

美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心的生物制品全生命周期安全性评价

幻灯片 1

本演示文稿将介绍美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心（或称 CBER）对生物制品整个生命周期的安全监测。这是一种对产品的全面的安全性监测，其原因是产品用于经批准的适应症以及其他疾病，甚至包括用药过量或药物滥用风险。

幻灯片 2

CBER 保证其监管产品的安全性和有效性，这些产品包括获得许可的产品，即疫苗、血液、血液制品和先进治疗产品，如干细胞和基因疗法产品。CBER 还负责监管组织和细胞产品，其中许多产品并不需要取得许可证或尚未获得许可。组织这一产品类别受到不同法律的管制。CBER 仍在监测其安全性，但主要侧重于感染风险。CBER 还负责确保那些涉及其监管产品的医疗器械的安全性和有效性。

幻灯片 3

生物统计学与流行病学办公室在 CBER 的安全监测活动中发挥着关键作用。该办公室下设两个处：生物统计学处和流行病学处。每个处设有两个科。主任直属办公室还设有其他工作小组。这些工作小组包括分析与效益风险评估小组、高性能集成虚拟环境小组（也称为 HIVE）和业务管理小组。

幻灯片 4

生物统计学处提供研究方案的科学合理性统计评价，医疗产品申请的综合统计审评，以及新型研究设计方法的开发与评价。流行病学处负责分析不良事件信息和流行病学研究，评估申请人的药物警戒计划，并确定是否有必要进行上市后研究及降低风险。分析与效益风险评估小组提供效益风险评估和管理、数据挖掘、生物信息学和基因组学以及真实世界证据（如有效性研究）。

幻灯片 5

一些身为办公室间跨学科沟通小组的安全团队和工作组促成了 CBER 的安全监测工作。这些小组促进下述办公室之间的协调：

- 生物统计学与流行病学，
- 合规与生物制品质量，
- 沟通外展与开发，
- 以及中心主任办公室和审评办公室的代表，例如：
- 血液制品研究与审评办公室，
- 疫苗研究与审评办公室，
- 组织与先进疗法办公室。

团队代表定期聚在一起交换意见。生物统计学和流行病学办公室的流行病学家参与了这些产品安全团队的工作以及其他特别工作组。

幻灯片 6

历史上一些值得注意的例子证明了产品安全监测的必要性。这些事件甚至可以追溯到一个多世纪之前。

1901 年，被污染的白喉抗毒素导致 13 人因感染破伤风而死亡。

半个世纪后，在众所周知的“卡特事件”中，灭活不够彻底的疫苗导致多人感染并患上小儿麻痹症。此次事件涉及了七个不同批次的疫苗。

就在 1996 年，美国发生了一起涉及人血清白蛋白的事件，其中该产品已经完成制造工序，并且符合所有的质量控制标准。当产品运出时，装有玻璃瓶包装的产品的托盘因叉车驾驶员操作不慎而跌落。当时并无任何标准操作规范对叉车司机的事故作出规定。这是一起意料之外的复杂情况。

一地狼藉的碎玻璃表明许多疫苗瓶已经碎裂，但是一些疫苗瓶看起来似乎完好无损。所以运输部的人员用软管冲洗掉碎玻璃杂物，以便抢救出未破损的疫苗瓶。然而他们并没有预料到实际上发生了什么，一些表面上完好无损的瓶子有不明显的裂纹。使用未经消毒的水冲洗会引入阴沟肠杆菌，从而导致至少一个批次的疫苗遭到污染。

这一事件引起了美国食品药品监督管理局的注意，因为一名病人患上了细菌败血症，并且在输液期间伴有寒战的现象。这一例自发报告引发了我们对此重大事件的关注。

幻灯片 7

我们利用了各种各样的资源和方法来监测安全性，但其中最重要的是被动安全监测：美国食品药品监督管理局收到了来自公众、医生、患者或其父母、药剂师、护士、邻居、祖父母以及其他任何愿意提交报告的人士的疑似副作用的个例报告。

