

2008年4月免疫战略咨询专家组会议：结论和建议

免疫战略咨询专家组（Strategic Advisory Group of Experts, SAGE）负责向 WHO 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覆盖所有疫苗可预防性疾病。¹本次 SAGE 会议于 2008 年 4 月 8-10 日在瑞士日内瓦召开。

免疫、疫苗和生物制品司的报告

截至 2008 年年底，将 b 型流感嗜血杆菌（Hib）疫苗纳入免疫规划的会员国预计将达到 144 个（75%），将乙肝疫苗纳入免疫规划的预计将达到 177 个（92%）。WHO 免疫、疫苗和生物制品司（Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals）司长强调了进一步提高部分国家乙肝疫苗接种率的必要性，并报告了中国将乙肝疫苗纳入免疫规划后所产生的显著影响——从 1992 年至 2006 年，中国 15 岁以下人群乙肝表面抗原携带率大幅下降。乙肝疫苗接种将是 2008 年 11 月 SAGE 会议重点审议的内容之一。拟讨论的问题包括提高新生儿乙肝疫苗首针接种率，以及在青少年和其他高危人群开展“初始强化免疫活动”（catch-up）。根据当前 WHO 各区域的目标和病毒性肝炎预防和控制综合战略框架，SAGE 还将讨论制定控制乙肝的全球目标。

有 16 个国家已将轮状病毒疫苗纳入免疫规划；在 GAVI（全球疫苗免疫联盟）支持下，另有 3 个拉美国家将在 2008 年年底引进该疫苗。有一个轮状病毒疫苗已通过了 WHO 的资格预审，另一个也正在评审之中。在非洲和亚洲正在开展数项轮状病毒疫苗效力研究，根据其结果（预计于 2009 年可以获得）可能会出台新的政策建议。

有 25 个国家已将肺炎球菌结合疫苗纳入免疫规划，另有 6 个国家（来自非洲区和美洲区）已向 GAVI 申请支持。

新疫苗的引进工作由于其目前的包装形式，而使各国现有的后勤和冷链条件面临挑战。特别是以预充型玻璃注射器包装的 7 价肺炎球菌结合疫苗的体积大，超出了部分国家中央一级冷链的贮存能力，而玻璃注射器的处理对于废弃物的管理来说也是一个挑战。这些预充型注射器并非“自毁型”注射器，在没有专门监督的情况下存在安全隐患。通过协助有关国家改进疫苗管理和废弃物的管理，以及通过与疫苗生产厂商沟通，以寻找更适宜的剂型，这些问题有望逐步获得解决。

目前正在筹建技术和后勤咨询委员会，以备 WHO 咨询。该委员会将对以下问题提出具体建议：（i）与后勤和冷链相关的操作策略和政策；（ii）需要开发、评估或推动的技术创新；（iii）克服后勤障碍和改进疫苗提供方式。该委员会将向 SAGE 提交报告。

在对新疫苗所针对的疾病的监测方面，大量工作正在进行之中，包括加强实验室网络建设和利用一些卓越中心开展专门的流行病学研究作为监测工作的补充。

SAGE 赞同，把对有关国家提供冷链管理、疫苗管理和其他后勤方面的支持列为优先重点，以促进新疫苗的引进和传送。

¹ 见 http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html。

SAGE 要求免疫、疫苗和生物制品司提交一份报告，说明监测网络在各国和各区域逐步得到加强的情况。

SAGE 同时要求，该报告应包括各区域关于人乳头瘤病毒(HPV)疫苗使用的咨询会议的结论。该报告将于 2008 年 11 月召开的 SAGE 会议上提交。

疫苗资格预审和国家级主管机关评估的最新进展

SAGE 收到了一份关于疫苗资格预审和国家级主管机关 (national regulatory authority, NRA) 的评估和加强工作的最新报告。

资格预审是 WHO 向联合国采购机构 (负责疫苗采购的联合国机构包括 UNICEF 和通过其周转资金机制采购疫苗的泛美卫生组织) 提供的一项服务。依据资格预审机制所提供的独立性建议，采购机构可以了解哪些疫苗已取得本国上市许可并满足国际上对质量、安全性和效力的要求，符合联合国的采购要求。资格预审的主要依据是疫苗生产厂商提交给 WHO 的信息。一旦某种产品通过资格预审，WHO 将确保其今后也符合规格要求，并对可能出现的质量或安全性问题展开调查。

资格预审在很大程度上依赖疫苗生产国具备良好职能的 NRA 所开展的监管工作。因此，WHO 已专门针对 NRAs 的职能制定了详细标准，并对 NRAs 的职能开展评估，评价其是否符合既定的标准。这种外部的审计机制经常能发现存在的缺点，然后通过制度性的开发计划、加强 NRAs 的能力予以解决。此项工作由 WHO 的“疫苗质量全球培训网络”(Global Training Network on Vaccine Quality) 提供支持。

