



Novartis

Management of PV Inspection: Industry Practice Sharing

Debbie Sim 沈淑恩

Patient Safety QA, Regional Head APAC

Apr 18, 2023



Topic To Be Covered

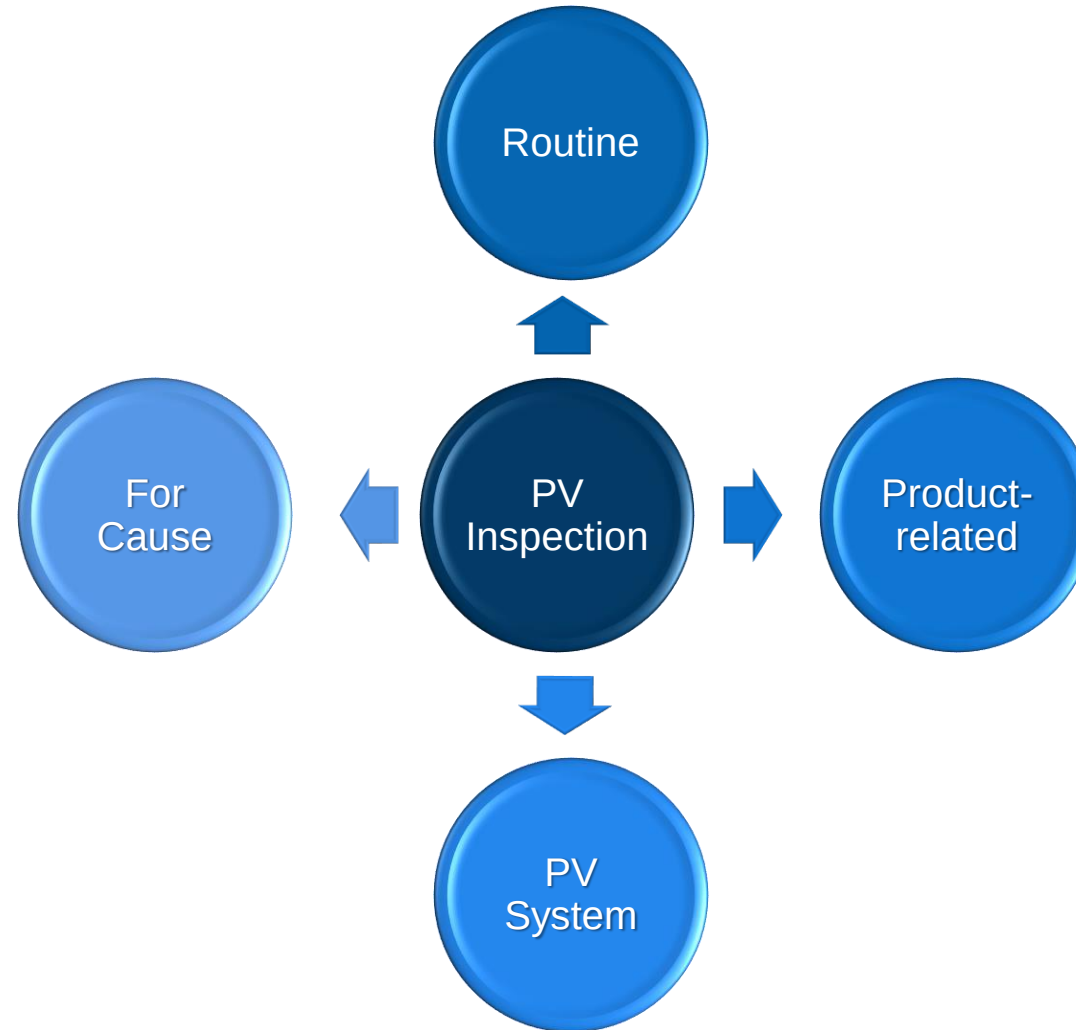
- Types of PV Inspections
- Management of PV Inspections in Novartis
- Learnings from past inspections

Topic To Be Covered

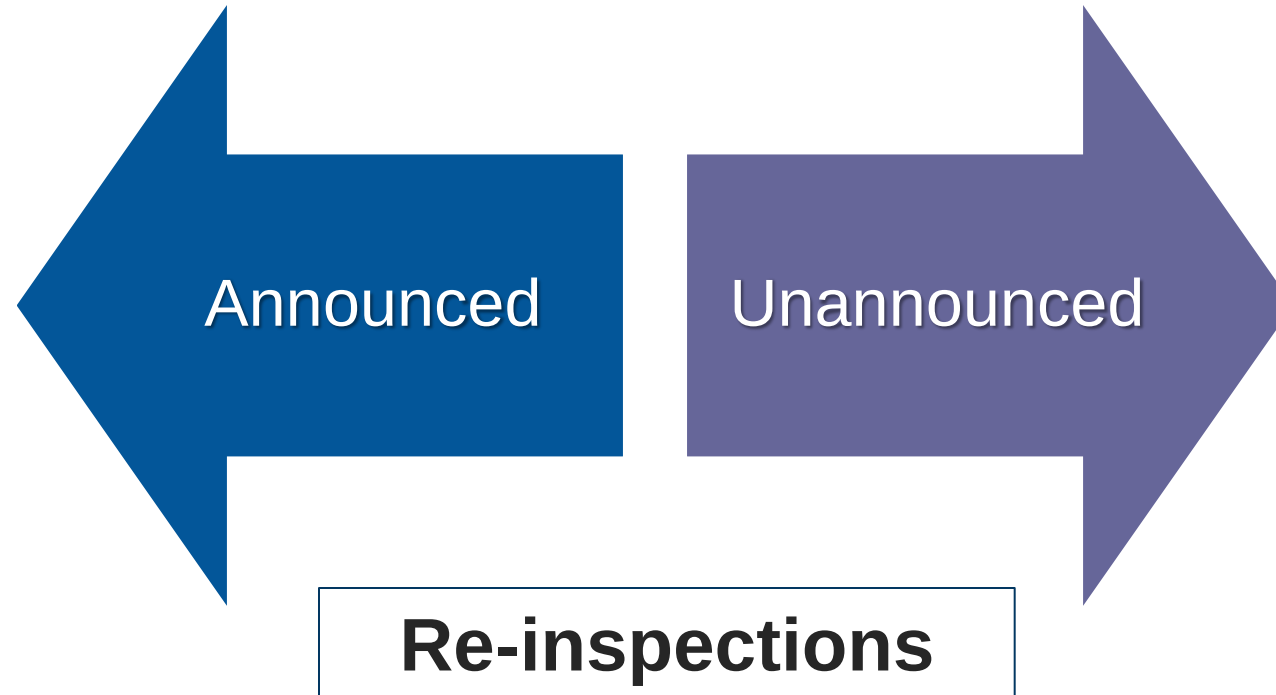
- **Types of PV Inspections**
- Management of PV Inspections in Novartis
- Learnings from past inspections



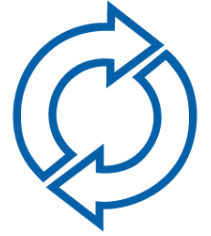
Types of PV Inspections



Types of PV Inspections



Routine Inspections by the TGA



- Routine pharmacovigilance inspections are scheduled as part of the inspection program.
- There is **no specific trigger** for these inspections, although there is a risk-based approach to prioritising them
- These inspections are usually system-related inspections, but one or more products may be selected as examples to verify the implementation of the system and provide practical evidence of its functioning and compliance
- Pharmacovigilance system-related inspections review the procedures, systems, personnel and facilities in place and determine whether your system meets your **regulatory pharmacovigilance obligations**
- As part of this review, product-specific examples may be used to determine how the pharmacovigilance system operates and whether it complies with requirements

For Cause Inspections by the TGA



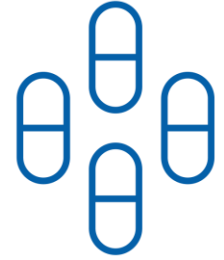
- 'For cause' inspections are undertaken in response to **specific triggers** where a pharmacovigilance inspection is the appropriate way to examine the issues
- 'For cause' inspections generally focus on specific aspects of the company's pharmacovigilance system or examine identified compliance issues and their impact on a specific product
- However, the entire pharmacovigilance system may also be inspected as a result of a trigger
- **Significant public health concerns** or **identified noncompliance** are expected to be the most common triggers
- Some (but not all) of the elements listed under TGA's Inspection prioritization are also triggers – product-related factors, sponsor-related factors, pharmacovigilance system-related factors, inspection-related factors

System-related Inspections by the TGA



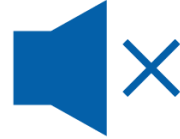
- Pharmacovigilance system-related inspections review the procedures, systems, personnel and facilities in place and determine whether the organization's system meets the regulatory pharmacovigilance obligations
- As part of this review, product-specific examples may be used to determine how the pharmacovigilance system operates and whether it complies with requirements

Product-related Inspections by the TGA



- Product-related pharmacovigilance inspections primarily focus on product-related pharmacovigilance issues, including **product-specific activities and documentation**, rather than reviewing the system overall.
- They are likely to be 'for cause' inspections to investigate a specific product issue.
- Some aspects of the wider system may be examined during a product-related inspection (that is, the system used for that product).

