

# Grand Challenges : 针对全球市场的疫苗生产创新

## 目录

Grand Challenges .....	2
概要.....	2
背景.....	2
目标.....	3
要求.....	5
资助金.....	5
合作注意事项.....	5
申请及重要条款和条件.....	6
格式.....	7
成本开支范围.....	8
评估及遴选程序.....	8
联系.....	9
披露声明.....	10
免责声明.....	10
免责及检验.....	10
全球使用和知识产权.....	10
研究保障.....	11

## Grand Challenges

“人类的最大进步不在于其诸多发现，而在于如何将那些发现用于减少不平等。”

- 比尔·盖茨

### 纲要

疫苗是有史以来研发的最有力、最有效的卫生干预措施之一，在规避成本、维持生产力和减少贫困方面也有着巨大的社会经济价值。然而，有诸多因素交织影响，限制了免疫措施在全球的全面覆盖，其中一个因素就是在低收入国家或地区采购或配送疫苗的成本。大幅降低疫苗生产成本有助于在全球范围内实现平价、平等且可持续的免疫，同时还能使生产商围绕此类产品开发可持续的业务模式。为此，比尔及梅琳达·盖茨基金会征求创新提案，研发生产平台，这些平台需可以转变疫苗的生产经济性并以每剂不超过 0.15 美元的成品生产成本生产疫苗。研发提案所侧重的疫苗应针对给全球造成巨大负担的疾病且属于在当前技术下生产成本最为高昂的疫苗，即：人乳头状瘤病毒疫苗、灭活脊髓灰质炎病毒疫苗、麻疹风疹联合疫苗、五价疫苗、肺炎链球菌疫苗以及轮状病毒疫苗。按照设想，这一工作将持续五年、分为两个阶段，第一阶段建立概念验证，目标为每剂生产成本不超过 0.15 美元，第二阶段根据需要引入转化合作伙伴，优化和验证该平台的目标成本，并向相关国家监管机构提交《试验用新药申请》或者同等申请。鼓励适于大批量生产的创新方法，但是需通过有意义的创新来实现降低成本，而不仅仅是靠规模经济。此 Grand Challenges 没有规定解决方案的形式，但规定了其应产生的影响：解决方案必须明确展示通过降低生产成本，有可能大幅提高重点疫苗在全球的使用。

### 背景

虽然近年来全球疫苗覆盖率有所增加，但世界卫生组织（世卫组织）预计，2013 年，全球有 2180 万婴儿没有接受全面的基本免疫。此外，在每年 520 万五岁以下夭折的儿童中，近三分之一可以通过疫苗避免<sup>1</sup>。导致疫苗覆盖不全的因素有很多，包括资源有限、卫生系统管理不力、竞争性卫生优先权和监察不足。低收入国家或地区的疫苗采购和配送成本也限制了世界上大量人口得到疫苗。

采用公私合作制的疫苗联盟 Gavi 尽力提高最贫困国家或地区的免疫覆盖并加快采用新疫苗。Gavi 携手联合国儿童基金会采购这些疫苗，2014 年疫苗采购总量约 4.9 亿剂，<sup>2</sup>价值约 10 亿美元（包括采购成本）<sup>3</sup>。Gavi 和儿童基金会与生产商合作，确保可靠的疫苗供应，

---

<sup>1</sup> 世卫组织“全球免疫数据” (2014)

<sup>2</sup> Gavi 的“全球疫苗需求预测” (2014)

<sup>3</sup> 联合国儿童基金会供应司年度报告 (2014)

从而尽可能广泛地覆盖超过 70 个世界上最贫困的国家或地区。由于 Gavi 的预算是固定的，降低生产成本的创新可以购买更多抗原，实现更广泛的免疫覆盖。

这些创新还能使免疫工作在 Gavi 支援结束后，仍然可以长期持续。人均国民总收入超过 Gavi 支援资格标准的国家或地区将开始逐步退出 Gavi 的支援，承担的疫苗采购成本比例日益扩大，直至他们能完全自行出资购买疫苗。截至目前，尚未设计出一个令这些贫困国家或地区能够长期采购疫苗的全面可持续解决方案。大幅降低疫苗生产成本是在全球范围内实现平等、可持续免疫的关键一环，尤其是在不符合 Gavi 支援资格的国家或地区，未接种疫苗的儿童日益增多。