SAGE 非常赞同疫苗资格预审和 NRA 能力加强工作，并强调要确保此项工作参照最高的专业标准继续开展。SAGE 注意到，可获得质量可靠的疫苗对于确保全球免疫接种取得成功来说至关重要，因为从目前来看，全球儿童中有 53% 接种的是通过资格预审的疫苗。为确保能持续获得通过资格预审的疫苗，一个重要因素是向联合国提供疫苗的厂商所在国家的 NRA 能保持良好的职能。印度是一个重要的疫苗供应国，最近有报道指出该国的 NRA 未能有效履行其监管职能，这引起了 SAGE 成员的严重关切。有鉴于此，除非印度 NRA 恢复其监管职能，否则，对于仅由印度 NRA 提供审核意见的疫苗一律不再接受资格预审申请。为此，SAGE 制定了一项政策^{2 3}，即，与能力较强的 NRA 建立合作伙伴关系，并已正式实施；加拿大 NRA 正向印度 NRA 提供支持。这一事件表明，需要动员最高层监管部门参与，才能确保合作成功，需要援助的接受方和提供方投入大量资源，还需要 WHO 密切参与监督过程并协助解决在恢复 NRA 职能过程中可能存在的障碍。

SAGE 强调，对新近通过资格预审的疫苗开展安全性和效力监测存在很多挑战。无论是何种疫苗，只有经过一段时间的大规模使用后，并经认真监测才能全面了解其安全性和效力。对于某些新近通过资格预审的疫苗来说，只有在联合国采购支持的国家才能得到大规模使用，而在这些国家开展监测工作尤其困难。因此，SAGE 支持 WHO 提出的关于创建哨点国家网络的计划。根据该计划，将在那些使用新近通过资格预审的疫苗的国家收集标准化的疫苗安全性资料。SAGE 建议 WHO 通过国际制药工业协会联合会 (International Federation of

² 见 No. 5, 2004, pp. 43-52。

³ 见 No. 2, 2005, pp. 11-18。

Pharmaceutical Manufacturers and Associations) 和发展中国家疫苗厂商网络 (Developing Countries Vaccine Manufacturers Network) 加强与疫苗厂商的合作。SAGE 同时指出, 这一新网络的开发也为加强发展中国家的药物警戒提供了机遇。目前正在加强乌普萨拉监测中心(Uppsala Monitoring Centre, UMC)监测疫苗安全性的能力, 这对于发展中国家也应该会大有裨益。

SAGE 注意到, 有些国家通过派遣监管专家的方式捐赠资源, 以支持 WHO 的资格预审和 NRA 的能力强化项目。SAGE 鼓励各国继续支持这些活动。最后, 鉴于发展中国家的 NRAs 通常缺乏足够的技术来评估疫苗和其他生物药品许可证申请书中有关产品质量的内容, SAGE 力促 WHO 开发适用的培训材料, 以便向发展中国家的 NRAs 提供技术支持。

各区域的重点、主要政策以及实施过程中出现的问题

以下系非洲区、东地中海区和东南亚区提交的报告。

非洲区

完成 3 剂次百白破疫苗(DTP3)和含麻疹疫苗的报告接种率和 WHO-UNICEF 估算的最佳接种率在过去数年间都有所提高: 15 个国家的 DTP3 报告接种率 $\geq 90\%$, 14 个国家报告称以地区为单位, DTP3 的接种率已 $\geq 80\%$ 。不过, 2007 年的初步资料显示非洲区总接种率有所下降。报告资料不全、应种人数的改动以及报告质量的改进都有可能造成某些国家的报告接种率降低, 而并非接种率真的出现了下降。不过, 部分国家由于免疫接种服务中断, 接种率的确有所下降。对于非洲区来说, 如何使免疫接种服务达及尚未达及的儿童是一项严峻的挑战。

虽然在降低麻疹死亡率方面已取得了令人瞩目的成功, 但在常规免疫接种方面仍存在缺陷, 并有可能危及这些成就, 在一些常规免疫接种率较低的区域(如, 尼日利亚北部和乌干达), 出现了疫情复燃。

对非洲区 9 个国家实施“达及每一个地区”(RED)策略的评估表明, 在所有实施该策略的地方, 通过外展服务提高了接种率。不过, 交通设施不足仍制约着外展服务的持续开展。

有几个国家已向 GAVI 提出申请(或有意向申请), 要求就肺炎球菌疫苗的引进提供支持。所有符合 GAVI 支持标准的国家已被批准引进乙肝疫苗或已开展乙肝疫苗接种, Hib 疫苗接种的引进工作也已取得一定进展。还有若干中等收入国家仍未引进 Hib 疫苗接种。

