

Thông tin thuốc



Tziield[™]
(teplizumab-mzwv)

“VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1



MỤC LỤC

I

TỔNG QUAN BỆNH HỌC

II

TZIELD “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN
BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1

III

TỔNG KẾT



I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC

1. Đái tháo đường

- ✓ Định nghĩa
- ✓ Phân loại

2. Đái tháo đường type 1

- ✓ Định nghĩa
- ✓ Nguyên nhân
- ✓ Triệu chứng
- ✓ Biến chứng
- ✓ Các giai đoạn
- ✓ Điều trị

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



1. Đái tháo đường

Định nghĩa

Đái tháo đường là một bệnh mạn tính, có những đặc điểm sau:

- Tăng glucose máu
- Kết hợp với những bất thường về chuyển hóa carbohydrate, lipid và protein
- Bệnh luôn gắn liền với xu hướng phát triển các bệnh về thận, đái mắt, thần kinh và tim mạch



I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



1. Đái tháo đường

Phân loại

Phân loại đái tháo đường dựa theo khuyến cáo của ADA 2023



Đái tháo đường Type 1	Đái tháo đường Type 2	Đái tháo đường đặc hiệu	Đái tháo đường thai kỳ
<ul style="list-style-type: none">Bệnh lý tự miễn phá hủy tế bào beta đảo tụyThiếu hụt insulin tuyệt đối	<ul style="list-style-type: none">Do khiếm khuyết tiết insulin tiến triển trên nền đề kháng insulinDo các hội chứng chuyển hóa	Nguyên nhân khác: <ul style="list-style-type: none">Hội chứng đái tháo đường đơn genBệnh lý tụy ngoại tiếtThuốc hay hóa chất	Được chẩn đoán trong ba tháng giữa hoặc cuối của thai kỳ khi chưa được chẩn đoán rõ ràng mắc đái tháo đường trước khi mang thai

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC

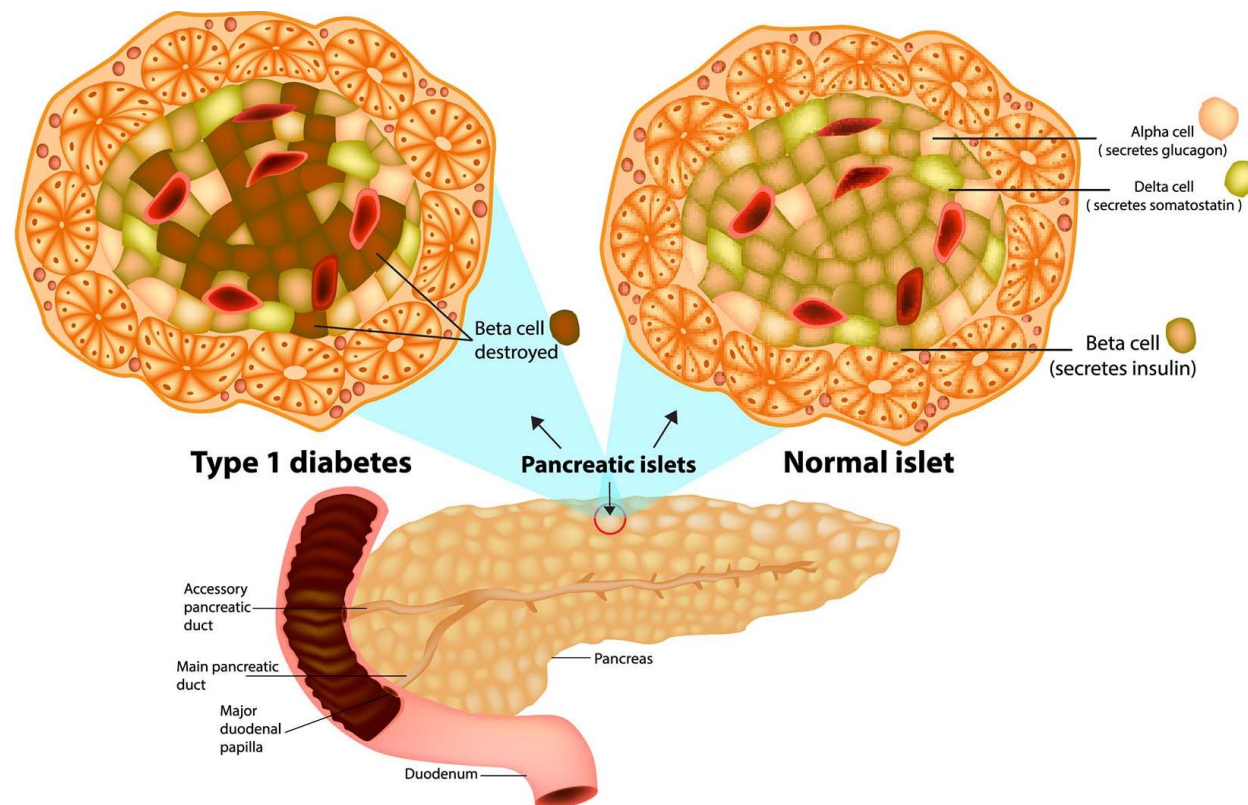


2. Đái tháo đường type 1

Định nghĩa

Đái tháo đường type 1 (T1D) là một bệnh mãn tính đặc trưng bởi cơ thể không có khả năng sản xuất insulin do sự tự phá hủy miễn dịch của các tế bào beta trong tuyến tụy.

Mặc dù khởi phát thường xảy ra ở trẻ em, bệnh cũng có thể phát triển ở người lớn.

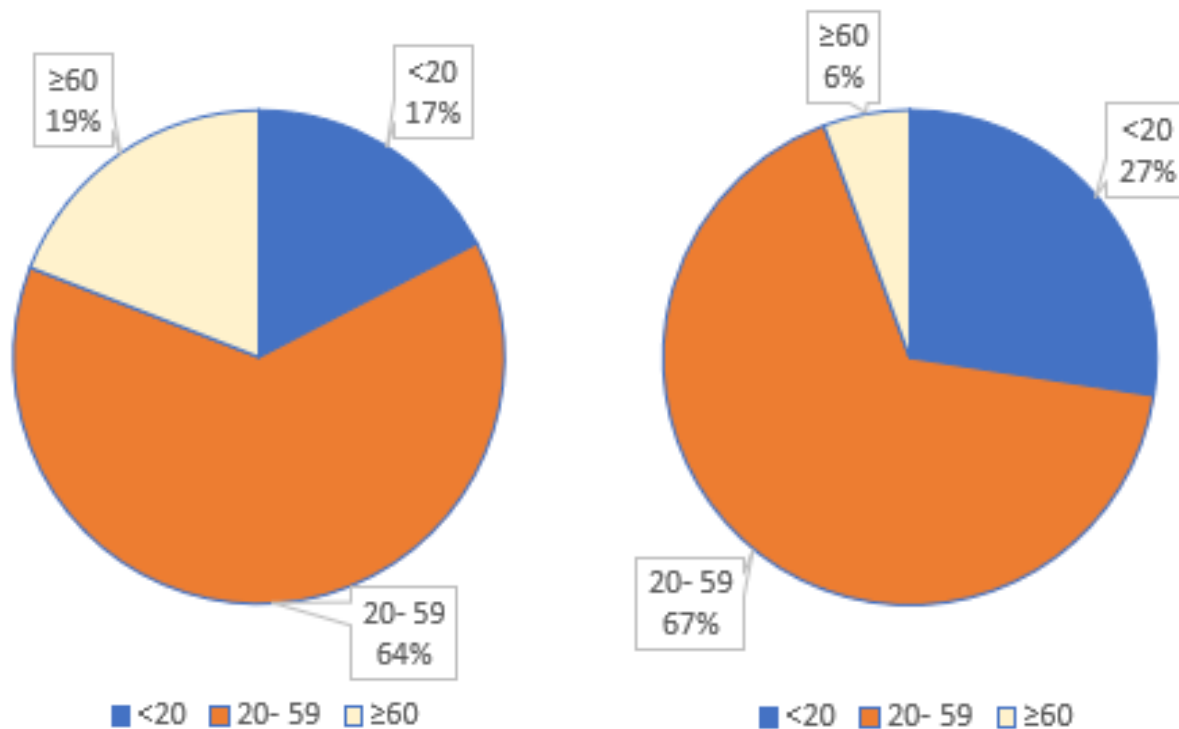


I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



2. Đái tháo đường type 1

Dịch tễ



Số ca mắc T1D trên TG

Số ca mắc T1D ở VN

Theo IDF, 2022



Thế giới

- **8,75** triệu trường hợp mắc T1D
- **530.000** trường hợp mới của T1D được chẩn đoán tại mọi lứa tuổi (201.000 trường hợp dưới 20 tuổi)