虽然有些疫苗能够以极低的成本生产（最引人注目的可能是口服脊髓灰质炎病毒疫苗），但是较新疫苗的生产成本会远远高出旧疫苗。需要能大幅降低成本，使制造商能够以平价提供疫苗，同时又能保证业务持续盈利的疫苗生产解决方案。

## 目标

比尔及梅琳达·盖茨基金会（以下称基金会）征求提案，研发生产平台，这些平台需可以转变疫苗的生产经济性并以每剂不超过 0.15 美元的成品生产成本生产疫苗。为了确保这些发现的应用能最大程度地减少不平等，提案涉及的疫苗必须在以下重点疫苗名录内（按字母顺序排列）。这些疫苗针对给全球造成巨大负担的疾病且在当前技术下生产成本最为高昂。

- 人乳头状瘤病毒疫苗
- 灭活脊髓灰质炎病毒疫苗
- 麻疹风疹联合疫苗
- 五价疫苗（白喉、破伤风、全细胞百日咳、乙型肝炎、乙型流感嗜血杆菌）
- 肺炎链球菌疫苗
- 轮状病毒疫苗

目标生产成本不超过每剂 0.15 美元应代表总成本，确保所有相关成本均已计入。总成本应包括耗材、直接和间接人工、设施、设备及相关成本、质保/质检成本、灌装至成品成本，以及许可授权成本。无需偿还的所有赠款或其他资助应从成本基数中扣除。由于疫苗通常在共用设施上生产并送往多个市场，可以分摊某些成本（如：按量），以按比例摊派疫苗总成本基数中的公共成本和费用。

此 Grand Challenges 征求创新方法，以采用适于大批量生产（即：至少每年 4000 万剂）的平台生产低成本疫苗，从而实现对全球的影响。提高产量预计有助于实现目标生产成本不超过每剂 0.15 美元，但是，成本降低的核心应是有意义的创新，而不是主要通过现有平台的规模经济实现。提出的解决方案还应展示其对较小生产规模（即：每年 500 万剂）的成本影响。

本次征集面向广泛的解决方案，从小幅工艺创新到突破性的平台创新均可。解决方案可以是重构现有技术，也可以采用全新技术，还可以是介于二者之间的任意一种形式；不过，

应侧重于生产和工艺创新，而不是靶识别。此 Grand Challenges 没有规定解决方案的形式，但规定了其应产生的影响：解决方案必须明确展示通过降低生产成本，有可能大幅提高全球对重点疫苗的使用。

欢迎申请人考虑新颖的综合工艺及分析策略，打破疫苗生产中“工艺限定产品”的标准模式，从而向特点更为鲜明的模式迈进。按照设想，这一工作分为两个阶段：

### **第 1 阶段**

#### **概念验证**

1-2 年。

第 1 阶段的主要成果是研发一个能生产重点疫苗名录中候选疫苗的平台，这些疫苗需达到或超过相关国家监管部门规定的、采用现有技术生产的同一种候选疫苗的质量标准。该平台必须附有一个旨在达到每剂生产成本不超过 0.15 美元的经济模型，不过本阶段并不要求实际证明该生产平台能达到具体的生产成本目标。请注意，虽然只要求验证该平台对一种重点疫苗有效，但是，还需要证明通过该工艺可将此生产平台拓展用于其他疫苗，才有可能获得第 2 阶段资助。只有达到第 1 阶段的成功标准，才会考虑在第 2 阶段继续给予资助。

### **第 2 阶段**

#### **经济可行性及跨疫苗生产论证研发**

3-5 年。

对于继续获得第 2 阶段资助的项目，目标是优化已验证的平台，以生产成品成本不超过每剂 0.15 美元的疫苗。此成本大致应不太受生产规模 – 低至 500 万剂- 影响（即：不应主要通过提高生产规模所获得的效益来达到降低生产成本）。为了确保在全球的影响力，此阶段对该平台的研发应侧重于根据可行性建模的论证，实现年产量 4000 万剂。到第 5 年末，必须向相关国家监管部门提出《试验用新药申请》(INDa) 或同等申请，以开始对采用新工艺生产的疫苗进行人类临床试验。最终生产工艺必须能符合世卫组织的资格预审要求。

