

【审评规范】

EMA 简化新型冠状病毒肺炎疫苗和治疗药物说明书及标签要求介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 为促进新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫苗和治疗药物在欧盟的开发和应用, 欧洲药品管理局(EMA)于2020年12月发布了“COVID-19疫苗说明书灵活性问答”, 并于2021年3月又发布了“COVID-19治疗药说明书的灵活性”两个文件, 表明EMA对COVID-19疫苗和治疗药物的包装说明书和标签的审批采取了不同于常规做法的灵活措施, 以加速COVID-19疫苗说明书和标签的审批。其中主要说明具体的简化要求, 如可只用英文, 而不要求用本国文字; 在早期阶段可以省略外包装纸盒内的包装说明书; 印刷包装说明书的数量可少于注射次数; 在早期阶段标签可省略一些细节等等。中国虽然出台了一系列有关COVID-19疫苗的指导原则, 但还没有涉及说明书和标签。介绍EMA的两个文件, 以期对我国该方面的工作有所启示, 尤其是对供欧盟成员国使用的国产疫苗有直接的参考价值。

关键词: 欧洲药品管理局; 新型冠状病毒肺炎疫苗; 包装说明书; 标签

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)05-0931-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.004

Introduction to EMA's simplified requirements of package leaflets and labels for COVID-19 vaccines and therapeutics

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: EMA issued the *Questions and answers on labelling flexibilities for COVID19 vaccines* in December 2020 and the *Labelling flexibilities for COVID-19 therapeutics* in March 2021 to promote the development and application of COVID-19 vaccines and therapeutics in the EU. The two documents indicate that EMA has adopted flexible measures different from the conventional practice in the approval of the package leaflets and labels of the COVID-19 vaccines and therapeutics, so as to accelerate the approval of the package leaflets and labels of the COVID-19 vaccines and therapeutics. Among them, it mainly explains the specific simplified requirements, for example, it can only use English instead of national language; in the early stage, it can omit the packaging leaflet in the outer carton; the number of printed packaging leaflets can be less than the number of doses; in the early stage, some details can be omitted from the label, and so on. Although China has issued a series of guidelines on the COVID-19 vaccine, there are no packaging leaflets and labels involved. This paper introduces the two documents of EMA, which will have enlightenment for our work in this field. In particular, it has direct reference value for domestic vaccines used by EU Member States.

Key words: EMA; COVID-19 vaccine; package leaflet; label

一年多来新型冠状病毒肺炎(COVID-19)肆虐全球。人们急切期盼COVID-19疫苗和COVID-19治疗药物问世, 尽快阻止这场危害人类健康和生命的COVID-19大流行。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)2020年12月发布了《COVID19疫苗说明书灵活性问答》^[1], 2021年3月又发布了《COVID-19治疗药说明书的灵活性》^[2], 接

连发布的这两个文件目的在于促进COVID-19疫苗和治疗药物在欧盟的开发和应用。

中国已发布了一系列有关促进COVID-19疫苗开发的技术文件, 如《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》及起草说明、《新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则(试行)》及起草说明、《新型冠状病毒预防用疫苗非临床

收稿日期: 2021-04-12

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

有效性研究与评价技术要点(试行)》《新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则(试行)》及起草说明》和《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行)》及起草说明》^[3]等。但还没有涉及COVID-19疫苗及其治疗药物说明书和标签的技术文件。本文介绍EMA上述两个文件,希望对加速中国COVID-19疫苗及其治疗药物说明书和标签的拟定,加快COVID-19疫苗及其治疗药物开发和上市及其安全有效的使用有所帮助。

1 EMA对COVID-19疫苗说明书和标签要求灵活性

《COVID-19疫苗说明书灵活性问答》文件阐述了,EMA对COVID-19疫苗说明书和标签要求的灵活性,本节详细介绍有关该文件的内容。

欧洲药品管理局与成员国在文件质量审查(Quality Review of Documents, QRD)组,共同制定了该问答(Questions and Answers, Q&A)文件,旨在为COVID-19疫苗的说明书灵活性使用提供指导。该文件所述问题主要是根据欧洲联盟委员会与成员国关于COVID-19疫苗监管灵活性的谅解备忘录(Memorandum of Understanding, MoU)^[4];此外,这些问题中的多数源于在过去几个月里从COVID-19疫苗开发人员那里收到的问题。

