

出國報告（出國類別：國際會議）

參加第二屆歐盟醫藥品法規體系及歐洲藥品
管理局國際認知會議

**(EMA 2nd International Awareness Session:
The EU medicine regulatory system and the
European Medicines Agency)**

出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：黃玟甄副研究員

派赴國家：英國倫敦

出國期間：107年3月7日至3月11日

報告日期：107年5月

摘要

醫藥品管理是個複雜且高度科學專業的領域，關乎民眾的健康安全保障，歐洲身為全球第二大的藥品市場，再加上歐洲絕大多數國家均屬於歐盟（European Union, EU）成員國，使得歐盟的醫藥品管理體系形成世界上一套非常獨特的區域一體化體系。歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）為歐盟的藥品審查監管機構，為加強國際藥品法規單位人員、學術機構人員及非政府組織人員對於歐盟醫藥品管理制度之認識，瞭解 EMA 所扮演的角色及所執行的工作內容，EMA 自 2016 年起開始舉辦「歐盟醫藥品法規體系及歐洲藥品管理局國際認知會議（International Awareness Session: The EU medicine regulatory system and the European Medicines Agency）」，期透過兩天會議的課程介紹，讓外界能夠更清楚的認識歐盟的醫藥品管理工作。而本次的會議為第二屆會議，於 107 年 3 月 8 日至 3 月 9 日在英國倫敦的 EMA 舉辦。

本次會議主題主要是介紹 EMA 負責的各項藥品管理相關工作及其最新進展，針對 EMA 的組織架構、利害關係人參與、早期輔導新藥研發、新興生技醫療產品、臨床試驗、鼓勵藥物創新研發、藥品風險效益評估、特殊族群用藥、優良稽查作業、病人安全與藥品安全監視及國際合作事務等議題逐項介紹說明。透過參加本次的會議，更全面性地瞭解 EMA 的藥政管理工作及最新的管理法規現況，並藉此機會認識 EMA 相關部門人員，加強與國際法規單位間之互動交流，汲取國際先進國家藥政管理經驗。

關鍵字: 歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）、藥政管理

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	3
一、行程表.....	3
二、會議內容摘要.....	4
參、心得及建議.....	18
肆、附件：研討會議程.....	20

壹、目的

歐盟的醫藥品管理體系是世界上一套非常複雜又獨特的區域一體化體系，歐洲藥品管理局（European Medicines Agency，EMA）身為歐盟國家層級以上單一的藥品審查監管機構，自 2016 年起開始舉辦「歐盟醫藥品法規體系及歐洲藥品管理局國際認知會議（International Awareness Session: The EU medicine regulatory system and the European Medicines Agency）」，目的透過深入淺出的課程介紹，加強各界尤其是國際藥品法規單位人員、學術機構人員及非政府組織人員對歐盟醫藥品管理制度之認識，瞭解 EMA 在藥品管理體系上扮演的角色及執行的工作。此外，透過辦理這樣的會議，提供法規單位、學術機構及非政府組織間建立人際網絡關係。本次的會議為第二屆會議，會議日期為 107 年 3 月 8 日至 3 月 9 日，於英國倫敦的 EMA 舉辦。

為深入強化對歐盟及 EMA 藥政管理體系的瞭解及認識，了解 EMA 相關藥品管理法規最新發展重點及方向，藉以借鑑學習，同時加強與 EMA 法規單位間之交流，促進國際合作，故派員參加本次的會議。

貳、過程

一、行程表

日期	行程
3 月 7 日	啟程至英國倫敦
3 月 8 日	參加 EMA 2nd International Awareness Session 會議 Day 1
3 月 9 日	參加 EMA 2nd International Awareness Session 會議 Day 2
3 月 11-12 日	返程

二、會議內容摘要

本次會議目的主要是介紹 EMA 負責的各項藥品管理相關工作及其最新進展，兩天的課程由基本的 EMA 組織架構介紹起，進而逐步介紹藥品生命週期管理過程中，EMA 扮演的角色及負責的工作，包括利害關係人參與、早期輔導新藥研發、新興生技醫療產品、臨床試驗、鼓勵藥物創新研發、藥品風險效益評估、特殊族群用藥、優良稽查作業、病人安全與藥品安全監視及國際合作事務等等。

每項議題都是由 EMA 各相關負責業務部門的代表向與會者說明介紹，與會成員主要是來自歐洲各地的學術單位或非政府組織人員，以及部分國際法規單位代表參加，包括我國、日本、美國、非洲等國家代表。由於本會議目的係為加強外界單位對於 EMA 之認知瞭解，因此每項主題係以概括性質的介紹為主，並於每項主題簡介完後，提供與會者與 EMA 講者座談與發問的機會，藉此增進不同團體間的意見交流。兩天會議各項主題的內容摘述如下：

一、第一天會議（3 月 8 日）

(一) 01 - Setting the scene: introduction to the EU regulatory network :

EMA 國際合作部門的 Mr. Riccardo Luigetti 簡介歐盟的藥品管理法規架構。歐盟是個由 28 個會員國共同組成的複雜政治和經濟聯盟，但其藥品管理係透過統一的法規標準、程序及單一的監督管理體系（即 EMA）來統籌負責歐盟藥品的上市審查及監督管理，建構歐盟成為單一體制的藥品市場，由歐盟頒佈實施的相關藥品法令、法規及指引標準均一體適用於所有的會員國。藥品要在歐盟取得上市許可，有兩種途徑可申請藥品查驗登記：Centralised Procedure 及 National Procedures。

(1) Centralised Procedure（集中審查程序）：直接向 EMA 提出查驗登記申請，由 EMA 組織審查，藥品一經核准上市，即可在歐盟所有會員國上市銷售之審查程序。用於治療愛滋病、癌症、糖尿病、神經退化疾病、自體免疫病及其他免疫障礙疾病、感染性疾病的藥品；運用生物技術製造之藥品（如基因工程制劑）；新興生技醫療產品（如細胞治療、基因治療、組織工程產品）及罕見疾病藥品僅能按照此程序提出申請。而其他新成分新藥、或已知成分但具有明顯科學技術創新或有益於病人族群的藥品，申請者亦可依需求自行選擇提出申請。

(2) National Procedures（成員國家審查程序）：向個別歐盟會員國家提出申請之審查程

序，又可再區分為 Decentralised Procedure（分散式審查程序）、Mutual Recognition Procedure（相互承認程序）及 Purely National Procedure（單一成員國審查程序）。