Việt Nam

- **14.780** trường hợp mắc T1D

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



2. Đái tháo đường type 1

Các giai đoạn

- ✓ Tự miễn
- ✓ Đường huyết bình thường
- ✓ Tiền triệu chứng

- ✓ Tự miễn
- ✓ Rối loạn đường huyết
- ✓ Tiền triệu chứng

- ✓ Tự miễn
- ✓ Tăng đường huyết quá mức
- ✓ Có triệu chứng

Đặc trưng



Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Đa kháng thể đảo tự
- Không có IGT hoặc IFG

- Tự kháng thể đảo tự (đa kháng thể)
- IGT và/hoặc IFG
 - FPG: 5,6 – 6,9 mmol/L
 - 2-h PG: 7,8 – 11,0 mmol/L
 - A1C: 5,7 – 6,4% (39 – 47 mmol/mol)
 - Hoặc A1C tăng $\geq 10\%$

- Có thể không có tự kháng thể
- Bệnh đái tháo đường theo tiêu chuẩn

FPG: fasting plasma glucose (glucose huyết tương lúc đói)
IFG: impaired fasting glucose (rối loạn glucose máu lúc đói)
IGT: impaired glucose tolerance (rối loạn dung nạp glucose)
2-h PG: 2-h plasma glucose (glucose huyết tương sau 2 giờ)

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC

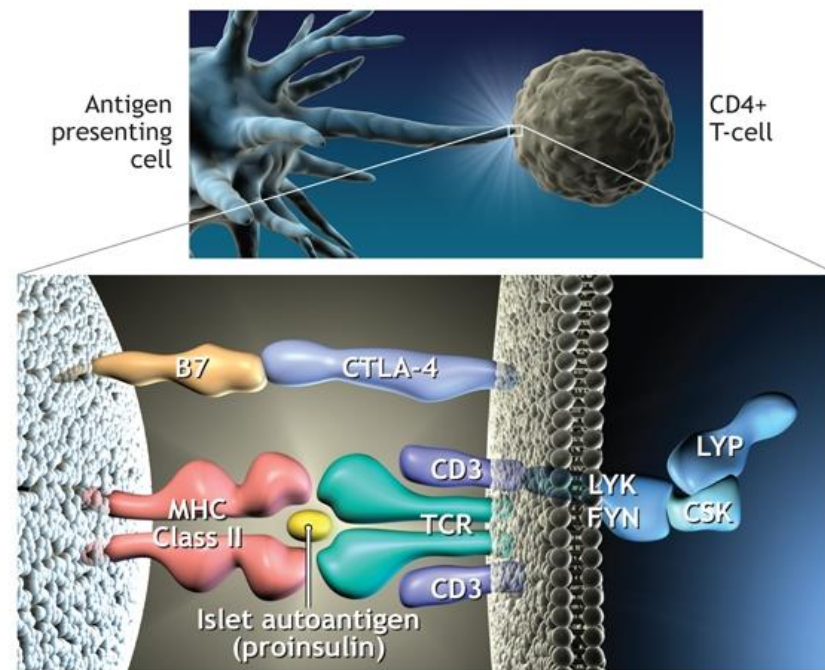


2. Đái tháo đường type 1

Nguyên nhân

Di truyền

- Trẻ có mẹ mắc T1D thì có 2 – 3% nguy cơ mắc T1D.
- Trẻ có bố mắc T1D thì có 5 – 6% nguy cơ mắc T1D.
- Khi cả bố và mẹ đều mắc bệnh tiểu đường, nguy cơ tăng lên gần 30%.



Các gen liên quan đến T1D

- HLA (NST 6) là locus đầu tiên được chứng minh có liên quan đến T1D: **DR4-DQ8** và **DR3-DQ2** (90% trẻ em mắc T1D)
- **Gen insulin** (NST11) là yếu tố nhạy cảm di truyền quan trọng thứ hai (10%)
- **CTLA-4** (2q33) là vị trí nhạy cảm thứ ba đối với T1D
- Một biến thể của PTPN22, **gen mã hóa LYP** được coi là yếu tố nhạy cảm thứ tư

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



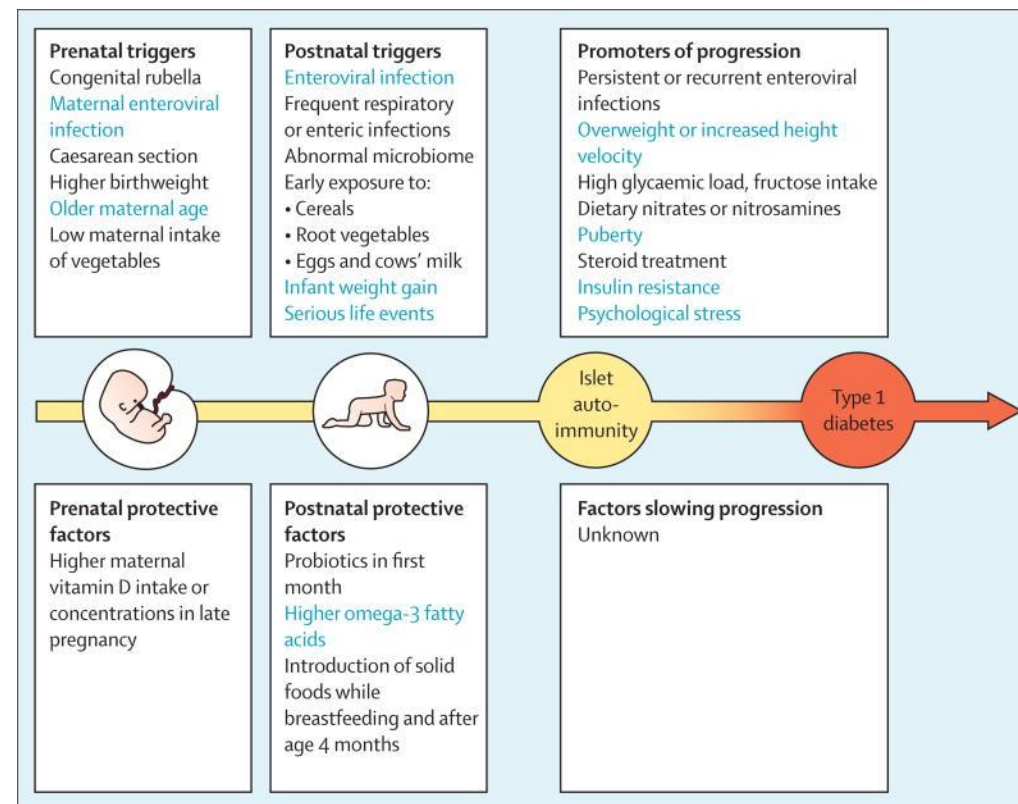
2. Đái tháo đường type 1

Nguyên nhân

Môi trường

Các tác nhân môi trường liên quan đến T1D:

- Nhiễm trùng: Một số loại virus được cho là có liên quan đến T1D, trong đó enterovirus có bằng chứng mạnh mẽ nhất
- Chế độ ăn uống
- Các hóa chất độc hại



Các yếu tố nguy cơ từ môi trường và các yếu tố bảo vệ trong quá trình phát triển của trẻ thúc đẩy sự tiến triển của T1D.

I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



2. Đái tháo đường type 1

Nguyên nhân

Covid-19

Có bằng chứng cho thấy Covid-19 có thể dẫn đến sự phát triển T1D

> JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2233014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33014.

Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021

Ellen K Kendall¹, Veronica R Olaker¹, David C Kaelber², Rong Xu¹, Pamela B Davis³

Affiliations + expand

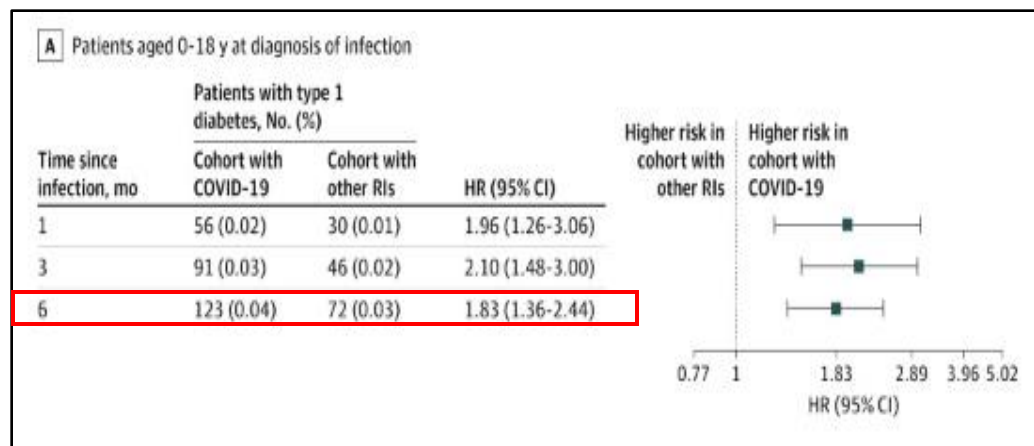
PMID: 36149658 PMCID: PMC9508649 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33014

Đối tượng: Bệnh nhân nhi dưới 18 tuổi được chia thành 2 nhóm:

- **Nhóm 1:** Bị nhiễm trùng đường hô hấp do SARS-CoV-2 trong khoảng thời gian từ 3/2020 - 12/2021
- **Nhóm 2:** Bị nhiễm trùng đường hô hấp **không** phải SARS-CoV-2 trong cùng thời gian.

Kết quả:

- Số trẻ em được chẩn đoán mắc T1D mới khởi phát trong vòng 6 tháng sau khi nhiễm SARS-CoV-2 gấp **1.83 lần** nhóm bị nhiễm trùng đường hô hấp không do SARS-CoV-2
- Tỷ lệ mắc T1D mới khởi phát giữa 2 nhóm lần lượt là **0,043%** và **0,025%** sau 6 tháng



I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



2. Đái tháo đường type 1

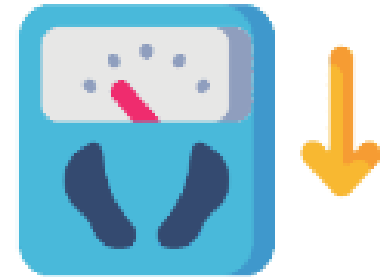
Triệu chứng



Ăn nhiều



Đa niệu



Sụt cân



Chứng chảy nước mắt



Nhiễm toan ceton

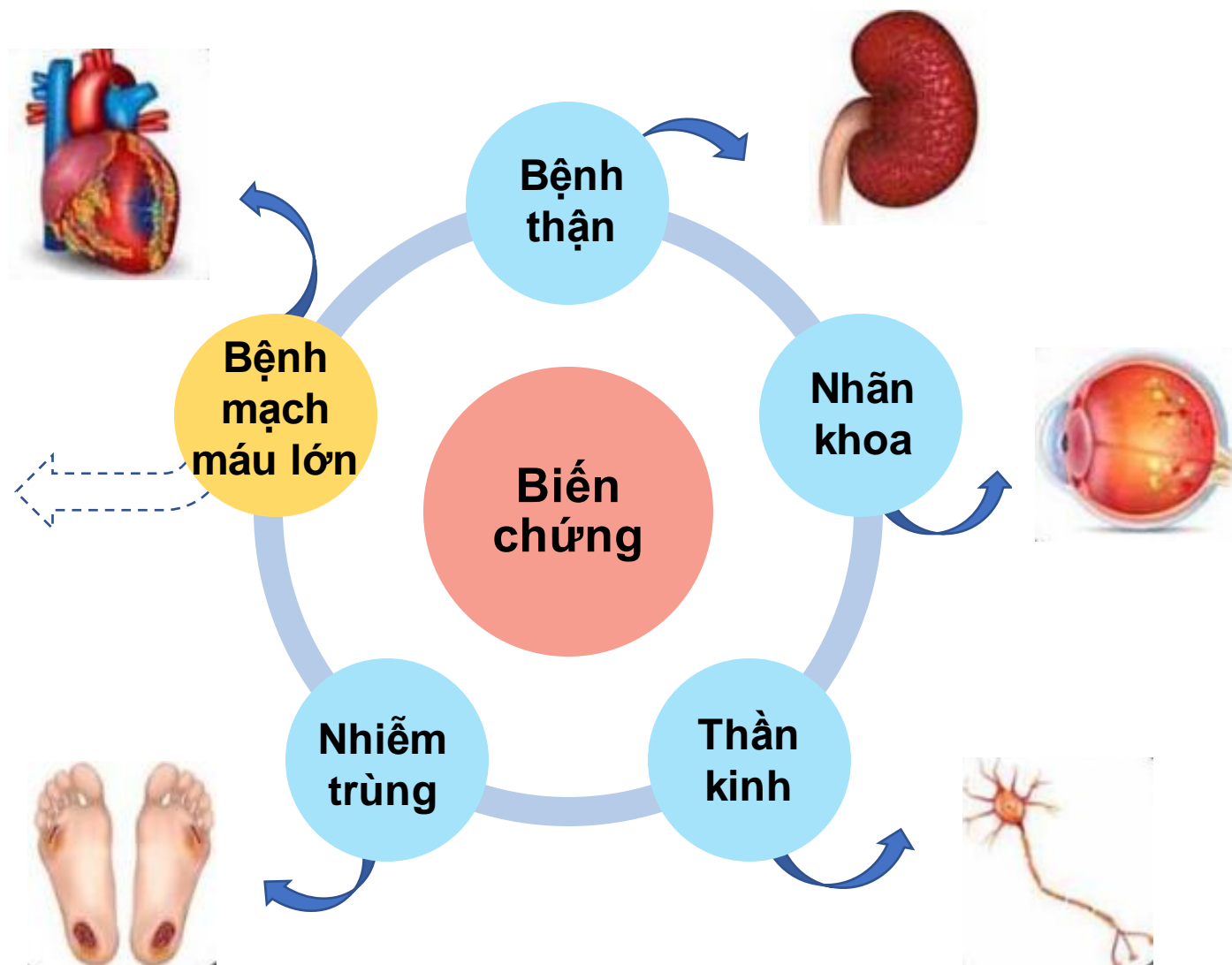
I. TỔNG QUAN BỆNH HỌC



2. Đái tháo đường type 1

Biến chứng

- Xơ vữa động mạch là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân mắc T1D.
- Ước tính tỷ lệ tử vong chuẩn hóa do bệnh tim mạch ở bệnh nhân T1D là 5,7 đối với nam và 11,3 đối với nữ.
- Ở độ tuổi 45, hơn 70% nam giới và 50% nữ giới mắc T1D đã phát triển vôi hóa động mạch vành.



1. Lucier, J., & Weinstock, R. S. (2023). Diabetes Mellitus Type 1. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

2. Schofield, J., Ho, J., & Soran, H. (2019). Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 10(3), 773–789

2. Đái tháo đường type 1

Điều trị

Một số chế độ insulin cho bệnh nhân đái tháo đường type 1

▪ Liệu pháp insulin

Insulin vẫn luôn là biện pháp điều trị cốt lõi cho bệnh nhân T1D.

