Bệnh viện Nhi Trung ương

Được tài trợ bởi sanofi

GIÁ TRỊ CỦA VẮC-XIN 6-TRONG-1 DẠNG HỖN DỊCH PHA SẴN

MINH CHỨNG LÂM SÀNG TRONG 10 NĂM QUA TRÊN TOÀN CẦU

Báo cáo viên: **TS.BS. NGUYỄN HUY LUÂN**

Giảng Viên Bộ Môn Nhi – Đại Học Y Dược TP.HCM

Hà Nội, ngày 09.05.2024

MAT-VN-2400606 – 1.0/04.2024

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

10 NĂM KINH NGHIỆM

NGHIÊN CỨU VÀ DỮ LIỆU SỬ DỤNG TRÊN THỰC TẾ CỦA

DT2aP-IPV-HB-Hib

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib

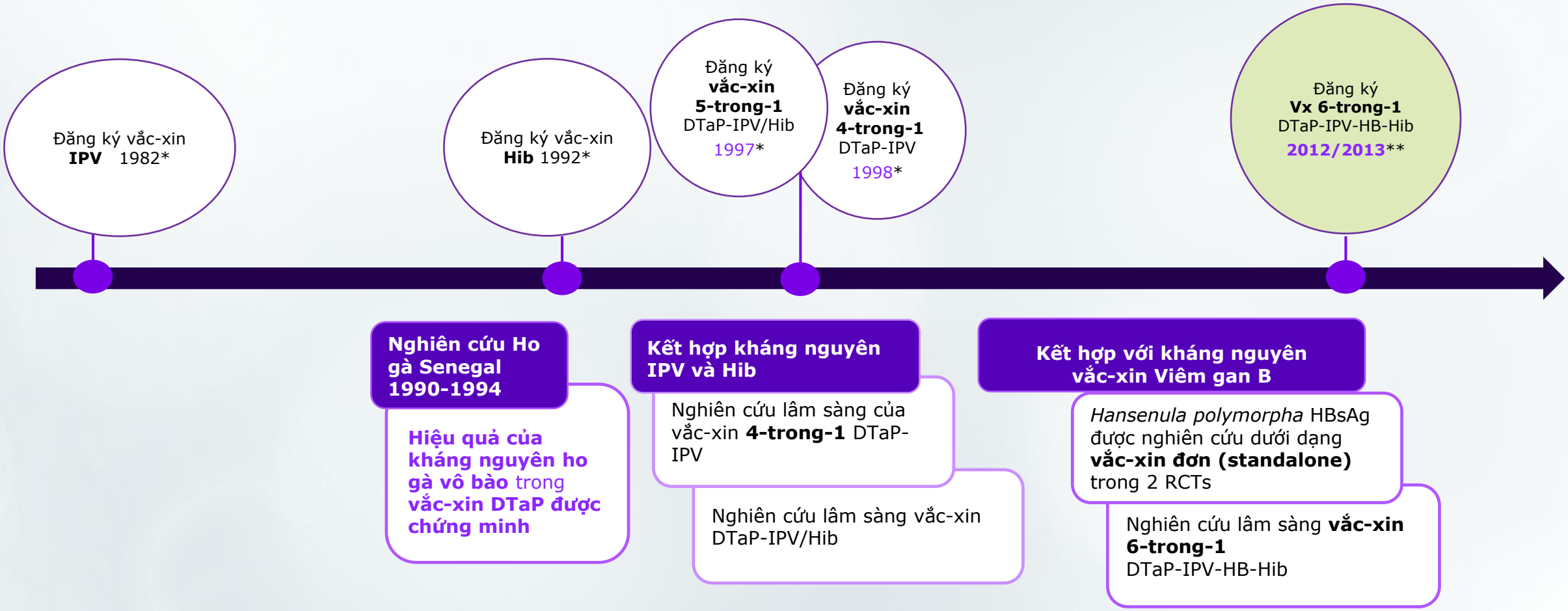
là vắc-xin 6-trong-1 dạng hỗn dịch pha sẵn tạo miễn dịch chủ động chống lại 6 bệnh

1. BẠCH HẦU
2. HO GÀ
3. UỐN VÁN
4. BẠI LIỆT
5. VIÊM GAN B
6. BỆNH DO VI KHUẨN Hib

Được chỉ định ***Chủng ngừa cơ bản và nhắc lại*** cho trẻ em và trẻ nhỏ

EMA Hexacima EPAR https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/hexacima-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed MAR-2023)

DT2aP-IPV-HB-Hib được thừa hưởng và phát triển từ những sản phẩm trong chương trình phát triển vắc-xin phối hợp dài hạn của Sanofi



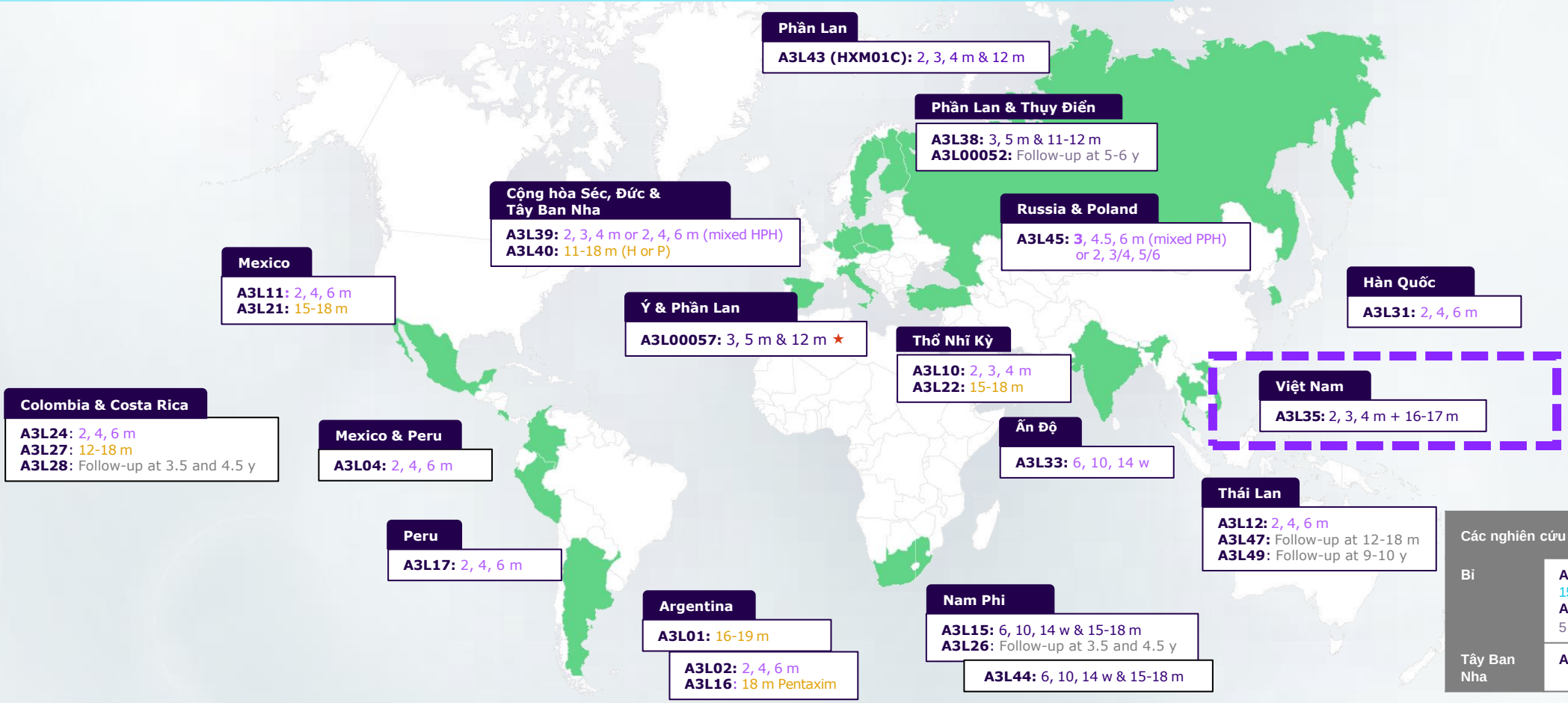
D: Bạch hầu, T: uốn ván, IPV: Inactivated Poliovirus Vắc-xin, aP: vắc-xin acellular Ho gà, Hib*: Haemophilus influenzae* type b, HB: Viêm gan B
* Ngày đăng ký tại Pháp hoặc châu Âu **2012 Đăng ký lần đầu tiên (Peru) / 2013 Đăng ký tại châu Âu

