

CONVERTING QUADRIVALENT SEASONAL INFLUENZA VACCINE TO TRIVALENT AND GLOBAL IMPACTS

Nguyen Thi Ly*, Nguyen Kim Bach, Doan Huu Thien

National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

Received 20 August 2024

Accepted 09 December 2024

Abstract: On September 29, 2023 & February 23, 2024, the World Health Organization (WHO) issued a recommendation to remove the B/Yamagata strain from the quadrivalent seasonal influenza vaccine on both Northern and Southern hemisphere due to the low risk of re-emergence in the community (no detections since March 2020). Therefore, to ensure long-term effectiveness and safety, WHO recommends converting the quadrivalent seasonal influenza vaccine to a trivalent influenza vaccine that does not contain the B/Yamagata strain. Based on WHO's recommendation, reference regulatory agencies such as the FDA, EMA have met to make an official decision on the composition of the influenza strains in the corresponding seasonal influenza vaccines for domestic and imported manufacturers. Many countries around the world are working with vaccine manufacturers to accelerate the conversion. It is expected that in the US from the 2024-2025 Northern Hemisphere (NH) flu season, in Europe and many other countries from the 2025-2026 Northern Hemisphere (NH) flu season, they will all convert to the trivalent influenza vaccine.

Keywords: Trivalent influenza composition change, vaccine conversion, trivalent influenza, quadrivalent influenza.

* Corresponding author

E-mail address: ly.nicvb@gmail.com
<https://doi.org/10.56086/jcvb.v4i4.189>

CHUYỂN ĐỔI VẮC XIN CÚM MÙA TỨ GIÁ VỀ TAM GIÁ VÀ CÁC TÁC ĐỘNG TRÊN TOÀN CẦU

Nguyễn Thị Lý*, Nguyễn Kim Bách, Đoàn Hữu Thiện

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 20 tháng 08 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 09 tháng 12 năm 2024

Tóm tắt: Ngày 29/9/2023 & 23/2/2024 Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ban hành khuyến cáo bỏ chủng B/Yamagata khỏi vắc xin cúm mùa tứ giá do nguy cơ tái xuất hiện thấp trong cộng đồng (từ tháng 3/2020 đến nay không phát hiện). Do đó, để đảm bảo hiệu quả và an toàn lâu dài, WHO kiến nghị chuyển đổi vắc xin cúm mùa tứ giá sang vắc xin cúm tam giá không chứa chủng B/Yamagata. Từ khuyến cáo của WHO, các cơ quan quản lý tham chiếu như Food and Drug Administration (FDA) và European Medicines Agency (EMA) đã họp ra quyết định chính thức về thành phần chủng cúm các vắc xin cúm mùa tương ứng cho các nhà sản xuất trong nước và nhập khẩu. Nhiều quốc gia trên thế giới đang phối hợp với các nhà sản xuất vắc xin để đẩy nhanh tiến độ chuyển đổi. Dự kiến tại Mỹ từ mùa cúm Bắc bán cầu (NH) 2024-2025, tại Châu Âu và nhiều nước khác từ mùa cúm Bắc bán cầu (NH) 2025-2026 sẽ đều chuyển sang vắc xin cúm tam giá.

Từ khóa: Chuyển đổi cúm tam giá, chuyển đổi vắc xin, cúm tam giá, cúm tứ giá.

1. Đặt vấn đề

Vi rút cúm gây bệnh ở người được phân loại thành các loại A, B và C. Vi rút cúm B và C lưu hành chủ yếu chỉ ở người, vi rút cúm A lây nhiễm cho nhiều loài khác. Các loại A và B gây ra cúm ở người theo mùa gồm A(H1N1)pdm09, A(H3N2) và hai dòng cúm B là B/Yamagata và B/Victoria. Vi rút cúm A gây ra khoảng 75% và 25% là do vi rút cúm B [1,2]. Việc tiêm vắc xin để phòng bệnh do vi rút cúm vẫn là một giải pháp an toàn và hiệu quả.

