Pandemic Influenza Vaccines Guidance for Strain Change Supplements of Seasonal Flu Vaccines
International Guidance	ICH/EMA/FDA/WHO guidance which are issued in an issue-specific manner are taken into reference E.g., viral safety, expression construct, specification, cell substrate, individual vaccine

Emergency Use Authorization (EUA)

§ PAA 48-2

When a special case happened in the following circumstances...

01

- For the **life-threatening, severely disability diseases**
- **No** appropriate drugs or alternative treatment



02

- In responding to the necessity of **emergency public health** circumstances



TFDA can **approve to manufacture and import** the specific drugs that are not licensed in Taiwan, ex. Yellow Fever Vaccine (YF).

Enhance Drugs Supply Chain Integrity

§ PAA 6-1

- **Government:**

- ✓ Announcing drug items to be **tracked and traced**
- ✓ **Establishing e-reporting system**

- **Stakeholders:**

- ✓ Uses unique identification number to uniformly used by manufacturers, wholesalers and pharmacies
- ✓ Documentation retention period: 5 years

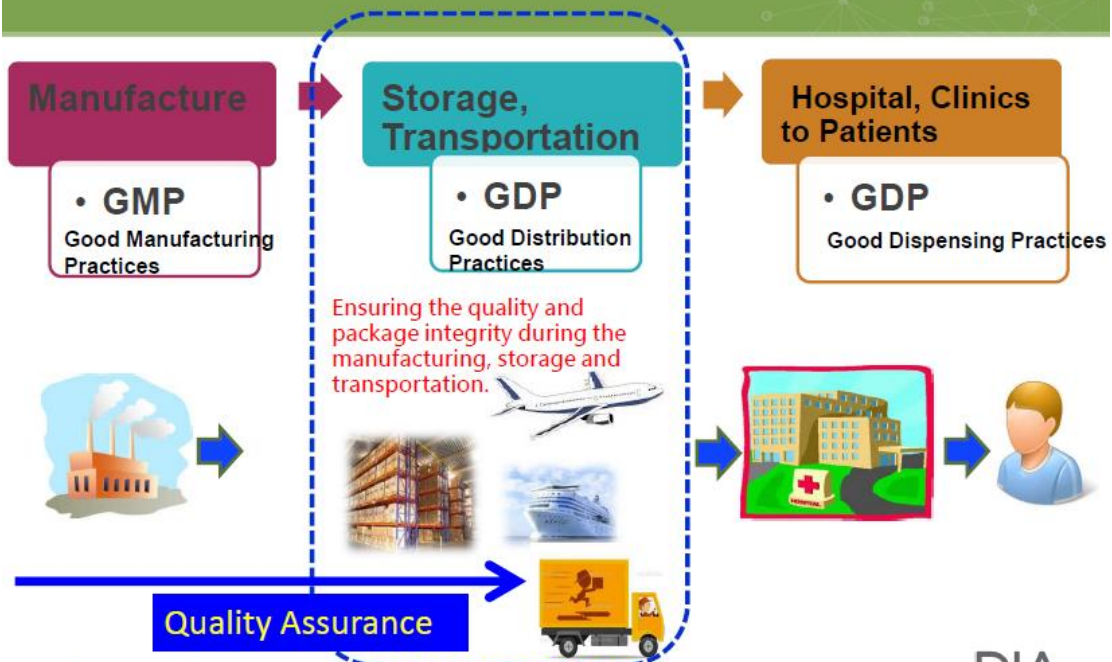


Optimize regulations for quality-1

- ▶ PIC/S Participating Authority since 2013
- ▶ All manufacturers shall fully comply with the current version of PIC/S GMP Guide since 2015
- ▶ Current status: (up to 31th Dec 2017)
 - Domestic pharmaceutical drug product manufacturers: **137**
 - Companies not comply with PIC/S GMP
 - *shall cease manufacturing and be delisted.*



Optimize regulations for quality-2



Implementation Schedule of GDP

Announcement of “ Guide to Good Distribution Practice for Medicinal Products” 【2015-7-16】