Announced and Unannounced Inspections



- Majority of inspections will be announced
- **Notification** of the inspection is given to the company in advance
- As part of the inspection notification, the pharmacovigilance system master file (PSMF) will be requested by the MHRA
- On rare occasions, inspections may be conducted unannounced
- Unannounced inspections can take place due to various reasons, including when an announcement could compromise the objectives of the inspection or when prompt inspection is required due to urgent public health concerns

Reinspections by the TGA

- Reinspection of the company's pharmacovigilance system is part of TGA's routine inspection program
- TGA prioritise re-inspections by assessing **risk factors**
- If a previous inspection identified a high level of compliance this may increase the time between reinspections
- More frequent reinspections may occur:
 - ❖ if identified significant noncompliance
 - ❖ to verify the company has taken action to address inspection findings
 - ❖ to evaluate ongoing compliance with obligations and evaluate changes to the company's pharmacovigilance system
 - ❖ when a previous inspection found that the company failed to take appropriate corrective and preventative action in response to prior inspections

Topic To Be Covered

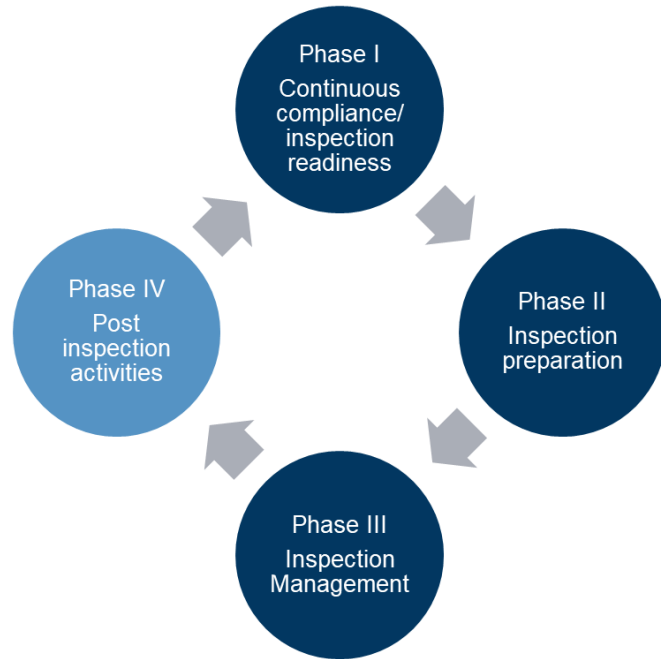


- Types of PV Inspections
- **Management of PV Inspections in Novartis**
- Learnings from past inspections

Management of PV Inspections in Novartis



Inspection Process Phases



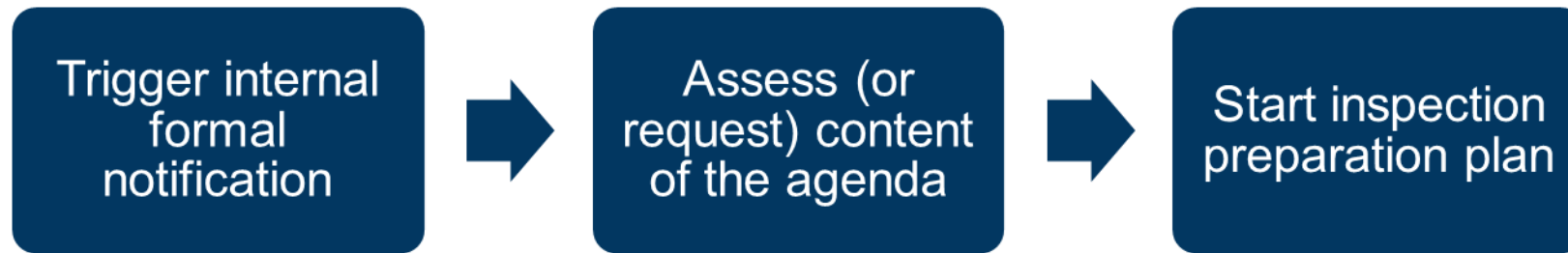
- In Novartis, the process of PV inspection management is organized in 4 main phases:
 - ❖ Phase I – Continuous Compliance/ Inspection Readiness
 - ❖ Phase II – Inspection Preparation
 - ❖ Phase III – Inspection Management
 - ❖ Phase IV – Post Inspection Activities

Phase I: Continuous Compliance/ Inspection Readiness

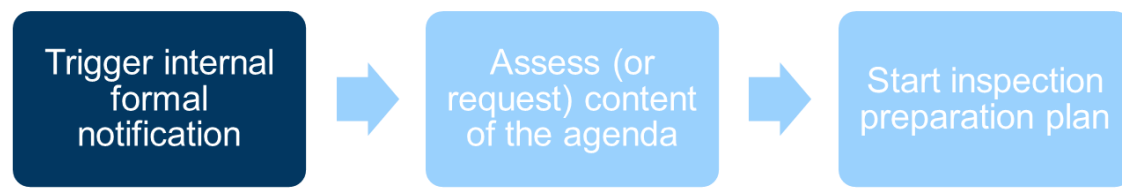
- **Proactively identify**, assess and mitigate any potential quality or compliance-related issues and secure compliance
- Ensure continual state of inspection readiness
- Review current state vs legislation/ regulatory requirement/ Novartis process
- **PV Inspection checklist** can be used as a good source of reference
- Responsibility of relevant Stakeholder Subject Matter Experts (SMEs) supported by Quality Assurance (QA) function to provide input

Phase II: Inspection Preparation

- When an inspection is announced:

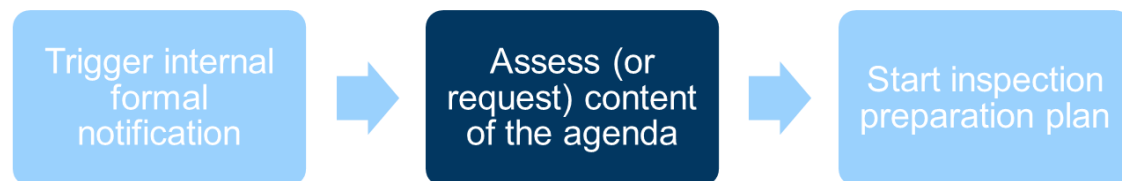


Phase II: Inspection Preparation



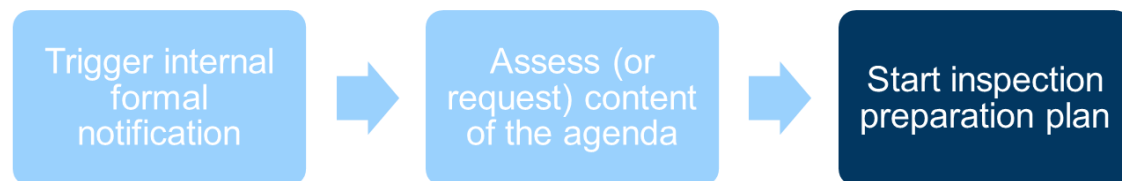
- **Immediate notification** to QA unit and any relevant personnel
- An inspection record will be created in the Novartis Inspection database within 24 hours
- Nomination of **Inspection Leads** (usually from QA and PV unit)
- Inspection Leads will coordinate preparation activities + assemble wider Inspection Team members

Phase II: Inspection Preparation



- Important to understand **scope of inspection**
- To determine level of support needed (including arrangement of time zones of SMEs if required)
- For document management – list of documents to be assembled
- For logistics preparation – make visitor arrangement, test technology to be used and assemble inspection room