▪ Liệu pháp không dùng insulin

Pramlintide (chất tương tự amylin)

▪ Biện pháp phẫu thuật

Cấy ghép tụy và tế bào đảo tụy

Chế độ insulin đường tiêm	Tính linh hoạt	Nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn	Chi phí cao hơn
MDI VỚI LAA + RAA hoặc URAA	+++	+++	+++
Ít ưu tiên hơn. Chế độ insulin đường tiêm thay thế			
MDI với NPH + RAA hoặc URAA	++	++	++
MDI với NPH + insulin tác động ngắn (thông thường)	++	+	+
NPH 2 mũi/ ngày + insulin tác động ngắn (thông thường) hoặc trộn sẵn.	+	+	+
Chế độ insulin tuyền liên tục	Tính linh hoạt	Nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn	Chi phí cao hơn
Công nghệ hybrid closed-loop	+++++	+++++	+++++
Bơm insulin ngưng khi đạt ngưỡng/ mức glucose máu dự đoán thấp	++++	++++	++++
Bơm insulin không tự động	+++	+++	++++



II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1

1. Giới thiệu
2. Lịch sử phát triển
3. Cơ chế
4. Hướng dẫn sử dụng
5. Thử nghiệm lâm sàng
6. Đánh giá

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



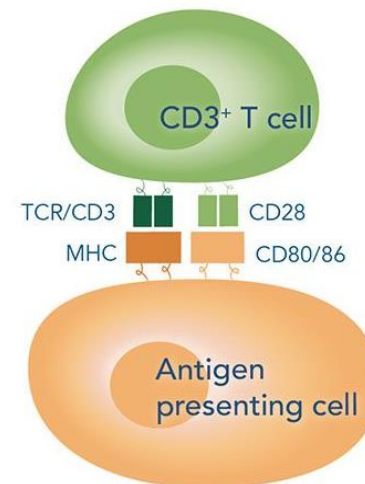
1. Giới thiệu

Tziel[™]
(teplizumab-mzwv)



proventionbio
intercepting and preventing disease

Tziel là kháng thể đơn dòng định hướng **CD3** để điều trị T1D



- CD3 là một phần của phức hợp thụ thể tế bào T (TCR)
- CD3 tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình truyền tín hiệu cần thiết để kích hoạt tế bào T.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



1. Giới thiệu



Tại sao nói Tziel là “vaccine” đầu tiên trì hoãn sự xuất hiện T1D?

- T1D là một **bệnh lý tự miễn**
- **Liệu pháp miễn dịch** có thể là phương pháp chính để **ngăn chặn sự tiến triển của T1D**, tuy nhiên, cho đến gần đây, tất cả các nỗ lực can thiệp bằng liệu pháp miễn dịch đều không đạt được thành công đáng kể.
- **Teplizumab** là **liệu pháp miễn dịch đầu tiên** được phê duyệt để làm chậm sự tiến triển của T1D.
- Teplizumab là một loại thuốc thuộc nhóm **kháng thể đơn dòng**.
 - Kháng thể đơn dòng là một loại **miễn dịch thụ động**. Chúng được đưa trực tiếp vào cơ thể để nhanh chóng bảo vệ hoặc chống lại bệnh tật.



Tziel là “vaccine” đầu tiên trì hoãn sự xuất hiện T1D

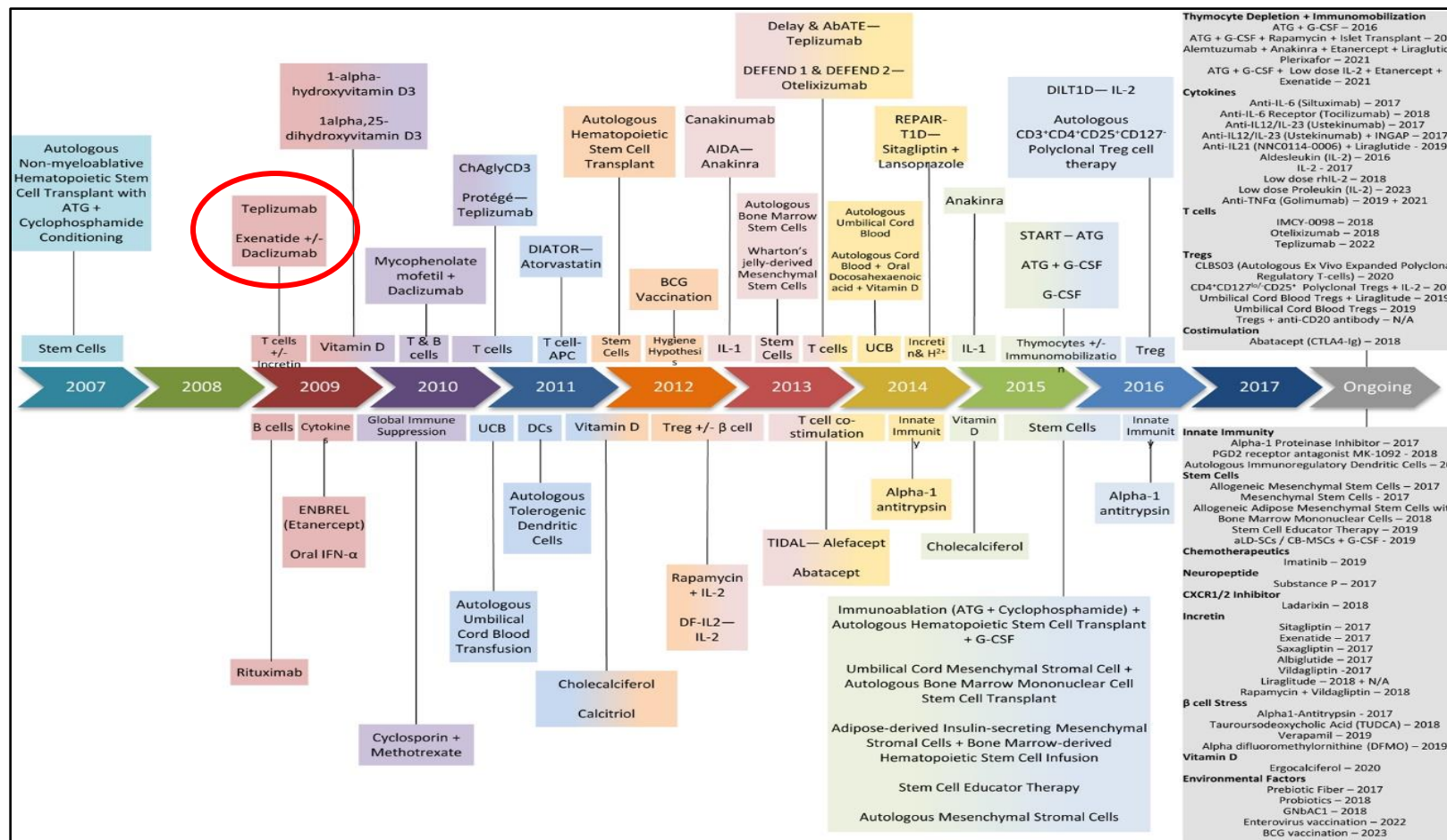
II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



1. Giới thiệu

Những thay đổi trong trọng tâm nghiên cứu lâm sàng

2007-2017



2019

Không có thành tựu nào được mở rộng cho chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

2022

Teplizumab được phê duyệt để làm chậm sự tiến triển của T1D.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



1. Giới thiệu

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm truyền

Vô trùng, không chất bảo quản, trong suốt và không màu trong lọ liều đơn **2 mg/2 mL** (1mg/mL)

Bảo quản

Làm lạnh ở **2 – 8°C**

Dung dịch đã pha loãng:

- Nhiệt độ phòng (15 – 30°C)
- Truyền hoàn toàn trong vòng 4 giờ

Hướng dẫn pha truyền

- Thêm từ từ **2 mL** Tzielid vào **18 mL** dung dịch truyền Natri Clorua 0,9%, đảo nhẹ nhàng. Thu được **20 mL chứa 100 mcg/mL** teplizumab-mzwv.
- Dùng ống tiêm lấy thể tích dung dịch Tzielid đã pha loãng **cần thiết cho liều tính toán của ngày hôm đó** từ dung dịch 100 mcg/mL.
- Từ từ thêm liều Tzielid trong ống tiêm vào túi truyền PVC Natri Clorua 0.9% **25 mL** . Lắc nhẹ túi truyền dịch để đảm bảo dung dịch được trộn đều.
- Bỏ phần dung dịch Tzielid đã pha loãng còn lại chưa sử dụng vào **lọ thủy tinh vô trùng hoặc túi truyền dịch PVC**.
- Bắt đầu truyền Tzielid trong vòng **2 giờ** sau khi chuẩn bị.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