另外，由 Mr. Riccardo Luigetti 簡介 EMA 的組織架構及所扮演的角色，EMA 係於 1995 年成立（前身為 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products，EMEA），負責歐盟藥品上市審查評估及上市後安全監測，目前共有約 4000 多位專家、7 個審查委員會、28 個工作小組（working parties）、8 個專家小組（scientific advisory groups）及約 890 位職員。其中，7 個審查委員會分別為：

- (1) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)：負責人用藥品審查評估
- (2) Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)：負責動物用藥審查評估
- (3) Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)：負責罕見疾病藥物認定
- (4) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)：負責草藥原料及製劑之審查評估
- (5) Paediatric Committee (PDCO)：支持小兒用藥開發，提供科學建議
- (6) Committee for Advanced Therapies (CAT)：負責新興生技產品（ATMPs）審查評估
- (7) PhV Risk Assessment Committee (PRAC)：負責人用藥品上市後安全評估及監控

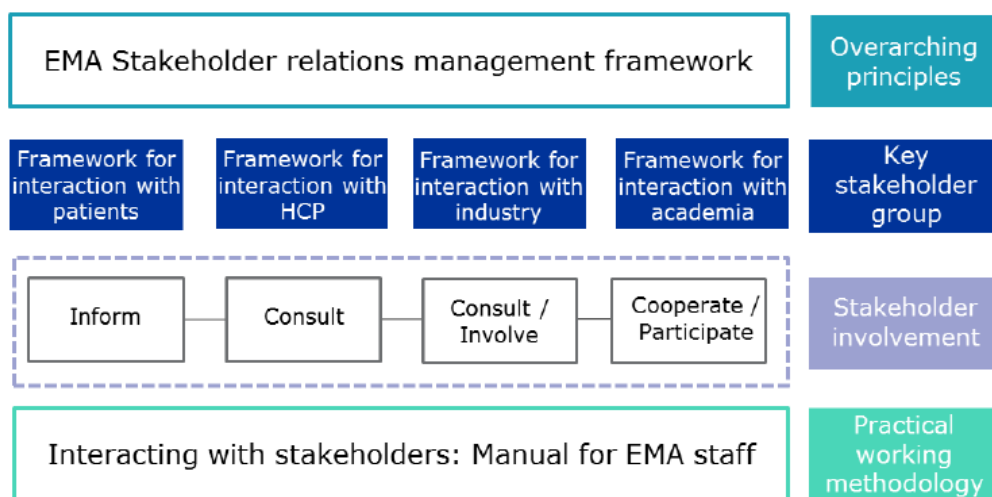
7 個審查委員會分別承擔不同的職責，其組成也依各委員會任務內容而略有差異，委員會基本成員組成包含由 28 個會員國各自提名之正式代表 1 名、副代表 1 名、冰島及挪威正式代表 1 名、副代表 1 名。部分委員會還包含外部的科學或技術領域專家代表，其中有 4 個委員會亦包含病人團體及專業醫療人員代表，所有委員會之成員每 3 年均需重新遴選。而為確保外部專家能夠維持審查的公正性，所有 EMA 聘請之外部專家名單均會公開於 EMA 網站（European experts），並且每年需重新做利益衝突事項的揭露及宣稱。

整體而言，歐盟的藥政管理法規架構是個複雜但先進的管理體系，擁有單一的法規標準、保留不同的上市許可途徑、專家來自不同會員國極具多樣性，有助於會員國間藥品法規科學知識經驗交流及制訂高標準之藥品法規規範。

(二) 02 - Engagement with stakeholders：

本節由 EMA Stakeholders and Communication 部門的 Mr. Juan Garcia Burgos and Ms. Marie-Helene Pinheiro 介紹 EMA 如何持續與不同利害關係人間（Stakeholders，包括消費者、病人團體、醫療專業人員、學術單位及產業界）保持溝通交流及關係維繫，並確

保相關利害關係人有機會參與 EMA 相關政策的制定。Stakeholders and Communication 部門主要是負責確保 EMA 與不同團體間能夠維持一貫性、合作性、持續性的關係，負責 EMA 對外溝通、媒體關係及訊息中心等事務。2016 年 6 月 16 日，EMA 發布了一份「European Medicines Agency stakeholder relations management framework」文件，作為 EMA 與不同利害關係人間溝通交流的最高基本指導原則，不論對象為何，溝通皆必須遵循以下幾項基本的原則：公開透明（Transparency）、獨立及完整（Independence and integrity）、當責（Accountability）、適當地互動（Appropriate interaction）、廣泛代表性（Broad representation）、有效地溝通（Effective communication）及持續改進（Continuous improvement）。而 EMA 為加強其與幾個主要利害關係對象間的交流互動，設立了四個架構（framework）：Framework for interaction with patients、Framework for interaction with health care professionals、Framework for interaction with industry、Framework for interaction with academia，每個 framework 都制訂有指導文件，明確定義溝通的對象、目標、溝通方式及執行成果報告等，利害關係人參與架構如下圖。由本節課程的分享可以顯見，EMA 除了藥品審查工作之外，亦非常重視與相關利害關係人間的互動與溝通，及其對藥政管理政策制訂之參與。



(三) 03 - Early engagement on medicine development :

本節主要是介紹 EMA 諮詢輔導及鼓勵創新研發的相關機制：

- (1) Scientific Advice：針對藥品研發過程議題，提供科學建議，範圍包括藥品品質製造、非臨床試驗、臨床試驗、風險管理計畫、學名藥、生物相似藥、罕藥、兒童用藥開發、新適應症開發、上市後安全性等相關議題都可以諮詢。且廠商可以在藥品研發

任何階段，都可向 EMA 提出此種諮詢申請。

- (2) **Protocol Assistance**：是一種特別形式的 **Scientific Advice**，此種諮詢服務僅提供給罕見疾病藥物研發公司申請。

以上兩種諮詢輔導，都是由人用醫藥品委員會（**Committee for Medicinal Products for Human Use**，**CHMP**）底下設立的科學諮詢工作小組（**Scientific Advice Working Party**，**SAWP**）來負責提供諮詢。根據 EMA 的統計結果顯示，如果廠商能遵循 **Scientific Advice** 的建議，有 90% 的比例可在最終上市階段取得 **CHMP** 正面的意見，相較於未遵循 **Scientific Advice** 建議者，僅有 40% 比例可在最終上市階段取得 **CHMP** 正面的意見。

