

《全球疫苗安全蓝图》解读及思考[△]

王亚丽*, 王 丹, 冯红云, 董 铎[#](国家药品不良反应监测中心, 北京 100045)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3611-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.02

摘 要 目的: 提高我国疫苗上市后安全监测的能力, 明确我国疫苗上市后监测未来发展的方向。方法: 介绍世界卫生组织《全球疫苗安全蓝图》出台的背景、战略目标与执行目标, 分析我国疫苗上市后安全监测现状。结果与结论: 近年来, 我国疫苗上市后安全性监测发展迅速, 取得的成绩也得到了国际的认可。但与《全球疫苗安全蓝图》提出的目标相比, 我们在主动监测、信号分析、数据规范等方面仍存在不足。可以借助世界卫生组织和其他国际组织的力量, 推动我国疫苗上市后监测迈上新的台阶。

关键词 全球疫苗安全蓝图; 疫苗; 上市后安全性监测

Interpretation and Thinking about *Global Vaccine Safety Blueprint*

WANG Ya-li, WANG Dan, FENG Hong-yun, DONG Duo (National Center for ADR Monitoring, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the ability of vaccine post-marketing surveillance, and clearly define the development direction of it in China. METHODS: Though introducing the background, strategic objective and operation objective of *Global Vaccine Safety Blueprint*, the situation of vaccine post-marketing surveillance in China was analyzed. RESULTS&CONCLUSIONS: Vaccine post-marketing surveillance have developed fast in China recent years and get generally confirmation. However, compared with the goals in the blueprint, there are some activities should be strengthened, such as active surveillance, signal analysis and data standardization, etc. We should take use of the opportunity offered by WHO and other international organizations to shrink the gap between our country and the advanced countries. Drawing support from WHO and other international institutions, vaccine post-marketing surveillance can step on the new level in China.

KEYWORDS *Global Vaccine Safety Blueprint*; Vaccine; Post-marketing surveillance

[21] Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, *et al.* Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 687.

Hannah K. Snyder, PharmD Candidate
College of Pharmacy
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska USA

The Major Authors' Introduction

Kimberly K. Scarsi, PharmD, MS, BCPS
Associate Professor
Department of Pharmacy Practice
College of Pharmacy
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska USA

Keith M. Olsen, PharmD, FCCP, FCCM
Professor and Chair
Department of Pharmacy Practice
College of Pharmacy
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska USA

Emily A. Prinz, PharmD Candidate
College of Pharmacy
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska USA

Zhang Lingli, M.D.
Professor and Director of Pharmacy
West China Second University Hospital, Sichuan University
Chengdu, Sichuan, PR.China
and
Adjunct Professor
Department of Pharmacy Practice
College of Pharmacy
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska USA

[△] 基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项“传染病疫苗临床试验评价体系”课题(No.2012ZX10004-703)

* 副主任药师, 博士。研究方向: 药品不良反应监测与评价。电话: 010-68586283。E-mail: wangyali@cdr-adr.org.cn

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药品不良反应监测与评价。电话: 010-68586267。E-mail: dongduo@cdr-adr.org.cn

近年,世界卫生组织发布了《全球疫苗安全蓝图》(Global vaccine safety blueprint)^[1],旨在通过加强全球特别是中低收入国家的疫苗上市后监测活动,达到保护公众用苗安全的目的。本文介绍了该蓝图出台的背景以及制定的战略目标和执行目标,同时分析我国疫苗上市后安全监测的现状和不足,以期明确我国疫苗上市后监测未来发展的方向。

1 《全球疫苗安全蓝图》出台的背景

疫苗不同于药品,通常大规模使用于健康人群来预防疾病。虽然疫苗是最安全的药品之一,但仍会发生罕见的危害健康的不良反应。而公众对预防接种引起的风险容忍度较药品更低,对疫苗不良反应的恐惧会阻碍预防接种的实施,特别是在疫苗预防的疾病因良好的预防接种的实施而消灭的情况下。这种现象在发达国家已经经历了许多年,随着近几十年免疫接种在发展中国家的推进,发展中国家也出现类似的现象。近十多年来,疫苗的全球使用形势发生了变化:发展中国家的用苗数量空前递增;许多新型疫苗在发达国家和中低收入国家同步使用,特别是某些疫苗,如登革热疫苗、艾滋病疫苗、疟疾疫苗、结核疫苗,更多地使用在低收入国家,而这些新型疫苗缺乏使用经验,使得疫苗的安全性监测更具挑战性。疫苗安全性监测不仅包括被动监测,还包括强化监测、主动监测。而当前的实际情况是,中低收入国家中只有少数建立了有效运作的疫苗安全性监测系统。