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib với các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên toàn cầu, trong đó có Việt Nam

Với **> 25** nghiên cứu lâm sàng đã hoàn thành

Với **> 7,400** đối tượng được tiêm ít nhất 1 liều DT2aP-IPV-HB-Hib



Các nghiên cứu lâm sàng không do Sanofi Pasteur tài trợ	
Bỉ	**A3L00053-EXT:** tháng thứ 2, 3, 4 & 13 hoặc 15 **A3L00053-EXT:** Tiếp theo vào năm thứ 3 và 5★
Tây Ban Nha	**A3L00056:** tháng thứ 2, 4 & 11 ★

Nghiên cứu về tiêm ngừa cơ bản Nghiên cứu tiêm nhắc Nghiên cứu về tiêm ngừa cơ bản & tiêm nhắc Nghiên cứu tính bền vững

★ Đang thực hiện (từ tháng 3/2023)

> 7,200 đối tượng được tiêm ít nhất 1 liều DT2aP-IPV-HB-Hib như một phần của các nghiên cứu hoàn chỉnh và >200 đối tượng được tiêm ít nhất 1 liều DT2aP-IPV-HB-Hibnhư một phần trong các nghiên cứu đang thực hiện

DT2aP-IPV-HB-Hib được chứng minh qua những nghiên cứu lâm sàng có sự kiểm soát chặt chẽ

Đánh giá tính *an toàn* và *sinh miễn dịch* ở các bối cảnh khác nhau

Lịch tiêm chủng khác nhau

- **3 liều cơ bản +/- Viêm gan B lúc sinh**
  - 6, 10, 14 tuần (EPI)
  - 2, 3, 4 tháng
  - 2, 4, 6 tháng
  - Lịch xen kẽ
- **2 liều cơ bản**
- **Liều nhắc**
- **Dữ liệu về sự tồn tại KT lâu dài**

Vắc-xin chứng khác nhau

- **Vắc-xin phối hợp có thành phần Ho gà vô bào:** 6-trong-1 và 5-trong-1
- **Vắc-xin phối hợp có thành phần Ho gà toàn tế bào**

Sử dụng đồng thời với các vắc-xin khác nhau

- **Vắc-xin phế cầu**
- **Vắc-xin ngừa Rotavirus**
- **Vắc-xin não mô cầu cộng hợp**
- **Vắc-xin sởi, quai bị, rubella**
- **Vắc-xin thủy đậu**

Dân số khác nhau

- **Trẻ đủ tháng**
- **Trẻ sinh non (sinh < 37 tuần tuổi)**
- **Trẻ sinh từ mẹ tiêm Tdap trong thai kỳ**
- **Trẻ phơi nhiễm HIV (suy giảm miễn dịch)**

EPI Expanded Program on Immunization HIV Human Immunodeficiency Virus Tdap: vắc-xin uốn ván, Bạch hầu, Ho gà

DỮ LIỆU VỀ

TÍNH SINH MIỄN DỊCH CỦA

DT2aP-IPV-HB-Hib

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

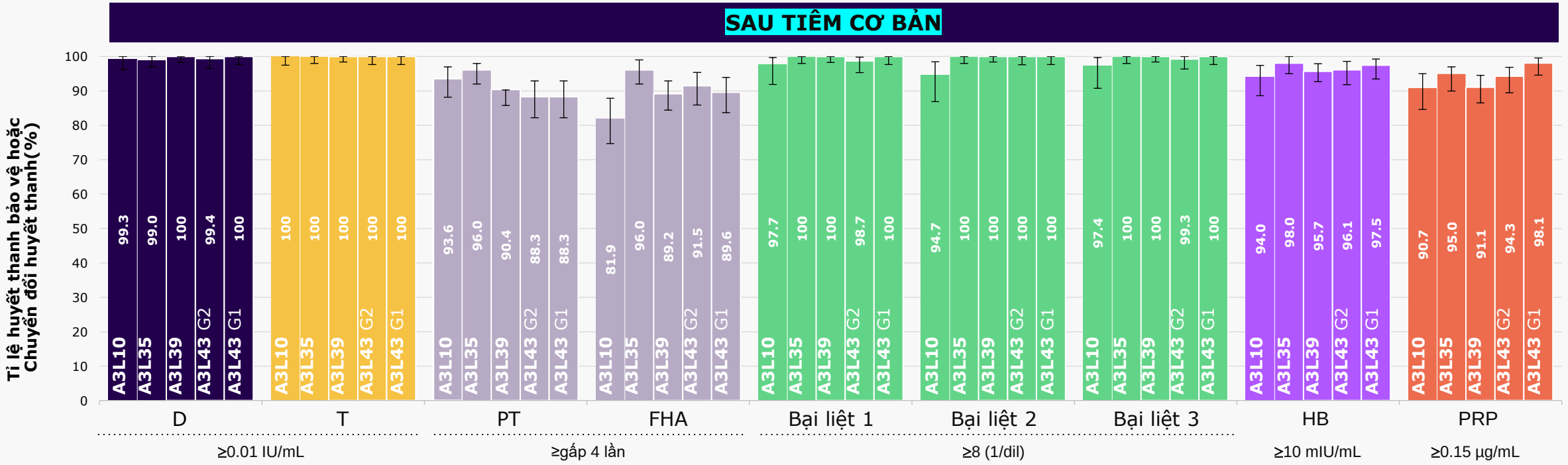
DT2aP-IPV-HB-Hib sinh miễn dịch cao và lâu dài

