

•审评规范•

美国 FDA 医疗产品紧急使用授权管理简介及启示

董江萍

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要 介绍了美国医疗产品紧急使用授权的定义, 法律依据、管理程序和判定标准, 以及执行过程中具体操作条件和要求。以期对我国相关管理机构在公众健康安全紧急状态下, 对医疗产品的紧急使用授权管理提供借鉴。

关键词 医疗产品; 紧急使用授权; FDA

中图分类号: R927.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2009) 01-0001-06

医药产品紧急使用授权 (Emergency Use Authorizations, EUAs) 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 根据美国食品、药品和化妆品法案 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act) 564 条和 2004 年的生物防御计划法 (Project BioShield Act) 享有的一项权利: 即在公众和美国军队因生物、化学、辐射和核制品的攻击引发严重威胁生命的疾病和安全紧急情况时, FDA 局长可以授权特定医疗产品 (药物、生物制品和医疗设备) 紧急使用于疾病的诊断、治疗和预防^[1]。

FDA 在美国人类健康及服务部 (Department of Human health and service, DHHS) 的统一协调管理下, 为高效率、高效益的实施医疗产品的紧急使用授权, 构建了一套系统规范的包括 EUAs 启动、评估、授权和授权终止要素在内的管理机制和科学的评估标准。面对美国公共健康安全紧急状态, FDA 均按构建的运行机制实践了 EUAs, 如 2005 年的炭疽热疫苗^[2]和 2009 年 4 月墨西哥 H1N1 流感疫情的达菲 (磷酸奥司他韦)、瑞乐沙 (扎那米韦, Zanamivir) 和 rRT-PCR H1N1 流感病毒诊断试剂授权^[3]。EUAs 的理念和实践经验, 为我国药品监管机构紧急状态下的医疗产品监管提供了可供借鉴的参考。

1 EUAs 实施的条件

美国《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act) 564 条规定: 美国卫生部长宣布进入紧急状态, 实施紧急使用授权令必须基于如下几种情况之一^[4]: (1) 美国国土安全部 (DHS) 部长判定国内处于紧急状态, 或者非常有可能会处于紧急状态, 包括遭受特定生物、化学、辐射或核战武器攻击的风险升高; (2) 美国国防部 (Department of Defense, DoD) 部长判定国内处于紧急军事状态, 或者非常有可能会处于紧急军事状态, 包括遭受特定生物、化学、辐射或核战武器攻击的风险升高; (3) 美国卫生部 (DHHS) 部长判定国内将处于或正处于美国《公共卫生保健法》(Public Health Service Act, PHS Act) 第 319 节所指明的那些影响或已严重影响国家安全的公共卫生紧急状态, 包括遭受特定生物、化学、辐射或核产品攻击的风险升高, 或出现这些物质引发的特定疾病和状态。

2 EUAs 实施主体和条件

2.1 实施主体

美国卫生部部长组织成立一个常设紧急使用授权工作小组 (Emergency Use Authorization Working Group, EUA WG)。该小组接受美国国土安全部紧急

收稿日期: 2009-06-18

作者简介: 董江萍, 女, 主任药师, 从事药品技术审评信息和管理。Tel: (010) 68584220, E-mail: dongjp@cde.org.cn

事件准备和应对局 (Assistant Secretary for Preparedness and Response, ASPR) 领导。成员由 FDA、美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)、美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH)、国防部 (DoD)、国土安全部 (DHS)、退伍军人服务部 (Department of Veterans Affairs, DVA) 和来自其他联邦机构 (必要时) 的代表构成。EUAs 工作组由具有公共卫生、医学、管理、法律、伦理和风险交流领域专业知识的专家组成^[2]。该小组对 EUAs 公布及执行的有关问题进行评价, 为 FDA 局长和卫生部长提供专家咨询意见^[5]。

一旦卫生部长宣布进入紧急状态并确认可以实施 EUAs 后, ASPR 开始召集 EUA WG 会议向 FDA 提供专家咨询意见。FDA 局长根据提交给 FDA 的数据和 EUA WG 对现有信息的评估咨询意见, 同时基于对紧急使用授权实施条件判定分析, 经与 NIH 和 CDC 主任协商后, 最终决定某些或某个医疗产品授权紧急使用。