为协助全球所有国家特别是中低收入的国家达到预防疾病、安全用苗的目的,同时增强国家间的合作,缩小各国在疫苗警戒、监测管理、风险沟通等方面的差距,2012年2月世界卫生组织发布了《全球疫苗安全蓝图》。该蓝图着眼于疫苗上市后的安全性监测,通过制定全球统一的行动框架,提升全球疫苗安全监测的水平。《全球疫苗安全蓝图》是行动目标而不是组织机构,世界卫生组织将通过每年召开的全球疫苗安全启动组(Global vaccine Safety Initiative, GVSI, 目前已有12个中低收入国家加入)年会来推动蓝图的完成。其他国际性组织,如全球疫苗安全咨询委员会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)、国际医学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS),将在执行过程中参与并提供帮助。

2 《全球疫苗安全蓝图》的战略目标和执行目标

2.1 战略目标

《全球疫苗安全蓝图》的宗旨是通过有效运用药物警戒的原则和方法,使疫苗使用的安全最大化。《全球疫苗安全蓝图》制定了3个战略目标。

2.1.1 战略目标一 帮助中低收入国家构建最基本的疫苗安全监测能力,包括:①国家致力于发展疫苗警戒的能力,包括配有专门的工作人员、稳定的资金、明确的工作职责和清晰定义的组织结构和责任,并与世界卫生组织的全球药品监测项目合作。②鼓励医务工作者和其他人员报告疫苗安全性问

题。③有用于报告个例疫苗安全性报告的表格。④建立国家级数据库或系统,用于疫苗不良事件报告的核对、管理和检索。⑤国家疫苗不良事件专家咨询委员会能对严重疫苗不良事件、聚集性疫苗不良事件的评估提供技术支持,从而控制非预期的风险。⑥明确的风险沟通策略,用于辨别风险和效益,通过解释可能的偶合事件、监测公众关注的疫苗不良事件,为医务人员、健康工作者和公众提供疫苗可能的不良反应信息(对所有利益相关方的反馈是风险沟通中重要的、必须的环节);通过到位的预案应对疫苗安全危机。⑦在开展监测、调查疫苗不良事件的过程中有可操作的、统一的方法和工具。

2.1.2 战略目标二 加强引入新疫苗国家的疫苗安全评估能力。新疫苗使用国包括引入新开发疫苗的国家 and 生产、使用预认证疫苗的国家。加强疫苗安全性监测能力包括:①对于信号检测,不仅依赖自发报告,而且能开展主动监测。②有开展流行病学研究验证假设的能力。

2.1.3 战略目标三 建立全球疫苗安全支持架构。经过多年的发展,全球有许多组织、机构、研究团队的专家致力于开展疫苗警戒、保障免疫规划的实施。这些资源可被协调、组织、利用来帮助其他国家发展药物警戒:①在已有国家监测体系的基础上,通过发展适当的方法来达到区域和国际间疫苗安全数据的共享。②增强调查能力,促进信息共享。③建立专家网协助国家加强疫苗安全监测活动,可以通过培训、参与疫苗安全信号的调查活动等途径来实现。④建立多中心来支持各国能力建设、应对危机。⑤当新疫苗引入时确保开展充分、有效的疫苗警戒。⑥通过国家、区域和全球的专家咨询组来提供有关重大疫苗安全事宜的建议。⑦与疫苗生产企业交换信息,来监测和保持疫苗安全文件的更新。

2.2 执行目标

为完成以上3个战略目标,《全球疫苗安全蓝图》制定了8个执行目标。

此8个执行目标分别为:1)加强所有国家的疫苗安全性监测能力。2)加强国家调查疫苗安全信号的能力。3)发展国家疫苗安全沟通计划,促进对疫苗风险/效益的了解、对疫苗风险的认知、对疫苗不良事件和安全性问题的快速反应和管理。4)发展国际通用的方法和工具来支持各国的疫苗安全监管活动。5)在国家、区域及国际层面促进形成疫苗安全相关的法律、规范和管理构架。6)加强区域和全球的技术支持平台,满足国家的需要。7)在国家、区域及全球层面提供疫苗安全问题的专家建议。8)建立在国家、区域及全球层面的政府部门、多种机构及生产企业的交流机制。

3 对我国疫苗安全性监测的思考

2011年和2014年,我国分别首次、再次通过了世界卫生组织开展的国家监管能力(National Regulatory Authority, NRA)评估。这意味着中国疫苗国家监管体系已达到或超过世界卫生组织按照国际标准运作的全部标准,中国疫苗生产过程、安

全性、有效性均符合国际标准。

经世界卫生组织专家评价,我国开展的疫苗警戒的优势在于:(1)疫苗不良事件报告系统运作良好,大多数报告调查及时。监管部门能定期开展监测数据分析。(2)监管当局建立了常规和紧急的沟通机制,使各相关部门沟通顺畅、信息共享。(3)各级监测机构的监测人员有技能有经验,并经常开展有计划的培训和培训后效果评估。(4)建立了质量管理体系。(5)能开展及时有效的监管行动。(6)制定了一系列支持性文件,包括监测指南。