Tóm tắt

khi tiêm cơ bản lúc **2, 3, 4 tháng tuổi**, kèm hay không kèm vắc-xin VGB lúc sinh

Tiêm đơn độc hoặc đồng thời các vắc-xin khác

Đáp ứng miễn dịch 1 tháng sau tiêm cơ bản bằng DT2aP-IPV-HB-Hib lúc 2, 3, 4 tháng tuổi, kèm hay không kèm vắc-xin VGB lúc sinh



A3L10 Thổ Nhĩ Kỳ (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, N=145)
A3L35 Việt Nam (kèm vắc-xin Viêm gan B lúc sinh , N=167)
A3L39 Đức & Czech Rep (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, đồng thời với PCV13 & RV5, N=237)
A3L43 Phần Lan (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, **G2:** đồng thời với PCV13 & RV5 N=160; **G1:** đồng thời với PCV13 & RV5 & MenC N=162)

N per protocol.
MenC: Vắc-xin não mô cầu C kế hợp ; PCV13: vắc-xin gắn kết phế cầu 13; RV5: vắc-xin rotavirus ngũ giá

Ceyhan M. et al. *Turk J Med Sci*. 2017; Vu DT. et al. SEAJTMPH 2019; Prymula R. et al. Pediatr Infect Dis J. 2018; Vesikari T. et al. Vắc-xin. 2017; Syed YY. Paediatr Drugs. 2019

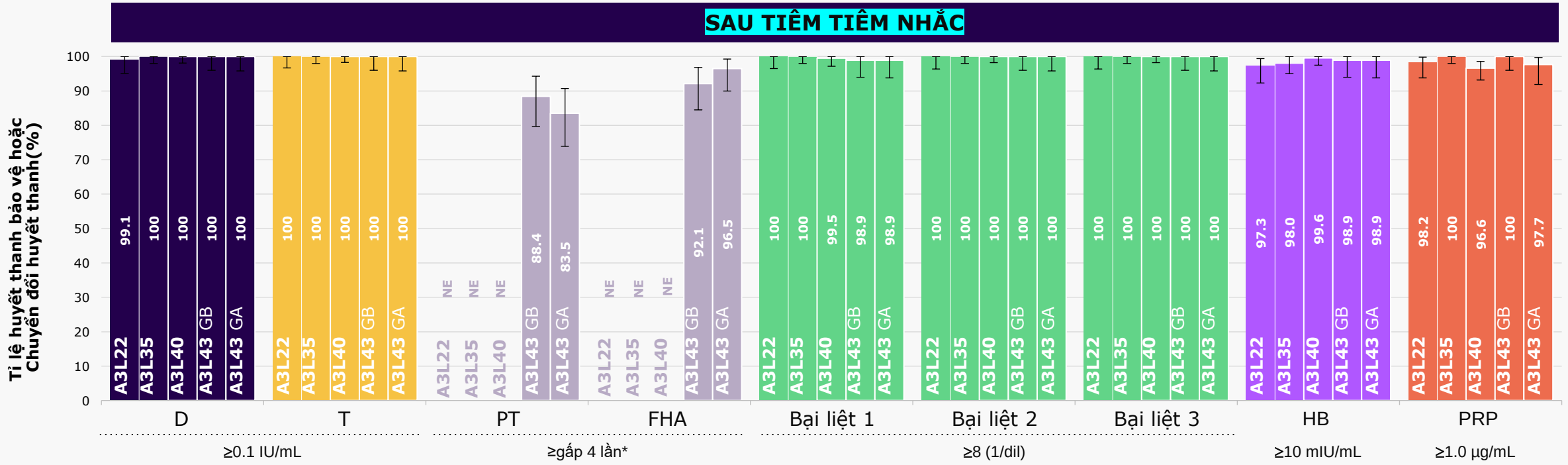
Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib tạo đáp ứng mạnh sau mũi tiêm nhắc

Tóm tắt

Lúc **11-18 tháng tuổi** sau tiêm cơ bản lúc 2, 3, 4 tháng tuổi
đơn độc hoặc tiêm đồng thời với các vắc-xin khác

Đáp ứng miễn dịch 1 tháng sau mũi tiêm nhắc ở trẻ tiêm cơ bản DT2aP-IPV-HB-Hib lúc 2, 3, 4 tháng tuổi



A3L22 Thổ Nhĩ Kỳ (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, N=122)
A3L35 Việt Nam (kèm vắc-xin Viêm gan B lúc sinh , N=167)
A3L40 Đức & Czech Rep (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, tiêm đồng thời PCV13, N=225)
A3L43 Phần Lan (Không kèm vắc-xin viêm gan B lúc sinh; **GB**: N=91, **GA**: tiêm đồng thời MenACWY, N=87)

N per protocol. * gấp 4 lần khi so với trước tiêm (trước liều 1)
MenACWY: Vắc-xin não mô cầu ACWY cộng hợp ; PCV13: Vắc-xin phế cầu 13 cộng hợp

Ceyhan M. et al. *Turk J Med Sci*. 2017; Vu DT. et al. SEAJTMPH 2019; Prymula R. et al. Pediatr Infect Dis J. 2018; Vesikari T. et al. Vắc-xin. 2018; Syed YY. Paediatr Drugs. 2019

