

免疫战略咨询组的结论和建议

战略咨询专家组 (Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) 由 WHO 总干事于 1999 年组建, 专门为免疫、疫苗和生物制品司 (Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, IVB) 的工作提供指导性意见。2005 年, 对 SAGE 的组织结构和作用职责进行了审核。2005 年 11 月 9-11 日, 在瑞士日内瓦召开的 SAGE 会议重新改组了 SAGE, 使之能在《全球免疫远景与战略》(Global Immunization Vision and Strategy, GIVS) 的指导下更有针对性地制订全球免疫策略和政策。SAGE 将向总干事提交多项相关问题的报告, 其涉及范围从疫苗的研究开发到免疫接种服务的提供, 以及将儿童免疫接种工作扩展至全部的疫苗可预防性疾病。SAGE 将演变为工作范围涵盖全球免疫接种的机构。

各区域的优先重点、主要政策和实施问题

各区域办事处 (非洲、美洲/泛美卫生组织、东地中海、欧洲、东南亚和西太平洋) 的 WHO 工作人员提交了报告。SAGE 欢迎那些将本区域的优先项目、工作成绩和面临的困难挑战等作为重要内容的报告, 因为这将使 SAGE 能有的放矢地开展工作。SAGE 要求各区域办事处就行动计划提出反馈意见, 尤其是在如何改进注射安全和废弃物处理的培训研讨方面, 许多国家仍然存在问题。

SAGE 注意到, 迄今为止, 增加疫苗的供应依然是实现《千年发展目标》中卫生相关目标的最有效的策略之一。SAGE 强调了在进行决策和设定优先计划时获得可靠的疾病负担和成本效益相关资料的重要性; 建议采用政策制定框架; 确定在儿童、青少年或成人中人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染率较高的地区实施适宜的免疫接种策略的需求; 建议在流离失所的少数民族人群、无家可归者、难民以及自然灾害和人为灾难的受害者中推广应用“到达每一个区” (RED) 的策略; 注意日显重要的疫苗安全性问题以及解决这些问题的必要性, 并实行必要的信息交流策略; 确认获得区域一级资料的重要性, 尤其是在许多国家尚无此类资料的情况下; 关注卫生领域内训练有素的医务人员的流失所带来的不良影响; 同时也密切注意某些地区尝试将垂直服务纳入所谓的“一站式服务点”后对免疫接种服务可能产生的负面影响。

SAGE 认识到有必要理解 GIVS 所面临的筹资困难。正如既往所建议的那样, SAGE 强烈呼吁各国确保卫生部和财政部为采购疫苗所制订的预算水平。此外, 各国应制定财政可持续性文件来为这些预算提供保障。SAGE 感到担忧的是, 各区域间优先项目的设定并无一致性, 而且那些可影响区域性优先项目的标准也不明确。

SAGE 认为, 许多国家都需要向中央和地方各层级的政治家们和计划制订者们大力宣传疫苗接种。

其他与免疫接种相关的咨询委员会的报告

SAGE 收到了来自几个重要的与免疫接种相关的咨询委员会的报告, 其中包括全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety)、生物制品标准化专家委员会 (Expert Committee on Biological Standardization)、免疫接种安全优先项目指导委员会 (Steering Committee of the Immunization Safety Priority project)、疫苗研究行动咨询委员会 (Initiative for Vaccine Research Advisory Committee) 和消灭脊髓灰质炎咨询委员会 (ACPE)。SAGE 对这些报告非常注意, 并希望能根据上述委员会的工作/结论而不断更新其内容。

SAGE 已经指定了专门的成员与各委员会开展密切合作。

“免疫接种安全优先项目”正在成为 WHO 日常工作的一部分，其指导委员会已召开了最后一次会议。SAGE 充分认识到免疫接种安全问题的重要性，明确表态将对其开展持续的监督。