Vắc xin cúm mùa hiện nay có 2 dạng là tam giá và tứ giá. Vắc xin cúm tam giá

(Trivalent influenza vaccines, TIV) bao gồm hai kháng nguyên cúm A và một kháng nguyên cúm B từ dòng B/Victoria hoặc B/Yamagata tùy thuộc vào dòng/chủng nào được dự kiến sẽ góp phần nhiều nhất vào đại dịch cúm hàng năm trên toàn cầu trong mùa tiếp theo. Vắc xin cúm tứ giá (Quadrivalent influenza vaccines, QIV) chứa kháng nguyên của cả dòng B/Victoria và B/Yamagata [1-3].

Vi rút cúm liên tục thay đổi chủng và tiến hóa. Do đó, việc thay thế định kỳ các chủng vi rút có trong vắc xin cúm là cần thiết để duy trì hiệu quả bảo vệ của vắc xin.

Từ năm 1999 đến nay, thành phần và chủng loại vắc xin cúm mùa hàng năm đều do WHO khuyến cáo, đưa ra thông qua các hoạt động giám sát thường xuyên về tỷ lệ lưu hành và dự kiến chủng nào sẽ góp phần nhiều nhất vào đại dịch cúm hàng năm trên toàn cầu trong mùa kế tiếp [1]. Theo dữ liệu từ GISAID (Global Initiative On Sharing All Influenza Data) và Flunet về sự lưu hành các chủng cúm trên toàn cầu, cho thấy từ tháng 3/2020 đến tháng 9/2023 không phát hiện thấy sự xuất hiện tự nhiên của chủng B/Yamagata. Do đó, trong cuộc họp ngày 29/9/2023 và cuộc họp ngày 23/2/2024, Ủy ban tư vấn về thành phần vắc xin cúm mùa của WHO đã nhất trí bỏ phiếu khuyến nghị loại trừ thành phần chủng B/Yamagata khỏi vắc xin cúm mùa tứ giá càng sớm càng tốt để tránh nguy cơ tái xuất hiện vi rút này [2,3].

