

*Научно-практическая конференция в рамках Европейской недели иммунизации «Региональный календарь профилактических прививок как инструмент обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия», 30 апреля 2019, Пермь*



# Преимущества комбинированных вакцин – новые возможности профилактики

**д.м.н., Семериков Вадислав Васильевич, Пермская краевая клиническая инфекционная больница**



Выступление осуществляется при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации. Выступление специалиста здравоохранения не было и не будет спонсировано GSK

RU/INFH/0005/19 Дата одобрения 25.04.2019

Photo\_Vaccines\_BoyGettingVaccinated\_042226

# Идеология современной вакцинопрофилактики (ВОЗ)



- 65 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в мае 2012 года официально объявила новое десятилетие – десятилетием вакцин
- Вакцинопрофилактика в XXI веке будет ориентирована на постепенное расширение числа контролируемых инфекций
- Создание комбинированных вакцин



# Графики вакцинации детей становятся все более плотными<sup>1-4</sup>



В настоящее время ВОЗ рекомендует вакцинацию детей грудного возраста для профилактики ряда заболеваний<sup>1</sup>

- Дети могут получать до 29 инъекций во время первичной вакцинации и ревакцинации при использовании моновалентных вакцин<sup>1</sup>
  - При использовании комбинаций КДС(коклюш-дифтерия-столбняк) требуется до 21 инъекции
- Упрощение графиков вакцинации может быть полезным в успешном осуществлении программ вакцинации
- **Вакцины «6-в-1»** могут уменьшить число инъекций до **20**

## Пример графика вакцинации детей на основании рекомендаций ВОЗ<sup>1</sup>

Антиген	Возраст при проведении вакцинации, месяцы							
	Первичная						Ревакцинация	
	2		4		6		12	
Дифтерийный								
Столбнячный								
Коклюшный								
Вируса гепатита В								
Полиовирус								
Хиб								
Пневмококковый								
Коревой								
Краснушный								

**ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ, ЧТО ОБЫЧНО ПРИМЕНЯЮТ КОМБИНИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДИФТЕРИИ, СТОЛБНЯКА И КОКЛЮША, А НЕ МОНОВАЛЕНТНЫЕ ВАКЦИНЫ**  
<sup>a</sup>Ревакцинирующая доза может быть введена детям в возрасте 12–18 месяцев, хотя рекомендации ВОЗ по этому вопросу пока отсутствуют; <sup>b</sup>Следует вводить с вакциной с коревым компонентом

1. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for routine immunization – summary tables. 15 November 2012. [http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en/index.html](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html). Accessed 22 April 2013  
 2. Mullany L. Considerations for implementing a new combination vaccine into managed care. *Am J Manag Care* 2003;9(1 Suppl):S23–S29  
 3. Meyerhoff AS, Weniger BG, Jacobs RJ. Economic value to parents of reducing the pain and emotional distress of childhood vaccine injections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(11 Suppl):S57–S62  
 4. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, et al. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):507–512

# Проблема своевременной вакцинации при увеличении числа инъекций у детей



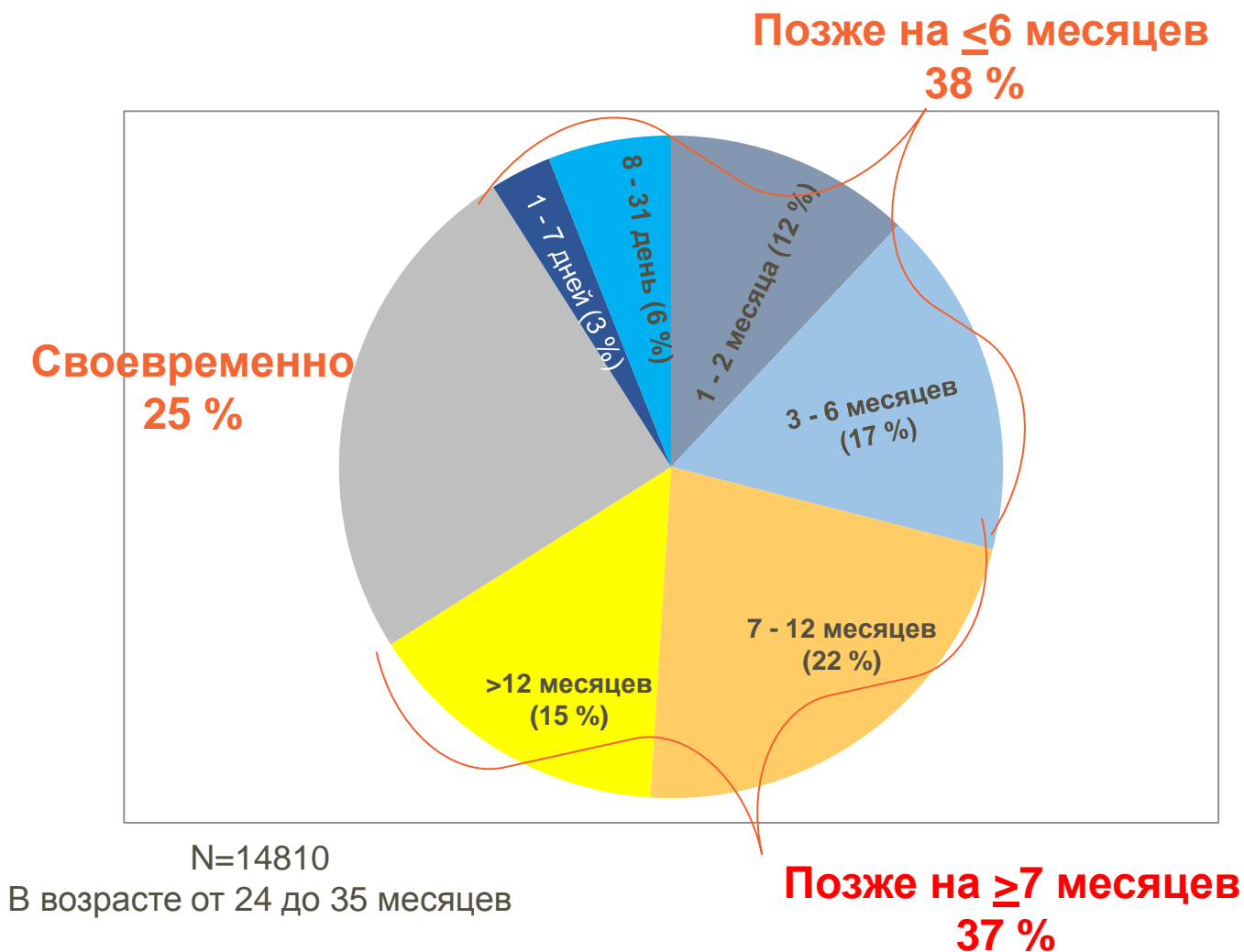
**Многочисленные инъекции во время каждого посещения врача ухудшают комплаентность<sup>1</sup> и увеличивают вероятность несоблюдения графика вакцинации<sup>1-2</sup>**

**Отсроченная или недостаточная вакцинация приводит к восприимчивости к заболеваниям и отрицательно сказывается на эффективности Национальной Программы Иммунизации<sup>3-6</sup>**

**США, опрос 1992-3 гг.: 92% родителей считают приемлемыми 2 инъекции/визит, 58% считают приемлемыми 3 инъекции, 42% считают приемлемыми 4 инъекции<sup>1</sup>**

**Применение вакцины Инфанрикс Гекса, может значительно сократить число инъекций в первые 2 года, что не только уменьшит травматизацию, но и откроет перспективы введения в Календарь дополнительных инъекционных вакцин<sup>7</sup>**

# Данные о соблюдении графика вакцинации и своевременности проведения вакцинации детей ( данные Национального анализа иммунизации США за 2003 г.)