关于 ACPE 的报告，SAGE 注意到单价口服 I 型脊髓灰质炎疫苗（OPV）的开发、上市许可和使用状况，并注意到该疫苗在脊髓灰质炎野病毒流行国家及在进口该疫苗后对疾病暴发控制方面已经产生的和将继续存在的影响。SAGE 还高度赞赏在制订和实施脊髓灰质炎消灭后的相关策略方面所取得的进展，并注意到任何改用灭活脊髓灰质炎疫苗的举动都会对百白破疫苗和联合疫苗的使用带来潜在的新挑战；SAGE 强烈支持在目前或近期出现脊髓灰质炎疫情的国家开展免疫接种活动。这些活动可以通过实现高接种率的常规免疫服务来开展，也可以借助良好的补充免疫活动来实施，或者两者兼用；需要强调的是，无论采取何种手段，应保护所有儿童使之免于罹患脊髓灰质炎。

全球免疫远景和战略（GIVS）

UNICEF 和 WHO 分别列举了在 4 个战略领域实施的过程中所应采取的主要战略性方法和面临的挑战；这 4 个战略性领域包括：在变化中的世界保护更多的人；引入新疫苗和新技术；实现免疫接种、其他相关干预措施和监测在卫生体系中的一体化；以及在全球相互依存的大背景下开展免疫接种工作。

SAGE 高度评价 UNICEF 和 WHO 为制订 GIVS 最终文件所做出的贡献。SAGE 指出，自 SAGE 首次评论 GIVS 以来的这一年里，GIVS 已经成为 UNICEF 和 WHO 各种免疫接种计划的集合点。同样，其他免疫接种合作伙伴也广泛认可了该文件。

SAGE 注意到，WHO 和 UNICEF 依据 GIVS 中提及的优先项目，描述了他们未来 4 年内的战略方向。虽然一开始并非所有 GIVS 中的策略都会得到实施，但可以预期的是：通过免疫接种合作伙伴之间的互动，所有 GIVS 的策略都将被不同的合作伙伴采纳，具体实施情况视其自身的实力而定。SAGE 注意到，尚存在欠缺的一个关键要素是如何以国家级和区域级计划和行动为依据，使 GIVS 具有可操作性。利用新提出的多年计划编制方法，预计各个国家将会利用 GIVS 清单来发现本国在此之前可能疏漏的领域。

引入新疫苗和推广常规疫苗接种活动对于实现《千年发展目标》中关于儿童生存率的目标来说是至关重要的。有关“垂直的”和“水平的”卫生活动的二分法描述似乎没有多大用处。必须建立一个有效的卫生体系，以确保“扩大免疫规划”（EPI）等计划能取得丰硕成果。同样，免疫规划已经表明，“针对性干预”（targeted interventions）所具有的优点可使卫生系统更普遍地受益。

正如 GIVS 中所提到的那样，针对免疫接种的政治承诺对于实现高接种率以及继续将免疫服务作为综合初级卫生保健的基石来说是至关重要的。SAGE 注意到，近年来开发团体对如何才能更好地为发展中国家整体的或特定的卫生项目提供支持的思路已经发生了变化。越来越多的人认识到，开发资金不仅可用于资助个别计划或项目，还有助于卫生部门更大规模地成功实现振兴。

SAGE 建议进一步将 GIVS 的研究范围从临床试验扩展至其他研究领域，如卫生体系研究、可接受性和社区准备研究、流行病学研究和成本效益研究。国际支持免疫财政机构（IFFIm）提出了创新的筹资机制，为免疫接种争取到新的资金和资助。SAGE 对此表示赞赏。

