

流感大流行的准备工作

幻灯片 1

本演示文稿将讨论流感大流行的准备工作。本演示文稿总结了 2009 年 10 月最初演示本文稿时已发生的历史事件。

幻灯片 2

本演示文稿将简要描述流感大流行的背景信息、2009 年 H1N1 型流感大流行的具体情况，以及美国食品药品监督管理局针对 H1N1 型流感的应对措施，包括生物制品评价和研究中心（CBER）的具体活动。

此次讨论将囊括 H1N1 型流感疫苗的许可以及大流行流感疫苗许可的监管途径，并将简要涉及紧急使用授权。

幻灯片 3

历史上曾出现过三次主要的流感大流行：1918 年发生的 H1N1 型流感、1957 年发生的 H2N2 型流感以及 1968 年发生的 H3N2 型流感。世界卫生组织（简称 WHO）为流感大流行的爆发定义了三个标准。大流行病毒具有新型流感血凝素亚型，而普通人群对此鲜有或没有免疫性。大流行病毒还必须引起高发病率和死亡率，并且在人与人之间快速传播。

自 2009 年 4 月 21 日美国疾病控制与预防中心（CDC）首次发布发病率和死亡率的周报，通过两例美国新型 2009 年 H1N1 流感病例，发病率及死亡率稳步上升。这促使世界卫生组织在 2009 年 6 月 11 日宣布进入流感大流行第六阶段。

幻灯片 4

以下为有关新型 2009 年 H1N1 流感病例的有关情况：指示病例来自加州圣迭戈县的一个 10 岁男孩和一个来自加州因皮里尔县的 9 岁女孩。值得注意的是：这两个病例之间没有流行病学联系，因为他们相隔 200 多英里；没有已知的人畜共患病风险因素；病毒分离株具有遗传相关性；是人类、猪及禽类基因的三重重组；都具有抗原相似性。截至 2009 年 9 月 27 日，2009 年 H1N1 流感形势为：全球确诊病例超 343000 例，死亡病例超 4000 例，死亡率约为 1.2%。

当时，H1N1 流感病毒是南半球的主要流行毒株，也有人预期在随后的季节它会成为北半球的主要流行毒株。世卫组织在 2009 年秋天召开了“南半球毒株筛选会议”，并建议将新型 2009 年 H1N1 流感纳入随后的南半球季节性流感疫苗中。

2009 年秋季，H1N1 毒株在美国的广泛传播已是意料之内的。

从美国疾病控制与预防中心提供的初始监测报告中发现，美国 50 个州中有 26 个州报告称流感传播活动非常广泛。尽管当时死于肺炎和流感的人数低于流行病阈值，流感类疾病的门诊就诊比例高于国家基线，

幻灯片 5

我们为这一切做了什么准备？H1N1 实际测验了所有的大流行的准备工作：从国家流感大流行战略的制定，到各种执行计划和行动计划的延续，再到大流行爆发前的“图上作业演习”或模拟演习，以及其他已完成的职能演习。

幻灯片 6

具体来说，美国食品药品监督管理局采取了什么措施来应对这次疫情爆发？其于 2009 年 4 月 24 日成立了一

个 H1N1 特别任务小组，由包含特定中心和交叉学科的团队组成。启动了美国食品药品监督管理局紧急行动中心，并由最高级别的局长办公室实施及协调了严重事件管理方法。经常举行电话会议，大约前两周每天两次会议，每天做一次情况报告，之后大约每周做一次情况报告。

2009 年 5 月，美国食品药品监督管理局向美国疾病控制与预防中心总部派出一名联络员，以便于两部门间的协调工作。

幻灯片 7

如幻灯片所示，各种特定中心小组成立。如您所见，好几个小组来自食品药品监督管理局内部有关医疗产品的不同中心，包括药品评价和研究中心及器械和辐射健康中心。您将看到来自 CBER 的小组包含疫苗和血液小组。

美国食品药品监督管理局也设有来自监管事务办公室（其为美国食品药品监督管理局的检查部门）的小组，食品安全与应用营养中心以及兽药中心也是该小组的一部分。

幻灯片 8

美国食品药品监督管理局也设有许多跨职能小组，这些小组由局长办公室领导，成员来自各医疗产品中心。这些跨职能小组主要处理机构的跨职能事务。其中法律小组尤为值得注意，该小组与各中心密切协作，处理紧急使用授权的发布，具体会在后面的演讲提及。其中一些紧急使用授权，最值得注意的包括，涉及将两种食品药品监督管理局批准的药物，即特敏福以及瑞乐砂，用于未经批准的用途，以及反转录酶-聚合酶链锁反应 H1N1 诊断试剂盒，和一次性 N95 口罩。