除这种被动监测系统之外，现在越来越多地利用外部数据库进行主动监测。我们将会给出这两种方式的一些例子。

幻灯片 8

对于药物流行病学家而言，被动安全监测无疑是我们的主要手段，但其既有优点也有局限性。那些向 FDA 系统提交的不良事件病例报告可被视为“开放式”病例报告；也就是说，这些报告让我们有可能了解任何类型的风险，而不仅仅是之前怀疑的问题或关注点。病例报告能让我们发现新出现的或罕见的副作用。它们可能具有时效性以及巨大的地理多样性。

但其也具有一些局限性。这些局限性包括数据缺失和不准确、漏报以及缺少对照组或比较组和分母的情况。CBER 在刚收到新病例报告时，通常并不知道有多少人接触过某一特定批次产品。总的来说，虽然也有例外的情况，但我们并不能从这些疑似副作用的报告中推断出因果关系。当然，长期潜伏的不良事件在自发报告中显露出来的可能性非常低。例如，接触药物多年后出现的晚期恶性肿瘤，可能并不会引起患者或医生的怀疑或关注，而且不会因此提交不良事件报告。

幻灯片 9

如前所述，CBER 在产品的整个生命周期进行安全性监测。我们所说的“生命周期”是什么意思呢？产品的整个生命周期早在产品获得许可之前就已开始。生命周期包括上市前的若干连续试验阶段，然后是批准阶段，最后是上市后安全监测阶段。食品药品监督管理局和发起人一道监测所有这些阶段的安全性。根据需要制定的风险评估和缓解策略（也称为 REMS 策略）是为了在上市后阶段控制某些已确定的风险。产品的安全性监测是一个贯穿整个生命周期的综合过程。

幻灯片 10

如今，当人们对该产品的所有了解均来自临床试验时，上市前的安全性数据有什么局限性？上市前临床试验的规模和设计主要是为了证明新产品对特定目标疾病的疗效。疗效是促成样本量计算的主要假设。许多因素限制了人们对于来自这些试验的安全性调查结果的信心。其中，样本量通常太小，而且观察周期通常过短，因此无法确信所有的重要副作用都能被察觉。

其他因素也限制了人们对这些许可前临床试验的安全性调查结果的信心。入组排除通常比许可后的处方控制更严格。因此，人们无法把结果推及至更大规模的人群。例如，您可以从临床试验中排除已在服用某种药物或同时患有另一种疾病的病人。因此，多种因素意味着规模更大且更加多样化的人群将在上市后获得该产品。这些考虑因素适用于药物以及生物制品。

另一个考虑因素是，为了观察安全性，CBER 在上市申请评估期间对临床试验数据进行了大量比较。在这样做的时候，CBER 并未仅着眼于疗效假设。相反，CBER 调查了成百上千个可能的不良事件在治疗组中出现的频率是否会高于其在安慰剂组中出现的频率。在这些比较中，一些小的子集中偶然出现的似乎有意义的结果并非意料之外。CBER 在确定产品的安全特性时，会仔细审查所有可用的资料。

幻灯片 11

现在让我们转向上市后的环境。生物制品和药物在上市后安全性监测这一块沿用了相似的理念，但生物制品的变量比小分子的化学定义明确的药物产品的变量更多。其中一个重要原因是，生物制品的生产方式更容易受批或“批次”之间差异的影响。

在颁发许可证后，CBER 将维护一个批次分销数据库，并监测不良事件报告有无特定于批次的规律。

幻灯片 12

在批准许可证后，CBER 的职责和目标有哪些？

CBER 与生产企业合作，以便评价药物警戒计划（第 4 阶段研究）的需求。CBER 通常会协助研究设计，然后再审评这些研究的结果。但在颁发许可证后，安全性数据的大多数新增内容均来自于自发报告。

CBER 设定了若干具体的安全性监测目标。查明新的风险，也就是完全没有预料到的事情，比如两种产品混淆的用药错误，而且没有人意识到这两种产品可能会让人混淆。

了解有关先前已知风险的新信息的或更多的信息，例如较先前认识的水平更高的发病率或更高的医学严重性或特异性。CBER 密切关注潜在的感染传播（尤其是组织制品）。

CBER 还在寻找相关的早已存在的可能代表风险因素的健康问题，其可以为今后更安全地使用这些产品处方提供指导。当然，CBER 也监测生产批次不良事件的规律。

幻灯片 13

CBER 致力于全面监督安全性。CBER 的关注重点并不局限于将产品用于其许可证中所述的用途。

也就是说，一旦一种产品被许可用于一种适应症，医生还可以将其用于其他适应症，并且这被认为是一种合理的行医做法。这种用法被称为“药品标签外使用”。你可以想想看癌症这种情况。一种治疗癌症的产品通常会被批准用于特定的恶性肿瘤，但肿瘤学家有一套证据确凿的系统评估新产品对于相关恶性肿瘤和其他恶性肿瘤有效性的跟踪记录。这种临床评价的结果和用途不会提交美国食品药品监督管理局审核。因此，在