2. Lịch sử phát triển

Provention Bio bắt đầu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 PROTECT với PRV-031 (Teplizumab)

9/4/2019

Provention Bio xuất bản dữ liệu theo dõi mở rộng từ Nghiên cứu TN-10 trên tạp chí Science Translational Medicine

3/3/2021

Provention Bio hợp tác với Sanofi để hỗ trợ Hoa Kỳ triển khai Teplizumab

6/10/2022



17/11/2022

Provention Bio hoàn thành việc nộp Đơn đăng ký cấp phép sinh học (BLA) cho Teplizumab

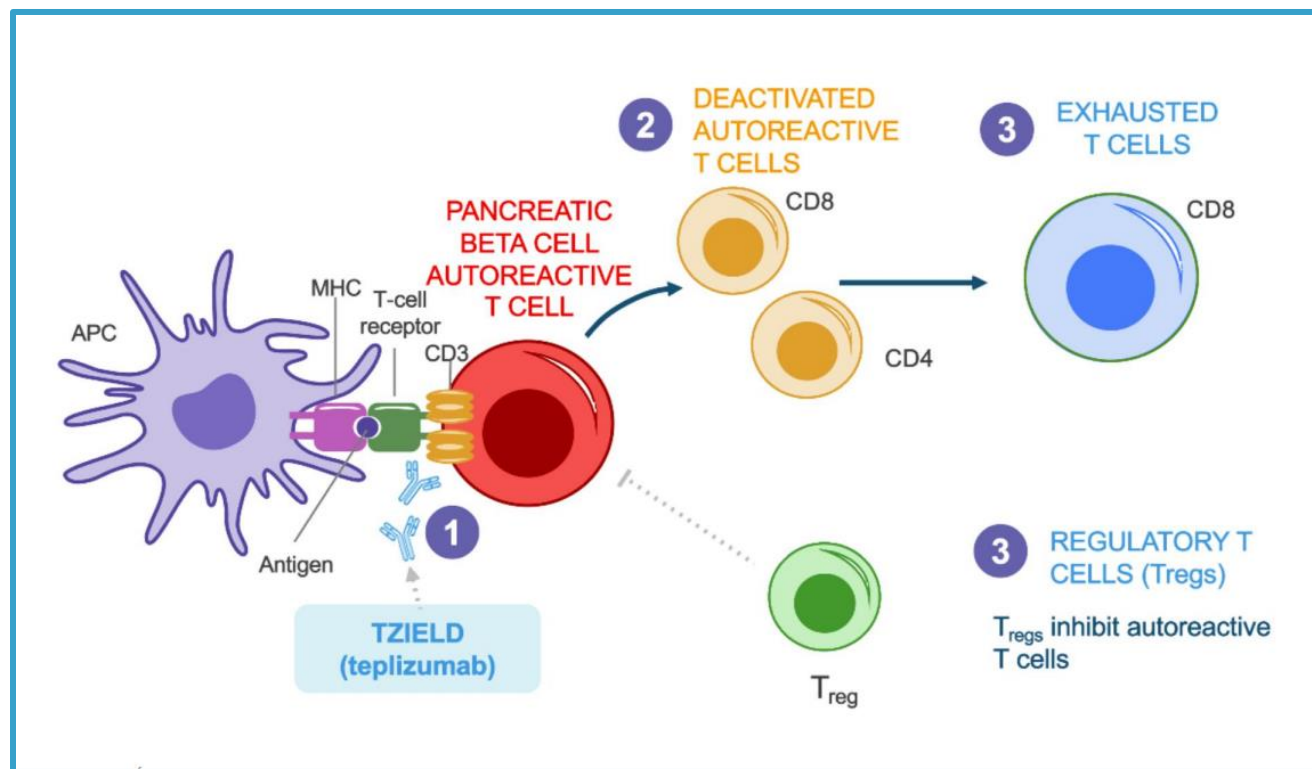
FDA chấp nhận đơn đăng ký cấp phép sinh học (BLA) cho Teplizumab

FDA chấp thuận Tzield (teplizumab-mzwv) để trị hoãn sự khởi phát của bệnh T1D giai đoạn 3

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



3. Cơ chế



1. Teplizumab-mzwv liên kết với các phân tử CD3 trên bề mặt của cả tế bào T CD4+ và CD8+.

2. Ngăn cản truyền tín hiệu chủ vận một phần và vô hiệu hóa các tế bào T tự miễn của tế bào β đảo tụy.

3. Tăng tỷ lệ tế bào T điều hòa và giảm tỷ lệ tế bào T CD8+ trong máu ngoại vi.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

Chỉ định

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1



Tzield được chỉ định để **trì hoãn** sự khởi phát **T1D** giai đoạn 3 ở người trưởng thành và trẻ em từ 8 tuổi trở lên mắc T1D giai đoạn 2.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

Liều lượng

Truyền tĩnh mạch (tối thiểu 30 phút)

DOSING REGIMEN					
Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Days 5-14	
65 mcg/m ²	125 mcg/m ²	250 mcg/m ²	500 mcg/m ²	1030 mcg/m ²	

Khuyến cáo khi quên liều

Nếu việc truyền Tzield theo kế hoạch bị bỏ lỡ, hãy tiếp tục dùng thuốc bằng cách sử dụng tất cả các liều còn lại vào những ngày tiếp theo để hoàn thành liệu trình điều trị 14 ngày.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

ADR

Sử dụng Tzielid sẽ đi kèm với các tác dụng phụ sau

>10%	1- 10%	< 1%
<ul style="list-style-type: none">▪ Giảm bạch cầu Lympho (73%)▪ Phát ban (36-48%)▪ Thiếu máu (27%)▪ Giảm bạch cầu (21%)▪ Nhức đầu (11%)	<ul style="list-style-type: none">▪ Nhiễm trùng nghiêm trọng (9%)▪ Tăng ALT (5%)▪ Buồn nôn (5%)▪ Tiêu chảy (5%)▪ Viêm mũi họng (5%)▪ Hội chứng giải phóng Cytokine (2%)▪ Mề đay (1,9%)▪ Phù ngoại biên và phù toàn thân (1,6%)	<ul style="list-style-type: none">▪ Quá mẫn▪ Phù mạch

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

ADR

Hội chứng giải phóng Cytokine

- Hội chứng giải phóng Cytokine (CRS) là một **phản ứng viêm toàn thân**.
- Cytokine là protein do tế bào miễn dịch tạo ra, có nhiệm vụ quan trọng đối với **việc kích hoạt hoạt động của tế bào miễn dịch trong cơ thể**.
- Khi **cytokine giải phóng quá mức**, có thể gây **tăng quá trình viêm**, trường hợp nghiêm trọng có thể gây suy đa tạng và tử vong.

Xảy ra trong 5 ngày đầu tiên điều trị bằng Tzield

- Sốt, buồn nôn, mệt mỏi, nhức đầu, đau cơ, đau khớp
- Tăng ALT, AST
- Tăng bilirubin toàn phần



- Theo dõi men gan trong quá trình điều trị, **ngừng điều trị** khi:
 - ALT hoặc AST **tăng cao hơn 5 lần** giới hạn trên của mức bình thường (ULN)
 - Bilirubin **tăng cao hơn 3 lần** ULN.
- Điều trị các triệu chứng của CRS bằng **thuốc hạ sốt, thuốc kháng histamine** và/hoặc **thuốc chống nôn**.
- CRS nghiêm trọng phát triển.
 - Xem xét tạm dừng dùng thuốc trong 1-2 ngày hoặc ngừng điều trị.

1. Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc-Tzield-Proventionbio

2. Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., et al (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 56.