SAGE 赞赏 GIVS 总的成本计算模型，并鼓励 WHO 对此予以进一步的修订和完善。特别是用于监测和追踪的成本以及宣传和信息交流的投入有可能被低估了。

针对大流行性流感的准备和疫苗接种

SAGE 更新了针对大流行性流感疫苗供应状况的预测。目前，季节性流感疫苗在全球的生产能力为每年 3 亿剂三价疫苗。鉴于大流行性流感疫苗的抗原成分与三价疫苗相同，因此年生产量相当于 9 亿剂单价疫苗。制造商们正在考虑通过采用一系列策略来提升全球的疫苗生产能力，其中包括：开发所需抗原含量较低的佐剂疫苗；改变接种途径，例如小剂量皮下接种；增加季节性流感疫苗的使用，从而提高疫苗生产能力。如果在工业化国家中早已使用的季节性流感疫苗在 50 岁以上人群和容易出现并发症的高危人群中的接种率能提高到 75%，则疫苗生产能力可望提高 60%。如欲进一步提高疫苗生产能力，则需在大流行间期实施流感疫苗接种政策，并且相应地扩大季节性流感疫苗的需求量和提高生产能力（包括采用细胞培养技术进行生产），这样可望在 2008 年增加 2.7 亿剂疫苗的供应量。尽管有证据表明流感在发展中国家的疾病负担与发达国家相似，但如果发展中国家不把季节性流感疫苗接种列入优先项目，则很难推广该疫苗的接种工作。

已考虑过将兽用疫苗的制造能力转成人大流行性流感疫苗的生产，但对这一方案应认真评估，因为两者在生产质量管理规范和监管的标准方面都存在差异。要实现兽用疫苗生产能力的转换可能需要相当长的一段时间，但如果有些国家已具备了大量生产禽流感疫苗的能力，采用这一方法也许是适宜的。

已考虑过将 H5N1 疫苗包含在当前的季节性流感疫苗中。然而这种方法仅能使占全球人口 5% 的居住在工业化国家的人群受益，并不能直接提高季节性流感疫苗的生产能力。储备 H5N1 疫苗可能是有用的，因为在特定的情况下可供大流行发生前使用。

有关如何采取策略缩短从大流行性病毒出现到启动疫苗生产之间的时间间隔的简要报告已递交给 SAGE，其中包括：建立大流行性流感试剂库；提供法规支持并通过加速审批来加快疫苗的可获得性；积极与产业界开展协作以确保全球采购机制能满足公共卫生需求。SAGE 也收到了关于发展中国家如何应对可能出现的大流行（可资借鉴的范例包括巴西、智利、俄罗斯联邦和泰国）的简要报告。

世界卫生大会要求继续加强大流行性流感的准备和应对工作，¹对此 WHO 作出了积极响应。当前开展的活动包括：通过制订规范和标准提供法规支持；鼓励疫苗的研发；有计划地向各国提供关于如何在大规模免疫接种计划中使用疫苗的建议；²监测和指导新疫苗的引进。

WHO 正在组建一个工作小组，以向各国政府提供关于流感疫苗生产可行性的技术建议，其中充分考虑了所在国的需求、优先计划和能力。

¹ Resolution WHA58.5. Strengthening pandemic-influenza preparedness and response. In: Fifty-eighth World Health Assembly, Geneva, 16–25 May 2005. Resolutions and Decisions. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHA58/2005/REC/1):67–69.

² See No. 33, 2005, pp. 279–287.

SAGE建议，WHO应就如何制订全国的、季节性和大流行性流感疫苗接种政策向发展中国家提供支持。各国应制订流感大流行准备计划，其中应包括疫苗分发政策（一旦有疫苗可用时）。目前已完成该计划制订的国家还不到 50 个。SAGE强调指出，各国决不能单纯依赖疫苗来控制大流行，因为在多数国家，缺乏甚至没有疫苗将是一个很现实的问题。SAGE指出，流感大流行对那些HIV严重流行的国家所造成的影响可能更为严重。为了实现公平、及时地获取疫苗，WHO应继续发挥其作用，建议在优先人群中接种大流行性流感疫苗（http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/index.html）。WHO应提供强化监测的建议，以尽早检测到新型流感病毒株以及大流行的发生（如果出现的话）。

WHO 应尽其所能帮助发展中国家的卫生部和国家药品管理部门加强能力，促进标本的运送，确保大流行性流感疫苗的迅速注册。应考虑实现全球法规的整合，WHO 应推动这一方面的进展。