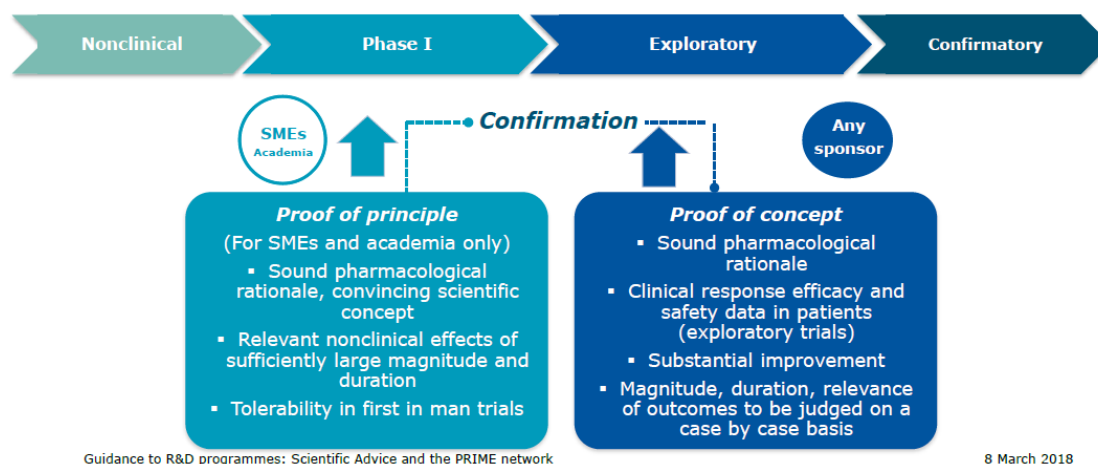
- (3) **Parallel EMA/HTA Scientific Consultation**：自 2017 年 7 月起，EMA 與 **EUnetHTA**（**European network for health technology assessment**）合作，提供廠商平行諮詢服務的機制，目標提供藥品研發者在研發階段可以及早納入 EMA 及 HTA（醫療科技評估）單位雙方的審查意見，因為 EMA 對於藥品上市之審查考量與藥價給付 HTA 評估之考量重點（包括對於對照品、試驗族群、試驗設計等等）不盡全然相同，透過平行諮詢機制，同時納入兩邊意見，可以使廠商在研發階段能夠將其研發計畫最適化，準備充足的證據同時用以支持藥品的上市申請及藥價給付申請，藉此協助縮短藥品上市及取得藥價給付審查所需時間，促進病人及早取得新藥。

- (4) **Qualification of novel methodologies for medicine development**：在藥品開發過程中，倘欲運用新的評估方法（例如：新的生物標記）於非臨床試驗或臨床試驗評估，廠商可以向 EMA 申請事先認證，確認該新方法可被接受後再據以用於後續藥品的開發。

- (5) **PRIME Scheme (PRIority MEDicines)**：EMA 於 2016 年 3 月 7 日公告的新機制，旨在加快醫療迫切需求（**unmet medical need**）重點藥品的開發。針對臨床上尚未滿足、具有醫療迫切需求的新藥，EMA 在藥品開發早期更早且更積極的提供研發者科學面和法規面的支持和建議，目標是協助研發者制訂更好的藥品發展計畫，進而獲得加快的上市審查評估（**Accelerated Assessment**），使病人盡可能及早獲得新的治療方法。申請資格條件：大多數新藥可以在 **proof of concept** 階段提出申請，需具備初步的臨床科學證據，證明該新藥能夠滿足醫療迫切需求與主要公共健康利益，中小型企業或來自學術單位的申請人，則可透過具說服力的非臨床數據與早期臨床的耐受性資料，在藥品研發初期（**proof of principle**）階段提出申請，申請時間點及所需檢附資料如下圖所示。截至 2018 年 1 月，已有超過 160 個申請案，目前取得 **PRIME**

認定的有 34 個。

Entry points PRIME eligibility and required evidence



(6) Innovation Task Force (創新工作小組, ITF): ITF 是 EMA 於 2014 年起成立的工作小組，是一個跨學科的工作小組，由 EMA 內部不同領域的工作小組及外部專家共同支援其功能，任務為針對開發新興創新療法及技術的申請人，特別是中小型企業及學術界提供一個早期、非正式的對話平台 (briefing meetings)，提供科學、法務及法規方向的諮詢建議。主要適用對象為創新的療法、產品及創新技術，例如：基因/細胞/組織工程產品、奈米藥物、合成生物學 (Synthetic Biology)、表觀遺傳學 (Epigenetics)、生物材料、e-Health (電子健康醫療)、m-Health (行動健康醫療) 及複合性產品等。2014-2016 年，EMA 共召開了 92 次 ITF briefing meetings，有 80% 都是來自中小型企業及學術界提出申請。

(四) 04 -ATMPs :

EMA 的 Mr. Patrick Celis 介紹歐盟新興生技醫療產品 (Advanced-Therapy Medicinal Products, ATMPs) 之管理法規及審查流程，歐盟法規定義之新興生技醫療產品 (ATMPs) 包含基因治療產品、細胞治療產品及組織工程產品，其查驗登記僅能透過 Centralised Procedure (集中審查程序) 提出申請，由新興醫療產品委員會 (Committee for Advanced Therapies, CAT) 負責此類產品之審查，CAT 審查完成後再將意見提交給 CHMP 做最終決定，審查天數與一般藥品相同，為 210 天。CAT 的任務除了查驗登記案件審查之外，尚包括 ATMP Classification 及 ATMP Certification。ATMP Classification 就是協助研發者判定其研發的產品是否屬於 ATMPs，判定之申請免繳交規費，判定審

查時間為 60 天。而 ATMP Certification 是給予 ATMP 認證，惟僅限於中小型企業提出申請，CAT 會就其產品早期研發的品質及非臨床試驗資料進行評估，提供評估報告及後續開發的相關建議，通過者發予 ATMP 認證證明，提供科學上之確定性，認證審查時間為 90 天。

歐盟為了鼓勵 ATMPs 產品的開發，除了提供上述的 ATMP Classification 及 ATMP Certification 服務外，對於此類產品還提供了其他相關的鼓勵及精進措施，包括：

