

Вакцина Гексаксим®: оновлення через 10 років після першого ліцензування

Вакцина Гексаксим® (DTaP-IPV-Hib/Hexaxim) є комбінованою вакциною, яка забезпечує імунізацію проти шести педіатричних хвороб: дифтерії (D), правця (T), кашлюку, поліомієліту, гепатиту В (HB) та інвазивних захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (Hib). Дифтерія, правець, кашлюк і поліомієліт – це серйозні захворювання, які можуть призвести до тяжких ускладнень або навіть смерті у дітей раннього віку [1-4].

Вакцина Гексаксим® (Sanofi) була схвалена для використання в Європейському Союзі (ЄС) у квітні 2013 року [12] і дозволена у 120 країнах світу. Форма випуску препарату попередньо схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [13]. Склад вакцини наведено в таблиці. Широка клінічна оцінка показала стабільний і хороший профіль безпеки і продемонструвала здатність вакцини викликати сильну імунну відповідь проти кожного цільового патогену, з високим рівнем захисту, що спостерігається в широкому діапазоні клінічних ситуацій [14-16]. З моменту отримання ліцензії клінічні дослідження продовжують підтверджувати профіль безпеки та імуногенності у різних умовах, у тому числі в окремих популяціях. З моменту першого застосування у червні 2013 року і до теперішнього часу у світі було розподілено понад 180 млн доз вакцини.

Клінічна розробка

Гексаксим® є результатом значного досвіду компанії Sanofi у розробці DTaP-IPV-вмісних вакцин і багаторічного досвіду роботи з 4-валентною (Тетраксим [DTaP-IPV]) і 5-валентною (Пентаксим [DTaP-IPV//Hib]) вакцинами [8, 9]. Гексаксим® містить добре відомі антигени, що використовуються у вакцині Пентаксим (DTaP-IPV//Hib), а також HBsAg, і представлений у вигляді повністю рідкої, готової до використання суспензії для ін'єкції без консерванта і з додаванням гідроксиду алюмінію [12].

Імуногенність

6, 10, 14 тижнів – первинна серія і бустер у віці 15-18 місяців. 6, 10, 14 тижнів первинної серії і бустерної схеми у віці 15-18 місяців були оцінені в дослідженні у Південній Африці [17, 18]. Результати цього дослідження продемонстрували, що після закінчення первинного курсу показники серозахисту (анти-D, анти-T, анти-Polio1,2,3, анти-PRP, анти-HBs) становили $\geq 95,4\%$ як у групі, яка отримувала Гексаксим® (без вакцини проти гепатиту В при народженні), так і в контрольній групі (DTwP/Hib, HB та оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)). Після закінчення первинної вакцинації рівень серозахисту анти-HBs (≥ 10 МО/мл) був високим як за наявності дози вакцини проти гепатиту В при народженні (99,0%), так і за її відсутності (95,7%), проте середньгеометрична концентрація анти-HBs була вищою після дози вакцини проти гепатиту В при народженні (1913 МО/мл порівняно з 330 МО/мл). Ревакцинація викликала сильну відповідь у кожній групі на всі антигени (показники сероконверсії (РТ, ФНА) $> 83\%$ і показники серозахисту (інші антигени) $> 90\%$) без помітних відмінностей між групами [17, 18].

Таблиця. Склад вакцини Гексаксим®	
Активні інгредієнти	на дозу 0,5 мл
Дифтерійний токсин	≥ 20 МО (30 МЖ) [†]
Правцевий токсин	40 МО (10 МЖ) [†]
Антигени кашлюку <i>Bordetella pertussis</i>	
Анатоксин кашлюку	25 мкг
Філаментозний гемаглютинін	25 мкг
Інактивовані поліовіруси	
Тип 1 (Mahoney) [‡]	29 одиниць антигену D [#] .
Тип 2 (MEF-1) [‡]	7 одиниць антигену D [#] .
Тип 3 (Saukett) [‡]	26 одиниць антигену D [#] .
Поверхневий антиген гепатиту В*	10 мкг
полісахариду <i>Haemophilus influenzae</i> типу b	
Полірибозилрибітолфосфат	12 мкг
Кон'юговані з правцевим білком	22-36 мкг
Ад'ювант	
Алюмінію гідроксид гідратований	6 мг (виражений як Al ³⁺)