NEW

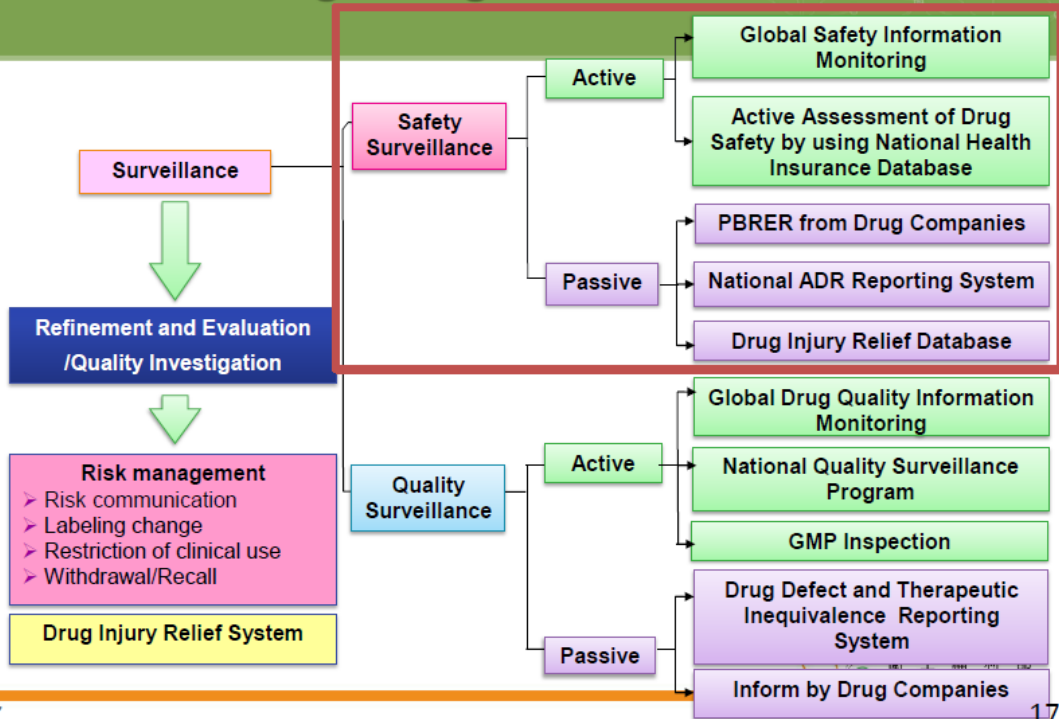
From July 1, 2016, all **new** manufacturer, logistics company and **license applicator** shall comply

ALL

By January 1, 2019, the **existed** manufacturers, logistics companies and **license holder** shall comply