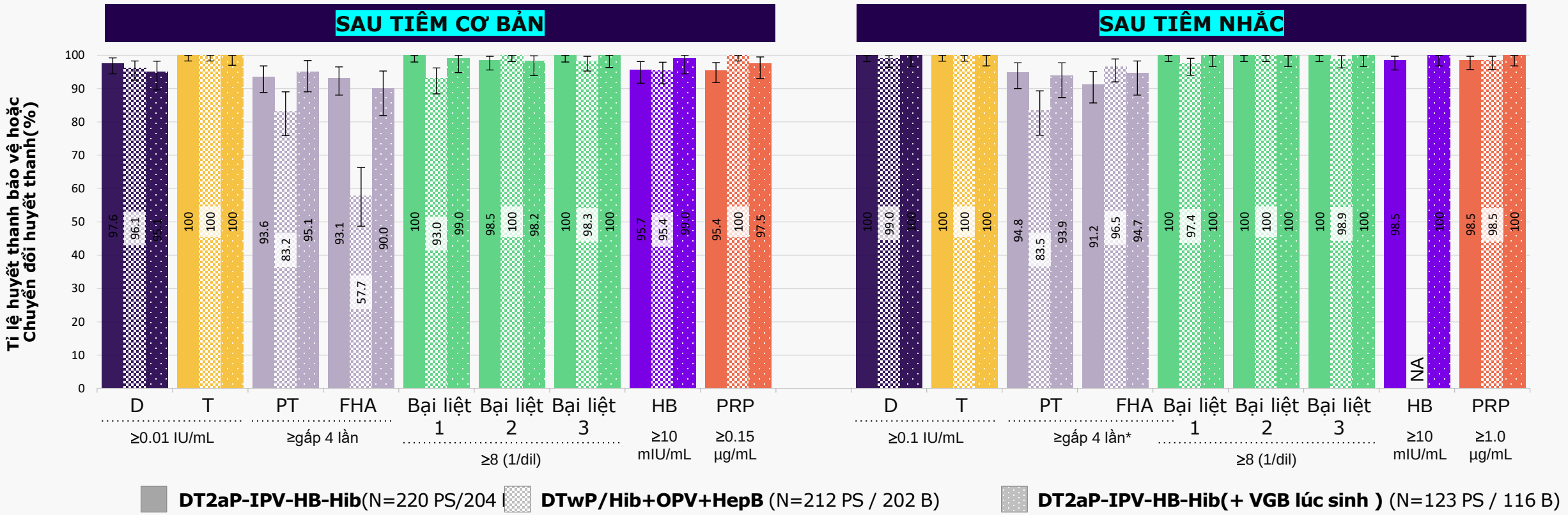
Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib sinh miễn dịch cao

A3L15

Khi dùng lúc **6, 10, 14 tuần tuổi** kèm hoặc không kèm vắc-xin Viêm gan B lúc sinh và **tiêm nhắc**
Khả năng sinh miễn dịch tương tự khi so với **"vắc-xin DTwP + OPV + VGB"**

Đáp ứng miễn dịch 1 tháng sau tiêm cơ bản và liều nhắc với DT2aP-IPV-HB-Hib *hoặc* DTwP/Hib+OPV+ Vắc-xin Viêm gan B ở 6, 10, 14 tuần tuổi và 15-18 tháng tuổi (+/- VGB lúc sinh, tiêm đồng thời MMR & V) [Nam Phi]



Loạt liều cơ bản: DT2aP-IPV-HB-Hibtương tự DTwP/Hib+OPV+HepB được chứng minh ở mọi kháng nguyên (ngoại trừ PT & FHA)

N per protocol *Tăng trước tiêm nhắc, NA: không dữ liệu, không tiêm nhắc HepB ở nhánh nghiên cứu

Madhi SA. et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 Madhi SA. et al. Pediatr Infect Dis J. 2013

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

A3L00053 – Không do Sanofi tài trợ

Chủng ngừa ho gà trong thai kỳ: Hiệu quả trên trẻ non tháng và đủ tháng(MAMA)

Sinh miễn dịch của DT2aP-IPV-HB-Hib lúc 2, 3, 4 và 13-15 tháng ở trẻ đủ tháng và non tháng

CHI TIẾT NGHIÊN CỨU

Thiết kế	**Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu quan sát**
Lịch	2, 3, 4 & 13 tháng (trẻ non tháng) hoặc 15 tháng (trẻ đủ tháng) tuổi (theo chương trình tiêm chủng quốc gia (NIP) ở Bỉ)
Nhóm (đoàn hệ)	• **Mẹ có tiêm ngừa Tdap – Trẻ đủ tháng** (VT N=109) • **Mẹ có tiêm ngừa Tdap – Trẻ non tháng** (VP N=90) • **Mẹ không tiêm ngừa – Trẻ đủ tháng** (UnVT N=18) • **Mẹ không tiêm ngừa – Trẻ non tháng** (UnVP N=15)
Tiêm đồng thời	PCV10, RV1 or RV5 (theo NIP ở Bỉ)
Dân số	Trẻ em (thiếu và đủ tháng) có mẹ tiêm Tdap trong thai kỳ hay không)
Quốc gia	Bỉ

KẾT QUẢ CHÍNH

Trẻ non tháng

Đáp ứng miễn dịch tốt với tất cả kháng nguyên sau tiêm cơ bản và tiêm nhắc ở trẻ non tháng

So với trẻ đủ tháng:

- đáp ứng thấp hơn đối với HBs và PRP ở trẻ non tháng
- Đáp ứng tương tự đối với các kháng nguyên còn lại sau tiêm cơ bản và tiêm nhắc.

Tdap: uốn ván, Bạch hầu, Ho gà (acellular) vắc-xin, PCV10: 10-valent pneumococcal conjugate vắc-xin; RV1: monovalent vắc - xin rotavirus RV5: vắc-xin rotavirus ngũ giá

Maertens K et al. Vắc-xin. 2023

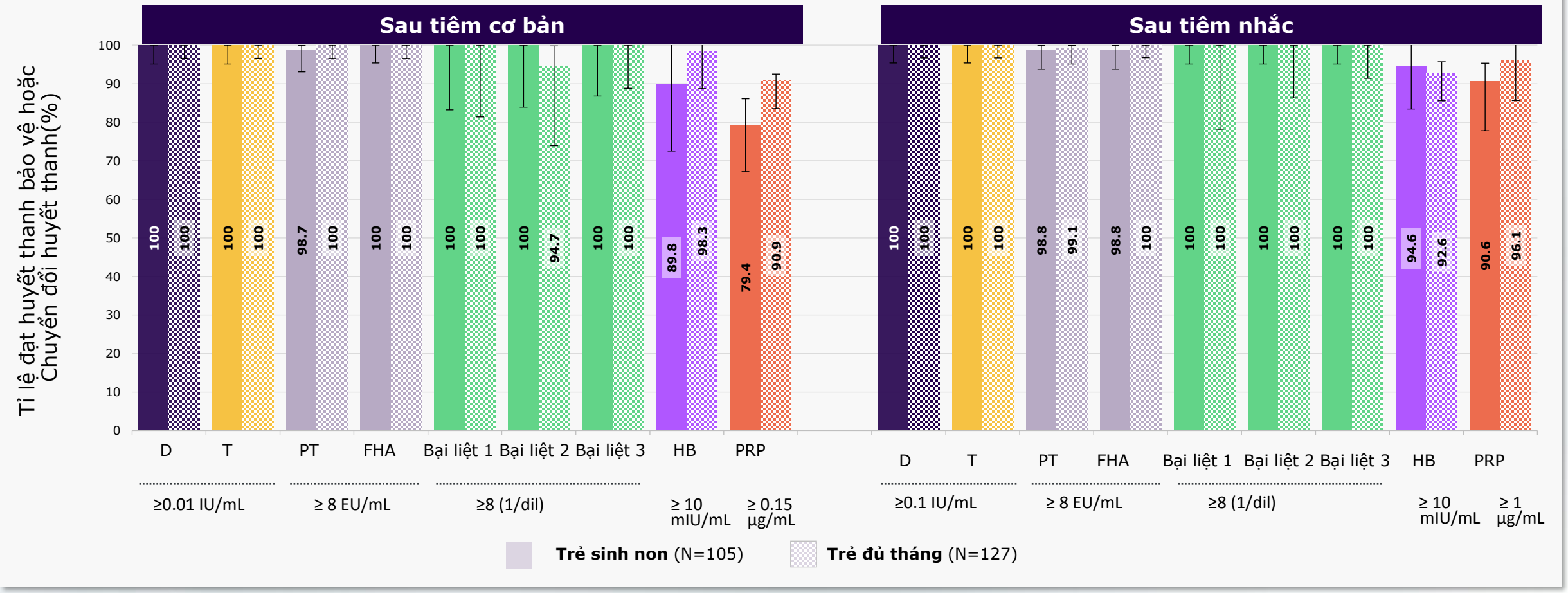
Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib có tính sinh miễn dịch cao ở TRẺ SINH NON