Примітки:

[†] як нижня межа довірчого інтервалу ($p=0,95$) і не менше 30 МО як середнє значення;

[‡] як нижня межа довірчого інтервалу ($p=0,95$);

[#] ці кількості антигену є абсолютно ідентичними тим, що зазначені в інших джерелах як 40-8-32 одиниці антигену D для типу 1, 2 і 3 відповідно, коли вимірюються іншим відповідним імунохімічним методом;

* поверхневий антиген гепатиту В, отриманий з рекомбінантного штаму дріжджів *Hansenula polymorpha*.

Важливо: вакцина може містити сліди глутаральдегіду, формальдегіду, неоміцину, стрептоміцину і поліміксину В.

МО – міжнародна одиниця; МЖ – межа флокуляції.

В іншому дослідженні після отримання ліцензії в Індії була продемонстрована висока імуногенність для кожного антигену вакцини Гексаксим® після первинної вакцинації за схемою 6, 10, 14 тижнів з окремою вакцинацією проти гепатиту В при народженні, з $> 93\%$ показниками вакцинної відповіді (РТ, ФНА)/показниками серозахисту (інші антигени) [19].

Таким чином, Гексаксим® у календарі розширеної програми імунізації (РПІ), з вакциною проти гепатиту В при народженні або без неї, є високоімуногенною вакциною порівняно з контрольними вакцинами.

2, 3, 4 місяці – первинна серія та бустер у віці 2, 3, 4 місяці, 11-17 місяців

Схема РПІ, що починається з 6-тижневого віку, і схема 2, 3, 4-місячного віку вважаються найбільш складними схемами первинних серій для досягнення захисних титрів антитіл, оскільки вони починаються в ранньому віці (у той час, коли імунна система ще не повністю дозріла) і мають лише 1-місячний інтервал між введеннями доз.

У дослідженні М. Сеупан та співавт. (2017) було продемонстровано відсутність переваг вакцин Гексаксим® і Пентаксим проти гепатиту В за рівнем серопротекції анти-HBs постпервинної серії (94,0 проти 96,1%). Імуногенність інших антигенів була подібною в обох вакцин [20].

З трьох досліджень, проведених після отримання ліцензії, одне було рандомізованим клінічним дослідженням (РКД) проти іншої 6-валентної вакцини (DTPa-HBV-IPV/Hib) [21]. Первинні імунні відповіді були високими і подібними в обох групах. Була продемонстрована неповторність імунної відповіді після первинної серії для всіх досліджуваних антигенів. Описово, бустерна імуногенність вакцини Гексаксим® була подібною до DTPa-HBV-IPV/Hib. Інші 2 дослідження підтвердили гарну імуногенність Гексаксим® з/без дози вакцини проти гепатиту В при народженні.

2, 4, 6 місяці – основна серія та бустер у 12-24 місяці

У дослідженні, проведеному в Аргентині, було продемонстровано неперевершену імуногенність після первинних серій для кожного антигену порівняно з вакциною Пентаксим та окремою вакциною проти гепатиту В (рівень сероконверсії (анатоксин кашлюку, філаментозного гемаглютиніну (РТ, ФНА) $\geq 90\%$ і рівень серозахисту (інші антигени) $> 94\%$). Аналогічним чином, не було продемонстровано переваг у постпервинних серіях для всіх антигенів порівняно з вакциною Пентаксим і окремою вакциною проти гепатиту В (Південна Корея, рівень сероконверсії (РТ, ФНА) $> 89\%$ і рівень серопротекції (інші антигени) $> 96\%$).