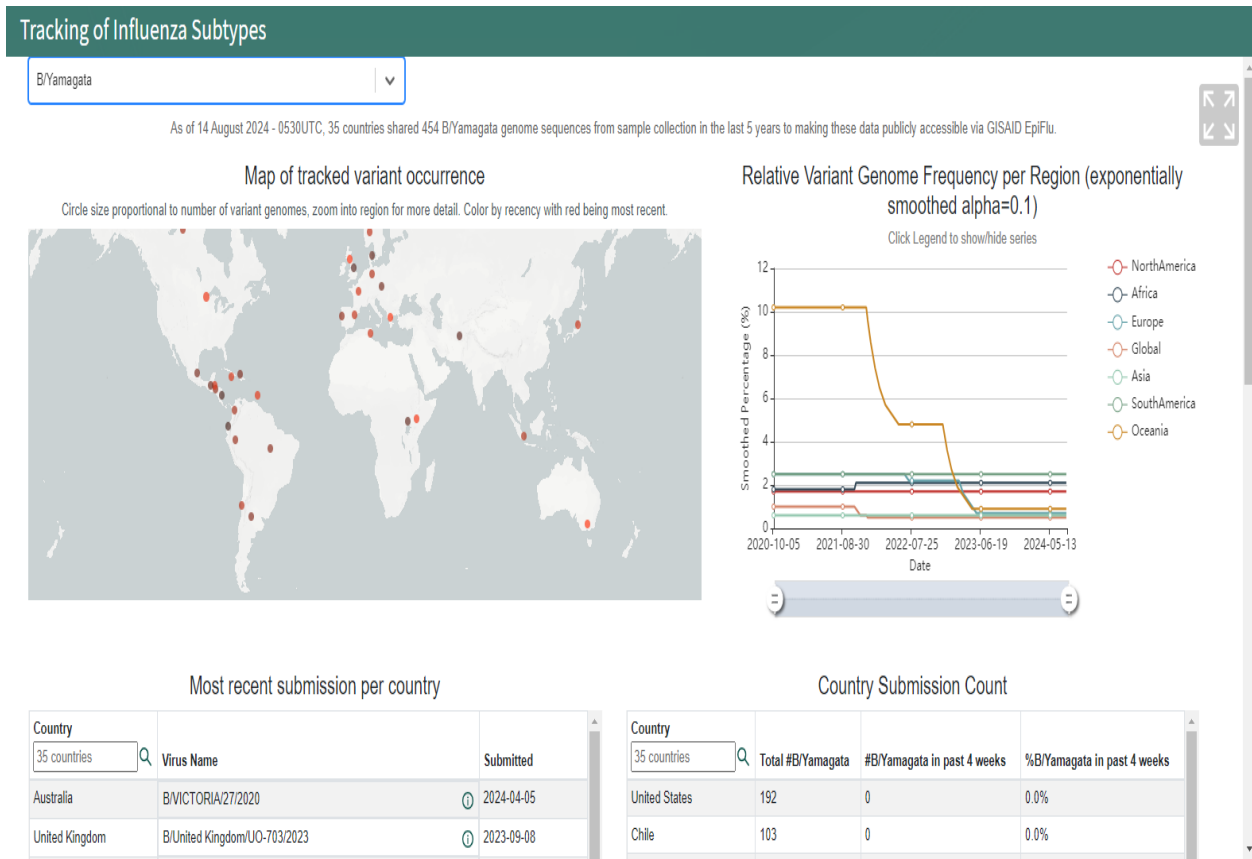
Trong bài báo này chúng tôi chia sẻ các khuyến cáo của WHO liên quan đến việc chuyển đổi cúm tứ giá sang tam giá và hướng dẫn/quan điểm của WHO và các cơ quan quản lý tham chiếu và tác động của nó đến toàn cầu.

2. Nội dung

2.1 Khuyến cáo của WHO liên quan đến việc chuyển đổi cúm tứ giá sang tam giá

Hàng năm, WHO thường triệu tập các cuộc tham vấn kỹ thuật vào tháng 2 và tháng 9 để khuyến nghị các loại vi rút đưa vào vắc xin cúm cho các mùa cúm ở bán cầu bắc (northern hemisphere, NH) và bán cầu nam (southern hemisphere, SH) tương ứng [1-3].

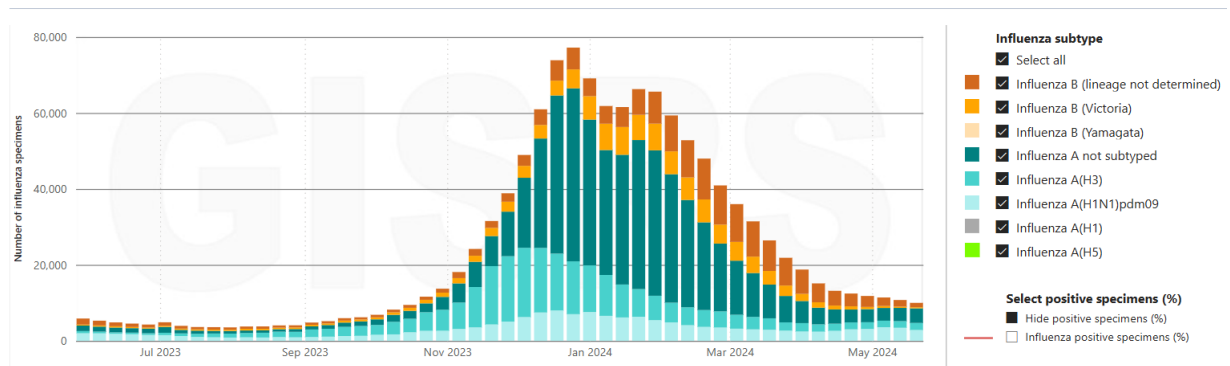
Ngày 29/9/2023, WHO cũng đã họp để khuyến nghị thành phần vắc xin cúm sử dụng trong mùa cúm SH 2024. Theo các báo cáo giám sát thực tế từ các ca bệnh và chủng vi rút lưu hành đến tháng 8/2023 của GISAID và Flunet: Trên toàn cầu, vẫn phát hiện số ca mắc vi rút cúm A(H1N1)pdm09, A(H3N2) ở tất cả các Châu lục; số ca mắc vi rút cúm B thấp hơn và tất cả các vi rút cúm B đang lưu hành được các phòng thí nghiệm GISRS xác nhận, đều thuộc dòng B/Victoria/2/87 và không có phát hiện nào được xác nhận về dòng virus B/Yamagata/16/88 đang lưu hành sau tháng 3 năm 2020.