此 Grand Challenges 征集本项工作第 1 阶段的详细提案，同时对第 2 阶段的计划有一个较为宏观的描述。应了解，第 2 阶段的许多工作取决于第 1 阶段的成果，而该成果无法提前预测。选中晋级的申请人将与基金会密切合作，以明确确定必须在第 1 阶段结束时具体达到哪些里程碑，才能获得第 2 阶段资助。

基金会了解：达到总体目标可能需要在生产领域的多个步骤上进行创新（如：批量生产、灌装到成品以及分析），不过基金会也接受针对此处所述目标下的个别小目标的提案。基金会将考虑针对生产平台的某些部分的优秀设想，可能会将其作为独立的工作，还可能建议若干合作伙伴将互补的工作流程组合成一个项目。

## 要求

在第 1 阶段工作中，仅会考虑针对以下至少一种疫苗的提案：人乳头状瘤病毒疫苗、灭活脊髓灰质炎病毒疫苗、麻疹风疹联合疫苗、五价疫苗（白喉、破伤风、全细胞百日咳、乙型肝炎、乙型流感嗜血杆菌）、肺炎链球菌疫苗和轮状病毒疫苗。

选中的这（些）疫苗必须有可供监管部门审批的现成临床免疫原性和/或效力终点，以便在现有平台技术和新平台技术之间进行质量对比。

到此项目的第 5 年底，必须向世卫组织认可的相关国家监管部门提交《试验用新药申请》或同类申请。生产工艺必须能符合世卫组织的资格预审要求。有关世卫组织的详细资格预审信息，请参阅：<http://www.who.int/topics/prequalification>

## 资助金

本 **Grand Challenges** 没有规定资助限额或期望。资助金份数和每份资助金的金额取决于所收到提案的质量。申请人应制定一个预算，该预算须与达到所述目标所需的工作范围及规模相称。

## 合作注意事项

合作是本项目的核心目标，将是取得成功不可或缺的部分。预计该项目将包含多个技术学科领域的工作。这些跨学科领域合作是来自研究/学术机构，还是商业机构，完全由申请人决定。团队的组成和实力将在初步意向书审核阶段受到评估，之后基金会将提供意见或建议。基金会有一个颇具实力的疫苗研发和生产合作网，可以在适当且潜在合作者可以接受的情况下，利用该合作网促进合作。

## 申请及重要条款和条件

## 时间表

关键日期 *	事宜
2015 年 11 月 5 日星期四 上午 11:30 (美国太平洋标准时间)	《意向书》(LOI) 申请截止日期
2016 年 1 月初	提交完整提案邀请通知发出
2016 年 2 月 23 日 上午 11:30 (美国太平洋标准时间)	完整提案申请截止日期 (仅获邀提案)
2016 年 4 月	提案审核完毕
2016 年 5 月	遴选完成并发出通知

\* 请注意, 以上日期如有变更, 将公布在 [Grand Challenges 网站](#)上

## 资格条件

Grand Challenges 面向国内外组织机构, 包括非营利性组织、营利性公司、国际组织、政府机构和学术机构。归为美国纳税个人的个人和组织机构 (包括个体户和一人有限责任公司) 不符合申请资格, 不能接受基金会授予的 Grand Challenges 资助金。

基金会希望实现此 Grand Challenges 项目目标的申请人旨在进行基础研究, 即: 基本或应用研究, 研究结果通常在科学界发表并广泛共享, 且通过全球使用同步提供。如果获选入围的提案提供的解决方案并不属于基础研究, 基金会可能会要求申请人修改提出的《意向书》或提案, 将其调整为基础研究, 或者符合基金会要求的其他形式。

## 如何申请

《意向书》通过在基金会的[统一门户网站\(Unison Portal\)](#)上提交 (申请人必须首先在统一门户网站上建立一个登录帐号), RFP 编号为 SOL1139572。