Phase II: Inspection Preparation



- Execute **compliance checks**
- Involve Inspection & Audit Readiness (I&AR) global team. Establish the connection with our global PV SMEs
- Allocate interviewee/ SMEs according to topics
- Connect with Inspector/ Regulator if there are uncertainties about the agenda/ scope
- Coordinate **pre-inspection document request**

Phase III: Inspection Management

- During inspection, team members are assigned roles and responsibilities based on their expertise
- The allocation of roles and responsibilities is assessed based on the agenda (i.e. parallel or non parallel inspection sessions), number of inspectors and available team for supporting all activities
- Examples of inspection roles include: Inspection Lead, Scribe, Runner, Back Room Lead

List of key inspection roles

Inspection lead	Documentation Manager/Document tracker
Scribe	PV document Quality Check/Reviewer
Runner	QA document Quality Check/Reviewer
Back room (back office) lead	Interviewee Briefing

Phase III: Inspection Management

Inspection Lead

- Facilitates and **leads inspection**, stays on point with Inspector and seeks clarification when needed (i.e., direction, focus, thought process, anticipates next requests) and ensures smooth progression of inspection
- Ensures Inspector's requests are fulfilled and any questions are promptly addressed; identifies and clarifies ambiguity, that is, ensures the inspectors has clear understanding
- Requests **daily wrap-up** with inspector to identify / clarify any potential issues or concerns
- Ensures smooth functioning of **front room** personnel (e.g., Inspection Leads, scribes, SMEs, etc.).



Phase III: Inspection Management

Scribe

- Documents the discussion, areas of concern, essential elements of the inspection
- Communicates the Inspector's requests
- Scribe is a key role and he/she should be able to always focus on the scribing activities as it provides information for the next steps of the inspection. If the scribe needs to be interviewed, then another colleague needs to be the scribe
- The scribe should be selected based on her/his ability to **understand the PV processes** in order to be clear and precise on notes taken.



Phase III: Inspection Management

Runner

- **Transfers requests** and objective evidence / documents between the Front/Back rooms
- Escorts SMEs to and from the Inspection Room
- Prepares **IT support** for the inspector's laptop (if needed), including access to a printer or a print file



Phase III: Inspection Management

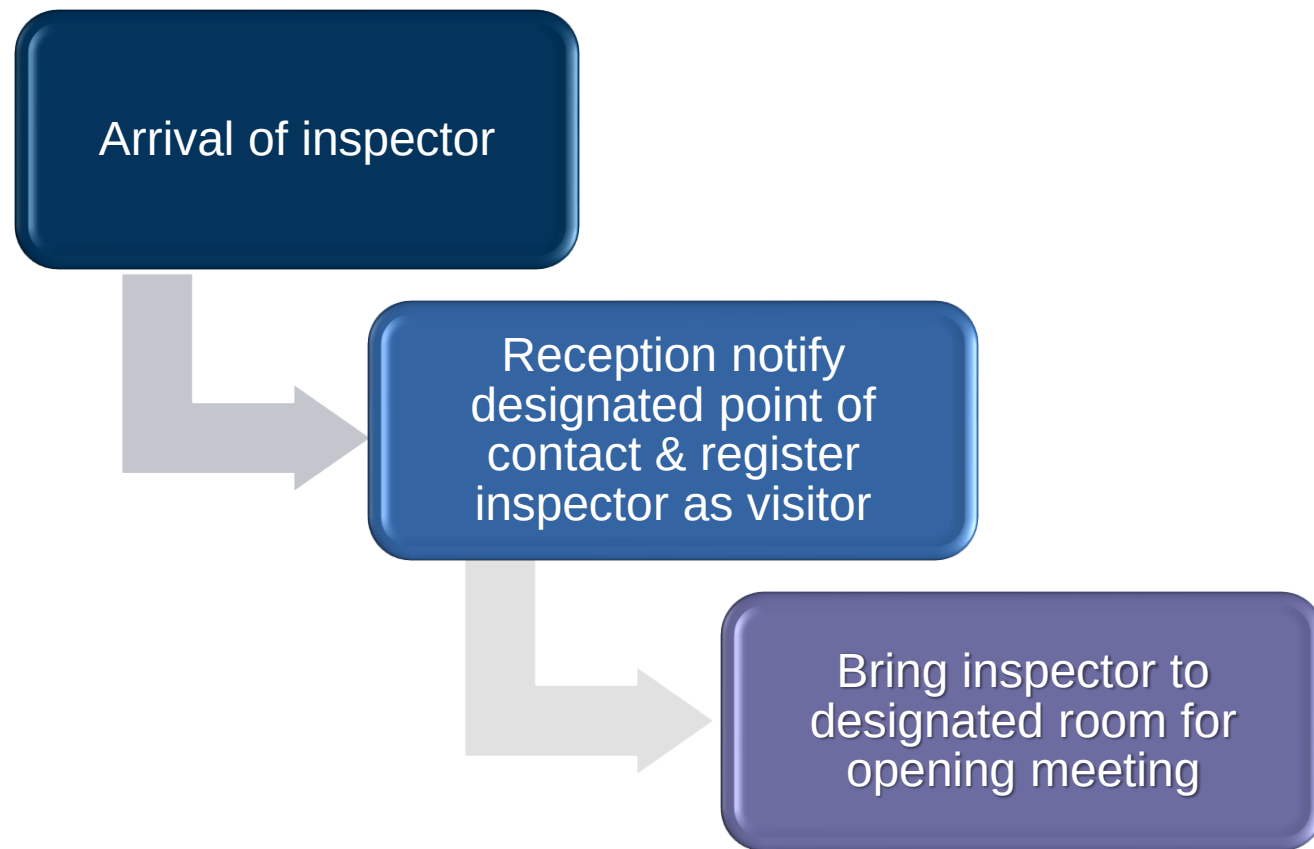
Back Room Lead

- Manages the back room, including personnel and **controls the flow** of document requests, Document/Information Request Log and document Quality Control (QC) process
- Follows direction from Inspection Lead regarding timing of anyone/any media entering the Inspection Room from the Back Room in order to facilitate prompt responses to Inspector requests
- Ensures all appropriate team members are accessible and available to respond to any Inspector requests
- Sets up any requested interviews or calls with SMEs and **prioritizes according to urgency**



Phase III: Inspection Management

Inspection Day



Phase III: Inspection Management

During conduct of inspection



- ❖ Log all documents provided
- ❖ All requests are reconciled & accounted for



- ❖ Identify whether translators are required

Phase III: Inspection Management

Inspection Day

End of inspection day



Daily wrap up

- Detail of **potential findings** identified & possible categorization of findings
- Request for documentation

Daily de-brief

- Reconciliation of outstanding **document requests**

Daily inspection summary report

- Summarize activities performed
- Any outcomes noted
- Areas inspected

Phase III: Inspection Management

Inspection Day

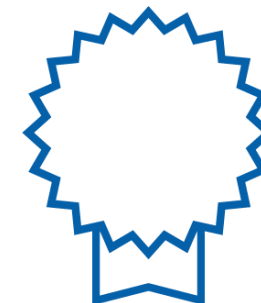
End of inspection



Exit Meeting

- Process for **responding to any observation** points clarified with Inspector
- Any inaccuracies or misunderstandings raised to inspectors and any supporting information provided
- **Clarification** of next steps

Phase IV: Post Inspection



- Immediately **start internal discussions** on potential responses to provisional observations/ exit meeting points
- Perform **investigation, further assessment and root cause analysis** of issues identified/ raised
- Following receipt of inspection report, response for confirmed observations are jointly prepared by QA and involved Business Partners
- Inspection responses including corrective and preventive actions (CAPA) are submitted within specified timelines by Inspection Lead/ Regulatory contact point
- In some cases, the proposed CAPAs must be reviewed and agreed by Inspector before an inspection outcome is provided
- Internally, as actions are implemented, CAPA and evidence undergo quality review to ensure implementation is adequate & effective

Topic To Be Covered

- Types of PV Inspections
- Management of PV Inspections in Novartis
- **Learnings from past inspections**



Learnings From Past Inspections (1/2)



MHRA

- ❖ Introduction of revised inspection model
- ❖ Tailored risk-assessment methodologies
- ❖ Focused inspection scopes: routine PV activities, routine risk management and safety communication, additional risk minimization measures (aRMMs), non-interventional post authorization safety studies (NI-PASS)

- ❖ FDA inspections are generally unannounced
- ❖ NVS teams in the US target to always be inspection-ready