Hình 1. Thông tin giám sát dịch tễ sự lưu hành các chủng cúm từ “GISAID – Influenza subtypes”

[View more influenza surveillance outputs](#)

Virus detections by subtype reported to FluNet



[View FluNet chart for different time periods and geographic regions](#)

Hình 2. Thông tin giám sát dịch tễ sự lưu hành các chủng cúm từ “FluNet summary (WHO.int) – Influenza subtypes”

Theo WHO, mặc dù các vắc xin cúm hiện tại, bao gồm vắc xin tứ giá vẫn an toàn và hiệu quả nhưng việc sản xuất vắc xin có chứa thêm chủng B/Yamagata sẽ là không cần thiết và có thể dẫn đến nguy cơ tái xuất hiện vi rút này- nhất là vắc xin sống giảm độc lực. Do đó, trong cuộc họp này, Ủy ban tư vấn về thành phần vắc xin cúm mùa của WHO đã nhất trí bỏ phiếu khuyến nghị loại trừ thành phần chủng B/Yamagata khỏi vắc xin cúm mùa tứ giá càng sớm càng tốt để tránh nguy cơ tái xuất hiện vi rút này. Việc chuyển đổi chủng cần khẩn trương nhưng cũng không thể nhanh được nên mùa SH 2024 và mùa NH 2024/2025, WHO vẫn đưa ra danh sách cúm mùa tam giá và tứ giá (dạng bất hoạt) [2,3].

Ngày 23/2/2024, cuộc họp thường niên cho mùa NH 2024/2025, WHO một lần nữa khẳng định, chủng B/Yamagata nên đưa ra khỏi thành phần công thức của vắc xin cúm và nhận định rằng “các cơ quan quản lý quốc gia, khu vực nên đưa ra các quyết định liên quan đến việc chuyển đổi sang vắc xin tam giá ở quốc gia/khu vực đó”[3].

2.2. Hướng dẫn, quan điểm của EMA (European Medicines Agency) (EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition và EMA/123036/2024 -Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines

with trivalent vaccines in the EU Removal of antigens from B/Yamagata lineage)