---

## **Наша мечта –**

**Создание одной вакцины против всех существующих инфекций, вводимой через рот в первый день жизни, оставляющей пожизненный иммунитет и не дающей поствакцинальных осложнений.**

---

# История создания и применения комбинированных вакцин (1)



- 
- Франция, 1931 г. – первая комбинированная убитая вакцина против дифтерии, брюшного тифа и паратифа.
  - 1936 г. в вакцину введен столбнячный анатоксин.
  - 1937 г. в Красной армии стали применять убитую вакцину против брюшного тифа, паратифа А и В и столбняка. Для профилактики кишечных инфекций применяли пентавакцину - брюшной тиф, паратиф А и В, дизентерия Флекснера и Зонне.
  - Недостатком первых комбинированных вакцин была высокая реактогенность.
  - 1941 г. начато производство ассоциированной вакцины НИИСИ (разработана НИИ Советской армии) - брюшной тиф, паратиф А и В, дизентерия Флекснера и Зонне, столбнячный анатоксин; использован адъювант – гидроокись алюминия. Была эффективна при однократном применении. В 1963 г. исключен дизентерийный антиген из-за недостаточной активности, рекомендовано повторное введение.
-

# История создания и применения комбинированных вакцин (2)

---



- В 50-60-х годах для нужд армии созданы ассоциированные вакцины из анатоксинов: ботулинический трианатоксин, пентаанатоксин и др.
- С 40-х гг. одновременно во многих странах началась разработка препаратов, состоящих из различных комбинаций дифтерийного, столбчатого анатоксинов и коклюшных микробов.
- В Советском Союзе АКДС-вакцина применяется с 1960 г.
- Сейчас в мире создано более 20 комбинированных вакцин и столько же разрабатывается.



# Роспотребнадзор: Необходимо отдавать предпочтение комбинированным препаратам

---



## Постановление 7 апреля 2009 г. N 19 «О совершенствовании мероприятий по реализации Национального календаря профилактических прививок и дополнительной иммунизации населения РФ»:

- Применение 5-6 компонентных вакцин позволяет уменьшить число инъекций, прежде всего для детей первых двух лет жизни, расходы на администрирование, хранение и оборот МИБП, повысив при этом охват прививками
- Расширение Национального календаря возможно только при использовании комбинированных вакцин, которые широко применяются в зарубежных странах

# Актуальные проблемы вакцинопрофилактики, осуществляемой в рамках национального календаря профилактических прививок в РФ

---



## (Решение Коллегии Роспотребнадзор от 28.09.2012)

- Определена необходимость **отдавать предпочтение** вакцинам, не содержащим консерванты, а также **комбинированным препаратам** при организации и проведении прививок населению. (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 07.04.2009 № 19 «О совершенствовании мероприятий по реализации национального календаря профилактических прививок и дополнительной иммунизации населения в РФ»)
  - Необходимо учесть, что внедрение новых вакцин, расширение Национального календаря возможно только при **использовании комбинированных вакцин**, которые широко применяются в рамках календарей зарубежных стран. Применение их **позволяет уменьшить число инъекций**, прежде всего для детей первых двух лет жизни, **расходы на администрирование, хранение и оборот** МИБП, **повысив при этом охват прививками населения.**
-

# Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок

---



*(выдержка из Приказа МЗ РФ №125н от 21.03.2014 с изм. 2017 г.)*

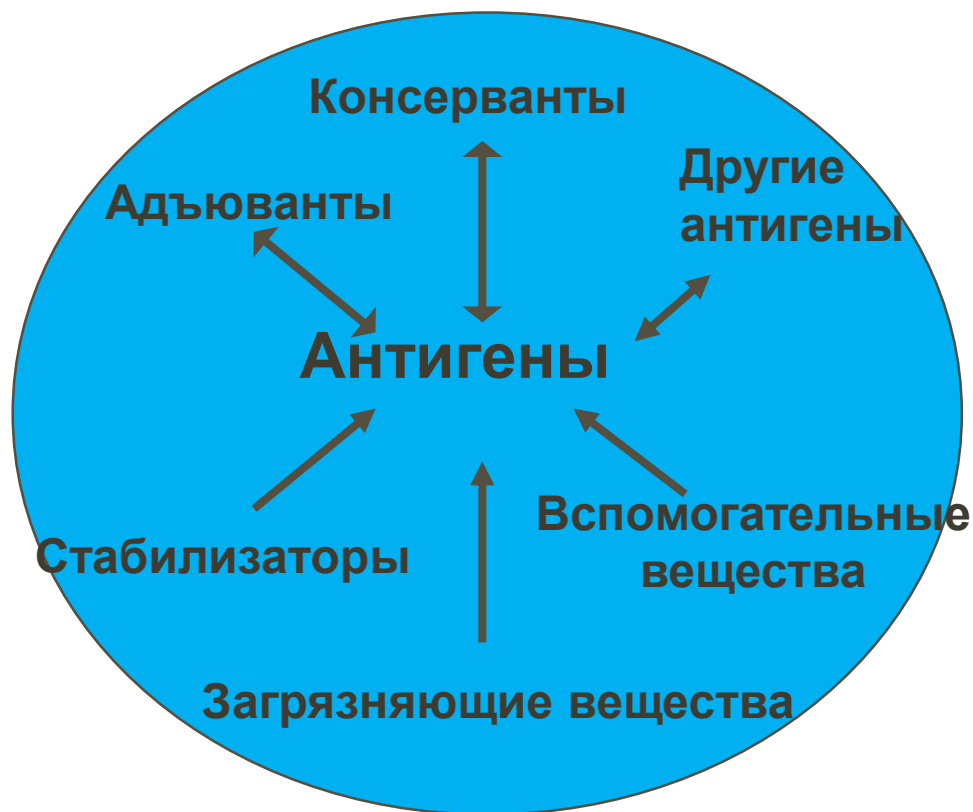
- Вакцинация и ревакцинация в рамках национального календаря проводятся препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, зарегистрированными в соответствии с законодательством РФ, согласно инструкциям по их применению.
  - В случаях, предусмотренных национальным календарем профилактических прививок, допускается проведение вакцинации и ревакцинации препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин.
  - При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным Национальным календарем схемам и в соответствии с инструкциями по применению препаратов.
  - Допускается введение вакцин, применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.
-

# Использование комбинированных вакцин



За	Против
↓ число инъекций, сбалансированность антигенов, уменьшение количества дополнительных веществ	Высокая стоимость
↑ привитости	Какой-то из компонентов мб не нужен
↓ стоимости доставки, хранения, применения отдельных вакцин	Антигенная нагрузка Снижение иммуногенности
↓ дополнительных визитов к врачу	Число побочных эффектов - безопасность?