2.2 实施 EUAs 的前提条件

FDA 局长在发布紧急使用授权之前, 通常要对如下条件进行判定^[5]: (1) 产生危害的生物、化学、辐射或核物质的确能够引发严重或危急生命的疾病或事态; (2) 根据获得的所有科学证据, 包括来源充足并有良好对照的临床试验数据, 证实产品确实可以有效的用于紧急状态下的严重的或危急生命疾病的诊断、治疗、预防和事态的控制; (3) 使用该产品诊断、治疗和预防紧急状态下的疾病和控制事态时, 已知的和可能的获益显著高于已知的和潜在的危险; (4) 没有其他充足的、已被批准的且可获得的产品能够诊断预防和治疗上述严重或危急生命的疾病或控制事态。

上述前提条件确认的情况下, FDA 局长与 NIH 和 CDC 主任协商后可以颁布 EUAs。如 2009 年甲型 H1N1 流感病毒发生之际, 在宣布紧急状态后 FDA 立即颁发了抗病毒药达菲、扎那米韦和诊断试剂的 EUAs^[6-8]。根据 564 条 (b) FDA 可以在紧急状态声明基础上公布一个或多个 EUAs^[4]。

3 EUAs 产品的确定

3.1 范围和基本原则

纳入紧急授权令的医疗产品包括药品、生物制品 (如疫苗、血液制品和生物学治疗方法) 和医疗设备 (如体外诊断试剂), 也包括那些没有被批准的上述产品和已批准的产品未经批准的使用范围和应用用途。

已被批准的产品未经批准的应用授权可以是: (1) 批准某种抗生素用于预防未包括在该抗生素已被批准的说明书内的细菌引发的疾病; (2) 允许未经许可的供应商配送处方药物 (例如通过邮政商递送口服抗生素)^[5]。

FD&C Act 第 564 节规定原则上不要求提出 EUAs 申请的产品已经过新药临床试验申请 (IND) 和医疗器械临床试验申请 (IDE)^[5]。FDA 认为尽管如此规定, 但实际上大多数未经批准的产品已经通过了 IND 和 IDE 机制的评估, 甚至已批准上市。

3.2 候选医疗产品的来源

3.2.1 候选产品的提出

列入候选产品的建议或申请由政府机构 (HHS 或 DoD) 和拥有候选产品的私人实体 (如制造商) 提出^[5]。鉴于评估 EUAs 产品的时间很有限, FDA 建议拥有候选产品的制造商, 特别是拥有处于研发后期产品的公司自行判断并在紧急状态前与 FDA 负责候选产品的中心 (如 CBER、CDER、CDRH) 联系提出申请。如果在宣布紧急状态前 FDA 认为某种候选产品满足紧急使用授权令的标准, FDA 就把该产品的相关资料提交 EUA WG。

3.2.2 申请资料要求

EUA 申请资料主要包括如下内容^[5]:

- a. 产品说明和用途的描述 (包括该产品可能有效的严重或危急生命疾病或情况);
- b. 颁布 EUA 能够解决未满足需要的说明;
- c. 产品的批准情况 (包括是否处于 IND 或 IDE 期或申请状态); 该产品国外获得批准的申请或其他用途; 在国外或国际共同防卫组织 (如北大西洋公约组织) 使用情况;
- d. 如果获授权, 该产品的每一个制造地点的

列表以及制造商的 GMP 状态;

e. 其他已被批准的可替代产品的名称, 包括其可获得性和充足性(如可获得)

f. 该产品可获得的所有安全性和有效性资料;

g. 产品风险和效益的评估;

h. 提供给医生或被授权的分配者以及患者的宣传资料; 以及在紧急状态下向上述人员提供这些资料的可能性;

i. 产品的化学性质、制造工艺和质量控制资料;

j. EUAs 使用说明(如是否需要后续治疗); 以及建议的说明书;

EUAs 评估期间新获得的安全性和有效性试验数据资料可能会改变审查机构对该药的安全性和有效性的评估结果, 也必须及时提交。

3.2.3 申请文件格式

FDA 认为, 一份缺少数据、数据不完整或编写形式糟糕的 EUAs 申请会使对该产品的效益是否超过其风险的判断困难或花费更长的时间, 通常不会被授权使用。因此, 要求提交的资料形式和内容都必须是可以评估的, 可以通过书面和电子文件提交。电子文件要求的指南可以通过以下网页获得^[5]。