Для усіх антигенів було продемонстровано неперевершеність постпервинної імунної відповіді порівняно з DTPa-HBV-IPV/Hib (Колумбія та Коста-Ріка: рівень відповіді на вакцину (РТ, ФНА) $> 97\%$ і рівень серопротекції (інші антигени) $> 94\%$). У дослідженнях порівняння Гексаксим® і DTPa-HBV-IPV/Hib було продемонстровано не гіршу імуногенність Гексаксим® після первинної серії для всіх антигенів (Колумбія/Коста-Ріка) чи окремих антигенів (Мексика, Таїланд, Перу).

Первинна серія у віці 3, 5 місяців і бустер у віці 11 місяців (схема 2+1). Схема первинної серії з 2 доз у віці 3 і 5 місяців із бустером у віці 11 місяців була оцінена в одному постліцензійному дослідженні у Фінляндії та Швеції [33], яке показало, що Гексаксим® не поступається DTPa-HBV-IPV/Hib за всіма антигенами після третьої дози за показниками серопротекції ($\geq 85\%$) і реакції на вакцину ($\geq 98\%$).

Сумісне застосування з іншими педіатричними вакцинами

Клінічні випробування показали подібну імуногенність вакцини Гексаксим® при сумісному застосуванні з іншими педіатричними вакцинами, що призвело до схвалення такого застосування з пневмококовими, вакциною проти кору-паротиту-краснухи, проти ротавірусу, менінгококовими вакцинами та ін. [18, 21, 23, 24, 29, 31, 33].

Змішана 6-5-6-валентна первинна серія у віці 2, 4, 6 місяців

У післяреєстраційному дослідженні в Іспанії оцінювали змішану схему первинної вакцинації 6-5-6-валентною

первинною серією після введення вакцини проти гепатиту В при народженні [34]. Імунні відповіді і відповідь на бустер вакцини Пентаксим були сильними і порівняними зі стандартними схемами (рівень сероконверсії/серопротекції $> 89-99\%$). Відповіді були подібними до схем 6-валентної первинної серії та 6-/5-валентної бустерної вакцинації [16, 31], що підтверджує можливість використання вакцини Гексаксим® у змішаній схемі після введення вакцини проти гепатиту В при народженні.

Стійкість імунітету. Стійкість антитіл оцінювали для всіх антигенів до шкільного віку (3,5 і 4,5 років) у Південній Африці і Колумбії [35], а також у більш тривалому періоді для HB у Таїланді (9-10 років) [36] і Фінляндії (6 років) [37]. У дослідженнях, проведених у Південній Африці і Колумбії [35], Гексаксим® індукував хорошу персистенцію антитіл до 4,5 років для кожного антигену, особливо після складного графіку первинної вакцинації у 6, 10, 14 тижнів у Південній Африці, де персистенція анти-HBs антитіл (≥ 10 мМО/мл) спостерігалася у 73% (без вакцини проти гепатиту В при народженні) до 96% (з вакциною проти гепатиту В при народженні) осіб, а персистенція серопротекторних рівнів анти-D, анти-T, антиполіомієліту 1, 2, 3 і анти-PRP у $\geq 97\%$ дітей.

Дослідження в Таїланді надало унікальну можливість оцінити рівень анти-HBs-антитіл за графіком 2, 4, 6 місяців після введення дози вакцини проти гепатиту В при народженні і без бустерної вакцини проти гепатиту В (згідно з національним календарем щеплень у Таїланді) [36]. Відповідно до отриманих даних, рівень антитіл знижувався подібно в групах вакцини Гексаксим® і DTPa-HBV-IPV/Hib до 9-10 років (49,3 і 42,9% відповідно). Після ревакцинації у 9-10 років рівень антитіл зріс в обох групах (92,8 і 98,7%), що вказує на збереження імунної пам'яті, а не персистенцію високих рівнів антитіл. Аналогічні дані отримані у фінському дослідженні, в якому рівень серопротекції проти гепатиту В після 3, 5 і 11 місяців вакцинації був нижчим для вакцини Гексаксим®, ніж для DTPa-HBV-IPV/Hib у віці 6 років (53,8 проти 73,5% ≥ 10 мМО/мл), але збільшився до аналогічного рівня після щеплення проти гепатиту В (96,7 і 95,9% відповідно), що підтверджує стійку імунну пам'ять [37].