US FDA



SUKL

- ❖ Draft report is provided to company for discussion before finalization of inspection report

Learnings From Past Inspections (2/2)



NPRA

- ❖ Introduced PV inspections through pilot and voluntary phase

- ❖ Product-based inspection: GPSP Inspection = review of patient data + GVP
- ❖ Business license renewal inspection: Covers GQP + GVP

PMDA/ Metropolitan Office



Thank you

藥品安全監視法規與查核作業

報告單位：食品藥物管理署

報告日期：112年4月18日



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



藥品安全監視相關法規

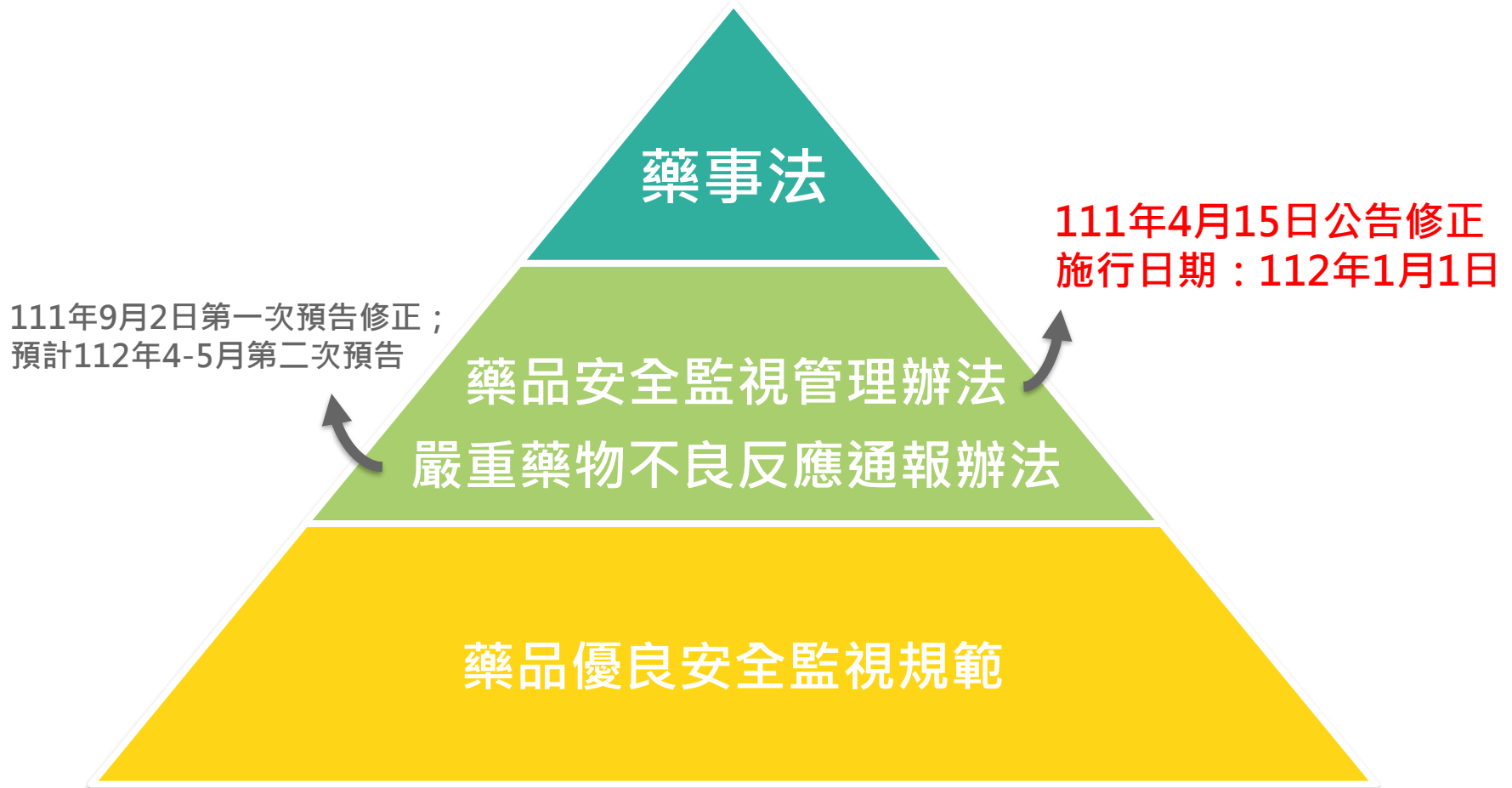


查核施行規劃



實務執行之注意事項

藥品安全監視相關法規



藥品安全監視管理辦法修正重點

自中華民國112年1月1日施行

- 新增藥品安全性監視之規範對象、期間及項目內容

安全性監視
適用範圍

藥品具安全
疑慮之作為

- 新增藥品具安全疑慮之藥商通報及後續作為

- 新增藥品安全性監視計畫及報告撰寫格式之規定
- 藥品安全性監視資料保存期限及資料移轉之規定

藥品安全性
監視資料相
關規定

藥品安
全查核

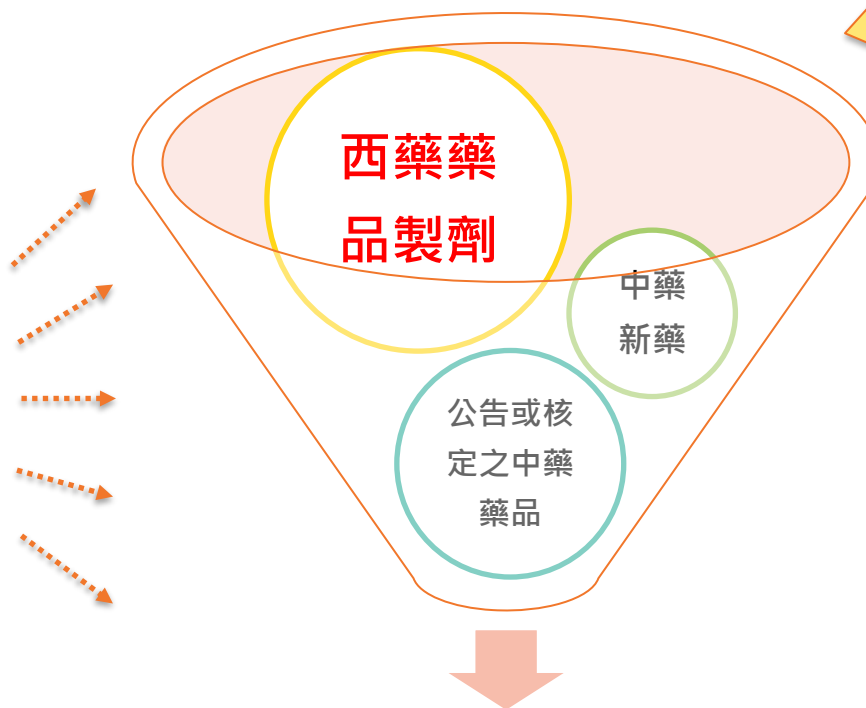
- 新增藥品安全查核，藥商應配合或提供資料之規定

擴大應執行藥品安全監視之對象及期間

舊

1. 藥事法第七條所稱之新藥
2. 經中央衛生福利主管機關公告或核定應執行風險管理計畫之藥品
3. 經中央衛生福利主管機關核定應執行上市後臨床試驗之藥品
4. 其他經中央衛生福利主管機關公告認定適用者

新



藥品許可證有效期間
執行藥品安全監視

藥品安全性監視執行項目

所有製劑藥品許可證

訂定藥品安全性監視計畫

發現具有安全疑慮之通報

藥事法第7條新藥

新藥安全性資料之蒐集及報告繳交

上市後發現具特定風險

藥品風險評估及管控計畫之訂定、執行及報告繳交

藥品安全性監視計畫內容

- 藥品安全性監視計畫詳細內容、形式不限，由各公司依內部整體運作情形、實際所需自行訂定，亦可使用現行相關文件，惟項目應包含本辦法第五條要求；或參考本署111年12月29日FDA藥字第1111413530號函檢送之「藥品安全監視計畫架構範本」撰寫。
- 藥品安全性監視計畫無須送署核備。



藥商得知持有藥品可能具安全疑慮之通報



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
3. 於十大醫藥先進國家因不良反應被暫停使用或下市
美國FDA發布含lorcaserin成分藥品可能具有罹癌風險
4. 自行評估因不良反應應暫停使用或下市

藥品安全警訊通報

加強預防性與趨勢改變之安全通報

回前頁 暫存 送出

廠商

案件編號(?)
202207150001

通報者之聯絡方式(?)
電子郵件 j81313@yahoo.cc 連絡電話

選擇通報原因

*通報原因:

- ☒ 1.發現未預期或超出預期發生頻率之嚴重藥品不良反應。
- ☐ 2.有評估新增或變更禁忌、使用限制之必要。
- ☐ 3.於十大醫藥先進國家，因不良反應被暫停使用或下市。
- ☐ 4.於前款外其他國家，因不良反應應暫停使用或下市，經評估應通報。
- ☐ 5.其他。

*廠商評估及預計於國內採取措施:

☒ 1.尚在蒐集資料及評估中。

預計回復時間
2022-10-14

- ☐ 2.擬發送致醫療人員溝通函(DHPC)。
- ☐ 3.擬修訂中文仿單。
- ☐ 4.其他措施，如RMP等(?)。
- ☐ 5.不採取任何措施。

通報藥品名稱

*通報藥品名稱(?)
ANTISUCA SOLUTION "Y.Y."