CBER--www.fda.gov/cber/esub/esubguid.htm;

CDER--www.fda.gov/cder/regulatory/ersr;

CDRH--www.fda.gov/cdrh/elecsb.html

3.3 关于提交数据的要求

为保证数据的质量, FDA 建议申请时应提交关于非临床研究、临床研究是否遵照良好实验室规范(GLP)以及临床研究规范(GCP)实施的声明。

3.3.1 安全性数据^[5]

安全性数据通常随产品本身的状态(批准的适应症、研发阶段)不同而有差异, FDA 希望对安全性数据的说明是基于对临床情况的严重性、替代产品的治疗情况以及紧急状态的具体情况解释的。

对于已被批准上市的产品: 如果将要授权的新适应症在给药剂量、给药时间、给药途径和/或作用机理、使用人群等方面与原适应症相似, 允许参考使用已批准的申请信息。如果新用途对患者群体具有不同的风险(如会导致风险增加时), FDA 则要

求提供相应体外试验、动物毒理学研究以及人临床资料和使用经验的资料以支持这一使用。

对正处于研发中的产品: 要求提交可获得的所有临床前试验资料, 包括体外和动物毒理学数据; 临床试验和患者使用获得的安全性资料; 相似或同类化合物、设备在人类应用的安全性信息。

3.3.2 有效性数据^[5]

申请 EUAs 审议的产品应包括下列有效性的科学证据:

a. 产品在申请事项下的诊断、治疗或预防疾病及应对状态的作用机理;

b. 临床前的研究资料, 如预防或降低特定制剂毒性的体外研究证据;

c. 对于药品, 应至少在一种动物中证实该产品可有效诊断、治疗或预防所针对疾病或情况的疗效反应, 而且该动物研究的终点是明确的与所期望的人类受益有关的(例如增加存活情况或预防主要发病率);

d. 对人类有效的证据

e. 对于药品, 支持预计使用推荐剂量的数据(包括药代动力学和药效学数据, 以及对于疫苗或抗体治疗措施而言, 免疫原性和/或达到保护水平的免疫相关指标);

f. 对于设备而言, 需要能够支持申请应用的临床试验数据。

3.3.3 风险和效益资料

关于风险和效益讨论资料应必须包括减少风险或优化效益的措施, 使用限制、不确定或尚无数据的支持信息; 以及不应该使用该产品的情况描述(例如禁忌症)。

3.4 候选产品的评估原则

DHHS 一旦确定进入公共卫生紧急状态, 意味着出现了严重的或危及生命的疾病或病症, FDA 局长将与 EUA WG 成员共同评估确认符合条件的产品信息和数据资料。

3.4.1 有效性评估

FDA 认为: 符合授权条件的产品和应用的最基本标准是: 必须“可能可以有效”地预防诊断和治

疗紧急状态下的疾病和控制事态。

FDA 根据已有的证据逐项评价紧急授权令产品的有效性。如果可提交的所有科学证据, 包括充分、良好对照的临床试验, 可以合理判断该产品能够有效地用于指定的作用, 即符合 EUAs 授权有效性的条件。

3.4.2 效益-风险评估

FDA 根据当前科学知识对所有可获得的有关风险和效益的证据(国内外临床试验结果、动物试验数据以及体外研究的数据)数量和质量进行评估。如果产品已知的和可能的效益显著高于其已知和潜在的风险时, 该产品符合紧急使用授权。

3.4.3 对可替代产品的评估

如果该产品经 FDA 局长判定没有充足的、已被批准的且可获得的替代产品, 该产品即可被认为满足紧急授权令。对于确有可替代的产品, 但供应量不能充分满足紧急状态需要, 该产品即为不能获得; 如果在特殊情况或人群(例如免疫功能受损的个体或药物过敏的个体)有使用的禁忌时, 也被认定为存在不足, 不能入选。

3.5 评估的时限

FDA 认为, 通常影响授权产品评估时限的因素有: 产品本身的性质; 该产品已提交的待审批的申请(如果有); 紧急状态的性质以及其他相关因素, 因此 FDA 的行动时间会有所不同。但在已经发生或据信将很快发生的紧急状态下, 申求非常可能在数小时或数天内得到评估和批准。

