

公共卫生事件中FDA应对短缺药品指导原则介绍

王胜鹏, 朱 炯, 王 翀*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要: 为应对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)突发公共卫生事件, 2020年3月, FDA发布“FD&C法案506C规定的永久停产和生产中断报告指导原则”。该指导原则为申请人和生产企业及时和详尽地报告药品和生物制品生产变化提出建议, 以便FDA采取及时有效的措施应对可能的短缺药品, 保障美国药品供应链稳定。该指导原则对完善我国药品生产中断报告制度具有参考价值。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 短缺药品; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)06-0987-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.002

Introduction of FDA guidance for dealing with drug shortage in public health emergency

WANG Shengpeng, ZHU Jiong, WANG Chong

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: In light of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) public health emergency in America, FDA issued *Notifying FDA of a Permanent Discontinuance or Interruption in Manufacturing Under Section 506C of the FD&C Act Guidance for Industry* in March 2020. This guidance aimed to assist applicants and manufacturers in providing FDA timely, informative notifications about changes in the production of certain drugs and biological products, in turn, help the Agency in its efforts to prevent or mitigate shortages of such products, so as to ensure the stability of the medical product supply chain in America. This guidance was still useful for perfecting interruption in manufacturing reporting system of China.

Key words: Coronavirus Disease 2019; drug shortage; guidance

2020年1月31日,美国卫生和公共服务部(Department of Health and Human Services, HHS)发布新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)突发公共卫生事件声明^[1],2020年3月13日,美国宣布进入国家紧急状态^[2]。FDA将保障药品可及作为优先职责^[3],密切关注可能因疫情影响而导致供应链中断或短缺的药品和生物制品,为保障美国药品供应链稳定,于2020年3月27日发布“FD&C法案506C规定的向FDA报告永久停产和生产中断指导原则”^[4]。该指导原则用于指导申请人和生产企业履行《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)第506C节规定的报送生产中断信息职责^[5],以便及时掌握药品生产变化的详尽信息,可及

时有效地采取应对措施。为做好短缺药品供应保障,提高我国短缺药品监测应对的灵敏度和及时性,我国提出建立短缺药品停产报告制度^[6-7],但我国目前尚无相关的指导原则,FDA发布的该指导原则对我国制定类似的指导原则有重要的参考价值。本文通过详细介绍该指导原则主要内容,期望对完善我国药品停产报告制度有所帮助。

1 指南背景

药品生产企业早期的沟通和详尽的报告有助于降低供应中断和药品短缺的发生率,减少持续时间,降低对医药卫生工作的影响^[3]。FD&C法案规定,对于生产维持生命或预防衰弱性疾病药品的独家企业,应在中止生产此种药品的前6个月将相关情况通报给监管机构^[8]。2012年,美国通过《FDA

收稿日期: 2020-04-20

第一作者: 王胜鹏, 硕士, 从事药事管理与药品技术监督研究。Tel: (010)53851373 E-mail: wangshengpeng@nifdc.org.cn

*通信作者: 王 翀, 副主任药师, 从事药品改革法规研究。Tel: (010)53851418 E-mail: wangchong@nifdc.org.cn

安全和创新法案》(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), 赋予FDA减缓和阻止短缺药品的职责, 并对永久停产和生产中断报告规定进行修订, 要求生产生命支持、维持生命或用于预防或治疗衰弱性疾病或状态药品的企业, 按规定向FDA报告, 包括可能导致药品供应重要中断的药品永久停产、药品生产中断以及停产或中断的原因^[9]。2015年FDA通过立法, 规定符合特定要求的药品和生物制品(包括已获得批准和未获得批准)的生产企业应向FDA主动报告的情形^[10]。2020年3月, 为应对COVID-19突发公共卫生事件对药品供应链的可能影响, FDA发布了指导原则, 以帮助申请人和生产企业履行永久停产和生产中断报送职责。

2 指南规定需向FDA报告的产品和责任方

2.1 应向FDA报告的产品

应报告的产品范围及情形: 包括用于生命支持、维持生命或者预防或治疗衰弱性疾病或状态的处方药和生物制品(以下简称“产品”), 生物制品包括重组蛋白、单克隆抗体产品、疫苗、免疫应答产物、输血用血液和血液制品、血液制品衍生物、细胞和基因治疗产品, 以及用于急救或手术用的上述产品, 不包括放射性药品或FDA指定的其他产品。