# Потенциальные барьеры на пути конструирования комбинированных вакцин



## Возможные отрицательные последствия

- Снижение иммуногенности
- Повышение реактогенности
- Укорочение срока годности
- Сложность производства

- лицензируется каждый компонент, из которого производят комбинированную вакцину
- компоненты подбирают так, чтобы не снижать безопасность друг друга
- проводится многоступенчатый контроль в сравнении с монокомпонентами
- безопасность оценивается в эксперименте *in vitro*, *in vivo*, в клинических испытаниях
- при изменении производства 1 составляющей – вновь оценивается безопасность и эффективность



## Комбинированные вакцины не ослабляют иммунную систему



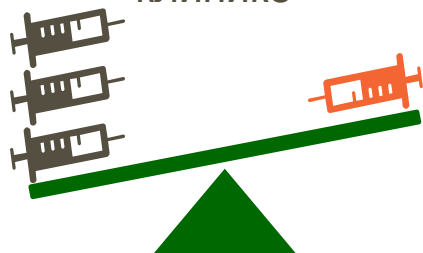
- Протективный иммунитет у новорожденных развивается в течение нескольких дней <sup>1</sup>
- Иммунная система ребенка может замещать 2 миллиарда CD4<sup>+</sup> Т-клеток за сутки
- Теоретически, иммунная система способна отвечать одновременно на 10 000 вакцинных антигенов \*<sup>2</sup>
- Не отмечалось повышения риска последующего инфицирования у вакцинированных детей по сравнению с невакцинированными <sup>3,4</sup>
- Использование комбинированных вакцин снижает антигенную нагрузку

\* Данное значение получено путем деления  $10^7$  В-клеток/мл на  $10^3$  эпитопов в вакцине.

# Комбинированные вакцины обеспечивают ряд преимуществ в сравнении с моновалентными вакцинами



**Меньшее число инъекций** на визит в клинику<sup>1</sup>



**Меньше потеря времени** для родителей и повышение эффективности для специалистов здравоохранения<sup>1</sup>



**Минимизирует стресс и боль,** связанные с инъекциями, для ребенка и родителя<sup>1</sup>



Улучшение приверженности, что приводит к улучшению **своевременности**<sup>2</sup> вакцинирования и более высоким уровням **охвата**<sup>3</sup>



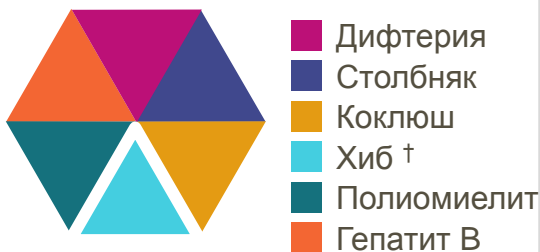


- 
- **Основа детской вакцинации первого /второго года жизни — прививки против коклюша, дифтерии и столбняка.**
  - **Преодоление противоречия между необходимостью наращивать число инфекций и возрастом инъекционной нагрузки на ребенка возможно при использовании комбинированных вакцин\***
  - **Перспектива:** Использование комбинированных вакцин, которые, хотя и стоят дороже существующих, позволяют расширить Календарь без увеличения числа инъекций

# Что представляет собой вакцина Инфанрикс Гекса?



Инфанрикс Гекса представляет собой комбинированную вакцину, действие которой направлено на профилактику **шести заболеваний\*** у детей грудного и дошкольного возраста<sup>1</sup>



Помогает **защитить**  
от шести  
потенциально  
**серьезных**  
заболеваний

**2+1**



**3+1**



Вводят согласно графику первичной вакцинации или ревакцинации по схеме **3+1** или **2+1** доношенным детям и по схеме **3+1** недоношенным новорожденным, родившимся на сроке  $\geq 24$  недель беременности<sup>1</sup>



Можно использовать, начиная с возраста **6 недель**. Вакцина не применяется у детей старше 36 месяцев<sup>1</sup>.

\*Содержит действующие вещества, полученные из бактерий дифтерии, столбняка, коклюша и Hib, вируса гепатита В и инактивированных полиовирусов 1, 2 и 3

†Хиб представлена в виде отдельного порошка и требует восстановления в суспензии АаКДС+ВГВ+ИПВ до применения Хиб, *Haemophilus influenzae* типа b

# Заболеваемость актуальными инфекциями остается значимой



## Дифтерия

- >95% случаев дифтерии возникает в развивающихся странах<sup>1,2</sup>
- В 2018 году в странах Латинской Америки зафиксирован подъем заболеваемости дифтерией<sup>3</sup>
- В 2018 году в РФ зарегистрировано 3 случая дифтерии<sup>4</sup>

## Коклюш

- Коклюш - одна из 10 ведущих причин детской смертности<sup>5</sup>
- В 2018 году в РФ наблюдался рост числа случаев заболеваемости коклюшем почти в 2 раза, зарегистрировано более 10000 случаев<sup>4</sup>

## Полиомиелит

- Остается эндемичным в трех странах - Афганистане, Нигерии и Пакистане<sup>6</sup>
- В 2018 году в РФ случаи ВАПП не зарегистрированы<sup>4</sup>

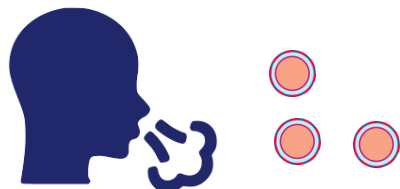
ВАПП – вакцин-ассоциированный паралитический полиомиелит

РФ – Российская Федерация

# Haemophilus influenzae типа b (Хиб) является причиной инвазивных заболеваний, которые чаще встречаются у детей младшего возраста<sup>1</sup>



Передается в основном **воздушно-капельным путем** от инфицированного человека<sup>1</sup>



Более 90 % случаев возникают у детей в возрасте **<5 лет**;<sup>2</sup> дети в возрасте **<18 месяцев** входят в группу особенно высокого риска<sup>1</sup>



Несмотря на проведение вакцинации в 136 странах, в **2008** году Хиб послужила причиной:<sup>2</sup>



**203 000 случаев смерти** у детей в возрасте <5 лет

## В 2017 году в РФ:

- ✓ Зарегистрировано 126 случаев Хиб-менингитов<sup>3</sup>
- ✓ Общая летальность 11%, у детей до 5 лет - 13%<sup>3</sup>
- ✓ По сравнению с 2016 г. отмечено снижение заболеваемости на 32,2%<sup>4</sup>

\* Было выявлено шесть антигенно и биохимически различных серотипов инкапсулированной *Haemophilus influenzae* (a, b, c, d, e, f) на основании полисахаридной капсулы<sup>2</sup>

Хиб - *Haemophilus influenzae* типа b; ПРФ - полирибозилрибитолфосфат

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chapter 8. In: *The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, Hamborsky J et al (Eds). 13<sup>th</sup> edn. Washington, DC: Public Health Foundation, 2015. pp. 119–134; 2. World Health Organization (WHO). *Wkly Epidemiol Rec* 2013;39:413–428; 3. Letter of Rosпотребнадзор from 06 June 2018 ; 4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического Благополучия населения Российской Федерации 2017 году»

[http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd\\_2017\\_seb.pdf](http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf) доступно на 06.02.2019

## Показания

Первичная вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам вакцины или к любому из компонентов вакцины, а также к неомицину и полимиксину.