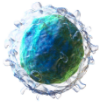
II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

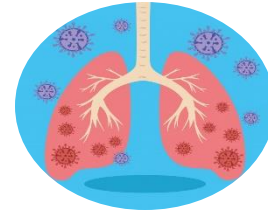
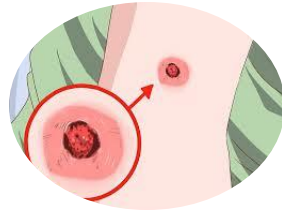
ADR

Giảm bạch cầu Lympho

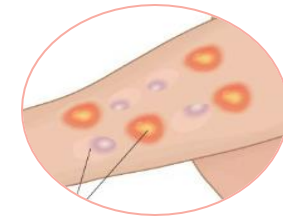


<500 tế bào/mcL kéo dài
1 tuần hoặc lâu hơn
→ **Ngừng sử dụng**

Nhiễm trùng nghiêm trọng



Quá mẫn



Khuyến cáo khi tiêm chủng

Tzield có thể can thiệp vào phản ứng miễn dịch đối với việc tiêm vaccine và **làm giảm hiệu quả của vaccine**.

- Thực hiện tất cả các loại vaccine phù hợp với lứa tuổi trước khi bắt đầu Tzield
- Không nên tiêm **vaccine bất hoạt hoặc vaccine mRNA** trong vòng **2 tuần** trước khi điều trị, trong khi điều trị hoặc **6 tuần** sau khi kết thúc điều trị.
- Không nên tiêm **vaccine sống giảm độc lực** trong vòng **8 tuần** trước khi điều trị trong khi điều trị hoặc tối đa **52 tuần** sau khi điều trị.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

Các đối tượng đặc biệt

Phụ nữ có thai



- Các kháng thể đơn dòng có thể được vận chuyển tích cực qua nhau thai.
- TZIELD có thể gây ức chế miễn dịch ở trẻ sơ sinh.



Tránh sử dụng trong khi mang thai và ít nhất 30 ngày trước khi có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú



Không có dữ liệu về sự hiện diện của teplizumab-mzwv trong sữa người hoặc động vật, ảnh hưởng đối với trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sản xuất sữa.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của TZIELD chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 8 tuổi.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



4. Hướng dẫn sử dụng

Tương tác thuốc

Tzield tương tác nghiêm trọng với các loại **vaccine**



Tzield	Vaccine sống giảm động lực	<ul style="list-style-type: none">▪ Vaccine BCG▪ Vaccine rubella▪ Vaccine virus sởi▪ ...
	Vaccine bất hoạt	<ul style="list-style-type: none">▪ Vaccine Covid-19▪ Vaccine viêm gan B▪ Vaccine ho gà▪ ...

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm TN 10 của TrialNest



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Đối tượng

ORIGINAL ARTICLE

An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes

Kevan C. Herold, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., S. Alice Long, Ph.D., Jeffrey A. Bluestone, Ph.D., Linda A. DiMeglio, M.D., Matthew J. Dufort, Ph.D., Stephen E. Gitelman, M.D., Peter A. Gottlieb, M.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., Peter S. Linsley, Ph.D., Jennifer B. Marks, M.D., Wayne Moore, M.D., Ph.D., et al., for the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group*

- Thử nghiệm được tiến hành từ **7/2011 đến 11/2018** tại các địa điểm ở Hoa Kỳ, Canada, Úc và Đức.
- Điều kiện:
 - Người thân của bệnh nhân mắc T1D (**≥ 8 tuổi**)
 - Phù hợp với chẩn đoán **T1D giai đoạn 2**
- Thời gian theo dõi trung bình là **745 ngày** (khoảng từ 74 đến 2683)

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.*

Characteristic	Teplizumab (N=44)	Placebo (N=32)
Age — yr		
Median (IQR)	14 (12–22)	13 (11–16)
Range	8.5–49.5	8.6–45.0
Age <18 yr — no. (%)	29 (66)	26 (81)
Male sex — %	57	53
Relationship to person with type 1 diabetes — no. (%)		
Sibling†	28 (64)	16 (50)
Offspring	6 (14)	6 (19)
Parent	6 (14)	3 (9)
Sibling and another first-degree relative	2 (5)	3 (9)
Second-degree relative	2 (5)	3 (9)
Third-degree relative or further removed	0	1 (3)
Autoantibodies — no. of participants positive (%)‡		
Anti-GAD65, harmonized	40 (91)	28 (88)
Micro insulin	20 (45)	11 (34)
Anti-IA-2, harmonized	27 (61)	24 (75)
ICA	29 (66)	28 (88)
Anti-ZnT8	32 (73)	24 (75)
Median glycosylated hemoglobin level (IQR) — %	5.2 (4.9–5.4)	5.3 (5.1–5.4)

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm TN 10 của TrialNet

Phương pháp



TN10a	Giai đoạn 2, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược					
N = 76	Nhóm Teplizumab (44)			Nhóm giả dược (32)		
Điều trị	Teplizumab			Giả dược (Nước muối sinh lý)		
Liều dùng	Ngày	1	2	3	4	5 – 14
	Liều (mcg/m ²)	51	103	207	413	826
Tiêu chí đánh giá chính	Thời gian từ khi bệnh nhân được phân liều ngẫu nhiên đến khi chẩn đoán lâm sàng T1D					

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D

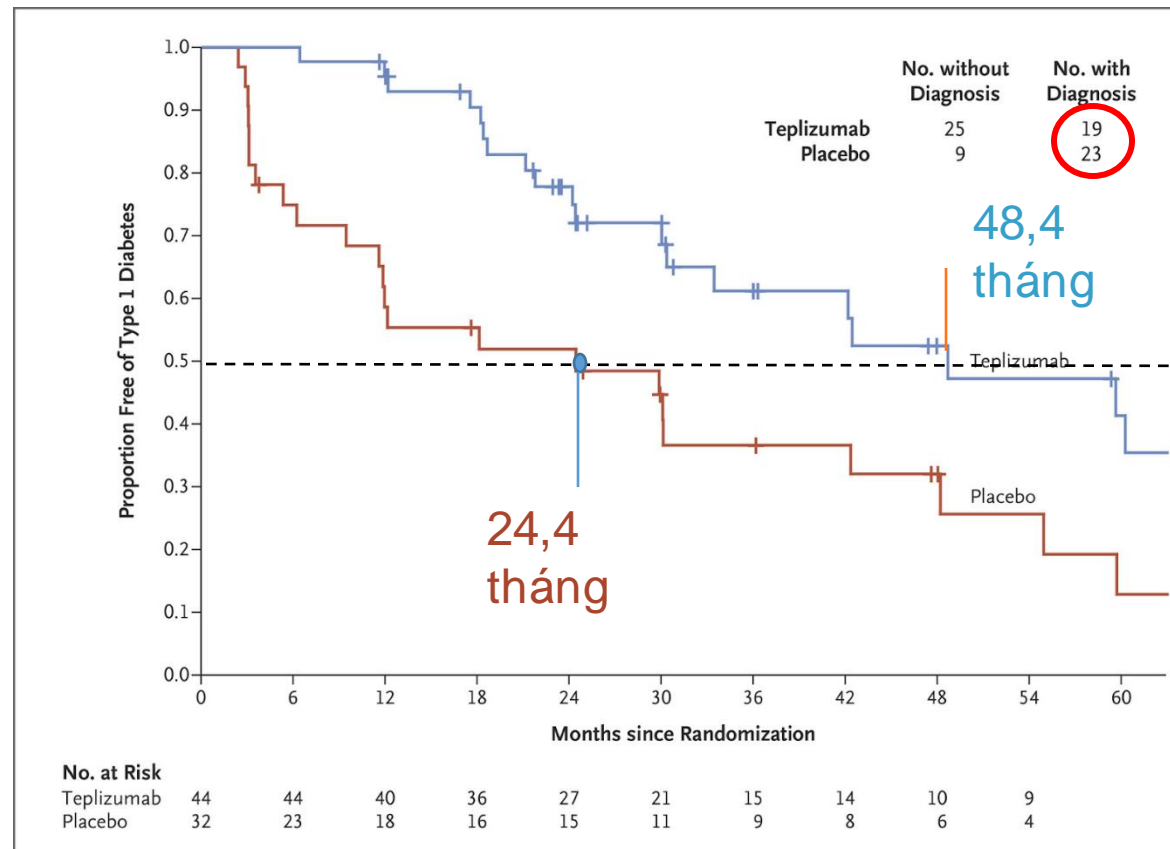


5. Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm TN 10 của TrialNest

Tính hiệu quả

Tỷ số nguy cơ	HR = 0,41 (95%CI, 0,22 – 0,78)	
	Teplizumab (44)	Giả dược (32)
Được chẩn đoán T1D	19 (43%)	23 (72%)
Tỉ lệ chẩn đoán T1D hằng năm	14,9%	35,9%
Thời gian TB đến khi được chẩn đoán T1D giai đoạn 3	48,4 tháng	24,4 tháng