3.6 EUAs 授权的优先顺序

FDA 及 EUA WG 通常根据以下因素考虑 EUAs 产品授权的优先顺序^[5]:

- 1) 疾病的严重程度
- 2) 发病率;
- 3) 产品能安全有效解决紧急问题的可能性;
- 4) 产品的有效使用可以确保国家安全;
- 5) 产品是否被列入美国政府战略储备;
- 6) 该产品的使用群体(非特定人群或特定人群);
- 7) 其他政府机构的要求;
- 8) 在特定人群(如孕妇、婴儿和儿童等)中应

对重要的未被满足的医学需求的程度;

- 9) 可应用性以及其它对策的安全性和有效性;
- 10) 治疗需求的紧迫性;
- 11) 支持性非临床和临床信息的充分性
- 12) 可获得产品的数量

4 EUA 产品的生产

原则上, EUAs 产品应按照 GMP 生产, 但法规 564(e)(3) 规定, 在紧急状态下或有替代条件下, 可视具体情况增加生产限制条件或豁免 GMP^[9]。

5 EUA 产品的使用限制

FD&C Act 法案同时授予 FDA 局长紧急使用授权令实施过程中的限制性条件:

5.1 制药商应保证向医疗专业人员和发放者提供信息

制造商必须告知医药专业人士 FDA 的紧急使用授权令、产品重要的已知、可能效益和风险信息, 以及这些效益和风险的未知程度, 可替代产品及它们的效益和风险。如 2009 年度甲型 H1N1 流感治疗药达菲和瑞乐沙制药商提供医生参考的“Fact sheet for health care providers”^[9-10]。

5.2 制药商应保证向使用者提供全面及时的信息

FDA 要求制造商按照“提供给使用者的说明书”模版, 尽可能用简单的文字编写书面材料, 以保证所有教育水平的个体都能够理解所提供的信息。如达菲和瑞乐沙制药商制定的“Fact sheet for patients and parents”^[12-13]。

制造商必须告知使用者 FDA 的紧急使用授权令、产品重要的已知及潜在风险和未知的效益; 产品的具体使用指导, 不良反应信息, 以及发生不良反应时的联系信息。这些纸面资料须经 FDA 审核。

FDA 要求给使用者的信息是通过最有效和迅速的方式传播至期望的用户, 传播的方法可能包括媒体、光碟/DVD、国际互联网络或直接联络医疗专业人士和公共卫生管理机构。

5.3 不良反应事件的监测和报告

EUA 产品上市后必须进行不良反应的监测和

报告,重点在于收集严重不良事件,按照美国现有的 MEDWATCH 和 VAERS 不良反应监测系统工作机制和数据模式管理。特殊情况下还可采用在产品中放置邮资已付明信片、免费电话和互联网信息反馈报告^[5]。

除上述条件外,同时还可以对 EUAs 产品的经营、广告、生产记录的保存、数据的收集与分析等条件进行适当的条件设定。

6 EUA 公告、撤消和终止

《联邦公报》是美国政府的官方日报,所有的总统通告、行政命令政府及联邦机构的规章及拟定规章均需在此刊载。FD&C Act第 564(b)节规定,由卫生部长在《联邦公报》中公布紧急状态的所有决定、声明、终止前通知、再发布新声明。由FDA局长在《联邦公报》中公布授权通知、授权说明、EUAs产品的使用说明、适应症和禁忌症、EUAs的中止或撤消及进展的相关信息。每一项已发或将要发布的决定,FDA还通过其网站 www.fda.gov 进行公布。

根据对紧急状态的判断(如紧急状态解除),产品本身安全性(如存在严重不良反应)、有效性(如产品无效)、生产质量(生产现场或工艺或产品质量存在重大问题),当 EUAs 不再满足发布标准时,FDA 局长可撤消 EUAs。

根据第 564(b)(2)规定,HHS 部长可以征求 DoD 或 DHS 部长意见后在紧急状态声明公布一年或不足一年内决定终止。在宣布之前必须提前通知相关机构(如制药商),使其有充分时间处置未经批准的产品或未批准用途的说明书及宣传性信息资料。一旦发布终止声明,未经批准的产品和说明书以及未经批准的用途信息立即撤回,企业将未经批准的产品收回处理。在患者医生确认的前提下,此前已治疗的患者可继续使用。此后再使用则应按临床研究(IND)相关法规执行。