该文件讨论的灵活性考虑了COVID-19疫苗研发人员的准备工作和早期印刷包装活动的后勤事项。最终目标是在现有法律框架内为欧盟公民大规模快速开发COVID-19疫苗。

需要注意的是,该文件中描述的符合指令2001/83/EC第V篇现行法律规定的任何豁免都是暂时性的。上市许可持有人(Marketing Authorisation Holders, MAHs)最终必须遵守完整的说明书要求。MAHs应提供有关此类豁免所需期限的信息,包括对说明书要求的任何减免的指示性终止。豁免的期限可限于特定的时间段、大流行情况下的批数,并将根据具体情况确定。所有豁免将反映在人用药品委员会(Committee for Human Medicinal Products, CHMP)的评估报告中,并将在EMA网站公布。

任何申请人如发现任何其他问题(该文件中已列出的问题除外)或在应用下面指导原则有困难时,应在早期阶段与EMA联系(qrd@ema.europa.eu),以便在个案基础上找到解决办法。由于这是一个不断发展的话题,该问答可能在适当时更新。

下面就介绍该文件的18个问答,小标题为问题,标题下内容为回答。

1.1 上市的COVID-19疫苗的外包装和直接包装可以只用英文吗?

可以。所有欧盟成员国以及挪威和冰岛都同意暂时豁免[第2001/83/EC号指令第63(3)条]以本国语言提供印刷包装组件的义务。外部包装和直接包装的标签可以只用英文印刷。

申请人无需单独联系各自的国家主管当局(National Competent Authorities, NCAs),申请这类豁免。申请人必须通过qrd@ema.europa.eu直接通知EMA上面的计划。

同时提醒申请人,根据标准的意见后处理程序,不免除提供所有欧洲经济区(European Economic Area, EEA)语言的产品信息电子附件翻译的义务。

1.2 上市COVID-19疫苗的印刷包装说明可以只用英文吗?

谅解备忘录包括规定包装说明书不得放在药品纸盒内,但必须由MAHs单独提供,MAHs负责在当地以本国语言分发印刷的包装说明书。然而,大多数欧盟(European Union, EU)成员国以及挪威和冰岛都同意,暂时免除[第2001/83/EC号指令第63(3)条]以本国语言提供印刷包装说明书的义务。除下列国家外,包装说明书可以只用英文印刷。但是,在这种情况下必须确保以其他方式提供使用本国语言的包装说明书(见问题“1.4”和“1.6”)。

申请者无需单独联系各自的NCAs,申请这类豁免。申请人必须在qrd@ema.europa.eu上,直接通知EMA上面的计划。

同时提醒申请人,根据标准的意见后处理程序,不免除提供所有EEA语言的产品信息电子附件翻译的义务。下列成员国仍将需要以本国语言印刷的包装说明:比利时、保加利亚、克罗地亚、捷克共和国、法国和希腊。

1.3 可以省略外包装纸盒内的包装说明书吗?

可以。因为在早期阶段启动印刷活动,促进大规模和快速开发疫苗的后勤挑战,将印刷的包装说明书纳入COVID-19疫苗包装中的困难是公认的。

申请人如不能遵守将包装说明书装在疫苗纸盒内的规定,必须在提供疫苗的同时分发具有完整授权信息的印刷包装说明书。

1.4 我可以通过快速响应码提供说明书的本国翻译件吗?

可以。所有欧盟成员国以及挪威和冰岛都同

意允许通过快速响应(QR)码提供本国语言的包装说明书的翻译件,作为获取法定信息的额外手段。为确保所有疫苗接种者都能使用QR码(提供包装说明书的本国语言的翻译件),QR码还需要包含在印刷的包装说明书中,而不仅仅在外包装上,因为这些药品将由医疗保健专业人员(Healthcare Professionals, HCPs)处置。或者,可以给接种者单独的、带有QR码的卡,也是可以接受的。如果印刷包装说明书中包含多个QR码(如HCPs和疫苗接种者的单独QR码),应在QR码旁边提供解释说明,介绍其用途。

如果根据对问题“1.2”的答复,某些成员国已接受仅用英文印刷的包装说明书,申请人应使用QR码或类似方式提供相应的国家翻译件(见“1.6”)。

1.5 外包装纸盒中可以包括1份简略的包装说明书或其他形式的简短信息吗?