Повышенная чувствительность после предыдущего введения дифтерийной, столбнячной, коклюшной вакцин, вакцин против гепатита В, полиомиелита или инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b.

Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предшествующего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. В этом случае введение вакцины против коклюша следует отменить, и продолжать вакцинацию только дифтерийно-столбнячной вакциной, а также вакцинами против гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2–4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. Прививки проводятся сразу после нормализации температуры

# Схемы вакцинации Инфанрикс Гекса



«Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации курс первичной вакцинации состоит из трех доз вакцины, вводимых в 3, 4,5 и 6 месяцев. Тем не менее, по рекомендации врача могут также применяться схемы трехдозовой и двухдозовой первичной вакцинации »



## Схемы вакцинации

### Доношенные дети

3+1



2+1



### Недоношенные дети (не менее 24 недель гестации)

3+1

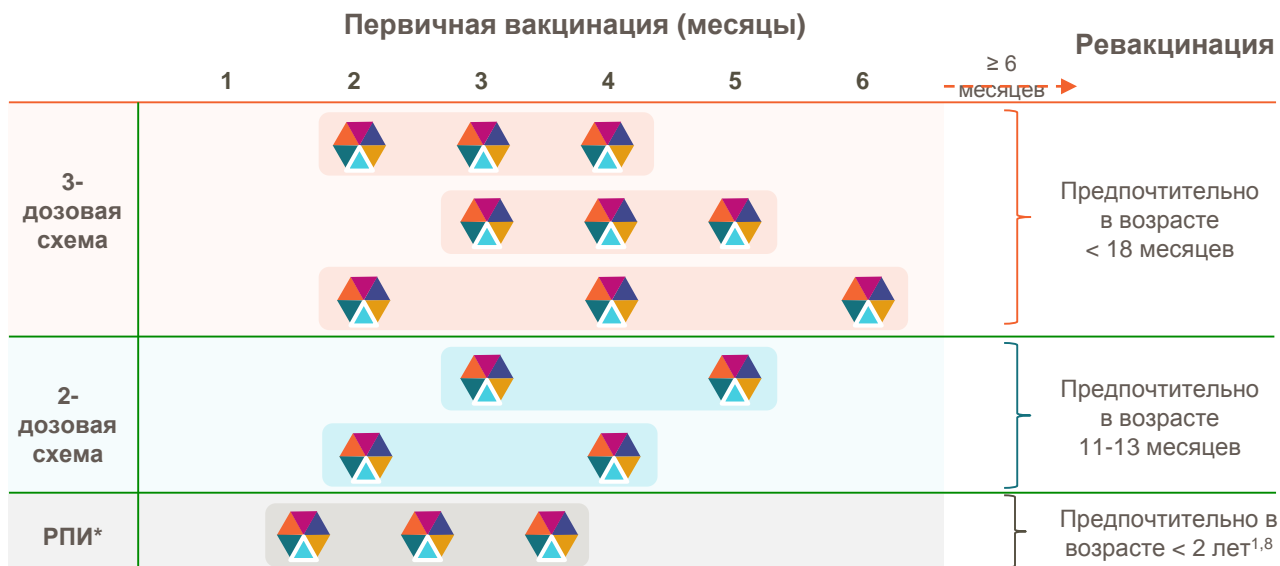


Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл

# Инфанрикс гекса может быть использована в ряде стандартных схем вакцинации<sup>1</sup>



Инфанрикс гекса являлась высокоиммуногенной и хорошо переносимой вакциной при оценке в разных схемах вакцинации<sup>2-7</sup>



\*Должна быть введена доза вакцины для профилактики ВГВ при рождении; рекомендуемая схема вакцинации в 6, 10, 14 недель РПИ, Расширенная программа иммунизации; ВГВ, вакцина для профилактики гепатита В

# Инфанрикс Гекса была широко изучена в клинических исследованиях и в реальной практике



Клинические исследования



> 100 спонсированных GSK интервенционных исследований<sup>1,2</sup>



> 41 000 детей грудного возраста получили первичную вакцинацию<sup>3</sup>



> 21 000 детей младшего возраста были ревакцинированы<sup>3</sup>

Реальная практика



> 17 лет использования в клинической практике<sup>4-6</sup>



Зарегистрирована в > 100 стран<sup>7</sup>



> 167 миллионов доз распространено в мире<sup>8\*</sup>

\*На сентябрь 2018 г.

1. EU Clinical Trials Register search. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Infanrix+hexa+AND+GlaxoSmithKline+Biologicals> доступно на 06.02.2019; 2. ClinicalTrials.gov search. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Infanrix+hexa&lead=GlaxoSmithKline> доступно на 06.02.2019; 3. GSK. Data on file, 2016N287488\_00; 4. Zepp F et al. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:663–678; 5. Lyseng-Williamson KA et al. *Paediatr Drugs* 2012;14:337–343; 6. Schmitt HJ et al. *J Pediatr* 2000;137:304–312; 7. GSK. Data on file, 2015N267014\_00; 8. GSK. Data on file, 2017N344344\_00 – Doses sold DTP vaccines from launch until Sept 2018





# Высокие уровни серопротекции/серопозитивности для всех антигенов после первичной вакцинации и ревакцинации по схеме 2+1



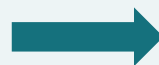
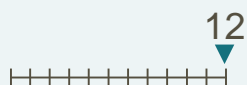
Схема  
(месяцы)

Процент детей с серопротективными/  
серопозитивными уровнями антител (диапазон)\*

N = **223**  
1 исследование<sup>1</sup>



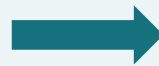
N = **196**  
1 исследование<sup>2</sup>



N = **530**  
4 исследования<sup>2</sup>



N = **532**  
3 исследования<sup>2</sup>



Объединенные данные из исследований GSK отражают локально применяемую схему

\*Пороги серопротекции: к дифтерии,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; к столбняку,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; к HBs,  $\geq 10$  мМЕ/мл; к полиомиелиту,  $\geq 1/8$  разведение; к PRP,  $\geq 0,15$  мкг/мл; Пороги серопозитивности: коклюшные антигены КА, ФГА, ПРН  $\geq 5$  ЕД ИФА/мл;

<sup>†</sup>После ревакцинации у 94,4 % лиц со схемой 2-4-12 месяцев и 97,0 % лиц со схемой 3-5-11 месяцев уровень анти-PRP составлял  $\geq 1$  мкг/мл, что указывает на долгосрочную защиту

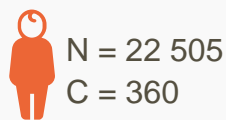
ЕД ИФА, единицы иммуноферментного анализа; ФГА, филаментозный гемагглютинин; HBs, поверхностный антиген гепатита В; МЕ, международные единицы; ПРН, пертактин; PRP, полирибозилрибитолфосфат; КА, коклюшный анатоксин

# Подтвержденная эффективность\* в отношении коклюша после 3-дозовой первичной вакцинации *Инфанрикс*



## Исследование домашних контактов в Германии<sup>1</sup>

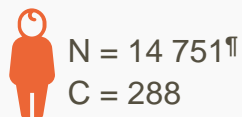
Введение доз в месяцы:



**88,7 %**  
эффективность  
вакцины<sup>†</sup>

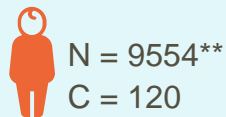
## Рандомизированное двойное слепое исследование в Италии<sup>2†</sup>

Введение доз в месяцы:



**83,9 %**  
эффективность  
вакцины<sup>†</sup>

5-годичное наблюдение без слепого режима в  
возрасте 3–6 лет<sup>3‡</sup>



**86,0 %**  
эффективность  
вакцины<sup>§</sup>



\*Лаборатория подтвердила инфекцию *Bordetella pertussis*, без ПЦР, спастический кашель  $\geq 21$  дня; <sup>†</sup>Через 1 месяц после дозы 3; <sup>‡</sup>В течение постоянного наблюдения продолжительностью 30 месяцев в подгруппе детей; <sup>§</sup>В течение периода до 60 месяцев после последней первичной дозы; Количество групп вакцинированных лиц, значимое для расчета эффективности: <sup>††</sup>n = 4481, c = 37; <sup>\*\*</sup>n = 4217, c = 33; C, количество случаев коклюша, рассмотренное для оценки по определению ВОЗ; \* N, количество участников; ПЦР, полимеразная цепная реакция; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения

# Документированная устойчивость иммунитета к различным антигенам вакцины\* в течение периода до 7 лет для схемы 3+1<sup>1-3</sup>



4–6 лет (n = 203)<sup>1</sup>

3, 4, 5 или 2, 3, 4 месяца + 12–23 месяцев



7–9 лет (n = 200)<sup>1</sup>

3, 4, 5 месяцев + 12–24 месяца

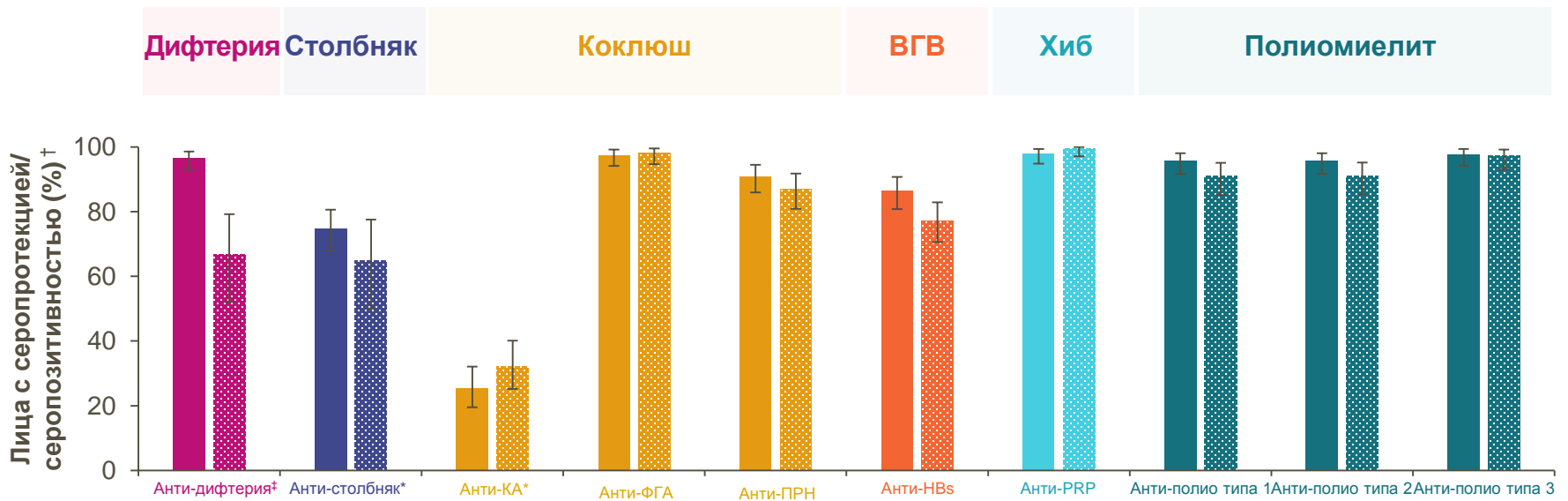


Рисунок построен по таблицам данных<sup>2,3</sup>

■ Возраст 4–6 лет, N = 174–198    ▨ Возраст 7–9 лет, N = 51–193

\*Снижение количества антител к КА и столбняку предотвращают введением ревакцинирующей дозы перед школой;

<sup>†</sup>Пороги, указывающие на серопротекцию/позитивность: к дифтерии,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; к столбняку,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; к КА, ФГА, ПРН,  $\geq 5$  ЕД ИФА/мл; к НВs,  $\geq 10$  ММЕ/мл; к PRP,  $\geq 15$  мкг/мл;

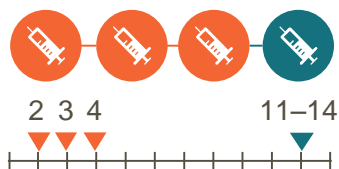
к полиомиелиту типа 1/2/3,  $\geq 1/8$  разведение; <sup>‡</sup>Данные для 4–6 лет учитывают метод нейтрализации в дополнение к ИФА, если только ИФА 68,7 (61,7, 75,1)<sup>3</sup>

ЕД ИФА, единицы иммуноферментного анализа; ФГА, филаментозный гемагглютинин; НВs, поверхностный антиген гепатита В; МЕ, международные единицы; ПРН, пертактин; PRP, полирибозилрибитолфосфат; КА, коклюшный анатоксин

# Долгосрочная иммунная память к ВГВ при использовании схемы 3+1



## Иммунная защита к вирусному гепатиту В наблюдалась в течение периода до 14 лет



**1 месяц после ревакцинации**  
(12–15 месяцев)\*

**для 98,4 %**

Имели защитные титры антител к гепатиту В<sup>†</sup>



**В возрасте 14–15 лет,** введение дополнительной дозы моновалентной вакцины против гепатита В для имитации воздействия ВГВ<sup>2</sup>

сохранялась серопротекция (анти-НВс  $\geq 10$  мМЕ/мл) перед введением дополнительной дозы (n = 268)<sup>†</sup>



**53,7 %**  
(47,6–59,8)



**92,5 %**  
(88,7–95,4)

в целом выработался **анамнестический ответ** (n = 268)



**82,9 %**  
(74,3–89,5)

у изначально серонегативных лиц (анти-НВс  $< 6,2$  мМЕ/мл) выработался анамнестический ответ (n = 87)

\*Объединенные данные для разных схем первичной вакцинации; <sup>†</sup>Определяется как количество лиц с титром анти-НВс  $\geq 10$  мМЕ/мл  
НВс - поверхностный антиген гепатита В; ВГВ - вирус гепатита В; МЕ - международные единицы

# Инфанрикс Гекса : одновременное введение с другими вакцинами



## Широкие возможности одновременного применения с другими вакцинами

Клинические данные продемонстрировали, что Инфанрикс Гекса может вводиться одновременно с другими вакцинами:

- с вакциной пневмококковой конъюгированной (Синфлорикс)\*
- менингококковой (серогруппы С) конъюгированной, менингококковой (серогрупп А, С, W, Y) конъюгированной
- вакциной для профилактики ротавирусной инфекции
- вакциной профилактики кори, паротита, краснухи
- вакциной для профилактики ветряной оспы
- **Иммунный ответ на антигены вакцины не изменялся при совместном введении с другими вакцинами**

\* Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости повышения температуры тела у детей, одновременно получавших вакцину Инфанрикс Гекса и пневмококковую конъюгированную вакцину, по сравнению с детьми, получавшими только вакцину Инфанрикс Гекса.