上述产品的生产企业应主动报告可导致产品重要中断或重大中断的永久停产或生产中断。其中, 重要中断是指生产企业由于发生不可忽略的生产变化, 导致产品供应减少, 进一步影响生产企业满足订单或满足对其产品的预期需求的能力, 不包括由日常维护或非关键生产变化和预期会在很短时间恢复运作而发生的生产中断; 重大中断是指满足重要中断情形外, 主要指输血用血液和血液制品, 申请人自身血液或血液制品供应在1个月内减少20%以上, 并显著影响申请人满足订单或满足对其产品的预期需求的能力的生产中断。

2.2 报告责任方

指导原则规定报告责任方主要分为4类: (1)通过新药申请(new drug application, NDA)或简化新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)批准的“2.1”项所述处方药申请人; (2)通过生物制品许可申请(biologics license application, BLA)批准的“2.1”项所述的除输血用血液和血液制品之外的生物制品申请人; (3)通过BLA批准的输血用血液和血液制品申请人, 该申请人应符合在美国血液和血液制品供应占比不低于10%的要求; (4)未通过

NDA或ANDA批准的处方药生产企业。

无论生产企业市场份额大小、疗效相当上市产品生产企业数量和市场现有产品存量情形, 生产“2.1”项所述产品的生产企业均具有报告职责。不确定是否属于应履行报告职责的生产企业, 应主动联系FDA以确定是否需要报告相关事项。对于经批准上市产品的申请人, 仅负责向FDA报告永久停产和生产中断信息; 由申请人自产或是委托一家或多家企业生产, 申请人应当与委托生产企业、原料药供应商以及其他相关企业保持沟通, 以确保在规定时间内提交完整和准确的报告。

3 指南规定需向FDA报告的信息

生产企业应向FDA提供尽可能详尽的信息, 报告的信息内容分为基本信息和补充信息两部分。

3.1 基本信息

主要包含产品的基本信息, 如产品名称、国家药品编码以及经认可的生物制品标识和标签的替代标准; 经批准上市产品的申请持有人名称和未经批准药品的生产企业名称; 中断情形及原因描述; 生产中断的预估持续时间。

3.2 补充信息

指导原则规定企业评估生产中断和形成报告期间应当关注的11项问题清单: (1)该报告属于不可避免的供应中断或可阻止的供应中断报告?(2)触发该报告的内在原因或根本原因? 详细与充分的原因解释对于后续采取针对性措施至关重要; (3)产品生产中断或供应中断预期开始日期, 已发生供应中断的预期持续时间?(4)对于永久停产报告, 现有所有产品(现有产品和销售渠道中的产品)的预计维持时间?(5)产品的预估市场份额? 贵司整体市场份额是否受到该问题的影响? 贵司对产品的历史月销售量、使用量或需求量的估算?(6)产品是否由多条生产线或多家企业生产?(7)贵司工厂或仓库目前存货量?(8)最后一批产品投放市场时间? 根据目前的需求估算, 不考虑额外供应的情况下, 可维持市场供应的时间?(9)贵司是否具有该产品的应急或备用供应? 是否将现货供应分配或将储备供应作为备选项?(10)贵司是否已经或准备向利益相关方和患者就该项实际或潜在短缺做出必要说明, 例如, 致医疗保健专业人员(Dear Health Care Provider, DHCP)信函或在贵司网站发布相关供应或短缺信息?(11)贵司对FDA加快产品供应的审查建议? 对FDA采取预防或缓解产品供应中断措施建议? 生产企业生产中断评估时应参

考上述问题清单,但不必在能够回答所有问题后提交报告,可先行提交报告,并随后及时提交补充信息。

4 报告时限和程序要求

4.1 报告时限要求

生产企业应至少提前6个月报告产品永久停产或生产中断。对于提前6个月报告存在实际困难的情形,例如发生无法预期的产品永久停产或生产中断,生产企业必须在该情形发生后尽快提交报告,并且不得晚于永久停产或生产中断发生后的5个工作日。