不可以。简略的包装说明书或其他形式的简短信息并不能提供安全有效使用疫苗的所有必要信息。此外,信息缺失可引起担忧并给接种者造成困惑。

1.6 印刷包装说明书的数量与注射次数不符可以接受吗?

谅解备忘录允许单独分发印刷包装说明书,以适应每次注射1份患者说明书(也符合对H1N1流感疫苗做出的决定),并可分别加速疫苗的供应。然而,考虑到环境问题和疫苗接种中心可能有限的储存能力,大多数欧盟成员国以及挪威和冰岛都同意接受,减少以英文或本国语文分发的印刷包装说明书(见问题“1.2”)。

成员国法国和希腊仍将需要与注射次数同等数量的印刷包装说明书。有关印刷包装说明书上使用的语言,见问题“1.2”。

然而,MAHs应建立适当机制,以确保每位接种者可根据要求收到其所在国官方语言的包装说明书,而不给接种疫苗的医疗专业人员负担。一些成员国可能接受,疫苗接种者可以选择接受印刷的说明书,也可以选择查阅电子版的说明书(如QR码)。特别建议申请者联系NCAs,进行相应的讨论和计划。

1.7 所有成员国都能接受唯一标识符的全球贸易项目代码(GTIN)吗?

是的。所有欧盟成员国以及挪威和冰岛都同意,唯一标识符的全球贸易项目代码(Global Trade Item Number, GTIN)以促进COVID-19疫苗的供应。

1.8 打印的蓝框信息可以省略吗?

可以。所有欧盟成员国以及挪威和冰岛都同

意,暂时接受省略打印的蓝框信息[关于提供蓝框信息(Blue Box information)的替代方法,见问题“1.9”和“1.10”]。

“蓝框”是为保证欧盟内各成员国标签内容的一致性,出现包装一侧的框形区,各成员国可以在其中标识药品价格、分类、报销和特性信息。在多数国家上市药品,包装只有1个“蓝框”^[5]。

1.9 通过QR码提供蓝框信息可以接受吗?

可以。

1.10 使用贴纸提供蓝框可以接受吗?

如果包括蓝框,欧盟大多数成员国以及挪威和冰岛将接受,使用贴纸(符合GMP)提供蓝框,但罗马尼亚、西班牙和荷兰除外。

1.11 我可以省略欧盟编号吗?

申请人可以要求提前提供欧盟编号(EU number),例如在滚动审查(Rolling Review, RR)程序开始时,以确保欧盟编号可以印在包装上。

1.12 我可以省略外包装纸盒的某些细节吗?

可以。由于加速开发,在印刷包装材料的早期阶段,某些细节(如产品规格)可能不是最终的,这是可以理解的。在这种情况下,原则上可以省略一些细节[如,根据产品特性概要(Summary of Product Characteristics, SmPC)第2项“定性和定量成分”的外包装纸盒的活性成分的描述]。申请人需要通过向qrd@ema.europa.eu发送申请理由,提前通知EMA。QRD组将根据具体情况,确认这种申请的可接受性。

1.13 可以免除所有COVID-19疫苗包装说明书使用者测试的义务吗?

不可以。尽管由于不同国家的隔离措施和时间长短,在招募受访者方面存在困难,但申请人应尽一切努力使用替代方法和技术,以确保拟议的包装说明书的可读性。

如果遇到困难,应与EMA就具体情况讨论拟采用的方法。“使用者测试(user testing on the package leaflet)”是指用1组选定的测试对象,测试样本的可读性。它是1种灵活的开发工具,旨在确定所呈现的信息是否能向阅读者传达正确的信息。测试本身并不能提高信息的质量,但它可指出哪些地方存在需要纠正的问题。使用者测试应该是申请档案的一部分。应注意,根据包装说明书进行使用者测试,因为它实际上是随产品提供的。这将要求使用完整的说明书样本,即样本与上市包装中说明书用纸的颜色和样式相同。特别是,如果是多语

种的包装说明书,用于使用者测试的语言版本的颜色、样式(包括字体大小)和纸张,应与上市包装提供的包装说明书相同^[6]。

1.14 有效期可以通过QR码提供,而不印在包装组件上吗?