Hàng năm, EMA ban hành khuyến nghị của EU về thành phần của vắc xin cúm mùa dựa trên các quan sát của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Hiện nay, hầu hết các vắc xin cúm được cấp phép đều là vắc xin tứ giá, có nghĩa là chúng được bào chế để bảo vệ chống lại bốn chủng cúm chính gây ra cúm theo mùa, A(H1N1)pdm09 và A(H3N2), B/Victoria và B/Yamagata. Do chủng vi rút B-Yamagata dường như không còn gây ra mối đe dọa đối với sức khỏe cộng đồng nên Lực lượng đặc nhiệm khẩn cấp (The Emergency Task Force- ETF) của EU đã ban hành tuyên bố khuyến nghị chuyển đổi từ vắc xin tứ giá sang vắc xin tam giá - không bao gồm thành phần B/Yamagata. ETF khuyến nghị rằng lý tưởng nhất là nên loại bỏ chủng này khỏi tất cả các loại vắc xin sống giảm độc lực từ mùa 2024/2025 để đảm bảo tránh sự bùng phát trở lại của chủng này trong cộng đồng. Các nhà sản xuất vắc xin bất hoạt có thể cân nhắc vẫn sản xuất vắc xin tứ giá chứa hai chủng vi rút cúm B cho mùa 2024/2025 (như danh sách WHO khuyến cáo). Vắc xin bất hoạt lên kế hoạch hoàn tất thủ tục chuyển đổi sang cúm mùa tam giá vào năm 2024. Quyết định về việc chọn vắc xin nào cho chiến dịch tiêm chủng nằm trong thẩm quyền cơ quan quản lý quốc gia [4].

Các khuyến nghị cho mùa cúm 2024/2025 đã được Ủy ban thuốc dành cho người (CHMP) của EMA (EMA/123036/2024) chính thức thông qua tại cuộc họp tháng 3 năm 2024 (*Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU: Removal of antigens from B/Yamagata lineage*) và được cập nhật tại cuộc họp tháng 5 năm 2024. Thông báo tin tức đã được cập nhật vào ngày 3 tháng 6 năm 2024 để bao gồm khuyến nghị về các chủng vắc xin cúm theo mùa giảm độc lực sống và thông tin cập nhật về chủng vắc xin có nguồn gốc từ tế bào [4, 5].

2.3. Hướng dẫn, quan điểm của FDA, Mỹ (US)

Ngày 5 tháng 10 năm 2023, VRPBAC (Vaccines and Related Biological Products Advisory, Ban cố vấn chuyên gia về vắc xin và các sản phẩm sinh học của FDA, Mỹ) đã họp để thảo luận về việc lựa chọn chủng vi rút cho các vắc xin cúm mùa SH năm 2024. VRPBAC xác nhận các chủng được WHO khuyến nghị đối với TIV và khuyến nghị đưa chủng B/yamagata làm chủng B thứ 2 trong các công thức vắc xin tứ giá cho mùa sắp tới ở Nam Bán Cầu. VRPBAC cũng nhất trí tán thành ý tưởng đưa B/yamagata khỏi các công thức vắc xin cúm trong tương lai càng sớm càng tốt [6].

Ngày 5 tháng 3 năm 2024, VRPBAC tiếp tục họp để thảo luận về việc lựa chọn chủng vi rút cho các vắc xin cúm mùa NH 2024/2025. VRPBAC đã xác nhận các chủng được WHO khuyến nghị và bỏ phiếu nhất trí ủng hộ các công thức vắc xin cúm tam giá để sử dụng tại Mỹ. FDA cũng đã phối hợp và hỗ trợ các nhà sản xuất vắc xin cúm theo mùa được FDA chấp thuận và cung cấp tư vấn khoa học, quy định cho họ, tạo điều kiện thuận lợi cho việc cung cấp kịp thời vắc xin cúm mùa tam giá an toàn và hiệu quả từ mùa cúm NH 2024-2025 của Hoa Kỳ [6].

Vì không phải tất cả các quốc gia đều có thể quay lại sử dụng vắc xin cúm mùa tam giá nhanh như FDA đã tạo điều kiện cho Hoa Kỳ nên đối với vắc xin cúm tứ giá đã được cấp phép bởi FDA- Mỹ, VRPBAC cũng đã nhất trí bỏ phiếu ủng hộ việc giữ kháng nguyên dòng B/Yamagata làm chủng cúm B thứ 2 như khuyến cáo của WHO [6].