4.1.1 永久停产报告 FDA将永久停产解释为生产企业出于商业或其他原因决定无限期停止生产和销售产品。FDA依据企业报告信息评估产品停产对公共健康的潜在影响,必要时,与生产企业进一步探讨中断信息。FDA不建议生产企业直到生产停止后方提交报告,而是希望在供应量出现任何下降之前得到通知。

4.1.2 生产中断报告 评估是否属于重要中断,是依据相关生产变化是否可能导致生产企业供应能力下降以至于影响生产企业履行订单能力或满足预期需求。生产企业不应考虑其他生产企业或竞争企业的产能、企业预估产能以及企业对该产品的市场需求认知。FDA希望生产企业在重要中断发生前主动报告,而不应由购买方率先将有关生产中断导致生产企业不能按期完成订单导致的供应中断报告FDA。

4.1.3 可疑即报原则 对于生产企业不确定生产中断是否会导致重要中断发生,生产企业应主动报告生产中断,以方便FDA监测市场整体情况并及时采取措施以解决可能的药品短缺。此外,生产企业应及时报告计划采取的可能导致产品供应中断的举措(例如暂停生产以调查质量问题或所有权转让)。即使未出现生产中断,生产企业亦应主动报告不能满足产品需求的情形,如发生紧急和意外的需求激增,以利于FDA及时采取有效措施。

4.2 报告程序

生产企业应按要求将报告提交给药品审评与研究中心(CDER)和生物制品审评与研究中心(CBER),以确保FDA及时审核并采取对应措施。报告采取电子化提交方式,报告格式应满足FDA的处理、审查和存档要求。首份报告可以通过邮件或网站报告,后续更新和补充报告仅可采用电子邮件形式报送。企业在完成首次生产中断报告后,可每

2周提交1次该生产中断更新信息,如预期恢复生产时间,直至生产中断恢复。即使该生产中断情形无任何变化,仍需按期提交更新信息,更新信息有助于FDA持续及时获知并依据企业最新情况制定应对举措。首份报告可以包括所有受影响产品,但生产企业应就生产中的每类永久停产或生产中断提交单独的报告,生产企业不应在更新报告中提供有关新受影响产品(如新规格)的报告,即使该问题与之前报告的生产中断有关;相反,生产企业应提交单独的报告,以确保能够追踪新受影响的产品。此外,法律规定的其他生产中断或潜在生产问题的报告情形,如FD&C法案的506I部分规定的上市状态报告和21 CFR 314.81(b)(1)的现场警戒报告等^[11],不能替代永久停产或生产中断报告。

5 FDA信息公开与更新机制

FDA负责公开并更新美国境内短缺产品清单,以确保医疗保健专业人员和患者能够获知美国短缺药品的最新信息。根据企业报告信息和其余相关信息,如FDA对企业生产设施审查信息,FDA开展评估并确定是否将报告的产品纳入短缺药品清单,对于未造成药品短缺、在FDA及多方共同参与下成功干预的短缺药品不纳入短缺药品清单,当FDA评估后确定产品为短缺产品时,在其网站上公开产品信息之前,会与企业再次确认报告信息的准确性和适当性。生产企业报告的信息仅作为FDA评估产品供应与采取应对措施的参考依据,除信息公开法律规定情形外,不会公开涉及商业机密和商业秘密的信息。

5.1 信息公开内容

(1)药品的基本信息:短缺药品的确定名称;短缺药品的品牌名称、国家药品编码、包装规格、规格和包装尺寸等信息;每个申请持有人(已批准药品)或生产企业(未经批准药品)的名称,申请持有人(已批准药品)或生产企业(未经批准药品)之外的经销企业的名称;(2)药品短缺原因:①因生产质量管理规范(GMP)相关因素所致、②监管导致的延迟、③活性成分短缺、④非活性成分短缺、⑤药品生产中断、⑥运输延迟、⑦需求增加、⑧其他原因;(3)预估供应中断或短缺持续时间,预期产品恢复可及或解决日期,生产企业提供的短缺药品相关信息,如致医疗保健专业人员(DHCP)信函、知情同意书或告知患者信函等。