- (1) 提供早期研發支持--Innovation Task Force meetings，可與 EMA 早期對話；
- (2) 法規諮詢建議（Scientific Advice）費用減免：相較於一般藥品，ATMPs 產品之諮詢費用可減免 65%，若是中小型企業甚至可以減免 90%。且其法規諮詢建議會同時納入科學諮詢工作小組（Scientific Advice Working Party, SAWP）及 CAT 的意見；
- (3) PRIME Scheme: 目前 34 個取得 PRIME 認定的產品，其中有 14 個(41%)都是 ATMPs 產品；
- (4) EC-EMA joint action plan on ATMPs：為完善歐洲 ATMPs 產品的法規環境，歐盟執委會（European Commission, EC）與 EMA 合作制訂了行動方案，列出 2017 年至 2019 年預計要執行的相關措施，包括持續增修 ATMPs 相關 guidelines，以促進歐盟會員國間對於 ATMPs 產品審查標準之一致性，例如 EMA 正在草擬“Guideline on the quality, non-clinical and clinical requirements for investigational ATMPs”，預計 2018 年底對外公開徵求意見，目標增進各會員國對於審查 ATMPs 產品臨床試驗要求之一致性。

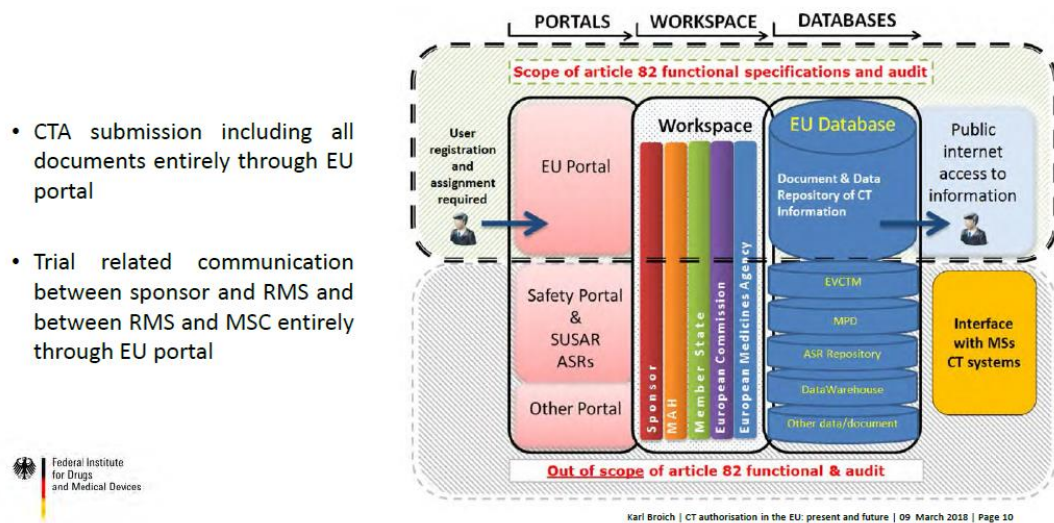
(五) 05 - Clinical trials in the EU

本節重點在於介紹歐盟 2014 年修法通過的藥品臨床試驗新法規及其目前進展情形。2014 年歐盟為改善歐洲整體藥品臨床試驗的法規環境，於 2014 年 5 月 27 日正式修訂通過新的臨床試驗法規 Regulation (EU) No. 536/2014，以取代 2001 年公告的 Directive 2001/20/EC，由原先 Directive（指令）的位階提高層級至 Regulation（法規）的位階。Directive 與 Regulation 之差別在於，Directive 需由各會員國修訂至各國的法律中後始生效力，存在各國彈性調整的空間，因此歐盟各國臨床試驗的管理規定並未完全協和，在歐洲執行多國多中心試驗需符合各國各自的規定，提升至 Regulation 後則直接產生法律效力，因此藥品臨床試驗的管理在歐盟將由各國各自獨立規範轉變為全歐盟統一的規範。除了法律位階提升之外，在法規內容方面也做了幾項重大的修訂，摘述部分

項目如下：

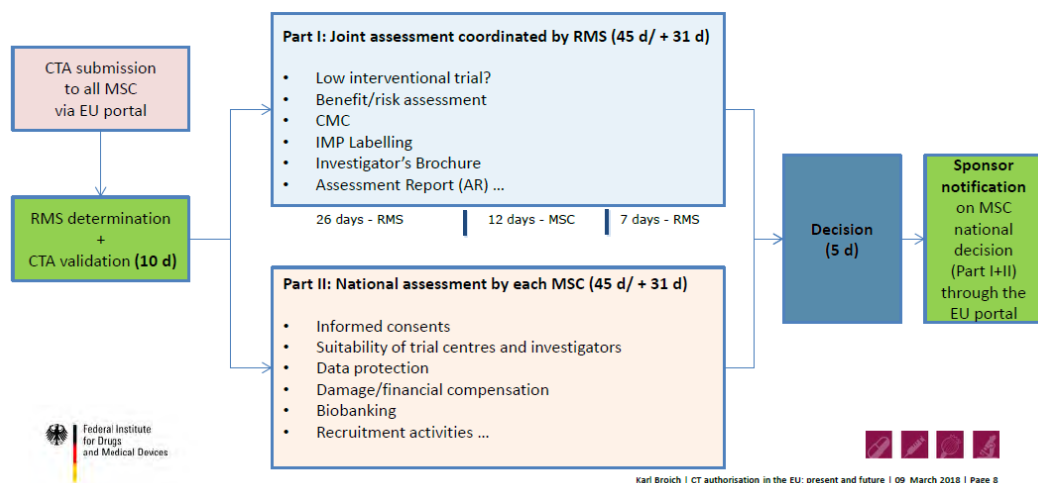
(1) 建置現代化的 IT 系統及資料庫，簡化臨床試驗申請程序，改採集中式申請：建置單一的臨床試驗申請入口網站（EU portal），臨床試驗毋須再向各會員國家個別提出申請，只需經由 EU portal 提出線上申請，臨床試驗申請文件也一致化，僅需準備單一申請文件。並且建置 EU Database，將所有臨床試驗申請資訊全部儲存於單一資料庫中，以供 EMA、各會員國藥政法規主管機關及公眾查詢利用。新的臨床試驗資訊系統如下圖示。

EU portal and EU database (EUPD)



(2) 修正臨床試驗審查流程及縮短審查時間：臨床試驗計畫由各會員國各自審查，修正為聯合審查，且審查時間需符合新法規定之時限（審查時間為 60 日曆天）。新的審查流程及審查時間如以下流程圖所示。

CTA Authorisation process with the new Regulation (1)