# Почему недоношенным детям уделено особое внимание?



- **9,6 % детей рождаются недоношенными** [т.е., до 37 недели беременности]<sup>1</sup>
- У недоношенных детей **повышен риск развития инфекционных заболеваний**, риск наиболее велик в грудном возрасте<sup>2,3</sup>
- Обеспечение этих детей ранней защитой является оправданным [т.е., своевременная вакцинация в соответствии с их хронологическим возрастом]<sup>4</sup>
- Клинический опыт применения вакцин (например, Хиб) показал, что у **недоношенных детей наиболее велик риск клинической или серологической неэффективности вакцины**, особенно при проведении 2-дозовой первичной вакцинации<sup>5,6</sup>

Хиб, *Haemophilus influenzae* тип b

Географический регион	Годовая частота преждевременных родов [оценки за 2005 г.] <sup>1</sup>
Африка	4,1 миллиона
Азия	6,9 миллионов
Латинская Америка и страны Карибского бассейна	0,9 миллиона
Северная Америка	0,5 миллиона
ЕС	0,5 миллиона
<b>На мировом уровне</b>	<b>12,9 миллионов</b>

~ 10 % от общемировой возрастной когорты

1. *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88:31-38. 2. Hjuler et al. *Clinical Infectious Disease* 2007, 44:1051-1056.

3. Ruckinger et al. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:12. ; 4. Red book: Immunization in special circumstances, 1997 ; 5. Heath et al., *Arch Dis Child* 2003;88(3):206–210; 6. Tsuda K et al.. *Pediatr Int* 2012;54(1):64–6;

# Данные из десяти клинических исследований поддерживают применение вакцины Инфанрикс Гекса у недоношенных новорожденных и новорожденных с НМТ\* или ОНМТ\*\* при рождении<sup>1-5</sup>

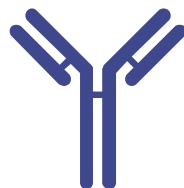


## Разносторонне оценивалась<sup>1-3</sup>



Включено **>1600** недоношенных детей  
**Семь проспективных исследований** для оценки применения у недоношенных детей

## Иммуногенность<sup>1-5</sup>



**Сходные уровни серопозитивности/серопротекции** у недоношенных и доношенных новорожденных\*

## Изученный профиль безопасности<sup>1-2\*</sup>



**Клинически приемлемый профиль безопасности** у недоношенных детей и новорожденных с НМТ при рождении<sup>†</sup>

Потенциальный риск развития **апноэ** у глубоко недоношенных новорожденных ( $\leq 28$  недель)<sup>‡</sup>

## Дополнительные преимущества<sup>3</sup>



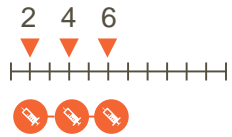
Комбинированные вакцины, такие как *Инфанрикс Гекса*, могут способствовать **своевременной иммунизации недоношенных детей и новорожденных с НМТ при рождении**, которые входят в группу **высокого риска** развития инфекционных заболеваний<sup>3</sup>

\*Однако может наблюдаться более низкий иммунный ответ на некоторые антигены; <sup>†</sup>Включает недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении (1,5 кг–2,0 кг) и ОНМТ (<1,5 кг); <sup>‡</sup>Следует учитывать возможный риск развития апноэ и потребность в мониторинге дыхания в течение 48–72 ч у новорожденных с высокой степенью недоношенности (рожденные на сроке  $\leq 28$  недель беременности)

\*НМТ - низкая масса тела; \*\*ОНМТ - очень низкая масса тела

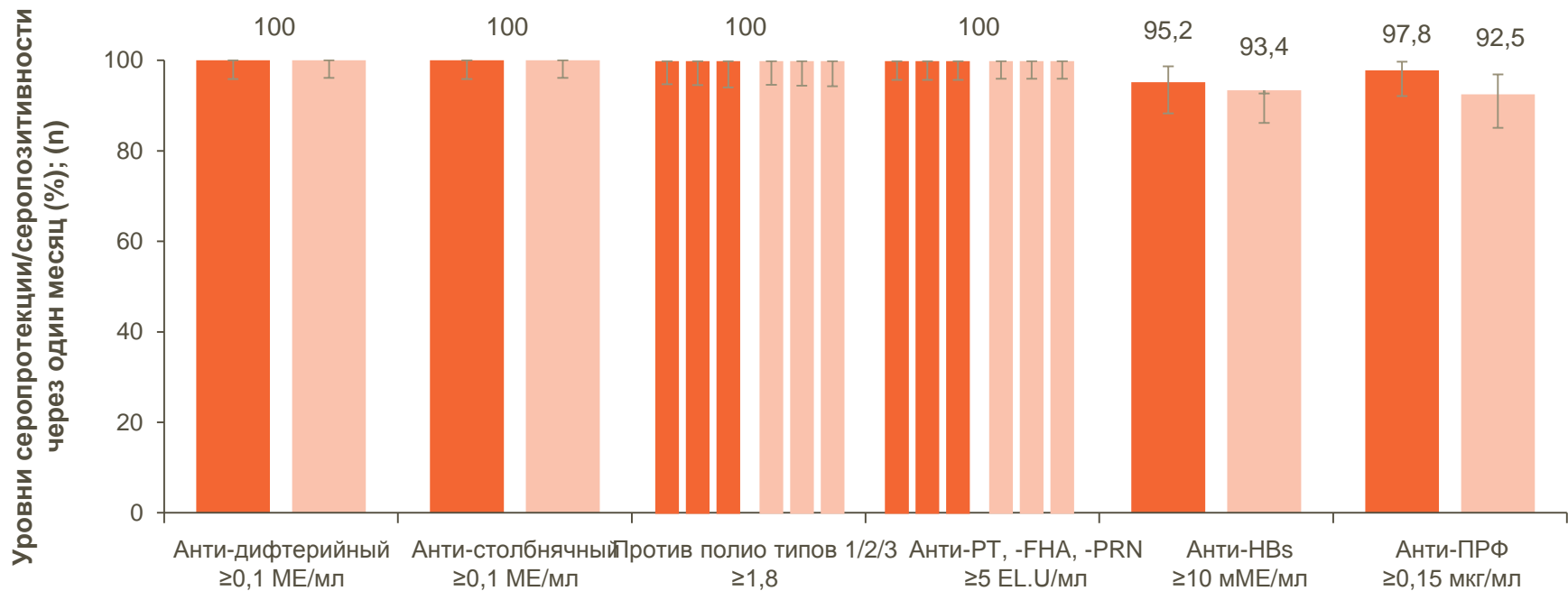


# В Испании после первичной вакцинации $\geq 92,5$ % недоношенных детей были серопозитивными ко всем антигенам вакцины



■ Доношенные (N=62–89)

■ Недоношенные ( $\geq 24$  недель; средняя масса тела при рождении: 1420 [600] г; N=65–93)



**Сравнительное исследование; первичной конечной точкой был иммунный ответ на вакцину на Хиб у недоношенных в сравнении с доношенными детьми с точки зрения антител к ПРФ**

Пороговые уровни, свидетельствующие о серопротекции: анти-дифтерийный,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; анти-столбнячный,  $\geq 0,1$  МЕ/мл; анти-HBs,  $\geq 10$  мМЕ/мл; анти-ПРФ,  $\geq 0,15$  мкг/мл; против полио типов 1/2/3, разведение  $\geq 1/8$ . Пороговые уровни, свидетельствующие о серопозитивности: анти-РТ, анти-FHA, анти PRN,  $\geq 5$  EL.U/мл.

