

欧盟预防用疫苗药物警戒特殊要求及启示[△]

董 铎*, 王亚丽, 王 丹, 冯红云, 夏玉坤, 程 刚(国家食品药品监督管理总局药品评价中心, 北京 100045)

中图分类号 R969.3;R186⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.01

摘要 目的:通过对欧盟预防用疫苗药物警戒特殊要求的介绍,为完善和发展我国疫苗不良反应报告和监测体系提供借鉴和参考。方法:对欧盟药品管理局官方网站有关药物警戒以及预防用疫苗特殊要求的文献资料进行分析研究。结果与结论:欧盟预防用疫苗药物警戒工作在风险管理系统、定期安全性更新报告、上市后安全性研究、信号管理、批次召回或封存等方面值得借鉴和参考,对于我国开展疫苗药物警戒的重要意义、风险管理、病例定义标准化以及安全性沟通等方面提出了思考和启示。

关键词 欧盟;药物警戒;疫苗;特殊要求

Specific Consideration and Enlightenment of Pharmacovigilance on Vaccine for Prophylactic Use in European Union

DONG Duo, WANG Ya-li, WANG Dan, FENG Hong-yun, XIA Yu-kun, CHENG Gang (Center for Drug Reevaluation, CFDA, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement and development of vaccine-induced ADR reporting and monitoring system in China by introducing specific consideration of pharmacovigilance on vaccine for prophylactic use in EU. METHODS: The documents related to pharmacovigilance and specific consideration for vaccines in European Medicines Agency website were analyzed and studied. RESULTS & CONCLUSIONS: It was worth learning from risk management system, periodic safety update report, post-authorisation safety studies, signal management, batch recall and quarantine, etc. The significance of vaccine pharmacovigilance, risk management, standardization of case definition and safety communication calls for deep thought.

KEYWORDS EU; Pharmacovigilance; Vaccine; Specific consideration

欧盟2012年7月开始实施的新药物警戒法规,是自1995年以来欧盟人用药品法规最大的一次修订^[1],体现了全球药物警戒领域的最新理念和发展方向。欧盟为确保新药物警戒法规的有效实施,制定了一系列促进工作开展的药物警戒管理规范(Good pharmacovigilance practices, GVP)^[2]。GVP由许多模块组成,主要划分为两大类,一类是覆盖主要药物警戒过程的通用模块,另外一类是针对产品或人群的特殊要求^[3]。疫苗与其他药品一样,并不是绝对安全的,同时疫苗与其他药品相比,在生产、流通、使用等方面存在诸多特殊性^[4],因此必须通过强有力的疫苗药物警戒系统和程序,确保疫苗的质量、安全和效力得到持续性监测。鉴于此,欧盟于2013年12月发布并实施了预防用疫苗药物警戒工作的特殊要求^[5]。本文将通过对欧盟预防用疫苗药物警戒特殊要求的介绍,为我国疫苗不良反应监测体系的完善和发展提供参考和借鉴。

1 预防用疫苗药物警戒工作要点

疫苗药物警戒是指识别、评估、理解和沟通免疫接种后不良事件和其他与疫苗或免疫接种有关的问题,以及预防疫苗或免疫接种不良影响相关的科学和活动^[6]。疫苗药物警戒的整体目的和程序与其他药品是相似的,因此要遵循欧盟GVP

通用模块中的有关要求。疫苗药物警戒特殊要求模块主要对设计和实施疫苗药物警戒活动时,需要关注的疫苗特定方面和独特问题进行指导。该模块主要适用于上市许可持有人(MAHs)、监管部门,也对其他利益相关方(如临床研究申办方、医疗卫生专业人士、公共卫生主管部门)有所帮助。

1.1 风险管理系统

欧盟GVP模块V^[3]中关于风险管理系统的要求适用于疫苗,但在风险管理计划(RMP)中应体现疫苗的特有内容。

RMP第I部分“产品概述”中应描述疫苗的预期目的和影响,应说明与疫苗安全性相关的信息并描述疫苗的类型、使用的新技术或新的给药途径以及免疫原性佐剂、稳定剂、防腐剂、赋形剂和生产过程中的残留材料等。

RMP第II部分“安全性详述”的非临床部分应讨论与安全性有关的疫苗质量生产情况,如细菌发酵、细胞培养基中的病毒生长或重组技术蛋白表达等,均可能在最终产品的组成中引入一定范围内的变异性。在潜在风险部分,应讨论免疫力下降、相似疫苗和疫苗成分、同时接种多种疫苗、同时使用预防药品、一些减毒活疫苗导致与野生型疾病相似的临床表现等潜在风险。