有效期是1个重要的元素,应该印在标签组件上,以确保疫苗的正确使用。QR码本身不能代替法定信息(如有效期)。

1.15 COVID-19疫苗命名审查过程有什么特殊性吗?

按照标准流程(发明的),COVID-19疫苗的名称必须提交名称审查组(Name Review Group, NRG)审查或批准。并非强制要求在程序开始时有商定的(虚构的)名称,但是在评估结束时必须有1个商定的名称。

NRG致力于优先审查COVID-19疫苗的(发明的)名称。为了便于识别提交给NRG的COVID-19相关申请,特别建议确保将提交的文件发送到正确的收件箱(NRG@ema.europa.eu)。提交电子邮件的标题要包含关键词“COVID”。

如果申请人选择“通用名称+MAH或商标”格式,仍需NRG审查和批准。必须注意的是,应严格遵守上述顺序,即MAH或商标的名称不能置于这类命名建议的开头。

应当指出的是,对于通用名称,特别建议达成初步的生物工作组(Biological Working Party, BWP)协议;这在早期印刷活动中尤其重要。然而,对通用名称接受程度的评估,仍将是1个评估问题,并有待CHMP的最终批准。

1.16 我可以分别分发疫苗组件(抗原瓶、佐剂瓶或稀释剂)吗?

不可以。当同一上市许可涵盖时,预计成品的不同组分应包装在一起,即作为单一产品。不同组分的单独分发,增加操作错误风险,并可影响药物不良反应的可追溯性和报告。

如果由于客观原因无法将疫苗组分包装在一起,而现有技术手段又无法解决这些问题(如,由于储存条件不一致),则只能根据具体情况考虑例外。在这种情况下,申请人应尽可能早地向EMA(qrd@emea.europa.eu)提出理由,包括尽量减少任何单独组分的不当转移和(或)使用。

1.17 我可以在早期阶段(正式提交前)提交拟议说明书的样本供EMA审查吗?

可以。我们鼓励申请人尽早提交其外包装和

直接包装标签拟议的样本,以便有足够时间审查,并与EMA审查人员互动。

1.18 为了便于追溯,可以在直接包装上使用剥离标签或任何其他方法(如二维条形码)吗?

为了提高可追溯性,MAHs可考虑在包装上直接使用剥离标签。然而,对于多剂量小瓶而言,在贴有的小瓶标签中提供剥离标签可能不可行。鼓励在适当情况下使用二维条形码。

风险管理计划中应说明可追溯的方法。这种可追溯方法的实施应在国家层面达成一致。

2 EMA对COVID-19治疗药说明书要求的灵活性

《COVID-19治疗药说明书的灵活性》文件阐明了,EMA对COVID-19治疗药说明书要求的灵活性,本节详细介绍有关该文件的内容。该文件可帮助COVID-19治疗的开发人员,快速准备和推出治疗的包装和说明书。该文件描述了EMA判断COVID-19治疗是否可以与COVID-19疫苗相同的暂时说明书豁免中获益的标准。

2.1 关于监管的考虑

关于COVID-19疫苗说明书灵活性的问答,为疫苗研发人员提供了各种豁免,以便于它们在病毒大流行期间大规模快速部署。这些灵活性是例外,可能对COVID-19所有其他产品的描述不适合或不必要。为了避免任何误用,这些灵活性的所有应用将不是随意的。

另一方面,有必要采取务实和平衡的方法,满足具有类似COVID-19疫苗理由(即需要立即提供产品)的治疗药物开发人员的未来要求;为此,还必须以最有效的方式考虑和管理,行政和后勤对这类要求的影响,这类要求提交给国家主管当局(NCAs)和EMA,但也提交给卫生保健专业人员(HCPs)和患者。

2.2 获得COVID-19治疗药物说明书和标签暂时豁免的标准

下面是累积的COVID-19治疗药物与COVID-19疫苗相同的说明书和标签的暂时豁免标准:

(1)建议的(且是并最终批准的)适应症,应该用于治疗COVID-19或COVID-19并发症。

(2)候选药品应符合医疗处方,且仅由HCPs处理和给予。任何自我给药的药物都不应受益于这些额外的灵活性,特别是语言文字豁免。

(3)候选药品应为新的上市许可申请(Marketing Authorisation Application, MAA)。除非有充分理由,否则原则上应排除已存在上市许可