A3L00053

Ở liều cơ bản và liều nhắc

Đáp ứng miễn dịch 1 tháng sau loạt liều cơ bản và liều nhắc ở trẻ non và đủ tháng dùng DT2aP-IPV-HB-Hib lúc 2, 3, 4 và 13-15 tháng tuổi (Không kèm vắc-xin Viêm gan B lúc sinh, tiêm đồng thời PCV10, RV1 hoặc RV5) [Bỉ]



*Liều nhắc lúc 13th ở trẻ non tháng và lúc 15 tháng ở trẻ đủ tháng
PCV10: vắc-xin phế cầu cộng hợp; RV1: vắc - xin rotavirus đơn giá; RV5: vắc-xin rotavirus ngũ giá
Maertens K et al. Vắc-xin. 2023

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DỮ LIỆU VỀ

TÍNH AN TOÀN CỦA

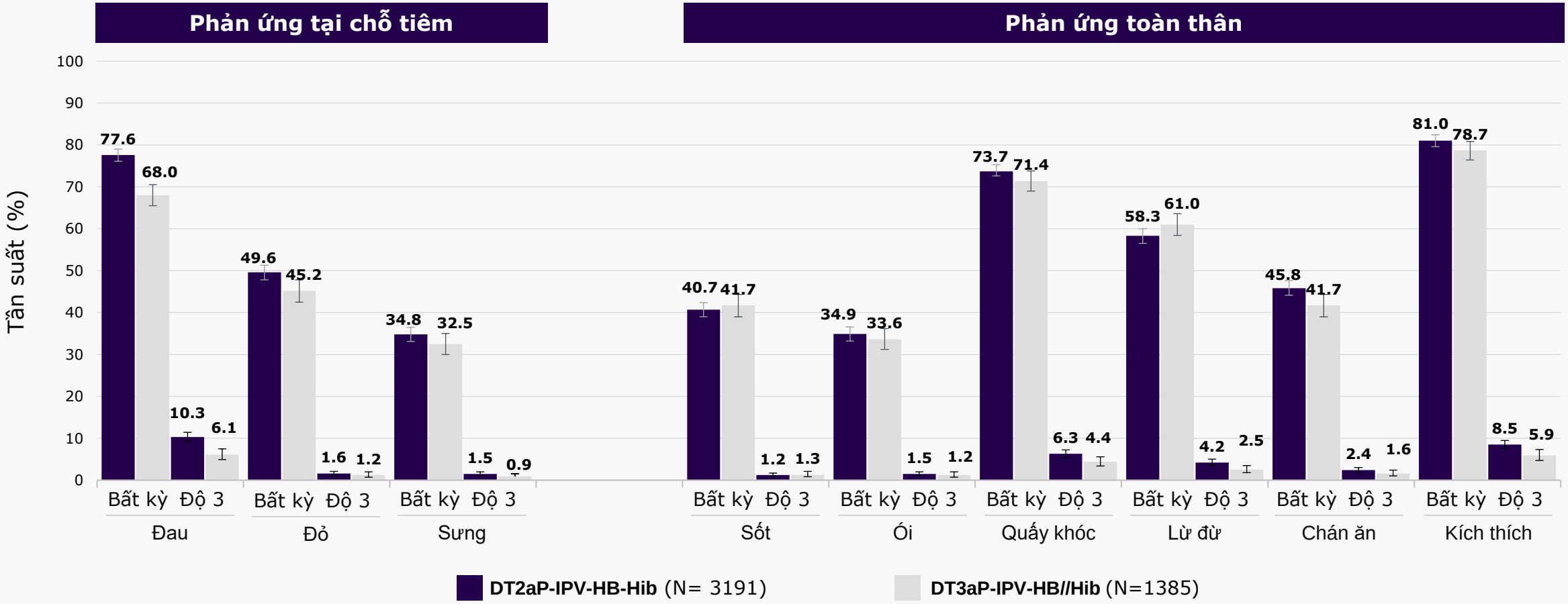
DT2aP-IPV-HB-Hib

DT2aP-IPV-HB-Hib dung nạp tốt

Khi sử dụng trong loạt tiêm cơ bản với
HỒ SƠ AN TOÀN TƯƠNG TỰ như **DT3aP-IPV-HB//Hib**

Integrated analysis
6 RCTs

Phản ứng trong vòng 7 ngày sau liều tiêm DT2aP-IPV-HB-Hib hoặc DT3aP-IPV-HB//Hib



Primary series data from 6 RCTs: **A3L11** Mexico (3 doses without Hep B at birth), **A3L12** Thailand (3 doses with Hep B at birth, co-ad PCV7), **A3L17** Peru (3 doses without Hep B at birth), **A3L24** Colombia & Costa Rica (3 doses with Hep B at birth, co-ad PCV7 & RV1), **A3L38** Finland & Sweden (2 doses without Hep B at birth, co-ad PCV13 & RV), **A3L39** Germany & Czech Rep (3 doses without Hep B at birth, co-ad PCV13 & RV5)

Boisnard F. et al. Expert Review of Vaccines 2023

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib cho thấy tính dung nạp tốt ở TRẺ SINH NON

Nghiên cứu giám sát - Ý

Trong nghiên cứu giám sát

Nghiên cứu hồi cứu đánh giá tỉ lệ các biến cố bất lợi sau liều tiêm **DT2aP-IPV-HB-Hib** đầu tiên:

339 *Trẻ non tháng*

- Non trung bình – muộn: 86.7%
- Rất non: 13%
- Cực non: 0.3%

Hồ sơ an toàn ở trẻ non tháng tương tự như ở trẻ đủ tháng được ghi nhận trên thông tin kê toa.