RMP第III部分“药物警戒计划”的常规药物警戒活动中,应重点关注严重且罕见的不良反应、批次相关不良反应、已确定和可能与其他疫苗同时接种发生的相互作用、联合疫苗使用中可能的安全性问题、疫苗使用不当和实施差错、突破性感染病例、提示可能发生毒力逆转的报告等。

[△]基金项目:科技部“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项”之“传染病疫苗临床试验评价体系”课题的子课题“我国自主知识产权乙脑疫苗、甲肝疫苗安全性评价报告”(No.2012ZX10004-703)

*副主任药师,博士研究生。研究方向:药品不良反应监测。电话:010-68586267。E-mail:dongduo@hotmail.com

RMP 第Ⅳ部分“上市后疗效研究计划”应包括对疫苗效力/有效性和免疫原性的评估,目的是获取更多关于免疫力降低、长期保护、交叉保护性效力/有效性和对疫苗的最适当使用的信息。

RMP 第Ⅴ部分“风险最小化措施”,原则上对于疫苗风险最小化行动与其他药品相似,见GVP模块XⅥ^[9]。

1.2 定期安全性更新报告

所有药品应按照欧盟GVP模块Ⅶ^[3]要求提交定期安全性更新报告(PSUR),对于疫苗PSUR应特别考虑任何生产过程改变对安全性的潜在影响。对于与批次相关的问题和与年龄相关的不良反应都应该进行评估。如有关联,应分析不同剂量以及不同疫苗接种计划中疫苗发生局部和全身性不良反应的可能性。

在PSUR中还应总结和分析疫苗失败、缺乏效力/有效性的报告、疫苗接种错误、疫苗接种焦虑相关反应(如晕厥)、其他相似疫苗和疫苗成分(如稳定剂、防腐剂和佐剂)相关的文献数据。

如在产品特性摘要(SmPC)中特别提到与另一种疫苗同时接种,在有安全性问题时,应在PSUR中对疫苗同时接种进行单独分析,并对分析进行总结。另外,无论在SmPC中是否提到同时接种,都应对数据进行分析,探讨有无新的关于疫苗同时接种的问题。

1.3 上市后安全性研究

疫苗上市后安全性研究(PASS)总体上应遵循GVP模块Ⅷ中描述的目的、方法和程序^[9]。对照临床试验和前瞻性队列研究能够提供最高水平的证据,但在很多情况下可能无法开展,尤其是对于疫苗接种后数年甚至数十年后出现的罕见或长期风险,这时可考虑设计基于二次数据收集的队列研究,在研究启动而非疫苗接种时定义研究的不良事件。另外,传统的研究设计(如队列和病例对照研究)可能难以在疫苗高覆盖率人群中实施,因为缺乏适当的未接种疫苗组或缺乏充分的个体水平协变量信息。在疫苗PASS研究中,需要考虑使用广泛接受的病例定义标准,如采用Brighton协作组(Brighton Collaboration)发布的标准^[7]比较不同研究中的不良反应发生频率。为了解决疫苗安全性问题,还应考虑非临床研究和实验研究,如病毒学、细菌学和/或免疫学实验以及其他用以阐明不良反应病因的方法。

1.4 信号管理

信号是指来自一个或多个来源(包括观察和实验)的信息,提示一种干预与一个或一组事件之间存在新的潜在因果关联或已知关联的新方面,并有充分可能性表明需要采取验证行动。在应用一些统计学方法(如比例报告比和贝叶斯方法)开展疫苗信号检测时,应考虑疫苗与其他药品之间的内在差异,例如在目标人群中频繁报告无关的不良事件(婴儿猝死综合征与婴儿疫苗接种)。为了减少背景噪音的干扰,应基于对疾病有相似年龄特异性背景风险进行组间比较。对照组的选择取决于分析的目的和数据库中现有的信息。对所有药品的比较可能发现与疫苗相关的特殊反应,但也可能发现很高数量的假信号(如婴儿中的婴儿猝死综合征)或已知的轻微和预期反应(如局部反应)。另外,仅使用数据库中现有的疫苗相关报告可能发现与年龄相关反应的信号(如关注的疫苗是用于老年人,则发现心血管疾病信号)。因此,首先应检查使