幻灯片 9

CBER 的疫苗和血液小组负责向食品药品监督管理局领导层汇报各项问题，包括血液安全以及参考毒株及试剂的供给状态；疫苗生产现状；研发及执行能够用于指导 2009 H1N1 流感疫苗使用的临床试验；以及研发、鉴定并且尽可能地验证合适的血清学试验，以便对临床试验样品进行有意义的评估，并为决策提供信息。

幻灯片 10

让我们更详细地了解一下 CBER 在疫苗研发方面具体做了哪些工作。

首先，不管是不是 H1N1 流感，CBER 每年都会在流感疫苗的研发过程中发挥中心作用，因为它是世界卫生组织的核心监管实验室 (ERL)。这意味着 CBER 每年都会参与毒株选择，接收来自美国疾病控制与预防中心及不同国家的分离株，并开展血清学试验，以观察这些病毒的抗原特征，并确定这些病毒是否是抗原变体。然后，其将数据提交给世界卫生组织，以便世界卫生组织决策是否要针对这些变体的差异对接下来的季节性流感疫苗中的疫苗株作出改变。

CBER 与美国疾病控制与预防中心有着密切合作。CBER 致力于生产适合疫苗生产的高增长重组株。CBER 生产、校准、交叉校准、并提供效力试剂以用于单项免疫扩散测试，并与生产企业合作对用于疫苗生产的种子病毒进行抗原确认。与此相关，CBER 还会进行批次签发和一系列确认测试工作。

幻灯片 11

除了所有这些每年例行的活动之外，CBER 还参与了大量 H1N1 特有的活动。此幻灯片概括了部分活动。CBER 每周还与美国许可的季节性流感疫苗生产企业举行会议。此类会议得到了美国卫生与人类服务部生物医学高级研究与发展局 (BARDA) 的协助。此类会上的一般议题包括 H1N1 疫苗的开发、生产和获得许可的监管途径。

CBER 每周与美国国立卫生研究院和生物医学高级研究与发展局就临床试验的设计、实施和执行举行会议。这些会议旨在帮助指导这些 H1N1 疫苗获得许可后的最终使用建议。

生物制品评价与研究中心每周与美国疾病控制与预防中心和州卫生部门就秋季疫苗计划举行会议。这些会议的参与者均为州级人员，他们代表管理疫苗分配计划的人员，将疫苗提供给最终用户。

幻灯片 12

美国食品药品监督管理局与众多国际机构、欧洲药品管理局（EMA）、加拿大卫生部以及澳大利亚医疗用品管理局（TGA）展开众多合作，以互相分享 H1N1 流感临床试验设计及数据。

美国食品药品监督管理局与上述单个监管机构的交流是根据其保密协议进行的。食品药品监督管理局也与世界卫生组织和其他国际卫生当局在药物警戒活动方面展开了非常密切的合作，包括分享特定相关不良事件的病例定义和背景发生率。

幻灯片 13

美国生物医学高级研究和发展局（BARDA）与美国许可的季节性流感疫苗生产企业通力合作，以按照美国《流感大流行国家战略》为美国民众购买 H1N1 流感疫苗。2009 年 9 月 15 日，赛诺菲巴斯德公司、诺华、CSL 以及 MedImmune 公司生产的 2009 年甲型 H1N1 流感单价疫苗获得批准。这些疫苗是在现有季节性流感疫苗许可证的基础上进行毒株变化补充获得许可的。

什么是毒株变化补充？许可的生产企业已经有多年的毒株变化补充的经验，因为他们每年都这样处理季节性疫苗。H1N1 疫苗也不例外。首先，2009 年 H1N1 流感病毒被鉴别并作为参照病毒提供给生产企业。然后，参照毒株会经过与季节性流感疫苗的常规流程相同的疫苗开发过程。唯一的区别是该疫苗不是每年典型的三价疫苗，而是一价疫苗。2009 年 H1N1 流感疫苗并不是新疫苗。其生产和签发所遵循的许可流程与季节性流感疫苗相同。同样需要注意的是，在美国食品药品监督管理局采取任何许可行动之前，它会与几个联邦专家委员会公开讨论许可方法，包括 CBER 自己的疫苗和相关生物制品专家委员会（简称为 verpac）。美国食品药品监督管理局还与国家疫苗专家委员会（简称为 en-vac）及诸多其他专家委员会就候选疫苗展开讨论。食品药品监督管理局还会再次就 H1N1 疫苗进行许可的方法，以及使用季节性流感疫苗的途径，与诸多国际监管机构展开讨论。食品药品监督管理局力求尽可能透明，如此世界其他地方就会知晓其计划如何处理 H1N1 疫苗。