Teplizumab làm **chậm** quá trình tiến triển thành T1D trên lâm sàng ở những người tham gia có nguy cơ cao.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D

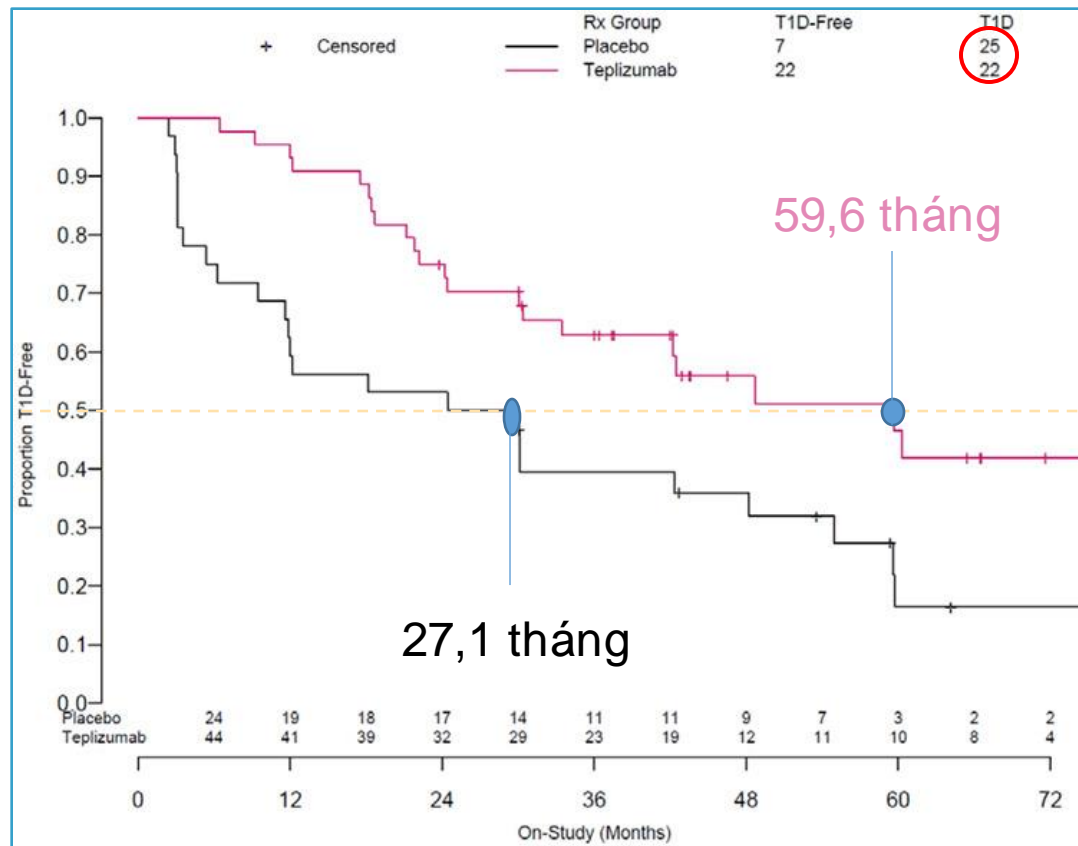


5. Thử nghiệm lâm sàng

Theo dõi mở rộng

Tính hiệu quả

923 ngày



Tỷ số nguy cơ	HR = 0,457	
	Teplizumab (44)	Giả dược (32)
Được chẩn đoán T1D	22 (50%)	25 (78%)
Thời gian TB đến khi được chẩn đoán T1D giai đoạn 3	59,6 tháng	27,1 tháng

Teplizumab tiếp tục trì hoãn T1D trong các nghiên cứu theo dõi kéo dài.

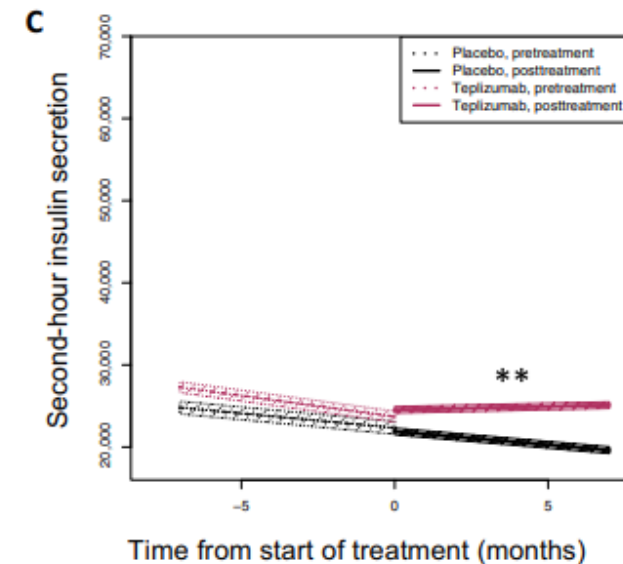
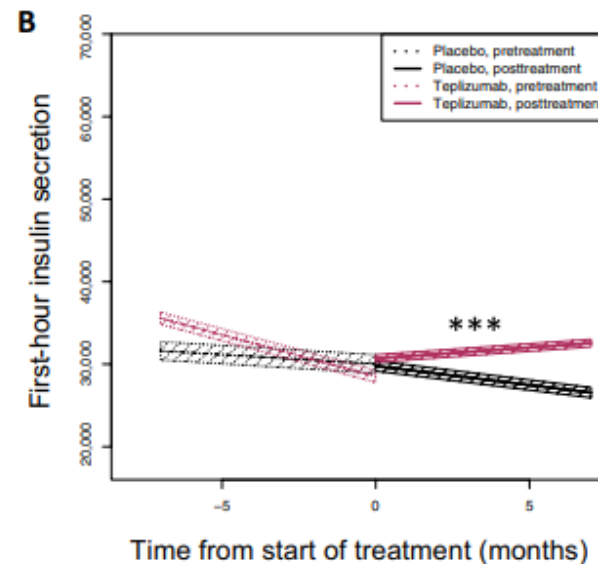
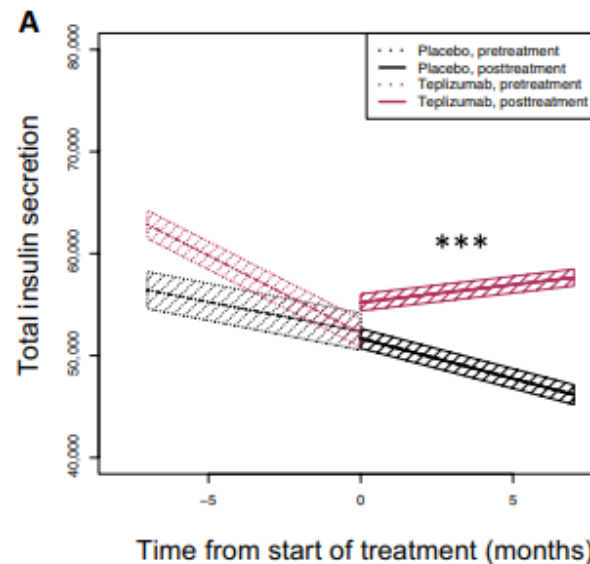
II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Theo dõi mở rộng

Tính hiệu quả



- Tổng lượng insulin tiết ra trong quá trình thử nghiệm ở nhóm teplizumab tăng đáng kể, lớn hơn đáng kể so với nhóm giả dược.
- Lượng insulin được tiết ra trong giờ đầu tiên tăng lên ở nhóm teplizumab, tiếp tục giảm ở nhóm giả dược.