“药品标签外使用”出现安全问题时，做为该药品安全性监测综合方法的一部分，美国食品药品监督管理局会对药品标签所列适应症也给予同样的关注。

让我们花一点时间来澄清一些术语。请注意“药品标签外”这一用词。“药品标签”指的是专业药品说明书，即大多数药瓶附带的插页，而不是药瓶上贴的标签。在药物流行病学中，“标示的”不良事件是指出现在标签上的明确的或可能的副作用。这些内容可以在药品说明书中的不良事件部分载明，也可以列入警告或其他安全相关部分。相比之下，“未标示”的不良事件属于一种潜在的新风险，一种未在药品说明书中列出的可能副作用。

幻灯片 14

现在让我们来看看专门针对疫苗产品的安全性监测。

幻灯片 15

生物制品与药品之间既有区别又有相似之处，而且在安全性监测之中，这些区别和相似之处都很重要。预防常见疾病的疫苗产品属于生物制品，其可以给健康人使用，以预防未来的目标疾病威胁。疫苗通常会提供给非常大的一部分人群使用。因此，与许多治疗药物产品相比，它们必须非常安全，从而确保利大于弊。药物通常具有治疗效用，而且通常是给那些已经患病的人用药。例如，请想想癌症治疗中的化疗。就预期的治疗益处而言，严重的药物副作用风险通常在临床上都是可以接受的。

但是生物制品和药品之间的区别并不严格。虽然大多数疫苗依然是预防性的，并且安全性要求极高，但作为一个反例，卡介苗最初获准用于预防结核病，但现在也可以用于治疗膀胱癌。当以这种方式将其作为治疗剂使用时，就目标疾病（膀胱癌）而言，卡介苗副作用的高发病率被认为是可接受的（卡介苗可以针对该目标疾病刺激产生免疫应答）。

幻灯片 16

CBER 采用了一套综合的上市后疫苗安全性监测方法。这种方法包括使用各种工具，包括药物警戒计划、疫苗不良事件报告系统（此为一个被称为 VAERS 的被动监测系统）、疫苗安全数据链（与美国疾病预防控制中心合作的项目）、与医疗保险和医疗补助服务中心（也称为 CMS）合作开展的安全性研究，以及其他研究工具。

幻灯片 17

首先，目前形式的“药物警戒计划”是一种 ICH 过程的产物。

ICH 是指人用药品注册技术要求国际协调会，长期协调日本、欧洲和美国以及其他各方的监管指南。一旦经协调一致，ICH 指南则成为 FDA 指南。美国食品药品监督管理局于 2005 年 4 月开始实施《ICH E2E 药物警戒计划指南》。

该指南中所述的药物警戒计划可与生物制品许可证申请（BLA）一并提交。如果发起人并未这样做，中心则可以选择向其告知药物警戒计划是有用的，并向发起人说明可以从哪里了解这些计划的格式。

药物警戒计划目前通常是第 4 阶段研究的基础。这一计划试图包括已识别的重大风险、潜在风险和关键缺失信息。生产企业应当考虑采取专门的措施来解决这些问题。这种设计向 OBE 提供了一个与产品评审办公室的评审人员以及新产品申请的发起人开展建设性讨论的依据。

幻灯片 18

CBER 还通过疫苗不良事件报告系统（VAERS）来监测疫苗安全性。VAERS 是依据《1986 年国家儿童疫苗伤害法案》（简称 NCVIA）创建的。

在 NCVIA 颁布之前，一些疫苗制造商由于疫苗不良事件的相关诉讼而退出了疫苗生产活动。对于他们而言，继续生产疫苗已不再具有经济可行性。NCVIA 建立了一套无过失保险制度来帮助生产企业克服这些问题。