許可證字號
內衛成製字第001234號

*藥品安全(風險)疑慮摘要(?)

藥品安全(風險)疑慮摘要

附件列表:
新增附件

附件列表

選擇廠商評估及預計於國內採取措施

得知藥品具安全疑慮之後續風險管控措施

具安全疑慮藥品

(國內藥品不良反應、藥品定期安全性報告、國外警訊監控、經食藥署評估具安全疑慮之藥品或因本辦法第6條通報...等)

安全性分析及評估

以科學方法來釐清(refinement) 藥品安全性問題，評估其臨床效益及風險之平衡

中央衛生主管機關得要求藥商執行風險管控措施

發布警訊
其他相類之方式

致醫療人員溝通函、
病人用藥安全指引...

修訂仿單

繳交藥品
安全性報告

暫停使用
及販售

產品回收

其他

藥品安全性定期報告規定

藥事法 第§7新藥

新成分

新使用途徑

新療效複方

1. 核發新藥藥品許可證之日起五年內，於第一年、第二年，以每六個月為一期，其餘三年，以每年為一期，繳交藥品安全性定期報告；期滿時，繳交藥品安全性總結報告。
2. 定期及總結報告，應於各期資料蒐集截止日**屆至後九十日內**繳交。

藥商得於接獲領取許可證通知之**次**日起**三個月內**，檢具下列資料，向中央衛生主管機關申請重新計算資料蒐集截止日：

1. 國際最早核准日期（IBD）或十大醫藥先進國家核准之藥品安全性報告（PSUR）起算日。
2. 各期報告資料蒐集截止日之規劃。**但各期間隔，不得超過一年。**



得延長藥品安全性報告繳交期間之規定

附件一 藥品安全性定期報告

(請依下列格式填寫及說明，不可自行刪減項目或僅寫「詳見附件」)

一、藥品基本資料(若共用同一份者)

- (一) 許可證字號：
- (二) 中文商品名：
- (三) 英文商品名：
- (四) 藥品主成分名稱(中藥請寫：
- (五) 劑型、劑量：
- (六) 適應症(中藥有核定效能者：
- (七) 藥品許可證持有商：
- (八) 製造廠：
- (九) 製造廠所在國家：

二、安全性資料涵蓋之監視期間及

第一次報告資料起迄：年 月 日～年 月 日
第二次報告資料起迄：年 月 日～年 月 日
第三次報告資料起迄：年 月 日～年 月 日
第四次報告資料起迄：年 月 日～年 月 日

*若不敷使用請自行增加欄位

三、定期安全性報告本文

(應採用 ICH E2C (R2) Periodic Be Guidance on Contents of the PBRER

四、國內、外使用人數

(如國外資料統計時間與國內監視

附件二 藥品安全性總結報告

(請依下列格式填寫及說明，不可自行刪減項目或僅寫「詳見附件」)

一、藥品基本資料(若共用同一份報告，請列出所有相關藥品)

- (一) 許可證字號：
- (二) 中文商品名：
- (三) 英文商品名：
- (四) 藥品主成分名稱(中藥請寫全處方：
- (五) 劑型、劑量：
- (六) 適應症(中藥有核定效能者請一併填寫：
- (七) 藥品許可證持有商：
- (八) 製造廠：
- (九) 製造廠所在國家：

二、安全性資料涵蓋之監視期間及範圍

三、監視項目之執行情形摘要

(包括但限於監視期間內銷售數量、嚴重及非嚴重不良反應事件之統計及分析摘要，並檢附相關原因)

四、全球各國藥品上市狀況

(包括但限於販售國家及販售數量分布、國外嚴重及非嚴重不良反應事件統計及分析摘要等)

五、國內、外衛生主管機關或藥商對於藥品安全性之採取行動

(包括但限於藥品下架處分、許可證未如期更新、藥品販售之限制、臨床試驗基於安

經評估

安全性

風險

案例情形

1. 五年內未曾於台灣販售 ≠ 安全
2. 繳交之藥品安全性定期報告尚不足以支持該藥品於台灣的安全性
 - ① 要求上市後執行安全性臨床試驗尚未完成
 - ② 國內安全性分析專章僅填列“詳見附檔/附件”，附檔/附件為Global PBRER
3. 藥品年度銷售量或銷售醫療層級之趨勢大幅改變
如：抗生素

風險評估及管控計畫規定及項目

因**上市後發現具有特定風險**，
例如：

1. 腫瘤壞死因子阻斷劑類(TNF-Alpha Blockers)具有TB或B/C肝病毒再活化
2. 含carbamazepine成分藥品可能有SJS之風險

要求應執行

附件三 藥品風險評估及管控計畫書應載明項目

1. 一般資訊	
1.1	計畫書版本與日期
1.2	歷次修訂摘要
2. 產品基本資訊	
2.1	藥品許可證字號
2.2	中文品名
2.3	英文品名
2.4	成分
2.5	適應症
2.6	藥理分類
2.7	劑量/劑型
	藥品許可證持有商
3. 計畫資訊	
3.1	安全監視背景
3.2	安全監視目的

1. 中央衛生主管機關得公告或核定**特定種類或成分**之藥品，要求藥商自公告或核定之日起三個月內，訂定執行**風險評估及管控計畫**，報中央衛生主管機關核准後執行。
2. 計畫內容有變更者，應報中央衛生主管機關核准變更後，始得據以執行。但藥商或製造廠之名稱、地址、聯絡處所、電話或傳真號碼；經銷商名稱或地址之變更，**無須報備**。



藥商停業或歇業者之藥品安全性監視後續

藥商申請停業或歇業，致本辦法第八條或第九條藥品安全性定期及總結報告未能繳交，或第十條藥品風險評估及管控計畫未執行完竣者，應自**停、歇業事實發生日起六十日內**，就**已執行部分，繳交報告**；其嗣後復業者，應接續予以完成。



避免藥商因停歇業關係：

1. 導致藥品安全監視相關資料遺失
2. 無法進行後續安全性評估

藥品安全性監視相關資料之保存

1. 本辦法所定藥品安全性監視相關資料，藥商應於藥品許可證有效期間屆滿後保存五年。
2. 前項資料，包括完成該等計畫或報告所依據之原始數據、檔案、文件及文獻。
3. 藥品許可證經中央衛生主管機關核准移轉登記者，讓與藥商應將藥品安全性監視相關資料交付予受讓藥商，並由受讓藥商依本辦法規定續行監視及保存。

未轉交或未告知受讓商之實務案例：

- a) 須執行風險管理計畫或成效報告內容須補件
- b) 經衛生主管機關要求須依時限辦理藥品中文仿單變更→廢止藥品許可證
- c) 藥品定期安全性報告或ADR資料→延長需繳交報告時程

藥品安全性監視查核作業之規定

1. 中央衛生主管機關得派員查核藥商之藥品安全性監視作業或要求提供相關資料，藥商不得規避、妨礙或拒絕。
2. 中央衛生主管機關執行前項查核或審視前項資料，得邀請學者、專家或相關機關（構）參與。