- Tăng nhẹ triệu chứng sẩn cục ở vùng tiêm, ban da.
- Không ghi nhận trường hợp nào bị nôn ói
- **Không có biến cố nghiêm trọng nào được báo cáo.**

Martinelli D et al. Post-marketing surveillance study of the DTaP2-IPV-HB-Hib (Hexyon) vaccine administered in preterm infants in the Apulia region, Italy, in 2017. Vaccine. 2020; 38:5148-5153 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586764/

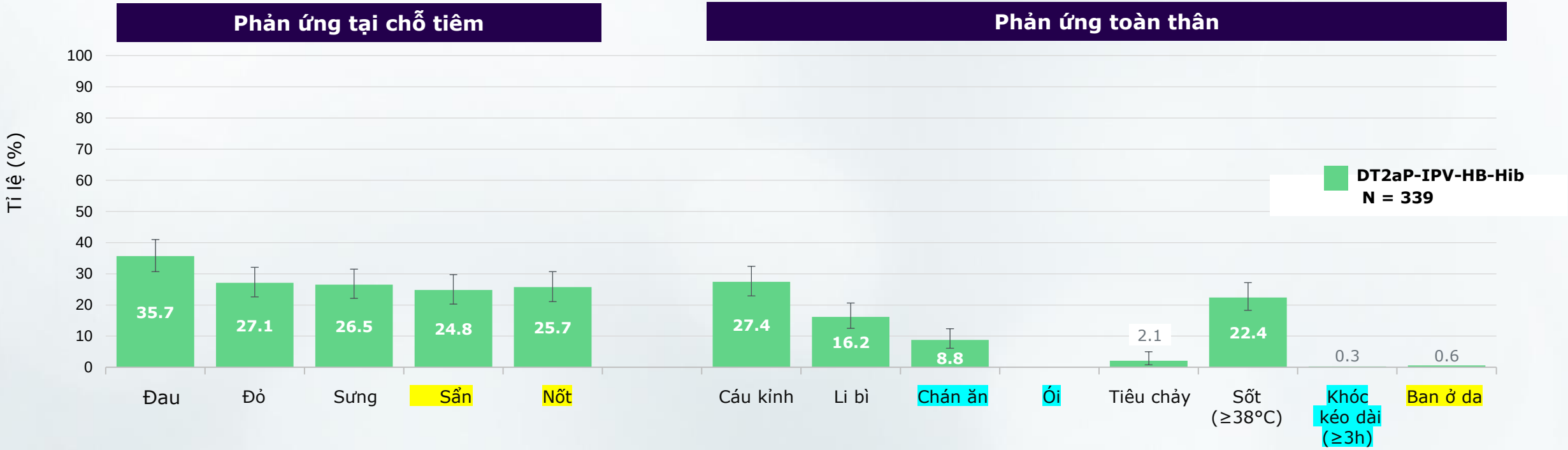
Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib được chứng minh an toàn ở TRẺ SINH NON

Ở nghiên cứu giám sát sau sử dụng

Nghiên cứu giám sát - Ý

Biến cố bất lợi ở trẻ non tháng sau liều 1 DT2aP-IPV-HB-Hib [Ý]



SmPC	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 1% đến < 10%	≥ 0.1% đến < 1%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 1% đến < 10%	≥ 10%	≥ 1% Đến < 10%	≥ 0.01% đến < 0.1%

Tỉ lệ ở trẻ đủ tháng (đề cập trongSmPC)
SmPC: rât phổ biến(≥ 10%), phổ biến(≥ 1% đến <10%), không phổ biến(≥ 0.1% đến <1%) hiếm (≥ 0.01% đến <0.1%)

Martinelli D et al. Post-marketing surveillance study of the DTaP2-IPV-HB-Hib (Hexyon) vắc-xin administered in Trẻ thiếu thángin the Apulia region, Italy, in 2017. Vắc-xin. 2020; 38:5148-5153 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586764/

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib

Hồ sơ an toàn - Tác dụng phụ từ nghiên cứu lâm sàng và giám sát sau sử dụng

Rất phổ biến (≥10%)	**Phổ biến** (≥1% - <10%)	**Không phổ biến** (≥0.1% - <1%)	**Hiếm** (≥0.01% - <0.1%)	**Rất hiếm** (<0.01%)
• Chán ăn • Khóc • Li bì • Ói • Sốt (≥38.0°C) • Cáu kỉnh • Đau tại vị trí tiêm • Đỏ tại vị trí tiêm • Sưng tại vị trí tiêm	• Khóc bất thường (Khóc kéo dài) • Tiêu chảy • Sẩn cứng nơi tiêm	• Phản ứng quá mẫn • Sốt (nhiệt độ≥39.6°C) • Nốt cục nơi tiêm	• Phản vệ* • Co giật có hoặc không kèm sốt* • Mẩn đỏ • Sưng chi	• Cơn giảm đáp ứng – giảm trương lực (HHE)

*Tự báo cáo tác dụng phụ

Hexacima Summary of Product Characteristics EMA https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_en.pdf (accessed MAR-2023)

Báo cáo và phân tích các phản ứng bất lợi ghi nhận trên thực tế trong 10 năm sử dụng đã KHẲNG ĐỊNH TÍNH AN TOÀN của DT2aP-IPV-HB-Hib