Khả năng tiết insulin được cải thiện khi điều trị bằng teplizumab

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm TN 10 của TrialNest

Tính an toàn

Table 2. Adverse Events during Active Follow-up.*

Adverse Event Category	Teplizumab		Placebo	
	Events (N=112)	Participants (N=44)	Events (N=23)	Participants (N=32)
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Blood or bone marrow†	45	33 (75)	2	2 (6)
Dermatologic or skin†	17	16 (36)	1	1 (3)
Pain	11	5 (11)	5	3 (9)
Infection	8	5 (11)	5	3 (9)
Gastrointestinal	5	4 (9)	3	3 (9)
Metabolic or laboratory	7	4 (9)	2	2 (6)
Pulmonary or upper respiratory	6	4 (9)	0	0
Constitutional symptoms	3	2 (5)	0	0
Allergy or immunologic	2	2 (5)	0	0
Cardiac, general	1	1 (2)	1	1 (3)
Endocrine	0	0	2	2 (6)
Vascular	1	1 (2)	1	1 (3)
Neurologic	1	1 (2)	0	0
Ocular or visual	1	1 (2)	0	0
Musculoskeletal or soft tissue	2	1 (2)	0	0
Hepatobiliary or pancreatic	0	0	1	1 (3)
Syndrome	1	1 (2)	0	0
Hemorrhage or bleeding	1	1 (2)	0	0

Phản ứng bất lợi:

- **Trên máu hoặc tủy xương:** Teplizumab cho phản ứng bất lợi lên đến **75%** cao hơn nhiều so với nhóm giả dược (6%)
- **Trên da:** Teplizumab cho phản ứng bất lợi lên đến **36%** cao hơn so với nhóm giả dược (3%)

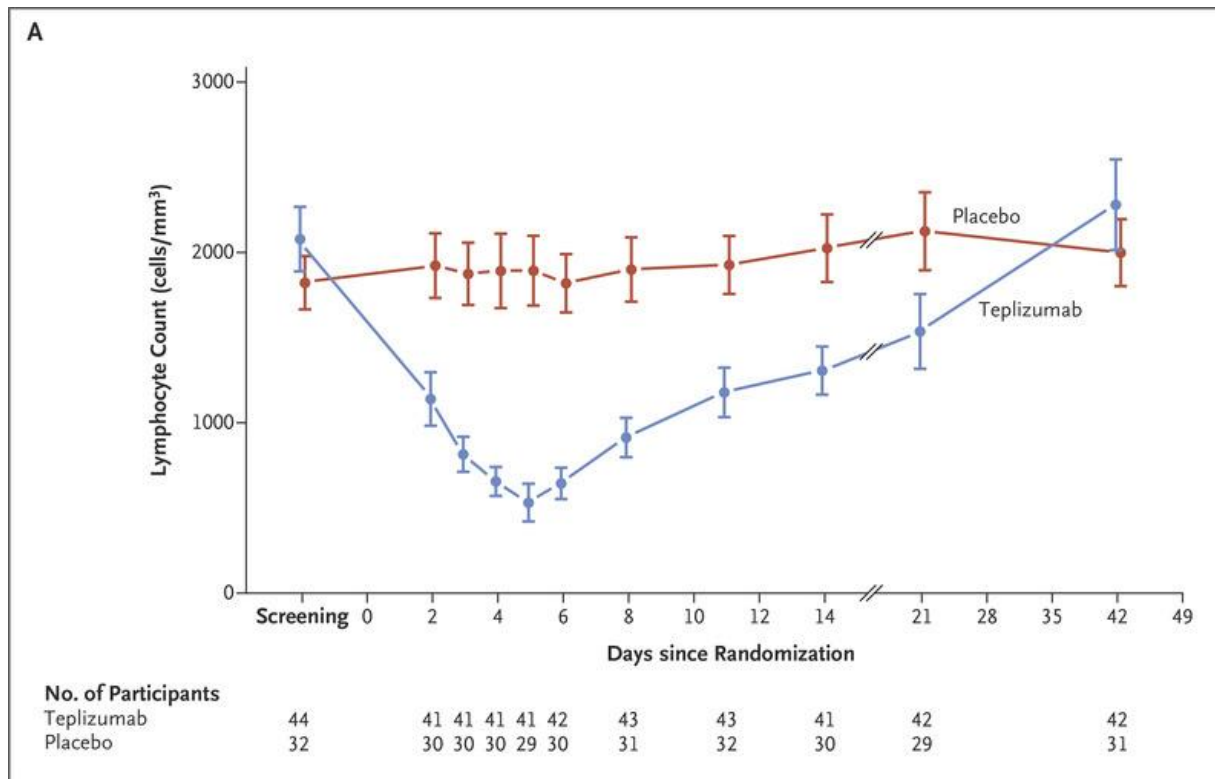
II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm TN 10 của TrialNest

Tính an toàn



- Giảm bạch cầu lympho là tác dụng phụ thường gặp nhất (**73%**)
- Số lượng tế bào lympho giảm xuống mức thấp nhất vào ngày thứ 5 (**giảm 72,3%**)

Số lượng tế bào lympho trở lại mức bình thường vào ngày thứ 45 ở hầu hết các đối tượng.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRỊ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



5. Thử nghiệm lâm sàng

Kết luận

17/11/2022

Tính hiệu quả

- Teplizumab làm **chậm** quá trình tiến triển thành T1D trên lâm sàng ở những người tham gia có nguy cơ cao (chậm 2 năm so với giả dược)
- Khả năng tiết insulin được cải thiện khi điều trị bằng teplizumab



Tính an toàn

Có các phản ứng bất lợi, đặc biệt:

- Trên máu hoặc tủy xương: 75%
- Trên da: 36%

Các phản ứng này có thể **dự đoán** trước và **điều trị** được.

Tzield là thuốc đầu tiên chứng minh khả năng **bảo tồn chức năng tế bào beta** dẫn đến **trì hoãn khởi phát** và có khả năng **ngăn ngừa T1D** lâm sàng ở một số bệnh nhân.

II. TZIELD - “VACCINE” ĐẦU TIÊN TRÌ HOÃN SỰ XUẤT HIỆN T1D



6. Đánh giá

- **Hiện nay, insulin** đang là liệu pháp chính để điều trị T1D.
- Điều trị bằng insulin phải điều trị **suốt đời** với tần suất **liên tục** (một hoặc nhiều lần trong ngày)
- Mặc dù có những tiến bộ trong các chất tương tự insulin và hệ thống cảm biến theo dõi đường huyết, nhiều người mắc T1D vẫn **không đạt được mục tiêu đường huyết**.



- ✓ Thời gian điều trị bằng Tziel ngắn.
- ✓ Không cần phải tiêm insulin hằng ngày, theo dõi đường huyết thường xuyên.
- ✓ Trì hoãn thời gian xuất hiện các triệu chứng T1D.



Cần phương pháp điều trị tối ưu hơn

Tziel



Chi phí điều trị cao

- Chi phí cho mỗi lọ Tziel là **\$13.850**, tương đương **\$193.900** cho chế độ điều trị liên tục 14 lọ.

1. Đái tháo đường type 1

- ❑ T1D là một bệnh mãn tính đặc trưng bởi cơ thể không có khả năng sản xuất insulin do sự tự phá hủy miễn dịch của các tế bào beta trong tuyến tụy.
- ❑ T1D giai đoạn 3 làm tăng đường huyết quá mức và xuất hiện nhiều triệu chứng nghiêm trọng
- ❑ Insulin vẫn luôn là biện pháp điều trị cốt lõi cho bệnh nhân T1D.

2. Tzielid

- ❑ Tzielid là kháng thể đơn dòng định hướng CD3
- ❑ Thuốc đầu tiên chứng minh khả năng bảo tồn chức năng tế bào beta dẫn đến trì hoãn phát triển T1D đến giai đoạn 3.
- ❑ Cơ chế: Liên kết với CD3, ngăn cản quá trình truyền tín hiệu đến tế bào T làm giảm T CD8+ và tăng T reg nên ngăn cản sự phá hủy tế bào β đảo tụy.
- ❑ Liều dùng: Truyền tĩnh mạch 1 lần/ ngày, liên tục trong 14 ngày.

DOSING REGIMEN				
Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Days 5-14
65 mcg/m ²	125 mcg/m ²	250 mcg/m ²	500 mcg/m ²	1030 mcg/m ²



THANK YOU