2.4 Tác động của việc chuyển đổi vắc xin cúm tứ giá sang tam giá

Vắc xin cúm mùa tam giá có từ cuối những năm 1990 đến giờ. Bắt đầu từ mùa 2012–2013, WHO khuyến nghị thêm thành phần của vắc xin cúm tứ giá (QIV) chứa cả hai dòng cúm B, cùng với vắc xin cúm tam giá (TIV) chứa một dòng cúm B[1]. Vắc xin tứ giá là vắc xin phát triển trên quy trình công nghệ của vắc xin tam

giá và vắc xin tam giá có số đăng ký trước. Đầu những năm 2020 các nước mới dần chuyển sang dùng vắc xin tứ giá, vắc xin tam giá chỉ sử dụng hoặc còn giấy phép đăng ký ở một số nước.

Việc thêm bớt hay thay đổi thành phần, công thức chủng trước giờ vẫn thực hiện theo khuyến cáo của WHO dựa trên tình hình lưu hành dịch tễ thực tế của các chủng vi rút cúm trên toàn cầu không phải do ý kiến chủ quan của các công ty, các nhà sản xuất hay bất kỳ một quốc gia nào. Việc cập nhật sản xuất vắc xin cúm mùa cũng phục vụ nhu cầu sử dụng phòng bệnh cúm mùa một cách nhanh chóng, an toàn, hiệu quả. Tuy nhiên, việc chuyển đổi từ vắc xin tứ giá về vắc xin tam giá không thể ngay được vì còn liên quan đến giấy phép đăng ký và các thủ tục chuyển đổi về pháp lý, vì vậy việc chuyển đổi cần có lộ trình [2-6].

Ở Việt Nam nhu cầu sử dụng vắc xin cúm mùa hàng năm rất cao (khoảng 5,5 triệu liều) và >90% là vắc xin nhập khẩu. Do đó Việt Nam cũng bị lệ thuộc, phải theo xu thế chung của toàn cầu và ít nhiều cũng bị ảnh hưởng đến thị trường cung ứng vắc xin ở trong nước nếu việc chuyển đổi bị kéo dài.

Để quá trình chuyển đổi đúng tiến độ trên toàn cầu, trong thời gian chờ cấp phép cúm tam giá, vắc xin cúm tứ giá vẫn được duy trì nhưng đến một thời điểm nhất

định theo lộ trình chung toàn cầu vắc xin cúm tứ giá sẽ dừng sản xuất. Do đó, muốn có vắc xin, Việt Nam cũng như các nước cần phải phối hợp với các nhà sản xuất và cung ứng vắc xin trong và ngoài nước để tháo gỡ các khó khăn, vướng mắc và có chính sách thẩm định nhanh, linh hoạt như các nước tham chiếu mới đẩy nhanh tiến độ cấp phép cho cúm tam giá.

3. Kết luận

Với tính chất đặc thù của vi rút cúm (biến chủng liên tục), hàng năm vẫn luôn có sự cập nhật chủng nên việc thêm, bớt, thay thế thành phần trong công thức vắc xin cúm diễn ra hàng năm trong nhiều năm nay. Vì vậy để không bị gián đoạn, chậm trễ nguồn vắc xin trên toàn cầu, việc cập nhật chủng hay thành phần công thức cúm mùa không chỉ là trách nhiệm của các nhà sản xuất, đơn vị cung ứng, các tổ chức quốc tế (WHO, EMA, FDA...) và các cơ quan quản lý quốc gia từng nước thì mới có thể nhanh chóng giúp người dân sớm tiếp cận được với vắc xin.

Tài liệu tham khảo

- [1]<https://en.wikipedia.org>>Wiki> Historical annual reformulations of the influenza vaccine.
- [2] WHO Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season.

[3] WHO Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season.

[4] EMA. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition- 26/3/2024.

[5] EMA (EMA/123036/2024). *Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU: Removal of antigens from B/Yamagata lineage.*

[6] FDA. Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) March 5, 2024 Meeting Announcement – 03/05/2024.