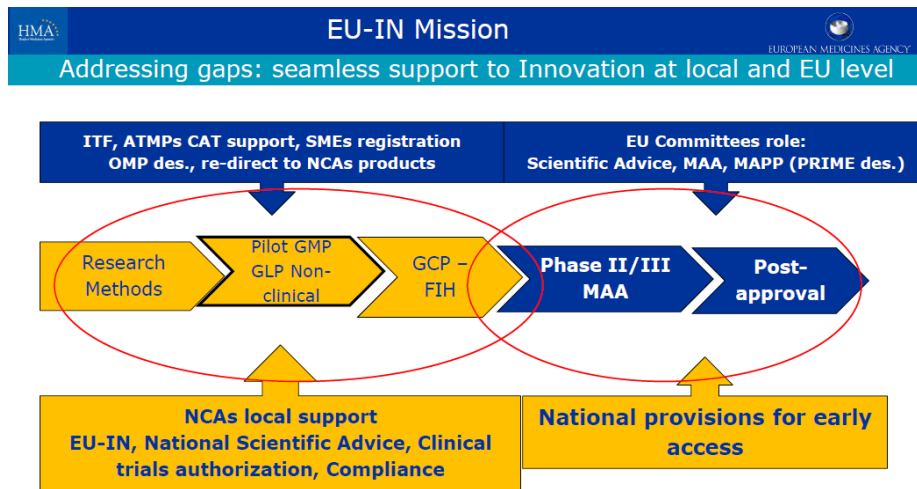
- (3) 倫理審查：依照新法規，倫理審查相關規定仍由各會員國自行規範，然各會員國需確保倫理審查時間及審查程序能夠與新法規中規定之臨床試驗審查時限相當。
- (4) 提高臨床試驗資料透明度：試驗完成後 1 年內，廠商必須將試驗結果摘要上傳至 EU database，提供公眾查詢。除了繳交試驗摘要外，當該產品取得上市核准後、完成查驗登記核准程序後、或撤回上市申請後之 30 日內，廠商必須將完整試驗報告上傳至資料庫。

目前由於 EU portal 及 EU database 系統建置尚未全面完成，因此新修正之臨床試驗法規亦尚未正式實施，預計至 2019 年才會開始施行。

另一部份是進一步介紹歐盟臨床試驗資料公開的政策，2014 年底 EMA 發佈了「European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use」規定（簡稱 POLICY/0070），並自 2015 年 1 月 1 日起生效，EMA 基於為增進法規單位審查透明度，同時考量公開臨床試驗資料有助建立公眾對試驗結果的信任與信心，亦可促進後續新藥研究及學術研究發展，避免重複執行類似的臨床試驗，讓更多的研究者進一步共享試驗獲得的知識經驗，促進公眾健康，因此制訂了前述公開政策，針對廠商查驗登記時送審的臨床試驗報告，當該產品獲得 EMA 核准上市後，將由 EMA 主動公開廠商所送審的臨床試驗資料（包括 CTD Module 2.5 Clinical Overview, 2.7.1-2.7.4 Clinical Summary, 5.3 Clinical Study Reports and Appendices 16.1.1, 16.1.2, 16.1.9，但不包括受試者個資及廠商營業秘密資料），一般民眾及研究者只要透過具名註冊，即可上 EMA 網站閱覽甚至下載廠商的臨床試驗報告。

(六) 06 -Hot topic: EMA support to innovation

Ms. Marisa Papaluca 介紹 EU Innovation Network（歐盟創新網絡），2015 年 EMA 及各位會員國家的藥品管理法規單位，為了鼓勵及支持歐盟境內創新藥物的開發及新藥品的早期研發，籌備建立 EU Innovation Network，並於 2016 年 10 月正式通過了「Mandate of the European Innovation Network」文件，EU Innovation Network 是由 EMA 的 Innovation Task Force（創新工作小組，ITF）以及有興趣參與的會員國家共同組成，主要使命在於促進藥物的創新研發，解決由創新研發到早期法規支持間的缺口，透過由國家層面及整個歐盟層面來提供早期法規支持，同時也促進各國家間知識經驗的共享交流、教育訓練，如圖所示。



二、第二天會議（3月9日）

（一）07 - Benefit-risk assessment and good regulatory practice

Ms. Kristina Dunder 介紹 EMA 審查員如何進行藥品上市時的風險效益評估，風險效益評估是非常具挑戰性的一項作業，需要同時考慮許多因素，為協助審查員進行評估，EMA 於審查報告格式中已建立結構化的章節內容讓審查員撰寫審查報告，同時協助其進行風險效益評估，包括下列的評估程序：

- (1) **Benefits**：具體描述藥品的關鍵效益，包括使用量化數值來呈現，描述其對於特定族群的效益，避免使用價值判斷用語。
- (2) **Benefits; uncertainties and limitations**：指出會影響風險效益評估之不確定性效益或不足之處，例如試驗人數過少、統計意義不夠顯著、試驗族群代表性、對照組選擇、GCP 符合性問題等。
- (3) **Risks**：同上，具體描述藥品的關鍵風險/不良反應，包括量化及比較數據。
- (4) **Risks; uncertainties and limitations**：同上，指出不確定性及不足之處。
- (5) **Benefit-risk assessment and discussion**：根據前述的結果進行整體評估，包括需考量效益與臨床的相關性及效益大小、風險的嚴重程度及可回復性、不確定因素的影響程度及如何控管（例如加註警語、使用限制等）、不同 subgroups 間的風險效益是否相同，最後做出權衡及結論。

EMA 表示他們對於每個產品所做的風險效益評估都會公開於其審查報告及產品特性概述資料中，提供給外界知悉。

Ms. Andrea Taftr 介紹 EMA 制訂 guideline 過程，guideline 是一種軟性的法規，雖無

法律上的強制性，但其代表的是歐盟對於藥品品質、安全、療效方面已經協和的審查觀點，遵循 *guidelines* 有助於協助藥品在歐盟的研發、審查評估及核准，若不遵循 *guidelines*，則廠商應在查驗登記送審時提出合理的解釋。整個制訂過程包括選定議題、發佈 *concept paper*、撰擬詳細 *guideline* 內容、公開徵求意見、公布正式 *guideline*、施行。通常完成一個 *guideline* 大約需要 2-3 年時間。除了 *guidelines* 外，還有其他類型的文件，包括 *Reflection paper*（代表目前 EMA 對該議題的想法，但是對該議題科學性經驗仍少，不足以變成 *guidelines* 者）、*Q & A*、*Recommendations/procedural advice* 等等。