根据申请流程, 将要求申请人同意[网站使用条款](#)和[隐私政策](#), 确认 (口头或书面) 提供的信息将受这些条款约束并按照这些条款处理。

本提案征求将采用两步申请流程:

**第 1 步: 提交《意向书》:** 申请人必须按照以下“格式”一节详细说明书的指导提交《意向书》。基金会工作人员将与外部顾问一起评估《意向书》, 然后基金会将邀请选中的申请人提交完整提案。该邀请还会包括反馈和/或完整提案中所需内容的具体指示。

**第 2 步: 受邀申请人提交完整提案。** 受邀提交完整提案的申请人将在接到邀请的同时收到详细的说明。

## 格式

《意向书》应旨在传达申请人的核心目标和计划。《意向书》的总长度不得超过 3 页。

《意向书》应针对以下要素:

- A. 技术目标和基本原理。描述并论证要在此项工作中达到的具体技术目标。
- B. 提出的方法。简要描述提出的方法相对于当前一流替代方法的独特之处和优势。在这部分，务必合理且有说服力地阐述提出的方法如何达到所述生产成本目标。
- C. 计划的交付成果。分阶段陈述研究项目的目标成果，尤其侧重于技术转化和商业化的能力和计划。确定在达到最终成果前，每个阶段需实现的中间目标和相关里程碑。
- D. 团队和组织。一个明确的项目团队组织，在适当情况下可能包括：**(1)** 每个团队成员在该项目中的关系；**(2)** 团队成员的独特能力；**(3)** 团队成员的任务或责任；以及**(4)** 团队成员之间的组合策略。
- E. 时间安排和成本。包括每年的分类成本预计：人员、必要的差旅、用品、签约服务、资助金转赠、顾问及设备。说明时间安排和成本与提出的方法和计划的交付成果之间的对应关系。

## 成本开支范围

所给予的资助金可用于以下成本开支：人员、必要的差旅、用品、签约服务、资助金转赠、顾问及设备。有关更详细的信息，包括间接成本开支范围，请参考[基金会政策](#)。

## 评估及遴选程序

此 Grand Challenges 的申请审核程序执行如下：

1. 筛选《意向书》申请，评估提案是否针对挑战的根本目标。在筛选期间排除考虑的申请人将被告知其提案被拒绝，且不会收到具体反馈。
2. 审核由基金会和其他合作机构的技术领导主持或联合主持，由基金会内外的评审员进行审核。

评审员评估《意向书》时将根据以下衡量指标考虑其优势：

- A. 总体科技价值：提供的任务描述和相关技术要素完整、条理，明确阐述提出的所有交付成果，从而可以预见获得资助金后最终能够达到目标。提案指出主要技术风险并明确阐述可行的缓解措施计划。
- B. 可能为基金会的使命做出贡献或与之相关：项目的目标成果与基金会全球卫生部的使命明确相关，即：旨在驾驭科技进步以挽救发展中国家或地区的生命。申请人已经认真考虑了基金会的[全球使用](#)方法。
- C. 创新程度：项目方法新颖、有创意且明显有别于现有方法和其他申请人的方法。
- D. 组织和研究人员能力：提议的技术团队具备完成提议任务和管理成本及时间安排的专业技术和经验。提案在找出并组建一个能力出众的团队方面考虑周全。
- E. 完成技术转化的计划和能力：提案具备一个技术转化和商业化计划。



3. 进行验证并最终选出将获邀提交完整提案的《意向书》申请人。同时会向获邀提案提供更多指示。
4. 评估完整提案，包括更为详细地审核项目计划和执行任务的能力。
5. 进行验证并最终选出将要资助的提案。选中资助的提案可能需要进行具体修改，将在资助金授予过程中就此进行协商。
6. 进行尽职审查，确保申请人是获得基金会资金的适当人选，并直接讨论和协商在审核期间提出的提案项目调整建议。在尽职审查过程中将联系研究人员。

为了识别和规避申请审核人的利益冲突，这些审核人不得审核其已确认有利益冲突的组织机构提交的提案。

## 联系

请将对此倡议的所有问题发至：[vaccineinnovations@gatesfoundation.org](mailto:vaccineinnovations@gatesfoundation.org)