5.2 信息更新

FDA通常根据企业提交的更新信息以及对市

场整体的评估,评估是否所有的短缺订单都已完成、产品供应是否已经满足或已经超过需求,在判定短缺产品已解决后将产品从短缺清单的“当前短缺”项目中移除。在进行评估时,FDA会综合评估受影响的市场份额、替代生产企业满足需求的能力以及市场已确定恢复稳定等因素。

6 未履行报告职责的法律责任

FDA将向未适当履行报送职责的企业发出违规警示函,要求生产企业在30个自然日内书面回复,报告未履行职责的原因以及与停产或中断相关的关键信息。FDA对企业的回复信息进行审核,判定企业未恰当履行职责的原因是否合理,对无正当理由的,在发出违规警示函45个自然日后,FDA将公开该产品违规警示信和企业的回复信息。

7 结语

FDA应对短缺药品指导原则,对报告产品、报告责任方、报告内容、时限和程序要求、信息公开和法律责任予以明确,有助于申请人和生产企业及时提交短缺药品的详细信息,为FDA与生产企业一道共同维护COVID-19突发公共卫生事件中药品供应链的稳定起到重要作用。近年来,我国短缺药品供应保障取得了积极成效,但仍面临药品供应和价格监测不够及时灵敏等问题^[6],为进一步提高我国短缺药品监测应对的灵敏度和及时性,我国加快推进短缺药品停产报告制度建设,2017年,九部委联合发布《关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见》^[12],提出建立短缺药品清单内药品及其原料药停产备案制度;2019年,《中华人民共和国药品管理法》对短缺药品清单管理和停产报告予以规定^[13];2019年,国务院办公厅印发《关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见》^[6],明确建立健全短缺药品停产报告制度任务要求;2020年,国家卫生健康委就《国家短缺药品清单管理办法(试行)(征求意见稿)》向社会公开征求意见^[14];2020年,国家市场监督管理总局公布《药品生产监督管理办法》^[7],对短缺药品停产报告程序和时限作出规定。我国短缺药品供应保障制度不断健全,但目前尚无短缺药品停产报告相关指导原则,可借鉴FDA应对短缺药品指导原则,进一步完善我国短缺药品停产报告制度。

参考文献

[1] HHS. Determination that a public health emergency

exists [EB/OL]. (2020-01-31) [2020-04-17]. <https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx>.

- [2] 田斌,于娟.美“国家紧急状态”与“重大灾难状态”[N]. 环球时报,2020-03-28(7).
- [3] 王胜鹏,朱炯,高志峰,等.重点短缺药品及供应保障措施探讨[J]. 中国药事,2018,32(8): 1034-1042.
- [4] FDA. Notifying FDA of a permanent discontinuance or interruption in manufacturing under section 506C of the FD&C act guidance for industry [EB/OL]. (2020-03-27) [2020-04-17]. <https://www.fda.gov/media/136486/download>.
- [5] FDA. Federal food, drug, and cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2018-03-29) [2020-04-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.
- [6] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见 [EB/OL]. (2019-10-11) [2020-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-10/11/content_5438499.htm.
- [7] 国家药品监督管理局. 药品生产监督管理办法 [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-04-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/376152.html>.
- [8] 宋雅梅. 美国药品短缺相关法规、指南及其对我国的启示 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(11): 890-893.
- [9] 姚立新, Garth Boehm, 郑强. 美国药品短缺及FDA采取的应对策略 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(20): 2359-2367.
- [10] FDA. Permanent discontinuance or interruption in manufacturing of certain drug or biological products [EB/OL]. (2015-09-08) [2020-04-17]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2015-07-08/pdf/2015-16659.pdf>.
- [11] FDA. Field alert reports [EB/OL]. (2018-07-18) [2020-04-17]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-reports>.
- [12] 国家卫生健康委. 关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见 [EB/OL]. (2017-06-28) [2020-04-17]. <http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s8561/201706/0e3f0afc74d343268c5dc42d71b17ae9.shtml>.
- [13] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26) [2020-04-17]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [14] 国家卫生健康委. 关于《国家短缺药品清单管理办法(试行)(征求意见稿)》公开征求意见的公告 [EB/OL]. (2020-01-15) [2020-04-17]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/202001/d1bac06c7e374f89bf2e08e21485501d.shtml>.