Ms. Malgorzata Zienowicz 介紹 EMA 上市許可機制（簡要區別比較如圖）：

- (1) 例外條件許可 (*marketing authorization under exceptional circumstances*)：針對因為該適應症人數太稀少、或因現行科學知識或倫理因素無法取得完整資料，上市後亦無法達到完全核准的案件，給予例外條件上市許可，這類許可之效期為 5 年，但須每年繳交年度評估報告及遵守特定的義務要求。
- (2) 有條件許可 (*conditional marketing authorisation*)：針對治療嚴重危及生命疾病藥物、或公共衛生緊急情況、或罕見疾病藥物，上市前已有一定資料證明其效益大於風險，及早上市有助於滿足醫療需求，其他資料可以透過上市後承諾補足者，給予有條件許可，這類許可之效期為 1 年，廠商需要每年繳交報告來 *renew*，直到完成上市後承諾試驗並取得完成核准，其效期才會變為 5 年。

Types of Marketing Authorisations – recap

MA under exceptional circumstances	Conditional MA	Standard MA
<ul style="list-style-type: none"> MA granting based on a <i>less comprehensive</i> data package Comprehensive clinical data <i>not expected</i> Post approval commitments (studies) <i>always</i> <i>5 year validity</i> with annual reassessment of MA Standard MA not envisaged 	<ul style="list-style-type: none"> MA granting based on a <i>less comprehensive</i> data package Comprehensive clinical data <i>expected within defined timeframe</i> Post approval commitments (studies) <i>always</i> <i>1 year validity</i> with annual renewal of MA Switch to standard MA envisaged 	<ul style="list-style-type: none"> MA granting based on <i>comprehensive</i> data package Post approval commitments (studies) <i>possible</i> <i>5 year validity</i> Standard MA at approval

(二) 08 - Dealing with specific populations and types of products

Ms. Enrica Alteri 簡介歐盟對於兒童用藥及罕見疾病藥物之管理規範。根據 2006 年 12 月通過之 EU Paediatric Regulation (Regulation (EC) No 1901/2006)，為促進兒童用藥開發及可及性、強化兒童用藥資訊，同時避免兒童受試者接受不必要的臨床試驗、

避免延遲藥品上市以影響成人病患權益，所有新藥品（包括新適應症、新使用途徑、新配方）要在歐盟申請上市許可，都必須有小兒試驗計畫（Paediatric Investigation, PIP），且建議於新藥品進入 Phase 2 試驗前檢送，由兒童用藥委員（Paediatric Committee, PDCO）委員會負責審查核准，PIP 計畫內容中廠商須詳細說明其規劃如何證明藥品用於小兒族群品質、安全、療效之時間點及方式，可於新藥研發過程中進行相關修正。另外歐盟為鼓勵兒童用藥開發，訂有獎勵機制，倘廠商依據 PIP 完成試驗，並將兒童試驗資訊納入藥品資訊中（不論試驗結果好壞），該產品上市後可獲得六個月的 Supplementary Protection Certificate (SPC)（專利保護延長），若是罕見疾病藥物，原先 10 年的市場保護期可延長至 12 年。另外若是專為兒童病患族群開發，而不具有專利保護的藥品，一旦獲准上市，可獲得 Paediatric-Use Marketing Authorisation (PUMA)，給予 8 加 2 年的資料專屬期及市場保護期。

在罕見疾病藥物管理方面，歐盟自 2000 年起即開始實施 Orphan Regulation (Regulation (EC) No 141/2000)，通過歐盟認定的罕見疾病藥物，在研發過程中可獲的許多的優惠措施，包括查驗登記及諮詢費用減免、10 年的市場保護期（若有小兒試驗，為 12 年）、提供研發過程諮詢輔導協助，例如可申請 Protocol Assistance 等，惟上市許可之品質、安全、療效審查標準仍與一般藥品一致。

另，Ms. Enrica Alteri 簡介歐盟對於學名藥及生物相似藥之管理規範。EMA 說明在生物相似藥品方面，歐盟是位於全球領導的地位，在全球中歐盟有最多的生物相似藥品經核准上市（截至 2018 年初已有 34 個生物相似藥核准上市），也有最多的生物相似藥品安全及療效之使用經驗，在過去 10 年當中，歐盟的安全監視系統並未發現生物相似藥品之不良反應程度、頻率與原開發廠藥品間有明顯差異存在。

(三) 09 - Good practice and inspections

本節主要在介紹歐盟的 GMP、GLP 及 GCP 稽查制度，EMA 主要負責組織協調 Centralized Procedure 相關產品查驗登記所需執行之 GMP、GLP 及 GCP 查核，EMA 內部本身無稽查員，其稽查員來自各會員國，代表 EMA 身分進行稽查。

在 GMP 方面，藥品成品製劑之製造廠及輸入廠需要先取得藥品製造/輸入許可（Manufacturing/Importation Authorisation, MIA）才可以製造或輸入歐盟，臨床試驗藥品製造廠亦同，此外，依歐盟規定，成品製劑之製造廠及輸入廠需聘僱品質授權人員（Qualified Person, QP）以負責確保產品 GMP 符合性及產品放行，本次研討會有提到

製造廠之 QP 依規定需駐點於歐盟會員國轄內，因此英國脫歐之後，原先駐點於英國之 QP 需要考慮轉移之問題。此外，歐盟與美國於 2017 年 7 月簽署 MRA (Mutual Recognition Agreement) 並於 11 月正式生效，雙方可依賴彼此的 GMP 查核結果而不重複執行查核，目前為過渡期，至 2019 年 7 月 15 日美國會完成對歐盟所有會員國之認可。

在 GCP 方面，歐盟的查核分為例行性查核和機動性查核兩種，而查核缺失會依據該缺失是否會影響藥品之風險效益評估分級，區分為會影響、可能會影響及不影響風險效益評估，而 GCP 查核後可能之結果包括：試驗數據可接受、複查其他試驗中心或其他試驗、拒絕有缺失試驗中心的數據後重新分析試驗結果、透過重新監測或重新分析更正試驗數據、拒絕整個試驗數據等，嚴重的缺失可能延遲藥品查驗登記上市時程。

在 GLP 方面，查驗登記及臨床試驗申請中所檢附的樞紐性非臨床試驗，必須於經 OECD Mutual Acceptance of Data (OECD-MAD) 體系查核認證通過之機構中執行，且須於申請查驗登記時檢附 GLP 狀態相關聲明文件。