## 披露声明

为了协助基金会审核对此 Grand Challenges 的回应资料，基金会可能将针对此 Grand Challenges 提交给基金会的提案、文档、沟通信息及相关资料（统称为“提交资料”）披露给其员工、临时特聘人员、顾问、独立学科问题专家和潜在的联合赞助机构。请认真考虑提交资料中包含的信息。如果你（申请人）对披露保密或专有信息事宜有任何疑问，基金会建议你咨询你的法律顾问并采取你认为必要的一切措施来保护你的知识产权。你可能会考虑此类信息是否对评估提交资料至关重要，还是提供更为一般性的非保密信息就足以满足评估要求了。

无论申请人将任何信息归为保密信息，基金会都没有义务将此类信息按保密信息对待。

## 免责声明

本文档并不表示给予或承诺给予资助或合同。所有资助均需经过基金会的审批和程序，以及所有必要的文档记录。所有资助均受基金会签订的各个书面协议中所反映的基金会条款和条件约束。基金会对申请人回应此 Grand Challenges 的成本不承担任何责任。针对此 Grand Challenges 提交的所有相关文件成为基金会的财产。

## 免责及检验

为了换取获得资助或合同的机会，申请人同意，基金会可以自行斟酌决定：(1) 随时修订或取消全部或部分 Grand Challenges；(2) 延长提交回应资料的截止日期；(3) 确定回应资料是否实质性地符合此 Grand Challenges 的要求；(4) 忽略对此 Grand Challenges 条款或程序的细微不符、不拘及不合规；(5) 发放多份资助金；(6) 与基金会工作人员、顾问、临时特聘人员、学科问题专家和潜在的联合赞助机构交流对此 Grand Challenges 的回应；以及 (7) 复制回应。

申请人同意，不会就此 Grand Challenges 中基金会的遴选和给予资助或合同事宜对基金会提起任何形式的法律责难。

申请人确认其完全诚实、准确地回应此 Grand Challenges。如果申请人的回应资料中所陈述的情况有所变更，申请人将在变更发生后十日内对回应资料提供书面补充，进行必要的删减、增加或更改。申请人将在整个遴选期间根据需要完成上述变更。申请人了解，任何重大不实陈述，包括遗漏，可能使其失去获得资助或合同的资格。

回应此 Grand Challenges，即表明你表示：(i) 你有权使所述申请人受上述条款和条件约束，不作任何修改；以及 (ii) 你同意受这些条款和条件约束。

## 全球使用和知识产权

知识产权 (IP) 和知识产权管理在达到本项目目标方面将起着重要的作用。为此，基金会要求，即使在现阶段，所有申请人都必须认真考虑其按照基金会的回应要求提交回应的意愿，包括可能会就知识产权问题和全球使用询问某些信息和意图。基金会尤其要求：

你在开展和管理项目和资助的研发时，确保全球使用。你的全球使用承诺在协议期满后仍然有效。“资助的研发”是指项目所产生的产品、服务、工艺流程、技术、材料、软件、数据、其他创新和知识产权（包括对背景技术的修改、改进和进一步开发）。“背景技术”是指你或第三方在此项目之前或之外创造的、作为此项目一部分的产品、服务、工艺流程、技术、材料、软件、数据、其他创新和知识产权。“全球使用”是指：**(a)** 从本项目获得的信息和知识将立即广泛传播；以及 **(b)** 资助的研发将以平价 **(i)** 提供给发展中国家或地区亟需的人使用；或 **(i)** 如果项目适用，用于支持美国教育系统和公共图书馆。

有关基金会的详细全球使用方法信息，请访问 <http://www.gatesfoundation.org/Global-Access>

## 研究保障

虽然不是《意向书》申请的必要条件，但在独立项目适用的情况下，基金会将要求在项目任一部份的执行地点（不管是由你所在的组织机构，还是转赠资助金接受方或者承包方担任），均需在项目展开之前就所要进行的工作获得法律法规批准。基金会还要求申请人同意，除非获得所有必要的监管和伦理机构批准，否则不会将资金拓展用于招募受试人或者涉及动物的研究。