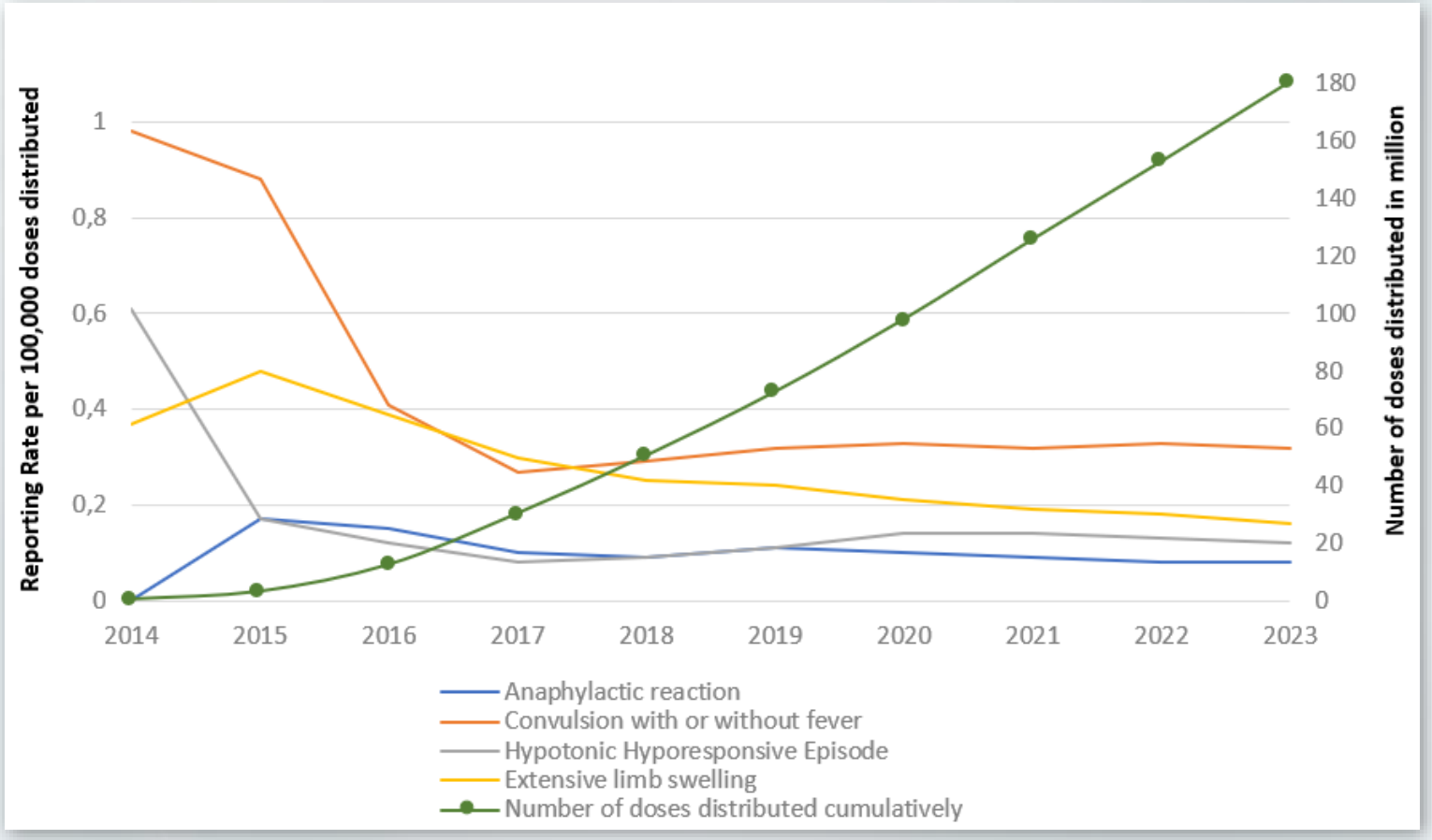
10 phản ứng sau tiêm thường gặp nhất (nghiêm trọng và không nghiêm trọng)

Biến cố	N*(%)	RR/100,000 liều sử dụng
Sốt	9295 (22.5)	5.14
Đỏ tại vùng tiêm	1762 (4.3)	0.97
Khóc	1484 (3.6)	0.82
Sưng tại vùng tiêm	1480 (3.6)	0.82
Ban	1222 (3.0)	0.68
Quấy, kích thích	997 (2.4)	0.55
Đau tại vùng tiêm	940 (2.3)	0.52
Tiêu chảy	937 (2.3)	0.52
Nôn ói	701 (1.7)	0.39
Ăn/bú kém	642 (1.6)	0.36

*Percentage calculated from total number of reported events (*N* = 41,378);
Cumulative number of doses distributed as per April 30, 2023 (*N* = 180,791,895). RR, Reporting Rate.
Boisnard F. et al. Expert Review of Vaccines 2023

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

Phân tích các biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt (*Adverse Events of Special Interest)* được báo cáo trong **10 năm sau khi được cấp phép khẳng định hồ sơ an toàn** của **DT2aP-IPV-HB-Hib**



Evolution of the reporting rate for adverse events of special interest.

Tần suất báo cáo gần như hằng định từ năm 2017

Số ca/100,000 liều được phân phối

- Phản ứng phản vệ: 0.08 to 0.11
- Co giật kèm hoặc không kèm sốt: 0.27 to 0.33
- HHE: 0.08 to 0.14
- Phù chi lan rộng: 0.16 to 0.3

Boisnard F. et al. Expert Review of Vaccines 2023

GIÁ TRỊ CỦA VẮC-XIN

DẠNG HỖN DỊCH PHA SẴN

TRONG THỰC HÀNH TIÊM CHỦNG

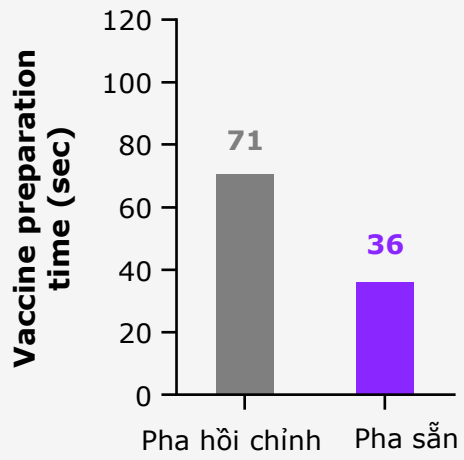
Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

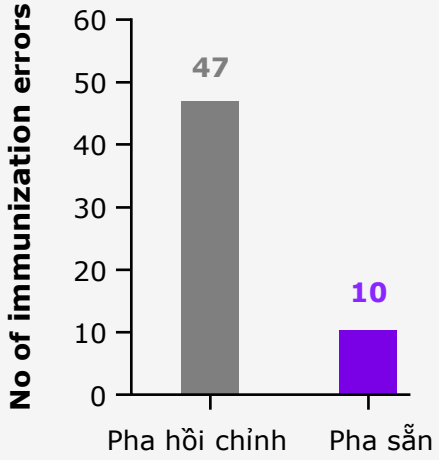
Vắc-xin dạng hỗn dịch pha sẵn giúp giảm thời gian chuẩn bị vắc-xin và giảm sai sót khi tiêm chủng.

Nghiên cứu "Time and Motion" so sánh thời gian chuẩn bị vắc-xin và những sai sót trong tiêm chủng của vắc-xin 6trong1 dạng hỗn dịch và vắc-xin 6trong1 cần pha hồi chỉnh (Belgium, 2014)
Thiết kế nghiên cứu: ngẫu nghiên, nhãn mở, trên 96 NVYT ở Bỉ.
Nhân viên y tế chuẩn bị lần lượt 2 loại vắc-xin, với thời gian dừng giữa 2 lần là 3-5 phút.