SAGE 认识到, 资料质量问题仍有待解决。此前, SAGE 曾提议开展应用性研究以确定免疫接种未能开展的原因。对于非洲区办事处来说, 这仍是当前的重点工作之一。目前, 非洲区办事处正在分析本区域的相关数据以确定通过固定接种点接种的儿童所占比例以及通过外展服务接种的儿童所占比例, 为未来免疫策略提供依据。

在常规免疫接种、常规服务的定期强化以及补充免疫活动(SIAs)时, 也提供一些其他的儿童健康干预措施。在讨论大规模免疫接种活动对常规免疫规划的影响时, SAGE 发现, 两者之间存在较强的互补性, 同时也应注意, 不能以牺牲其中一项来换取另一项的成功。SAGE 强调, “扩大免疫规划”(EPI)应是初级卫生保健的主要内容之一。

东地中海区

虽然本区域的常规免疫接种率较高,但在某些国家一直停留在较低水平(如,巴基斯坦),甚至出现下降(索马里、苏丹南部)。武装冲突、基础设施落后以及管理不善都是导致这一局面的因素。在巴基斯坦,脊髓灰质炎疫苗国家免疫接种日以及 SIA 对于常规免疫工作可能产生了负面影响。不过,如果协调好 EPI 和消灭脊髓灰质炎工作间的关系,这种负面影响应该是可以消除的。阿富汗、苏丹北部和也门都在这方面取得了良好进展。

东地中海区在降低麻疹死亡率和实现全球目标方面都取得了显著进展,但在消除麻疹的区域性目标方面有所滞后。有些国家缺乏相应的资源来开展“初始强化免疫活动”和后续突击接种活动,而这些活动对于实现和维持上述目标来说是必不可少的。有些已经开展过 SIA 国家仍出现了疫情暴发,令人不免要质疑这些活动的质量。为实现消除麻疹的区域性目标,这些问题都有待逐一解决。

本区域各会员国在常规免疫中引进乙肝疫苗和 Hib 疫苗的工作都取得了显著进展。本区域也已经建立了脑膜炎和轮状病毒性腹泻的哨点监测网络;部分哨点已对肺炎和脓毒症病例进行血培养。监测系统的资料既有助于做出决策,也可以评价新疫苗引进后产生的影响。不过,还存在不少问题。部分中等偏低收入国家(LMICs)在引进新疫苗方面面临一定困难。虽然有明确的证据表明本区域内轮状病毒性腹泻的疾病负担较高,但 SAGE 尚未就本区域各国是否有必要引进轮状病毒疫苗提供建议,这也是引进该疫苗的一个障碍。

部分国家缺乏功能良好的国家免疫咨询委员会,这是引入新疫苗的另一个障碍。东地中海区办事处已制定了审核现状的工作计划,并将邀请各国咨询委员会主席参加 2008 年度 EPI 主管会议。此外,也在分别筹备针对国家级和省级 EPI 管理团队的能力建设会议。

东地中海区办事处的报告称,各国有一种感觉:要求他们完成的任务远远超出了他们的能力。东地中海区办事处询问 SAGE:如能基于不同类别国家的不同需求和能力,有针对性地制定不同的目标,是否较为适宜? SAGE 认为,这种做法是无可非议的,但在做出此类决策的同时,应充分平衡能力和机遇,以及因未能及时利用机遇开展接种所耗费的人力成本。

东南亚区

本区域要实现 WHO-UNICEF“全球免疫远景和战略”(GIVS)所提出的各项关键目标(即,常规免疫接种率和降低麻疹死亡率)面临诸多挑战。东南亚区域办事处对此进行了综合分析。东南亚区最终很有可能无法实现这些目标。

全球 10 个未免疫儿童人数最多的国家中有 3 个在本区域,即,孟加拉国、印度和印度尼西亚。在这三个国家中,孟加拉国的免疫接种率较高,但未免疫儿童的人数较多,这主要与该国的出生人数较多有关。印度尼西亚正稳步前进,预期该国能实现 GIVS 目标。不过,印度免疫接种工作停滞不前,可能会导致整个区域无法实现 GIVS 目标,即便本区域的其他所有国家都已实现了本国的指标。

印度的免疫接种率较低的原因很多,主要包括:(i)各级基础设施和项目管理能力薄弱,在国家级,仅 2 名专业人员从事国家级免疫规划的管理工作;(ii)各邦与中央脱节—各邦(省一级)负责免疫规划的实施,但政策制订、疫苗采购和免疫筹资则由中央政府管理;(iii)由于应种人数不确定、报告不准确,搜集的数据质量差。WHO 和 UNICEF 正努力试图解决其中的部分问题。为此,