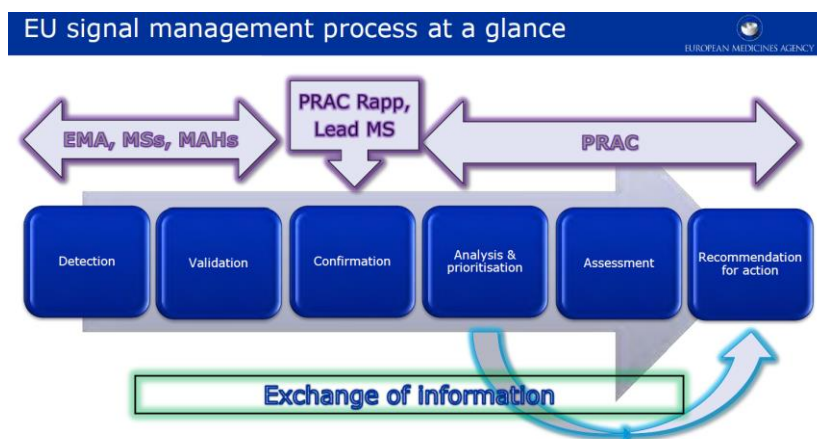
(四) 10 - Patient safety and pharmacovigilance

歐盟藥品安全監視系統 (pharmacovigilance, PhV) 介紹，藥品安全監視是個由藥品上市前至上市後全生命週期持續不斷進行的活動，完善的藥品安全監視系統有助於健康的促進及健康的維護。為強化其藥品安全監視，EMA 於 2012 年設立藥物安全監視風險評估委員會 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)，PRAC 主要負責藥品定期安全性更新報告審查、藥品安全疑慮訊號偵測、評估及提供建議行動、藥品風險效益評估、風險溝通、協調歐盟藥品安全監視查核等。

在藥品風險管理計畫 (Risk Management Plan, RMP) 部分，依照歐盟規定，所有新產品於上市審查時皆須交付藥品風險管理計畫，RMP 內容須包含產品綜述 (Product Overview)、風險鑑別 (Safety Specification)、藥品安全監視計畫 (Pharmacovigilance Plan) 及風險管控措施 (Risk Minimisation Measures)。

在藥品安全訊號管理部分，主要有幾個過流程，包括安全疑慮訊號的偵測 (Detection)、驗證 (Validation)、確認 (Confirmation)、分析及排序 (Analysis & prioritisation)、評估 (Assessment)、提出建議行動 (Recommendation for action)，如下圖。前端訊號的偵測及驗證主要由 EMA、會員國法規單位及藥品許可證持有人負責，而安全訊號偵測來源主要來自歐盟的藥品不良反應通報系統 (EudraVigilance) 資料、科學文獻、安全性溝通等，一旦安全疑慮訊號經確認後，就會交由 PRAC 進行分

析評估，並提出相關建議。另，自 2017 年 11 月起，EudraVigilance 也已開通藥品許可證持有者訪問資料庫之權限，目的賦予藥品許可證持有者持續主動偵測資料庫中有關其產品安全疑慮訊號之責任，倘藥品許可證持有者透過資料庫偵測到相關安全疑慮訊號，須主動通報給 EMA 及會員國法規單位。



在藥品定期安全性更新報告（Periodic Safety Update Report，PSUR）部分，藥品核准上市後廠商須持續蒐集藥品上市後安全資訊，並定期繳交報告。基本上第一次 PSUR 繳交時間涵蓋藥品上市後 6 個月之安全性資訊，後續繳交頻率依產品風險可能為每 6 個月、每年或每 3 年繳交，有關 PSUR 繳交之要求均公開於 EURD list（list of Union reference dates）中。自 2016 年 6 月起，PSUR 皆須採線上方式繳交至歐盟 PSUR repository 資料庫。此外，EMA 為加強對藥品安全及風險效益評估，除了針對單一藥品 PSUR 進行審查評估之外，還建立 PSUR 單一評估機制（PSUR single assessment，PSUSA），針對含相同活性成分或活性成分複方之藥物產品，將其 PSURs 同時進行評估，藉此加強對於特定藥品成分整體性的風險效益評估，並著重於新的風險訊息之偵測及評估。

(五) 11 - International cooperation

EMA 介紹其國際合作工作，依據 EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020 規劃，EMA 及會員國藥品法規單位有 4 項重要目標，如下圖所示，加強國際合作是 EMA 促進人類健康使命之一：

- (1) 確保產品供應鏈及資料完整性
- (2) 促進國際法規標準協和及對於國際相關論壇提供貢獻
- (3) 支持人才培育能力建構及推廣歐盟法規架構

(4) 透過相互倚賴及工作分享確保資源最佳運用

EU medicines agencies network strategy to 2020:
contributing to the global regulatory environment



The EU strategy is built on 4 pillars:

- Human Health
- Veterinary Medicine
- Operation of the Network
- Contributing to the global regulatory environment



Enhancing international cooperation is part of our public health mission

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?c_url=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4

3 EMA and International cooperation

國際合作工作通常都是由雙邊合作開始，逐步推展到多邊合作，由規範的協和逐步推進到相互倚賴（reliance），WHO 的藥物優良法規規範（Good Regulatory Practice Guideline）對於 reliance 有明確的定義：法規單位部分或全部參採其他法規單位之審查結果，但對其所作決定之仍負有最終責任。EMA 在本次會議中分享其與其他國家透過國際合作達成 reliance 之合作案例：

- (1) Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004：EMA 與 WHO 合作之案例，針對用於預防或治療具重大公共健康利益疾病的疫苗或藥品、WHO 擴大免疫計畫（Expanded Program on Immunization，EPI）中的疫苗、治療 HIV/AIDS、瘧疾或結核病用藥，且只在歐盟以外市場販售之產品，由 EMA 提供科學技術審查協助，運用歐盟相同審查標準評估產品之品質、安全及療效並提供審查意見，供其他非歐盟國家藥品法規單位核准該產品之上市。
- (2) WHO ‘SRA’ Collaborative Registration Pilot：由 WHO 發起的試辦合作計畫，針對治療 HIV/AIDS、瘧疾或結核病用藥，為協助此類產品於一些藥政管理資源有限國家上市，對已經醫藥法規完善國家（Stringent Regulatory Authorities，SRA；ICH 會員國）審查核准上市之產品，可透過此 pilot program 加速產品上市核准之程序。
- (3) International Generic Drugs Regulatory Programme：為建立國際學名藥共同審查模式，國際學名藥法規計畫（IGDRP）於 2014 年與歐盟辦理學名藥共同審查計畫，利用歐盟 decentralised procedure，讓 IGDRP 會員國與歐盟國家同步進行