為確保藥商確實執行藥品安全監視業務，因此訂定藥品安全監視查核之法源依據及藥商之協力義務。

嚴重藥物不良反應通報辦法

藥商應遵循之規定

藥品嚴重
不良反應
通報時限

藥物許可證持有商於得知嚴重藥物不良反應之日起**十五日內**應通報。

通報
方式

填具通報書連同相關資料，以郵寄、傳真或網路等方式辦理通報。

配合中央衛生主管機關
提供資料

必要時，得向藥商請求提供嚴重藥物不良反應病人之就醫紀錄、給藥紀錄或產品資料，藥商不得拒絕。

報告大綱



藥品安全監視相關法規



查核施行規劃



實務執行之注意事項

查核施行規劃-1

查核類型

【範圍】所有西藥藥品製劑許可證持有商

例行性 (Routine)



產品相關



藥商相關



藥品安全監視體系

特定原因 (For cause)

- 違反法規規定者
- 未依要求/延遲執行風險管控措施者
- 查核後未能/延遲施行CAPA
- 產品有重大安全性風險
- 其他經認定有查核必要者

查核施行規劃-2

例行性查核對象篩選條件



產品相關

- 須執行風險評估及管控計畫/執行上市後安全研究/繳交定期安全性報告
- 因安全性風險須變更仿單
- 全球首准新成分藥品/國內唯一生產成分藥品
- 符合藥品安全監視管理辦法第6條第1項各款情事

藥商相關

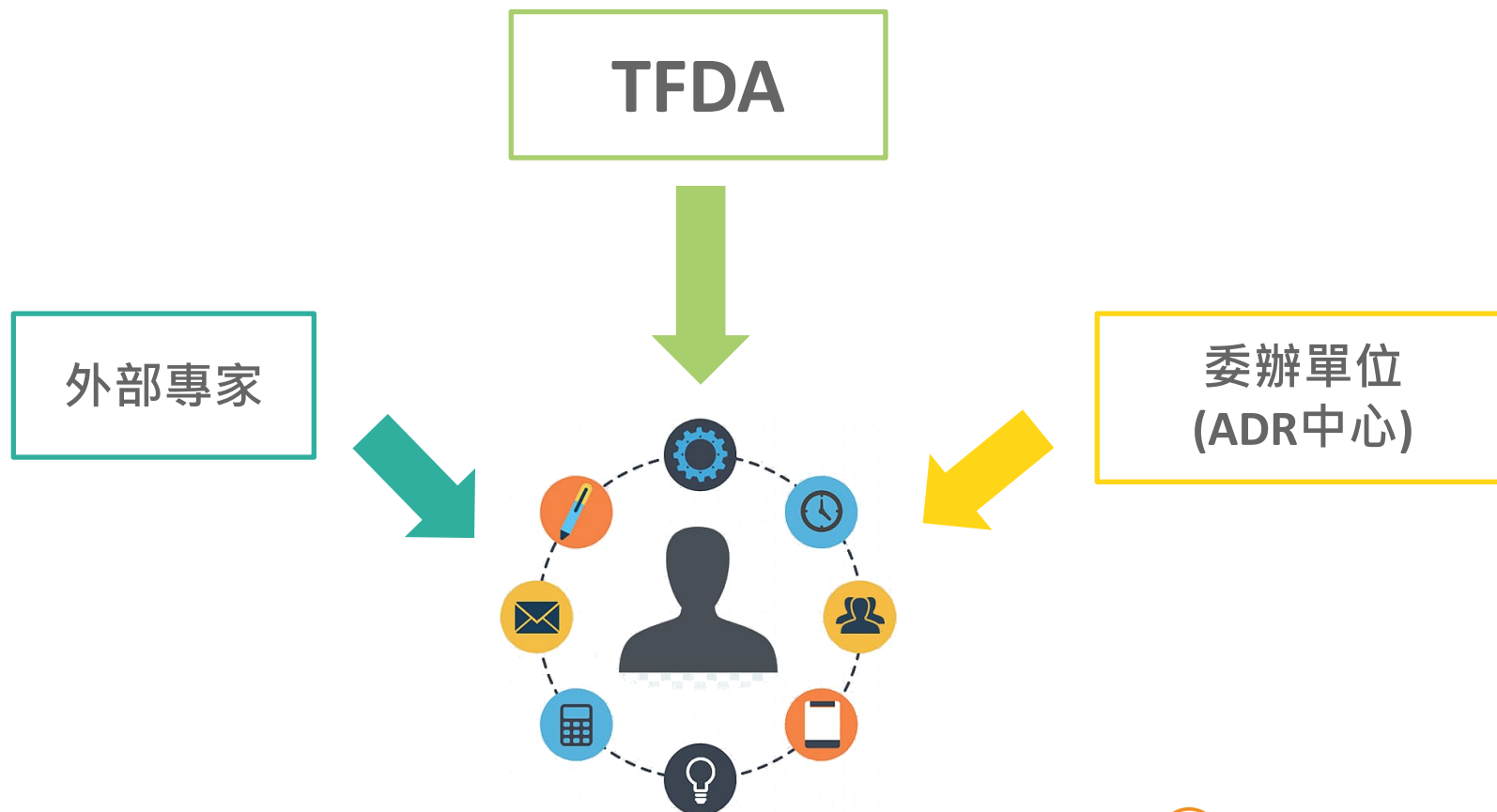
- 持有國產新藥許可證
- 持有首張之許可證須繳交定期安全性報告
- 許可證持有張數較多者
- 近期有藥證移入情形者

PV體系

- 通報或檢送報告品質不佳，包含藥品不良反應通報、藥品安全監視管理辦法第6條規定之通報、定期(含總結)安全性報告、風險評估及管控成效報告

查核施行規劃-3

查核團隊



查核施行規劃-4

- 首頁 > 業務專區 > 通報及安全監視專區 > 藥物安全監視專區 > 藥品安全監視查核作業

公告資訊 機關介紹 業務專區 法規資訊 便民服務 出版品 政府資訊公開 個人化服務

...