WHO 应支持大流行性和季节性流感疫苗的研发，包括可供选择的更有效的疫苗接种途径（如皮内接种和鼻内接种）、改良的疫苗和新的生产工艺。

SAGE 注意到，非洲区目前尚不具备流感疫苗生产能力。如条件适宜，WHO 应依托有能力生产质量可靠的疫苗的制造商，帮助发展中国家建立流感疫苗（含大流行性流感疫苗）的本土生产能力，并应为相关的技术转让提供支持。

WHO 应与各专家组协作建立模型，藉以确定在各种流行病学背景下，不同的疫苗接种策略控制大流行的效果（包括对疫苗进行战略性部署的可能性）。

应探讨将部分现有的疫苗生产设施改用于生产流感疫苗的风险和效益。WHO 应尽快着手开展此项研究，因其有可能提供更有利的途径来扩大疫苗生产能力，而不必依赖于增大季节性流感疫苗的使用量。同时，也应考虑这样做可能对其他疫苗的供应产生不利影响。

WHO 应确保其流感准备计划中包括了在大规模免疫接种中如何进行快速动员的专家意见。此外，同样也应考虑抗病毒治疗的可及性和药物配送等问题。

b 型流感嗜血杆菌（Hib）

SAGE 审阅了非洲和亚洲 Hib 所致肺炎和脑膜炎的患病率和死亡率以及各国针对 Hib 疾病的现行免疫接种推荐意见。同时，SAGE 审阅了 GAVI Hib 行动；该行动的目标是通过持续使用疫苗来减少儿童期死亡和残疾的风险。分析研究的结果表明，在使用 Hib 疫苗的国家发生肺炎和脑膜炎病例数显著减少，治疗这两种疾病所需的相应服务也随之减少。在那些目前尚未使用这种疫苗的国家中，使用 Hib 疫苗可能带来的潜在效益则有待量化。SAGE 认为，需要在那些尚未将 Hib 疫苗引入常规接种的国家开展有关监测和疾病负担的研究，以支持循证决策，该研究应关注疫苗供应和成本等问题，并认真探索筹资途径。同时有必要进行成本效益研究。至于是否所有的国家都需要开展这些研究尚无定论。实验室能力的局限性已被视为一个主要的障碍因素，需要通过适当的方式予以解决。应鼓励可供贫困国家选择的筹资新途径，尤其是通过“全球疫苗和免疫联盟”和 IFFIm。

SAGE 强烈建议，引进 Hib 疫苗的这一新框架应在尽可能大的范围内推广应用，从而增加对疫苗的需求，同时促进其价格的降低。

SAGE 同时建议在全球范围内开展 Hib 疫苗接种 – 除非有可靠的流行病学证据表明 Hib 相关疾病负担并不严重、Hib 疫苗接种并无好处、或者在实施过程中存在难以克服的障碍因素。这一建议将有助于促进《千年发展目标》中关于“降低儿童死亡率”（目标 4）的实现。

轮状病毒疫苗

SAGE 收到了来自多家跨国公司和“新出现的”制造商提交的关于轮状病毒疫苗研发现状的简要报告，尤其是有关两种疫苗（Rotarix™和 RotaTeq™）的开发、上市许可和计划的最新情况。

SAGE 认识到，针对这两种产品的几项大型 III 期研究均未发现其存在与肠套叠有关的安全性问题。尽管如此，SAGE 认为务必开展上市后监测，以评估其在实际情况下的安全性。SAGE 发现，迄今为止开展的 III 期试验（包括在拉丁美洲开展的一些试验）表明，轮状病毒疫苗能降低轮状病毒所致腹泻的严重程度，但并不能预防感染。SAGE 认为目前亟需从亚洲和非洲获得有关该疫苗效力的资料，因为轮状病毒在这两个大洲的疾病负担极高。SAGE 发现，口服活疫苗对于保护发展中国家（尤其是中国、印度和印度尼西亚）的最贫困儿童并不完全有效。

SAGE 建议，在那些已引入轮状病毒疫苗的国家，应实施清晰的信息交流策略以避免公众对轮状病毒疫苗是否能有效预防所有的儿童期腹泻产生误解。SAGE 认为，应继续推广使用口服补液疗法。