Безпека і побічні реакції

Було проведено великомасштабне дослідження безпеки приблизно у 2000 учасників (з яких 1422 учасники отримали Гексаксим®) у Мексиці і Перу [25]. Як порівняльний засіб використовували реконститувану 5-валентну вакцину з цілоклітинним кашлюковим компонентом (DTwP-HB/Hib) разом з ОПВ. Результати продемонстрували не вищу частоту тяжкої гарячки після застосування вакцини Гексаксим® порівняно з вакциною порівняння. Частота повідомлених реакцій була вищою для вакцини порівняння, що узгоджується з кращим профілем безпеки вакцин з ацелюлярним кашлюковим компонентом [38].

Інтегрований аналіз даних щодо безпеки вакцини Гексаксим® і DTPa-HBV-IPV/Hib [21, 28-31, 33] показав схожий профіль безпеки, за винятком болю в місці ін'єкції та дратівливості, про що трохи частіше повідомлялося для вакцини Гексаксим®.

Аналіз спонтанних даних з глобальної бази даних Sanofi з 1 червня 2013 р. по 17 квітня 2023 р. виявив 18320 спонтанних повідомлень про ПР в усьому світі після вакцинації вакциною Гексаксим®. Найчастіше повідомляли про: еритему, набряк, біль у місці ін'єкції, гарячку, плач, висип, дратівливість, діарею, блювання, зниження апетиту.

Висновок

Протягом приблизно 20 років масштабна програма клінічних випробувань у поєднанні з безперервним післяреєстраційним наглядом послідовно демонстрували сприятливий профіль безпеки і високу імуногенність вакцини Гексаксим® при широкому діапазоні графіків первинної і бустерної вакцинації. Повністю рідка 6-валентна вакцина Гексаксим® відіграє важливу роль у постліцензійному і майбутньому контролі шести педіатричних інфекційних захворювань в усьому світі.

Реферативний огляд статті Boissard F, Manson C., Serradell L. et al. (2023) DTaP-IPV-Hib vaccine (Hexaxim): an update 10 years after first licensure. Expert Rev Vaccines. Jan-Dec; 22 (1): 1196-1213. doi: 10.1080/14760584.2023.2280236.

Підготувала Анна Хиць



ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA —

**єдина в Україні вакцина проти грипу,
показана для пасивного захисту
немовлят віком до 6 місяців²**

**Ваксігріп® Тетра — єдина
вакцина від грипу, що показана,
зокрема, для:²**

- Пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців шляхом вакцинування їхніх матерів під час вагітності¹

**Ваксігріп® Тетра також
має показання для:¹**

- Активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 09.06.2022 №987 (зі змінами, Наказ МОЗ України від 25.08.2023 №1517).

² Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України. <http://drtz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed September 2023.

Інформація* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA

Назва лікарського засобу. ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована. **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям ВООЗ і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2023/2024 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить: діючі речовини: інактивовані спліт-вірус грипу таких штамів*: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - подібний [A/Victoria/4897/2022, IVR-238] 15 мкг ГА** A/Darwin/9/2021 (H3N2) - подібний [A/Darwin/9/2021, IVR-228] 15 мкг ГА** B/Phuket/3073/2013 - подібний (B/Phuket/3073/2013, дикий тип) 15 мкг ГА** V/Austria/1359417/2021 - подібний (B/Michigan/01/2021, дикий тип) 15 мкг ГА** [*культивовані на курячих ембріонах здорових курей, **гемаглютинін]. Допоміжні речовини: буферний розчин (натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; калію дигідрофосфат; калію хлорид та вода для ін'єкцій). **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактивовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумін, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксинол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялось у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції (від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку). У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялось про нездужання (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвйт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт, Угорщина.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 09.06.2022 №987 (зі змінами, Наказ МОЗ України від 25.08.2023 №1517).

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2300782 дата першого застосування 02.10.2023.

sanofi