目前位置：首頁 > 業務專區 > 通報及安全監視專區 > 藥物安全監視專區 > 藥品安全監視查核作業

業務專區

分類： 區域檢索： 搜尋

食品

藥品

醫療器材

化粧品

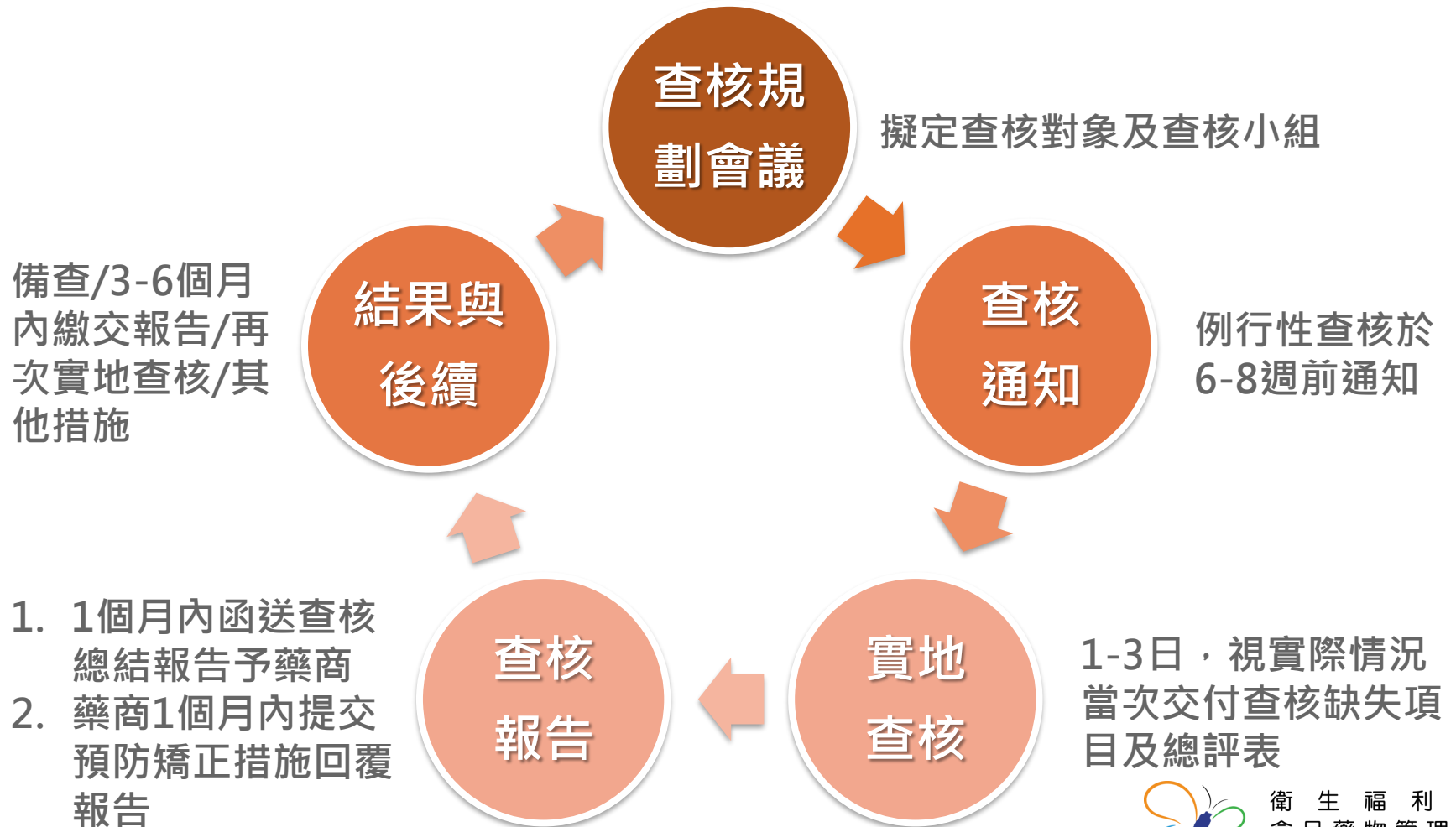
管制藥品

序號	標題	發布日期
1	藥品安全性監視查核-廠商自我檢核表 	2023-03-15
2	藥品安全性監視查核-廠商自我檢核表 	2023-03-15
3	112年藥品安全監視查核作業流程 	2023-03-15

共 3 筆資料，第 1 / 1 頁 到第 頁 送出

查核施行規劃-5

查核作業流程



查核施行規劃-6

查核作業流程

查核
通知

1) 例行性：

- 於實地查核**6-8週前發函**通知受查藥商，說明查核日期、查核原因及主要查核項目。
- 通知同時提供**廠商自我檢核表**，受查藥商於**4週內函復**。

2) 特定原因：不事先通知。

實地
查核

- 1) 開場會議：包含查核小組與藥商互相介紹、查核小組說明查核目的及內容、藥商簡介公司藥品安全監視機制等。
- 2) 實地查核：依據**藥品安全監視查核原則及項目表**。
- 3) 查核小組內部討論。
- 4) 閉門會議：針對疑慮部分向藥商提問及釐清。雙方**當場確認**查核事實及結果。

查核施行規劃-7

查核作業流程

查核 報告

- 1) 查核小組當場交付藥商**藥品安全監視查核缺失項目及總評表**，雙方簽章。
- 2) 本署於查核結束1個月內寄送**查核總結報告**予受查藥商，如為須執行預防矯正措施之藥商，須於**1個月內來函**提交**預防矯正措施回覆報告**，由本署核定後施行。

結果與 後續

- 1) 無重大缺失者：查核結果備查，或針對缺失項目採取相關措施。
- 2) 具重大缺失者：
 - 依核定預防矯正措施，於**3-6個月內**繳交施行報告。
 - 視情形再次實地查核。
 - 針對藥品許可證採取相關管制措施。
- 3) 公布年度查核常見缺失

查核施行規劃-8

查核執行年度規劃

112年

輔導性查核4家

第一波：預計5月執行

114年

視前年度查核情形
規劃實際查核

113年

視前年度查核情形
再行規劃模擬/實際查核及家數

報告大綱



藥品安全監視相關法規



查核施行規劃



實務執行之注意事項

實務執行之注意事項

藥品安全監視管理辦法 §13

未訂定/執行藥品安全監視計畫

⊘ 行政執行法§27，限定期間履行，逾期不履行將強制執行

藥事法§45-1、嚴重藥物不良反應通報辦法

⊘ 藥事法§92，處新臺幣三萬元以上二百萬元以下罰鍰

應依時限要求完成中文仿單修訂/變更、訂定/繳交風險評估及管控計畫

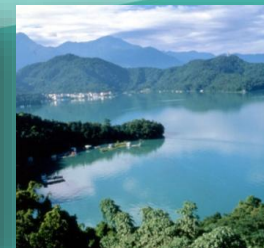
⊘ 藥事法§48，得限期令藥商改善，屆期末改善者，廢止其許可證。但安全疑慮重大者，得逕予廢止之；**增加查核頻率**

依規定格式繳交藥品安全性定期/總結報告

⊘ **延長安全性報告繳交期間；展延否准；增加查核頻率**

重大查核缺失

⊘ 消費者保護法§33，公開查核結果及相關資訊



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/>

藥品安全性監視查核作業準備建議

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 黃妤婕 藥師

2023.04.18



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

- 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委託辦理「全國藥物不良反應通報中心」業務及「112年度藥品安全監視查核作業輔導計畫」。
- 以下內容，凡涉及政策方向及法規解釋適用者，應依中央衛生主管機關之指示為準。

- 我國藥品安全性監視查核背景
- 藥品安全監視查核文件準備
- 過去輔導訪視經驗分享
- 未來準備方向

我國藥品安全性監視體系

藥品安全監視管理辦法

(111.4.15修正；112.1.1生效)

- 中央衛生主管機關得派員查核藥商之藥品安全性監視作業或要求提供相關資料，藥商不得規避、妨礙或拒絕。
 - 得邀請學者、專家或相關機關（構）參與。
- 藥品安全性監視計畫
- 快速通報
- 藥商執行風險管控措施
- 藥品安全性定期(總結)報告
- 風險評估及管控計畫
- 檔案保存-藥品許可證有效期間屆滿後保存五年

嚴重藥物不良反應通報辦法

(93.8.31公告)

- 嚴重之範疇
- 通報義務對象
 - 藥商、醫療機構、藥局
- 通報時限
 - 醫療機構、藥局得知死亡、危及生命: 7日 & 15日補齊
 - 藥商得知嚴重藥物不良反應之日起: 15日

註:嚴重藥物不良反應通報辦法已於112.4.12第二次預告修正草案

我國藥品安全性監視查核項目

1. 藥品安全監視相關人員之責任職權及標準作業流程(SOP)
2. 藥品不良反應通報
3. 安全性訊號偵測
4. 藥品安全性風險管理
5. 藥品安全性定期(總結)報告
6. 藥品風險評估及管控計畫
7. 員工教育訓練
8. 檔案管理與保存
9. 藥品安全監視體系作業品質

查核核心原則

- 確實依照法規執行藥品安全監視作業，備有標準作業流程，並定期維護、追蹤、留有紀錄
- 分析/評估方法及資料之正確性、合理性、一致性



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

各項查核項目之文件準備



1、藥品安全監視相關人員之責任職權及標準作業流程

- 藥品安全性監視計畫

- 藥商內部系統性執行藥品安全監視之依據與作業流程規範之文件

- 應包含藥品安全監視管理辦法第五條要求事項

- 可由各公司自行規劃整體運作模式，並依實際所需自行訂定，詳細內容、形式不限，亦可使用公司內部現行相關文件

- 公司內部現行文件 (PSMF、SOP)

- 藥品安全性監視計畫架構範本

- 學習資源

- 食藥署網

∴ 目前位置：首頁 > 業務專區 > 藥品 > 政策/法規/公告專區 > 研討會、專題演講 > 國內

112年度藥品安全監視法規說明會(另開新視窗) 2023-03-06

- 監視流程之規劃、運作及管理
- 藥品安全性資訊來源及蒐集方式
- 前款資訊之評估及分析
- 藥品有安全疑慮之管控措施
- 藥商內部人員之責任及職權
- 藥品安全監視教育訓練課程之規劃及實施

1、藥品安全監視相關人員之責任職權及標準作業流程

- 藥品安全監視聯絡人之簡歷
 - 姓名、所屬部門、專任/兼任、醫療專業認證、學經歷、負責工作內容與負責期間
- 藥品安全監視相關人員之業務權責
 - 人數、人員所屬部門及姓名、在職期間、主責業務
- 藥品安全監視業務之標準作業流程列表及文件
 - 作業程序名稱、編號、摘要、建立日期與最後一次修訂日期
- 委外執行或有其他事業夥伴共同執行藥品安全監視活動之委託活動列表及合作協議
 - 委託機構名稱、國內/外機構、委託執行事項、協議或合約編號、委託協議或合約、最新版本日期

1、藥品安全監視相關人員之責任職權及標準作業流程

- 標準作業流程之更新紀錄
 - 定期檢視之紀錄 / 非定期更新之紀錄
 - 前後版本之更新差異
- 針對委外單位執行藥品安全監視活動之稽核紀錄
 - 稽核報告: 稽核缺失項目、缺失內容及查核結果
 - 施行預防矯正措施

2、藥品不良反應通報

- 國內不良反應通報案件及其相關評估與通報、附件資料
 - 公司原始資料之紀錄
 - 來源途徑 (電郵、電話、人員通知..)
 - 接獲日期
 - 原始獲知來源(醫療院所、民眾、文獻、病人支持計畫...)
 - 病人資料(性別/年齡)、症狀、可疑藥品、不良反應發生過程、追蹤紀錄等項目
 - 通報案件之不良反應通報表及附件: CIOMS、通報文獻、評估紀錄..