用两种对照组的统计学方法的结果,或使用其他疫苗报告作为对照组,并至少要按照年龄进行分层。

统计学信号检测方法提示的关联并不代表疫苗与不良事件之间存在因果关系,还需要开展进一步信号评估。在信号评估时,需要考虑下述情况:接受疫苗接种的目标人群中自然疾病的发生率及其季节性,因为这一人群通常较大,很可能发生偶合事件;用于疫苗生产、灭活、保存和稳定的添加剂和赋形剂;相似疫苗、佐剂和抗原类型的既往经验,以发现非预期的以及需要说明因果关系的不良反应;疫苗可疑不良反应与反映针对疾病实施了疫苗接种而出现的临床表现的区别(如麻疹疫苗接种后的皮疹);在某些时期,强化免疫、新闻报道等可能促进报告的增加等。

1.5 批次召回或封存

如发现可疑具体批次相关的信号或质量缺陷时,为了保护公众健康,有必要实施紧急措施,如召回或停止分发(封存)某些批次疫苗。当考虑召回或封存批次疫苗时,尽可能收集以下信息:病例的详细描述;不良事件的特征,如严重程度、预期性、结局;患者特征,如年龄、伴随疾病、合并疫苗接种;疫苗接种人群的不良事件报告率或发生率,尽可能获得真实的疫苗使用数据,而不是销售数据;病例的时间和空间聚集情况,如报告的病例发生于同一医院、由同一医师报告或发生于同一地区;可疑批次的地理分布;可疑批次的生产记录,包括检验报告、生产过程控制或生产步骤中观察到的偏差信息、近期生产过程变化的文件记录;可疑批次的保存和使用情况;对可疑批次留样的重新检验。

在无已知质量问题而己知不良反应的发生频率或严重程度明显增高的情况下,应考虑可疑批次和信号来源病例的地理分布。如已确定在很多地区使用了大量可疑批次疫苗,但信号仅在一个地理区域表现明显,则提示可能为假信号。

当发现的疫苗质量偏差不伴有明显的临床风险时,可能没有必要采取召回或封存措施。但质量偏差可能导致反应原性增加和/或预期不良反应发生频率增高(如发热反应的严重程度和频率,局部反应和过敏反应),或效力下降时,则可能有必要召回特定批次疫苗。

1.6 安全性沟通

将疫苗的获益-风险平衡和安全使用与目标人群、接种疫苗个体、其家长/看护人、医疗卫生专业人员、卫生政策制定者以及公众作适当的沟通,对于确保疫苗的正确使用和疫苗接种项目的实施都是非常必要的。

关于疫苗的安全性沟通应描述疫苗的效益,解释疫苗接种覆盖率的降低对个体和人群的风险,并解释其对疾病控制的影响。应考虑到随着疫苗接种项目的成熟,目标疾病的发病率会显著降低,特定人群中个人对于疾病的经历也会显著减少,这可能导致对疫苗安全性相关问题的关注增加,因而需要提供关于目标疾病本身的信息。

主管部门应保证与公众,尤其是与媒体进行适当的沟通。针对疫苗,尤其应开展媒体监测。媒体可在公众对疫苗安全性的感受中发挥重要的作用,包括以消极和积极的方式发挥作用,因此应及时以有意义的方式向媒体提供信息。

2 思考及启示^[7-11]

2.1 疫苗产品的特殊性决定其药物警戒工作应有特殊考虑

在欧盟,疫苗作为一种药品要遵循通用GVP模块要求,但

还需要从疫苗自身特点出发,按照本文所提及的特殊要求开展药物警戒工作,从而更加切实体现出疫苗药物警戒的特点。在我国,对于疫苗不良反应监测也有特殊要求,即按照《全国疑似预防接种异常反应监测指南》的有关要求进行报告、调查等。但是对于风险管理、PSUR、上市后安全性研究等内容目前缺乏针对疫苗的特殊性考虑,将可能使得有别于其他药品的疫苗安全性问题不能及时、有效地被发现和处理。因此欧盟的疫苗模块为我国具体细化疫苗监测工作的要求提供了借鉴和参考。进一步细化和完善针对疫苗监测的各项技术要求,将促进疫苗监测工作的持续深入开展。