这些疫苗并不是新的。它们都通过相同的许可流程进行生产和签发。获得许可后，美国生物医学高级研究和发展局会指示生产企业将疫苗直接运送到美国疾病控制与预防中心管理的分配点。这些疫苗由美国疾病控制与预防中心按比例分配给各州。最终用户的疫苗供应基于各州管理的计划。美国疾病控制与预防中心的免疫接种专家委员会（简称 ACIP）在疫苗可被使用的时间内，发布疫苗从限量到更大规模供应过程中的使用建议。起初，该委员会会提出目标优先群体建议，直到疫苗供应量增加。

幻灯片 14

现在简单介绍一下大流行流感疫苗的监管选择。有关大流行流感疫苗许可的支持数据，请参考题为“支持大流行流感疫苗许可所需的临床数据”的指南。然而，要充分理解这一指导性文件，就必须了解大流行流感疫苗和大流行流感前疫苗之间的区别，因为这些术语在全球范围内使用非常广泛，且使用方法大相径庭。

根据其中一种定义，“大流行”疫苗是在宣布有大流行爆发后才会生产的疫苗。这种疫苗是针对一种实际的正在传播的大流行流感毒株研制的。大流行流感前疫苗是指在宣布大流行爆发的情况下，针对具有大流行潜力的毒株而研制的任何疫苗。然而，根据美国食品药品监督管理局的指导准则，应根据其适应症来确定该疫苗是大流行流感还是大流行流感前疫苗。也就是说，大流行流感疫苗会寻求适应症，以根据疫苗所含

亚型对流感易染人群进行主动免疫。该亚型可在任何给定年份通过先前描述的毒株变化补充作出改变。这种疫苗可用于大流行疾病期间，在获得毒株精确匹配之前的初始防控措施中使用，或可用于大流行前暴露风险较高的人群，例如派遣到高风险地区的军队或疾病控制与预防中心的工作人员。

幻灯片 15

美国食品药品监督管理局的参考指南并未涉及寻求大流行流感前适应症的疫苗。这种适应症尚未确定，但考虑事项可能囊括在大流行疾病危险程度较低的情况下疫苗的使用，以及人口优先战略。本指导准则针对大流行流感疫苗，即寻求大流行性疾病适应症的疫苗。

美国食品药品监督管理局的参考指南明确规定，如果生产企业持有美国季节性流感疫苗（无论是灭活疫苗或是减毒活疫苗）生产许可，且计划使用相同的许可生产工艺生产大流行流感疫苗，那么大流行流感疫苗接种后，必须进行至少 6 个月的安全随访工作，并且疫苗的安全数据库规模必须经过 CBER 同意。

还需注意的重要一点是，精准的免疫原性评估，最常见的是以剂量范围研究的形式来确定适当的剂量，从而为制剂决策提供信息。对于没有获得美国季节性疫苗生产许可的厂商，可以通过加速批准途径申请大流行疫苗的生产许可。需要提供一个合适的预许可安全性和免疫原性数据库。在产品开发过程中，申报人和美国食品药品监督管理局需提前确定这些具体要求。在获得许可后，还有一项监管要求是对临床效益的证明。

幻灯片 16

关于紧急使用授权，美国卫生与人类服务部部长授权美国食品药品监督管理局局长在宣布紧急情况下（可证明其使用的正当性），且在符合所有法律标准的前提下，使用未经批准的医疗产品，或，将批准的医疗产品用于未经批准的适应症。美国食品药品监督管理局采取这一步骤的机制被称为紧急使用授权（EUA）。紧急使用授权的发布基于紧急情况和科学信息的整体性。如果临床试验信息充足且受到良好监管，且可合理认定该医疗产品的有效性；同时已知及潜在的益处超过已知及潜在的风险；并且又没有适当、获批准的该产品的替代品来用于紧急情况，则局长可应申报人的要求，批准该紧急使用申请。紧急使用授权针对特定产品，除非撤销、终止或更新，使用有效期为 1 年。

不可将紧急使用授权作为获取许可的途径，也不能将紧急使用授权生成的数据用作获取许可的根据。这是因为法规有明确规定：许可必须建立在充足且监管良好的试验的基础上，而在紧急情况下基于紧急使用授权使用的产品则不满足以上规定。

幻灯片 17

最后一张幻灯片展示了一些参考资料，用于帮助查找本演示文稿中讨论的 CBER 大流行准备活动和政策的一些相关指导准则。

幻灯片 18

关于“流感大流行的准备工作”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！