2、藥品不良反應通報

- 未於法定時限內通報至主管機關之藥品嚴重不良反應案例表單及文件
 - 案件編號、獲知不良反應日期、通報至全國藥物不良反應通報中心日期、通報可疑藥品、通報症狀、通報途徑 (個案通報/E2B通報)、延遲緣由
 - 不良反應通報表
 - 針對延遲緣由進行之預防矯正措施與紀錄

提醒：

公司若尚未申請全國藥物不良反應通報系統之通報帳號，請依公告之申請辦法 (<https://www.fda.gov.tw/tc/sitecontent.aspx?sid=4240>)，申請我國通報帳號。

藥物不良反應通報表填寫指引

<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mid=133&id=10137&t=s>

疫苗不良事件通報表填寫指引

<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mid=133&id=10139&t=s>

3、安全性訊號偵測

- 藥品安全性訊號偵測之紀錄與偵測評估報告
 - 資料來源 (資料庫、臨床試驗、註冊計畫、文獻搜尋...)
 - 分析資料 (國內、外通報案件、試驗資料、文獻分析...)
 - 訊號偵測方法、訊號釐清評估及結果

4、藥品安全性風險管理

- 公司主導(動)執行之藥品安全性風險評估與風險管控措施
 - 評估報告
 - 風險資料來源 (公司安全性訊號偵測結果、追蹤國內外衛生單位、主管機關...)
 - 風險概述 (主要風險與藥品、使用及受影響族群)
 - 評估內容與結果
 - 施行管控措施
 - 風險管控措施施行紀錄
 - 執行管控措施
 - 施行紀錄 (執行區間、執行對象、執行相關文件, e.g. 仿單變更紀錄、簽收紀錄、出席紀錄)

4、藥品安全性風險管理

- 接獲主管機關針對所持藥證要求執行之風險管控措施及施行紀錄
 - 主管機關要求執行函或公文
 - 公司內部處理紀錄、執行文件
 - 施行紀錄(執行區間、執行對象、執行相關文件, e.g. 仿單變更紀錄、簽收紀錄、出席紀錄)。
- 安全警訊通報(藥品安全監視管理辦法第六條)之通報及其相關評估與附件資料
 - 通報原始文件
 - 風險資訊來源、獲知日期、風險資訊之原始文件、內部評估報告
 - 通報資料
 - 通報日期、通報資料內容(通報編號、產品、成分、原因、風險疑慮摘要、施行風險管控措施、附件)

5、藥品安全性定期(總結)報告

- 所持有藥品之藥品安全性定期/總結報告相關資訊列表與文件
 - 產品資訊列表
 - 藥品許可證字號、中英文品名、主成分、監視期間、各期DLP、繳交時程
 - 持有產品之各期藥品安全性定期/總結報告，包含過去曾繳交至主管機關之報告

6、藥品風險評估及管控計畫

- 執行之風險評估及管控計畫產品列表
 - 藥品許可證字號、中英文品名、主成分、執行初始公告執行日期、最近公告更新計畫日期、最新要求執行計畫項目
- 風險評估及管控計畫相關文件
 - 現行風險評估及管控計畫之計畫書、計畫使用文件、成效報告

提醒

- 若公司尚未持有被要求執行風險評估及管控計畫之成分藥品許可證，建議仍可先行規劃相關標準作業流程，當被要求時，可即時啟動執行流程。

7、員工教育訓練

- 各項內部藥品安全監視員工教育訓練執行與成效評估
 - 執行教育訓練項目
 - 執行日期
 - 教育文件 (含所使用之講義及其他教學協助工具)
 - 出席人員資料與紀錄(含人員工作部門、職稱、姓名與工作業務)
 - 成效評估紀錄 (前後測問卷、分析結果與紀錄)

8、檔案管理與保存/ 9、藥品安全監視體系品質管理

- 人員異動/產品移交時檔案交接執行紀錄
 - 交接日期、交接人員、交接產品、交接檔案列表、檔案儲存方式與位置、檔案保存年限
- 檔案備份或救援紀錄
 - 檔案備份管理人、備份方式、備份頻率、備份地點與份數、備份日期
 - 檔案救援日期、救援原因、救援方式、救援結果與紀錄
- 針對藥品安全監視執行業務執行內部稽核之稽核報告與施行預防矯正措施紀錄
 - 稽核報告: 稽核缺失項目、缺失內容及查核結果
 - 施行預防矯正措施與施行紀錄

- 文件準備

- 以中文或英文說明概述執行之藥品安全監視體制與活動，佐以**流程圖**、**表格**呈現執行流程、項目與執行結果
- 查核項目文件中，建議包含所列之文件各細項項目，但**不限於所列**
- 規劃好各項文件之歸檔，確認資料齊全並妥善保存相關文件

- 現場準備

- 硬體設施: 會議室、簡報所需設施、藥品安全監視活動所用各項系統(電腦、連線、操作人員)等
- 藥品安全監視人員應到齊
- 藥品安全監視之相關文件準備應齊全，以紙本或電子檔案可於實地查核時隨時提供審閱



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

過去輔導訪視經驗與建議



- 藥品安全監視觀念混淆、監視系統/SOP建立不全
 - RMP vs. PV or 單一藥品 vs. 監視系統
- 未完全落實SOP、監視系統之執行
 - 本土執行仍存有未確實依SOP執行、不熟悉SOP之情況
 - 蒐集之通報資料缺少必要項目、未確實進行案件追蹤、追蹤案件資料未通報、通報延遲
 - PV 人員對於部分業務之作業流程不清楚，或與其委外機構之不良反應通報權責歸屬不清
 - 缺乏國內資料管理的系統或權限，無法有效率的掌握案件追蹤情形
 - 無法執行訊號偵測、評估機制; 總公司或可提供訊號偵測資料，但非例行性/主動性提供台灣分公司
- 無蒐集安全性資料(如:通報案件)的機制
- 對通報或安全性資料缺乏評估概念，以致未建立分析安全訊號疑慮、風險評估或管理的機制

- **藥品安全監視觀念再釐清，完整規劃SOP，並應確實依照建置SOP執行**
 - 通報資料蒐集應完整、加強追蹤通報機制並確實通報、業務應確實交接
- **建置本土資料檔案管理、安全性資訊評估及風險管理的策略**
 - 建立安全性訊號偵測機制
 - 通報資料 / 個案蒐集、評估之執行體制，完整蒐集通報資料以進行訊號分析
 - 利用上市前資料了解產品風險歸類，上市後監測需特別關注風險
 - 確認台灣公司可定期/即時獲知藥品訊號偵測評估結果與最新安全資訊，並主動評估與管理風險
 - 改善通報案件相關紀錄資料及檔案的管理方式
- **加強主動蒐集藥品不良反應機制**
 - 通報資料來源: 上市後使用經驗、文獻、醫療資訊諮詢、法律案件、產品客訴文件、上市後臨床研究、病人/疾病支持計畫、商業合作夥伴、公司資助網站及公司資助社群軟體

- 線上教學課程
 - 食品藥物管理署: <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=9398&pn=1>
 - 藥害救濟基金會-教育資源平台: https://learning.tdrf.org.tw/info/index/apply_type/3
 - 法規釋疑、查核作業說明、安全性監視計畫撰寫、ADR通報介面操作與注意事項、健康數據應用之藥品風險監控與預防、藥品安全監視與藥害風險管理等課程
- 食藥署藥品安全監視專區-常見問答: <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=4267>
- ICH Guidance
 - ICH E2B: Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of ICSRs
 - ICH E2C: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
 - ICH E2D: Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
 - ICH E2E: Pharmacovigilance Planning



感謝聆聽 QA Time



諮詢專線：
(02)2396-0100

諮詢信箱：**adr@tdrf.org.tw**