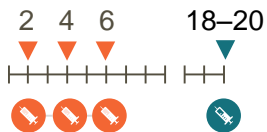
EL.U/мл, единицы ИФА на мл;

FHA - филаментный гемагглютинин; Хиб - *Haemophilus influenzae* типа b; PRN - пертактин; ПРФ - полирибозилрибитолфосфат; РТ - коклюшный анатоксин; ОНМТ - очень низкая масса тела

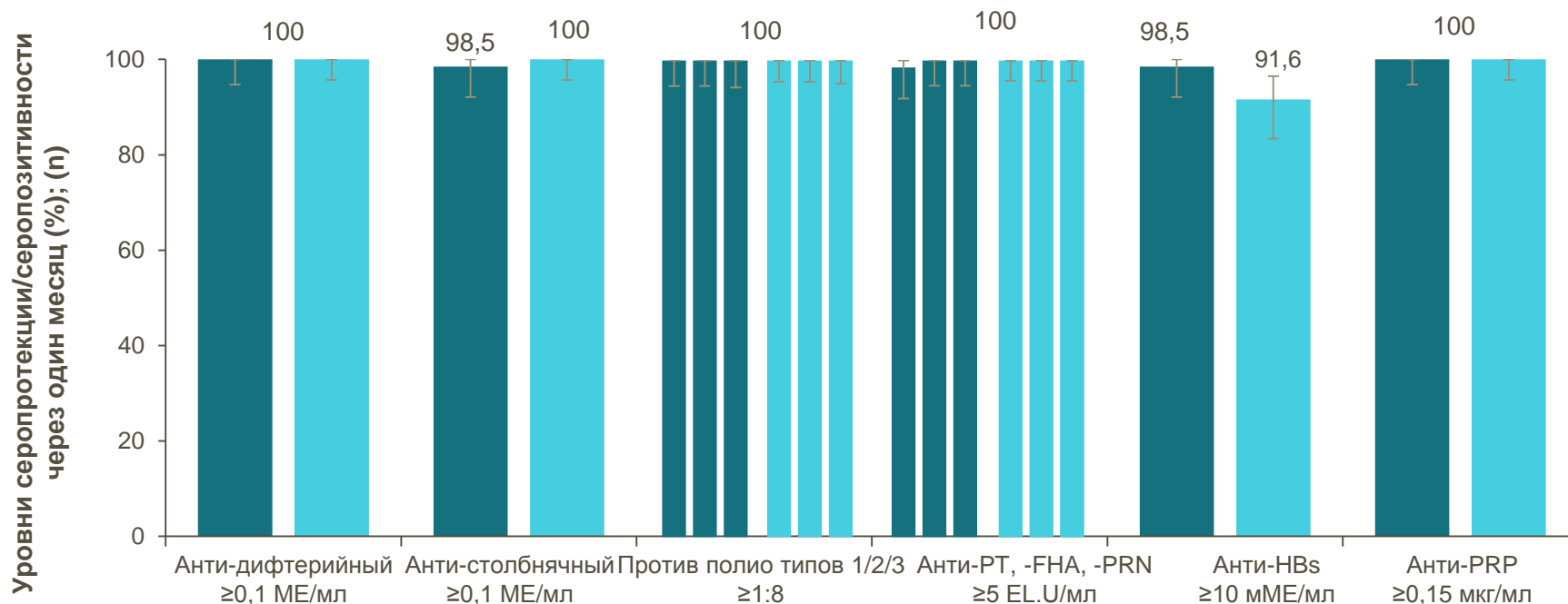
# В Испании после ревакцинации в возрасте 18-20 месяцев были зарегистрированы стойкие иммунные ответы



## ОТВЕТЫ



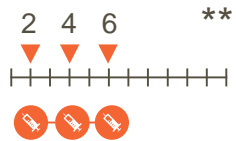
■ Доношенные (N=63–68)  
■ Недоношенные (≥24 недель; N=73–84)



Открытое исследование, в котором недоношенные и доношенные новорожденные, первично вакцинированные вакциной *Инфанрикс Гекса*, получили ревакцинирующую дозу *Инфанрикс Гекса*; иммуногенность оценивали до и через 1 месяц после ревакцинирующей дозы (поисковый анализ)

EL.U/мл - единиц ИФА на мл; FHA - филаментный гемагглютинин; HBs - антитело к поверхностному антигену вируса гепатита В; Хиb - *Haemophilus influenzae* типа b; N - количество пациентов с доступными результатами; PRN - пертактин; ПРФ - полирибозилрибитолфосфат; РТ - коклюшный анатоксин

# Инфанрикс Гекса обладает сходным профилем переносимости у недоношенных и доношенных детей<sup>1</sup>



## Сердечно-легочные явления<sup>2</sup>

3 эпизода апноэ, зарегистрированные у 2 недоношенных детей; все разрешились при стимуляции  
 У 11/31 новорожденных, госпитализированных при первой вакцинации, отмечалось возвращение/усиление эпизодов брадикардии/десатурации; у 2/31 развились изолированные эпизоды десатурации\*

■ Доношенные (N=276 дневников пациента<sup>†</sup> [N=92 новорожденных])