WHO/UNICEF 向免疫管理人员提供了技术支持，在运作效能低下的邦为常规免疫规划提供支持，并通过向新的常规免疫监测系统提供支持和利用出生登记系统资料（由“消灭脊髓灰质炎行动倡议”引进）来提高资料质量，藉以确定免疫接种的目标人群。不过，要确保印度的免疫接种工作真正取得进展，有几个因素仍是不可或缺的：动员高层参与；将政策转化为行动；印度政府作出关于加强规划管理的承诺，包括充足的人力资源培训和基础设施建设；在全球性合作伙伴之间进行更好的协调。

除印度外，本区域所有国家都已实施了降低麻疹死亡率的策略。由于印度未能实施此项策略，本区域可能无法实现将麻疹死亡率降低 90% 的目标，以致影响降低麻疹死亡率的全球目标的实现。

本区域所有国家均已引进了乙肝疫苗接种；不过，印度仅在部分地区引进。在 GAVI 项目的第 1 阶段，由于尚不清楚 Hib 的疾病负担，Hib 疫苗的接种率较低。随着 WHO 立场文件的修订，Hib 疫苗接种率有所提高；斯里兰卡已引进了 Hib 疫苗，另有 3 个国家已提出申请，要求 GAVI 支持其引进 Hib 疫苗接种。

SAGE 高度重视印度问题的严重性和复杂性，也了解该国内部不同地区之间存在较大差异。SAGE 力促 WHO 继续向印度提供支持，以改进该国的免疫接种工作。

其他免疫相关的咨询委员会的报告

消灭脊髓灰质炎咨询委员会

消灭脊髓灰质炎咨询委员会⁴最近得出结论认为，单价口服脊髓灰质炎疫苗可显著增强成功消灭脊灰的预期。在提交给 SAGE 的简报中，消灭脊髓灰质炎咨询委员会介绍了“消灭脊髓灰质炎行动倡议”的最新工作计划，包括为低收入国家制订价格适当的灭活脊髓灰质炎疫苗方案，以及推广适宜的灭活脊灰疫苗生产过程以降低在低收入热带国家处理脊灰野病毒时可能伴有的风险。近年来，随着脊灰病例在尼日利亚回升，以及在多个国家（安哥拉、乍得和刚果民主共和国）未能阻断脊灰的输入，非洲的消灭脊灰工作已敲响了警钟。2008 年 11 月召开的 SAGE 会议将对消灭脊灰及脊灰消灭后风险管理问题进行深入审议。

全球疫苗安全咨询委员会

2007 年 12 月，全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）第 17 次会议召开。⁵会议主要议题有：在免疫功能低下的人群中开展免疫接种的安全性；格林-巴利综合征和疫苗接种；轮状病毒疫苗和川崎病；B 群脑膜炎球菌疫苗的安全性；流行性乙型脑炎减毒活疫苗的安全性；乙肝疫苗接种和类风湿性关节炎；黄热病疫苗的安全性。针对黄热病疫苗的安全性，美洲区向 GACVS 提交了一份最新报告，介绍了近期召开的一次专家会议对接种黄热病疫苗后出现的聚集性嗜内脏型疾病病例调查的审核结果。

免疫和疫苗相关定量研究咨询委员会

免疫和疫苗相关定量研究咨询委员会（QUIVER）就该委员会的职权范围、

⁴ 见 No. 3, 2008, pp 25–36.

⁵ 见 No. 4, 2008, pp 37–44.

组织结构和开展的工作向 SAGE 提交了报告。2007 年 9 月 QUIVER 会议审核的 14 份申请书中，9 份被推荐获得资助，其涉及的课题包括百日咳的疾病负担、风疹模型研究、流感大流行模型研究和麻疹第二剂次接种的模型研究。

经过学术机构、世界银行、UNICEF、GAVI、PATH 和美国疾病预防控制中心等机构的代表广泛的技术性审议后，（疫苗）成本效益分析指南即将定稿。SAGE 对此很感兴趣。这份新的 WHO 指南与其他机构制订的现有指南基本一致，主要为正在开展经济学评估的学者提供指导。这些学者有的试图确定疫苗的成本效益，有的则可能希望将疫苗的相对效力同其他健康干预措施的效果进行比较。