相同產品學名藥查驗登記審查，並藉由分享審查報告，期加速學名藥於共同審查國家間上市。

參、心得及建議

- 一、 本次的會議主題涵蓋 EMA 對藥品生命週期管理各個面向之介紹，能夠較全面性地瞭解 EMA 整體運作網絡及歐盟藥政管理的最新方向。其中令人印象最深刻的是，從 EMA 這兩天的介紹中可發現，EMA 除了持續致力於藥品審查及監督管理工作之外，更重要的是 EMA 非常重視所謂「利害關係人參與（stakeholder engagement）」，強調與各相關利害關係團體間的溝通及其參與，包括舉辦本次的會議，其主要邀請參與對象並非歐盟會員國法規單位人員，亦非藥品業者，而是學術單位、病友團體、非政府組織及國際法規單位等，目的期能加強整個公眾醫藥健康體系中不同角色的共同參與，同時汲取來自不同角度的意見。建議我國在制定各項藥政政策法規或行銷各項政策成果時，可以學習 EMA 作法，加強各個不同利害關係人參與（stakeholder engagement）。
- 二、 在臨床試驗部分，目前在歐洲執行藥品臨床試驗，須依照試驗中心所在國家，個別向各個國家藥政主管機關提出臨床試驗申請，然依據歐盟 2014 通過新修訂的臨床試驗法規及目前相關配套 IT 系統的建置進度，且預計 2019 年起將可透過單一入口申請臨床試驗，此集中式申請及審查之簡化措施對於藥商選擇在歐洲執行藥品臨床試驗具有相當大的吸引力。反思國內臨床試驗法規環境，建議應朝以下幾個面向持續改善及精進，包括提升臨床試驗審查效率，完善臨床試驗相關法規，依風險程度簡化變更案件核准程序，及加速臨床試驗申請案件電子化送件系統建置等，以維持我國臨床試驗的國際競爭力。
- 三、 在新興生技醫療產品部分，歐盟為完善其 ATMPs 產品的法規環境，歐盟執委會（European Commission, EC）與 EMA 合作制訂了「EC-EMA joint action plan on ATMPs」，其中列出了多項未來幾年將持續修訂的相關 guidelines，建議應持續關注相關 guidelines 修訂進度，作為完善國內新興生技醫療產品相應規範之參考。
- 四、 在藥品安全監視方面，依照歐盟法規，藥品許可證持有者也必須具有訪問歐盟藥品不良反應通報系統（EudraVigilance）資料庫之權限並要求藥品許可證持有者應主動監控該資料庫以偵測產品安全疑慮訊號，自 2017 年 11 月起歐盟已完成

EudraVigilance 提供藥品許可證持有者訪問資料庫權限功能之建置，並將強化藥品許可證持有者在此方面主動安全監視之責任，此部分值得我們未來可以借鑒學習。。。

肆、附件：

研討會議程 (另，會議簡報公開於 EMA 網站：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2017/12/event_detail_001563.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2nd International Awareness Session The EU medicines regulatory system and the European Medicines Agency

An introduction for international regulators, NGOs and academia

08-09 March 2018 - London

Chair: Dr Agnès Saint-Raymond

Programme



Registration and welcome coffee / 08:00-08:45

Official welcome and opening remarks
Guido Rasi - EMA Executive Director / 08:45-09:00

01 - Setting the scene: introduction to the EU regulatory network

Moderator: Agnès Saint-Raymond / 09:00-10:00

- The EU and the EU regulatory network
- The EMA role

02 - Engagement with stakeholders

Moderator: Isabelle Moulon / 10:00-11:00

- Patients, healthcare professionals and academia
- Pharmaceutical industry

Coffee break / 11:00-11:30

03 - Early engagement on medicine development

Moderator: Enrica Alteri / 11:30-13:00

- Guidance to R&D programmes: scientific advice, qualification of novel technologies and biomarkers and the PRIME scheme
- Early engagement in R&D: The Innovation Task Force (ITF)
- The role of the academic experts: the experience of a Scientific Advice Working Party (SAWP) member

Lunch / 13:00-13:45

04 - ATMPs

Moderator: Ana Hidalgo / 13:45-15:00

- Advanced therapies: regulatory overview including classification
- Support for advanced-therapies - from developers to patients

Coffee break / 15:00-15:30

05 - Clinical trials in the EU

Moderator: Fergus Sweeney / 15:30-16:30

- Clinical trials authorisation in the EU: present and future
- Transparency on clinical trials information in the EU

06 - Hot topic: EMA support to innovation

Moderator: Anthony Humphreys / 16:30-17:30

- Operation of the EU Innovation Network
- The EMA regulatory science observatory and horizon scanning: a European and international perspective

Registration and welcome coffee / 07:45-08:30

07 - Benefit-risk assessment and good regulatory practice

Moderators: Evdokia Korakianiti/Jordi Llinares García / 08:30-10:30

- Benefit-risk assessment for initial marketing authorisations and standard of evidence
- Assuring scientific and regulatory quality through pre submission guidelines and use of experts
- Translating the benefit-risk discussion into regulatory outcomes (types of approvals and post-approval commitments)
- Benefit-risk assessment throughout the medicinal product lifecycle

Coffee break / 10:30-11:00

08 - Dealing with specific populations and types of products

Moderator: Enrica Alteri / 11:00-12:00

- Paediatric medicines, orphan medicines
- Generics, biosimilars and herbals

Lunch / 12:00-12:45

09 - Good practice and inspections

Moderator: Anabela Marçal / 12:45-14:00

- GMP supervision of manufacturers and inspections and dealing with quality defects
- GCP, GLP and GVP supervision and inspections

Coffee break / 14:00-14:30

10 - Patient safety and pharmacovigilance

Moderator: Peter Arlett / 14:30-15:45

- Overview of the EU pharmacovigilance systems
- Risk management plans
- Eudravigilance and signal detection
- Periodic safety update reports

11 - International cooperation

Moderator: Riccardo Luigetti / 15:45-16:45

- Globalisation challenges and new models for cooperation among regulators
- The EMA and international cooperation

Closing remarks

*Moderator: Agnès Saint-Raymond, EMA
16:45-17:00*