SAGE 尚不能针对轮状病毒疫苗的使用提出全球性建议。附加的疫苗效力研究并不需要广泛开展，但应在各自所在区域具有代表性。SAGE 支持 WHO 既往提出的关于通过同时接种轮状病毒疫苗与常规计划免疫疫苗来获取信息的建议，尤其是与口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（OPV）联用。在引进该疫苗以后，应继续监测新血清型病毒株的出现。

SAGE 认为，在那些已经成功开展过 III 期试验、且具备其他要素（如适宜的基础设施和筹资机制）的区域可采用分区域、分阶段的方法。这样，从一个地区获得的疫苗引进和上市后监测的经验教训可为其他地区所借鉴。同时，亟须从非洲和亚洲收集有关疫苗效力方面的资料。

SAGE 认为，轮状病毒疫苗可能会降低 5 岁以下儿童的死亡率，这也正是《千年发展目标》中的“目标 4”。

人乳头状瘤病毒（HPV）疫苗

SAGE 已更新了关于人乳头状瘤病毒（HPV）疫苗、疾病负担和疫苗引进计划的信息。SAGE 认为 HPV 感染目前已被认定是宫颈癌的“必要”病因 – 宫颈癌是女性中第二常见的癌症，在部分发展中国家更是女性中最常出现的癌症。各国 HPV 的疾病负担差别很大，其

感染率在不同年龄组的分布也不尽相同。

SAGE 注意到，两种备选的 HPV 疫苗可保护人们免于感染致癌性 HPV 中最常见的型别（HPV16 型和 18 型）；其中一种疫苗还能预防生殖道尖锐湿疣（含 HPV6 型和 11 型）。这两种疫苗目前来看都是安全有效的。SAGE 认为，尽管这两种疫苗可作为防癌产品进行推广，但如将其同时作为可预防性传播感染的疫苗进行推广可能会诱发一些负面的影响，因为某些人群会将这些疫苗的使用理解为对性乱的鼓励。尽管 HPV 疫苗可能具有预防 70% 的宫颈癌病例的潜力，但需要多年以后才能观察到这种干预措施的正面影响；而公众一般会期望疫苗能立竿见影，对此应予以耐心解释。

HPV 疫苗接种对于宫颈癌筛查计划的影响还有待认真评估。

SAGE 赞赏 IVB 在以下领域做出的巨大努力：建立实验室网络；实现 HPV 基因型分型的标准化；政策的制订和公布；与其他相关项目合作，如“生殖健康”（Reproductive Health）、“癌症控制”（Cancer Control）、“儿童和青少年健康”（Child and Adolescent Health）和“政策的依据和信息”（Evidence and Information for Policy）。

SAGE 认为，鉴于 GIVS 的目标之一是为除婴儿以外的其他年龄段人群（尤其是学龄儿童和青少年）提供免疫接种，HPV 疫苗的引入为此树立了一个良好的典范。这一典范也为将来 HIV 疫苗的引入工作提供了一个切入点。联合国儿童基金会（UNICEF）已明确表达对 HPV 疫苗相关工作的强烈支持，认为有必要制订将 HPV 疫苗接种推广到学龄儿童和青少年的规划。

SAGE 强调指出，这些疫苗的引入需要强有力的政治承诺，例如经费问题的解决（即便是实行阶梯式的疫苗价格）有助于 HPV 疫苗在发展中国家的引进。如 2 剂次接种即可见效，则可望降低成本；SAGE 同时也希望能尽早获得关于可供选择的疫苗接种时间间隔的信息。

肺炎球菌结合疫苗

SAGE 收到的相关报告包括：肺炎球菌结合疫苗的现况；侵袭性和非侵袭性疾病负担的发生率；GAVI 关于加速开发和引进肺炎球菌疫苗的计划（PneumoADIP），该计划的战略目标是为政策制订者提供相关信息，促进适用于发展中国家的肺炎球菌结合疫苗的可获得性。在该疫苗在发展中国家引入、使用之前需要克服一些重大问题，如确定大致需求量的监测数据、筹资问题和产业界的支持程度。