来自 GAVI 的报告

此前，GAVI 主要是以专项的形式决定是否支持某些特定疫苗，但疫苗投资战略更希望能同时审核所有接近成功（near-term）的疫苗（即，那些即将获得上市许可证并可上市销售的疫苗），并能明确未来 5 年内由 GAVI 投资的新疫苗。GAVI 的目标列举如下：(i) 将疫苗对公共卫生的影响和成本效益最大化；(ii) 重点审核即将上市的疫苗和具有较大公共卫生影响的疫苗；(iii) 投资于 GAVI 具有相对优势的增值型活动；(iv) 从全球角度考虑，对有助于平衡各国利益的疫苗进行投入；(v) 对各国有望自己负担的疫苗进行一定时期的投入。以 WHO 疫苗分类项目的初步结果所确定的重点疾病作为出发点，通过召开由各会员国和利益相关方参与的咨询会议并考虑政策目标，GAVI 将确定 3 个主要的投资类别以安排资料和实现循证决策。预期该方案将提交给一个独立审查委员会供专家审议。在此基础上，GAVI 理事会将在 2008 年 6 月的会议上作出投资决策。这样可以为发展中国家在考虑采用何种新疫苗时提供了一种机制，可帮助疫苗生产厂商确定研发投资方向，也有助于 GAVI 更好地了解投资需求。此方法将作为制订远期筹资策略的试点。

“疫苗先期市场承诺”（AMC）机制是一项由捐赠者做出的财政性承诺，即由 GAVI 以预定价格对疫苗采购实施补贴，前提是这些疫苗经过开发后符合最低的规定标准，并且在符合 GAVI 资助标准的国家有相应需求。⁶ 随着 AMC 进程的加快和专为发展中国家开发的疫苗所发挥的良好影响，如何确保疫苗能及时足量供应，并通过协商达成可持续的、可承受的价格以增加疫苗的使用是目前面临的挑战。“目标产品概况”（target product profile, TPP）已被规定为一项标准，将据此确定 AMC 候选疫苗和制定监测和评估框架。为优化 AMC 的设计，GAVI 已组建了经济专家小组，并由该小组针对财务条款提出建议。该小组提出的一项关键建议是将 AMCs 纳入 GAVI 的筹资、采购和疫苗引进系统，并修订 AMC 的基本架构以确保其具备足够的能力来满足 GAVI 的需求。目前，正在由执行工作组进行修订，具体包括做出供应承诺、降低疫苗生产商因前置式（frontloading）价格而承受的风险、允许疫苗生产商更快地获得与他们有关的那部分 AMC、对于 2 部分的资金安排采取序列投标方式、以及确保针对长期价格所设定的相对较低又较固定的上限金额的可行性。实施计划将于 2008 年 5 月提交给 AMC 捐赠者委员会。

GAVI 理事会已批准 GAVI 在瑞士建立总部，并批准了新的 GAVI 总体架构及制订理事会章程。

⁶ 见 No. 1, 2008, pp 1-15.

肺炎球菌多糖疫苗

基于SAGE的肺炎球菌多糖疫苗（PPV23）工作组的工作而制订的PPV23立场文件最新草案已提交给SAGE。

SAGE承认，虽然迄今为止已针对PPV23开展了大量的研究（既包括随机试验也包括观察性研究）、系统性文献综述和荟萃分析，但与该疫苗的效力和有效性相关的证据依然十分复杂且并不一致。

更新后的立场文件应该能够为那些正在制订PPV23使用政策的国家提供足够的帮助。SAGE同时指出，该立场文件还应更具体地阐明PPV23在各类高危人群中如何使用，包括其可能用作结合疫苗的加强针次。

此外，虽然SAGE同意该立场文件应对一些国家使用PPV23的实践和建议表示谢意，但这种致谢不应视作SAGE支持将类似建议用于其他国家。应明确提出结论和建议，并有高质量的证据表明该疫苗可应用于不同人群和场所。

非洲投资案例：消除作为公共卫生问题的流行性脑脊髓膜炎

地处非洲脑膜炎地带的国家每年都要经历毁灭性的流行性脑脊髓膜炎（流脑）流行；超过90%的病例是由A群引起的。现有的防控策略主要依赖于病例管理和流脑多糖疫苗的应急性大规模接种。不过，由于多糖疫苗的效果一般，且日益难以获得，这些防控策略受到了很大的影响。

提交给SAGE的策略旨在消除A群流脑疫情，使之在非洲大陆不再成为一个公共卫生问题。为此，须采取以下4项措施：

1. 在横跨非洲脑膜炎地带的25个国家中引进已通过WHO资格预审的单价A群流脑多糖蛋白结合疫苗。一开始要在1-29岁的人群中开展大规模突击接种活动，之后疫苗将被纳入EPI以保护以后出生的新生儿，并且每4年对1-4岁儿童开展1次“初始强化免疫接种活动”。
2. 通过建立多糖疫苗（2价A/C和3价A/C/W135）和A群结合疫苗的储备，确保应对疫情的能力；
3. 加强监测和开展风险和影响评估，指导整个脑膜炎地带疫苗引进工作逐步展开，并评估单价A群结合疫苗的影响；
4. 在国家层面加强上述3项工作的能力建设。