7 启示

国家公众健康安全紧急状态下,卫生和医药管理当局通过实施医疗产品的紧急使用授权,将公众健康危害风险降到最小,并帮助公众从危机中迅速恢复,是国家应急管理的重要措施。尽管中美两国的社会环境和内部条件存在差异,但美国 EUAs 管理系统的构成诸要素,如管理原则、组织模式、评估技术标准和信息公开等,对建立我国的特定的现实、合理、高效、可行的应急管理系统,实现保护公众健康目标,具有良好的借鉴意义。

参考文献:

- [1] FDA, Building a stronger defense against bioterrorism [EB/OL].(2007-08-29)[2009-06-20]. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048251.htm>
- [2] FDA, Federal Register: Authorization of emergency use of anthrax vaccine adsorbed for prevention of inhalation anthrax by individuals at heightened risk of exposure due to attack with anthrax; extension; availability [EB/OL], (2005-08-03) [2009-04-27]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05-15233.htm>
- [3] FDA, FDA authorizes emergency use of influenza medicines, diagnostic test in response to swine flu outbreak in humans[EB/OL].(2009-04-27)[2009-04-27]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2009/new02002.html>
- [4] FDA, Emergency use authorizations questions and answers [EB/OL].(09-04-27)[09-04-27]. <http://www.fda.gov/news-events/publichealthfocus/ucm153297.htm>
- [5] FDA, FDA's emergency use authorization of medical products guidance [EB/OL]. (2007-07-07) [2009-04-27]. <http://www.fda.gov/oc/guidance/emergencyuse.html>
- [6] FDA, Tamiflu letter for emergency use authorization [EB/OL]. (2009-04-27) [2009-04-27]. <http://www.fda.gov/cder/drug/antivirals/influenza/default.htm>
- [7] FDA, Relenza letter for emergency use authorization [EB/OL]. (2009-04-27) [2009-04-27]. <http://www.fda.gov/cder/drug/antivirals/influenza/default.htm>
- [8] FDA, Letter of authorization : Emergency use of swine

(下转第12页)

物, 因为大部分“可疑结构”被定义与细菌诱变性有关。已知少数化学类别在哺乳动物细胞染色体损伤试验中比在细菌突变试验中更易检测到。因此, 具有可疑结构的化合物在任一种试验组合结果为阴性时, 通常已足以证明缺乏遗传毒性。但是, 对于具有某些特定可疑结构的化合物, 调整标准组合方案是合适的。附加试验的选择或方案的调整取决于这些结构可疑化合物的化学性质、已知反应性和任何代谢资料。

3.4 使用体内试验的局限性

对有些化合物, 众多体内试验(尤其是骨髓、血、肝脏)不能提供足够有用的信息。这些化合物包括毒代或药代动力学研究表明其不被全身吸收、

因此无法在靶组织获得者, 如放射影像剂、抗酸铝合剂、一些吸入用药和一些皮肤或其他局部用药。在改变给药途径也不能提供足够的靶组织暴露, 以及对大部分暴露组织无法获得合适的遗传毒性试验的情况下, 仅根据体外试验进行评价可能是合适的。在某些情况下, 在接触部位评价遗传毒性作用可能也是合理的, 虽然这些试验还未被广泛应用。

4 生殖细胞诱变剂的检测

比较研究结果表明, 从质的意义上说, 大多数生殖细胞诱变剂同样能在体细胞试验中检出, 因此体内体细胞遗传毒性试验的阴性结果通常提示对生殖细胞也无影响。

(上接第 5 页)

influenza virus real-time RT-PCR detection panel [EB/OL].
(2009-04-27)[2009-04-27].

[9] FDA, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2004-12-31) [2009-04-27]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>

[10] FDA, Tamiflu® Fact sheet for health care providers, (09-04-27) [09-04-27]. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM143874.pdf

[11] FDA, Relenza® Fact sheet for health care providers

[EB/OL].(09-04-27)[09-04-27]. <http://www.fda.gov/cder/drug/antivirals/influenza/default.htm>

[12] FDA, Tamiflu® Fact sheet for patients and parents [EB/OL].(09-04-27)[09-04-27].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm143876.pdf>

[13] FDA, Zanamivir summary fact sheet for patients and parents[EB/OL].(09-04-27)[09-04-27].<http://www.fda.gov/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM143860.pdf>