2.2 疫苗风险管理计划是实施疫苗风险管理工作的具体体现

欧盟通过要求疫苗生产企业制订风险管理计划,来确保疫苗风险管理系统各项工作的全面规划、具体落实,实现对其风险的有效管理。制订风险管理计划是生产企业落实产品安全第一责任人的具体体现。目前,我国法规层面缺少风险管理的制度要求,但是实践层面已在中药注射剂再评价工作中,制定了中药注射剂风险管理计划指导原则^[8],要求生产企业开展风险管理。因此,当前需要引导疫苗生产企业以风险管理的理念开展上市后疫苗不良反应报告和监测工作,并且研究和制订普遍适用的风险管理计划撰写指南;同时,针对疫苗品种特点,提出有针对性的具体要求。

2.3 标准化病例定义是促进监测结果有效交流的重要手段

Brighton 协作组制定的针对疫苗不良反应的标准化病例定义得到了欧盟以及其他国家、世界卫生组织(WHO)等国际组织的广泛认可,促进了全球疫苗药物警戒信息的交流和比较^[9]。目前我国疫苗监测系统中没有采用标准化术语,如WHO药品不良反应术语集、ICH国际医学用语词典(Med-DRA),也没有采用Brighton协作组的标准化病例定义,使得疫苗监测结果在国际交流和比较方面存在障碍。因此,我国在疫苗监测领域需要尽快引入标准化术语及病例定义,以促进监测信息的有效交流。

2.4 积极有效的媒体沟通有利于促进疫苗安全性问题的妥善解决

欧盟疫苗药物警戒的安全性沟通中,尤其强调了媒体沟通的重要性。及时、主动向媒体提供有价值的信息,对于维护公众对于疫苗安全性信心将发挥积极作用。2013年12月,国内媒体报道湖南省3例深圳康泰乙肝疫苗严重不良事件,其中2例死亡,引起社会各界广泛关注;之后各地陆续有相关死亡病例的报道,引起公众对于乙肝疫苗安全性乃至免疫规划工作的质疑。期间,国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局两次召开媒体沟通会,将阶段性工作进展、调查结果等公布于众,促进了媒体对于事件的正面报道,对于事件的妥善处理起到了重要作用^[10-11]。因此,在疫苗监测领域尤其要关注疫苗风险的沟通交流。积极有效的媒体沟通,将促进公众对于疫苗风险的正确理解,有利于问题的妥善解决。

3 结语

我国是疫苗生产和使用大国,2011年国家疫苗监管体系通过WHO评估^[12],2014年7月4日再次通过WHO评估^[13],表明我国疫苗的生产过程、安全性、有效性已达到国际标准,也标志着我国疫苗不良反应监测达到了国际标准。但我们在看到进步的同时,对比发达国家对于疫苗药物警戒工作的要求,

也应清醒地认识到我国监测工作中还存在不足,如风险管理系统、标准化病例定义、安全性沟通等方面需要继续改进和提高,以促进疫苗监测体系的不断完善。

参考文献

- [1] European Medicines Agency. *Pharmacovigilance legislation* [EB/OL]. (2014-01-01) [2014-07-28]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d.
- [2] 董铎,吴桂芝,程刚. 欧盟新法规下的药物警戒制度简介[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(11): 662.
- [3] European Medicines Agency. *Good pharmacovigilance practices* [EB/OL]. (2014-01-01) [2014-07-28]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c.
- [4] 董铎,孙利华. 中美疫苗不良事件监测体系比较[J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(5): 310.
- [5] European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) product or population-specific considerations I: vaccines for prophylaxis against infectious diseases* [EB/OL]. (2013-12-09) [2014-07-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf.
- [6] Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance* [M]. Genève: CIOMS, 2012.
- [7] Brighton Collaboration. *Case definition* [EB/OL]. (2014-07-24) [2014-07-31]. <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/casedefinitions.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知[EB/OL]. (2010-09-29) [2014-08-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0058/54917.html>.
- [9] 董铎,王丹,王亚丽,等. Brighton协作组预防接种过敏症的病例定义[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(5): 306.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 国家卫生计生委、食品药品监管总局关于乙肝疫苗有关问题媒体通气会文字实录[EB/OL]. (2013-12-24) [2014-08-03]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0051/95394.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监管总局、国家卫生计生委关于乙肝疫苗问题调查进展情况的通报[EB/OL]. (2014-01-03) [2014-08-03]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0051/95722.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 我国疫苗监管体系通过WHO评估[EB/OL]. (2011-03-01) [2014-08-13]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/59074.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 我国疫苗国家监管体系通过世界卫生组织再评估[EB/OL]. (2014-07-04) [2014-08-13]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0051/102315.html>.

(收稿日期:2014-08-06 修回日期:2014-09-01)