投资总额预计为5.7亿美元，其中3.7亿美元将由GAVI负责提供。疫苗首先引入疾病负担最高的几个国家（2009年，布基纳法索；2010年，马里和尼日尔），随后再引入其他处于风险中的国家。

SAGE讨论了关于限制首批大规模疫苗接种目标人群的年龄范围的可能性（如，年龄上限设为18~20岁）。这样做可减少每个国家所需的疫苗量，同时又不至于显著改变疫苗所能产生的影响。其理由是：19岁以上人群流脑的估计发病率较低，且疫苗可能产生一些间接效应。反对意见如下：(i) 在19岁以上的人群中流脑的发生率虽然较低，但发病数仍然很多；(ii) 接种单价A群脑膜炎球菌结合疫苗后诱导的“群体免疫”能有多大的保护效力，迄今尚无定论；(iii) 目前许多国家的免疫政策都以1-29岁作为流脑大规模疫苗接种的目标人群，因此这一年龄段的人群都有接种流脑疫苗的心理预期。如果要对目标年龄段作出修改，还需要与各国开展政策性讨论。

SAGE建议，WHO和UNICEF应考虑采取一种策略，通过该策略，首先在受影响最为严重的年龄段开展接种；在此基础上，再在其他年龄段的人群开展第二轮疫苗接种活动。这一策略无论在后勤上还是在程序上都存在较大困难，并且也须与非洲国家进行协商，因为毕竟非洲国家在疫苗引进方面是主要决策者。

SAGE也讨论了以下问题：在大规模疫苗接种活动中，疫苗接种与其他卫生干预措施之间的关系；1~29岁年龄段的人群通常是疫苗接种率很高（90%）的目标人群；在项目开展期间维持病例管理所需药物和资源的必要性；在非洲脑膜炎地带，脓毒血症在流脑疾病中的负担有限；带菌率研究的设计；各国对筹资的贡献。

SAGE要求在该文件中增加其他内容，特别是：

- 在非洲脑膜炎地带1个以上国家的39岁以上人群的年龄别发病率；
- 疫苗的技术特征和相关资料表明该疫苗符合上市许可和WHO资格预审的要求；
- 估测产生效益的基础，尤其是群体免疫所保护的人数以及为达到群体免疫而所需的疫苗接种率；
- 在疫苗引进过程中应建立相应的机制来开展监督（资料和安全委员会）和病例监测，包括国家应开展的工作。

专家一致赞同应认真监测不良事件的发生以及免疫力（抗体持续时间和人群保护）的持续时间。SAGE也高度支持在非洲脑膜炎地带1个以上国家开展引进疫苗前后的带菌率研究，以了解带菌率和血清群的分布。SAGE也评价了接种一种破伤风结合疫苗后的潜在效益。该疫苗接种于既往已接种过其他含破伤风类毒素疫苗的育龄妇女，目的是加强这些妇女体内的破伤风抗体水平，从而提高其保护力，保护婴儿免于感染破伤风。

最后，SAGE建议，文件应进一步申明各国一直并将继续在制定和实施该战略方面扮演关键角色。

虽然SAGE没有足够的时间对该文件进行详细审阅，且单价A群结合疫苗尚未获得上市许可证和通过WHO的资格预审，但SAGE还是对此项投资方案进行了支持。SAGE建议，GAVI理事会应特别重视该方案，尤其是当前非洲脑膜炎地带亟需控制流脑，而此项投资方案又很可能产生良好效益。SAGE要求，在投资方案文件中应增加上市许可申请书的支持性资料。

WHO对疫苗可预防性疾病的分类

对于某些疾病来说，相应的疫苗已经上市但尚未被推荐广泛使用；对于另外一些疾病来说，相应的疫苗将于近期（2012年）上市。⁶ WHO提出的“疫苗可预防性疾病分类方案”的目标便是对这些疾病加以分类。该方案的目的是帮助指导各国和合作伙伴确定应优先考虑哪些疫苗可预防性疾病，并帮助指导全球性筹资机构（如GAVI）确定需要支持的疫苗。

此分类方案采取了“理性共识”法，即采用结构化技术，向能代表全球免疫界和疾病专家的一些个人征求意见。该方法以层级分析法为基础，而层级分析法作为一种决策方法，可以帮助人们在同时需要从定性和定量两方面考虑问题时，确定优先事项并做出决策。

疫苗可预防性疾病分类的初步结果已于2007年11月提交给SAGE会议，并提交给同月召开的GAVI理事会会议。这些结果成为GAVI确定其疫苗投资策略的出发点。为验证和完成WHO的这项评定工作，SAGE已要求所有参与方应有机会审核其与疾病分类结果评定不一致的内容，并进行修订（如果他们愿意的话）；要求另外邀请专家参与III期评定（根据指标对疾病进行评定），进行外部验证；要求II期评定（各项指标的相对权重和排序）应在区域一级开展，以便更好地了解不同区域之间可能存在的在确定各项指标权重方面的差异。