GIẢM ½ THỜI GIAN
CHUẨN BỊ VẮC-XIN

GIẢM ~5x NGUY CƠ SAI SÓT
TRONG QUÁ TRÌNH TIÊM CHỦNG





Một số sai sót mà khi dùng DT2aP-IPV-HB-Hib sẽ không gặp phải:

- Chạm tay vào phần vô trùng của kim/lọ pha hồi chỉnh
- Kim bị xoắn khi đâm vào nút đậy của lọ.
- Sử dụng cùng 1 kim để pha hồi chỉnh và tiêm cho trẻ
- Quên pha hồi chỉnh
- Pha hồi chỉnh không hoàn toàn

HCP, healthcare professional; sec, seconds.
De Coster et al. Vaccine, 2015;33:3976–3982 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.030

Nhân viên y tế đánh giá cao vắc-xin dạng hỗn dịch pha sẵn

South Korea[1]
Khảo sát về sai sót khi pha hồi chỉnh

Lỗi liên quan đến vắc-xin cần pha hồi chỉnh:
Từng phạm lỗi khi sử dụng vắc-xin pha hồi chỉnh:
- Bác sĩ: **76.4%**
- Điều dưỡng: **41.5%**

Ưu tiên vắc-xin dạng hỗn dịch pha sẵn:
- Bác sĩ: **100%**
- Điều dưỡng: **91.1%**

France[2]
Khảo sát về kiến thức và thực hành vắc-xin trẻ em

Quan điểm về vắc-xin pha hồi chỉnh
Đồng ý rằng pha hồi chỉnh vắc-xin là yếu tố phức tạp
- Bs Nhi: **70%**

Đồng ý rằng pha hồi chỉnh có thể đưa đến nguy cơ sai sót
- Bs Nhi: **64%**

Báo cáo rằng từng không pha hồi chỉnh vắc-xin hoàn chỉnh: 60% (overall)

1. Lee YH et al. Vaccines. 2021:9(2):117. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540949/
2. Bakhache P et al. Eur J Pediatr. 2019:178(4):533-540. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706158/

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

10 NĂM KINH NGHIỆM

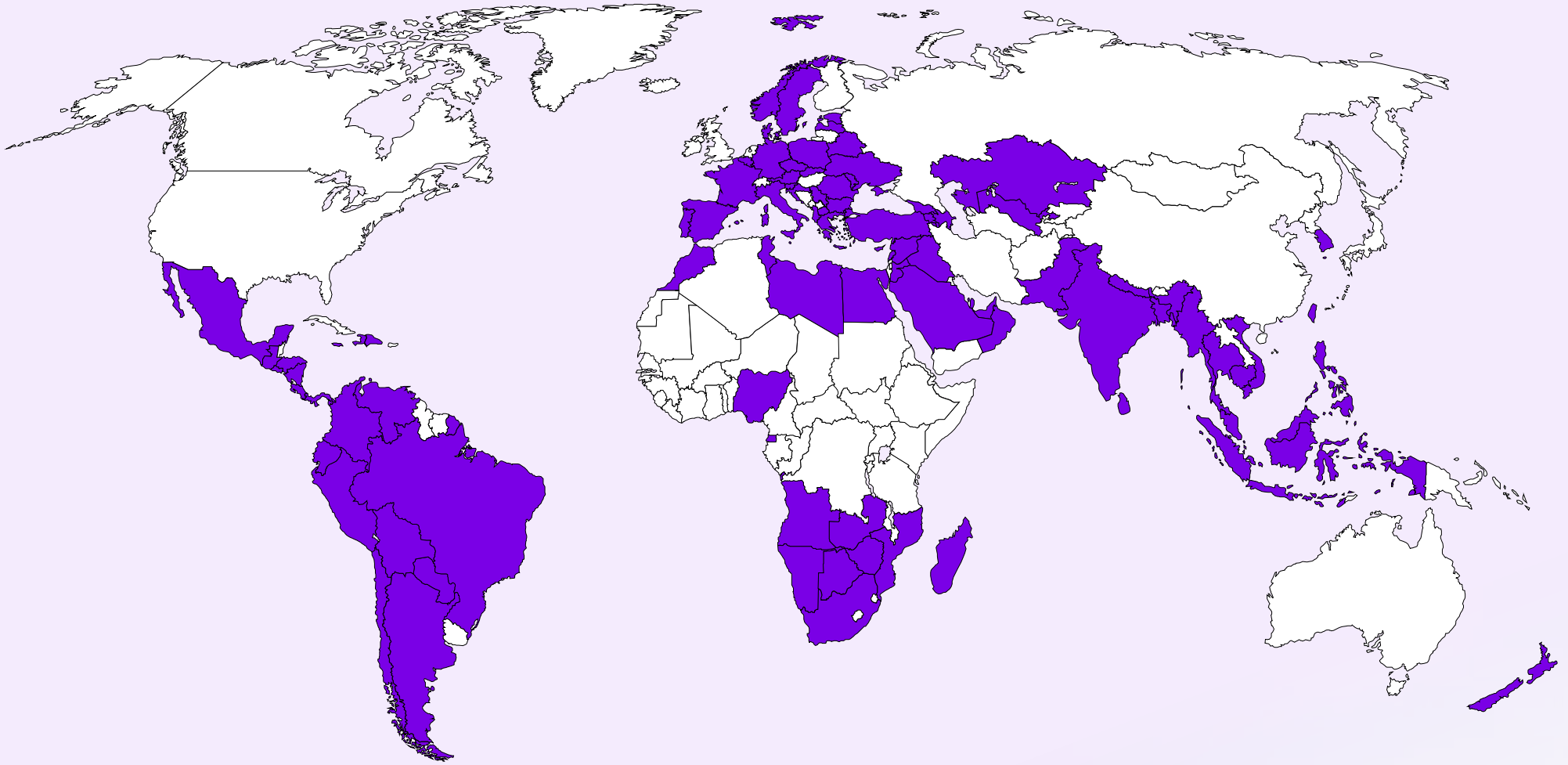
NGHIÊN CỨU VÀ DỮ LIỆU TRÊN THỰC TẾ CỦA

DT2aP-IPV-HB-Hib

- TÍNH SINH MIỄN DỊCH CAO
- HỒ SƠ AN TOÀN TỐT
- THUẬN TIỆN & AN TOÀN TRONG THAO TÁC TIÊM CHỦNG

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế

DT2aP-IPV-HB-Hib đã được sử dụng trên **125 quốc gia** trên thế giới trong **10 năm qua** với **…hơn 200 triệu liều** đã được phân phối và sử dụng kể từ khi được cấp phép



Countries where DT2aP-IPV-HB-Hib has been distributed between June 2013 and April 2023 (based on Sanofi data on file).
Depending on the country, Hexaxim may be funded / reimbursed as part of the National Immunization Program or available only as an out-of-pocket vaccine

Boisnard F. et al. Expert Review of Vaccines 2023

Bệnh viện Nhi Trung ương

Được tài trợ bởi sanofi

TỰ TIN BẢO VỆ TRẺ NHỎ KHỎI 6 BỆNH TRUYỀN NHIỄM NGUY HIỂM

Thông tin chỉ dành cho cán bộ y tế