但是,结合《全球疫苗安全蓝图》,我们还存在诸多不足和缺陷,需要不断提高和改进。

3.1 主动监测薄弱,信号验证能力有待加强

疫苗上市后安全性监测数据的收集方法包括被动监测(Passive surveillance)、强化监测(Stimulated surveillance)和主动监测(Active surveillance)。主动监测不同于被动监测,是有组织有计划的监测活动,通过利用电子病历、登记制度等手段来收集病历,同时采用流行病学的研究方法开展风险评估和验证^[2]。目前一些发达国家已建立了主动监测体系,如美国目前有两个疫苗上市后主动监测体系,分别为美国疾控中心建立的疫苗安全数据链接(Vaccine Safety Datalink, VSD)和美国食品药品监督管理局建立的迷你哨点研究(Mini-Sentinel Program)^[3]。

我国已建立有相对完善的疫苗上市后被动监测系统,即全国疑似预防接种异常反应监测网络。该系统始建于2005年,目前已实现网络在线报告,网络覆盖大陆31个省区。我国的被动监测系统已达到国际水准,并得到世界卫生组织专家的认可。但我国国家监管机构尚未建立主动监测体系,验证信号的能力仍然是我国的薄弱环节。

3.2 数据挖掘和信号检测能力有待提高

根据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的规定,各级疾病预防控制机构和药品不良反应监测机构均应对监测数据进行每日浏览、定期分析。这种每日浏览和定期数据分析制度,使得国家监管部门能及时发现并处理疫苗相关事件,保障免疫规划的顺利实施。但是,随着监测数据量的逐年增加,仅靠人工评价从海量数据中发现风险信号显然存在不足,而计算机辅助的信号挖掘已广泛使用在发达国家用于弥补人工发现信号的不足,例如美国、英国以及乌普萨拉监测中心暨国际药物监测合作中心等国家或组织已相继开发出各有特点的信号挖掘方法^[4]。

目前,我国疫苗被动监测系统每年的不良事件报告量已超过10万余份,却尚未将计算机辅助的信号挖掘工具应用在疫苗风险信号的发现中。未来我们可以借助国际专家的帮助,推动我国发现信号、分析信号的能力。

3.3 加强国际交流合作,推动数据共享

乌普萨拉监测中心暨国际药物监测合作中心是世界卫生组织组建的药物警戒机构。该机构通过收集全球范围的药品

不良反应监测数据(包括疫苗),开展可疑信号的挖掘和发现。目前已有130多个成员国,数据库已有千万余份病例报告^[4]。

中国自1998年加入该组织,每年向该组织提交药品不良反应病例报告,但疫苗不良反应病例报告尚未提交。而中国作为疫苗生产和使用大国,疫苗不良反应监测数据的纳入,必将会对全球疫苗安全性监测做出不可忽视的贡献。但由于报告表格、使用语言的不同,实现数据共享还面临许多障碍。

3.4 病例报告的规范化有待提高

病例报告的准确性和规范性,是影响报告质量的重要因素。目前,国际上存在两个不良反应术语集用来规范不良反应名称,一个是世界卫生组织开发的不良反应术语集(World Health Organization Adverse Reaction Terminology, WHOAR);另一个是人用药品注册技术规范国际协调会(ICH)开发的国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)。两个术语集各有优势^[5]。对于不良反应名称使用的准确性,特别是严重的、罕见的不良反应名称的使用,统一的使用标准显得尤为重要。布莱顿协作组(The Brighton Collaboration)为统一的国际标准的建立做出了重要贡献。该组织成立于1999年,目前已出台20多个病例定义。

对于我国的疫苗上市后监测系统,不良反应术语集和统一的病例定义的使用将直接影响我国疫苗不良反应报告的质量,也成为影响与国际接轨的重要环节。

4 结语

我国疫苗上市后安全性监测工作,虽然经过十多年的发展,已经取得了相当大的成绩,但仍存在许多不足。我们可以借助世界卫生组织和其他国际组织的力量,推动我国疫苗上市后监测迈上新的台阶。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global vaccine safety blueprint [EB/OL]. (2012-02) [2015-04-01]. http://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/70919/1/WHO_IVB_12.07_eng.pdf?ua=1.
- [2] Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(8):581.
- [3] 叶小飞,王海南,陈文,等.数据挖掘在药物警戒中的应用[J].*中国药物警戒*, 2008, 5(1):36.
- [4] World Health Organization. Pharmacovigilance[EB/OL]. [2015-04-01]. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252>.
- [5] 吴桂芝,田春华,王丹,等. WHOART 和 MedDRA 在药品不良反应监测中的应用[J].*中国药物警戒*, 2010, 7(2):81.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-06-26)

(编辑:李 劲)