VAERS 通过接收任何一方就任何疫苗接种后出现的任何不良事件提交的不良事件报告或疑似副作用报告，集中开展安全性监测。尽管只有部分疫苗要求（甚至只是在某些情况下）报告不良事件，VAERS 仍然采取了上述做法。

卫生资源与服务管理局（或称 HRSA），是美国食品药品监督管理局的姊妹公共卫生服务机构。HRSA 负责管理大部分 NCVIA 项目，特别是其疫苗伤害赔偿处。如果一个人在接种疫苗后出现副作用，那么这个人就理应得到赔偿，因为他或她不仅代表的是自己，而且也代表了广大社会接受疫苗接种。我们都知道有一系列疫苗以及收录于《所需报告事件表》中的公认的可能与此类疫苗相关的不良事件。该事件表已发布并定期进行更新。原则上，如果医生发现病人出现所述的其中一种不良事件，则必须向 VAERS 报告这一不良事件。然而实际上并没有任何执法机制。因此，我们通常将提交给 VAERS 的报告解释为基本上自发的不良事件，尽管原则上有一部分是由于这种法律强制而促成的。请想想疫苗相关的麻痹性脊髓灰质炎。口服脊髓灰质炎疫苗是一种活病毒制品，很少在接种者或接种者的免疫抑制接触中引发脊髓灰质炎。这是一个很好的例子，可以证明因果关系是成立的。可以澄清的是，某一特定的脊髓灰质炎患者确实存在导致该疾病的疫苗毒株，因此能够成功地提出伤害索赔。

美国食品药品监督管理局和疾病预防控制中心共同管理 VAERS 项目。

幻灯片 19

开展的研究。此类研究的主要资源为疫苗安全数据链（或称 VSD）。VSD 基于疾病预防控制中心与多家健康维护组织之间达成的协议而创建，以准许查询其登记系统、药房和医院出院诊断系统以及其他数据系统。其主要目的是促使开展疫苗安全假设检验研究，包括近年来的前瞻性“快速循环分析”的方法学适应。在快速循环分析中，人们可以主动观察少量事先确定的潜在风险，如接种流感疫苗相关的格林-巴利综合征。CBER 通过“上市后快速免疫安全监测哨点”（PRISM）行动自行开展的研究，进行了类似的疫苗安全假设检验研究。我们将在稍后的演示中进一步说明哨点。

幻灯片 20

下面让我们介绍有关疫苗安全性交流方面的更多信息。FDA 通过一系列方法和形式进行交流。这些方法和形式包括印刷格式（特别是标签修改）、专业药品说明书变更、给医疗保健提供者的信函、发病率和死亡率周报（或称 MMWR，由疾病预防控制中心发行）中的文章，以及其他医学文献。美国食品药品监督管理局还可以使用互联网，比如在网站上发布公共卫生通告。美国食品药品监督管理局在各种会议、咨询委员会会议以及与疫苗制造商的会议或电话会议上就此向公众进行介绍。

幻灯片 21

现在让我们再转到血液和血液制品。您马上就会了解到，我们有一套系统来确保血液采集对献血者是安全的，以及由此产生的输血产品或衍生产品对受血者是安全的。在某些方面，情况比疫苗生产和监督要复杂得多。

幻灯片 22

我们如何才能确保血液和血液制品安全呢？血液和血液相关产品的监管将在单独的介绍中详细讲述，因此这里我们大体上会把重点放在监测和相关报告系统上。如前所述，血液、血液制品、献血者和受血者的安全保障涉及了多个相互关联和重叠的领域和系统。其中一个是我们马上将会讨论的死亡报告系统，其他的包括“生物制品偏差”（以前称为“过失和事故”）报告系统，产品受众不良事件报告系统，以及医疗过失报告系统。

另外还有一个专门面向器械故障的系统。CBER 对血液相关设备进行监管，其中包括对献血者和产品进行传染病筛查的测试试剂盒、用于血浆分离和全血采集的设备和软件，以及用于储存血液成分的抗凝剂袋和管路。因此，你可以看到这些并不简单。

幻灯片 23

血液安全报告具有强制性和自愿性的特点。强制报告由血液生产企业负责。当献血或输血产生的并发症被确认为致命时，生产企业必须立即向 CBER 报告。然后生产企业必须在七天内提交一份后续报告。规定的产品失效报告包括向 CBER 提交的生物产品偏差报告，以及向美国食品药品监督管理局器械和放射健康中心（CDRH）的类似系统提交的器械问题报告。