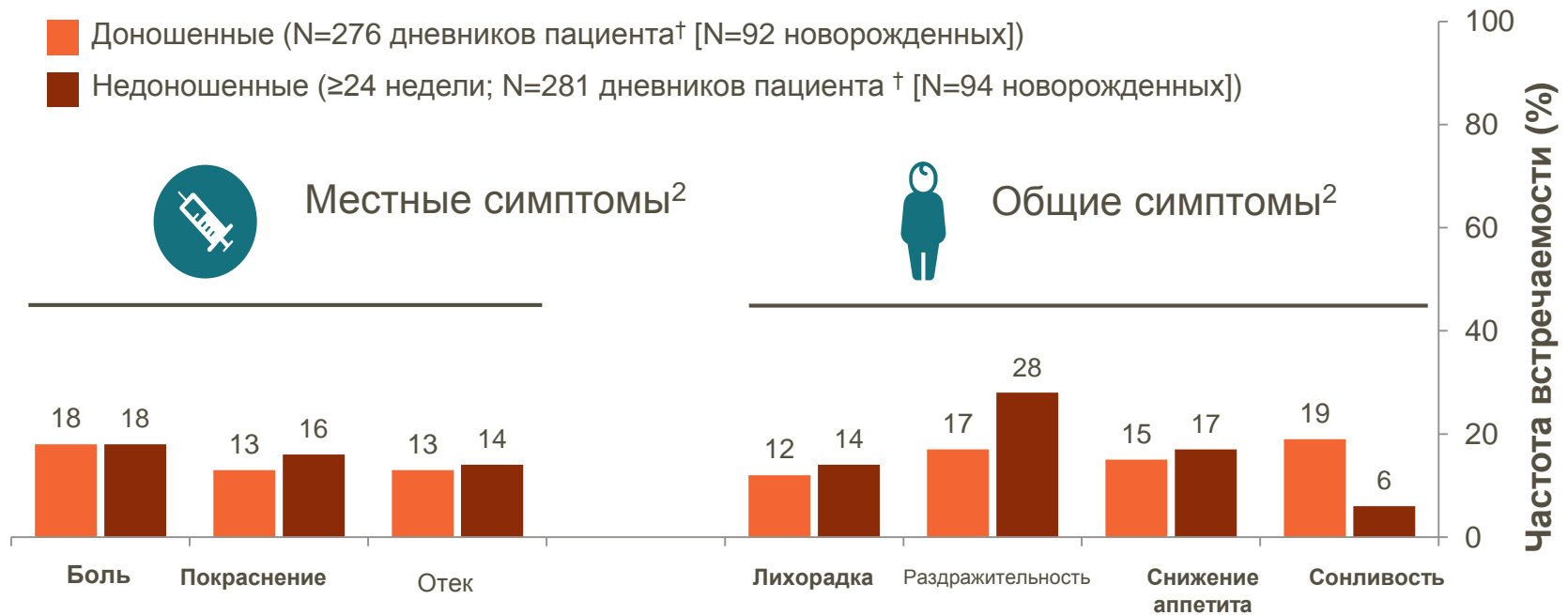
■ Недоношенные (≥24 недели; N=281 дневников пациента<sup>†</sup> [N=94 новорожденных])



## Местные симптомы<sup>2</sup>



## Общие симптомы<sup>2</sup>



\*Эпизоды, возникавшие в течение 72 часов после вакцинации, все 13 новорожденных родились на сроке <28 недель беременности

<sup>†</sup>Дневники пациентов заполняли родители или исследовательский персонал для регистрации местных и общих симптомов

\*\* после серии первичной вакцинации

# Инфанрикс Гекса можно вводить недоношенным детям вместе с другими вакцинами для новорожденных<sup>1,2</sup>



Обширная клиническая оценка различных вариантов совместного применения<sup>1</sup>

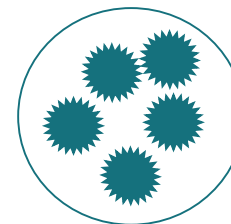
## Пневмококковые вакцины\*



## Менингококковые вакцины



## Ротавирусные вакцины



\* Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости повышения температуры тела у детей, одновременно получавших вакцину Инфанрикс Гекса и пневмококковую конъюгированную вакцину, по сравнению с детьми, получавшими только вакцину Инфанрикс Гекса.<sup>1,2</sup>

1. Omeñaca F. *et al.* *Vaccine* doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.005;
2. Инструкция по медицинскому применению вакцины Инфанрикс Гекса

# Более 17 лет пострегистрационного надзора за безопасностью



## Профиль безопасности Инфанрикс Гекса, при применении схемы 2+1 или 3+1



**> 167 миллионов доз**  
распределено по всему миру<sup>1\*</sup>



10 наиболее часто спонтанно регистрируемых явлений возникали с частотой  $\leq 2,3$  на 100 000 доз<sup>2†</sup>



**Не сообщалось о прерывании программ вакцинации, связанных с безопасностью\***

### Частота на 100 000 доз

Лихорадка	2,30
Плач	< 1,00
Мышечная вялость	< 0,50
Бледность	
Рвота	
Покраснение	< 0,25
Зуд	
Сыпь	
Цианоз	$\leq 0,20$
Судороги	

\*на сентябрь 2018 г.

\*Информация согласно сведениям GSK;

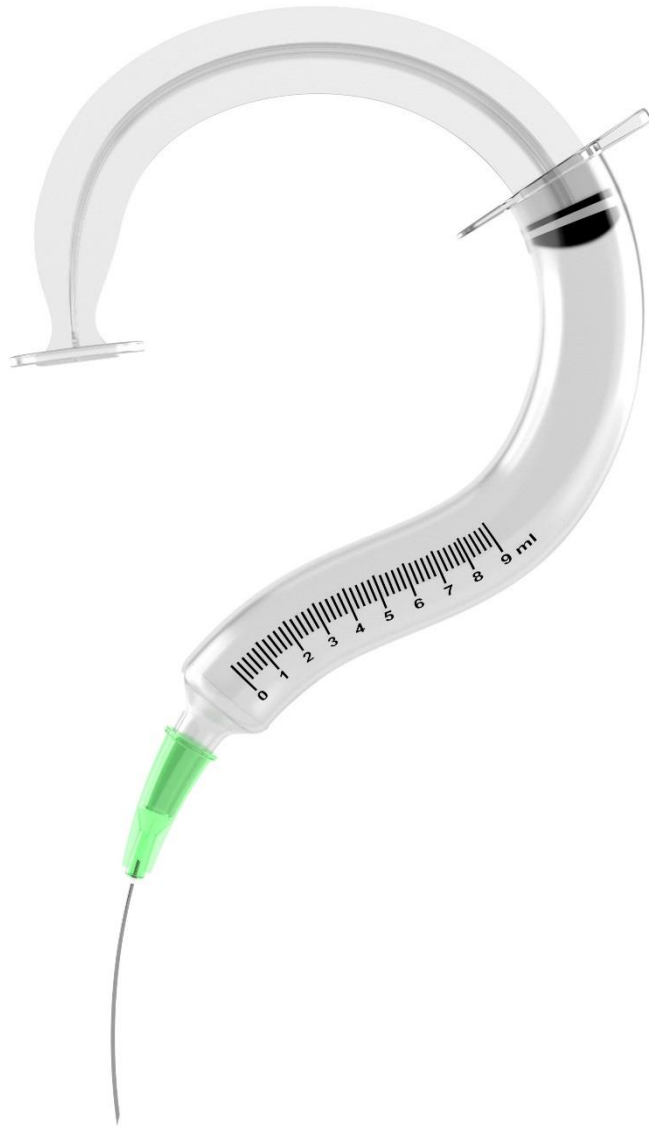
†Сообщено в OCEANS, мировую базу данных по безопасности компании GSK, по схеме 2+1 с совместным применением конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций, по распределению 15 миллионов доз OCEANS - Система доступа и уведомления о событиях действующих компаний

# Преимущества комбинированных вакцин

---



- возможность введения новых календарных
  - соблюдению графиков и интервалов между введениями, поддержанию высокого охвата вакцинацией детей групп риска
  - снижение разовой инъекционной нагрузки во время визита к педиатру
  - снижение реактогенности за счет уменьшения количества вводимых компонентов и отсутствия консервантов
  - снижения общей (годовой) инъекционной нагрузки у детей первых двух лет
  - снижение «антивакцинальных» настроений
  - снижение количества визитов в ДЛУ, связанных только с вопросами иммунизации
  - значительно сократить количество лабораторных исследований у ребенка перед началом компании
  - снижение затрат, связанных с администрированием вакцин (хранение, транспортировка, поддержка требований холодной цепи)
-



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

**ВАШИ ВОПРОСЫ?**