Inspection: with GMP, or application before 2017-12-31, whichever comes first

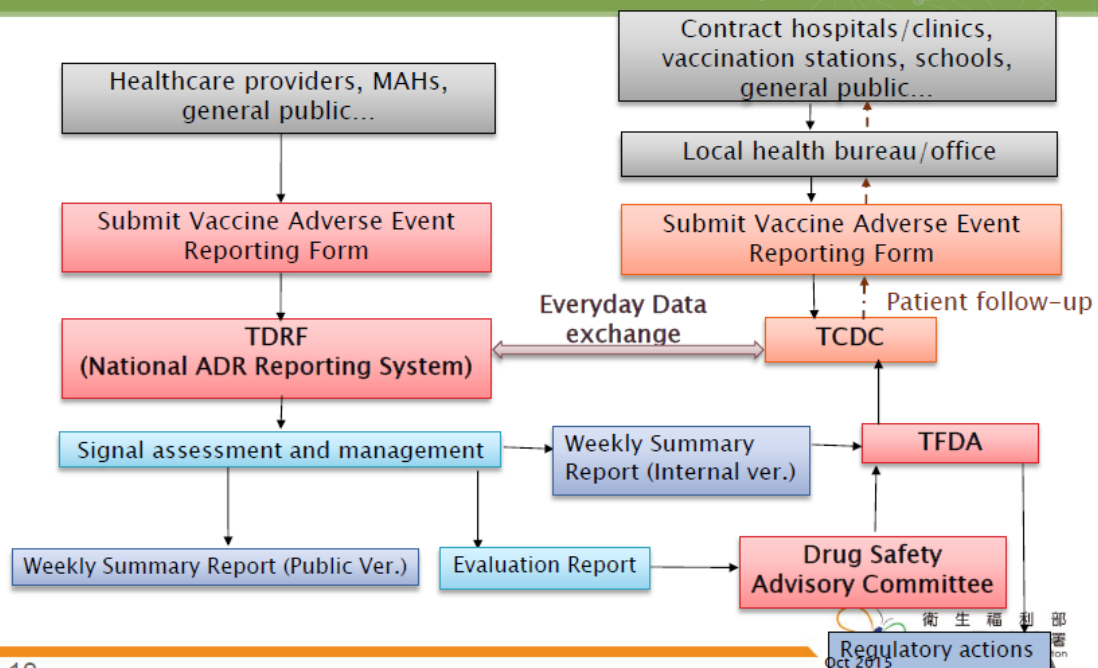
Post-marketing Management



17

17

Schematic Flow of Information within the Passive Surveillance Program



18

AEFI Reports Monitoring for Annual Seasonal Influenza Vaccination

- ▶ During 2009 pandemic influenza A (H1N1) season, the ADR reporting system was integrated into the mass influenza vaccination campaign program operated by Taiwan Centers for Disease Control (TCDC) to serve as a tool for Adverse Event Following Immunization (AEFI) collection and vaccine safety signal detection
- ▶ This collaborative surveillance mechanism has then been routinely conducted during the following influenza seasons.

DIA DEVELOP
INNOVATE
ADVANCE

Outline

- 1 Organization and Responsibility of TFDA
- 2 Current Regulatory Framework of Vaccine
- 3 **Application and Evaluation Process**
- 4 Prospects

© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

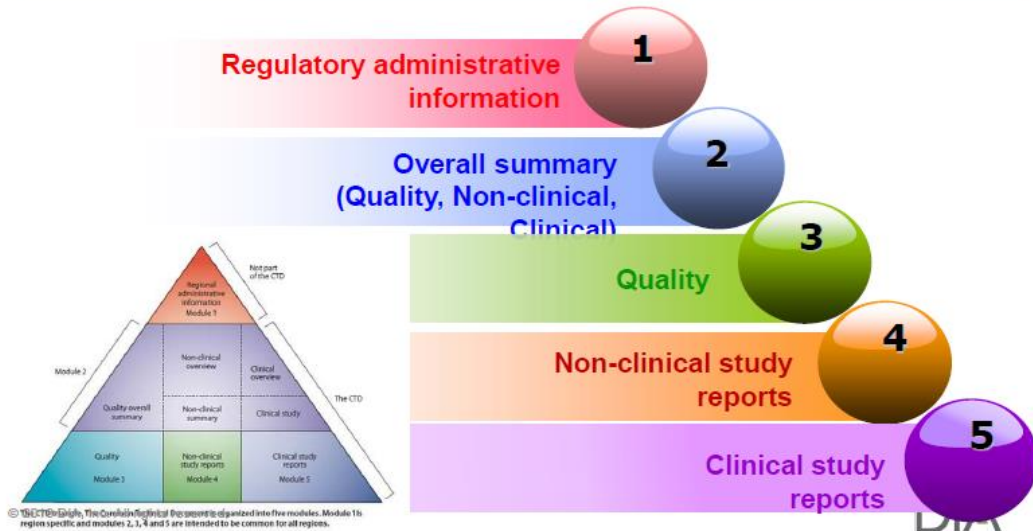
DIA

Common Technical Document Format

2012

November
01

When submitting NDA, ICH Common Technical Document (CTD) Format should be used.



Technical Document

Quality

- Source Controls (Reagents, Excipients)
- Virus or Cell Banks (Size, Passage number)
- Characterization
- Manufacturing
- Process Control
 - Safety issues
 - Sterility
 - Purity/Impurities
 - Identity
 - Efficacy issues
 - Potency
 - Stability
- Batch analysis
- Stability

Non-Clinical

- Pharmacology (relevant animal models of disease; injury if possible)
- Toxicology (relevant healthy animal species)