幻灯片 24

CBER 还负责监管治疗性血液衍生制品，如抗血友病因子（血浆衍生或重组因子）、凝血因子、纤维蛋白粘合剂和免疫球蛋白。不良事件的自愿报告送交美国食品药品监督管理局的不良事件报告系统（FAERS），其中该系统类似于疫苗不良事件报告系统。这两个系统都会接收来自任何来源的报告。血液衍生产品的安全性研究也可以在哨点行动框架内进行，或者与医疗保险和医疗补助服务中心联合开展此类研究。

幻灯片 25

现在让我们转向人体组织、细胞产品和基因治疗产品。

幻灯片 26

本项目中的其他演示文稿详细阐释了人体组织和细胞产品的监管框架，但此次的安全性监测论述将指出它们的监管框架有所不同。这是一种分层风险监管方法，是以 FDA 预防传染病传播的任务为基础的。组织同种异体移植产品未得到许可。就同种异体移植引起的感染而言，其主要关注点是被污染的尸体供体或活细胞供体的风险。组织处理设备执行的处理步骤也会造成污染。在监测和跟踪病例报告的过程中，由于食品药品监督管理局和疾病预防控制中心负责监视各种传染疾病，因此开展了紧密合作。

幻灯片 27

基因疗法产品的安全性监测流程与疫苗和治疗性血液衍生产品的流程相似。对每种产品的药物警戒计划进行审评，依照联邦法规进行安全性监督，FAERS 提供被动监测，并且可在哨点行动框架内和医疗保险及医疗补助服务中心开展主动监测研究。此外，还有美国食品药品监督管理局的延迟上报的不良事件研究的长期观察指南。

幻灯片 28

现在让我们讲述一下美国食品药品监督管理局的哨点行动以及 CBER 的流行病学处。

幻灯片 29

《2007 年美国食品药品监督管理局修订法案》第 905 节要求美国食品药品监督管理局建立一套上市后风险主动识别与分析系统。

这一系统的目标是加强美国食品药品监督管理局在合理时间内识别和调查安全问题的能力，并能够评估医疗产品暴露与不良后果之间的关联程度。

主要的数据来源包括索赔和管理数据，其中一小部分来自电子健康记录，所有这些数据资料均由私营保险公司提供。

幻灯片 30

CBER 有自己的哨点项目。CBER 哨点项目由 3 个部分组成：首先是疫苗上市后快速免疫安全监测（或称 PRISM），侧重于疫苗监测。第二个是血液安全长期主动监测网络（或称 BloodSCAN），侧重于血液和血液衍生产品的监测，第三个是而组织与先进疗法监测则是对组织和先进疗法进行监测。

幻灯片 31

CBER 的流行病学处与其他机构合作，并且利用新技术加强产品安全性。这些例子包括开发先进的文本挖掘系统，以及与医疗保险和医疗补助服务中心合作开发快速检测潜在安全问题的能力。

幻灯片 32

流行病学处的审查人员通过生物统计学与流行病学办公室开发的“基于事件的健康电子记录文本挖掘”（或称 ETHER），获得先进的文本挖掘能力。

该处正在开展试点项目，以利用那些具备潜力的技术更高效地识别和评估潜在安全问题；包括目前借助 IBM-Watson 开发的项目。

幻灯片 33

流行病学处与医疗保险和医疗补助服务中心的合作能够利用大约 5800 万美国人的账单数据。最近的合作项目包括季节性流感疫苗接种后的格林-巴利综合征监测，以及带状疱疹疫苗对于老年人的有效期。

幻灯片 34

总而言之，鉴于 CBER 所监管的生物制品的多样性，我们需要采取多种监测和安全保障策略。开放式安全性监测对于尽早发现意料之外的公众健康危害至关重要。新的授权和技术为发展更早地识别信号并更有效和更快速进行系统评估的能力提供了重要可能性。

幻灯片 35

“美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心的生物制品全生命周期安全性评价”的介绍到此结束。我们在此感谢为此演示文稿的编制工作做出贡献的人士。谢谢各位。