SAGE已经收到了全球和2个区域（非洲区和欧洲区）对各项指标权重再评定的结果。结果显示，在全球层面，指标的排序和相对权重与既往的研究结果相似。同样地，在区域一级，各项指标权重评定的初步结果也十分相似（差异很小），但是因为需要招募更多的人员参与这一评定过程，该项工作目前仍在进行之中。

SAGE成员表示，他们高度赞赏这种有效地将人们进行决策的主观依据变得更加透明的做法。但也有一些成员对于所采用的指标能否完全代表全球的所有重要变量心存疑虑。SAGE成员建议，WHO和GAVI应通力协作，使WHO的疾病分类工作和GAVI的疫苗投资策略互相补充，最理想的是两者结果一致。SAGE建议该项工作要及时完成。为了尽快完成III期评定，WHO秘书处正在探讨一些方案，其中包括将2个专题小组（1个由临床专家组成，另1个由具备社会科学和经济学背景的人员组成）召集在一起，对根据指标进行的疾病分类评定的结果进行补充评定。最终的疾病优先顺序将先经同行评议，然后提交给SAGE成员审核和批准。

免疫筹资

SAGE审核了由WHO提供的关于变化中的免疫筹资环境的最新报告。中期内将有越来越多的疫苗上市，届时需要加大工作力度将新疫苗引入国家免疫接种系统。近期开展了一项针对低收入国家免疫接种综合性多年计划的全球性分析，其结果已提交给SAGE。在这些低收入国家中，一方面，免疫筹资工作总体上呈现积极倾向；另一方面，要全面完成Hib疫苗引进工作仍面临诸多挑战。在各国将GIVS变为本国的实施过程时，综合性多年计划已证明是很有价值的。

较低收入国家得益于从诸如GAVI基金这样的渠道获得资金和技术方面的援助，而中等偏低收入国家（LMICs）为保持得到同等水平的新技术，正开始在资金和技术方面应对越来越大的挑战。由于LMICs获得国际支持的途径非常有限，他们在利用新疫苗和联合疫苗保护本国民众免于罹患疫苗可预防性疾病方面反而落后于最贫穷的国家。在3个区域（美洲区、东地中海区和欧洲区）都有一些这样的例子。

因此，需要SAGE出台相应的指导意见，阐明在处理这种新出现的对LMICs的不公平性问题方面，WHO应发挥什么样的作用。SAGE认识到，不处理LMICs面临的这些问题，将会涉及公共卫生风险和公平性，特别是因为GIVS与所有国家都有关。SAGE成员同时认识到，如果LMICs面临的这种挑战不能得到解决，实现“千年发展目标”和GIVS目标就无从谈起。此外，SAGE认为LMICs在降低疫苗价格方面具有很大的市场潜力。

针对LMICs所面临的问题，相关讨论主要集中于私营机构的角色和GAVI支持的标准、分级定价、集中采购、提升政治意识、围绕免疫接种的效益加强宣传、创新的筹资机制（如，合作筹资和用户付费）、泛美卫生组织运作周转基金的宝贵经验、中等收入市场的购买力及其对疫苗价格的潜在影响、为 LMICs采购疫苗中UNICEF的作用以及支持相关国家动员更多本国内部资源的必要性。

SAGE成员一致同意，需要更密切地关注LMICs所面临的问题。SAGE鼓励WHO开展更进一步的现状分析，与各有关国家和合作伙伴加强磋商，采取更切实可行的措施解决这些问题。在支持当前由WHO发起的全球和区域层面的活动，以及与各国和合作伙伴实施一致的策略方面，资源动员是至关重要的。

免疫接种程序

提交给SAGE的一份新报告描述了WHO当前关于疫苗接种（接种程序）建议一览表草案的制定过程，并介绍了在国家层面制定接种程序时所面临的实际问题。

制定和分发现有建议一览表的目的是使WHO的建议易于获取，同时预期：

(i) 提供富于弹性的框架，帮助政策制定者制定和调整本国的免疫接种程序；
(ii) 就是否有必要扩展疫苗范围和扩大年龄组进行沟通，并以此为基础讨论与其他健康干预措施整合的问题；(iii) 协助SAGE在全球范围内审核现有的WHO建议，以进一步推动免疫接种程序的优化。此项工作必须列入WHO为制定优化免疫接种程序所做的更广范围的工作内容，包括疫苗接种年龄的分析以及关于结合疫苗使用的研究。