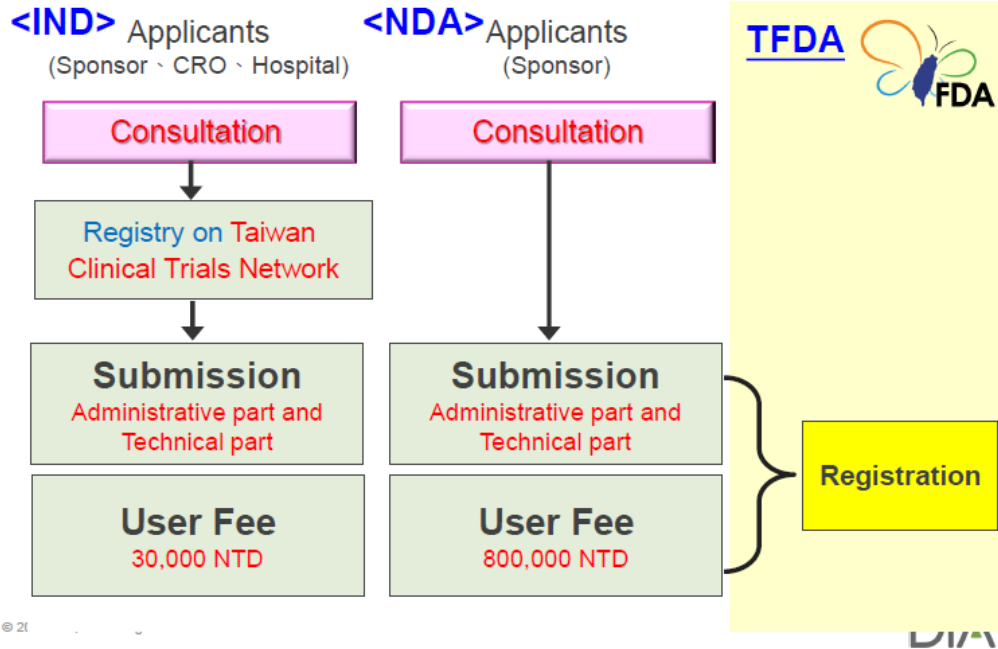
Clinical

- Current clinical experience
- Study design (administration procedure, proposed dose levels, regimen, escalating)
- Selection of patients (inclusion/exclusion criteria)
- Safety evaluations
- Efficacy evaluations
- Statistical considerations

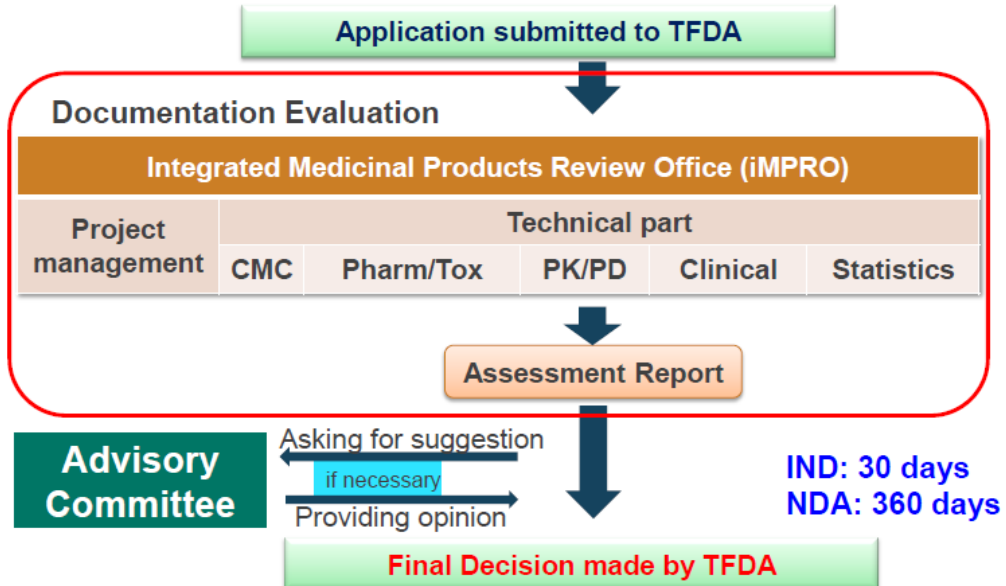
© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