已有大量证据证实了各种情况下肺炎球菌结合疫苗的安全性和有效性；这些证据来自于从工业化国家到发展中国家的广大地区，也包括了感染 HIV 的婴儿的相关信息。SAGE 对此抱有极大的信心。

SAGE 建议：WHO 应对在儿童中优先推广使用肺炎球菌疫苗提出明确的指导意见。

由于缺乏明确的需求，生产能力的产业化增长受到了极大的抑制。这种不确定性需要予以克服，因为只有通过有效的需求量预测才能获得产业界的承诺，而这种承诺有助于实现疫苗以可承受的价格上市供应。

SAGE 认识到，在引进 Hib 疫苗和肺炎球菌结合疫苗的过程中所需开展的工作很相似，因此建议 PneumoADIP 和 Hib Initiative 这两个项目展开合作。特别地，需要开展使用肺炎球菌结合疫苗的成本效益的疾病负担以及向所有易感人群提供疫苗的可行性的实证研究。

需要在不同情况下开展肺炎球菌血清型的患病率研究，以判断使用肺炎球菌结合疫苗的适宜性。一旦对各血清型的患病率研究完成，SAGE 将明确表态，以判断现有结合疫苗的适用性。

SAGE 已批准组建一个分委员会，负责制订关于肺炎球菌结合疫苗接种的立场声明。SAGE 承认此项工作亟待开展，但同时也认为，在对资金来源和供应问题达成共识之前，一项全球性的建议可能会存在诸多不足之处，这在 Hib 疫苗的实施过程中已经有过类似的教训。

鉴于急性呼吸道感染是儿童期患病和死亡的主要原因，SAGE 认为，使用肺炎球菌结合疫苗，有可能像使用 Hib 疫苗和轮状病毒疫苗一样，有助于实现《千年发展目标》中关于降低 5 岁以下儿童死亡率的目标。

优化免疫接种程序

SAGE 同意，为了选择最佳的儿童免疫接种程序，对其科学依据和实践操作基础进行审核是非常重要的、适时的。“EPI（扩大免疫规划）程序”（第 6、10 和 14 周接种 DTP-OPV，第 9 个月接种麻疹疫苗）的实行已有 20 多年，其间相关信息不断更新并开发出更为完善的免疫应答评估技术。人们认识到，全世界各国使用的免疫接种程序差异甚大，且不可能有整齐划一的适用于所有国家的免疫接种程序。WHO 应致力就选择免疫接种程序时需要考虑的因素等向各国提供建议。SAGE 成员一致支持对证据基础重新进行审核，并同意：如无可靠的证据表明更改免疫接种程序是有益的，则不宜进行更改。

SAGE 强烈支持把疫苗接种纳入加强学龄儿童和青少年卫生服务的范畴。虽然很多人希望尽快出台相关建议来指导如何将含破伤风类毒素疫苗应用于学龄儿童的强化免疫，但发布此项建议前仍需进行详尽审核。随着 HPV 疫苗不久即将问世，加强青少年的卫生服务恰逢其时。作为此项工作的一个组成部分，WHO 儿童和青少年卫生司和 UNICEF 已表示将支持开展针对青少年寻求医疗卫生服务行为方面的研究。

应明确在 EPI 之外与其他预防性卫生服务活动相互协调的机遇。这些机遇包括给予微量营养素、抗疟药和抗寄生虫药物，以及为学龄前和学龄儿童提供蚊帐。此类干预措施是间歇性提供的（如每半年一次），其覆盖率正在不断提高；例如在家庭和社区中使用驱虫药已经非常普遍。这些干预措施有可能与疫苗发生良好的相互作用，从而增强机体对疫苗的免疫应答；然而，仍需开展研究来证明确实不存在有害的干扰。

SAGE 建议，应围绕基础免疫接种程序、加强免疫和青少年疫苗接种等问题开展审议。为此，应将疾病控制策略、免疫学、卫生服务实施（不仅仅是疫苗接种服务）和经济学综合在一起进行考虑。在完成此项工作之后，SAGE 将能确定其中哪些工作应继续推进，并籍此为今后修改现行免疫接种程序提出建议。