鉴于目前没有更新的综合性接种程序，各国不得不依赖于不完整的EPI接种程序和单个疫苗的接种建议。为尽可能缩小这一鸿沟，以及应SAGE和WHO区域办事处的请求，WHO已制定了2张表（1张用于儿童，另1张用于青少年、成人和老人），总结了WHO立场文件中所陈述的建议。这两张表并不包括有关暴露后预防、暴发应急接种、旅行、非疫苗预防性治疗或SIAs的建议。这两张表使免疫工作管理者有足够的灵活性，根据流行病学、免疫规划和免疫学状况（如HIV患病率）以及资源的可获得性和本国公共卫生优先顺序，制定本国的免疫接种程序。

SAGE对这两张表的制定表示欢迎，因其有利于使错综复杂的一整套建议变得相对明晰。SAGE着重指出，这两张表非常有助于标示不同国家之间存在的差异以及提示哪些建议尚未遵循。许多国家正以适当的方式提供新的疫苗抗原，但提供足量剂次或加强剂次传统疫苗的服务却仍然滞后，很少考虑年龄较大的人群。这两张表可以作为驱动力和参考工具，帮助审视和改进疫苗接种程序。

需要强调指出的是，这并非新的WHO接种程序，而是对现有建议的一个总结，可供免疫规划管理者使用；这只是全方位进程的一个组成部分，藉此SAGE将就新的、经优化的接种程序提出咨询意见。这两张表的分发对象是各国免疫规划的管理者和关键的政策制定者、国家免疫接种咨询委员会主席以及合作伙伴（包括产业界）。这两张表不宜直接分发放至免疫接种现场，以免引起不必要的混淆。

这两张一览表应尽早定稿，然后提交区域技术咨询小组和免疫规划管理者会议进行讨论；它们应在SAGE的公共网站公开发布，申明制定意图，注意用词的一致性，并允许各区域办事处根据本区域的具体情况进行修订。此项工作应被视作一个连续的过程；这些表也应被视为动态文件，将会随着WHO立场文件的定期修订而做出相应的变动。SAGE建议，除免疫接种之外的其他干预措施不宜纳入这些表中；不过，有关与疫苗接种同时开展的特定信息可列入表中。就后者而言，很显然目前相关信息还很匮乏，因此应鼓励加强这方面的研究。

SAGE建议，WHO应开发其他材料，以协助各国改进本国的免疫接种程序。首先，应有配套文件，指导各国改进本国实施上述建议的能力，并针对具体问题和实际考虑如何改进各国免疫接种程序（如，开展定期培训的需求）。其次，WHO还应制定一份文件，针对在较大年龄组人群（包括成人）中开展疫苗接种计划所面临的问题提出解决方案。第三，应开发相应的工具（如，电子版材料，培训用材料），帮助卫生工作者避免错过给儿童接种疫苗的机会（这些儿童的免疫接种已经延误或免疫接种程序已经中断）。

SAGE鼓励WHO继续开展此类工作，以支持各国组建和加强本国的咨询委员会，并更新和优化免疫接种程序。

WHO开展的与流感相关的活动

SAGE获得的最新信息包括：(i) WHO流感大流行预案指南；(ii) 关于大流行性流感预案的政府间会议，该会议主要着眼于共享流感病毒、疫苗获取和其他与H5N1病毒相关的利益；(iii) 加强国家免疫接种以预防流感大流行的研讨会以及在东南亚区使用季节性流感疫苗的情况；(iv) 建立WHO H5N1流感疫苗贮备；(v) 旨在提高大流行性流感疫苗供应量的全球行动计划所取得的进展。

SAGE获悉，WHO正努力在6个发展中国家建立流感疫苗生产基地。得益于WHO的努力，其中有3个国家已经开始大量生产季节性流感疫苗。SAGE同时获悉，WHO目前正在荷兰筹建技术转让中心。WHO鼓励疫苗生产厂商在出现流感大流行时可考虑将生产灭活流感疫苗转型为生产减毒活疫苗，这样可显著增加疫苗产量。WHO仍在努力推动季节性流感疫苗的使用，藉以增加疫苗生产能力。各类研讨会（如，2008年3月由东南亚区办事处会同各会员国免疫接种咨询委员会举办的研讨会，会议期间审议了季节性流感疫苗的使用和大流行预案）帮助咨询委员会全面了解流感疫苗的使用信息，强化了咨询委员会的功能，并加强了他们针对疫苗的使用提供明晰政策的能力。

目前，H5N1流感疫苗在高危人群中的使用以及即将过期的库存H5N1流感疫苗的处理都是亟待解决的问题。SAGE同意在下次会议针对这些问题审核相关信息并提出意见。

(Weekly Epidemiological Record. No.22, 2008, pp.193-208)