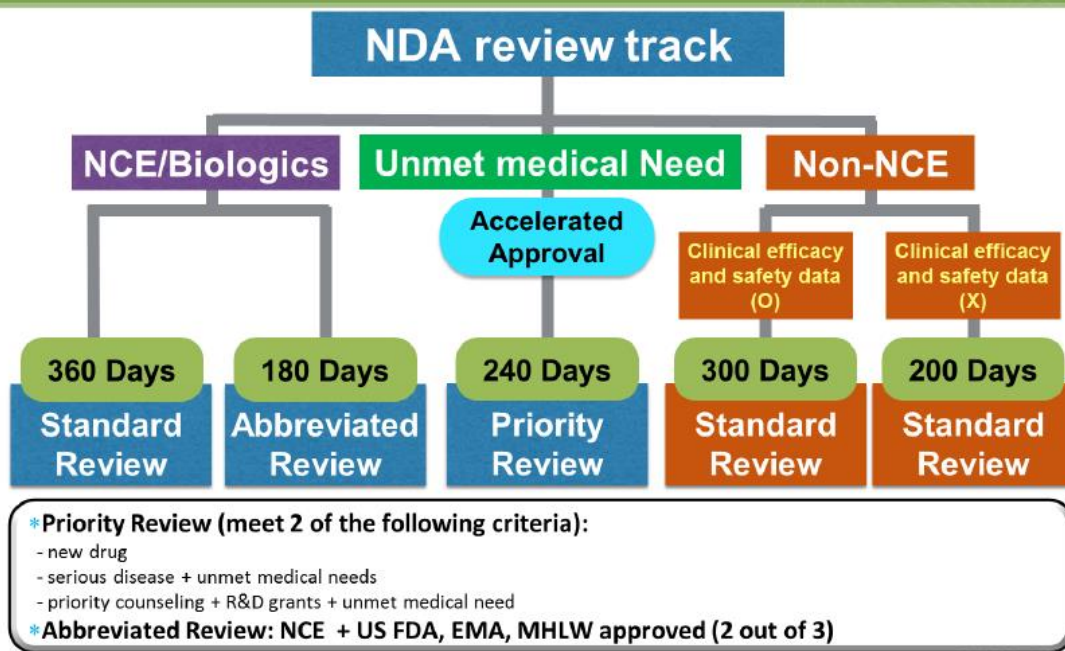
Application Process



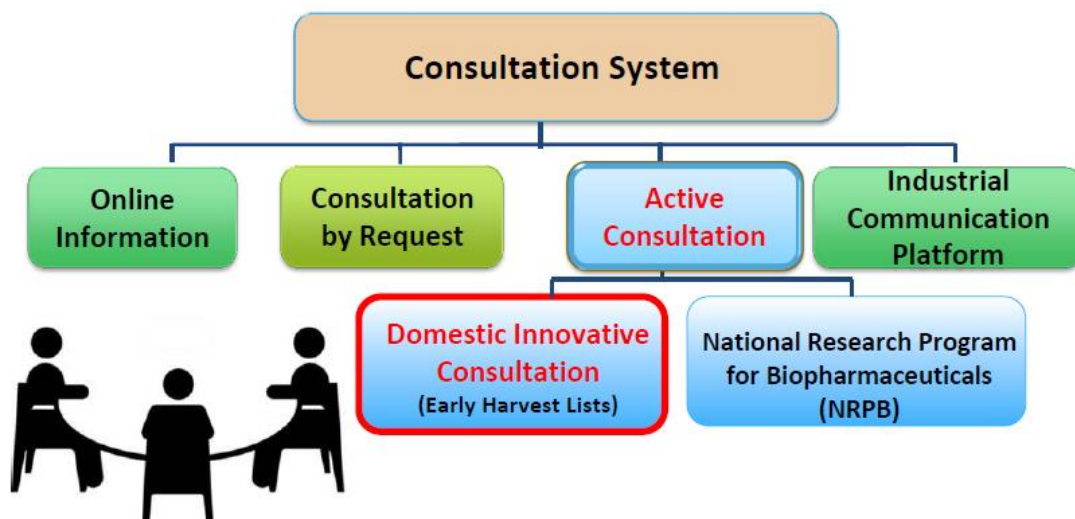
Evaluation Process



Expedited Programs for NDA



Consultation System



Domestic Innovative Consultation



To **facilitate** medicinal products development and marketing approval



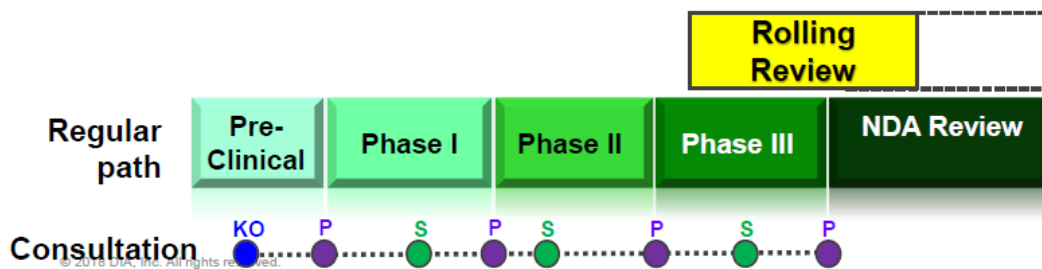
Meeting types:

- Kick-off meeting
- Sponsor meeting
- Pre-filing meeting



What is needed at consultation?

