

Вакцина Гексаксим®: оновлення через 10 років після першого ліцензування

Вакцина Гексаксим® (DTaP-IPV-Hb-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 дотепер 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 представлена у вигляді повністю рідкої, готової до використання суспензії для ін'єкцій 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 середньометрична 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
полісахариди <i>Haemophilus influenzae</i> типу b	
Полірибозилрибтофосфат	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 глютаральдегіду, 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. Сеуһан 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 (DTaP-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 DTaP-HBV-IPV/Hib. Інші 2 дослідження підтвердили добру імуногенність Гексаксим® з/без дози вакцини проти гепатиту В при народженні.

2, 4, 6 місяців – 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 DTaP-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 DTaP-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 DTaP-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 та відповідь на бустер вакцини Пентаксим були сильними і порівнянними 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 та 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 та 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 МО/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 та 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 DTaP-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 DTaP-HBV-IPV/Hib у віці 6 років (53,8 проти 73,5% ≥ 10 МО/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 та Перу [25]. Як порівняльний засіб використовували реконституційовану 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 DTaP-HBV-IPV/Hib [21, 28-31, 33] показав схожий профіль безпеки, за винятком болю в місці ін'єкції та дратівливості, про що тріхи частіше повідомлялося для вакцини Гексаксим®.

Аналіз спонтанних даних з глобальної бази даних Sanofi з 1 червня 2013 р. по 17 квітня 2023 р. виявив 118 320 спонтанних повідомлень про побічні реакції 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 постійному і майбутньому контролі шести педіатричних інфекційних захворювань в усьому світі.

Реферативний огляд статті Boisnard F., Manson C., Serradell L. et al. (2023) DTaP-IPV-HB-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

БАТЬКИ РОБЛЯТЬ УСЕ, ЩОБ ЗАХИСТИТИ СВОЇХ ДІТЕЙ ЛІКАРІ ТАКОЖ

ТОМУ ВОНИ ДОВІРЯЮТЬ ГЕКСАКСИМ® – КОМБІНОВАНІЙ
ШЕСТИВАЛЕНТНІЙ ВАКЦИНІ ЗІ СВІТОВИМ ІМ'ЯМ

ГЕКСАКСИМ®
ВПЕВНЕНІСТЬ У ЗАХИСТІ



Інформація про препарат ГЕКСАКСИМ® / НЕХАХІМ

Назва лікарського засобу. ГЕКСАКСИМ® / НЕХАХІМ Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та захворювань, спричинених *Haemophilus* типу b, кон'югована, адсорбована, рідка. Склад: діючі речовини: Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed) (DTaP-IPV-Hb-Hib); Одна доза вакцини* (0,5 мл) містить: дифтерійний анатоксин ≥ 20 МО**; правцевий анатоксин ≥ 40 МО**; антигени *Bordetella pertussis*: кашлюковий анатоксин 25 мкг, філаментний гемаглютинін 25 мкг; інактивовані поліові-рус***: типу 1 (штам Mahoney) 40D-одиниць****, типу 2 (штам MEF-1) 8D-одиниць****, типу 3 (штам Saukett); 32D-одиниць****; поверхне-вий антиген вірусу гепатиту В***** 10 мкг; полісахарид *Haemophilus influenzae* типу b12 мкг (полірибозилрибітол фосфат), кон'югований з правцевим протеїном 22–36 мкг. * Адсорбована на гідроксиді алюмінію, гідратованому (відповідає 0,6 мг Al₃₊).** Міжнародні одиниці.*** Отримані на клітинах Vero.**** Або еквівалентна кількість антигену, визначена відповідним імунохімічним методом.***** Отриманий на клітинах дріжджів *Hansenula polymorpha* за допомогою рекомбінантної ДНК-технології. допоміжні речовини: гідрофосфат динатрію, дигідрофосфат калію, триметамол, сахароза, незамінні амінокислоти, у тому числі L-фенілаланін, і вода для ін'єкцій. У вакцинні можуть бути присутні у слідовій кількості речовини, що використовуються в процесі виробництва: глутаральдегід, формальдегід, неоміцин, стрептоміцин та поліміксин В (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза). Фармакотерапевтична група. Комбіновані протибактеріальні та противірусні вакцини. Код АТХ J07C A09. Клінічні характеристики. Показання. Препарат Гексаксим® (аКДП-ІПВ-ГВ-Ніб вакцина) показаний для первинної та бустерної вакцинації немовлят і дітей молодшого віку, починаючи з 6-тижневого віку, для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В,

поліомієліту та інвазивних захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (Hib). Вакцину слід використовувати згідно з офіційними рекомендаціями нормативних документів щодо проведення профілактичних щеплень діючих на території України. Протипоказання. Анафілактична реакція в анамнезі на попереднє введення вакцини Гексаксим®. Гіперчутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад». Побічні реакції. В ході клінічних досліджень у осіб, які отримували Гексаксим®, найбільш часто спостерігалися такі реакції, як біль у місці ін'єкції, дратівливість, плач та еритема в місці ін'єкції та інші. Категорія відпуску: за рецептом. Упаковка. Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 1 шприцу в картонній упаковці. Виробники. Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Угорщина.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕКСАКСИМ®/ НЕХАХІМ Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та захворювань, спричинених *Haemophilus* типу b, кон'югована, адсорбована, рідка. РП № UA/13080/01/01.

Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019, * зміни внесено Наказ МОЗ України №374 від 05.03.2024.

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, сим-позиумах з медичної тематики. Матеріал

призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

MAT-UA-2400097

Дата першого застосування 12.02.2024

sanofi