的任何适应症的扩展。事实上,预计集中审批产品(Centrally Authorised Products, CAPs)的上市许可持有人(MAHs)已经建立了系统和设施,解决印刷带来的后勤挑战(包括语言要求),同时也可满足增加生产能力的需要。旨在引入与COVID-19无关适应症以及扩展已批准的COVID-19药物适应症,将不会受益于这种豁免。

(4)这些说明书和包装的灵活性是为在应对大流行发挥重要作用的药品保留的,同时考虑到快速稳定供应的压倒一切的公共卫生需要,以及相关的时间限制。接受滚动审查的候选药品,被视为具有这类药品的资格。

符合上述所有标准的治疗COVID-19的药品,原则上可以受益于谅解备忘录(MoU)中目前预见的疫苗灵活性。但是,适当的最终审核将根据公司提交的各自文件考虑,并可根据具体情况调整。

需要注意的是,最终授予的任何符合指令2001/83/EC第V篇现行法律规定的豁免都是暂时性的。MAH最终必须遵守完整的说明书和包装要求。申请人应提供有关此类豁免所需时间的信息,包括对说明书要求的任何减免的指示性终止。豁免的期限可限于特定的时间段、大流行情况下的批数,并将根据具体情况确定。申请人必须提供预期延迟估计的理由,以防不允许减免。

所有请求应直接发送至EMAqrd@ema.europa.eu,而且申请人不应单独联系各自的NCA。在授权之前,将通过文件质量评审(Quality Review of Documents, QRD)组告知成员国在特定情况下申请的灵活性。授予的灵活性期限将在该小组商定。所有说明书豁免将反映在CHMP的评估报告中,并将在EMA网站公布。

3 结语

从上述两个文件介绍可以看出,EMA为应对突发的COVID-19,对COVID-19疫苗的包装说明书和标签的审批采取了不同于常规做法的灵活措施,以加速COVID-19疫苗说明书和标签的审批,进而加快COVID-19疫苗上市,满足战胜COVID-19的紧急需求。其灵活措施主要是简化要求,如可只用英文,而不要求用本国文字;在早期阶段可以省略外包装纸盒内的包装说明书;印刷包装说明书的数量可少于注射次数;在早期阶段标签可以省略一些细节等。EMA对COVID-19治疗药物说明书和标签,

也有类似的灵活应对措施。

本文介绍的EMA两个文件有下列3点启示:(1)在国产COVID-19疫苗提供给欧盟成员国使用时,两个文件对加快COVID-19疫苗包装说明书和标签的起草和申请审批有直接的参考价值。(2)在国产COVID-19疫苗提供给欧盟以外的国家使用时,可与该国的药品监管部门协商,采用类似EMA的加快COVID-19疫苗包装说明书和标签审批的灵活措施。(3)中国也可考虑出台加速COVID-19疫苗和治疗药物说明书和标签审批的技术文件,加快其说明书和标签的起草和审批,促进这两类产品尽快上市,以应对COVID-19大流行期间的紧急需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EMA. Questions and answers on labelling flexibilities for COVID19 vaccines [EB/OL]. (2020-12-26) [2021-04-06]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf.
- [2] EMA. Labelling flexibilities for COVID-19 therapeutics [EB/OL]. (2021-03-12) [2021-04-06]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/labelling-flexibilities-covid-19-therapeutics_en.pdf.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》等5个指导原则的通告(2020年第21号) [EB/OL]. (2020-08-14) [2021-04-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200814230916157.html>.
NMPA. Notifications of the 5 guidances issued by the CDE, NMPA on the research and development for COVID-19 preventive vaccines (trial implementation) (No.21 of 2020) [EB/OL]. (2020-08-14) [2021-04-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200814230916157.html>.
- [4] EMA. Memorandum of Understanding (MoU) with Member States on regulatory flexibility for COVID-19 vaccines [EB/OL]. (2020-09-28) [2021-04-06]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/vaccinesstrategy_labellingpackaging_en.pdf.
- [5] 刘靖杰, 阳悦. 欧盟处方药和非处方药分类管理 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(8): 472-477.
Liu J J, Yang Y. Management of the prescription and non-prescription drugs classification in EU [J]. Chin J Pharmacov, 2014, 11(8): 472-477.
- [6] European Commission. Guideline on the readability of the labeling and package leaflet of medicinal products for human use [EB/OL]. (2009-01-12) [2021-04-06]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf.

[责任编辑 李红珠]