- Well-developed & -controlled manufacturing information
- Preclinical studies to show safety and effect of products
- Provide evidence to support human dosing and scientific rationale



DIA

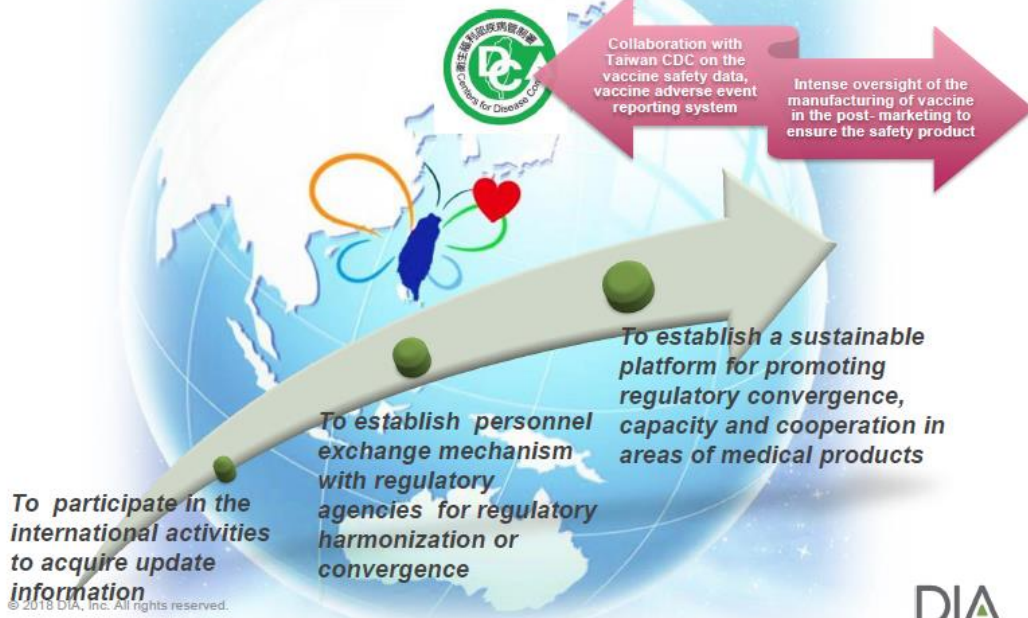
Outline

- 1 Organization and Responsibility of TFDA
- 2 Current Regulatory Framework of Vaccine
- 3 Application and Evaluation Process
- 4 **Prospects**

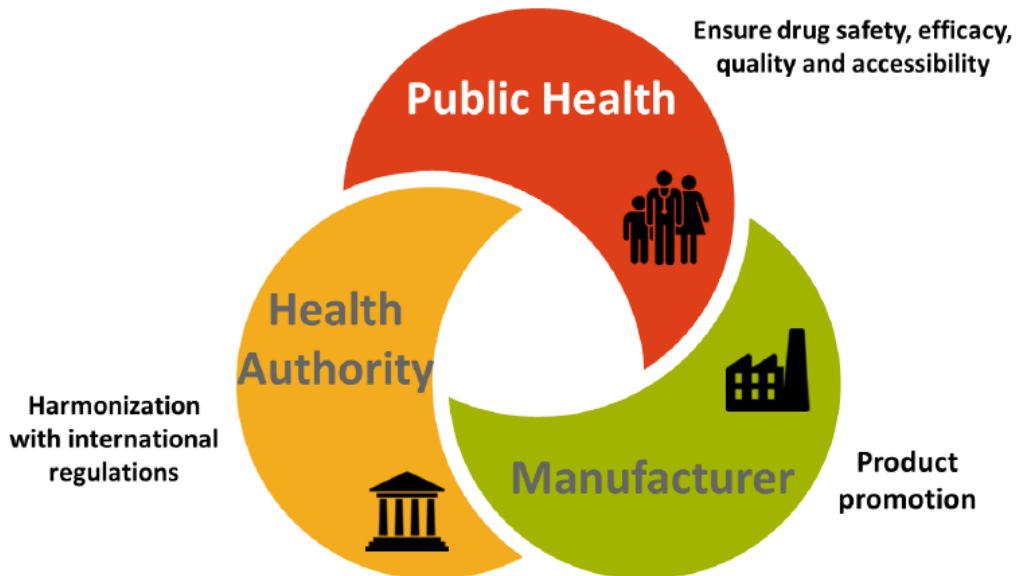
© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

Regulatory Cooperation



Triple-Win Situation



Thank You for Your Attention!



© 2018 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA