

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

VŨ THỊ CHÂU

**ĐÁNH GIÁ TÍNH SINH MIỄN DỊCH
VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA VẮC XIN
IVACFLU-A/H5N1 TRÊN NGƯỜI VIỆT NAM
TRƯỞNG THÀNH KHỎE MẠNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG

HẢI PHÒNG - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

VŨ THỊ CHÂU

**ĐÁNH GIÁ TÍNH SINH MIỄN DỊCH
VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA VẮC XIN
IVACFLU-A/H5N1 TRÊN NGƯỜI VIỆT NAM
TRƯỞNG THÀNH KHỎE MẠNH**

Chuyên ngành : Y tế công cộng

Mã số : 9720701

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. PGS.TS. VŨ ĐÌNH THIÊM

2. PGS.TS. ĐẶNG VĂN CHÚC

HẢI PHÒNG - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan công trình nghiên cứu này do tôi tham gia thực hiện cùng với các nghiên cứu viên của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và chuyên gia của tổ chức PATH và được sự cho phép sử dụng số liệu, kết quả để làm luận án tiến sĩ. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực.

Hải Phòng, ngày 19 tháng 3 năm 2021

NCS. Vũ Thị Châu

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Khoa Y tế công cộng và các Phòng ban liên quan, Trường Đại học Y dược Hải Phòng đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Tôi bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc đến PGS.TS.Vũ Đình Thiêm, PGS.TS.Đặng Văn Chúc, người Thầy đã tận tâm hướng dẫn và dành nhiều trao đổi, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập cũng như thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế, Trung tâm Thử nghiệm lâm sàng – Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, tổ chức PATH đã giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu và nghiên cứu cho luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo trong hội đồng, các nhà khoa học đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban giám đốc Sở Y tế Hải Phòng, Ban Giám đốc Trung tâm Kiểm dịch Y tế quốc tế, các đồng nghiệp đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi vừa tham gia học tập, vừa hoàn thành nhiệm vụ tại cơ quan.

Cuối cùng, tôi bày tỏ lòng biết ơn tới gia đình và bạn bè của tôi luôn ủng hộ, giúp đỡ để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Xin trân trọng cảm ơn./.

Hải Phòng, ngày 19 tháng 3 năm 2021

NCS. Vũ Thị Châu

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AE	Biến cố bất lợi (Adverse Event)
°C	Độ C
ALT	Alanine Aminotransferase
BARDA	Cơ quan quản lý nghiên cứu phát triển y sinh học tiên tiến, thuộc Bộ Y tế và Dịch vụ con người Hoa Kỳ (Biomedical Advanced Research and Development Authority)
BYT	Bộ Y tế Việt Nam
CI	Khoảng tin cậy (Confidence Interval)
Cm	xăng-ti-mét
CRF	Phiếu thu thập số liệu (Case Report Form)
CRO	Tổ chức hợp đồng nghiên cứu (Contract Research Organization)
DCF	Mẫu làm rõ số liệu (Data clearance form)
D	Ngày
DSMB	Ban giám sát dữ liệu và an toàn (Data and Safety Monitoring Board)
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EIA	Thử nghiệm miễn dịch enzyme
EID	Liều gây nhiễm trên trứng gà (Egg Infectious Dose)
ELISPOT	Xét nghiệm hấp thụ liên kết với enzym (Enzyme-Linked Immunosorbent Spot)
GAP	Kế hoạch Hành động Toàn cầu (Global Action Plan)
GCP	Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (Good Clinical Practice)
GMFR	Tỷ số tăng hiệu giá trung bình nhân (Geometric Mean Titer Ratio)

GMP	Thực hành sản xuất tốt (Good Manufacturing Practice)
GMT	Hiệu giá trung bình nhân (Geometric Mean Titer)
HA	Hemagglutinin
HAI	Phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu (Hemagglutination Inhibition)
HBsAg	Kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus)
hCG	human Chorionic Gonadotropin
HCV	Vi rút viêm gan C (Hepatitis C Virus)
ICF	Phiếu cung cấp thông tin nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu (Informed Consent Form)
ICH	Hội nghị quốc tế hợp nhất các quy định về GCP (International Conference on Harmonisation)
ICMJE	Ban biên tập quốc tế của tạp chí y học (International Committee of Medical Journal Editors)
IEC	Ủy ban các vấn đề Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bộ Y tế (Independent Ethics Committee)
IP	Sản phẩm nghiên cứu (Investigational Product)
IRB	Hội đồng đạo đức cơ sở (Institutional Review Board)
IVAC	Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế (Institute of Vaccine and Medical Biologicals)
L	Lít
Mcg	Microgram
MDCK	Tế bào thận chó (Madin-Darby Canine Kidney)
MIV	Vắc xin cúm mùa đơn giá A/H5N1 (Monovalent A/H5N1 influenza vaccine)

MI	Mi-li-lít
Mm	Mi-li-mét
MNT	Xét nghiệm trung hòa vi lượng (Microneutralization tests)
MOP	Sổ tay hướng dẫn quy trình nghiên cứu (Manual of Procedures)
NA	Neuraminidase
VSDTTU/	Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương/National Institute of
NIHE	Hygiene and Epidemiology
PBS	Dung dịch đệm muối phosphate (Phosphate buffer saline)
PCR	Phản ứng chuỗi trùng hợp (Polymerase Chain Reaction)
IP-HCMC	Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh
PSRT	Ban Giám sát An toàn (Protocol safety Review Team)
RBC	Tế bào hồng cầu (Red Blood Cell)
RNA	Acid nucleotid
SAE	Biến cố bất lợi nghiêm trọng (Serious Adverse Even)
SOP	Quy trình thực hành chuẩn (Standard Operating Procedure)
TCID	Liều gây nhiễm tế bào (Tissue Culture Infectious Dose)
US	Hoa kỳ
WBC	Tế bào bạch cầu (White Blood Cell)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Thực trạng Cúm gia cầm trên thế giới và ở Việt Nam:	3
1.1.1. Vi rút cúm A/H5N1.....	4
1.1.2. Thực trạng bệnh cúm A/H5N1 ở người.....	12
1.2. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin Cúm.....	18
1.2.1. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin trên thế giới.....	18
1.2.2. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin ở Việt Nam:	21
1.3. Thử nghiệm lâm sàng và vắc xin IVACFLU-A/H5N1.....	24
1.3.1. Thử nghiệm lâm sàng vắc xin.....	24
1.3.2. Vắc xin IVACFLU-A/H5N1.....	25
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	34
2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu	34
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	34
2.1.2. Thời gian nghiên cứu	37
2.1.3. Địa điểm nghiên cứu	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	39
2.2.2. Quy trình tổ chức nghiên cứu	43
2.2.3. Biến số nghiên cứu.....	51
2.2.4. Chỉ số nghiên cứu	55
2.3 Kỹ thuật và phương pháp thu thập thông tin	57
2.3.1. Công cụ thu thập thông tin.....	57
2.3.2. Thu thập và kiểm tra số liệu.....	57
2.3.3. Quản lý số liệu	58
2.4. Phương pháp xử lý số liệu.....	59

2.5 Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	61
3.1 Kết quả nghiên cứu tính sinh miễn dịch của vắc xin liều 75mcg	61
3.1.1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 43 (21 ngày sau tiêm mũi 2).....	62
3.1.2. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm	63
3.1.3. Hiệu giá trung bình nhân (GMT).....	64
3.1.4. Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR)	65
3.1.5. Tính sinh miễn dịch theo nhóm tuổi	66
3.2. Tính an toàn của vắc xin IVCFLU-A/H5N1:	78
3.2.1. Biến cố tức thì (trong vòng 30 phút sau tiêm)	78
3.2.2. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm	87
3.2.3. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến	95
3.2.4. Tử vong và các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác.....	106
Chương 4: BÀN LUẬN.....	108
4.1. Bàn luận về sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.	108
4.1.1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu, liều vắc xin sử dụng.....	108
4.1.2. Tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu trong giai đoạn 2....	110
4.1.3. Tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu trong giai đoạn 3....	114
4.2. Bàn luận về tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1, 15mcg/liều 0,5ml do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.	116
4.2.1. Đánh giá về tính an toàn trong giai đoạn 2.....	116
4.2.2. Đánh giá về tính an toàn trong giai đoạn 3.....	126
KẾT LUẬN.....	133

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Số người bị mắc và tử vong do cúm gia cầm, 2003-2020.....	12
Bảng 3.1.	Các đặc điểm nhân khẩu học và các đặc điểm ban đầu của đối tượng được tuyển chọn cho nghiên cứu.....	61
Bảng 3.2.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào Ngày 1 và ngày 43	62
Bảng 3.3.	Hiệu giá trung bình nhân HAI vào các ngày 1 và 43	64
Bảng 3.4.	Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI vào ngày 43 so sánh với ngày 1.....	65
Bảng 3.5.	Kết quả đánh giá tính sinh miễn dịch theo nhóm tuổi của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3	66
Bảng 3.6.	Trung bình nhân hiệu giá kháng thể trung hòa vào các ngày 1 và 43 của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2, 3	68
Bảng 3.7.	Tỷ số hiệu giá kháng thể trung hòa vào ngày 43 so với ngày 1 của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3.....	69
Bảng 3.8.	Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm giai đoạn 2.....	78
Bảng 3.9.	Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm, giai đoạn 3.....	79
Bảng 3.10.	Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm giai đoạn 2 và 3....	80
Bảng 3.11.	Tần suất của biến cố tức thì trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1 giai đoạn 2.....	81
Bảng 3.12.	Tần suất của các biến cố tức thì trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1 giai đoạn 3.....	82
Bảng 3.13.	Tần suất xuất hiện biến cố tức thì trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1, giai đoạn 2 và 3.....	70
Bảng 3.14.	Tần suất của biến cố tức thì trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 2.....	84
Bảng 3.15.	Tần suất của các biến cố tức thì trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 3.....	85

Bảng 3.16.	Tần suất xuất hiện biến cố trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 2 và 3	86
Bảng 3.17.	Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2	87
Bảng 3.18.	Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 3	89
Bảng 3.19.	Biến cố trong dự kiến trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 3: Mức độ nặng của triệu chứng	90
Bảng 3.20.	Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2 và 3.....	92
Bảng 3.21.	Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm sản phẩm nghiên cứu giai đoạn 2 và 3: Mức độ nặng của triệu chứng	93
Bảng 3.22.	Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm giai đoạn 2	95
Bảng 3.23.	Biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp theo phân loại từ điển MedDRA khoảng >1% số đối tượng nghiên cứu ở một trong các nhóm SPNC trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, giai đoạn 2.....	97
Bảng 3.24.	Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp theo phân loại từ điển MedDRA trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, giai đoạn 2	98
Bảng 3.25.	Biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm giai đoạn 3.....	99
Bảng 3.26.	Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp giai đoạn 3	102
Bảng 3.27.	Biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm, giai đoạn 2 và 3.....	91
Bảng 3.28.	Các biến cố bất lợi nghiêm trọng giai đoạn 2 và 3	106
Bảng 4.1.	Các triệu chứng tại chỗ và toàn thân thường gặp sau tiêm vắc xin cúm A/H5N1 khác nhau	123
Bảng 4.2.	HAI của Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 với vắc xin H5N1 của Sanofi Pasteur	131

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 sau tiêm so với ngày 1.....	63
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ đối tượng có tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin vào ngày 43 so với ngày 1 của giai đoạn 2 và 3	67
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ vào Ngày 1 và 43 – Giai đoạn 2 và 3	70
Biểu đồ 3.4.	Đường cong phân bố nghịch đảo ở ngày 1 và ngày 43 – Hiệu giá Kháng thể trung hòa, giai đoạn 3	71
Biểu đồ 3.5.	Đồ thị phân bố hiệu giá kháng thể HAI và hiệu giá kháng thể trung hòa vào ngày 43, giai đoạn 3	72
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có huyết thanh bảo vệ tính theo diện tích SRH vào ngày 1 và 43	72
Biểu đồ 3.7.	Đường cong phân bố nghịch đảo ngày 1 và ngày 43 thể hiện tỷ lệ đối tượng nghiên cứu đạt diện tích SRH $\geq 25\text{mm}^2$ có huyết thanh bảo vệ, giai đoạn 3	74
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có chuyển đổi huyết thanh vào ngày 43 tính theo diện tích SRH, giai đoạn 3	74
Biểu đồ 3.9.	Trung bình nhân diện tích SRH vào ngày 1 và 43, giai đoạn 3....	76
Biểu đồ 3.10.	Tỷ số trung bình nhân diện tích SRH vào ngày 43 so với ngày 1, giai đoạn 3	77
Biểu đồ 3.11.	Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2: các triệu chứng nặng nhất.....	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Ảnh chụp kính hiển vi điện tử: (A) Vi rút cúm A; (B) Cấu trúc hạt vi rút cúm A; (C) Phức hợp ribonucleoprotein RNP	4
Hình 1.2.	Mô hình cơ chế xâm nhiễm và nhân lên của vi rút cúm A ở tế bào chủ.....	8
Hình 1.3.	Tóm tắt qui trình phát triển một loại thuốc mới.....	24
Hình 2.1.	Sơ đồ tóm tắt các hoạt động nghiên cứu.....	48

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 sau tiêm so với ngày 1	55
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đối tượng có tăng hiệu giá kháng thể trung hòa	60
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá	63
Biểu đồ 3.4. Đường cong phân bố nghịch đảo ở ngày 1	64
Biểu đồ 3.5. Đồ thị phân bố hiệu giá kháng thể HAI và hiệu giá.....	65
Biểu đồ 3.7. Đường cong phân bố nghịch đảo ngày 1 và ngày 43 thể	67
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có chuyển đổi huyết thanh.....	68
Biểu đồ 3.9. Trung bình nhân diện tích SRH	69
Biểu đồ 3.10. Tỷ số trung bình nhân diện tích SRH	70
Biểu đồ 3.11. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2	81

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cúm là một trong những bệnh truyền nhiễm có khả năng đe dọa lớn đối với con người không những vì tác động bất lợi về mặt sức khỏe do những vụ dịch cúm hàng năm mà còn cả hậu quả to lớn mang tính toàn cầu của những vụ đại dịch cúm gây ra. Trong đại dịch cúm A/H1N1 (2009) và sự lan rộng của vi rút cúm A/H5N1 trong các quần thể gia cầm lây sang người, cho thấy tính khó dự đoán được của vi rút cúm [4,5,104,105,106].

Mặc dù đại dịch cúm A/H1N1 (2009) đã lắng xuống và vi rút gây đại dịch được coi như là một loại vi rút cúm mùa, nhưng mối đe dọa của một cúm đại dịch gây ra bởi vi rút cúm gia cầm A/H5N1 được coi là vẫn còn tiềm tàng, nó có thể bùng phát bất ngờ vào một thời điểm nào đó [99,105]. Từ năm 1997, vi rút cúm gia cầm A/H5N1 có khả năng gây bệnh cao đã gây ra các vụ dịch bùng phát trên diện rộng ở gia cầm với tỷ lệ chết rất cao, đồng thời gây bệnh rải rác, nghiêm trọng và tử vong cho người. Các quốc gia Đông Nam Á bao gồm Việt Nam, đã chịu ảnh hưởng của cúm A/H5N1 [10,72,93]. Từ năm 2003 đến tháng 10/2020, theo báo cáo của WHO đã có 861 trường hợp được khẳng định nhiễm cúm A/H5N1 trong đó 455 ca tử vong. Các quốc gia Đông Nam Á chiếm tới 42% các trường hợp nhiễm vi rút cúm A/H5N1 được báo cáo từ năm 2003 và nhiễm cúm A/H5N1 ở động vật ngày nay vẫn được coi là dịch cục bộ trong khu vực. Tính đến tháng 10 năm 2020, Việt Nam có 127 trường hợp nhiễm cúm ở người trong đó có trên 50% trường hợp tử vong (64/127) [61,87,106]. Nên nguy cơ vi rút cúm AH5N1 từ gia cầm truyền sang người vẫn là hiện hữu.

Do vậy, nghiên cứu sản xuất vắc xin dự phòng bệnh cúm trong nước để chủ động, kịp thời trong phòng chống các đại dịch cúm, không bị phụ thuộc vào vắc xin do nước ngoài cung cấp, giá thành vắc xin phù hợp, giúp cho số

lượng người tiếp cận với vắc xin cúm được nhiều hơn, góp phần chủ động phòng chống dịch bệnh và hạn chế tối đa lây lan trong cộng đồng là một nhiệm vụ cấp thiết và quan trọng. Từ thực tế trên, Bộ Y tế đã giao nhiệm vụ cho Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) nghiên cứu sản xuất vắc xin dự phòng cúm A/H5N1, để chủ động nguồn vắc xin cho nhu cầu trong nước. Trên cơ sở IVAC được WHO hỗ trợ kỹ thuật và tài chính để xây dựng dây chuyền sản xuất vắc xin cúm theo tiêu chuẩn GMP-WHO với công suất tiềm năng lên tới 3 triệu liều một năm theo công nghệ trên phôi trứng, là công nghệ hiện đang cung cấp khoảng 80% số lượng vắc xin cúm cho nhu cầu sử dụng trên thế giới [11,12,13]. Để một sản phẩm vắc xin mới đăng ký lưu hành, cần có số liệu nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng để khẳng định về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của sản phẩm. Do vậy, một câu hỏi đặt ra là vắc xin dự phòng cúm A/H5N1 có tên thương mại là IVACFLU-A/H5N1 có đáp ứng được tiêu chuẩn về tính an toàn và tính sinh miễn dịch không? Chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Đánh giá tính sinh miễn dịch và tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 trên người Việt Nam trưởng thành khỏe mạnh”***. Nghiên cứu có hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.*
2. *Đánh giá tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.*

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Thực trạng Cúm gia cầm trên thế giới và ở Việt Nam:

Bệnh cúm: Là một bệnh truyền nhiễm đường hô hấp do vi rút cúm type A, B gây ra (vi rút cúm type C và D cũng được báo cáo, nhưng cho đến nay mới có một vài trường hợp lẻ tẻ được ghi nhận nhưng với triệu chứng lâm sàng nhẹ). Các triệu chứng liên quan đến nhiễm vi rút cúm thay đổi từ một bệnh hô hấp nhẹ (giới hạn ở đường hô hấp trên và đặc trưng bởi sốt, đau họng, chảy nước mũi, ho, nhức đầu, đau cơ và mệt mỏi) đến nặng và trong một số trường hợp, viêm phổi gây tử vong do vi rút cúm hoặc dẫn đến nhiễm khuẩn thứ phát của đường hô hấp dưới đã được ghi nhận [5,6,7,15,78].

Từ thế kỷ 16, đại dịch và dịch do vi rút cúm gây ra đã được ghi nhận và là một trong những mối đe dọa dịch bệnh chủ yếu của loài người vì những tác động nguy hại hàng năm gây ra do các bệnh cúm mùa, cũng như những ảnh hưởng nghiêm trọng có tính chất toàn cầu của cúm đại dịch [78,89,106]. Sự lưu hành rộng rãi của cúm A/H5N1 trong các quần thể gia cầm cùng với khả năng lây truyền từ động vật sang người và gần đây nhất là sự xuất hiện của cúm A/H7N9; cúm A/H10N8 ở Trung Quốc đã cho thấy những thay đổi khó dự đoán trước được với vi rút cúm [104].

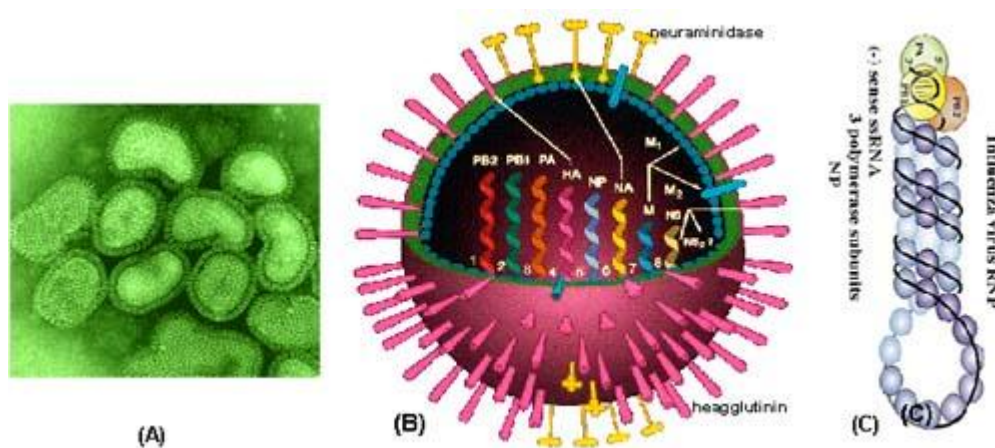
Con người có thể bị nhiễm vi rút cúm gia cầm, có một số loại vi rút cúm khác liên quan đến gia cầm A/H5N1, A/H7N9 và cúm lợn A/H3N2..., đây là những loại vi rút cúm thường lây lan ở động vật gần người nhưng cũng có thể lây truyền sang người qua tiếp xúc trực tiếp với động vật bị nhiễm hoặc người bị nhiễm vi rút [39,42,45,50].

Biện pháp hiệu quả nhất để ngăn ngừa nhiễm cúm gia cầm A/H5N1 và các hậu quả nghiêm trọng của bệnh cúm tuân thủ nguyên tắc dự phòng khoanh vùng, ngăn chặn nguồn lây và tiêm vắc xin phòng bệnh, đặc biệt đối

với những đối tượng nguy cơ cao và những người chăm sóc bệnh nhân cúm [101,102,103]. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện nay, vẫn chưa có vắc xin phòng cúm A/H5N1 nào được cấp giấy phép lưu hành ở Việt Nam. Nếu dịch cúm xảy ra, nhu cầu vắc xin có thể sẽ rất cao. Hiện nay, dịch cúm gia cầm vẫn đang diễn ra phức tạp, nguy cơ bùng phát các dịch cúm gia cầm ở Việt Nam vẫn là rất lớn [4,5,6,9,14].

1.1.1. Vi rút cúm A/H5N1

1.1.1.1. Phân loại, hình thái vi rút cúm A/H5N1



Hình 1.1. Ảnh chụp kính hiển vi điện tử: (A) Vi rút cúm A; (B) Cấu trúc hạt vi rút cúm A; (C) Phức hợp ribonucleoprotein RNP

(Nguồn: © Paul Digard, Dept Pathology, University of Cambridge)

Vi rút cúm thuộc họ Orthomyxoviridae, có 4 chi đó là chi Influenza A (typ A), chi Influenza B (typ B), chi Influenza C (typ C) và Thogotovirus; Trong số 4 chi vi rút của họ *Orthomyxoviridae*, cúm do 3 type A, B và C gây bệnh với các mức độ khác nhau. Về hình thái, vi rút cúm hình cầu, đôi khi có dạng hình sợi, kích thước 80-100nm. Vật liệu di truyền của vi rút là ARN (RNA) sợi đơn âm, có chiều dài 10-15kb, gồm tám phân đoạn gen mã hóa cho 11 protein, được đánh số và sắp xếp theo độ dài nucleotide giảm dần [8,28,42,52,63]. Phần vỏ capsid gồm các capsome sắp xếp theo kiểu đối xứng xoắn. Vỏ ngoài cùng là một lớp lipid có nguồn gốc từ tế bào chủ. Có hai loại glycoprotein là thành phần màng tạo các gai nhú xếp xen kẽ nhau trên bề mặt vi rút. Hai cấu trúc này là hai kháng nguyên đặc trưng quan trọng

của vi rút cúm, kháng nguyên ngưng kết (hemagglutinin-H) và kháng nguyên có hoạt tính enzym (neuraminidase-N) [56,62,63,74,75]. Vi rút cúm được phân loại dựa trên tính kháng nguyên của hai glycoprotein bề mặt của vi rút là: Kháng nguyên ngưng kết HA và kháng nguyên có hoạt tính enzyme NA. Về phân loại, các type vi rút cúm gia cầm đều được xếp vào type A [48,77,82,88].

1.1.1.2. Kháng nguyên ở phần vỏ ngoài của vi rút

a) Kháng nguyên ngưng kết (H)

Kháng nguyên H còn gọi là yếu tố ngưng kết hồng cầu (NKHC). Kháng nguyên này giúp vi rút bám vào tế bào niêm mạc đường hô hấp, từ đó xâm nhập vào trong tế bào. Trong nghiên cứu thực nghiệm, nó có thể bám vào màng hồng cầu người nhóm 0, một số loài động vật làm những hồng cầu này được kết dính lại với nhau thành một màng ở đáy ống nghiệm, đó là hiện tượng NKHC. Kháng thể tương ứng với kháng nguyên H còn gọi là kháng thể ngăn ngưng kết hồng cầu (NNKHC) có tác dụng bảo vệ... [10,29,31].

b) Kháng nguyên có hoạt tính enzyme, ký hiệu N (neuraminidase).

Kháng nguyên N có hoạt tính enzyme làm loãng chất nhầy ở đường hô hấp, giúp virus tiếp xúc dễ dàng hơn với tế bào của niêm mạc. Ngoài ra nó giúp cho vi rút xâm nhập tế bào dễ dàng, giúp cho sự lắp ráp các thành phần của vi rút và thoát ra khỏi tế bào. Kháng thể tương ứng với kháng nguyên N cũng có tác dụng bảo vệ cơ thể [66,77,84,86,90].

Kháng nguyên H và N quyết định đến khả năng gây bệnh của vi rút cúm và mang tính đặc hiệu type. Tuy nhiên, các cấu trúc H và N lại có thể thay đổi thành các H và N mới. Hiện nay đã phát hiện được 13 cấu trúc kháng nguyên H, ký hiệu từ H1 đến H13 và 9 cấu trúc kháng nguyên N ký hiệu từ N1 đến N9 [1,46,51,62,74].

Phần vỏ bao ngoài của vi rút, nó bao gồm các kháng nguyên đặc hiệu nhóm và các kháng nguyên đặc hiệu phân type. Các kháng nguyên đặc hiệu

phân typ bao gồm kháng nguyên nucleoprotein (NP) và protein màng (M1). Căn cứ vào cấu trúc của kháng nguyên NP, hội nghị quốc tế năm 1953 về bệnh cúm đã đặt tên và phân loại các type huyết thanh vi rút cúm là A, B, C. Các kháng nguyên đặc hiệu phân type bao gồm hai kháng nguyên quan trọng nhất của vi rút là kháng nguyên ngưng kết H, nó giúp cho vi rút bám được vào tế bào và kháng nguyên N có hoạt tính enzyme, giúp cho vi rút xâm nhập vào tế bào vật chủ [47,56,74].

c) Kháng nguyên lõi

Phần lõi của vi rút cúm chứa một ARN và protein, tương ứng với kháng nguyên S (Soluble). Mặc dù mang toàn bộ mã di truyền của vi rút nhưng kháng nguyên này không có ý nghĩa với cơ chế miễn dịch bảo vệ của cơ thể [22,30,32,37,47].

1.1.1.3. Sức đề kháng của vi rút

Các yếu tố vật lý như nhiệt độ được cho là nguyên nhân làm giảm hoạt tính của vi rút, ảnh hưởng đến khả năng nhân lên của vi rút. Báo cáo trong nghiên cứu trước đây cho thấy, vi rút cúm A/H5N1 có thể tồn tại hơn 100 ngày ở 4°C nhưng bị bất hoạt sau 24 giờ ở 28°C và sau 30 phút ở 56°C. Vi rút bất hoạt hoàn toàn trong vòng 30 phút sau khi tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời ở nhiệt độ môi trường 32°C đến 35°C nhưng khả năng lây nhiễm vẫn được giữ lại sau 4 ngày trong bóng râm ở 25 đến 32°C. Vi rút cũng có thể bị bất hoạt sau khi ở điều kiện 70°C trong 3 phút. Sự lây nhiễm ở 4°C vẫn có thể được phát hiện sau 35 ngày nhưng sẽ giảm chỉ còn 2 ngày trong điều kiện ở 25°C. Bên cạnh đó, họ *Orthomyxoviridae* được coi là nhạy cảm với các môi trường có pH axit, khả năng lây nhiễm của chúng phụ thuộc vào mức độ axit và chủng vi rút. Vi rút cúm A/H5N1 mất khả năng lây nhiễm ở pH dưới 5 nhưng vẫn tồn tại ngay cả sau 18 giờ ở pH 5. Như vậy, vi rút cúm A/H5N1 có thể bị bất hoạt bằng cách sử dụng nhiệt độ cao, ví dụ từ 56°C trở lên, hoặc pH

thấp khoảng dưới 5 hoặc cao với pH trên 10 của vật liệu khử trùng [17,54,60,73,799].

1.1.1.4. Khả năng gây bệnh

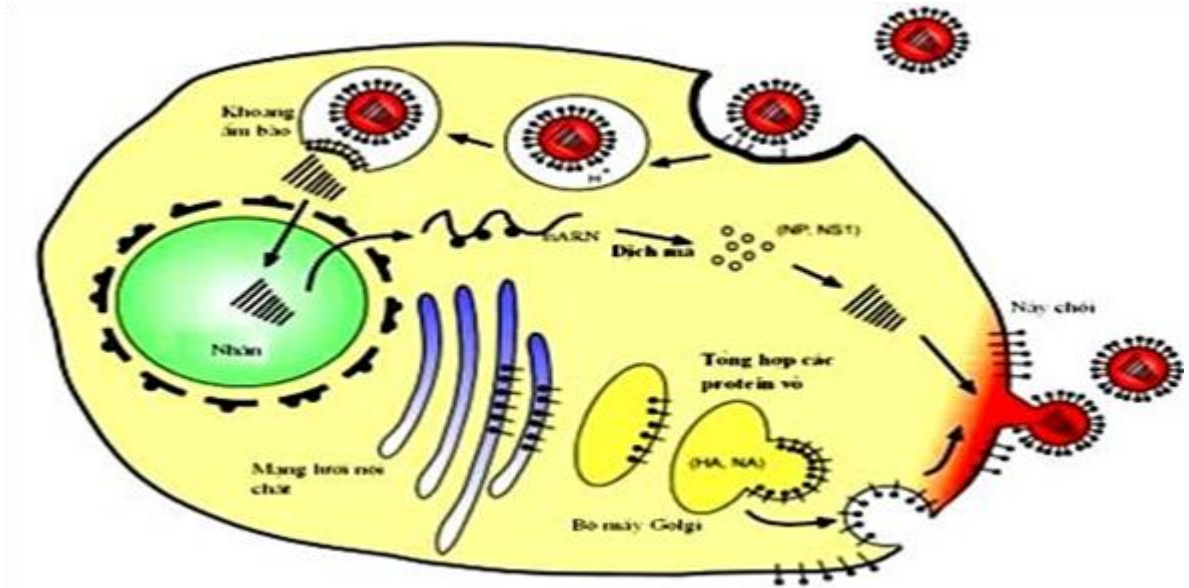
Người và nhiều loài động vật máu nóng đều có thể cảm thụ với vi rút cúm. Khi bệnh nhân cúm ho, hắt hơi hoặc nói to, vi rút bị bắn tung ra không khí xung quanh (1-2 mét). Sau đó vi rút cúm được người lành hít vào đường hô hấp, bám vào các tế bào hình trụ của niêm mạc, nhân lên ô ạt, làm tế bào bị hủy hoại và bong ra. Sự phát triển rất nhanh của vi rút cúm cộng với độc tính của chúng và của sản phẩm tế bào bị hủy hoại, gây ra một tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc toàn thân như sốt, bơ phờ, nhức đầu, đau toàn thân kèm theo hội chứng hô hấp cấp: viêm họng, phế quản hoặc viêm phổi cấp [81,89].

Thời gian nung bệnh rất nhanh, vài giờ cho đến tối đa là 48 giờ. Trường hợp nặng vi rút gây ra viêm phổi nguyên phát. Ngoài ra, vi rút làm giảm sức đề kháng của cơ thể, số lượng bạch cầu giảm mở đường cho các tạp khuẩn bội nhiễm, gây ra các biến chứng thứ phát như viêm phổi - phế quản, viêm xoang v.v..ở trẻ em vi rút cúm dễ gây các biến chứng viêm phổi, viêm cơ tim hoặc viêm não nguy cơ tử vong cao [26,39,81].

Thông thường sau 5-6 ngày, khi cơ thể đã có kháng thể đặc hiệu, thì vi rút dần dần bị quét sạch. Kháng thể đặc hiệu xuất hiện cao nhất vào cuối tuần thứ 2, giữ mức độ đó khoảng 1 tháng rồi giảm dần. Không có miễn dịch chéo giữa các type và phân type vi rút cúm [23,40,49,55,69].

Bệnh sinh nhiễm vi rút cúm, tế bào cảm nhiễm, cơ chế xâm nhập của vi rút vào tế bào ở mức phân tử: Cơ chế xâm nhiễm và nhân lên của vi rút cúm A trong tế bào: Vi rút cúm A khi xâm nhập vào tế bào động vật hay người qua đường hô hấp trên hoặc hệ tiêu hóa, ngay lập tức vi rút sẽ bám vào lớp màng nhày niêm mạc vật chủ. Vi rút gắn vào bề mặt của tế bào thích ứng nhờ có cơ quan cảm thụ mà bản chất là glycoprotein chứa acid sialic, sau đó vi rút chui

qua màng tế bào nhờ loại enzym đặc biệt để vào nguyên sinh chất và nhân tế bào.



Hình 1.2. Mô hình cơ chế xâm nhiễm và nhân lên của vi rút cúm A ở tế bào chủ.

Tại đây, protein HA bề mặt của vi rút gắn vào thụ thể chứa neuraminic acid của tế bào chủ và tiến hành nhập bào tạo nên endosome (“khoang ẩm bào”). Tiếp theo là quá trình hòa màng giữa vỏ ngoài của vi rút với màng endosome, điều này thực hiện được nhờ gai HA chồi lên khi pH trong endosome thấp. Sau khi hòa màng, ribonucleoprotein (RNP) và RNA-polymerase vào tế bào chất. RNA-polymerase của vi rút được hoạt hoá ở giai đoạn này.

Kết quả của quá trình phiên mã từ 8 phân đoạn RNA từ hệ gen sợi đơn âm của vi rút là tạo ra 10 phân tử protein. Sáu phân đoạn (từ 1 đến 6) RNA thông tin (mRNA) được tạo ra và chịu trách nhiệm tổng hợp thành 6 loại protein: HA, NA, NP, PB1, PB2, PA, 32 còn phân đoạn 7 và phân đoạn 8 do có hai khung đọc trên mỗi phân đoạn, nên có hai mRNA tạo ra cho mỗi phân đoạn để tổng hợp các protein M1, M2 và NS1, NS2. Sau khi đã thực hiện hòa màng trong “khoang ẩm bào”, nucleocapsid của vi rút được chuyển vào trong

nhân tế bào để thực hiện quá trình tổng hợp RNA nguyên liệu hệ gen cho các vi rút mới. Hệ thống enzym sao chép của vi rút ngay lập tức tạo nên các RNA thông tin. Đối với vi rút cúm, để tổng hợp RNA thông tin, các phân đoạn RNA hệ gen được mũ hoá ở 10 -13 nucleotide ở đầu 5' với nguyên liệu mũ hoá lấy từ RNA tế bào vật chủ, nhờ vào hoạt tính enzym PB2 (polymerase basic protein 2) của virus. RNA sợi đơn âm được chuyển thành RNA sợi đơn dương theo cơ chế bổ sung, và sợi đơn dương này lại được sử dụng làm khuôn để tổng hợp nhiều RNA đơn âm mới nhờ RNA polymerase. Các sợi RNA được tạo ra là một sợi hoàn chỉnh, không được mũ hóa ở đầu 5' và không được adenyl hóa ở đầu 3', chúng sẽ được bao gói lại để hình thành nên ribonucleocapsid. Sau khi được bao gói, ribonucleocapsid được vận chuyển đến màng tế bào mà ở đó các gai HA, NA, M2 đã được gắn sẵn nhờ hệ thống Golgi chuyển ra và hạt vi rút mới được hình thành, lúc này NA sẽ cắt thụ thể sialic acid giải phóng vi rút khỏi tế bào chủ, bắt đầu một quá trình lây nhiễm mới. Quá trình phiên mã, sao chép của vi rút cúm đặc biệt khác với các RNA vi rút khác là quá trình này chỉ xảy ra trong nhân tế bào bị nhiễm. Thời gian xâm nhiễm và giải phóng hạt vi rút mới của vi rút cúm kéo dài trong vài giờ, các hạt vi rút mới được tạo thành không làm tan tế bào bị nhiễm, nhưng các tế bào này dường như không còn khả năng sống sót do rối loạn ở hệ thống tổng hợp các đại phân tử sinh học.

Khả năng gây bệnh của vi rút cúm: Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cảnh báo trong thời gian tới có thể xảy ra đại dịch cúm, ước tính hàng triệu người mắc bệnh và 2 - 7 triệu người tử vong, do có khả năng xuất hiện một chủng vi rút cúm mới có độc lực cao và lây truyền mạnh từ người sang người, trong khi chưa có vắc xin phòng bệnh và thuốc điều trị đặc hiệu. Các nghiên cứu cho thấy rằng có 3 điều kiện cần thiết để xuất hiện đại dịch. Thứ nhất là chủng vi rút cúm hoang dại có thể truyền sang cho người. Thứ hai là vi rút mới có

khả năng nhân lên ở người và gây bệnh. Thứ ba là vi rút mới có khả năng truyền từ người sang người và gây ra các vụ đại dịch lớn.

Khi đại dịch cúm xảy ra, gây thiệt hại về người hàng triệu người tử vong, kinh tế suy thoái.

1.1.1.5. Phương thức lây truyền

Vi rút cúm lan truyền từ người sang người qua đường hô hấp. Vi rút nhân lên trong đường hô hấp, đạt hiệu giá tối đa sau 48 giờ. Bệnh cúm là một bệnh rất phổ biến trong cộng đồng và phân bố rộng khắp toàn cầu, là bệnh nhiễm vi rút cấp tính, dễ gây thành dịch do vi rút cúm gây nên. Bệnh gây ảnh hưởng lên đường hô hấp trên và dưới, thông thường bệnh diễn biến tự khỏi song có thể gây nhiều biến chứng nặng hay gặp, nguy hiểm nhất là viêm phổi do vi khuẩn và suy tạng [15,21,45,53,54,60].

Vi rút cúm A thường gây đại dịch với chu kỳ 7 đến 10 năm; Cúm type B thường chỉ gây dịch nhỏ hơn với chu kỳ 5 đến 7 năm. Riêng vi rút cúm type C chỉ gây ra các triệu chứng lâm sàng không điển hình và tạo các vụ dịch nhỏ ở những tập thể mới hình thành. Sau mỗi vụ dịch thường xuất hiện kháng thể trong quần thể, có miễn dịch đặc hiệu với thứ type vi rút. Các cấu trúc kháng nguyên H hoặc N có thể thay đổi theo thời gian, kháng thể miễn dịch cũ không còn tác dụng với kháng nguyên mới và bắt đầu một chu kỳ dịch mới tương ứng với type vi rút mới xuất hiện [54,105,106].

Các vụ dịch cúm hầu như được ghi nhận hàng năm, mặc dù mức độ lan rộng và độ nguy hiểm của chúng thay đổi. Vi rút cúm B gây những đợt bùng phát nói chung ít lan rộng và nhẹ hơn so với bệnh do vi rút cúm A gây ra. Những vụ dịch lan rộng và nghiêm trọng đều do vi rút cúm A gây ra. Sự ưu thế này là kết quả sự biến đổi đáng chú ý của kháng nguyên H và N, được gọi là chuyển đổi kháng nguyên [54,57,103]. Tuy nhiên, cho đến nay nguồn gốc của các chủng gây đại dịch vẫn chưa được biết rõ. Do có khác biệt giữa những

cấu trúc bậc 1 của yếu tố ngưng kết hồng cầu tạo các phân nhóm khác nhau (H_1 , H_2 , H_3) nên biến đổi kháng nguyên chủ yếu do đột biến tự nhiên của gen ngưng kết hồng cầu [34,62,94,95,96].

Do bộ gen của vi rút cúm có tính phân đoạn nên có thể có sự sắp xếp cùng loại với tỷ lệ cao, điều này giải thích rằng các chủng gây đại dịch có thể xuất hiện do sự sắp cùng loại gen vi rút của người và vi rút cúm động vật. Vi rút cúm A lưu hành trong các đại dịch cho thấy sự lệch hướng của kháng nguyên H. Những lệch hướng kháng nguyên này xuất phát từ đột biến điểm của đoạn ARN mã hóa yếu tố ngưng kết hồng cầu. Vì hai đột biến điểm không xuất hiện đồng thời, người ta cho rằng sự lệch hướng kháng nguyên là do đột biến điểm xuất hiện liên tục trong suốt quá trình lây truyền vi rút từ người này sang người khác [64,97].

Các vụ dịch cúm xuất hiện hầu hết vào các tháng mùa đông ở những vùng ôn đới Bắc và Nam bán cầu. Trái lại vi rút cúm A xuất hiện quanh năm ở những nước nhiệt đới. Một yếu tố chủ yếu quyết định sự lan rộng và mức độ trầm trọng của vụ dịch là mức độ miễn dịch của quần thể dân chúng có nguy cơ. Khi một dạng kháng nguyên vi rút mới xuất hiện mà kháng thể chống nó có ít hoặc không có trong cộng đồng thì các đợt bùng phát có thể xảy ra. Những đợt dịch như vậy có thể tiếp tục trong một thời gian cho đến khi miễn dịch trong cộng đồng đạt đến mức cao. Những năm tiếp sau đại dịch cúm, sự lệch hướng kháng nguyên giữa những vi rút cúm sẽ gây ra những đợt bùng phát với mức độ nghiêm trọng khác nhau trong đại dịch đã lưu hành trước đó [54,91,92].

Vi rút cúm B gây những đợt bùng phát nói chung ít lan rộng và ít trầm trọng hơn so với nhiễm vi rút cúm A. Gen mã hóa kháng nguyên (H) và (N) của vi rút cúm B ít biến đổi. Những đợt dịch cúm B thường xuất hiện ở những nơi đông người như trường học, đơn vị quân đội, nhà trẻ...

Vi rút cúm A/H5N1 tồn tại trong ngoại cảnh trên một số loại gia cầm hoang dại và có sự lây lan liên tục ở gia cầm và không lây truyền sang người nếu không có sự tiếp xúc với nguồn bệnh, bao gồm cả những trường hợp tử vong [101]. Mặc dù sự lây truyền từ người sang người giữa các thành viên trong gia đình đã được một số báo cáo ghi nhận [104], nhưng cho đến nay, việc lây truyền từ người sang người vẫn chưa được xác nhận chính thức. Có giả thuyết cho rằng, để vi rút cúm A/H5N1 có thể gây ra đại dịch, nó sẽ phải trải qua những biến đổi về gen làm cho vi rút có thể lây truyền nhanh và duy trì ở vật chủ là người. Hàng rào “loài” đã giúp bảo vệ con người khỏi sự lây nhiễm cúm A/H5N1, nhưng khi hàng rào này bị phá vỡ thì sẽ dẫn tới đại dịch [64].

1.1.2. Thực trạng bệnh cúm A/H5N1 ở người

1.1.2.1. Đặc điểm dịch tễ học

Bảng 1.1. Số người bị mắc và tử vong do cúm gia cầm, 2003-2020

STT	Tên nước	2003 -2009 Mắc/chết	2010 -2014 Mắc/chết	2015 -2019 Mắc/chết	2020 Mắc/chết	Tổng Mắc/chết
1	Azerbaijan	8/5	0/0	0	0	8/5
2	Bangladesh	1/0	6/1	1/0	0	8/1
3	Cambodia	9/7	47/30	0	0	56/37
4	Canada	0/0	1/1	0	0	1/1
5	China	38/25	9/5	6/1	0	53/31
6	Djibouti	1/0	0	0	0	1/0
7	Egypt	90/27	120/50	149/43	0	359/120
8	Indonesia	162/134	35/31	3/3	0	200/168
9	Iraq	3/2	0	0	0	3/2
10	Lao	2/2	0	0	0	2/2
11	Myanmar	1/0	0	0	0	1/0

STT	Tên nước	2003 -2009 Mắc/chết	2010 -2014 Mắc/chết	2015 -2019 Mắc/chết	2020 Mắc/chết	Tổng Mắc/chết
12	Nigeria	1/1	0	0	0	1/1
13	Nepal	0	0	1/1	0	
14	Pakistan	3/1	0	0	0	3/1
15	Thailand	25/17	0	0	0	25/17
16	Turkey	12/4	0	0	0	12/4
17	Việt Nam	112/57	15/7	0	0	127/64
	Tổng	468/282	233/125	160/48	0	861/455

(Nguồn: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2020_OCT_tableH5N1.pdf?ua=1)

a) Tình hình dịch trên thế giới

Trường hợp nhiễm cúm gia cầm A/H5N1 đầu tiên ở người được xác định vào năm 1997 tại Hồng Kông. Kể từ đó đến nay, bên cạnh sự bùng phát của vi rút H5N1 đã làm nhiễm bệnh và chết hàng chục triệu gia cầm, vi rút cũng đã gây bệnh và gây tử vong trên người. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, từ tháng 12/2003 đến tháng 10/2020 đã có 455 người tử vong do cúm gia cầm trong số 861 ca nhiễm H5N1 tại 17 nước, chủ yếu ở Châu Á. Indonesia là nước có nhiều ca tử vong nhất do H5N1 với 168 người chết trong 200 ca nhiễm [105].

b) Tình hình dịch ở Việt Nam

Kể từ khi xuất hiện cuối năm 2003, tính đến hết năm 2014 tại Việt Nam đã có 127 trường hợp được xác định nhiễm cúm A/H5N1, trong đó có 64 trường hợp tử vong (tỷ lệ chết/mắc chung là 50,4%), từ năm 2015 đến nay không có trường hợp bệnh nào [105]. Dịch cúm A/H5N1 trên người ở Việt Nam có những đặc điểm sau [5,6,106]:

- Dịch cúm gia cầm liên quan tới hai sông lớn là sông Hồng và sông Mê Kông, là nơi có mật độ chăn nuôi gia cầm cao hơn các vùng khác.
- Đa số các trường hợp nhiễm cúm ở người có liên quan tới gia cầm.
- Bệnh xuất hiện ở 40/63 tỉnh/thành trên cả nước, trong đó khu vực miền Bắc chiếm tỉ lệ cao nhất với 81 trường hợp (63,8%). Bệnh thường xảy ra vào mùa đông xuân, chủ yếu từ tháng 12 đến tháng 3 hàng năm.
- Chưa thấy có sự khác biệt giữa nam và nữ về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.
- Ngoài ra, việc xuất hiện một số chùm bệnh gia đình gợi ý là có thể yếu tố di truyền cũng đóng vai trò trong sự nhạy cảm với vi rút cúm gia cầm. Tuy nhiên, cho tới nay chưa tìm thấy những bằng chứng rõ ràng về sự lan truyền giữa người và người.

c) Dịch tễ học chu trình lan truyền của vi rút cúm

Trong tự nhiên, vi rút cúm luân chuyển trong quần thể loài người và một số động vật gần người (lợn, gà, vịt, chim, trâu, bò...). Trong quá trình luân chuyển của vi rút cúm có thể có sự tái tổ hợp giữa các chủng cúm người và cúm động vật tạo nên những chủng cúm mới có độc lực cao và có nguy cơ gây đại dịch do quần thể loài người không có miễn dịch với những chủng cúm mới. Bản thân vi rút cúm do đặc điểm biến dị của chúng sau một thời gian nhất định lại biến đổi sang một chủng có công thức kháng nguyên mới. Chu kỳ biến đổi hoàn toàn kháng nguyên vỏ ngoài của vi rút cúm là 10-20 năm kèm theo đó là đại dịch cúm mới xuất hiện. Đại dịch cúm thường do vi rút cúm type A, còn vi rút cúm type B chỉ gây dịch ở một số địa phương, vi rút cúm type C gây bệnh không điển hình chỉ giới hạn trong tập thể nhỏ, tản phát không gây dịch lan rộng [54].

1.1.2.2. Phương thức lây truyền

Các loài chim di cư là một trong những nguồn phát tán vi rút cúm A/H5N1 trong tự nhiên. Khi chim bị nhiễm giải phóng vi rút cúm A/H5N1 ở trong nước bọt, dịch mũi họng và phân. Những con khác có thể bị lây nhiễm do tiếp xúc trực tiếp với các chất tiết của con bệnh hoặc gián tiếp qua môi trường bị ô nhiễm. Những đợt bùng phát dịch cúm gia cầm thường xuất phát từ những khu vực ở Đông Á và Đông Nam Á, nơi mà người và lợn, gia cầm sống gần với nhau. Đường xâm nhập chính của vi rút cúm A là đường hô hấp trên và kết mạc. Vi rút xâm nhập trực vào đường hô hấp dưới có thể xảy ra trong trường hợp phơi nhiễm nhiều lần [15,24,68].

Các chủng của vi rút cúm gia cầm có thể lây nhiễm cho nhiều loại động vật khác nhau như chim, lợn, ngựa, hải cẩu... và người. Vi rút cúm gia cầm có thể lan truyền nhanh từ trại chăn nuôi này sang trại chăn nuôi khác bằng các cơ chế cơ học qua các phương tiện vận chuyển, quần áo, giày dép...

Vi rút có nhiều trong chất bài tiết như dịch mũi họng, phân gia cầm bệnh, bụi và đất. Tiếp xúc trực tiếp với gia cầm bệnh hoặc đồ dùng, vật dụng bị nhiễm bởi phân và các chất thải của gia cầm là đường lây truyền chính. Vi rút có thể lây truyền qua không khí (qua các giọt nhỏ dịch tiết đường hô hấp của gia cầm bệnh hoặc hít phải không khí có chứa bụi từ phân và các chất thải của gia cầm) hay qua ăn uống (nước, thực phẩm nhiễm vi rút...) và tiếp xúc với dụng cụ và đồ vật nhiễm vi rút. Người có thể bị lây bệnh do tiếp xúc trực tiếp với gia cầm bị bệnh qua chăn nuôi, vận chuyển, giết mổ, chế biến, ăn gia cầm và sản phẩm của gia cầm bệnh chưa được nấu chín hoặc chế biến không hợp vệ sinh [8,68,103].

1.1.2.3. Tính cảm nhiễm và miễn dịch

Về lý thuyết, mọi người đều có khả năng cảm nhiễm với vi rút cúm A/H5N1. Trên thực tế, khả năng lây nhiễm vi rút cúm A/H5N1 là rất khác nhau. Nhiều người cùng bị phơi nhiễm với vi rút cúm A/H5N1 nhưng chỉ có một số rất ít người mắc bệnh. Hiện nay, người ta chưa biết rõ yếu tố nào làm tăng tính cảm nhiễm với vi rút. Một số người cho rằng yếu tố cơ địa hay yếu tố kháng nguyên phù hợp tổ chức đóng vai trò quan trọng đến tính cảm nhiễm với bệnh [25,40,64].

Do vậy, luôn có một lo ngại rằng, nếu có nhiều người mắc bệnh thì làm tăng khả năng là người bệnh trở thành nơi giao thoa giữa các vi rút cúm ở người với vi rút cúm gia cầm, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tái tổ hợp hình thành vi rút cúm gia cầm mới mới mang gen vi rút cúm người và làm tăng khả năng lây lan từ người sang người, gây nên đại dịch ở người. Khi xảy ra đại dịch cúm gia cầm ở người, vi rút gây bệnh có thể lây lan nhanh chóng vì hầu như mọi người đều chưa có miễn dịch và cũng chưa có vắc xin để bảo vệ [68,69].

1.1.2.4. Bệnh cúm A/H5N1 có đặc điểm lâm sàng và tiêu chuẩn chẩn đoán chính sau:

- Tiền sử dịch tễ: đã từng tiếp xúc với bệnh nhân bị bệnh cúm gia cầm, gia cầm bị bệnh, hoặc đã từng ở khu vực đang lưu hành bệnh dịch cúm gia cầm trong vòng 7 ngày.

- Biểu hiện lâm sàng: Bệnh diễn biến cấp tính và có thể có các biểu hiện sau đây:

- + Sốt trên 38⁰C, có thể rét run.
- + Ho, thường ho khan, đau ngực, ít gặp triệu chứng viêm long đường hô hấp trên,... Khó thở, thở nhanh, tím tái.
- + Nghe phổi thấy có ran nổ, ran ẩm, nhịp tim nhanh, đôi khi có sốc.
- + Các triệu chứng khác: Đau đầu, đau cơ, tiêu chảy, rối loạn ý thức, suy đa tạng.
- + X quang phổi: Tổn thương thâm nhiễm lan toả một bên hoặc hai bên, tiến triển nhanh.
- + Xét nghiệm công thức máu: Số lượng bạch cầu bình thường hoặc giảm.
- Ca bệnh xác định: Xét nghiệm dương tính với cúm A/H5N1

1.1.2.5. Điều trị

Theo quy định của của Bộ Y tế, hiện nay các trường hợp bệnh cúm A/H5N1 được điều trị theo nguyên tắc sau [4]. Hiện có 2 loại thuốc kháng vi rút oseltamivir (Tamiflu) và zanamivir (Relenza) đang được sử dụng để điều trị bệnh cúm A/H5N1 ở người [33,43,58,76,85]. Cần phải điều trị càng sớm càng tốt trong vòng 48 giờ kể từ khi có triệu chứng đầu tiên. Liều cho người lớn và trẻ em trên 13 tuổi: 75mg x 2 lần/ngày x 7 ngày).

- Dùng các thuốc hạ sốt, chống viêm corticosteroid, kháng sinh.
- Hồi sức hô hấp.
- Điều trị suy đa tạng (nếu có).

- Bảo đảm chế độ dinh dưỡng và chăm sóc.
- Tiêu chuẩn ra viện.
- + Hết sốt 7 ngày sau khi ngừng kháng sinh.
- + Xét nghiệm máu, X quang tim, phổi ổn định.
- + Xét nghiệm vi rút cúm A/H5N1 âm tính.

1.1.2.6. Các biện pháp dự phòng

Một số biện pháp dự phòng được quy định như sau [4]:

- Cần phát hiện sớm hiện tượng gia cầm ốm, chết hàng loạt và thông báo ngay cho chính quyền địa phương để kịp thời ngăn chặn dịch lây lan.
- Tuyệt đối không được giết mổ và sử dụng gia cầm nghi bị bệnh cúm.
- Khi có người bị sốt cao có liên quan đến gia cầm bị bệnh phải đến ngay cơ quan y tế để điều trị kịp thời.
- Dùng Chloramin B, các chất khử khuẩn mạnh để diệt khuẩn, tẩy uế chuồng trại thường xuyên trong từng hộ gia đình và các khu vực có dịch cúm gia cầm.
- Tiêm vắc xin cúm mùa cho những người có nguy cơ cao có thể làm giảm khả năng đồng nhiễm vi rút cúm người và cúm gia cầm từ đó làm giảm nguy cơ thay đổi và đột biến gen.

1.2. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin Cúm

1.2.1. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin trên thế giới

Cúm là một bệnh hô hấp cấp tính ảnh hưởng đến đường hô hấp trên hoặc dưới và do vi rút cúm gây ra, chủ yếu do type A hoặc B. Vi rút cúm lưu hành liên tục, gây dịch bệnh theo mùa ở các vùng ôn đới và dịch bệnh quanh năm ở một số vùng nhiệt đới. Đặc điểm của vi rút cúm liên tục thay đổi, đòi hỏi sự thay đổi về chủng sản xuất vắc xin để phù hợp với chủng vi rút cúm đang lưu hành. Vi rút cúm A cũng có thể gây ra đại dịch đặc trưng bởi sự lan truyền nhanh chóng của một loại vi rút cúm A mới, độc lực mà ít hoặc không có khả năng miễn dịch hiện có [12,13,26,36,41].

Sự phân lập được vi rút cúm A lần đầu tiên vào năm 1933 đã giúp cho việc kết luận nguyên nhân gây dịch và đại dịch của vi rút cúm trong những vụ dịch tương tự trước đó, sự phân lập được vi rút này cũng giúp cho việc nghiên cứu, phát triển, đăng ký và sử dụng vắc xin cúm trong việc phòng bệnh cũng như ngăn chặn dịch, đại dịch xảy ra. Những vắc xin cúm đầu tiên đã được nghiên cứu, sản xuất và đưa vào sử dụng để phòng bệnh từ những năm đầu của thập niên 1930 và 1940 [36,57,73].

Tiêm vắc xin cúm là biện pháp y tế công cộng chính để phòng ngừa nhiễm vi rút cúm. Có rất nhiều vắc xin cúm mùa đã được cấp phép, một số đã được WHO tiền thẩm định, là cơ sở để tổ chức quốc tế là Liên hợp quốc đặt mua để hỗ trợ chiến lược bao phủ vắc xin cúm để dự phòng đại dịch [36].

Sử dụng vắc xin cúm là can thiệp thiết yếu để kiểm soát cả dịch bệnh cúm mùa và cúm đại dịch để bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Đối với WHO, việc phát triển vắc xin chống vi rút cúm với tiềm năng đại dịch, cũng như vắc xin cúm mùa mang lại đáp ứng miễn dịch rộng và bảo vệ lâu dài là những ưu tiên cao [105].

Bảng 1.1. Một số loại vắc xin phòng cúm A/H5N1 được cấp phép [36,83]:

STT	Hãng sản xuất (Quốc gia)	Tên/ tên thương mại
1	Seqirus Inc. (Australia)	Influenza A (H5N1) Monovalent Vaccine, Adjuvanted (AUDENZ)
2	Baxter (Austria)	Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter
3	Baxter Innovations GmbH (Austria)	Vepacel
4	Biken (Japan)	Adsorbed Influenza Vaccine (H5N1) “BIKEN”
5	Denka Seiken (Japan)	Adsorbed Influenza Vaccine (H5N1) "Seiken"
6	Kitasato Institute (Japan)	Adsorbed Pandemic Influenza Vaccine (H5N1) "Hokken"
7	Kaketsuken (Japan)	Adsorbed Pandemic Influenza Vaccine (H5N1)"Kaketsuken"
8	Valneva (France), Kaketsuken (Japan) & GSK (Belgium)	
9	Omninvest (Hungary)	Fluval H5N1
10	Sinovac Biotech (China)	Panflu
11	RIBSP (Kazakhstan)	Kazfluvac®
12	GSK Biologicals (Belgium)	Adjupanrix / Qpan
13	GSK Biologicals (Belgium)	Prepandrix
14	GSK Biologicals (Belgium)	Pumarix
15	CSL Ltd (Australia)	Panvax
16	Sanofi Pasteur (France)	

STT	Hãng sản xuất (Quốc gia)	Tên/ tên thương mại
17	Sanofi Pasteur (USA)	Sanofi Pasteur Influenza Virus Vaccine, H5N1
18	Microgen (Russia)	OrniFlu®
19	Novartis V&D (Italy)	Prepandemic influenza vaccine (H5N1)
20	Novartis V&D (Italy)	Foclivia
21	Novartis V&D (Italy)	Aflunov
22	Microgen (Russia), Institute of Experimental Medicine (Russia)	Ultragrivak®

1.2.2. Nhu cầu nghiên cứu sản xuất vắc xin ở Việt Nam:

Kế hoạch Hành động Toàn cầu (Global Action Plan viết tắt là GAP) của Tổ chức Y tế Thế giới là một sáng kiến nhằm hỗ trợ việc phát triển vắc xin cúm mới, tăng nhu cầu sử dụng vắc xin cúm mùa và tăng cường năng lực sản xuất vắc xin cúm đặc biệt là các loại vắc xin cúm phòng đại dịch. Với sự trợ giúp từ các nhà tài trợ quốc tế, trong đó có Bộ Y tế và Dịch vụ con người của Hoa Kỳ, WHO đã chủ trì một chương trình hỗ trợ các nhà sản xuất vắc xin tại các nước đang phát triển, nhằm tăng cường năng lực sản xuất vắc xin nói chung và tăng khả năng tiếp cận với vắc xin trong khu vực và toàn cầu. Trong giai đoạn đầu của kế hoạch này, WHO đã cung cấp hỗ trợ về tài chính và kỹ thuật cho các nhà sản xuất vắc xin ở 6 nước, trong đó có Việt Nam, để xây dựng năng lực nền tảng cho việc sản xuất vắc xin cúm [100].

Từ 2005, khi dịch cúm A/H5N1 xảy ra, các cơ sở nghiên cứu và sản xuất trong nước đã tiến hành nghiên cứu, phát triển vắc xin cúm đại dịch theo các công nghệ khác nhau. Công ty vắc xin và Sinh phẩm số 1 đã nghiên cứu sản xuất vắc xin cúm A/H5N1 theo công nghệ nuôi cấy trên tế bào thận khỉ

tiên phát. Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh nghiên cứu sản xuất vắc xin cúm trên tế bào vero. Viện Vắc xin Nha trang nghiên cứu phát triển sản xuất vắc xin cúm theo công nghệ nuôi cấy trên trứng gà có phôi, đây là công nghệ sản xuất vắc xin hiện hành đang cung cấp khoảng 80% lượng vắc xin cho nhu cầu sử dụng hiện nay trên thế giới [12,36,100]. Tất cả các vắc xin cúm A/H5N1 do Việt Nam nghiên cứu phát triển đến nay đa số là vắc xin đơn giá (monovalent), toàn hạt vi rút, bất hoạt [11,12].

* Các dạng vắc xin cúm A/H5N1 mà thế giới sản xuất:

- Vắc xin sống giảm độc lực (LAIV)
- Vắc xin bất hoạt
- Vắc xin tái tổ hợp
- Vắc xin đa năng
- Vắc xin có bổ sung tá chất

* Vắc xin Cúm A/H5N1 mà Việt Nam sản xuất chọn dạng bất hoạt vì:

Vắc xin bất hoạt an toàn hơn vắc xin sống giảm độc lực vì không có hiện tượng hồi độc của vi rút trong thành phần vắc xin. Trong vắc xin này cũng đã bổ sung thêm tá chất là hydroxyt nhôm là một tá chất được sử dụng phổ biến hiện nay có tác dụng làm tăng tính sinh miễn dịch của một vắc xin. Công nghệ này cũng phù hợp với trình độ và điều kiện thực tế của nước ta, làm cho giá thành rẻ hơn so với các công nghệ vắc xin tái tổ hợp.

Từ năm 2008, Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã làm việc với WHO và từ tháng 1 năm 2011 với PATH cũng như các chuyên gia tư vấn về việc sản xuất vắc xin cúm lần đầu tiên tại Việt Nam ở quy mô công nghiệp. IVAC đã sản xuất thành công vắc xin cúm A/H5N1 đơn giá, toàn hạt vi rút, bất hoạt và có tá chất nhôm và đã thiết lập và chuẩn hóa quy trình sản xuất vắc xin theo hướng dẫn về thực hành sản xuất tốt (GMP). Sau khi hoàn tất các quy định liên quan đến kiểm định vắc xin, các thử nghiệm tiền lâm sàng

nghiêm ngặt được thực hiện tại các phòng thí nghiệm trong nước và ngoài nước, bao gồm cả thử nghiệm miễn dịch, độc tính và thử thách trên mô hình động vật. Kết quả của các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh các lô vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC sản xuất đạt các tiêu chuẩn quốc gia và quốc tế và được các cơ quan quản lý trong nước và quốc tế cho phép đưa vào thử nghiệm trên người [11,12]. Do đó, một vắc xin cúm A/H5N1 đơn giá, toàn hạt vi rút, bất hoạt, có tá chất nhôm do IVAC sản xuất cần được thử nghiệm lâm sàng 3 giai đoạn trên người, với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin và tiến tới đăng ký sử dụng vắc xin này tại Việt Nam sau những kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng đạt kết quả, cho thấy đây là vắc xin dự tuyển để thử nghiệm lâm sàng [11].

1.3. Thử nghiệm lâm sàng và vắc xin IVACFLU-A/H5N1

1.3.1. Thử nghiệm lâm sàng vắc xin

Nghiên cứu tiền lâm sàng		Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người		Nghiên cứu sau cấp phép
Tính chất vật lý Nhận dạng Độc tính trên tế bào An toàn trên động vật Dược động học Thử thách Liều thích hợp	Duyệt hồ sơ chuyển sang thử lâm sàng	Giai đoạn 1: $\longleftrightarrow$ An toàn, liều phù hợp, dược lực học, dược động học Giai đoạn 2: $\longleftrightarrow$ An toàn, liều tối ưu, hiệu quả điều trị, dự phòng. Giai đoạn 3: $\longleftrightarrow$ Hiệu quả, an toàn, phác đồ dùng, điều kiện tốt nhất	Cơ quan quản lý cấp phép	Giai đoạn 4: $\longleftrightarrow$ Hiệu quả khi mở rộng đối tượng, thay đổi phác đồ, hiệu quả kinh tế, cộng đồng, xã hội,...
2 – 8 năm		3 - 8 năm		2 năm

Hình 1.3. Tóm tắt qui trình phát triển một loại thuốc mới [2]

Hiện nay, dịch cúm gia cầm vẫn đang diễn ra phức tạp, nguy cơ bùng phát các dịch cúm ở Việt Nam là rất lớn. Trước đây, Việt Nam phải nhập vắc xin cúm mùa từ các nước trên thế giới. Hiện nay, việc tự sản xuất được vắc xin cúm trong nước, sẽ giúp Việt Nam có thể chủ động, kịp thời hơn trong phòng chống các đại dịch cúm trong tương lai, không bị phụ thuộc quá nhiều

vào vắc xin do nước ngoài cung cấp. Thành công trong nghiên cứu sản xuất vắc xin cúm trong nước cũng giúp làm giảm giá thành vắc xin cúm, giúp cho số lượng người có thể tiếp cận với vắc xin cúm được đông hơn [11,12,13].

Việc nghiên cứu thành công quy trình sản xuất vắc xin cúm có ý nghĩa rất quan trọng, góp phần chủ động phòng chống dịch bệnh và hạn chế tối đa lây lan cúm trong cộng đồng. Để phát triển một loại thuốc hay một loại vắc xin, bắt buộc phải trải qua các giai đoạn thử nghiệm kéo dài trong nhiều năm trong đó mỗi giai đoạn là một thử nghiệm lâm sàng hoàn toàn độc lập. Khi thuốc hoặc vắc xin mới phát triển, để được phép thử nghiệm lâm sàng một loại thuốc hoặc vắc xin qua 4 giai đoạn, các sản phẩm này phải được trải nghiệm qua các nghiên cứu tiền lâm sàng. Khi có kết quả thử nghiệm lâm sàng thành công qua các giai đoạn 1, 2 và 3, nhà sản xuất sẽ nộp hồ sơ xin cấp phép từ cơ quan quản lý để đưa vắc xin sử dụng trong cộng đồng hoặc xuất khẩu nếu có nhu cầu. Giai đoạn 4 là nghiên cứu tiếp theo sau khi vắc xin đã được cấp phép lưu hành [2,3].

1.3.2. Vắc xin IVACFLU-A/H5N1

IVACFLU-A/H5N1 là vắc xin phòng bệnh cúm do chủng vi rút cúm A/H5N1 gây ra (sử dụng chủng vi rút NIBRG-14 có nguồn gốc từ chủng A/Vietnam/1194/2004 do Viện NIBSC (Vương quốc Anh) cung cấp) [19]; Là dạng vắc xin toàn hạt vi rút tinh khiết, bất hoạt bằng formalin, được hấp phụ với tá chất hydroxit nhôm, không sử dụng chất bảo quản. Việc sử dụng tá chất hydroxit nhôm, một loại tá chất đã được sử dụng an toàn trong sản xuất vắc xin trên thế giới khoảng 60 năm và IVAC cũng có nhiều kinh nghiệm trong sử dụng loại tá chất này để sản xuất một số loại vắc xin khác từ những năm 1990. Tá chất hydroxit nhôm sẽ giúp cho tăng khả năng đáp ứng miễn dịch của vắc xin trên đối tượng sử dụng vắc xin với phác đồ tiêm phù hợp [12,13,20].

IVACFLU-A/H5N1 do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) sản xuất theo công nghệ nuôi cấy trên trứng gà có phôi. Vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 được sản xuất trên dây chuyền đạt chuẩn WHO-GMP ở qui mô 10.000 liều vắc xin/mẻ. Đây là thành quả lao động, nghiên cứu lâu dài của IVAC. Từ năm 2005, IVAC thực hiện một đề tài nghiên cứu cấp Viện nhằm tiếp cận kỹ thuật của thế giới để nghiên cứu thí nghiệm vắc xin cúm A/H5N1 trên trứng gà có phôi. Bộ Khoa học và Công nghệ giao IVAC thực hiện đề tài nhánh “Nghiên cứu qui trình sản xuất vắc xin Cúm A/H5N1 bất hoạt dùng cho người bằng kỹ thuật nuôi cấy trên trứng gà có phôi” vào năm 2006. Với sự hỗ trợ của các tổ chức quốc tế như WHO, PATH... IVAC đã thành công trong nghiên cứu sản xuất vắc xin và nâng quy mô sản xuất [12].

Vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 có hàm lượng kháng nguyên HA trong 1 liều tiêm 0,5ml là 30mcg HA và 15mcg HA đã qua giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng. Kết quả cho thấy vắc xin có khả năng dung nạp tốt trên thỏ với 3 liều tiêm bắp, lặp lại cách nhau 14 ngày. Trên chuột nhắt, vắc xin với liều kháng nguyên $\geq 0,75$ mcg HA tạo được sự chuyển đổi huyết thanh trung bình nhân tăng ≥ 4 lần so với máu nền và kháng thể HAI trung bình nhân gấp 2,4 đến 3,3 lần so với vắc xin không sử dụng tá chất nhôm. Trên chồn sương với hai liều vắc xin 15mcg HA, cách nhau 21 ngày tạo miễn dịch bảo vệ chống lại chủng cúm A/H5N1. Đồng thời vắc xin này cũng được kiểm định chất lượng tại cơ sở sản xuất của IVAC, tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (NICVB) và đánh giá tiền lâm sàng bao gồm các nghiên cứu độc tính, tính sinh miễn dịch và hiệu lực bảo vệ tại IVAC và Hoa Kỳ. Những kết quả kiểm định và kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy vắc xin đáp ứng yêu cầu chất lượng để đề xuất với Bộ Y tế cho phép nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người tình nguyện [12].

Trên cơ sở thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC thực hiện trên 75 đối tượng nghiên cứu tại Trung tâm Y tế huyện Bến Lức, tỉnh Long An, Việt Nam năm 2014 cho thấy vắc xin cúm A/H5N1 của IVAC đạt yêu cầu về an toàn và sinh miễn dịch với liều 7,5mcg (liều thấp) và 15mcg (liều cao).

Kết quả nghiên cứu tính an toàn của vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 Giai đoạn 1 ở Việt Nam cho thấy, vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 được đánh giá là an toàn và được dung nạp tốt ở cả 2 liều 7,5mcg và 15mcg:

- Không có SAE xuất hiện trong nghiên cứu, bao gồm cả SAE được xác định là có liên quan hoặc không liên quan đến vắc xin.
- Không có biến cố tức thì (trong vòng 60 phút) sau tiêm được báo cáo lại từ nhóm vắc xin cũng như giả dược.
- Không có đối tượng nghiên cứu nào rút khỏi nghiên cứu vì có biến cố bất lợi (AE).
- Tất cả các biến cố tại chỗ trong dự kiến sau mũi 1 và mũi 2 của cả hai liều vắc xin được báo cáo là nhẹ.
- Nhóm tiêm vắc xin liều cao được báo cáo có số lượng biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng cao hơn một chút (sau khi tiêm hai liều vắc xin), so với nhóm vắc xin liều thấp và nhóm giả dược.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có báo cáo AE ngoài dự kiến là tương tự nhau giữa các nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu (39% ở nhóm vắc xin liều thấp, 38% ở nhóm vắc xin liều cao và 33% ở nhóm giả dược).
- Gần như tất cả AE ngoài dự kiến được báo cáo có mức độ từ nhẹ đến trung bình. Chỉ có 1 AE ngoài dự kiến được báo cáo có mức độ nặng (gãy xương đòn, được đánh giá là không liên quan đến vắc xin, và trong nhóm vắc xin tiêm liều 7,5mcg).

- Các AE ngoài dự kiến được cho là có liên quan đến vắc xin bao gồm buồn nôn (nhẹ), tăng bilirubin (trung bình), tăng alanine aminotransferase (trung bình), và hoa mắt, chóng mặt (nhẹ).

Kết quả tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 ở Việt Nam:

Đáp ứng miễn dịch đối với mỗi liều (7,5mcg và 15mcg) vắc xin được xác định vào ngày 21 sau mỗi mũi tiêm. Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều có huyết thanh âm tính (HAI và MN <1:10) tại thời điểm trước khi tiêm. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu đạt hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ sau mỗi liều và tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ≥ 4 lần; giá trị trung bình nhân (GMT) và Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) tại thời điểm trước khi tiêm và vào 21 ngày sau mỗi mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu đối với hiệu giá kháng thể HAI. Đối với kháng thể trung hòa huyết thanh, kết quả nghiên cứu cũng cung cấp tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá $\geq 1:40$ sau mỗi mũi tiêm và GMT và GMTR đối với kháng thể trung hòa.

Kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI): Có 7 (22,6%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều thấp và 9 (28,1%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều cao đạt hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ sau tiêm mũi 1. Số lượng đối tượng nghiên cứu đạt hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ sau tiêm mũi 2 tăng lên tới 13 (41,9%) và 18 (56,3%) đối tượng nghiên cứu tương ứng với tiêm vắc xin liều thấp và vắc xin liều cao. Không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm giả dược có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ trong bất kể lần xét nghiệm nào. Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng so với nhóm giả dược của nhóm đối tượng nghiên cứu sau tiêm mũi 1 vắc xin liều cao (95% CI: 0,82 ÷ 45,37) và sau mũi 2 đối với vắc xin liều thấp (95% CI: 13,14 ÷ 59,23), vắc xin liều cao (95% CI: 26,68 ÷ 71,83), và so với số liệu kết hợp của 2 liều tiêm vắc xin khác nhau (95% CI: 22,18 ÷ 61,24). Không có sự khác biệt đáng kể (giới hạn

dưới của 95% CI đối với sự khác biệt về tỷ lệ >0) giữa tỷ lệ đáp ứng của vắc xin liều thấp và vắc xin liều cao sau mỗi mũi (liều 1 95% CI: $-15,78 \div 26,10$; liều 2 95% CI: $-9,89 \div 36,31$).

Có 11 (35,5%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều thấp và 12 (37,5%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều cao đạt được hiệu giá kháng thể HAI tăng lên 4 lần so với thời điểm trước tiêm. Số đối tượng nghiên cứu đạt hiệu giá tăng 4 lần so với số liệu ban đầu sau khi tiêm vắc xin mũi 2 là 21 (67,7%) đối với liều thấp và 23 (71,9%) đối với liều cao. Tuy nhiên, không phải tất cả những người được tiêm vắc xin có hiệu giá tăng 4 lần đều có hiệu giá đạt 1:40 vì hiệu giá từ thời điểm trước tiêm (1:5) tăng lên đến 1:20 sau tiêm được coi là tăng 4 lần. Có 20 (31,7%) đối tượng nghiên cứu đạt hiệu giá tăng gấp 4 lần giữa sau tiêm vắc xin mũi 1 và sau tiêm vắc xin mũi 2; trong đó 9 (29,0%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều thấp và 11 (34,4%) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều cao. Tất cả khoảng tin cậy 95% tại từng thời điểm đều cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm vắc xin so với nhóm giả dược, tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm vắc xin liều thấp và nhóm vắc xin liều cao ở bất kỳ thời điểm đánh giá nào [13].

GMT và GMTR của các nhóm vắc xin cao hơn có ý nghĩa thống kê (ví dụ giới hạn dưới của 95% CI đối với tỷ lệ GMT/GMTR $>1,0$) so với nhóm nhận giả dược; tuy nhiên, không có sự khác nhau về GMT hoặc GMTR giữa nhóm vắc xin liều thấp và nhóm vắc xin liều cao ở bất kỳ mũi tiêm nào.

Tương tự như vậy, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cũng không có sự khác biệt nào về GMT giữa 2 liều dùng. Khi tổng hợp cả nhóm vắc xin liều cao và liều thấp, thì GMT là 12,3 sau mũi 1 và 25,8 sau mũi 2. Mức độ tăng trung bình trong nhóm vắc xin là 5,2 lần.

Kháng thể trung hòa vi lượng (bằng xét nghiệm Trung hòa vi lượng):
 Có 4 (12,9%) đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều thấp và 6 (18,1%) đối tượng nghiên cứu nhóm vắc xin liều cao có hiệu giá kháng thể trung hòa (xác định bằng kỹ thuật trung hòa vi lượng-MN) $\geq 1:40$ sau khi tiêm mũi 1. Số đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ sau tiêm mũi 2 tăng lên lần lượt là 11 (35,5%) và 13 (40,6%) đối tượng nghiên cứu đối với nhóm vắc xin liều thấp và nhóm vắc xin liều cao. Không có đối tượng nghiên cứu tiêm giả dược nào có hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ ở bất kể lần thăm khám nào [13].

Một xu hướng tương tự đã được quan sát thấy đối với GMT và GMTR của kháng thể trung hòa, đó là sau tiêm mũi 2, các giá trị này ở nhóm vắc xin cao hơn đáng kể so với nhóm nhận giả dược. Đối với cả 2 nhóm liều vắc xin, thì sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có tăng hiệu giá kháng thể trung hòa cao hơn so với tỷ lệ đó sau tiêm mũi 1.

Qua kết quả nghiên cứu về tính sinh miễn dịch ở giai đoạn 1, các kết luận sau đây đã được rút ra:

- Khoảng 25% đối tượng nghiên cứu có chuyển đổi huyết thanh với vắc xin mũi 1 và 50% đáp ứng sau khi tiêm mũi 2.
- Đáp ứng miễn dịch với vắc xin liều cao (15mcg) cao hơn đáp ứng miễn dịch với vắc xin thấp (7,5mcg), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Chuyển đổi huyết thanh, được xác định bằng hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ sau tiêm mũi 2, đã đạt được ở 41,9% (13/31) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều thấp và 56,3% (18/32) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều cao.

Chuyển đổi huyết thanh tăng ≥ 4 lần sau tiêm mũi 2 đã đạt được trên 67,7% (21/31) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều thấp và 71,9% (23/32) đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều cao.

Để tiếp tục xây dựng được cơ sở dữ liệu về tính an toàn và tính sinh miễn dịch dựa trên nghiên cứu giai đoạn 1.

Trong các thử nghiệm lâm sàng của vắc xin cúm A/H5N1 toàn hạt vi rút, dạng mảnh hoặc tiểu bất hoạt có sử dụng các lịch tiêm vắc xin khác nhau. Do các quần thể nghiên cứu là chưa có miễn dịch với các chủng vi rút cúm đại dịch, do vậy các nghiên cứu được tiến hành trên người trưởng thành với lịch tiêm bắp 2 liều vắc xin. Sau khi tham vấn Nhóm Cố vấn Phát triển Sản phẩm bao gồm thành viên của WHO, IVAC, PATH, Cơ quan quản lý nghiên cứu phát triển y sinh học, thuộc Bộ Y tế Hoa Kỳ (BARDA) và chuyên gia tư vấn độc lập về phát triển vắc xin cúm, IVAC đã lựa chọn đánh giá ban đầu với 2 liều vắc xin (hàm lượng 7,5 và 15 mcg HA) trong mỗi 0,5 ml và tiêm cách nhau 21 ngày trong nghiên cứu Giai đoạn 1. Cơ sở của việc chọn liều dùng này dựa vào kinh nghiệm của các nhà sản xuất đã phát triển vắc xin cúm A/H5N1 toàn hạt vi rút. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu giai đoạn 1 cho thấy có thể chưa tìm được liều tối ưu. Giai đoạn 2 được nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá tính an toàn của liều 30 mcg và so sánh tính sinh miễn dịch của liều này với liều 15 mcg. Với cỡ mẫu là 100 đối tượng cho mỗi hàm lượng kháng nguyên, tính sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 đã được chứng minh bằng xét nghiệm miễn dịch được sử dụng phổ biến để đánh giá hiệu lực lâm sàng của các vắc xin cúm: Phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI). Kết quả cho thấy, cả 2 liều (liều thấp 15 mcg và liều cao 30 mcg) đều tạo được đáp ứng miễn dịch tốt đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế bao gồm:

- Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm ở ngưỡng trên 1/40 ít nhất là 70%. Trong nghiên cứu này nhóm vắc xin liều thấp là 83,2% nhóm vắc xin liều cao là 81,8%.

- Tỷ lệ có chuyển đổi huyết thanh ít nhất là 40%. Trong nghiên cứu này nhóm vắc xin liều thấp là 92,6% nhóm vắc xin liều cao là 93,9%.

- Tỷ số tăng GMT sau tiêm so với máu nền ở mức ít nhất 2,5 lần. Trong nghiên cứu này nhóm vắc xin liều thấp là 11,2 nhóm vắc xin liều cao là 10,4.

Kết luận: Vắc xin thử nghiệm được dung nạp tốt ở tất cả các đối tượng được tiêm thử nghiệm trong nghiên cứu này. Không có trường hợp tử vong và phản ứng bất lợi nghiêm trọng nào liên quan đến sản phẩm thử nghiệm được báo cáo.

Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 cả 2 loại liều 15 mcg và 30 mcg được chứng minh có khả năng sinh miễn dịch trong quần thể nghiên cứu. Phần lớn các đối tượng thuộc nhóm được tiêm vắc xin liều thấp và liều cao đều có đáp ứng miễn dịch được chứng minh bằng xét nghiệm miễn dịch HAI. Theo các tiêu chí đặt ra của nghiên cứu, vắc xin liều thấp 15 mcg HA/0,5 ml được chọn để tiếp tục đánh giá, nghiên cứu ở giai đoạn 3 tiếp theo.

Mặt khác cho đến nay, trừ 1 vắc xin, tất cả vắc xin đã được phát triển để phòng ngừa vi rút cúm H5N1 đòi hỏi sử dụng tá chất để đạt được tính sinh miễn dịch ở mức chấp nhận được. Đối với các nhà sản xuất vắc xin dạng mảnh bất hoạt hoặc vắc xin tiểu phần như Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, CSL, và Novartis, liều dùng 15 mcg HA/0,5 ml là liều chuẩn đối với vắc xin cúm mùa tam giá, mặc dù các liều cao hơn và thấp hơn đã được thử nghiệm lâm sàng.

Trong luận án này, nghiên cứu sinh không báo cáo kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn với 2 mức liều vắc xin là 30mcg vì luận án là một phần của một nghiên cứu phát triển vắc xin cúm A/H5N1 của IVAC, Viện Vệ sinh

dịch tể Trung ương, PATH và được các tổ chức này cho phép sử dụng một phần số liệu, không phải toàn bộ số liệu của cả nghiên cứu. Sau đó, khi bảo vệ đề cương nghiên cứu và bảo vệ luận án cấp bộ môn, các hội đồng đã đề nghị chỉ cần đưa kết quả nghiên cứu liều 15mcg vào luận văn, không nên đưa tất cả kết quả nghiên cứu giai đoạn 2.

Xuất phát điểm là một vắc xin dự phòng đại dịch cúm gia cầm A/H5N1, nên các giai đoạn của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được tiến hành kết hợp một cách sáng tạo để đảm bảo tính an toàn khi nghiên cứu, nhưng cũng như tính hiệu quả và khách quan của số liệu nghiên cứu. Trong khuôn khổ của luận án này, chúng tôi nghiên cứu tính sinh miễn dịch và tính an toàn của vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg, nhằm tổng hợp và đánh giá kết quả về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của sản phẩm vắc xin đề nghị cấp phép lưu hành trong tương lai.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu được tuyển chọn là nam giới và nữ giới trưởng thành khỏe mạnh, ở độ tuổi từ 18 đến 60. Các đối tượng tham gia nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam có liều tiêm vắc xin là 15mcg HA hoặc giả dược.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn vào đối tượng

* Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng và loại trừ theo căn cứ: Trong thử nghiệm lâm sàng vắc xin, các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa ra nhằm lựa chọn người tình nguyện, đủ tiêu chuẩn về sức khỏe tham gia nghiên cứu và cũng là để đảm bảo an toàn cho người tình nguyện tham gia nghiên cứu. Các tiêu chuẩn này đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học quốc gia, Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế phê duyệt trong đề cương nghiên cứu.

➤ *Đối tượng phải đạt các tiêu chuẩn sau đây trước khi được chọn vào nghiên cứu:*

- ✓ Nam giới hoặc nữ giới trưởng thành từ đủ 18 tuổi đến 60 tuổi tại thời điểm tuyển chọn.
- ✓ Biết đọc, biết viết (tự thông báo) và sẵn sàng ký vào phiếu chấp thuận tham gia.

- ✓ Người trưởng thành, khỏe mạnh, được xác định thông qua xem xét tiền sử và bệnh sử và các đánh giá lúc sàng tuyển, gồm khám thực thể, có khả năng và sẵn sàng điền vào phiếu theo dõi hàng ngày cũng như quay trở lại cơ sở nghiên cứu theo lịch định sẵn.
- ✓ Đối với nữ giới còn khả năng sinh sản, sẵn sàng thực hiện các biện pháp kế hoạch hóa gia đình hiệu quả (ví dụ: dụng cụ tử cung, thuốc tránh thai, bao cao su) cho đến ngày 43 của nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- *Đối tượng sẽ không được tham gia vào nghiên cứu nếu có một trong những tiêu chuẩn sau:*
- ✓ Tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác liên quan đến trị liệu trong vòng 3 tháng trở lại đây hoặc dự định tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng tương tự trong cùng thời điểm nghiên cứu này diễn ra.
- ✓ Sử dụng bất kì loại vắc xin nào không phải là vắc xin nghiên cứu trong vòng 4 tuần trước thời điểm chọn vào, hoặc từ chối việc hoãn tiêm các vắc xin đó cho tới sau ngày 43 của nghiên cứu này.
- ✓ Đang hoặc mới bị (trong vòng 2 tuần trước khi tham gia) bệnh cấp tính kèm theo hoặc không kèm theo sốt.
- ✓ Có sử dụng globulin miễn dịch hoặc các sản phẩm huyết học khác trong vòng 3 tháng trước thời điểm chọn vào hoặc có dự định sử dụng các sản phẩm đó trước ngày 43 của nghiên cứu.
- ✓ Sử dụng dài ngày (từ 14 ngày liên tục trở lên) các chất ức chế miễn dịch hoặc các liệu pháp điều chỉnh miễn dịch khác trong vòng 6 tháng trước thời điểm chọn vào (đối với các corticosteroid như prednisone hoặc các chất tương tự, với liều dùng tương đương $\geq 0,5$ mg/kg/ngày; thuốc bôi steroids thì được phép).
- ✓ Có tiền sử hen.

- ✓ Trước đây đã từng gặp phải phản ứng quá mẫn sau khi tiêm vắc xin.
- ✓ Chắc chắn hoặc nghi ngờ có phản ứng quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của vắc xin thử nghiệm, gồm cả protein của gà hoặc trứng gà, các thuốc kháng sinh và cao su (từ nắp đậy cao su của lọ vắc xin).
- ✓ Qua khai thác tiền sử và bệnh sử, khám thực thể hoặc các xét nghiệm sàng lọc sàng tuyển cho thấy những bất thường cấp tính hoặc mạn tính có ý nghĩa về mặt lâm sàng về chức năng phổi, tim mạch, gan mật, chuyển hóa, thần kinh, tâm thần hoặc thận mà theo nhận định của nghiên cứu viên có thể làm ảnh hưởng đến mục tiêu nghiên cứu.
- ✓ Có tiền sử của bất kỳ ung thư máu hoặc tạng đặc nào.
- ✓ Tiền sử về xuất huyết giảm tiểu cầu hoặc bất kỳ rối loạn chảy máu nào.
- ✓ Tiền sử co giật.
- ✓ Chắc chắn hoặc nghi ngờ bị ức chế hoặc suy giảm miễn dịch ở bất kỳ dạng nào.
- ✓ Xét nghiệm dương tính hoặc với kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B (HBsAg) hoặc với kháng thể kháng HCV bằng xét nghiệm anti-HCV (Giai đoạn 2); hoặc đối tượng tự báo cáo bị nhiễm HBV hoặc HCV (Giai đoạn 3).
- ✓ Nhiễm HIV (đối tượng tự báo cáo)
- ✓ Mắc lao đang tiến triển hoặc có các triệu chứng của lao tiến triển (đối tượng tự báo cáo).
- ✓ Tiền sử lạm dụng rượu trong thời gian dài và/hoặc sử dụng các loại thuốc gây nghiện bất hợp pháp.
- ✓ Đang mang thai hoặc đang cho con bú (đối với tất cả đối tượng nữ có khả năng mang thai, phải thực hiện xét nghiệm thử thai trước khi tiêm sản phẩm nghiên cứu, và kết quả thử thai phải âm tính).
- ✓ Tiền sử bị hội chứng Guillain-Barre.

- ✓ Bất cứ điều kiện nào mà nghiên cứu viên cho rằng việc tham gia vào nghiên cứu sẽ làm tăng nguy cơ gây hại cho sức khỏe của đối tượng hoặc làm ảnh hưởng tới việc đánh giá các mục tiêu nghiên cứu.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 3 năm 2016 đến tháng 8 năm 2019
- Thời gian triển khai thực địa: Tháng 3 năm 2016 đến tháng 8 năm 2017.
- + Thời gian tuyển đối tượng giai đoạn 2: tháng 3 năm 2016 đến tháng 8 năm 2016
- + Thời gian tuyển đối tượng giai đoạn 3: tháng 3 năm 2017 đến tháng 8 năm 2017

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

- Giai đoạn 2: Nghiên cứu tiến hành tại xã Ninh Đa, Ninh Bình và Ninh Quang của thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa.
- Giai đoạn 3: Nghiên cứu được tiến hành tại 2 địa điểm
 - + Xã Cấp Tiến, Kiến Thiết và Hùng Thắng của huyện Tiên Lãng, thành phố Hải Phòng.
 - + Xã Ninh Đa, Ninh Bình và Ninh Quang của thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa.

* Địa bàn nghiên cứu: chọn địa bàn nghiên cứu là các xã Ninh Đa, Ninh Bình và Ninh Quang của thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa; Xã Cấp Tiến, Kiến Thiết và Hùng Thắng của huyện Tiên Lãng, thành phố Hải Phòng vì: các địa phương này chưa ghi nhận các trường hợp cúm A/H5N1 trên người, do đó khả năng tất cả những người tình nguyện tham gia nghiên cứu đều chưa có kháng thể kháng cúm A/H5N1, thuận lợi cho việc đánh giá hiệu giá kháng thể và chuyển đổi huyết thanh;

- Có sự đồng thuận cao của chính quyền địa phương từ cấp xã đến cấp tỉnh/thành phố về thử nghiệm lâm sàng vắc xin mới tại địa phương (có công

văn đồng ý cho phép triển khai nghiên cứu tại địa phương của Ủy ban Nhân dân tỉnh), được nhân dân hăng hái và chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu thử nghiệm.

- Những địa điểm này trước đây đã được Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương lựa chọn và tổ chức triển khai thành công một số thử nghiệm lâm sàng vắc xin. Các địa phương này có hệ thống y tế tốt cả về nhân lực và cơ sở vật chất. Nhân viên của 2 trung tâm y tế huyện, cũng như nhân viên của Trung tâm Y tế Dự phòng 2 tỉnh/thành phố có kinh nghiệm triển khai thử nghiệm lâm sàng vắc xin và các nghiên cứu giám sát về bệnh truyền nhiễm. Họ cũng có kinh nghiệm làm việc với tổ chức giám sát nghiên cứu (CRO), cũng như với nhà tài trợ trong nước và quốc tế.

Theo hệ thống y tế Việt Nam, bệnh viện đa khoa Ninh Hòa (bệnh viện đa khoa khu vực phía bắc của tỉnh Khánh Hòa) và bệnh viện huyện Tiên Lãng và 2 trung tâm y tế của các huyện này đều hoạt động dưới sự quản lý của Sở Y tế tỉnh/thành phố Khánh Hòa và Hải Phòng; vì vậy, việc điều phối về chăm sóc y tế giữa các đơn vị sẽ rất thuận lợi trong trường hợp có biến cố bất lợi. Các bệnh viện và các trạm y tế xã có năng lực tốt về nhân sự và trang thiết bị đáp ứng yêu cầu về chăm sóc y tế cũng như cấp cứu nếu xảy ra biến cố bất lợi cần can thiệp y tế. Các trạm y tế xã triển khai các hoạt động tiêm chủng thường xuyên tại xã và có năng lực xử trí các phản ứng của vắc xin, kể cả phản ứng hiếm gặp nếu xảy ra. Các Trung tâm y tế huyện và bệnh viện huyện chỉ cách bệnh viện đa khoa tỉnh khoảng 30-40 km (khoảng 1 giờ, bằng ô tô). Điều này đảm bảo việc vận chuyển bệnh nhân nhanh chóng trong trường hợp cần chuyển tuyến điều trị. Một lợi ích khác cho nghiên cứu là việc vận chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm ở Viện Pasteur Nha Trang – phòng xét nghiệm lâm sàng của nghiên cứu giai đoạn 2 (khoảng 1 giờ xe chạy từ thị xã Ninh

Hòa) – sẽ thuận tiện, giúp cho việc đảm bảo nghiêm ngặt chất lượng mẫu xét nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam.

2.2.1 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 và cỡ mẫu cho nghiên cứu này được chọn để phân tích chủ yếu về tính sinh miễn dịch và phân tích tính an toàn vắc xin phòng cúm IVACFLU-A/H5N1. Do đó cỡ mẫu tuân thủ theo Hướng dẫn thử nghiệm lâm sàng vắc xin của Bộ Y tế [2]. Căn cứ Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ Y tế: Giai đoạn 2 cỡ mẫu tối thiểu là 200 đối tượng, giai đoạn 3 cỡ mẫu tối thiểu là 500 đối tượng. Cỡ mẫu này cũng tương tự như quy định của WHO và các nước.

Cỡ mẫu được thiết kế cho giai đoạn 2 của nghiên cứu là 200 đối tượng nghiên cứu (mỗi nhóm 100 đối tượng nghiên cứu vắc xin và giả dược) và cho giai đoạn 3 là 630 đối tượng nghiên cứu (525 cho nhóm vắc xin và 105 cho nhóm nhận giả dược).

Thực tế nghiên cứu đã tuyển chọn được 200 đối tượng cho giai đoạn 2 (100 cho mỗi nhóm) và 630 đối tượng nghiên cứu cho giai đoạn 3 (525 cho nhóm vắc xin và 105 cho nhóm nhận giả dược). Như vậy đối với cả 2 giai đoạn, tổng cộng có 625 đối tượng nghiên cứu (100 cho giai đoạn 2 và khoảng 525 cho Giai đoạn 3) được nhận vắc xin nghiên cứu với liều được chọn là 15mcg.

Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo thứ tự đến chấp thuận tham gia và được khám sàng lọc đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Trong

giai đoạn 2, đối tượng nghiên cứu được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 (giả dược: n=100; vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg: n=100); trong giai đoạn 3, đối tượng nghiên cứu được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 5:1 (vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15 mcg n=525 hoặc giả dược n=105).

Cách tính tuổi và cơ sở phân tầng 2 nhóm tuổi trong nghiên cứu là 18-40 và từ 41- 60 tuổi: Người tình nguyện tham gia nghiên cứu được tính tuổi và phân tầng tuổi vào ngày ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Cơ sở để tính tuổi là dựa vào ngày sinh trên giấy chứng minh nhân dân / căn cước công dân và được tính tuổi tròn. Người 18 tuổi là người đã qua sinh nhật lần thứ 18; người 60 tuổi là người chưa đến sinh nhật lần thứ 61. Đây là cách tính tuổi và phân tầng tuổi được áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng vắc xin trên thế giới.

Quy trình phân bổ đối tượng nghiên cứu vào nhóm nghiên cứu

Đây là một thử nghiệm mù kép, ngẫu nhiên có đối chứng. Trong giai đoạn 2, các đối tượng nghiên cứu được phân vào 2 nhóm (nhóm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg và nhóm giả dược), theo tỷ lệ 1:1 (giả dược: n=100; vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg: n=100). Trong giai đoạn 3, các đối tượng nghiên cứu được phân vào 2 nhóm, một nhóm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg, nhóm còn lại được tiêm giả dược theo, tỷ lệ 5:1 (vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg n=525 hoặc giả dược n=105).

Mỗi đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu viên cấp 1 mã số sàng tuyển duy nhất sau khi ký giấy chấp thuận tham gia.

Nghiên cứu viên lưu giữ và cập nhật sổ sàng tuyển và chọn vào nghiên cứu. Sổ này chứa các thông tin cơ bản bao gồm họ tên đối tượng nghiên cứu, ngày sàng tuyển, giới tính, ngày sinh, đối tượng nghiên cứu có đạt tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu hay không, đối tượng nghiên cứu có được chọn vào

ngiên cứu hay không và ngày được chọn vào. Nếu không được chọn vào, lý do tại sao không được chọn vào hoặc tại sao không được phân bổ ngẫu nhiên.

Khi một mã số đối tượng nghiên cứu đã được cấp cho một đối tượng nghiên cứu nào, mã số đó không được sử dụng lại lần nữa. Trong trường hợp cần bổ sung thêm đối tượng nghiên cứu để thay thế cho một đối tượng nghiên cứu nào đó đã được phân ngẫu nhiên nhưng không được tiêm sản phẩm nghiên cứu, cần được nhà tài trợ cân nhắc một cách kỹ lưỡng và đưa ra quyết định.

Quy trình phân khối ngẫu nhiên hoán vị được sử dụng để tạo ra danh sách ngẫu nhiên cho cả giai đoạn 2 và 3. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo tỉnh và theo nhóm tuổi (18-40 tuổi và 41-60 tuổi). Kích cỡ của khối ngẫu nhiên của mỗi giai đoạn nghiên cứu được chọn dựa vào số nhóm và số lượng đối tượng nghiên cứu dự kiến được chọn vào tại mỗi tỉnh.

Quy trình làm mù: Danh sách phân mã ngẫu nhiên đối tượng nghiên cứu được IVAC sử dụng để dán nhãn làm mù lọ vắc xin nghiên cứu và giả dược, sau đó được niêm phong lại ngay lập tức. Chỉ được mở niêm phong sau khi số liệu thử nghiệm lâm sàng được tuyên bố đã hoàn tất và được khóa. Trong bất kỳ trường hợp mở mã nào, nghiên cứu viên phải báo cáo bằng văn bản cho nhà tài trợ và Hội đồng Đạo đức giám sát nghiên cứu.

Lọ vắc xin nghiên cứu và giả dược được đóng gói và dán nhãn sao cho có hình thức bên ngoài tương tự nhau. Do vắc xin IVACFLU-A/H5N1 có bổ sung tá chất hydroxit nhôm và giả dược là dung dịch muối đệm phosphate (PBS), do đó có sự khác biệt nhỏ về màu sắc giữa lọ vắc xin và lọ giả dược. Để giải quyết vấn đề làm mù sản phẩm, ngoài nhãn gốc của lọ vắc xin và giả dược do IVAC thiết kế theo quy định về dán nhãn thuốc của Bộ Y tế, một nhãn làm mù có kích thước tương tự nhưng chỉ chứa mã sản phẩm nghiên cứu được dán đè lên nhãn ban đầu của lọ vắc xin hoặc giả dược. Việc dán nhãn

này được thực hiện tại IVAC trước khi vắc xin và giả dược được vận chuyển đến điểm nghiên cứu. Để đảm bảo nguyên tắc mù với cán bộ chuyên trách tiêm và đối tượng nghiên cứu, một cán bộ tiêm chủng khác được tập huấn chỉ để thực hiện dùng bơm kim tiêm rút sản phẩm nghiên cứu ra từ lọ sản phẩm nghiên cứu có mã số được yêu cầu. Việc lấy sản phẩm nghiên cứu vào bơm tiêm được thực hiện trong khu vực/phòng kín riêng biệt. Sau khi lấy sản phẩm nghiên cứu vào bơm tiêm theo đúng quy định, cán bộ này dán nhãn làm mù bơm tiêm trước khi giao cho cán bộ chuyên trách việc tiêm. Một quy trình thực hành chuẩn quy định rõ về việc thực hiện này tại thực địa đã được soạn thảo ban hành để đảm bảo việc làm mù kép của nghiên cứu thực hiện đúng. Cán bộ tiêm chủng phụ trách việc lấy sản phẩm nghiên cứu vào bơm tiêm sẽ không tham gia vào việc đánh giá biến cố sau tiêm của các đối tượng nghiên cứu được tiêm sản phẩm nghiên cứu.

Mã số của lọ sản phẩm nghiên cứu để tiêm cho mỗi đối tượng nghiên cứu được ghi lại vào sổ báo cáo từng trường hợp (CRF), là mã số được phân cho đối tượng nghiên cứu đó.

Bản danh sách phân ngẫu nhiên có chứa mã số đối tượng nghiên cứu, cũng là mã sản phẩm nghiên cứu và loại sản phẩm nghiên cứu tương ứng được bảo quản tại một vị trí an toàn, do một cán bộ không tham gia trực tiếp vào triển khai và theo dõi thử nghiệm lâm sàng quản lý. Thông thường, danh sách phân ngẫu nhiên không được mở hoặc liên kết với cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho đến sau khi mọi cơ sở dữ liệu được khóa. Tất cả nghiên cứu viên không được biết thông tin về danh sách phân ngẫu nhiên trong suốt thời gian triển khai thử nghiệm. Trong trường hợp một đối tượng nghiên cứu xuất hiện biến cố bất lợi nghiêm trọng mà có khả năng liên quan đến sản phẩm nghiên cứu, thì việc mở mã và thông báo sản phẩm nghiên cứu nào được sử dụng có thể được thông báo cho nghiên cứu viên nếu điều

đó thật sự cần thiết để điều trị đúng cho đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi nghiêm trọng đó (đã không xảy ra SAE nào như vậy). Quy trình chuẩn về làm mù, lưu trữ và mở mã nghiên cứu, tuân thủ với đề cương đã được phê duyệt, được xây dựng để đảm bảo mã số phân ngẫu nhiên không được mở một cách không cần thiết.

2.2.2 Quy trình tổ chức nghiên cứu

2.2.2.1. Quy trình tuyển chọn và sàng tuyển

Tuyển chọn đối tượng: Mỗi thôn có sổ dân số riêng có chứa thông tin về nhân khẩu của từng gia đình trong thôn. Cán bộ xã phối hợp với cộng tác viên dân số/Y tế thôn lên danh sách đối tượng tiềm năng dựa vào sổ dân số để xác định những gia đình sẽ tiếp cận.

Cán bộ xã sẽ phối hợp cùng với cộng tác viên dân số/Y tế thôn đi đến nhà đối tượng tiềm năng để giới thiệu nghiên cứu (dựa trên tờ thông tin cho đối tượng), sơ tuyển qua hỏi tiền sử sức khỏe, và một số tiêu chuẩn tham gia. Các cán bộ sẽ chốt danh sách những người quan tâm tới nghiên cứu và có thể đáp ứng các tiêu chí nghiên cứu từ các hộ gia đình mà họ đến thăm. Những người trong danh sách này sẽ được mời dự cuộc họp để tìm hiểu thêm về nghiên cứu, và sau đó nghiên cứu viên/cán bộ phụ trách sẽ gặp mặt từng đối tượng và tư vấn về thông tin nghiên cứu, trả lời các câu hỏi của đối tượng nếu có trong phòng riêng để đảm bảo tính riêng tư. Đối tượng sẽ ký phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu nếu họ quan tâm và tự nguyện tham gia.

Những cá nhân quan tâm đến sàng tuyển để tham gia nghiên cứu sẽ được mời đến địa điểm nghiên cứu để tiến hành thủ tục sàng tuyển. Đối với giai đoạn 2, từng đối tượng sẽ ký phiếu chấp thuận tham gia sàng tuyển trước khi tiến hành thủ tục sàng tuyển. Đối với giai đoạn 3, thủ tục sàng tuyển và thủ tục nghiên cứu được gộp chung trong một phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu vì không làm xét nghiệm sàng tuyển; do vậy việc khám

sàng tuyển và chọn vào nghiên cứu để tiêm sản phẩm nghiên cứu có thể được thực hiện trong cùng một ngày. Vì thế đối tượng phải ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu trước khi tiến hành bất kỳ thủ tục sàng tuyển nào trong giai đoạn 3.

Sàng tuyển:

Sàng tuyển của giai đoạn 2

✓ Sau khi ký bản chấp thuận tham gia sàng tuyển, đối tượng sẽ được sàng tuyển để xác định có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu hay không, thông qua xem xét tiền sử và bệnh sử, khám thực thể, xét nghiệm xác định nhiễm vi rút viêm gan mãn tính có xét nghiệm HBsAg dương tính hoặc vi rút viêm gan C (HCV), và các xét nghiệm sinh hóa và huyết học chọn lọc. Phụ nữ có khả năng mang thai sẽ được thử thai. Sẽ có 2 lần sàng tuyển cho đối tượng trong giai đoạn 2. Lần sàng tuyển đầu tiên (S1) sẽ thực hiện trong khoảng giữa 5 và 30 ngày trước khi tiêm sản phẩm nghiên cứu vào ngày S2/Ngày D1.

✓ Sàng tuyển đối tượng để xác định điều kiện tham gia nghiên cứu sẽ được hoàn thành vào ngày sàng tuyển thứ 2 (S2). Nếu đối tượng có vấn đề về sức khỏe trong lần khám sàng tuyển, nghiên cứu viên sẽ tư vấn cho họ cách điều trị thích hợp. Lần sàng tuyển 2 sẽ được tiến hành cùng ngày với ngày chọn vào thử nghiệm để tiêm sản phẩm nghiên cứu (NgàyD1). Tuy nhiên, nếu đối tượng cần thêm thời gian để cân nhắc tham gia nghiên cứu, ngày D1 có thể trì hoãn tới 4 ngày sau đó. Phụ nữ có khả năng mang thai sẽ làm xét nghiệm thử thai lần 2 trước khi tiêm sản phẩm nghiên cứu vào ngày D1.

Sàng tuyển của giai đoạn 3

✓ Sau khi ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu, đối tượng sẽ được sàng tuyển (ngày S1) để xác định có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu hay không, thông qua xem xét tiền sử và bệnh sử, khám thực thể. Phụ nữ có khả

năng mang thai sẽ được thử thai. Nếu đối tượng có vấn đề về sức khỏe trong lần khám sàng tuyển, nghiên cứu viên sẽ tư vấn cho họ cách điều trị thích hợp.

✓ Khám sàng tuyển có thể xảy ra vào cùng ngày với ngày tiêm sản phẩm nghiên cứu (ngày D1), nếu đối tượng đồng ý. Tuy nhiên, nếu đối tượng cần thêm thời gian để cân nhắc tham gia nghiên cứu, ngày D1 có thể trì hoãn tới 4 ngày sau đó.

2.2.2.2. Các thủ tục tuyển chọn và khám theo dõi của giai đoạn 2 và giai đoạn 3

Thủ tục của ngày D1 (tiêm sản phẩm nghiên cứu):

Những đối tượng sẽ được tiêm sản phẩm nghiên cứu phải được đo các dấu hiệu sinh tồn (mạch, nhiệt độ, huyết áp) và khám thực thể chọn lọc trước khi tiêm (chỉ tiến hành khám thực thể nếu đối tượng có triệu chứng); Phụ nữ có khả năng mang thai sẽ được thử thai vào ngày tiêm để loại trừ đang mang thai (nếu ngày D1 là khác với ngày sàng tuyển).

✓ Lấy mẫu máu xét nghiệm miễn dịch trước khi tiêm sản phẩm nghiên cứu (máu nền). Trong giai đoạn 2, mẫu máu nền sẽ được lấy từ tất cả các đối tượng tham gia ($n=200$). Trong giai đoạn 3, tổng số 270 đối tượng (225 trong nhóm vắc xin và 45 trong nhóm giả dược) tại một điểm nghiên cứu Hải Phòng sẽ được lấy máu để xét nghiệm miễn dịch, nhằm đảm bảo có ít nhất 200 đối tượng tiêm vắc xin và 40 đối tượng tiêm giả dược được lấy mẫu xét nghiệm miễn dịch.

✓ Lọ sản phẩm nghiên cứu sẽ được dán nhãn làm mù sao cho cả nghiên cứu viên lẫn đối tượng nghiên cứu không biết lọ sản phẩm nghiên cứu đó thuộc nhóm giả dược hay vắc xin nghiên cứu. Đối tượng sẽ được tiêm và được giám sát chặt chẽ để theo dõi phản ứng bất lợi trong vòng 30 phút sau tiêm, sau đó nghiên cứu viên sẽ hoàn thành bản đánh giá phản ứng trong vòng 30 phút sau tiêm.

✓ Trong suốt tuần đầu tiên (ngày 1 đến ngày 7) sau tiêm sản phẩm nghiên cứu, đối tượng sẽ được yêu cầu ghi chép mọi dấu hiệu và triệu chứng tại chỗ và toàn thân bằng cách sử dụng Phiếu theo dõi hàng ngày in sẵn. Đối tượng cũng được cung cấp một nhiệt kế và một thước đo nhỏ. Việc sử dụng thuốc điều trị trong thời gian đó cũng được ghi lại. Ngoài các dấu hiệu được trong dự kiến, đối tượng cũng cần ghi lại bất kỳ AE nào khác, nếu có. Thành viên nhóm nghiên cứu sẽ đến thăm nhà hoặc gọi điện thoại cho đối tượng vào ngày D2 và gọi điện thoại cho họ (hoặc đến thăm nhà, nếu cần) vào ngày D6 để kiểm tra xem đối tượng có ghi chép Phiếu theo dõi hàng ngày theo đúng hướng dẫn không, kiểm tra tình trạng sức khỏe của đối tượng, và để nhắc đối tượng quay lại cơ sở y tế vào ngày D8.

✓ Đối tượng sẽ trở lại cơ sở nghiên cứu 7 ngày sau khi tiêm sản phẩm nghiên cứu (ngày D8 $\pm$ 2). Vào ngày đó, nghiên cứu viên sẽ xem xét Phiếu theo dõi hàng ngày cùng với đối tượng và chuyển tất cả AE trong Phiếu theo dõi hàng ngày vào Phiếu thu thập số liệu (CRF). Nghiên cứu viên sẽ tiến hành khám thực thể chọn lọc, chỉ tập trung vào các triệu chứng do đối tượng báo cáo. Đối với đối tượng trong giai đoạn 2, sẽ thu thập mẫu máu để làm xét nghiệm đánh giá tính an toàn.

✓ Hai ngày trước ngày tiêm mũi 2, thành viên nhóm nghiên cứu sẽ gọi cho đối tượng để nhắc ĐTNC đến tiêm mũi 2 tại cơ sở nghiên cứu và để kiểm tra sức khỏe của đối tượng.

✓ Ba tuần sau mũi tiêm 1 (ngày D22 $\pm$ 2 ngày), đối tượng sẽ trở lại cơ sở nghiên cứu để được tiêm mũi 2. Lúc này, nghiên cứu viên sẽ cùng ĐTNC xem xét tiền sử và bệnh sử và việc sử dụng thuốc kể từ lần thăm khám trước. Phụ nữ có khả năng mang thai sẽ được xét nghiệm thử thai một lần nữa. Nghiên cứu viên sẽ tiến hành khám thực thể chọn lọc (dựa vào triệu chứng đối tượng báo cáo). Đối với các đối tượng của giai đoạn 2, trước khi tiêm sẽ

lấy mẫu máu để (a) làm xét nghiệm sinh hóa, huyết học chọn lọc, và (b) xét nghiệm miễn dịch. Sau đó, đối tượng sẽ được tiêm mũi 2 sản phẩm nghiên cứu và được giám sát chặt chẽ theo dõi AE trong vòng 30 phút sau khi tiêm. Sau cùng, nghiên cứu viên sẽ tiến hành đánh giá phản ứng trong vòng 30 phút sau tiêm.

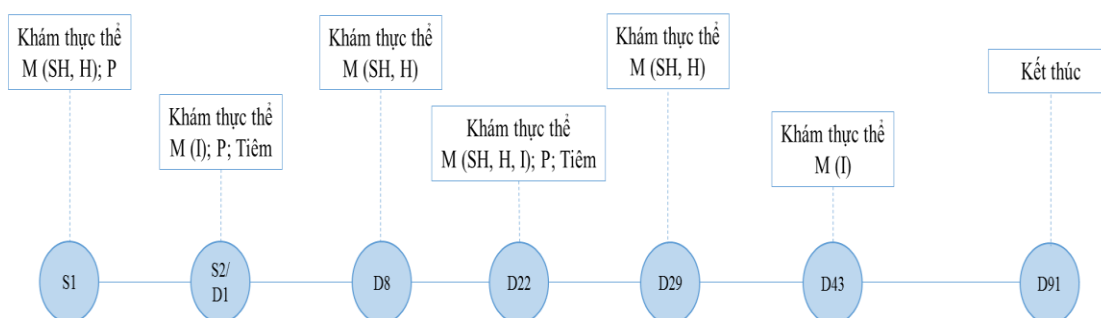
✓ Sau khi tiêm mũi 2 vào ngày D22, đối tượng sẽ được yêu cầu ghi chép vào Phiếu theo dõi hàng ngày trong 7 ngày sau tiêm. Nhóm nghiên cứu sẽ gọi điện thoại (hoặc đến nhà, nếu cần thiết) vào ngày D23 và ngày D27 để kiểm tra xem đối tượng có ghi chép Phiếu theo dõi hàng ngày theo đúng hướng dẫn không, đồng thời kiểm tra tình trạng sức khỏe của đối tượng. Đối với việc liên hệ với đối tượng, gọi điện thoại là một cách thay thế cho việc đến thăm tại nhà.

✓ Sau 7 ngày tiêm mũi 2 (ngày $D29 \pm 2$), đối tượng sẽ trở lại cơ sở nghiên cứu. Vào thời điểm đó, nghiên cứu viên sẽ xem xét Phiếu theo dõi hàng ngày cùng với đối tượng và chuyển tất cả thông tin về AE vào CRF. Nghiên cứu viên sẽ tiến hành khám thực thể chọn lọc, tập trung vào các triệu chứng do đối tượng báo cáo. Chỉ những đối tượng trong giai đoạn 2 sẽ được lấy mẫu máu để làm các xét nghiệm lâm sàng đánh giá an toàn.

✓ Hai ngày trước lịch thăm khám (vào thời điểm 3 tuần sau tiêm mũi 2), nhóm nghiên cứu sẽ gọi điện thoại nhắc nhở đối tượng về lần thăm khám tới tại cơ sở nghiên cứu và khám thực thể của đối tượng.

✓ Sau đó đối tượng sẽ trở lại cơ sở nghiên cứu vào thời điểm 3 tuần sau tiêm mũi 2 (ngày 43 ± 4) cho lần thăm khám cuối cùng. Vào thời điểm đó, tiền sử và bệnh sử và tình hình sử dụng thuốc kể từ lần thăm khám trước sẽ được xem xét cùng với người tham gia và mẫu máu cuối cùng sẽ được thu thập để phân tích tính sinh miễn dịch cho những đối tượng trong nhóm đánh giá tính sinh miễn dịch.

✓ Vào ngày 91 (± 10 ngày), đối tượng sẽ được liên hệ qua điện thoại nhằm (a) kiểm tra các AE và sử dụng thuốc còn tiếp diễn từ lần thăm khám trước; và (b) thu thập mọi SAE và thuốc dùng đồng thời mới nếu liên quan đến SAE được báo cáo.



Chú thích: S: sàng tuyển; D: ngày; M: lấy mẫu máu; SH: sinh hóa; H: huyết học; I: xét nghiệm miễn dịch; P: xét nghiệm thử thai

Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt các hoạt động nghiên cứu

Hoạt động này sẽ kết thúc sự tham nghiên cứu của đối tượng và đối tượng sẽ ra khỏi nghiên cứu, nhưng nếu đối tượng báo cáo bất kỳ vấn đề sức khỏe nào, nghiên cứu viên chính có thể dựa trên nhận định y khoa của mình và đề nghị đối tượng đến cơ sở nghiên cứu để khám hoặc làm xét nghiệm cần thiết.

2.2.2.3. Vắc xin và giả dược thử nghiệm:

Đối tượng nghiên cứu ở cả hai giai đoạn đều đã được nhận hai mũi tiêm hoặc vắc xin IVACFLU-A/H5N1 hoặc giả dược, cách nhau 21 ngày.

Vắc xin nghiên cứu

IVACFLU-A/H5N1 là một vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC sản xuất trên trứng gà có phôi. IVACFLU-A/H5N1 là vắc xin toàn hạt vi rút, được tinh chế bằng phương pháp siêu ly tâm liên tục tạo phân đoạn trong đường sucrose (Alfa Wassermann, West Caldwell, NJ) và bất hoạt bằng formaldehyde. Chủng vắc xin NIBRG-14 có nguồn gốc từ chủng cúm gốc A/Việt Nam/1194/2004 do Viện Quốc gia về Tiêu chuẩn và Kiểm soát Sinh học (NIBSC), Vương quốc Anh cung cấp cho IVAC [19].

Giai đoạn 2: Mỗi mũi tiêm 0,5ml chứa hoặc là vắc xin liều 15mcg hemagglutinin (HA), hoặc là giả dược. Hai mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu được tiêm bắp, cách nhau 21 ngày.

Sản phẩm	Số lô	Ngày sản xuất	Ngày hết hạn
Vắc xin 15 mcg HA/liều	010215	06 tháng 2 năm 2015	24 tháng 2 năm 2017
Giả dược	07P0215	05 tháng 2 năm 2015	24 tháng 2 năm 2017

Giai đoạn 3: Mỗi mũi tiêm 0,5ml chứa hoặc là vắc xin liều 15mcg HA, hoặc là giả dược. Hai mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu được tiêm bắp, cách nhau 21 ngày.

Sản phẩm	Số lô	Ngày sản xuất	Ngày hết hạn
Vắc xin 15mcg HA/liều	009-01-16	03 tháng 6 năm 2016	16 tháng 6 năm 2018
Giả dược	001P-01-16	24 tháng 5 năm 2016	16 tháng 6 năm 2018

Công thức, đóng gói, dán nhãn (tên sản phẩm và tên thương mại)

IVACFLU-A/H5N1 có chứa hoặc 15mcg hemagglutinin (HA) và 0,6mg tá chất hydroxide nhôm trong mỗi liều 0,5ml. Vắc xin được đóng trong lọ liều đơn. Mỗi liều 0,5ml có thể chứa một lượng formaldehyde tồn dư ($\leq 0,02\%$) và đường sucrose ($\leq 0,2\%$).

IVACFLU-H5N1 là huyền dịch vô khuẩn đồng nhất, trắng mờ sau khi lắc kỹ. Kháng sinh không được sử dụng trong quá trình sản xuất IVACFLU-A/H5N1 cũng như không chứa latex.

Đóng gói

Vắc xin cúm A/H5N1 và giả dược được đóng trong lọ thủy tinh với liều 0,5ml, đầy bằng nút cao su được dụng, có nắp nhôm hàn kín và nắp nhựa có

tác dụng chỉ bật nắp một lần khi sử dụng. Việc đóng gói sẽ được tiến hành để lọ vắc xin được toàn vẹn và vắc xin đảm bảo chất lượng. Bên trong mỗi thùng bìa cứng được đặt một thiết bị theo dõi nhiệt độ liên tục nhằm giám sát nhiệt độ sản phẩm trong suốt quá trình vận chuyển, bảo quản, giao nhận sản phẩm. Ngoài thùng bìa cứng cũng có nhãn “sản phẩm chỉ sử dụng cho thử nghiệm lâm sàng” và thông tin bảo quản ở nhiệt độ từ $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Điều kiện bảo quản:

Sản phẩm nghiên cứu phải được bảo quản ở nhiệt độ $+2^{\circ}\text{C}$ đến $+8^{\circ}\text{C}$. Trong điều kiện này, sản phẩm có thời hạn sử dụng 24 tháng. Nhiệt độ bảo quản phải được theo dõi hàng ngày và ghi chép vào biểu mẫu thích hợp. Nơi bảo quản cần có nguồn điện dự phòng trong trường hợp nguồn điện chính bị cắt. Không bao giờ được làm đông băng vắc xin và giả dược. Nhiệt độ sẽ được theo dõi từ nơi sản xuất, trong quá trình vận chuyển, và tại địa điểm nghiên cứu.

Trong thực tế bảo quản và vận chuyển, đôi lúc sản phẩm nghiên cứu có thể bị phơi nhiễm với nhiệt độ ngoài dải quy định ví dụ như khi chuyển sản phẩm nghiên cứu từ tủ lạnh/kho lạnh ra xe lạnh, từ xe lạnh/tủ lạnh ra phích bảo ôn vắc xin, ... Nếu sản phẩm nghiên cứu bị phơi nhiễm với nhiệt độ không quá 22°C trong thời gian ngắn <10 phút và không quá 5 lần thì sản phẩm nghiên cứu vẫn được tiếp tục sử dụng (căn cứ vào các nghiên cứu về tính chịu nhiệt của vắc xin thử nghiệm). Các trường hợp có sự cố khác trong khi vận chuyển và bảo quản sản phẩm nghiên cứu, cần phải có sự đồng ý bằng văn bản của IVAC (bản fax, bản scan gửi qua thư điện tử) trước khi sử dụng bất kỳ sản phẩm nghiên cứu có sự cố.

Giả dược

Giả dược là dung dịch đệm muối phosphate (PBS) do IVAC sản xuất. PBS với độ pH 7,2, cũng được đóng liều đơn 0,5ml/lọ.

Thành phần của giả dược trong 0,5ml: NaCl 4,500mg; Na₂HPO₄.2H₂O 0,685mg; NaH₂PO₄.2H₂O 0,186 mg; Nước cất pha tiêm vừa đủ 0,5ml.

2.2.3. Biến số nghiên cứu

2.2.3.1 Đặc điểm nhân khẩu học

- Các đặc điểm nhân khẩu học gồm: Giới tính, tuổi và dân tộc.

2.2.3.2 Biến số về tính sinh miễn dịch

- Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật xét nghiệm HAI định lượng kháng thể kháng vi rút cúm A/H5N1 theo thường quy của Tổ chức Y tế thế giới.

Hướng dẫn mới nhất của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã khuyến cáo rằng để mô tả hoàn toàn tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm, thử nghiệm HAI và/hoặc SRH và MN phải được tiến hành. Ngoài ra, kết quả HAI và/hoặc SRH và MN phải được so sánh để đánh giá tính nhất quán của đáp ứng miễn dịch. Các đánh giá dựa trên duy nhất một xét nghiệm miễn dịch có thể không đủ chính xác vì các thử nghiệm này chưa được chuẩn hóa và có thể bị biến đổi đáng kể giữa các phòng thí nghiệm.

Để phù hợp với hướng dẫn hiện hành của Tổ chức Y tế châu Âu (EMA) và để có được một đánh giá công bằng về khả năng sinh miễn dịch của vắc xin, nhóm nghiên cứu đã tham vấn với Bộ Y tế để đưa ra quyết định tiến hành các xét nghiệm bổ sung MN và SRH trong Giai đoạn 3 của nghiên cứu. Các hội đồng đạo đức cơ sở và hội đồng đạo đức BHYT đều đã được thông báo về kế hoạch này và đã cho phép tiến hành các xét nghiệm bổ sung ở trong nước hoặc nước ngoài.

Xét nghiệm HAI là xét nghiệm huyết thanh phổ biến nhất để xác định đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin phòng cúm. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương xét nghiệm các mẫu huyết thanh tìm sự hiện diện của kháng thể kháng

cúm qua xét nghiệm HAI. Sơ lược quy trình xét nghiệm như sau: trước tiên huyết thanh sẽ được xử lý với nhiệt độ và enzyme phá huỷ thụ thể để làm giảm ức chế không đặc hiệu. Trong các phiên 96 giếng, các mẫu huyết thanh tiếp tục được pha loãng bằng dung dịch pha loãng 2 lần và được ủ với hiệu giá đã được chuẩn hoá (thường là 4 AU) của kháng nguyên vi rút cúm đại diện cho chủng cúm có trong vắc xin. Sau khi ủ, hồng cầu được cho vào các giếng riêng biệt và đợi lắng, lật nghiêng các đĩa, hồng cầu chảy dài tạo thành vệt trên thành giếng, cho thấy sự ức chế ngưng kết hồng cầu và sự hiện diện của kháng thể trong huyết thanh chống lại chủng vi rút cúm có trong vắc xin. Các giếng đã hình thành liên kết tinh thể (ngưng kết hồng cầu) sẽ không tạo thành vệt. Khi xử lý huyết thanh theo cặp (trước và sau khi tiêm vắc xin), sự tăng lên của hiệu giá kháng thể cho thấy đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin. Lựa chọn nguồn hồng cầu là đặc biệt quan trọng cho việc nhận biết kháng thể hình thành đối với vi rút cúm A/H5N1. Hồng cầu gà thường được sử dụng trong các xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI) nhưng thường không thực sự nhạy với vi rút A/H5N1 và được khuyến cáo không nên sử dụng. Thay vào đó, hồng cầu ngựa được ưu tiên lựa chọn và được sử dụng sau khi có quá trình sàng tuyển thích hợp ở những con ngựa cho hồng cầu. Nếu không có nguồn cho hồng cầu phù hợp, hồng cầu của gà tây cũng có thể sử dụng được cho xét nghiệm này. Xét nghiệm trung hòa vi lượng (MN) phát hiện kháng thể kháng vi rút cúm trong huyết thanh

Xét nghiệm trung hòa vi lượng là một phương pháp xét nghiệm khác để xác định đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin. Đây là một xét nghiệm có độ nhạy cao và xác định khả năng trung hòa vi rút cúm của kháng thể được tạo ra sau tiêm vắc xin. Viện VSDTTU thực hiện xét nghiệm các mẫu huyết thanh để xác định sự có mặt của kháng thể trung hòa kháng vi rút cúm trong mẫu huyết thanh bằng kỹ thuật trung hòa vi lượng. Tuy nhiên, theo đề cương được

duyet, khi có yêu cầu, các mẫu huyết thanh có thể được gửi tới phòng xét nghiệm bên ngoài Việt Nam để tiến hành các xét nghiệm bổ sung hoặc xét nghiệm lại. Do đó, các mẫu huyết thanh của Giai đoạn 2 được xét nghiệm lại để khẳng định hiệu giá kháng thể MN tại phòng thí nghiệm VisMederi srl, Sienna, Ý. Xét nghiệm này của Giai đoạn 3 cũng được thực hiện tại phòng thí nghiệm nói trên.

Đối với xét nghiệm này, huyết thanh được pha loãng liên tiếp cùng với một lượng cố định vi rút cúm sống được cho vào tế bào nuôi cấy Madin-Darby Canine Kidney (MDCK). Vi rút gây nhiễm tế bào sinh ra hiệu ứng gây chết tế bào, điều này được phát hiện được bằng nhuộm tế bào. Hiệu giá kháng thể trung hòa là độ pha loãng lớn nhất của huyết thanh có khả năng trung hòa 50% hiệu ứng gây hủy hoại tế bào của vi rút trên mô tế bào (TCID₅₀)

Xét nghiệm MN được thực hiện trên tất cả các đối tượng nghiên cứu của Giai đoạn 2. Trong Giai đoạn 3, xét nghiệm MN được thực hiện trên một nhóm khoảng 270 đối tượng nghiên cứu được tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và giả dược, tại một điểm nghiên cứu để đảm bảo có được ít nhất 200 đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và 40 đối tượng nghiên cứu tiêm giả dược được đủ tiêu chuẩn đánh giá.

Xét nghiệm tan huyết vòng đơn (SRH) phát hiện kháng thể kháng vi rút cúm trong huyết thanh

Xét nghiệm SRH cho các mẫu huyết thanh của Giai đoạn 3 được thực hiện tại phòng thí nghiệm VisMederi srl, Ý. Phương pháp SRH dựa trên sự tan huyết thụ động của các tế bào hồng cầu, trở nên nhạy cảm với phức hợp kháng nguyên kháng thể (các hạt vi rút cúm và kháng thể kháng HA của vi rút) khi có sự xuất hiện của một hoạt động bổ thể chuẩn. Các phiên SRH được chuẩn bị tại phòng thí nghiệm có sử dụng các hóa chất sinh phẩm thương mại. Mẫu huyết thanh thử nghiệm được đưa vào các giếng của một phiên thạch

agar có chứa kháng nguyên cúm gắn hồng cầu và bổ thể chuột lang. Sự hiện diện của kháng thể IgG đặc hiệu với vi rút cúm được phát hiện bằng hiện tượng ly giải của kháng nguyên cúm gắn hồng cầu ra khỏi bổ thể chuột lang. Vùng ly giải xung quanh giếng phụ thuộc vào nồng độ của kháng thể đặc hiệu.

Xét nghiệm SRH chỉ được thực hiện cho các mẫu huyết thanh của Giai đoạn 3, trong một nhóm khoảng 270 đối tượng nghiên cứu được tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và giả dược, tại một điểm nghiên cứu, để đảm bảo có ít nhất 200 đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và 40 đối tượng nghiên cứu tiêm giả dược đủ tiêu chuẩn để đánh giá.

2.2.3.3 Biến số về tính an toàn

Bao gồm các biến cố bất lợi như sau [2]:

- Biến cố bất lợi (AE), sau đây được gọi tắt là “biến cố”:

Là sự việc hoặc tình trạng y khoa bao gồm bất kỳ dấu hiệu, triệu chứng, tình trạng bệnh tật hoặc kết quả xét nghiệm có chiều hướng xấu xảy ra trong quá trình, thời gian thử thuốc trên lâm sàng ảnh hưởng đến người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, có hoặc không có liên quan đến thuốc thử lâm sàng.

- Biến cố bất lợi trong dự kiến:

Biến cố trong dự kiến là các biến cố bất lợi (AE) đã được xác định từ trước, thường gặp và được biết là có liên quan đến việc dùng sản phẩm nghiên cứu. Các biến cố trong dự kiến nhưng có thời điểm khởi phát xảy ra sau giai đoạn báo cáo trong dự kiến sẽ được ghi nhận là các AE ngoài dự kiến.

- Trong nghiên cứu này, các biến cố bất lợi trong dự kiến:

+ Là những biến cố bất lợi tức thì tại chỗ hoặc toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau tiêm sản phẩm nghiên cứu và các biến cố bất lợi tại chỗ hoặc toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 7 ngày sau tiêm sản phẩm nghiên cứu.

+ AE tại chỗ trong dự kiến: đỏ, sưng tấy, đau, chai cứng, và đau khi chạm phải

+ AE toàn thân trong dự kiến (sốt, mệt mỏi/khó chịu, đau cơ toàn thân, đau khớp, lạnh, buồn nôn, nôn, và đau đầu)

- Biến cố bất lợi ngoài dự kiến: Là các biến cố bất lợi xảy ra trong nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng, mà bản chất hoặc mức độ nặng hoặc mức độ đặc hiệu hoặc hậu quả đối với người bệnh của biến cố không giống với mô tả hoặc chưa được dữ liệu chi tiết từ trước trong đề cương hoặc các tài liệu nghiên cứu có liên quan.

- Biến cố bất lợi tức thì: Là các biến cố bất lợi xảy ra trong vòng 30 phút sau khi sử dụng sản phẩm nghiên cứu.

- Biến cố bất lợi tại chỗ: Là các biến cố bất lợi xảy ra tại vị trí sử dụng sản phẩm nghiên cứu

- Biến cố bất lợi toàn thân: Là các biến cố bất lợi xảy ra ngoài vị trí sử dụng sản phẩm nghiên cứu

- Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE): Là biến cố bất lợi có thể dẫn tới một trong các tình huống sau đây trên người tham gia thử thuốc trên lâm sàng:

+ Tử vong;

+ Đe dọa tính mạng;

+ Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện;

+ Tàn tật, thương tật vĩnh viễn hoặc nghiêm trọng;

+ Dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng cho thai nhi từ người tham gia;

+ Tình huống phải có can thiệp y khoa phù hợp để ngăn chặn hoặc phòng tránh một trong những tình huống trên hoặc các tình huống khác về mặt y khoa theo nhận định của nghiên cứu viên tại điểm nghiên cứu.

2.2.4. Chỉ số nghiên cứu

2.2.4.1 Chỉ số về tính sinh miễn dịch

- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vào ngày 43.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể trung hòa tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43, được xác định bằng xét nghiệm trung hoà vi lượng.
- Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể vào ngày 43 được xác định bằng xét nghiệm HAI và trung hoà vi lượng.
- Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể giữa ngày 43 và Ngày 1 được xác định bằng xét nghiệm HAI và trung hoà vi lượng.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu sau tiêm mũi thứ hai có diện tích vùng tan huyết có diện tích $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$ vào ngày 43.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu sau tiêm có diện tích $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$ đối với các trường hợp có kết quả âm tính trước tiêm (diện tích $SRH \leq 4 \text{ mm}^2$) hoặc tăng 50% diện tích SRH đối với các trường hợp trước tiêm có kết quả $> 4 \text{ mm}^2$ (chuyển đổi huyết thanh).
- Diện tích trung bình nhân (Geometric Mean Area - GMA) của ngày 43 được xác định bằng xét nghiệm SRH.
- Tỷ số diện tích trung bình nhân (Geometric Mean Area Ratio - GMAR) giữa ngày 43 và ngày 1 được xác định bằng xét nghiệm SRH.

2.2.4.2 Chỉ số về tính an toàn

Tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 đã được đánh giá dựa trên số lượng và tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi (AE), có liên quan hoặc không liên quan đến sản phẩm nghiên cứu theo các tiêu chí dưới đây:

- Biến cố tức thì: Số lượng và tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có AE tại chỗ và toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau mỗi mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu.

- Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm: Số lượng và tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có AE tại chỗ và toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 7 ngày (Ngày 1-7, Ngày 22-28) sau mỗi mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu.

- Biến cố bất lợi ngoài dự kiến: Số lượng và tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có AE ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm sản phẩm nghiên cứu.

- Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) xảy ra trong suốt quá trình nghiên cứu (Ngày 1-91).

2.3 Kỹ thuật và phương pháp thu thập thông tin

2.3.1. Công cụ thu thập thông tin

Các thông tin liên quan đến nghiên cứu được thu thập và ghi chép trên các biểu mẫu của nghiên cứu:

- Bộ phiếu thu thập số liệu (CRF) Là hồ sơ tập hợp đầy đủ các thông tin cần thiết cho từng đối tượng nghiên cứu sẽ được thông kê nghiên cứu sử dụng để tổng hợp và phân tích số liệu. Tất cả thông tin sẽ được thu thập bởi nghiên cứu viên/người được chỉ định bao gồm: Tên, tuổi, ngày sinh, tình trạng sức khỏe, mã số quản lý, mã số vắc xin tiêm (ngày (giờ) tiêm vắc xin, các phản ứng sau tiêm (nếu có), kết quả đáp ứng miễn dịch.

- Phiếu theo dõi hàng ngày: được dùng để ghi chép lại những phản ứng hay hiện tượng sức khỏe hàng ngày vào phiếu theo dõi trong vòng 7 ngày sau mỗi mũi tiêm.

2.3.2. Thu thập và kiểm tra số liệu

- Sau khi sàng lọc, thăm khám hay tiêm vắc xin, nghiên cứu viên phải ghi đầy đủ thông tin vào các mục yêu cầu trong CRF cho từng đối tượng.

- Sau khi tiêm mũi vắc xin hoặc giả dược, đối tượng sẽ được mời ở lại để theo dõi trong thời gian ít nhất 30 phút. Trong thời gian đó nghiên cứu viên sẽ kiểm tra xem ĐTNCC có bất kỳ phản ứng nào đối với mũi tiêm hay không.

Đồng thời hướng dẫn cách theo dõi sức khỏe và ghi Phiếu theo dõi hàng ngày. ĐTNC được đề nghị ghi chép lại những phản ứng hay hiện tượng sức khỏe vào phiếu theo dõi trong vòng 7 ngày sau khi tiêm và nộp lại vào lần thăm khám sau. Bảy (7) ngày sau khi tiêm sản phẩm nghiên cứu, ĐTNC sẽ được mời trở lại điểm tiêm để thăm khám đo nhiệt độ, mạch, huyết áp và tiến hành khám sức khỏe nếu ĐTNC báo cáo có triệu chứng, đồng thời nghiên cứu viên cùng với ĐTNC rà soát phiếu theo dõi hàng ngày để hiểu được và đúng những gì mà ĐTNC ghi chép trong đó.

- Trước trong và sau khi nhập dữ liệu từ CRF, Phiếu theo dõi hàng ngày, cán bộ của tổ chức hợp đồng nghiên cứu (Contract Research Organization - CRO) thực hiện xem xét quản lý dữ liệu nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu để đảm bảo chất lượng của dữ liệu tại địa điểm nghiên cứu, thông qua việc rà soát CRF, Phiếu theo dõi hàng ngày và so sánh với các tài liệu gốc. Với các dữ liệu đã được nhập lên hệ thống, một hệ thống kiểm tra bằng máy tính về tính hợp lệ của dữ liệu đã được thực hiện và áp dụng cho cơ sở dữ liệu. Báo cáo truy vấn liên quan đến thiếu và sai lệch dữ liệu đã được chuyển tiếp đến (các) điều phối viên nghiên cứu và (các) giám sát viên nghiên cứu để giải quyết.

Cơ sở dữ liệu nghiên cứu được cập nhật theo báo cáo truy vấn đã được giải quyết. Ngoài ra, cũng thực hiện việc xem xét thủ công theo kế hoạch quản lý dữ liệu đã định sẵn. Tất cả các thay đổi của cơ sở dữ liệu nghiên cứu đã được ghi chép lại.

2.3.3 Quản lý số liệu

- Mọi thông tin, dữ liệu định danh đối tượng nghiên cứu được mã hóa bằng mã số đối tượng nghiên cứu. Các mã này là duy nhất và cố định trong tiến trình nghiên cứu, thu thập và xử lý, phân tích số liệu.

- Số liệu được thu thập qua các CRF, Phiếu theo dõi hàng ngày và được nhập vào phần mềm kết nối trực tuyến đến máy chủ dựa trên công nghệ

webbase. Số liệu được xuất ra quản lý và phân tích bằng SAS (Statistical Analysis Systems).

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

- Phân tích số liệu bằng phần mềm S.A.S
- Số liệu trình bày dưới dạng bảng qua tần số, tỷ lệ phần trăm và khoảng tin cậy 95%.
- Kiểm định Chi bình phương, Fisher để kiểm tra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.5 Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Bộ Y tế duyệt đề cương thông qua quyết định số 5514/QĐ-BYT ngày 25/12/2015 và được sự đồng ý sử dụng số liệu của PATH, IVAC và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Các thông tin được thu thập dưới dạng dấu tên, đảm bảo tính bí mật và chỉ phục vụ cho mục tiêu khoa học.
- Đề tài tiến hành tuân thủ theo đề cương đã được Hội đồng đánh giá đề cương nghiên cứu sinh của Trường Đại học Y dược Hải Phòng thông qua.
- Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ theo các quy định trong nước cũng như quốc tế về nghiên cứu khoa học thử nghiệm lâm sàng:
 - + Nghiên cứu này đã được tiến hành tuân thủ đúng đề cương đã được phê duyệt cũng như quy định thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế và Hội nghị Quốc tế về thống nhất các tiêu chuẩn kỹ thuật cho đăng ký được phẩm sử dụng trên người (ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
 - + Tuân thủ Tuyên ngôn Helsinki của Hiệp hội Y khoa Thế giới
 - + Tuân thủ Nghị định số 104/2016/NĐ-CP ngày 01 tháng 7 năm 2016 của chính phủ quy định về hoạt động tiêm chủng

+ Tuân thủ các quy định áp dụng của Việt Nam: Thông tư 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ Y tế Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng; Thông tư số 29/2018/TT-BYT ngày 29/10/2018 quy định "Thử thuốc trên lâm sàng" và Thông tư 44/2014/TT/BYT về "Đăng ký sản phẩm y tế", Quyết định 1248/QĐ- BYT về Hướng dẫn quốc gia về các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học; Quyết định số 111/QĐ - BYT về hướng dẫn các nguyên tắc tổ chức và hoạt động của IRB; và quyết định số 62/QĐ-K2ĐT ngày 02/6/2017 của Bộ Y tế về việc ban hành “Hướng dẫn về ghi nhận, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu TNLS tại Việt Nam”.

- Tất cả các cán bộ chủ chốt (tất cả các cá nhân chịu trách nhiệm thiết kế và triển khai nghiên cứu) đã hoàn thành khóa đào tạo do Bộ Y tế tổ chức về bảo vệ đối tượng nghiên cứu là con người và Thực hành lâm sàng tốt (GCP) theo ICH trước khi triển khai nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Kết quả nghiên cứu tính sinh miễn dịch của vắc xin liều 15mcg

Bảng 3.1. Các đặc điểm nhân khẩu học và các đặc điểm ban đầu của đối tượng được tuyển chọn cho nghiên cứu

Đặc điểm	Giai đoạn 2			Giai đoạn 3		
	Giả được	Vắc xin	Tổng	Giả được	Vắc xin	Tổng
	(N=100)	(N=100)	(N=200)	(N= 105)	(N= 525)	(N= 630)
Giới tính, n (%)						
Nam	39 (39,0)	28 (28,0)	67 (33,5)	39 (37,1)	239 (45,5)	278 (44,1)
Nữ	61 (61,0)	72 (72,0)	133 (66,5)	66 (62,9)	286 (54,5)	352 (55,9)
Tuổi, n (%)						
Trung bình năm (SD)	39,6 (9,6)	39,8 (9,99)	39,7 (9,71)	39,9 (9,61)	40,2 (9,72)	40,1 (9,69)
Nhỏ nhất, lớn nhất	18 – 59	19 - 59	18 - 59	20 - 60	19 - 59	19 - 60
18-40 tuổi	50 (50,0)	50 (50,0)	100 (50,0)	52 (49,5)	261 (49,7)	313 (49,7)
41-60 tuổi	50 (50,0)	50 (50,0)	100(50,0)	53 (50,5)	264 (50,3)	317 (50,3)
Dân tộc, n (%)						
Kinh	100 (100,0)	100 (100,0)	200 (100,0)	105 (100)	524 (99,8)	629 (99,8)
Khác				0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)

Giai đoạn 2, trong số 200 đối tượng nghiên cứu thuộc quần thể phân tích đầy đủ, 33,5% là nam giới và 66,5% là nữ giới. Tuổi trung bình là 39,7 và dao động từ 18 đến 59 tuổi. Tất cả các đối tượng nghiên cứu khai báo rằng họ thuộc dân tộc Kinh. Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

Giai đoạn 3, trong số 630 đối tượng nghiên cứu thuộc quần thể phân tích đầy đủ, 55,9% là nữ giới và 44,1% là nam giới. Tuổi trung bình là 40,1 và dao động từ 19 đến 60 tuổi. Trừ một đối tượng nhóm vắc xin liều 15 mcg thuộc dân tộc ít người, còn lại đều thuộc dân tộc Kinh. Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về các đặc điểm ban đầu giữa các nhóm.

3.1.1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 43 (21 ngày sau tiêm mũi 2)

Bảng 3.2. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 1 và ngày 43

	Ngày 1				Ngày 43			
	N	n	%	(95% CI)	N	n	%	(95% CI)
Giai đoạn 2								
Giả dược	98	0	0,00	(0,00 – 3,69)	97	0	0,00	(0,00 – 3,73)
Vắc xin	95	0	0,00	(0,00 – 3,81)	95	79	83,16	(74,10 – 90,06)
Giai đoạn 3								
Giả dược	45	0	0,00	(0,00 - 7,87)	45	0	0,00	(0,00 – 7,87)
Vắc xin	222	1	0,45	(0,01- 2,48)	222	98	44,14	(37,50 – 50,94)
Tổng hợp giai đoạn 2 và 3								
Vắc xin	317	1	0,32	(0,0 - 2,22)	317	177	55,84	(50,18 – 61,38)

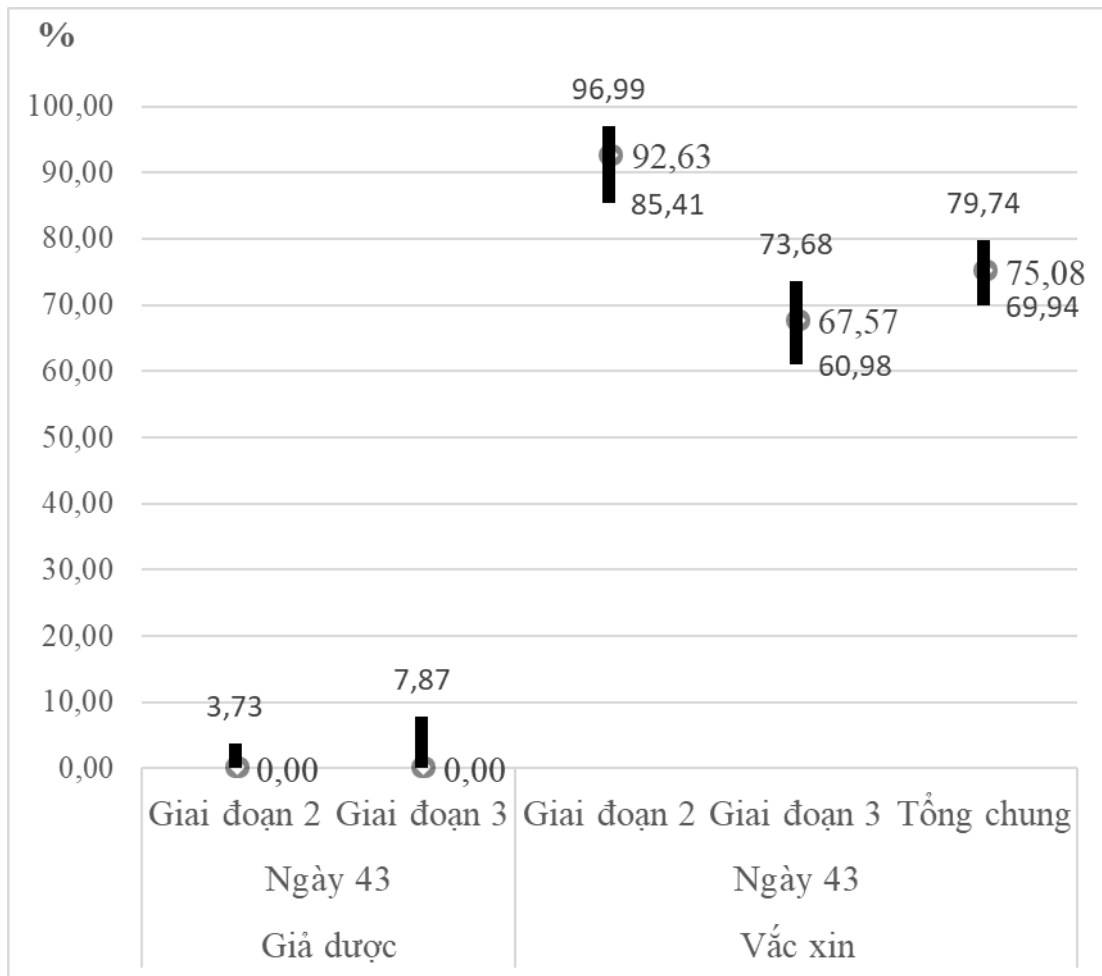
N: Số đối tượng nghiên cứu có dữ liệu hợp lệ; n: số đối tượng có kết quả đạt tiêu chí

Không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc quần thể tuân thủ đề cương ở Giai đoạn 2 có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 43 ở nhóm vắc xin là 83,16% (95% CI: 74,10 ÷ 90,06).

Kết quả giai đoạn 3 cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ ở nhóm vắc xin vào Ngày 43 là 44,14% (95% CI: 37,50 đến 50,94%) số đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin liều 15 mcg. Không có đối tượng nghiên cứu nào ở nhóm giả dược có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 43. Chỉ có một đối tượng nghiên cứu (<1,0%) ở nhóm vắc xin liều 15 mcg có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ ở ngày 1.

Kết quả tổng hợp hai giai đoạn 2/3 cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin có đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào Ngày 43 là 55,84% (95% CI: 50,18 ÷ 61,38%).

3.1.2. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 sau tiêm so với ngày 1

Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI. Ngày 43: Giai đoạn 2 giả dược N=97, vắc xin N=95, giai đoạn 3 giả dược N=45, vắc xin N=222.

Giai đoạn 2: Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần ở ngày 43 so với trước tiêm là 92,63% ở các đối tượng nghiên cứu được tiêm vắc xin liều 15mcg.

Giai đoạn 3: Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin 15 mcg có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vào ngày 43 so với trước khi tiêm ở ngày 1 là 67,57%. Không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có tăng hiệu giá kháng thể HAI ít nhất 4 lần vào ngày 43 so với trước khi tiêm (ngày 1).

Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 so với trước khi tiêm (ngày 1) của hai giai đoạn là 75,08% (95% CI: 69,94 ÷ 79,74%).

3.1.3. Hiệu giá trung bình nhân (GMT)

Bảng 3.3. Hiệu giá trung bình nhân HAI vào các ngày 1 và 43

	Ngày 1			Ngày 43		
	n	GMT	(95% CI)	n	GMT	(95% CI)
<i>Giai đoạn 2</i>						
Giả dược	98	5,48	(5,23 - 5,74)	97	5,63	(5,31 - 5,96)
Vắc xin	95	5,62	(5,34 - 5,91)	95	62,65	(52,10 - 75,34)
<i>Giai đoạn 3</i>						
Giả dược	45	5,04	(4,96 - 5,11)	45	5,08	(4,97 - 5,18)
Vắc xin	222	5,20	(5,06 - 5,34)	222	27,61	(24,38 - 31,27)
<i>Tổng hợp giai đoạn 2 và 3</i>						
Vắc xin	317	5,32	(5,19 - 5,45)	317	35,30	(31,60 - 39,43)

Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI ở Giai đoạn 2 của nhóm vắc xin liều 15mcg ngày 43 là 62,65. Hiệu giá trung bình nhân HAI ở ngày 43 của nhóm giả dược tương tự như hiệu giá của thời điểm ban đầu trước tiêm.

Giai đoạn 3, kết quả cho thấy hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI của nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 27,61. Hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI của nhóm giả dược tương tự với hiệu giá ban đầu trước tiêm.

Kết quả tổng hợp cho thấy tỷ hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI của nhóm vắc xin liều 15mcg của cả giai đoạn 2 và 3 vào ngày 43 là 35,30 (95% CI: 31,60 ÷ 39,43).

3.1.4. Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR)

Bảng 3.4. Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI vào ngày 43 so sánh với ngày 1

	Ngày 1			Ngày 43		
	N	GMTR	(95% CI)	N	GMTR	(95% CI)
<i>Giai đoạn 2</i>						
Giả dược	98	1,01	(0,99 - 1,02)	97	1,03	(1,00 - 1,05)
Vắc xin	95	5,64	(4,43 - 7,18)	95	11,25	(9,35 - 13,29)
<i>Giai đoạn 3</i>						
Giả dược				45	1,01	(0,99 - 1,02)
Vắc xin				222	5,31	(4,69 - 6,02)
<i>Tổng hợp giai đoạn 2 và 3</i>						
Vắc xin				317	6,63	(5,96 – 7,39)

N: Số đối tượng nghiên cứu có dữ liệu hợp lệ; n: số đối tượng có kết quả đạt tiêu chí

Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể HAI ở nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 so sánh ngày 1 là 11,25.

Giai đoạn 3: Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI đối với nhóm vắc xin liều 15mcg giữa ngày 43 so với ngày 1 là 5,31. Không có chênh lệch về hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI giữa ngày 43 và ngày 1 ở nhóm giả dược.

Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể HAI giữa ngày 43 so với ngày 1 của nhóm vắc xin liều 15mcg giai đoạn 2 và 3 là 6,63 (95% CI: 5,96 ÷ 7,39).

3.1.5. Tính sinh miễn dịch theo nhóm tuổi

Bảng 3.5. Kết quả đánh giá tính sinh miễn dịch theo nhóm tuổi của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3

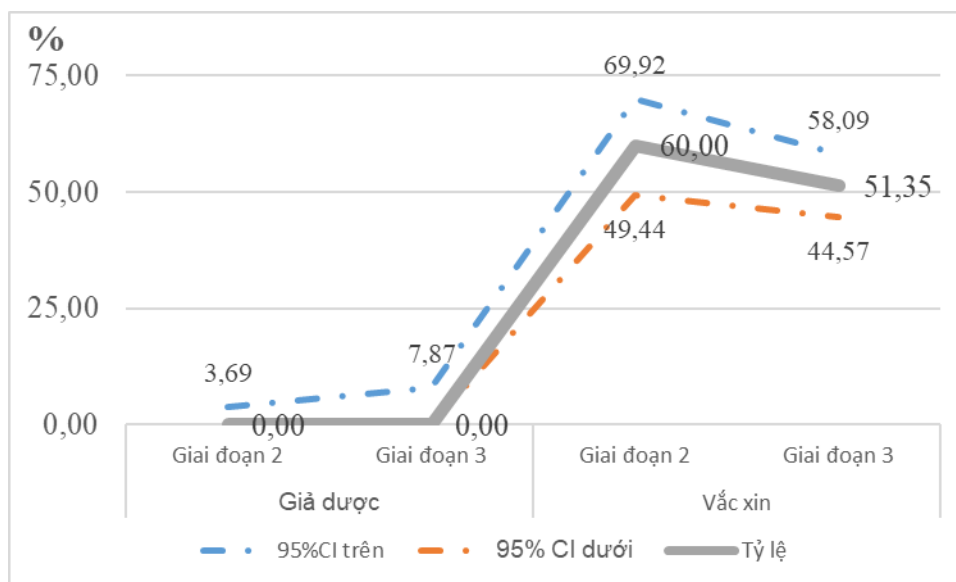
Nhóm	Ngày 1				Ngày 43			
	N	n	%	(95% CI)	N	n	%	(95% CI)
Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$								
Nhóm tuổi 18-40	153	1	0,65	0,02 - 3,59	153	96	62,75	54,57 – 70,42
Nhóm tuổi 41-60	164	0	0,00	0,00 - 2,22	164	81	49,39	41,51 – 57,30
Các nhóm tuổi	317	1	0,32	0,00 - 2,22	317	177	55,84	50,18 – 61,38
Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần								
Nhóm tuổi 18-40					153	120	78,43	71,06 – 84,66
Nhóm tuổi 41-60					164	118	71,95	64,41 – 78,68
Các nhóm tuổi					317	238	75,08	69,94 – 79,74
Hiệu giá trung bình nhân HAI (GMT)								
Nhóm tuổi 18-40	153	153	5,46	5,22 – 5,71	153	153	41,10	34,84 – 48,49
Nhóm tuổi 41-60	164	164	5,19	5,08 – 5,31	164	164	30,62	26,44 – 35,46
Các nhóm tuổi	317	317	5,32	5,19 – 5,45	317	317	35,30	31,60 – 39,43
Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI (GMTR)								
Nhóm tuổi 18-40					153	153	7,53	6,41 – 8,84
Nhóm tuổi 41-60					164	164	5,90	5,10 – 6,81
Các nhóm tuổi					317	317	6,63	5,96 – 7,39
Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ và có hiệu giá kháng thể tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vào Ngày 43								
Nhóm tuổi 18-40					153	95	62,09	53,90 – 69,80
Nhóm tuổi 41-60					164	81	49,39	41,51 – 57,30
Các nhóm tuổi					317	176	55,52	49,86 – 61,07

N: Số đối tượng nghiên cứu có dữ liệu hợp lệ; n: số đối tượng có kết quả đạt tiêu chí

Kết quả chung của giai đoạn 2 và 3 cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin có đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 43 là 55,84% (95% CI: 50,18 ÷ 61,38%). Một đối tượng nghiên cứu (<1,0%) trong nhóm vắc xin có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày 1. Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 so sánh với trước khi tiêm (ngày 1) là 75,08% (95% CI: 69,94 ÷ 79,74%). Hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI của nhóm vắc xin liều 15mcg của cả giai đoạn 2 và 3 vào ngày 43 là 35,30 (95% CI: 31,60 ÷ 39,43).

Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI giữa ngày 43 so sánh với ngày 1 của nhóm vắc xin liều 15mcg giai đoạn 2 và 3 là 6,63 (95% CI: 5,96 ÷ 7,39). Vào ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg ở cả giai đoạn 2 và 3 có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ và tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin so sánh với trước tiêm là 55,52% (95% CI: 49,86 ÷ 61,07%).

3.1.5.1. Hiệu giá kháng thể trung hòa



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đối tượng có tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin vào ngày 43 so với ngày 1 của giai đoạn 2 và 3

Giai đoạn 2 giả dược N=97, vắc xin N=95, giai đoạn 3 giả dược N=45, vắc xin N=222

Giai đoạn 2: Đáp ứng miễn dịch tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin vào ngày 43 so với trước khi tiêm ở ngày 1 đạt 60% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg.

Giai đoạn 3: Đáp ứng miễn dịch tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin vào ngày 43 so với trước khi tiêm ở ngày 1 đạt 51,35% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg). Không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có đáp ứng miễn dịch tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần vào ngày 43 so sánh với trước khi tiêm (ngày 1).

3.1.5.2. Hiệu giá trung bình nhân

Bảng 3.6. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể trung hòa vào các ngày 1 và 43 của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2, 3

Nhóm	Ngày 1 (N=267)			Ngày 43 (N=267)		
	n	GMT	(95% CI)	n	GMT	(95% CI)
Giai đoạn 2						
Giả dược	98	7,15	7,03 – 7,26	97	7,12	7,02 – 7,22
Vắc xin	95	7,10	7,04 – 7,15	95	29,76	24,47 – 36,20
Giai đoạn 3						
Giả dược	45	7,07	(, - ,)	45	7,07	(, - ,)
Vắc xin	222	7,07	(, - ,)	222	26,16	22,66 - 30,20

Giai đoạn 2: Trung bình nhân (GMT) hiệu giá kháng thể trung hòa của nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 29,76. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể trung hòa của nhóm giả dược tương tự với hiệu giá ban đầu trước tiêm.

Giai đoạn 3: Trung bình nhân (GMT) hiệu giá kháng thể trung hòa của nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 26,16. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể trung hòa của nhóm giả dược tương tự với hiệu giá ban đầu trước tiêm.

3.1.5.3. Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR)

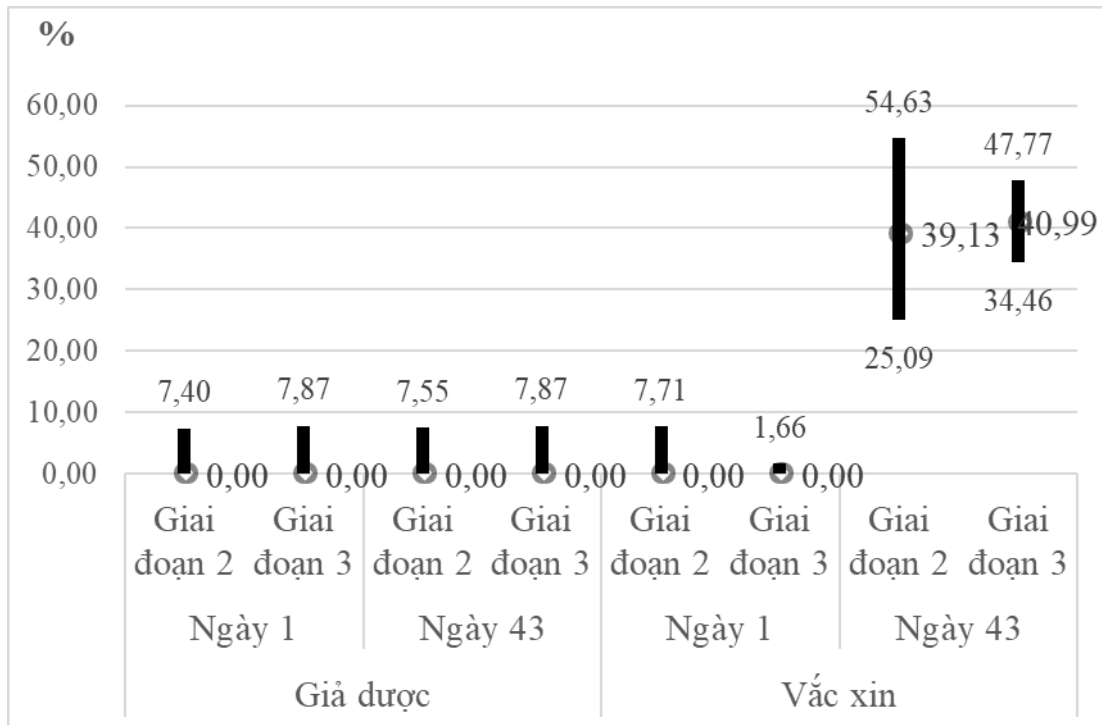
Bảng 3.7. Tỷ số hiệu giá kháng thể trung hòa vào ngày 43 so với ngày 1 của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3

Nhóm	Ngày 43		
	N	GMTR	(95% CI)
Giai đoạn 2			
Giả dược	97	1,00	0,99 – 1,00
Vắc xin	95	4,19	3,46 – 5,09
Giai đoạn 3			
Giả dược	45	1,00	(, - ,)
Vắc xin	222	3,70	3,21 - 4,27

Giai đoạn 2: Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể trung hòa đối với nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 4,19.

Giai đoạn 3: Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể trung hòa đối với nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 3,70. Tỷ số hiệu giá trung bình nhân kháng thể trung hòa của nhóm giả dược ngày 43 tương tự với hiệu giá ban đầu trước tiêm.

3.1.5.4. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu đạt hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ và có đáp ứng miễn dịch tăng ít nhất 4 lần sau tiêm



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá

kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ vào Ngày 1 và 43 – Giai đoạn 2 và 3

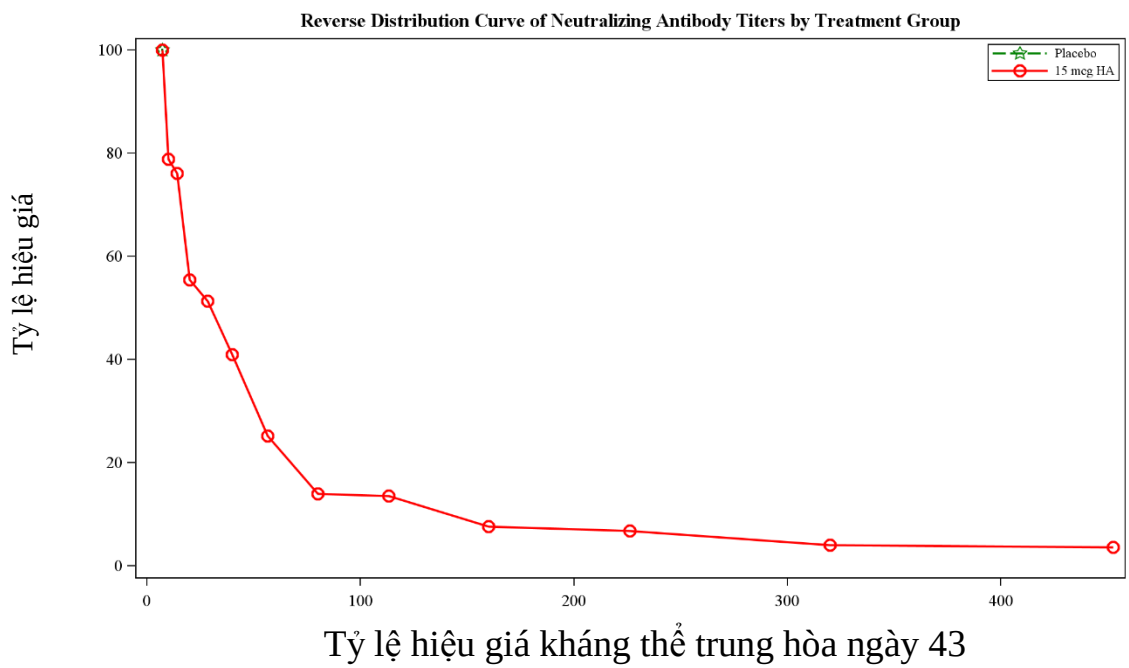
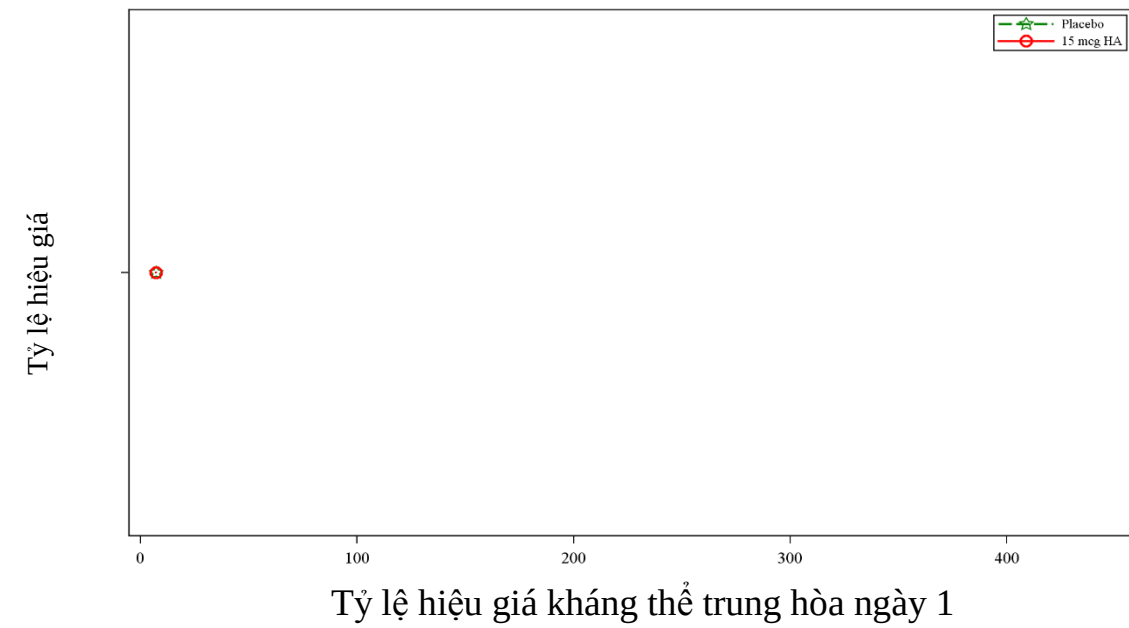
Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI.

Ngày 1: Giai đoạn 2 giả dược n = 48, vắc xin n = 46, giai đoạn 3 giả dược n = 45, vắc xin n = 222.

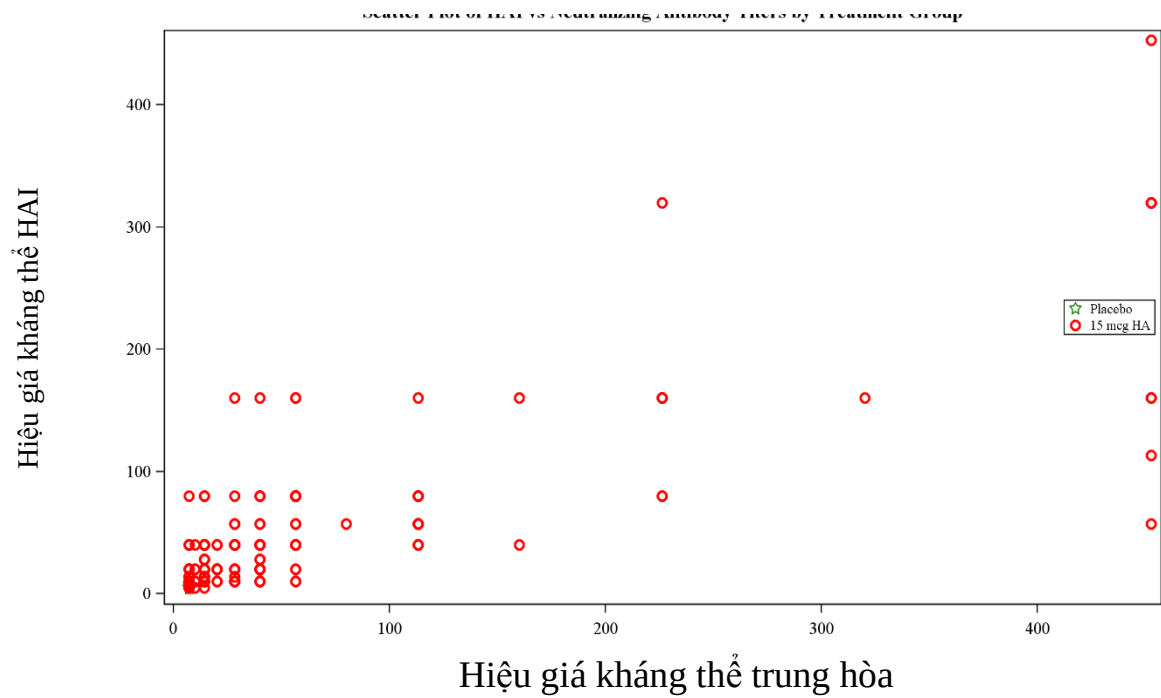
Ngày 43: Giai đoạn 2 giả dược n = 47, vắc xin n = 46, giai đoạn 3 giả dược n = 45, vắc xin n = 222.

Giai đoạn 2 vào ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg có hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ đạt 39,13%.

Giai đoạn 3, tại ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg có hiệu giá kháng thể trung hòa $\geq 1:40$ đạt 40,99%. Không có đối tượng nghiên cứu ở bất kỳ nhóm nào có hiệu giá dương tính vào ngày 1 và không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có hiệu giá dương tính vào ngày 43.

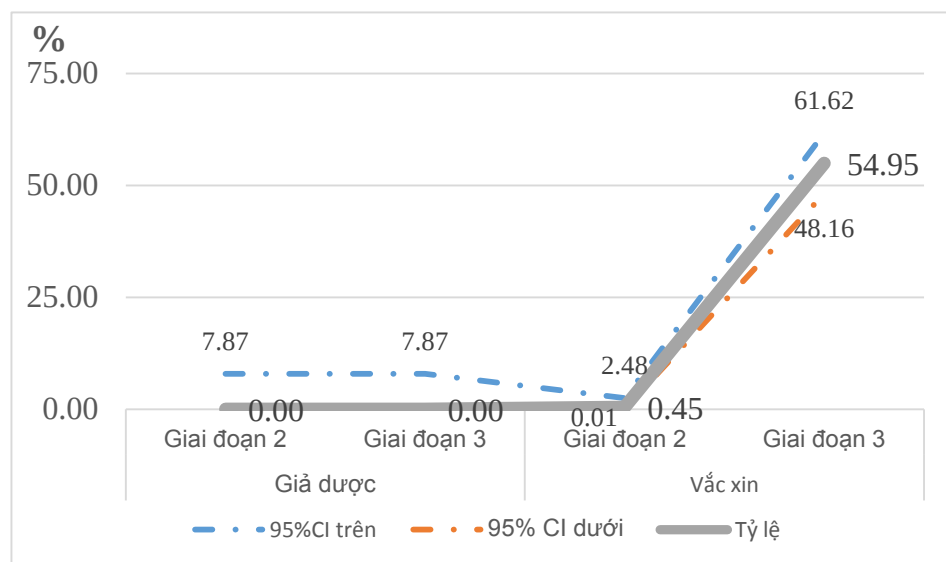


Biểu đồ 3.4. Đường cong phân bố nghịch đảo ở ngày 1 và ngày 43 – Hiệu giá Kháng thể trung hòa, giai đoạn 3



Biểu đồ 3.5. Đồ thị phân bố hiệu giá kháng thể HAI và hiệu giá kháng thể trung hòa vào ngày 43, giai đoạn 3

3.1.6. Đối tượng nghiên cứu có huyết thanh bảo vệ tính theo diện tích SRH



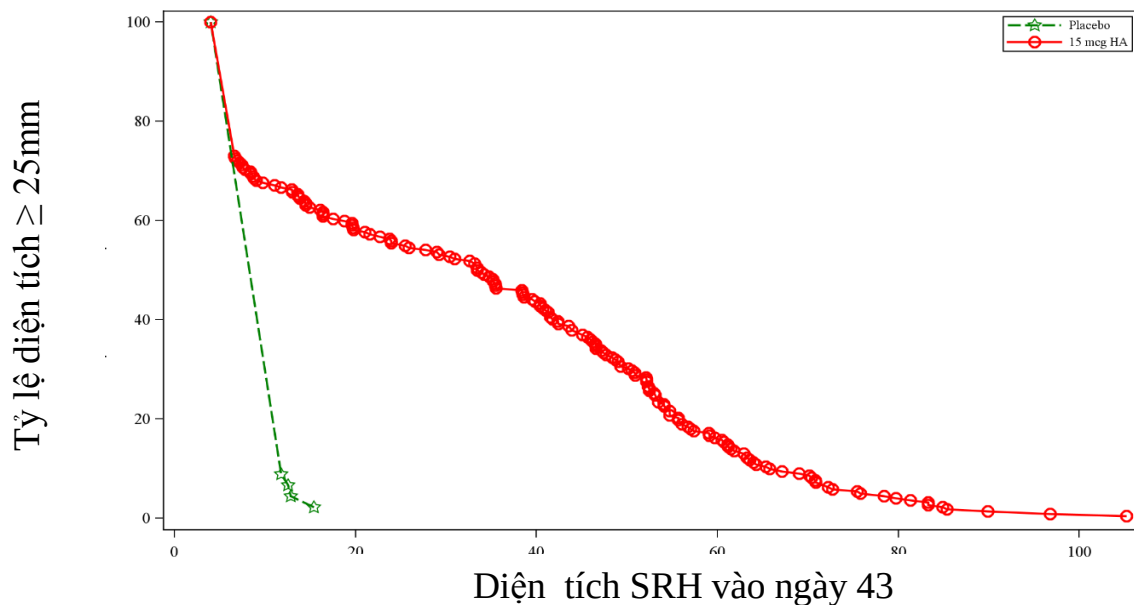
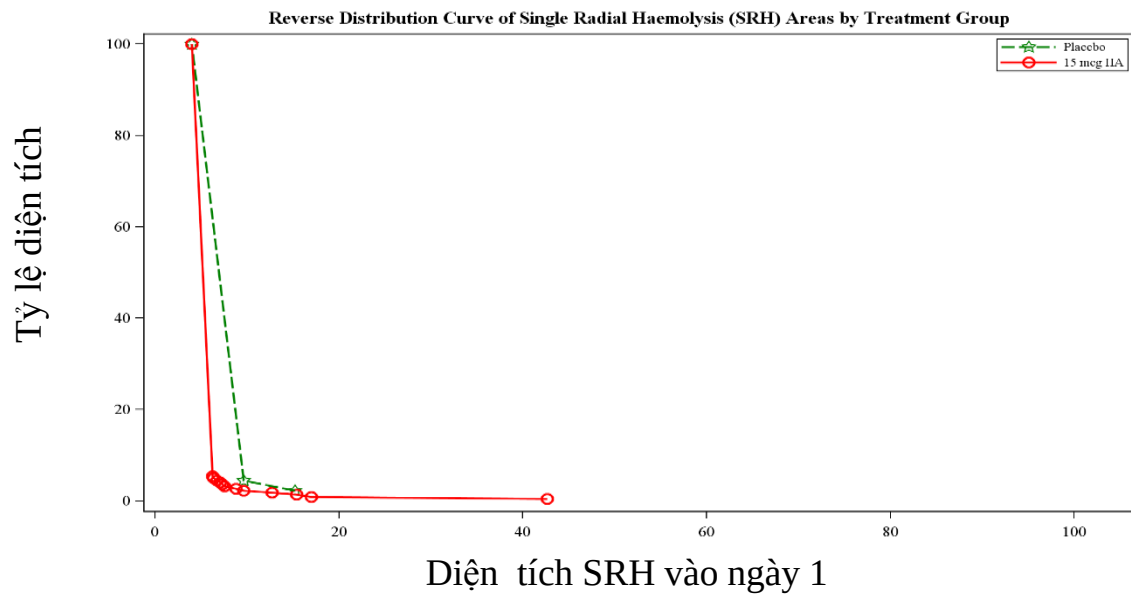
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có huyết thanh bảo vệ tính theo diện tích SRH vào ngày 1 và 43

Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI.

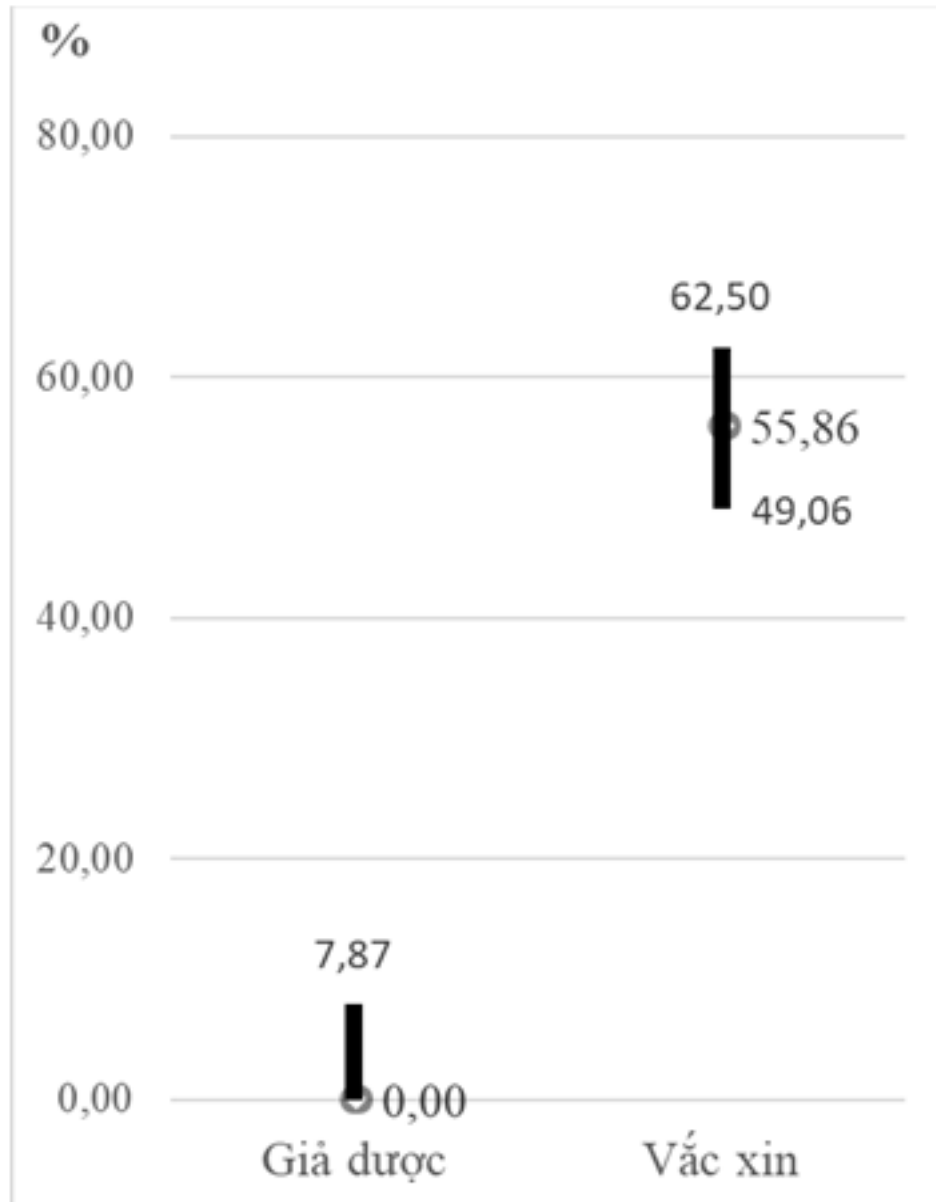
Giả dược N=45, vắc xin N=222.

Vào ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg có huyết thanh bảo vệ tính theo diện tích SRH ($\geq 25\text{mm}^2$) đạt 54,95%. Không có đối tượng nghiên cứu nào của nhóm giả dược có huyết thanh bảo vệ theo SRH vào ngày 43.

Không đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược và một đối tượng nghiên cứu ($<1,0\%$) thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg có huyết thanh bảo vệ vào ngày 1.



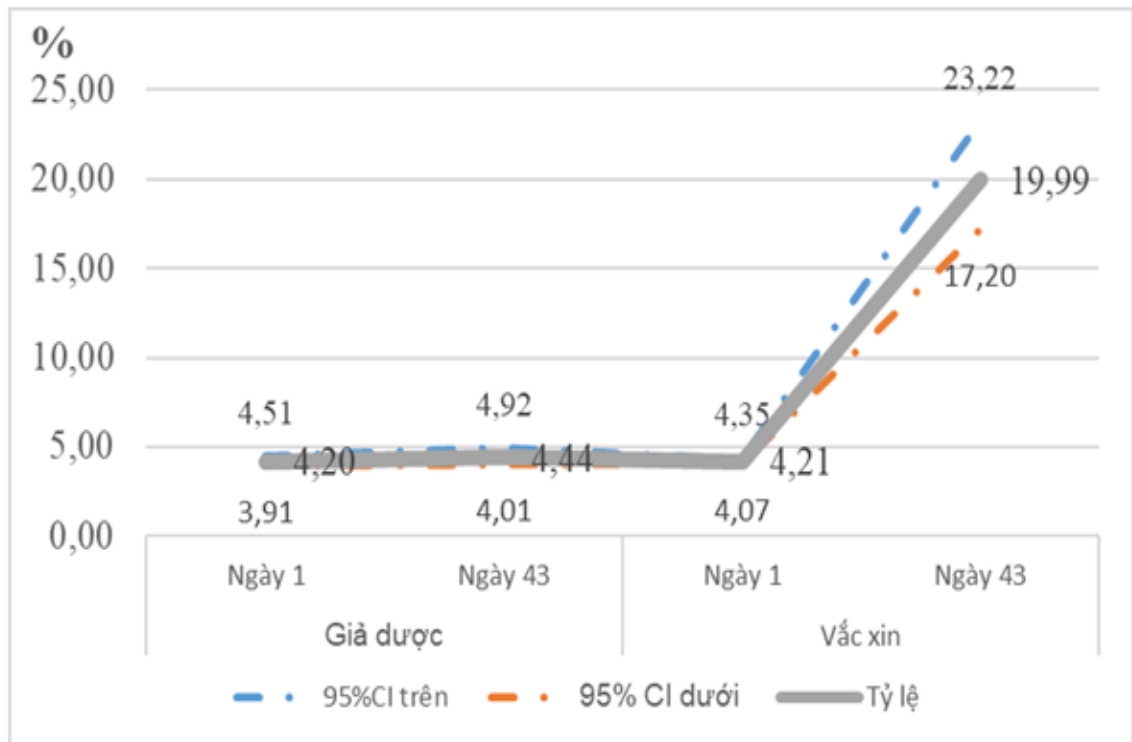
Biểu đồ 3.7. Đường cong phân bố nghịch đảo ngày 1 và ngày 43 thể hiện tỷ lệ đối tượng nghiên cứu đạt diện tích SRH $\geq 25\text{mm}^2$ có huyết thanh bảo vệ, giai đoạn 3



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có chuyển đổi huyết thanh vào ngày 43 tính theo diện tích SRH, giai đoạn 3

Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI. Giả dược N=45, vắc xin N=222

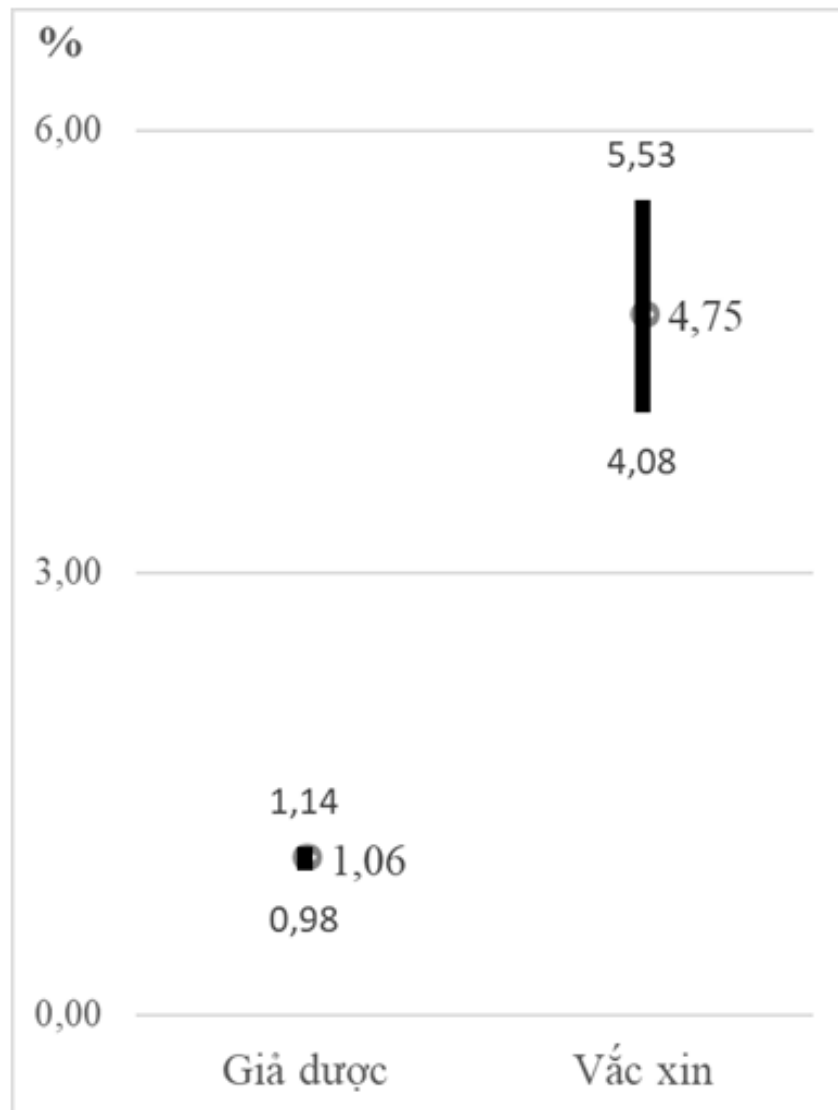
Vào ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg có chuyển đổi huyết thanh tính theo diện tích SRH đạt 55,86%. Không có đối tượng nghiên cứu nào của nhóm giả dược có chuyển đổi huyết thanh.



Biểu đồ 3.9. Trung bình nhân diện tích SRH vào ngày 1 và 43, giai đoạn 3

Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI. Giả dược N=45, vắc xin N=222

Trung bình nhân diện tích SRH của nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 là 19,99. Trung bình nhân diện tích SRH của nhóm giả dược vào ngày 43 tương tự như giá trị nền trước khi tiêm.



Biểu đồ 3.10. Tỷ số trung bình nhân diện tích SRH vào ngày 43 so với ngày 1, giai đoạn 3

Đường biểu diễn tỷ lệ và 95%CI. Giả dược N=45, vắc xin N=222

Tỷ số trung bình nhân diện tích SRH của nhóm vắc xin liều 15mcg vào ngày 43 so với ngày 1 là 4,75. Không có sự chênh lệch về tỷ số trung bình nhân diện tích SRH của nhóm giả dược vào ngày 1 và 43.

3.2. Tính an toàn của vắc xin IVCFLU-A/H5N1:

3.2.1. Biến cố tức thì (trong vòng 30 phút sau tiêm)

Bảng 3.8. Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm giai đoạn 2

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg			Giá trị P
	n	(%)	(95% CI)	N	(%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ nhất, n	100			100			
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	0	0,0	0,00 – 3,62	1	1,0	0,03 – 5,45	0,500
Bất cứ biến cố toàn thân nào	1	1,0	0,03 – 5,45	1	1,0	0,03 – 5,45	0,751
Mũi tiêm thứ hai, n	98			95			
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	2	2,0	0,25 – 7,18	2	2,0	0,26 – 7,40	0,678
Bất cứ biến cố toàn thân nào	0	0,0	0,00 – 3,69	1	1,0	0,03 – 5,73	0,492

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ nhất giai đoạn 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến (đỏ, sưng tấy, đau, chai cứng, hoặc đau khi chạm phải) và các biến cố toàn thân trong dự kiến (sốt, mệt mỏi/khó chịu, đau cơ toàn thân, đau khớp, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, hoặc đau đầu) là $\leq 1\%$ ở tất cả các nhóm.

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là khoảng 2% ở tất cả các nhóm. Trừ một đối tượng nghiên cứu (1,0%) của nhóm vắc xin liều 15 mcg, không có báo cáo nào về biến cố toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau mũi tiêm thứ hai.

Bảng 3.9. Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm, giai đoạn 3

Biến cố tại chỗ và toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg			Giá trị P
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
<i>Mũi tiêm thứ nhất, n</i>	105			525			
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	0	0,0	0,00-3,45	1	0,2	0,00-1,06	0,833
Bất cứ biến cố toàn thân nào	0	0,0	0,00-3,45	0	0,0	0,00-0,70	N/A
<i>Mũi tiêm thứ 2, n</i>	103			520			
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	2	1,9	0,24-6,84	3	0,6	0,12-1,68	0,193
Bất cứ biến cố toàn thân nào	2	1,9	0,24-6,84	2	0,4	0,05-1,38	0,130

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ nhất giai đoạn 3, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ trong dự kiến là <1% ở tất cả các nhóm. Không có đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến. Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là <2% ở tất cả các nhóm.

**Bảng 3.10. Biến cố tức thì trong vòng 30 phút sau tiêm
giai đoạn 2 và 3**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15 mcg			Giá trị P
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ nhất, n	205			625			
Bất kỳ biến cố tại chỗ	0	0,0	0,00 - 1,78	2	0,3	0,04 - 1,15	0,567
Bất kỳ biến cố toàn thân	1	0,5	0,01 - 2,69	1	0,2	0,00 - 0,89	0,433
Mũi tiêm thứ 2, n	201			615			
Bất kỳ biến cố tại chỗ	4	2,0	0,54 - 5,02	5	0,8	0,26 - 1,89	0,158
Bất kỳ biến cố toàn thân	2	1,0	0,12 - 3,55	3	0,5	0,10 - 1,42	0,363

Trong vòng 30 phút sau mũi tiêm 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là <1% ở cả hai nhóm tiêm. Trong vòng 30 phút sau mũi tiêm 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là $\leq 2\%$ ở cả hai nhóm tiêm.

Bảng 3.11. Tần suất của biến cố tức thì trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1 giai đoạn 2

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg			Giá trị P
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ nhất, n	100			100			
<i>Biến cố tại chỗ</i>	0	0,0	(0,00 - 3,62)	1	1,0	(0,03 – 5,45)	
Cảm thấy đau độ 1	0	0,0	(0,00 - 3,62)	1	1,0	(0,03 – 5,45)	0,500
Đau khi chạm phải độ 1	0	0,0	(0,00 - 3,62)	1	1,0	(0,03 – 5,45)	0,500
<i>Biến cố toàn thân</i>	1	1,0	(0,03 - 5,45)	1	1,0	(0,03 - 5,45)	
Đau khớp độ 1	1	1,0	(0,03 - 5,45)	1	1,0	(0,03 - 5,45)	0,751
Sốt (°C) độ 1	1	1,0	(0,03 - 5,45)	1	1,0	(0,03 - 5,45)	0,751
Tổng cộng	1	1,0	(0,03 - 5,45)	2	2,0	(0,26 – 7,40)	

Trong vòng 30 phút sau mỗi mũi tiêm, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ (đau hoặc đau khi chạm phải) hoặc toàn thân (đau khớp hoặc sốt) là $\leq 2\%$ ở tất cả các nhóm. Tất cả các biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân có mức độ nặng nhất là độ 1 (mức nhẹ).

**Bảng 3.12. Tần suất của các biến cố tức thì trong dự kiến
trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1 giai đoạn 3**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân/Triệu chứng/Mức độ nặng	Giả dược N=105				Vắc xin liều 15mcg N=525				Giá trị p
	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐT NC	95% CI	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐT NC	95% CI	
Biến cố tại chỗ	0	0	0,0	(0,00 - 3,45)	1	1	0,2	(0,00 - 1,06)	
Đau độ 1	0	0	0,0	(0,00 - 3,45)	1	1	0,2	(0,00 - 1,06)	0,833
Tổng cộng	0	0	0,0	(0,00 - 3,45)	1	1	0,2	(0,00 - 1,06)	

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1, biến cố tại chỗ (độ 1) được ghi nhận ở một đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg. Không có biến cố tại chỗ được báo cáo ở nhóm giả dược và cả 2 nhóm đều không có biến cố bất lợi toàn thân sau thời gian 30 phút theo dõi.

**Bảng 3.13. Tần suất xuất hiện biến cố tức thì trong dự kiến
trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1, giai đoạn 2 và 3**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân/Triệu chứng/Mức độ nặng	Giả dược (N=205)				Vắc xin liều 15mcg (N=625)				Giá trị p
	Số biến cố	Số ĐTNC	% ĐTNC	95% CI	Số biến cố	Số ĐTNC	% ĐTNC	95% CI	
Đau tại chỗ độ 1	0	0	(0,0)	(0,00 - 1,78)	2	2	(0,3)	(0,04 - 1,15)	0,567
Đau khi chạm phải độ 1	0	0	(0,0)	(0,00 - 1,78)	1	1	(0,2)	(0,00 - 0,89)	0,753
Biến cố toàn thân	1	1	(0,5)	(0,01 - 2,69)	1	1	(0,2)	(0,00 - 0,89)	
Sốt độ 1	1	1	(0,5)	(0,01 - 2,69)	0	0	(0,0)	(0,00 - 0,59)	0,247
Đau khớp độ 1	0	0	(0,0)	(0,00 - 1,78)	1	1	(0,2)	(0,00 - 0,89)	0,753
Tổng số	1	1	(0,5)	(0,01 - 2,69)	4	2	(0,3)	(0,04 - 1,15)	

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 1, có 2 đối tượng nghiên cứu (<1%) thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg có biến cố tại chỗ (đau độ 1, n=2 và đau khi chạm phải độ 1, n=1). Không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có báo cáo về biến cố tại chỗ; Mỗi nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu có 1 đối tượng (<1%) có biến cố toàn thân (nhóm giả dược: sốt mức độ 1, n=1; Nhóm tiêm vắc xin liều 15mcg: đau khớp, n=1).

**Bảng 3.14. Tần suất của biến cố tức thì trong dự kiến
trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 2**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân/triệu chứng/mức độ nặng	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	n (%)	
Số đối tượng nghiên cứu, n	98		95		
<i>Biến cố tại chỗ</i>	2 (2,0)	(0,25 - 7,18)	2 (2,1)	(0,26 - 7,40)	
Cảm thấy đau độ 1	2 (2,0)	(0,25 - 7,18)	1 (1,1)	(0,03 - 5,73)	0,512
Đau khi chạm phải độ 1	1 (1,0)	(0,03 - 5,55)	2 (2,1)	(0,26 - 7,40)	0,488
<i>Biến cố toàn thân</i>	0 (0,0)	(0,00 - 3,69)	1 (1,1)	(0,03 - 5,73)	
Sốt (°C) độ 1	0 (0,0)	(0,00 - 3,69)	1 (1,1)	(0,03 - 5,73)	0,492
Tổng cộng	2 (2,0)	(0,25 - 7,18)	3 (3,2)	(0,66 - 8,95)	

Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 2, có 2 đối tượng nghiên cứu (2,1%) thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg có biến cố tại chỗ (đau độ 1, n=1 và đau khi chạm phải độ 1, n=1). Có 2 đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có báo cáo về biến cố tại chỗ. Nhóm vắc xin có sốt mức độ 1, n=1.

**Bảng 3.15. Tần suất của các biến cố tức thì trong dự kiến
trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 3**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân/Triệu chứng/Mức độ nặng	Giả dược				Vắc xin liều 15mcg				Giá trị P
	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐTNC	95% CI	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐTNC	95% CI	
Mũi tiêm thứ 2, n	103				520				
Biến cố tại chỗ	5	2	1,9	(0,24 - 6,84)	3	3	0,6	(0,12 - 1,68)	
Chai cứng (cm) độ 1	1	1	1,0	(0,02 - 5,29)	0	0	0,0	(0,00 - 0,71)	0,165
Đau độ 1	2	2	1,9	(0,24 - 6,84)	2	2	0,4	(0,05 - 1,38)	0,130
Sưng độ 1 (cm)	1	1	1,0	(0,02 - 5,29)	1	1	0,2	(0,00 - 1,07)	0,304
Đau khi chạm phải độ 1	1	1	1,0	(0,02 - 5,29)	0	0	0,0	(0,00 - 0,71)	0,165
Biến cố toàn thân	2	2	1,9	(0,24 - 6,84)	3	2	0,4	(0,05 - 1,38)	
Đau cơ độ 1	1	1	1,0	(0,02 - 5,29)	2	2	0,4	(0,05 - 1,38)	0,419
Mệt/khó chịu độ 1	1	1	1,0	(0,02 - 5,29)	1	1	0,2	(0,00 - 1,07)	0,304
Tổng số	7	3	2,9	(0,60 - 8,28)	6	4	0,8	(0,21 - 1,96)	

Trong vòng 30 phút theo dõi sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và/hoặc toàn thân là 2% ở nhóm giả dược và <1% ở nhóm vắc xin liều 15mcg. Tất cả các biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 có mức độ nặng nhất là độ 1 (nhẹ).

**Bảng 3.16. Tần suất xuất hiện biến cố trong dự kiến
trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 giai đoạn 2 và 3**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân/Triệu chứng/Mức độ nặng	Giả dược (N=201)				Vắc xin liều 15 mcg (N=615)				Giá trị p
	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐT NC	95% CI	Số biến cố	Số ĐT N C	% ĐT NC	95% CI	
Mũi 2, n	201				615				
Biến cố tại chỗ	8	4	2,0	(0,54 - 5,02)	6	5	0,8	(0,26 - 1,89)	
Chai cứng độ 1(cm)	1	1	0,5	(0,01 - 2,74)	0	0	0,0	(0,00 - 0,60)	0,246
Đau độ 1	4	4	2,0	(0,54 - 5,02)	3	3	0,5	(0,10 - 1,42)	0,066
Sưng độ 1 (cm)	1	1	0,5	(0,01 - 2,74)	1	1	0,2	(0,00 - 0,90)	0,432
Đau khi chạm phải độ 1	2	2	1,0	(0,12 - 3,55)	2	2	0,3	(0,04 - 1,17)	0,255
Biến cố toàn thân	2	2	1,0	(0,12 - 3,55)	4	3	0,5	(0,10 - 1,42)	
Sốt độ 1	0	0	0,0	(0,00 - 1,82)	1	1	0,2	(0,00 - 0,90)	0,754
Đau cơ lan tỏa độ 1	1	1	0,5	(0,01 - 2,74)	2	2	0,3	(0,04 - 1,17)	0,572
Mệt/Khó chịu độ 1	1	1	0,5	(0,01 - 2,74)	1	1	0,2	(0,00 - 0,90)	0,432
Tổng số	10	5	2,5	(0,81 - 5,71)	10	7	1,1	(0,46 - 2,33)	

Trong vòng 30 phút theo dõi sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và/hoặc toàn thân là 2% ở nhóm giả dược và <1% ở nhóm vắc xin liều 15mcg. Tất cả các biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 có mức độ nặng nhất là độ 1 (nhẹ).

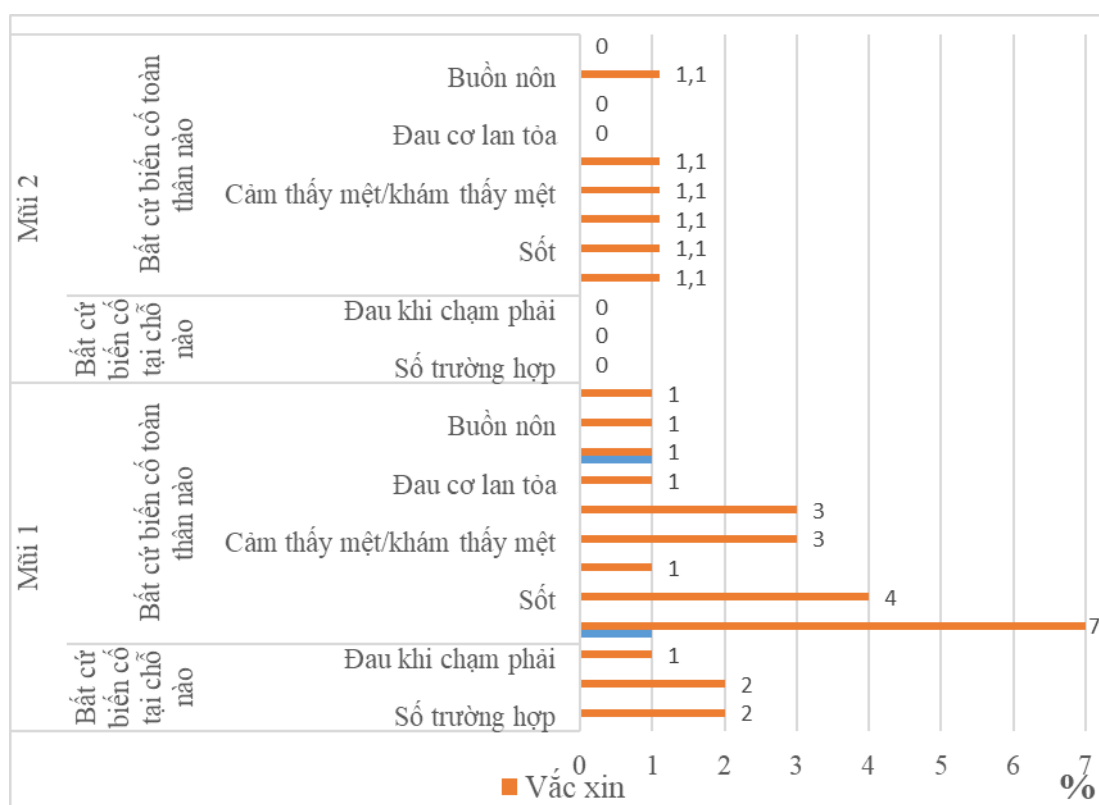
3.2.2. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm

Bảng 3.17. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2

Biến cố tại chỗ và toàn thân	Giả dược		Vắc xin liều 15 mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ 1, n	100		100		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	22 (22,0)	(14,33 – 31,39)	83 (83,0)	(74,18 – 89,77)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	52 (52,0)	(41,78 – 62,10)	66 (66,0)	(55,85 – 75,18)	0,044
Mũi tiêm thứ 2, n	98		95		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	12 (12,2)	(6,49 – 20,41)	44 (46,3)	(36,02 – 56,85)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	29 (29,6)	(20,79 – 39,66)	31 (32,6)	(23,36 – 43,02)	0,572

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 83,0% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 22,0% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 66,0% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 52,0% ở nhóm giả dược.

Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi hai, tỷ lệ có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 46,3% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 12,2% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 32,6% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 29,6% ở nhóm giả dược.



Biểu đồ 3.11. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2: các triệu chứng nặng nhất

Mũi 1: giả dược N=100, vắc xin N=100. Mũi 2: giả dược N=98, vắc xin N=95

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ (đau và đau khi chạm phải) theo mức độ nặng là 0%, 2,0% tương ứng ở nhóm giả dược, vắc xin liều 15mcg. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến theo mức độ nặng được báo cáo là 7,0% ở nhóm vắc xin liều 15 mcg so với 0% ở nhóm giả dược.

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi thứ hai, không có biến cố tại chỗ trong dự kiến nào bị ở mức độ nặng ở các nhóm. Tỷ lệ có biến cố toàn thân trong dự kiến theo mức độ nặng là 0% và 1,1% tương ứng cho nhóm giả dược, vắc xin liều 15mcg.

Bảng 3.18. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 3

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị P
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ nhất, n	105		525		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	19 (18,1)	(11,26 - 26,81)	409 (77,9)	(74,11 - 81,38)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	36 (34,3)	(25,30 - 44,19)	286 (54,5)	(50,11 - 58,80)	<0,001
Mũi tiêm thứ 2, n	103		520		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	15 (14,6)	(8,39 - 22,88)	227 (43,7)	(39,34 - 48,04)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	19 (18,4)	(11,49 - 27,30)	129 (24,8)	(21,15 - 28,75)	0,166

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 77,9% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 18,1% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 54,5% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 34,3% ở nhóm giả dược.

Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 43,7% ở nhóm vắc xin liều 15 mcg so với 14,6% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 24,8% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 18,4% ở nhóm giả dược.

**Bảng 3.19. Biến cố trong dự kiến trong vòng 7 ngày sau tiêm
giai đoạn 3: Mức độ nặng của triệu chứng**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15 mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Mũi thứ nhất, n	105			525		
Bất kỳ biến cố tại chỗ nào	17 (16,2)	2 (1,9)	0	330 (62,9)	77 (14,7)	2 (0,4)
Đau	10 (9,5)	1 (1,0)	0	318 (60,6)	60 (11,4)	1 (0,2)
Đau khi chạm phải	12 (11,4)	2 (1,9)	0	313 (59,6)	56 (10,7)	1 (0,2)
Đỏ	0	0	0	7 (1,3)	1 (0,2)	0
Chai cứng	0	0	0	4 (0,8)	1 (0,2)	0
Sưng	0	0	0	5 (1,0)	4 (0,8)	0
Bất kỳ biến cố toàn thân nào	32 (30,5)	3 (2,9)	1 (1,0)	231 (44,0)	49 (9,3)	6 (1,1)
Sốt	0	0	0	14 (2,7)	3 (0,6)	2 (0,4)
Ốn lạnh	1 (1,0)	0	0	52 (9,9)	10 (1,9)	1 (0,2)
Khó chịu/mệt mỏi	21 (20,0)	2 (1,9)	0	155 (29,5)	35 (6,7)	0
Đau đầu	21 (20,0)	2 (1,9)	1 (1,0)	136 (25,9)	17 (3,2)	2 (0,4)
Đau cơ lan tỏa	7 (6,7)	1 (1,0)	0	139 (26,5)	18 (3,4)	1 (0,2)
Đau khớp	7 (6,7)	0	0	49 (9,3)	13 (2,5)	0
Buồn nôn	4 (3,8)	0	0	24 (4,6)	3 (0,6)	0
Nôn	1 (1,0)	0	0	4 (0,8)	0	0
Mũi thứ hai, n	103			520		
Bất kỳ biến cố tại chỗ nào	15 (14,6)	0	0	212 (40,8)	15 (2,9)	0
Đau	12 (11,7)	0	0	192 (36,9)	12 (2,3)	0
Đau khi chạm phải	13 (12,6)	0	0	192 (36,9)	11 (2,1)	0

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15 mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Đỏ	0	0	0	1 (0,2)	0	0
Chai cứng	0	0	0	0	1 (0,2)	0
Sung	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Bất kỳ biến cố toàn thân nào	18 (17,5)	1 (1,0)	0	109 (21,0)	17 (3,3)	3 (0,6)
Sốt	1 (1,0)	0	0	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Ốn lạnh	0	0	0	20 (3,8)	2 (0,4)	0
Khó chịu/mệt mỗi	13 (12,6)	0	0	76 (14,6)	10 (1,9)	1 (0,2)
Đau đầu	8 (7,8)	1 (1,0)	0	58 (11,2)	6 (1,2)	1 (0,2)
Đau cơ lan tỏa	4 (3,9)	0	0	56 (10,8)	5 (1,0)	0
Đau khớp	3 (2,9)	0	0	14 (2,7)	1 (0,2)	0
Buồn nôn	1 (1,0)	0	0	10 (1,9)	1 (0,2)	0
Nôn	1 (1,0)	0	0	3 (0,6)	1 (0,2)	0

Trong vòng 7 ngày theo dõi sau tiêm mũi thứ nhất, biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở <1% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg và không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm giả dược; Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở khoảng 1% đối tượng nghiên cứu trong cả 2 nhóm.

Trong vòng 7 ngày theo dõi sau tiêm mũi thứ hai, không có đối tượng nghiên cứu nào trong cả hai nhóm có biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng. Kết quả theo dõi cho thấy, biến cố toàn thân trong dự kiến được ghi nhận ở mức độ nặng xuất hiện ở <1% đối tượng nghiên cứu với nhóm vắc xin liều 15mcg, nhưng không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược.

Bảng 3.20. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm giai đoạn 2 và 3

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ nhất, n	205		625		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	41 (20,0)	(14,75 - 26,14)	492 (78,7)	(75,30 - 81,87)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	88 (42,9)	(36,05 - 50,01)	352 (56,3)	(52,33 - 60,25)	0,001
Mũi tiêm thứ 2, n	201		615		
Bất cứ biến cố tại chỗ nào	27 (13,4)	(9,04 - 18,94)	271 (44,1)	(40,10 - 48,09)	<0,001
Bất cứ biến cố toàn thân nào	48 (23,9)	(18,16 - 30,39)	160 (26,0)	(22,59 - 29,67)	0,546

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 78,7% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 20,0% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 56,3% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 42,9% ở nhóm giả dược.

Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 44,1% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 13,4% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 26,0% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 23,9% ở nhóm giả dược.

**Bảng 3.21. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm sản phẩm nghiên cứu
giai đoạn 2 và 3: Mức độ nặng của triệu chứng**

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Mũi thứ nhất, n	205			625		
Bất kỳ biến cố tại chỗ nào	38 (18,5)	3 (1,5)	0	388 (62,1)	100 (16,0)	4 (0,6)
Đau	25 (12,2)	1 (0,5)	0	373 (59,7)	79 (12,6)	3 (0,5)
Đau khi chạm phải	30 (14,6)	3 (1,5)	0	369 (59,0)	77 (12,3)	2 (0,3)
Đỏ	0	0	0	8 (1,3)	1 (0,2)	0
Chai cứng	0	0	0	5 (0,8)	1 (0,2)	0
Sưng	0	0	0	8 (1,3)	4 (0,6)	0
Bất kỳ biến cố toàn thân nào	75 (36,6)	11 (5,4)	2 (1,0)	265 (42,4)	74 (11,8)	13 (2,1)
Sốt	4 (2,0)	1 (0,5)	0	28 (4,5)	7 (1,1)	6 (1,0)
Ốn lạnh	7 (3,4)	1 (0,5)	0	66 (10,6)	19 (3,0)	2 (0,3)
Khó chịu/mệt mỏi	55 (26,8)	6 (2,9)	0	192 (30,7)	53 (8,5)	3 (0,5)
Đau đầu	51 (24,9)	4 (2,0)	1 (0,5)	173 (27,7)	27 (4,3)	5 (0,8)
Đau cơ lan tỏa	25 (12,2)	2 (1,0)	0	166 (26,6)	27 (4,3)	2 (0,3)
Đau khớp	16 (7,8)	2 (1,0)	1 (0,5)	61 (9,8)	16 (2,6)	1 (0,2)
Buồn nôn	12 (5,9)	0	0	33 (5,3)	3 (0,5)	1 (0,2)
Nôn	5 (2,4)	0	0	5 (0,8)	0	1 (0,2)
Mũi thứ hai, n	201			615		
Bất kỳ biến cố tại chỗ nào	27 (13,4)	0	0	250 (40,7)	21 (3,4)	0
Đau	21 (10,4)	0	0	228 (37,1)	17 (2,8)	0
Đau khi chạm phải	25 (12,4)	0	0	231 (37,6)	15 (2,4)	0
Đỏ	0	0	0	2 (0,3)	0	0

Biến cố tại chỗ hoặc toàn thân	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Chai cứng	0	0	0	0	1 (0,2)	0
Sưng	0	0	0	2 (0,3)	1 (0,2)	0
Bất kỳ biến cố toàn thân nào	40 (19,9)	8 (4,0)	0	133 (21,6)	23 (3,7)	4 (0,7)
Sốt	2 (1,0)	1 (0,5)	0	3 (0,5)	2 (0,3)	2 (0,3)
Ốn lạnh	7 (3,5)	1 (0,5)	0	22 (3,6)	2 (0,3)	1 (0,2)
Khó chịu/mệt mỏi	31 (15,4)	4 (2,0)	0	90 (14,6)	11 (1,8)	2 (0,3)
Đau đầu	23 (11,4)	5 (2,5)	0	69 (11,2)	9 (1,5)	2 (0,3)
Đau cơ lan tỏa	11 (5,5)	1 (0,5)	0	71 (11,5)	6 (1,0)	0
Đau khớp	7 (3,5)	2 (1,0)	0	22 (3,6)	3 (0,5)	0
Buồn nôn	6 (3,0)	1 (0,5)	0	11 (1,8)	1 (0,2)	1 (0,2)
Nôn	1 (0,5)	1 (0,5)	0	4 (0,7)	1 (0,2)	0

Theo dõi sau tiêm mũi thứ nhất trong vòng 7 ngày đã ghi nhận, tỷ lệ biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện là <1% ở nhóm sử dụng vắc xin liều 15mcg và không ghi nhận trường hợp nào thuộc nhóm giả dược; Còn biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xảy ra ở 2,1% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg và 1% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm giả dược.

Theo dõi trong vòng 7 ngày sau tiêm mũi thứ hai, không có đối tượng nghiên cứu nào trong cả hai nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu có biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng; Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xảy ra <1% ở đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg và không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm giả dược.

3.2.3. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến

Bảng 3.22. Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm giai đoạn 2

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến	Giả dược			Vắc xin 15mcg			Giá trị p
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
Mũi tiêm 1, n	100			100			
Tổng số AE	25			27			
ĐTNC có ít nhất một AE	21	21	(13,49 – 30,29)	20	20	(12,67 – 29,18)	0,861
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	3	3,0	(0,62 – 8,52)	0	0	(0,00 – 3,62)	0,123
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	0	0	(0,00 – 3,62)	0	0	(0,00 – 3,62)	N/A
ĐTNC có ít nhất một AE có liên quan đến việc dùng sản phẩm nghiên cứu	1	1,0	(0,03 – 5,45)	0	0	(0,00 – 3,62)	0,500
ĐTNC có AE gây tử vong	0	0	(0,00 – 3,62)	0	0	(0,00 – 3,62)	N/A

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến	Giả dược			Vắc xin 15mcg			Giá trị p
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
Mũi tiêm 2, n	98			95			
Tổng số AE	6			10			
ĐTNC có ít nhất một AE	6	(6,1)	(2,28 – 12,85)	10	(10,5)	(5,16 – 18,51)	0,267
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	1	(1,0)	(0,03 – 5,55)	2	(2,1)	(0,26 – 7,40)	0,488
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	0	(0,0)	(0,00 – 3,69)	1	(1,1)	(0,03 – 5,73)	0,492
ĐTNC có ít nhất một AE có liên quan đến việc dùng SPNC	0	(0,0)	(0,00 – 3,69)	0	(0,0)	(0,00 – 3,81)	N/A
ĐTNC có AE gây tử vong	0	(0,0)	0,00 – 3,69)	0	(0,0)	(0,00 – 3,81)	N/A

Trong vòng 21 ngày sau mũi tiêm 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến giữa các nhóm là tương tự nhau, lần lượt là 20,0% và 21,0% ở nhóm vắc xin liều 15mcg và giả dược. Ở liều vắc xin đều không có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến mức độ nặng. Một đối tượng nghiên cứu (1,0%) ở nhóm giả dược có một biến cố bất lợi có liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu, không có trường hợp tử vong.

Trong vòng 21 ngày sau mũi tiêm 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 10,5% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 6,1% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ có biến cố bất lợi ngoài dự kiến mức độ nặng là 2,1% ở nhóm vắc xin 15mcg so với 1,0% ở nhóm giả dược. Một đối tượng

ngiên cứu (1,1%) thuộc nhóm vắc xin liều 15mg bị một SAE (viêm amidan). Không có biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu, không có trường hợp tử vong.

Bảng 3.23. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp theo phân loại từ diễn MedDRA khoảng >1% số đối tượng nghiên cứu ở một trong các nhóm SPNC trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, giai đoạn 2

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến theo hệ thống cơ quan (SOC) và thuật ngữ chuyên ngành (PT)	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Bất kỳ biến cố bất lợi nào (ít nhất một), liên quan hoặc không liên quan	9 (9,0)	9 (9,0)	3 (3,0)	11 (11,0)	9 (9,0)	0
Rối loạn về mắt						
Viêm kết mạc	0	0	0	0	0	0
Rối loạn dạ dày-ruột						
Đau bụng vùng thượng vị	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Nhiễm trùng và lây nhiễm						
Viêm mũi họng	0	1 (1,0)	0	0	2 (2,0)	0
Thủy đậu	0	0	0	0	0	0
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất						
Ho	0	0	0	1 (1,0)	0	0
Đau họng hầu	3 (3,0)	1 (1,0)	0	4 (4,0)	1 (1,0)	0
Rối loạn da và tổ chức mô dưới da						
Ngứa	0	0	0	0	0	0

Các loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1 và gặp ở hơn 1% số đối tượng nghiên cứu thuộc mỗi nhóm liều vắc xin gồm có viêm kết mạc, đau vùng thượng vị, viêm mũi họng, thủy đậu, ho, đau hầu họng, và ngứa. Không có loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào gặp phải ở trên 5% số đối tượng nghiên cứu ở mỗi nhóm. Không có các biến

có bất lợi ngoài dự kiến nào ở các đối tượng nghiên cứu ở nhóm liều vắc xin có mức độ nặng.

Bảng 3.24. Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp theo phân loại từ điển MedDRA trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, giai đoạn 2

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến theo hệ thống cơ quan	Giả dược			Vắc xin liều 15 mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
Mũi tiêm thứ 2		98			95	
Bất kỳ biến cố bất lợi nào, liên quan hoặc không liên quan	4 (4,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	6 (6,3)	2 (2,1)	2 (2,1)
Rối loạn dạ dày-ruột						
Viêm dạ dày	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Đau răng	0	0	0	0	0	0
Các rối loạn nói chung và tình trạng tại vị trí tiêm						
Cảm thấy mệt	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Rối loạn hệ thống miễn dịch						
Viêm mũi dị ứng	0	1 (1,0)	0	0	0	0
Nhiễm trùng và lây nhiễm						
Viêm mũi họng	2 (2,0)	0	0	1 (1,1)	0	0
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng can thiệp						
Chấn thương	0	0	0	0	0	1 (1,1)

Các loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2 và xuất hiện ở hơn 1% số đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm liều vắc xin bao gồm viêm dạ dày, cảm thấy mệt mỏi, viêm mũi họng, và chấn thương. Ở tất cả các nhóm, không quá 2% có báo cáo bất kỳ biến cố bất lợi

ngoài dự kiến. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều 15mcg theo mức độ nặng là 2,1% so với 1,0% ở nhóm giả dược.

Bảng 3.25. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm giai đoạn 3

Đối tượng nghiên cứu có ít nhất một biến cố:	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ 1, N	105		525		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	19		85		
ĐTNC có ít nhất một AE	16 (15,2)	(8,97 - 23,56)	73 (13,9)	(11,06 - 17,16)	0,720
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	0 (0,0)	(0,00 - 3,45)	0 (0,0)	(0,00 - 0,70)	N/A
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	0 (0,0)	(0,00 - 3,45)	0 (0,0)	(0,00 - 0,70)	N/A
ĐTNC có ít nhất một AE liên quan đến sản phẩm nghiên cứu	0 (0,0)	(0,00 - 3,45)	0 (0,0)	(0,00 - 0,70)	N/A

Đối tượng nghiên cứu có ít nhất một biến cố:	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
ĐTNC có AE gây tử vong	0 (0,0)	(0,00 - 3,45)	0 (0,0)	(0,00 - 0,70)	N/A
Mũi tiêm thứ 2, N	103		520		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	17		63		
ĐTNC có ít nhất một AE	16 (15,5)	(9,15 - 24,00)	56 (10,8)	(8,24 - 13,76)	0,167
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	2 (1,9)	(0,24 - 6,84)	7 (1,3)	(0,54 - 2,75)	0,454
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	4 (3,9)	(1,07 - 9,65)	8 (1,5)	(0,67 - 3,01)	0,001
ĐTNC có ít nhất một AE liên quan đến sản phẩm nghiên cứu	0 (0,0)	(0,00 - 3,52)	0 (0,0)	(0,00 - 0,71)	N/A
ĐTNC có AE gây tử vong	0 (0,0)	(0,00 - 3,52)	0 (0,0)	(0,00 - 0,71)	N/A

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến ở nhóm vắc xin là 13,9% so với 15,2% ở nhóm giả dược. Không có biến cố bất lợi ở mức độ nặng, biến cố bất lợi nghiêm

trọng, hoặc biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được ở tất cả các nhóm. Không có trường hợp tử vong.

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến ở nhóm vắc xin là 10,8% so với 15,5% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ xảy ra biến cố bất lợi ở mức độ nặng là 1,9% đối tượng nghiên cứu ở nhóm giả dược và 1,3% ở nhóm vắc xin. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi nghiêm trọng ở nhóm giả dược là 3,9% trong khi tỷ lệ đó ở nhóm vắc xin là 1,5%. Không có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được báo cáo ở tất cả các nhóm, không có trường hợp tử vong.

Bảng 3.26. Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp giai đoạn 3

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến theo hệ thống cơ quan	Giả dược			Vắc xin liều 15mcg		
	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)	Nhẹ n (%)	Trung bình n (%)	Nặng n (%)
<i>Sau tiêm mũi 1</i>	(N=105)			(N=525)		
Bất kỳ biến cố bất lợi nào, liên quan hoặc không liên quan	14 (13,3)	3 (2,9)	0 (0,0)	66 (12,6)	8 (1,5)	0 (0,0)
Bất kỳ biến cố bất lợi nào, không liên quan đến vắc xin	14 (13,3)	3 (2,9)	0 (0,0)	66 (12,6)	8 (1,5)	0 (0,0)
<i>Sau tiêm mũi 2</i>	(N=103)			(N=520)		
Bất kỳ biến cố bất lợi nào, liên quan hoặc không liên quan	13 (12,6)	3 (2,9)	1(1,0)	45 (8,7)	13 (2,5)	0 (0,0)
Bất kỳ biến cố bất lợi nào, không liên quan đến vắc xin	13 (12,6)	3 (2,9)	1(1,0)	45 (8,7)	13 (2,5)	0 (0,0)

Các loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1 được trình bày theo hệ thống cơ quan, thuật ngữ theo từ điển mã hóa và mức độ nặng (nhẹ, trung bình hoặc nặng). Không có loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào xuất hiện ở trên 5% đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin. Ở tất cả các nhóm, không có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến với mức độ nặng. Tất cả các biến cố bất lợi ngoài dự kiến đều được nghiên cứu viên đánh giá là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Biến cố bất lợi đơn lẻ ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2 được trình bày theo hệ thống cơ quan, thuật ngữ theo từ điển mã hóa và mức độ nặng (nhẹ, trung bình hoặc nặng). Không quá 5% đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều 15mcg có báo cáo bất kỳ liên quan đến một biến cố bất lợi đơn lẻ ngoài dự kiến. Tỷ lệ các biến cố bất lợi ngoài dự kiến với mức độ nặng được báo cáo là 0% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg so sánh với 1,0% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Tất cả các biến cố bất lợi ngoài dự kiến đã được báo cáo đều được nghiên cứu viên cân nhắc là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Bảng 3.27. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm, giai đoạn 2 và 3

Đối tượng nghiên cứu có ít nhất một biến cố:	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Mũi tiêm thứ 1, n	205		625		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	44		112		
ĐTNC có ít nhất một AE	37 (18,0)	(13,04 - 24,01)	93 (14,9)	(12,18-7,92)	0,279
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	3 (1,5)	(0,30 - 4,22)	0 (0,0)	(0,00 - 0,59)	0,015
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	0 (0,0)	(0,00 - 1,78)	0 (0,0)	(0,00 - 0,59)	N/A
ĐTNC có ít nhất một AE liên quan đến sản phẩm nghiên cứu	1 (0,5)	(0,01 - 2,69)	0 (0,0)	(0,00 - 0,59)	0,247

Đối tượng nghiên cứu có ít nhất một biến cố:	Giả dược		Vắc xin liều 15mcg		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
ĐTNC có AE gây tử vong	0 (0,0)	(0,00 - 1,78)	0 (0,0)	(0,00 - 0,59)	N/A
Mũi tiêm thứ 2, n	201		615		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	23		73		
ĐTNC có ít nhất một AE	22 (10,9)	(6,99 - 16,10)	66 (10,7)	(8,40-13,45)	0,932
ĐTNC có ít nhất một AE nặng	2 (1,0)	(0,12 - 3,55)	2 (0,3)	(0,04 - 1,17)	0,255
ĐTNC có ít nhất một AE nghiêm trọng	4 (2,0)	(0,54 - 5,02)	9 (1,5)	(0,67 - 2,76)	0,403
ĐTNC có ít nhất một AE liên quan đến sản phẩm nghiên cứu	0 (0,0)	(0,00 - 1,82)	0 (0,0)	(0,00 - 0,60)	N/A
ĐTNC có AE gây tử vong	0 (0,0)	(0,00 - 1,82)	0 (0,0)	(0,00 - 0,60)	N/A

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 14,9% ở nhóm vắc xin liều 15mcg so với 18,0% ở nhóm giả dược. Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) và không có trường hợp tử vong. Không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm vắc xin liều 15mcg có AE mức độ nặng hoặc biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu trong khi ở nhóm giả dược, 1,5% số đối tượng

ngiên cứu có AE mức độ nặng và <1% số đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 10,7% ở nhóm vắc xin liều 15mcg và 10,9% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ xảy ra biến cố bất lợi ở mức độ nặng là $\leq 1\%$ đối tượng nghiên cứu ở mỗi nhóm. Tỷ lệ có các biến cố bất lợi nghiêm trọng là 1,5% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15 mcg trong khi ở nhóm giả dược là 2,0%. Không có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được báo cáo ở tất cả các nhóm. Không có trường hợp tử vong.

Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến thường gặp giai đoạn 2 và 3:

Các loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1 được trình bày theo hệ thống cơ quan, thuật ngữ theo từ điển mã hóa và mức độ nặng (nhẹ, trung bình hoặc nặng), không có loại AE ngoài dự kiến nào xảy ra ở quá 5% đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều 15mcg. Ở nhóm vắc xin liều 15mcg, không có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến với mức độ nặng. Tất cả các biến cố bất lợi ngoài dự kiến đều được nghiên cứu viên đánh giá là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Biến cố bất lợi đơn lẻ ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2 được trình bày theo hệ thống cơ quan, thuật ngữ theo từ điển mã hóa và mức độ nặng (nhẹ, trung bình hoặc nặng). Không quá 5% đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều 15mcg có báo cáo bất kỳ liên quan đến một biến cố bất lợi đơn lẻ ngoài dự kiến. Tỷ lệ các biến cố bất lợi ngoài dự kiến với mức độ nặng được báo cáo là <1% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg so sánh với 1,0% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Tất cả các biến cố bất lợi ngoài dự kiến đã được báo cáo đều được nghiên cứu viên cân nhắc là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

3.2.4. Tử vong và các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác

3.2.4.1. Tử vong

Không có trường hợp tử vong ở cả giai đoạn 2 và giai đoạn 3.

3.2.4.2. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác

Bảng 3.28. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng giai đoạn 2 và 3

Liên quan đến vắc xin/ Thuật ngữ theo từ điển mã hóa MedDRA/ Mức độ nặng	Giả dược (N=205)				Vắc xin liều 15mcg (N=625)			
	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐT NC	95% CI	Số biến cố	Số Đ T N C	% ĐT NC	95% CI
Tổng số	4	4	2,0	(0,53 - 4,92)	8	8	1,4	(0,66 - 2,72)
Không liên quan	4	4	2,0	(0,53 - 4,92)	8	8	1,5	(0,66 - 2,72)
Dính ruột độ 2	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Triệu chứng ở vùng bụng độ 2	1	1	0,5	(0,01 - 2,69)	0	0	0,0	(0,00 - 0,59)
Viêm ruột thừa độ 2	1	1	0,5	(0,01 - 2,69)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Viêm ruột thừa độ 3	1	1	0,5	(0,01 - 2,69)	0	0	0,0	(0,00 - 0,59)
Chấn động não độ 2	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Viêm túi thừa độ 2	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Viêm họng hầu độ 2	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Nhiễm trùng tuyến bã nhờn độ 2	1	1	0,5	(0,01 - 2,69)	0	0	0,0	(0,00 - 0,59)
Viêm amidan độ 3	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Nhiễm vi rút độ 3	0	0	0,0	(0,00 - 1,78)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)
Vết thương độ 2	1	1	0,5	(0,01 - 2,69)	1	1	0,2	(0,00 - 0,89)

Có 01 biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 1,4% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg và 2,0% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng này đều ở độ 2 hoặc 3 và không có loại SAE nào (theo tên gọi theo từ điển mã hóa) xảy ra ở nhiều hơn một đối tượng nghiên cứu. Không có SAE nào được cân nhắc là có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.

4.1.1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu, liều vắc xin sử dụng

Để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của 2 liều vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 tiêm cách nhau 21 ngày, từ đó tìm ra liều vắc xin thích hợp, thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3, mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược được thực hiện trên nhóm đối tượng từ 18 đến 60 tuổi. Mục tiêu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 là tập trung đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 đồng thời xác định liều tối ưu để sử dụng vắc xin này cho các giai đoạn 3 để khẳng định nhằm mục tiêu đưa sản phẩm ra sử dụng khi có đại dịch xảy ra. Trong giai đoạn 2 của nghiên cứu chúng tôi tiến hành thử nghiệm trên 300 người trưởng thành khỏe mạnh được phân ngẫu nhiên để tiêm liều vắc xin 15mcg (n=100), hoặc liều vắc xin 30mcg (n=100) hoặc giả dược (n=100) đồng thời tính an toàn và tính sinh miễn dịch được đánh giá trong tất cả 300 đối tượng nghiên cứu này. Trong giai đoạn 2, tuyển chọn đối tượng nghiên cứu được triển khai tại 03 xã thuộc thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa; Khi được tuyển chọn, mỗi người được lấy máu 6 lần để làm xét nghiệm với mục tiêu đánh giá về kháng thể kháng H5N1 trước và sau tiêm sản phẩm nghiên cứu. Nghiên cứu giai đoạn 3, sẽ sử dụng liều vắc xin được lựa chọn tùy thuộc vào kết quả các đối tượng được tiêm vắc xin nghiên cứu ở giai đoạn 2, chọn 1 trong 2 nhóm liều, để kỳ vọng đạt được hiệu giá kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI) $\geq 1:40$ từ 60% trở lên. Trong giai đoạn 3, nghiên cứu triển khai trên số lượng lớn hơn tại hai điểm (đa trung tâm) với cỡ mẫu là 630 người khỏe mạnh ở tại mỗi 3 xã của 2 địa điểm nghiên cứu là huyện Tiên Lãng, Hải Phòng và thị xã Ninh Hòa, Khánh Hòa để mở rộng việc đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch

trên nhằm thỏa mãn yêu cầu về đăng ký sản phẩm tại Việt Nam. Với tỷ lệ bỏ cuộc dự kiến khoảng 5%, do vậy tổng số đối tượng được tuyển trong giai đoạn 3 là 630 đối tượng. Các đối tượng được phân ngẫu nhiên để được tiêm vắc xin với liều được chọn từ giai đoạn 2 (n=525) hoặc giả dược (n=105) dưới hình thức mù kép. Tính an toàn được đánh giá ở tất cả các đối tượng và tính sinh miễn dịch được đo lường trong nhóm nhỏ khoảng 200 đối tượng được tiêm vắc xin IVACFLU-A/H5N1 và 40 đối tượng được tiêm giả dược từ những đối tượng được tuyển chọn tại 1 trong 2 điểm nghiên cứu (Hải Phòng) trong giai đoạn 3. Với tỷ lệ bỏ cuộc dự kiến khoảng 5%, tổng số 270 đối tượng được lấy mẫu để đánh giá tính sinh miễn dịch trong giai đoạn 3 có ít nhất 200 đối tượng nhận vắc xin được đánh giá khi kết thúc nghiên cứu (bảng 3.1).

Tất cả các đối tượng nghiên cứu trong giai đoạn 2 và giai đoạn 3 nhận 2 liều tiêm vắc xin A/H5N1 hoặc giả dược, cách nhau 21 ngày. Tại giai đoạn 2 với cỡ mẫu là 300 người trưởng thành khỏe mạnh được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm là 100 người, tất cả đối tượng ở các nhóm nghiên cứu đều được nhận 2 liều tiêm, trừ có 8 đối tượng nghiên cứu không tham gia trong đó nhóm giả dược có 2 người, nhóm liều vắc xin 15cmg có 5 người và nhóm liều vắc xin 30mcg có 1 người, với lý do có 7 người rút khỏi nghiên cứu và 1 người có thai trước khi nhận liều 2. Đối tượng có thai này đã được nhóm nghiên cứu theo dõi trong suốt quá trình mang thai và con sinh ra bình thường, khỏe mạnh. Trong số 300 đối tượng nghiên cứu có 66% đối tượng nghiên cứu là nữ, số còn lại 34% là nam giới, tuổi từ 18 đến 59 năm với tuổi trung bình là 39,7 năm. Tất cả đối tượng nghiên cứu là dân tộc kinh, không có ai có tiền sử mắc bệnh mãn tính, có sự phân bố đồng đều về nhóm tuổi, giới, dấu hiệu sinh tồn, khám thể lực ở các nhóm nghiên cứu (bảng 3.1).

Cung cấp vắc xin bền vững và công bằng là một phần không thể thiếu của bất kỳ chiến lược nào để ngăn chặn sự lây lan nhiễm trùng trong những

vụ dịch lớn. Các nhà sản xuất vắc xin tại các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình đã nhận được hỗ trợ kỹ thuật từ WHO và BARDA để phát triển khả năng sản xuất các kho dự trữ vắc xin địa phương chống lại đại dịch cúm. Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế (IVAC) là một trong những đơn vị nhận được sự hỗ trợ này. Nghiên cứu này đã đánh giá tính an toàn và khả năng miễn dịch của một vắc xin cúm gia cầm có nhãn hiệu đăng ký IVACFLU-A/H5N1. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 là một nghiên cứu lựa chọn liều tối ưu trong số 2 liều dùng được lựa chọn là vắc xin có hàm lượng kháng nguyên 15mcg và 30mcg. Ở giai đoạn 2 để đánh giá tính sinh miễn dịch của các liều dùng của vắc xin cúm A/H5N1 là liều 15mcg và liều 30mcg được xác định bằng hiệu giá HAI trong huyết thanh $\geq 1:40$. Ngoài ra, đánh giá tính sinh miễn dịch còn dựa vào chỉ số chuyển đổi huyết thanh (hiệu giá kháng thể sau khi tiêm tăng ít nhất 4 lần), chỉ số trung hòa vi lượng (MN), hiệu giá trung bình nhân (GMT), tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR). Trong nghiên cứu này, chỉ số về tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu được đánh giá vào ngày 22, ngày 43 và trước tiêm, so sánh với nhóm giả dược theo hướng dẫn chung về thử nghiệm lâm sàng của quốc gia và quốc tế [2,20,36].

4.1.2. Tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu trong giai đoạn 2

Để đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 có 2 chỉ tiêu lâm sàng (clinical endpoint) quan trọng nhất mà hầu hết các cơ quan quản lý quốc gia (NRA) hiện đang sử dụng trong đó có Bộ Y tế, Việt Nam là: (1) Tỷ lệ đạt mức hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$; (2) Tỷ lệ đối tượng có chuyển đổi huyết thanh, hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI [2]:

- Về tỷ lệ đối tượng đạt mức hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$, trong nghiên cứu chúng tôi, kết quả bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ đạt mức hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ vào ngày D43 ở nhóm vắc xin liều 15mcg là 83,16% (95% CI: 74,10 ÷

90,06). Do đó, cả hai liều vắc xin 15mcg và 30mcg đều tạo được đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ ở hơn 60% đối tượng nghiên cứu sau hai mũi tiêm. Sự khác biệt về tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ vào Ngày 43 (-1,34%) giữa các nhóm vắc xin liều 30mcg và 15mcg là không có ý nghĩa thống kê (95% CI: -12,75 ÷ 10,22). Khi phân chia theo nhóm tuổi, cho thấy cả hai liều vắc xin đều tạo được đáp ứng ở hơn 60% đối tượng nghiên cứu của mỗi nhóm tuổi tại ngày D43 và không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm vắc xin liều khác nhau ở ngày D22 hoặc ngày D43 của cùng một nhóm tuổi. Tuy nhiên, tỷ lệ có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ ở nhóm tuổi trưởng thành trẻ 18-40 tuổi là cao hơn so với nhóm trưởng thành cao tuổi hơn là 41-60 tuổi (bảng 3.5). Kết quả ghi nhận về tỷ lệ số đối tượng nghiên cứu có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin ở nhóm tuổi trẻ cao hơn nhóm tuổi trung niên trong nghiên cứu này cũng phù hợp với nhiều y văn đã công bố trên thế giới [80, 83,98] và phù hợp với tiêu chí đặt ra của đề cương nghiên cứu.

Ở các cơ quan quản lý quốc gia như FDA, EMEA cũng như các hướng dẫn của WHO thường lấy mốc tỉ lệ đối tượng đạt mức hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ là tối thiểu [36]. Trong nghiên cứu này, vắc xin thử nghiệm đã đạt được tiêu chí sinh miễn dịch >70% vào ngày D43, cho thấy tỷ lệ đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ sau tiêm vắc xin mũi 1 thấp hơn so với sau tiêm mũi 2 (bảng 3.3, 3.4) và các đường cong phân bố nghịch đảo cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ ở các ngày D1, D22 và D43 (hình 3.1.) cho thấy ngày D43 có sự tương đồng về đáp ứng miễn dịch của 2 nhóm liều vắc xin ở 21 ngày sau tiêm mũi 2.

- Về tỉ lệ đối tượng có chuyển đổi huyết thanh (seroconversion), được quy định là mức hiệu giá kháng thể HAI tăng gấp 4 lần sau tiêm so với trước tiêm (máu nền), với tiêu chí này các cơ quan quản lý và hướng dẫn của Tổ

chức Y tế Thế giới lấy mốc tối thiểu là 40%. Ngoài ra các số liệu về chỉ số trung bình nhân của hiệu giá kháng thể cùng với 95% khoảng tin cậy phải được bao gồm trong số liệu đệ trình [100]. Trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần ở ngày D43 so với trước tiêm là tương tự nhau giữa các nhóm sử dụng liều vắc xin cúm IVACFLU-A/H5N1 là 92,63% và 93,94% tương ứng ở vắc xin liều 15mcg và 30mcg. Sự khác biệt về tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có tăng hiệu giá kháng thể HAI ít nhất 4 lần vào ngày D1 hoặc ngày D43 giữa nhóm vắc xin liều 30mcg và 15mcg là không có ý nghĩa thống kê (kết quả bảng 3.5). Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh bằng phương pháp xét nghiệm trung hòa vi lượng tăng ít nhất 4 lần kháng thể (neutralizing antibody titers) tại ngày thứ 43 được so sánh trong nhóm IVACFLU-A/H5N1 với tỷ lệ 60% và 63,6% tương ứng ở nhóm nhận liều 15mcg và 30mcg. Khi phân tích theo nhóm tuổi, mặc dù sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đối tượng nghiên cứu của các nhóm vắc xin có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin ở ngày D43 ở cả hai nhóm tuổi, nhưng ở nhóm 18-40 tuổi có xu hướng có tỷ lệ này cao hơn so với nhóm 41-60 tuổi (bảng 3.5).

- Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI là tương tự giữa các nhóm vắc xin liều 15mcg lần lượt là 31,67 và ngày D43, lần lượt là 62,65. Số liệu nghiên cứu về miễn dịch cho thấy, trung bình nhân HAI của nhóm giả được không có sự thay đổi, tương tự như hiệu giá của thời điểm ban đầu trước tiêm ở thời điểm ngày D43.

Trong thử nghiệm giai đoạn 2, số liệu về đáp ứng miễn dịch của các đối tượng nghiên cứu cho thấy vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC sản xuất có tính sinh miễn dịch tốt trên đối tượng nghiên cứu, ngay cả với liều lượng thấp là 15mcg/0,5ml và liều cao 30mcg/0,5ml đều đạt các tiêu chuẩn do Bộ Y tế đề ra bao gồm:

+ Tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm bằng xét nghiệm HAI ở ngưỡng trên 1/40 là đạt 83,2%, tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm bằng xét nghiệm trung hòa vi lượng đạt 44,2% ở nhóm nhận liều vắc xin 15mcg; Theo WHO, tỷ lệ đối tượng đạt mức hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ là tối thiểu 70% là được chấp nhận [100].

+ Tỷ lệ có chuyển đổi huyết thanh ít nhất là 40%, tăng ≥ 4 lần tại D43 trong nhóm tiêm vắc xin có tỷ lệ cao ở nhóm dùng liều 15mcg là 92,6%.

+ Tỷ số tăng GMT sau tiêm so với máu nền ở mức ít nhất 2,5 lần. Trong nghiên cứu này nhóm vắc xin liều thấp 15mcg là 11,2.

Trong các thử nghiệm lâm sàng của vắc xin cúm A/H5N1 toàn hạt vi rút, dạng mảnh hoặc tiểu bất hoạt có sử dụng các lịch tiêm vắc xin khác nhau. Do các quần thể nghiên cứu là chưa có miễn dịch với các chủng vi rút cúm đại dịch, do vậy các nghiên cứu được tiến hành trên người trưởng thành với lịch tiêm bắp 2 liều vắc xin. Sau khi tham vấn Nhóm Cố vấn Phát triển Sản phẩm bao gồm thành viên của WHO, IVAC, PATH, Cơ quan quản lý nghiên cứu phát triển y sinh học, thuộc Bộ Y tế Hoa Kỳ (BARDA) và chuyên gia tư vấn độc lập về phát triển vắc xin cúm, IVAC đã lựa chọn đánh giá ban đầu với 2 liều vắc xin (hàm lượng 7,5mcg và 15mcg HA) trong mỗi liều 0,5ml và tiêm cách nhau 21 ngày trong nghiên cứu giai đoạn 1. Cơ sở của việc chọn liều dùng này dựa vào kinh nghiệm của các nhà sản xuất đã phát triển vắc xin cúm A/H5N1 toàn hạt vi rút và một số kết quả thử nghiệm nghiên cứu. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu giai đoạn 1 cho thấy chưa tìm được liều tối ưu. Do vậy, giai đoạn 2 của nghiên cứu này được nghiên cứu để đánh giá tính an toàn của liều 30mcg và so sánh tính sinh miễn dịch của liều này với liều 15mcg. Sau khi xác định thành công liều vắc xin phù hợp, liều vắc xin đó được chọn để đánh giá thêm về tính an toàn và tính sinh miễn dịch trong giai đoạn 3. Cho đến nay, hầu hết các loại vắc xin đã được phát triển để dự phòng vi rút cúm

A/H5N1 đòi hỏi sử dụng tá chất để đạt được tính sinh miễn dịch ở mức chấp nhận được [36,67,80]. Đối với các nhà sản xuất vắc xin dạng mảnh bất hoạt hoặc vắc xin tiểu phần như Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, CSL, và Novartis, liều dùng 15mcg HA/0,5ml là liều chuẩn đối với vắc xin cúm mùa, mặc dù các liều cao hơn và thấp hơn đã được thử nghiệm lâm sàng [36,100].

So sánh với các tiêu chuẩn của Bộ Y tế đề ra về các chỉ tiêu miễn dịch cho 2 loại liều lượng vắc xin thử nghiệm 15mcg và 30mcg, tính sinh miễn dịch ở cả 2 loại liều lượng đều tương đương và đều đạt vượt ngưỡng quy định của Bộ Y tế cũng như các cơ quan quản lý khác và TCYTTG. Đáp ứng kháng thể trong huyết thanh (serum antibody titer) được xác định bằng kỹ thuật trung hòa vi lượng là thấp hơn khi so sánh kỹ thuật HAI. Dựa trên tiêu chí pre-decided immunogenicity, với liều 15mcg được lựa chọn để đánh giá giai đoạn 3. So sánh với tiêu chí chọn liều nhóm nghiên cứu đã đặt ra trong đề cương và sau khi xem xét tính an toàn, các tiêu chí đánh giá tính an toàn đều có mức độ tương đương nhau và có tỷ lệ tương ứng với những vắc xin đã được cấp phép sử dụng trên thị trường, xét thêm tính kinh tế và tính đáp ứng phòng đại dịch với liều thấp tiêm được nhiều đối tượng hơn liều cao, nên nhóm nghiên cứu khuyến nghị IVAC sử dụng liều 15mcg HA/0,5ml trong giai đoạn nghiên cứu tiếp theo là giai đoạn 3 (trong thử nghiệm lâm sàng).

4.1.3. Tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu trong giai đoạn 3

Với liều lượng kháng nguyên thích hợp là 15mcg HA/0,5ml, với các tiêu chí chọn liều đã được xác định trước để đạt được hiệu giá kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu HI $\geq 1:40$ từ 60% trở lên được xác định trong giai đoạn 2. Tại giai đoạn 3, liều lượng IVACFLU-A/H5N1 là 15mcg được lựa chọn dùng trong giai đoạn 3 của thử nghiệm lâm sàng. Trong nghiên cứu này có 630 người khỏe mạnh được lựa chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm theo tỷ lệ 5:1, nhóm nhận liều vắc xin 15mcg là 525 đối tượng, nhóm chứng là 105 đối tượng. Giai

đoạn này triển khai thực hiện tại 2 địa điểm và có 267 mẫu máu được thu thập ngẫu nhiên trong số 525 đối tượng nghiên cứu để đánh giá tính sinh miễn dịch (bảng 3.2).

Tính sinh miễn dịch được xác định bằng các xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu (HI) và trung hòa vi lượng. Có 3 tiêu chuẩn đánh giá miễn dịch sau sử dụng vắc xin tiêm chủng là (1) Tỷ lệ đối tượng có hiệu giá kháng thể $\geq 1:40$ hoặc cao hơn theo xét nghiệm HI (tỷ lệ huyết thanh có giá trị bảo vệ); (2) Tỷ lệ đối tượng chuyển đổi huyết thanh, thay đổi bằng xét nghiệm HI từ $<1:10$ đến $1:40$) hoặc có sự gia tăng gấp 4 lần hoặc nhiều hơn trong hiệu giá kháng thể (tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh) và (3) Trung bình nhân tỷ lệ chuẩn (GMTR), tức là tỷ lệ của hiệu giá trung bình nhân sau và trước khi tiêm chủng.

Xác định hiệu giá kháng thể HAI, được đánh giá bằng cách sử dụng các tiêu chí do Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) quy định [36]. Bảo vệ khả năng miễn dịch dựa trên các tiêu chí được xác nhận khi tất cả các tiêu chí sau được đáp ứng: Tỷ lệ đối tượng có huyết thanh đạt khả năng bảo vệ $>70\%$ cho các đối tượng từ 18- 60 tuổi và $>60\%$ cho các đối tượng trên 60 tuổi, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh $> 40\%$ cho các đối tượng tuổi từ 18-60 tuổi và $>30\%$ cho các đối tượng trên 60 tuổi hoặc tỷ lệ GMT $> 2,5$ cho các đối tượng từ 18-60 tuổi và >2.0 cho đối tượng trên 60 tuổi. Các xét nghiệm trung hòa vi lượng được thực hiện theo hướng dẫn của WHO với sự pha loãng liên tiếp của huyết thanh bắt đầu lúc $1:10$. Ở độ pha loãng lần thứ 2 mà đạt được 50% khả năng trung hòa vi rút phát triển đã được xem xét là vắc xin có hiệu lực về hoạt tính. Trong nghiên cứu này, đáp ứng miễn dịch với tiêu chí GMT được ước tính tại từng thời điểm lấy mẫu, còn GMTR chỉ được tính vào D22/D 1; D 43/D 1 để đánh giá. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ ở nhóm sử dụng vắc xin vắc xin nghiên cứu liều 15mcg vào D43 là 44,14% (95% CI: 37,50 đến 50,94%), không có đối tượng nghiên

cứu nào ở nhóm giả dược có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ vào D43. Trong nghiên cứu này, chỉ có 1 (<1%) đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều lượng 15mcg có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ ở ngày D1 (bảng 3.2). Cũng trong nghiên cứu này, tỉ lệ đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin 15mcg có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vào D43 so với trước tiêm ở D1 là 67,57% (biểu đồ 3.1). Kết quả nghiên cứu cho thấy, không có đối tượng nghiên cứu nào thuộc nhóm giả dược có tăng hiệu giá kháng thể HAI ít nhất 4 lần vào ngày D43 so với trước khi tiêm D1 (biểu đồ 3.1). Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể HAI của nhóm dùng vắc xin liều lượng 15mcg vào D43 là 27,61. Hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI của nhóm giả dược tương tự với hiệu giá ban đầu trước tiêm (bảng 3.3). Tỷ số hiệu giá trung bình nhân của kháng thể HAI đối với nhóm sử dụng vắc xin liều 15mcg giữa D43 so với D1 là 5,31 (bảng 3.4). Miễn dịch phản ứng trong nghiên cứu giai đoạn 3 mặc dù thấp hơn so với miễn dịch sinh ra trong nghiên cứu giai đoạn 2, nhưng kết quả đã đáp ứng được tiêu chí chuyển đổi huyết thanh và tăng GMT gấp 4 lần. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ số đối tượng chuyển đổi huyết thanh luôn cao, còn tỷ lệ số đối tượng có phản ứng bất lợi trong 3 giai đoạn thử nghiệm lâm sàng là nằm trong giới hạn kiểm soát được. Kết quả nghiên cứu về tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu cũng tương tự như một số kết quả nghiên cứu của tác giả khác trên thế giới [16, 18,35,36,59].

4.2. Bàn luận về tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1, 15mcg/liều 0,5ml do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế sản xuất.

4.2.1. Đánh giá về tính an toàn trong giai đoạn 2

Trong nghiên cứu này, tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 được đánh giá dựa trên số lượng và tỷ lệ đối tượng bị biến cố bất lợi (AE) tại chỗ và toàn thân, có liên quan hoặc không liên quan trong thời gian 30 phút

sau mỗi mũi tiêm, trong vòng 7 ngày sau mỗi mũi tiêm tại chỗ (đỏ, sưng tấy, đau, chai cứng, đau khi chạm..) hoặc toàn thân (sốt, mệt mỏi/khó chịu, đau cơ toàn thân, đau khớp, lạnh, buồn nôn, nôn, và đau đầu) cũng như biến cố bất lợi xảy ra trong vòng 21 ngày sau mỗi mũi tiêm và trong suốt quá trình nghiên cứu (ngày 1-91).

Tần suất của biến cố y khoa xuất hiện ngay tức thì của mỗi liều tiêm được trình bày ở bảng 3.8, 3.11, 3.14. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ nhất, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến (đỏ, sưng tấy, đau, chai cứng, hoặc đau khi chạm phải) và các biến cố toàn thân trong dự kiến (sốt, mệt mỏi/khó chịu, đau cơ toàn thân, đau khớp, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, hoặc đau đầu) là $\leq 1\%$ ở tất cả các nhóm. Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là khoảng 2% ở tất cả các nhóm. Trừ một đối tượng nghiên cứu (1,1%) của nhóm vắc xin liều 15mcg, không có báo cáo nào về biến cố toàn thân trong dự kiến xảy ra trong vòng 30 phút sau mũi tiêm thứ hai. Các trường hợp biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân trong dự kiến có mức độ nặng nhất là độ 1 là mức độ nhẹ (bảng 3.17, bảng 3.20 và bảng 3.21, biểu đồ 3.11).

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 83,0% và 87,0% lần lượt ở nhóm vắc xin liều 15mcg và 30mcg, so với 22,0% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 66,0% và 83,0% lần lượt ở nhóm vắc xin liều 15 mcg và 30 mcg, so với 52,0% ở nhóm giả dược. Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi hai, tỷ lệ có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 46,3% và 50,5% tương ứng ở nhóm vắc xin liều 15mcg và 30mcg, so với 12,2% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 32,6% và 37,4% lần lượt ở nhóm vắc xin liều 15mcg và 30mcg, so với 29,6% ở nhóm giả dược. Sốt, ớn lạnh, mệt

mỏi/khó chịu, đau đầu, đau nhức khớp, và buồn nôn là các biến cố thường gặp nhất ở tất cả các nhóm. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố toàn thân trong dự kiến với mức độ nặng là dưới 2% ở mỗi nhóm. Sau mũi tiêm thứ hai, tỷ lệ xuất hiện các biến cố toàn thân trong dự kiến là 26,0% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg, so với 23,9% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Tương tự, mệt mỏi/khó chịu, đau đầu, đau mỗi cơ toàn thân là các biến cố thường gặp nhất ở tất cả các nhóm ở mũi tiêm thứ 2. Như vậy, theo dõi trên 7 ngày ở cả mũi tiêm 1 và mũi tiêm 2, tỷ lệ cao hơn biến cố tức thì tại chỗ và toàn thân ở nhóm vắc xin cao hơn nhóm đối chứng và tỷ lệ biến cố giảm đi sau mũi tiêm thứ hai trong đó đau nhẹ và sưng, đau khi chạm phải là biểu hiện quan sát là biến cố nhiều nhất tại vị trí tiêm, mệt nhẹ và đau đầu là triệu chứng hay gặp nhất trong biểu hiện toàn thân, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ trong dự kiến với mức độ nặng là dưới 1% ở mỗi nhóm sau mũi tiêm 1 ở mỗi nhóm và dưới 2% sau mũi tiêm 2 ở mỗi nhóm. Ở cả hai nhóm, phần lớn các biến cố xuất hiện trong ngày thứ 1 và thường kéo dài dưới 7 ngày. Thời gian trung bình của các biến cố xuất hiện trong vòng 7 ngày sau mỗi lần tiêm dao động từ 1 đến 3 ngày, không quan sát thấy có sự khác biệt đáng kể về xu hướng xuất hiện các biến cố tại chỗ hoặc toàn thân trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin nghiên cứu theo nhóm tuổi (bảng 3.17, biểu đồ 3.11).

Biến cố bất lợi ngoài dự kiến, ít nhất là độ 2 trong vòng 21 ngày sau tiêm, cho thấy sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 14,9% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg, so với 18,0% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Không có loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào xảy ra ở trên 2% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15mcg và cũng không có đối tượng nghiên cứu nào có biến cố bất lợi ở mức độ nặng được ghi nhận. Sau mũi tiêm thứ hai, tỷ lệ

xuất hiện các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 10,7% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg và 10,9% ở các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Không có loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào nào xuất hiện quá 5% số đối tượng nghiên cứu ở cả 2 nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu. Không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm vắc xin liều 15mcg nhưng có 1,0% đối tượng nghiên cứu ở nhóm giả dược có biến cố bất lợi ở mức độ nặng. Không có biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào được coi là có liên quan tới sản phẩm nghiên cứu. Có 1,4% số đối tượng nghiên cứu của nhóm vắc xin liều 15mcg và 2,0% số đối tượng nghiên cứu của nhóm giả dược có biến cố bất lợi nghiêm trọng. Không có loại biến cố bất lợi nghiêm trọng nào xuất hiện ở nhiều hơn một đối tượng nghiên cứu trong một nhóm. Trong nghiên cứu này không có trường hợp nào tử vong ở các nhóm nghiên cứu nhưng có 7 trường hợp có thai trong toàn bộ nghiên cứu (nhóm giả dược: n=2; nhóm vắc xin liều 15mcg: n=5; nhóm vắc xin liều 30mcg: n=1). Một đối tượng nghiên cứu ở nhóm giả dược và 2 trong số năm đối tượng nghiên cứu của nhóm vắc xin liều 15mcg đã quyết định bỏ thai và 3 đối tượng nghiên cứu còn lại thuộc nhóm vắc xin liều 15mcg đều đã sinh con khỏe mạnh. Không thấy có bất cứ sự lo ngại nào về tính an toàn dựa trên đánh giá các kết quả khám thực thể chọn lọc và dấu hiệu sinh tồn (bảng 3.22, bảng 3.23).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với kết quả nghiên cứu của Phan Trọng Lâm và cs (2016) tại tỉnh Long An, Việt Nam cho thấy: Không có phản ứng sau tiêm chủng ngay lập tức (trong vòng 60 phút), phản ứng sinh học tại chỗ và toàn thân xảy ra hơn 60 phút sau liều tiêm chủng tới bảy ngày sau tiêm chủng cho thấy; Sau cả hai mũi tiêm chủng kết hợp, 83,9% đối tượng trong nhóm vắc-xin liều thấp, 81,3% trong nhóm vắc-xin liều cao và 33,3% trong nhóm giả dược có ít nhất 1% xuất hiện phản ứng tại chỗ. Đau khi chạm vào vị trí tiêm hoặc đau sau khi tiêm là báo cáo duy nhất

phản ứng tại chỗ. Sau cả hai lần tiêm chủng kết hợp lại, ít nhất một phản ứng tại chỗ đã được quan sát trong 80,6% đối tượng trong nhóm vắc-xin liều thấp, 75,0% trong nhóm vắc-xin liều cao và 25,0% trong nhóm giả dược. Phản ứng tại chỗ đã được sau khi tiêm vắc-xin liều đầu tiên tỷ lệ cao hơn sau mũi tiêm phòng lần thứ hai. Sau khi tiêm vắc-xin đầu tiên, 25 (80,6%) đối tượng trong nhóm vắc-xin liều thấp, 23 (71,9%) ở liều cao nhóm vắc-xin và 1 (8,3%) trong nhóm giả dược có ít nhất một phản ứng tại chỗ. Sau khi tiêm vắc-xin thứ hai, 13 (41,9%) đối tượng trong nhóm vắc-xin liều thấp, 17 (53,1%) trong vắc-xin liều cao nhóm và 2 (16,7%) trong nhóm giả dược có ít nhất một phản ứng tại chỗ. Tất cả các phản ứng tại chỗ đều ở mức độ nhẹ và ngắn, bất kể giai đoạn sau tiêm chủng hay nhóm điều trị [13].

Ở giai đoạn nghiên cứu của Phan Trọng Lân và cs (2016) Sau khi kết hợp cả hai lần tiêm chủng, phản ứng toàn thân đã được báo cáo bởi 13 (41,9%) đối tượng ở liều 15mcg/0,5ml, 14 (43,8%) trong nhóm vắc-xin liều 30mcg/0,5ml và 4 (33,3%) trong nhóm giả dược. Các phản ứng phổ biến nhất là bị đau đầu 15,9% đối tượng trong vắc xin kết hợp các nhóm; có 25,0% đối tượng trong nhóm giả dược, một mũi 2,7% đối tượng trong các nhóm vắc-xin kết hợp; 6,7% đối tượng trong nhóm giả dược, sổ mũi 11,1% đối tượng kết hợp nhóm vắc-xin; 16,7% đối tượng trong nhóm giả dược và ho 7,9% đối tượng trong nhóm vắc-xin kết hợp, 16,7% đối tượng trong nhóm giả dược. Ngoài ra, 12,7% đối tượng trong các nhóm vắc xin kết hợp bị sốt (như được xác định là có nhiệt độ trên 37,7°C trở lên hoặc cảm thấy sốt), nhưng không có đối tượng nào dùng giả dược bị sốt. 38,7% đối tượng trong nhóm vắc xin liều thấp, có 37,5% trong vắc xin liều cao nhóm và 33,3% trong nhóm giả dược có ít nhất một phản ứng toàn thân nhẹ sau lần đầu tiên hoặc liều thứ hai (kết hợp). Có 1 đối tượng (3,2%) trong nhóm vắc xin liều thấp và hai đối tượng (6,3%) trong nhóm vắc xin liều cao bị đau đầu vừa phải. Nhiều đối

tượng có phản ứng toàn thân sau lần tiêm chủng đầu tiên nhiều hơn sau lần tiêm chủng thứ hai cho cả hai nhóm vắc xin. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả dự kiến trong nghiên cứu của chúng tôi, giải thích về điều này có thể do sự khác nhau về yếu tố dịch tễ, vùng miền... [2,35,36].

Về mặt an toàn, kết quả nghiên cứu ở giai đoạn 2 cho thấy vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC sản xuất được dung nạp tốt, trong số 200 đối tượng nhận vắc xin (cả liều thấp và liều cao) sau mũi 1 và 2, không ghi nhận bất kỳ một trường hợp phản ứng tức thì từ mức trung bình trở lên trong vòng 30 phút sau tiêm, một vài trường hợp có những phản ứng tại chỗ và toàn thân như đau tại nơi tiêm, sốt sau tiêm đều ở mức độ nhẹ. Trong suốt thời gian nghiên cứu cũng không ghi nhận bất kỳ trường hợp tử vong nào cũng như bất kỳ một biến cố bất lợi nghiêm trọng nào được đánh giá là có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu. Trong vòng 30 phút sau khi tiêm vắc xin, tại chỗ tiêm và các phản ứng toàn thân báo cáo khoảng <2% người tham gia trên tất cả các nhóm. Tất cả các phản ứng đều ở mức độ nhẹ, trong thời gian bảy ngày, sau mũi tiêm thứ nhất và thứ hai, tỷ lệ cao hơn ở những người tham gia trong nhóm tiêm vắc xin (bảng 3.21).

Nghiên cứu cũng ghi nhận tỉ lệ đối tượng có các biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến thường đi kèm với tiêm bắp xảy ra từ sau 30 phút đến 7 ngày sau tiêm vắc xin nghiên cứu. Nếu thống kê các đối tượng có bất kỳ một phản ứng tại chỗ sau tiêm nào, nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ ở nhóm tiêm vắc xin (kết hợp cả nhóm tiêm vắc xin liều thấp và liều cao) cao hơn nhóm giả dược, và sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ở mức $p < 0,0001$. Tuy nhiên, các biến cố bất lợi tại chỗ này như đau tại nơi tiêm, đau khi chạm phải, ... đều ở mức nhẹ và khỏi nhanh trong vòng 2-3 ngày sau khi tiêm. Các biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến, ngoài phản ứng sốt cao hơn ở nhóm nhận vắc xin (cả liều thấp và liều cao), tỉ lệ các đối tượng ở các nhóm vắc xin có các phản ứng toàn thân

khác (như đau đầu, buồn nôn, mệt mỏi, ...) tương tự như nhóm giả dược. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy tiêm hai liều vắc-xin A/H5N1 nối tiếp (MG1109) được dung nạp tốt mà không có bất kỳ SAE liên quan đến vắc xin [16,80,83,98,102]. Báo cáo các phản ứng bất lợi cục bộ và toàn thân trong vòng bảy ngày kể từ khi tiêm chủng: Nhìn chung, 78,7% (247/314) và 51,0% (160/314) của người nhận sản phẩm nghiên cứu, báo cáo các phản ứng bất lợi cục bộ hoặc hệ thống sau khi tiêm mũi vắc xin đầu tiên. Giữa nhóm nghiên cứu và nhóm giả dược trong các phản ứng bất lợi tại chỗ (78,7% so sánh với 72,1%, $p > 0,17$) và các tác dụng phụ toàn thân (51,0% so sánh với 42,3%, $p > 0,13$). Các phản ứng bất lợi tại chỗ phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm (78,7% sau liều đầu tiên và 59,9% sau liều thứ hai). Như đối với các tác dụng phụ toàn thân: đau cơ (35,4%) là phổ biến nhất, sau đó là mệt mỏi (33,4%) và đau đầu (25,5%). Đau cơ ($p < 0,01$), đau đầu ($p > 0,01$), ớn lạnh ($p > 0,04$) và tăng tiết mồ hôi ($p > 0,04$) là phổ biến hơn trong số những người nhận sản phẩm nghiên cứu so sánh với người nhận giả dược sau liều tiêm chủng đầu tiên, nhưng không phải sau liều thứ hai. SAE toàn thân đều ít gặp hơn sau liều thứ hai trong cả hai nhóm sử dụng vắc xin nghiên cứu và giả dược (bảng 3.28).

Các kết quả ghi nhận về biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến của nghiên cứu này cũng có kết quả tương tự như các nghiên cứu về vắc xin dự phòng cúm A/H5N1 của các hãng sản xuất vắc xin khác trên thế giới. Ví dụ về biến cố bất lợi tại chỗ, vắc xin H5N1 của IVAC sản xuất có tỉ lệ ghi nhận chung cho nhóm nhận vắc xin là 63%, trong khi vắc xin H5N1 của hãng Biken, Nhật Bản là 63%, của hãng Kitasato, Nhật Bản là 49%, vắc xin Prepandrix của GSK là 88%, của Sanofi Pasteur là 90%, của CSL (PANVAX) là 81%. Biến cố bất lợi toàn thân như sốt sau tiêm, vắc xin H5N1 của IVAC sản xuất có tỉ lệ ghi nhận là 16% của hãng Baxter (CELVAPAN) là 2%, của GSK (PREPANDRIX) là 9%, của hãng OMNIVEST (FLUVAL H5N1) là 1%, của hãng CSL

(PANVAX) là 0-46% và của Sanofi Pasteur (EMEFLU) là 2-13%. Một biến cố toàn thân thường gặp khác là đau đầu thì vắc xin H5N1 của IVAC có tỉ lệ là 35%, của GSK (PREPANDRIX) là 35%, của CSL (PANVAX) là 46%, của Sanofi Pasteur là 14-61% và của Biken là 4% [36].

Nghiên cứu cũng ghi nhận số đối tượng có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến giữa nhóm sử dụng vắc xin liều 15mcg/0,5ml và giả dược là tương đương nhau cả sau mũi 1 (20 và 21%) và sau mũi 2 tương ứng là 10,5 và 6,1% (bảng 3.22).

Bảng 4.1. Các triệu chứng tại chỗ và toàn thân thường gặp sau tiêm vắc xin cúm A/H5N1 khác nhau [16,18,35,36,100]

Hãng sản xuất	Cỡ mẫu	Liều lượng (HA)	Số liệu an toàn	
			% AE tại chỗ	% AE toàn thân
OMNINVEST – FLUVAL H5N1	12	1 x 6 µg	đau tại chỗ tiêm: 1%	sốt: 1%
	366			
	190			
BIKEN – BK PIFA	420	2 x 15 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 76% đau tại chỗ tiêm: 63%	đau đầu: 4% mệt mỏi: 11%
KITASATO	420	2 x 15 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 9% đau tại chỗ tiêm: 49% sưng tại chỗ tiêm: 7%	đau đầu: 2% mệt mỏi: 10%
SINOVAC – PANFLU	522	2 x 10 µg	Thỉnh thoảng: 34%	Thỉnh thoảng: 34%
BAXTER – CELVAPAN	219	2 x 7.5 µg	Thỉnh thoảng: 17%	sốt: 2% khó chịu: 6%
GSK – DARONRIX	200	2 x 15 µg	Thỉnh thoảng: 57%	Thỉnh thoảng: 11%
GSK – PREPANDRIX	6677	2 x 3.8 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 27% đau tại chỗ tiêm: 88% sưng tại chỗ tiêm: 24%	sốt: 9% đau đầu: 35%

Hãng sản xuất	Cỡ mẫu	Liều lượng (HA)	Số liệu an toàn	
			% AE tại chỗ	% AE toàn thân
SANOFI PASTEUR –	265	2 x 3.75 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 27% đau tại chỗ tiêm: 90% sưng tại chỗ tiêm: 24%	sốt: 3% khó chịu: 15%
CSL – PANVAX	150	2 x 30 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 42% đau tại chỗ tiêm: 81% sưng tại chỗ tiêm: 18%	sốt: 27% khó chịu: 30%
	796		đỏ tại chỗ tiêm: 35% đau tại chỗ tiêm: 80% sưng tại chỗ tiêm: 25%	đau đầu: 46% sốt: 0% khó chịu: 41%
SANOFI PASTEUR	100	2 x 90 µg	Thỉnh thoảng: 57%	Thỉnh thoảng: 35%
	1000			
SANOFI PASTEUR – EMERFLU	120	2 x 30 µg	đỏ tại chỗ tiêm: 23% đau tại chỗ tiêm: 29% sưng tại chỗ tiêm: 7%	đau đầu: 14% sốt: 13% khó chịu: 29%
	300		đỏ tại chỗ tiêm: 22% đau tại chỗ tiêm: 61% sưng tại chỗ tiêm: 14%	đau đầu: 61% sốt: 2% khó chịu: 20%
MICROGEN – ORNIFLU	480	2 x 15 µg	Thỉnh thoảng: 32%	Thỉnh thoảng: 18%
MICROGEN – IPSIV	120	2 x 45 µg	Thỉnh thoảng: 23%	Thỉnh thoảng: 23%
NOVARTIS – AFLUNOV	(4000)	2 x 3.75 µg	Thỉnh thoảng: 50%	
NOVARTIS – FOCETRIA	728	2 x 7.5 µg	Thỉnh thoảng: 50%	
	173			

Trên đây là một số triệu chứng phổ biến thường gặp của các loại vắc xin cúm A/H5N1 từ các nhà sản xuất khác nhau. Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 cũng có những triệu chứng tại chỗ và toàn thân với tỉ lệ tương tự như các vắc xin khác đã cấp phép [36].

Trong nghiên cứu này, các phản ứng tại chỗ và toàn thân của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15mcg/0,5ml cũng như các biến cố bất lợi trong dự kiến đều ở mức cho phép tương tự như những vắc xin cúm A/H5N1 cùng loại đã được cấp phép sử dụng trên thế giới, không có bất cứ biến cố bất lợi nghiêm trọng nào được kết luận liên quan đến sản phẩm nghiên cứu xảy ra ở những đối tượng nghiên cứu. Không có trường hợp tử vong nào xảy ra trong thời gian nghiên cứu (bảng 3.22).

Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 với cả liều lượng 15mcg/0,5ml và 30mcg/0,5ml đã chứng minh có tính sinh miễn dịch thông qua xét nghiệm đang được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá đáp ứng miễn dịch trong nghiên cứu lâm sàng của vắc xin cúm là kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI). Trên cơ sở số liệu nghiên cứu, là bằng chứng để khuyến nghị IVAC sử dụng liều 15mcg/0,5 ml để tiếp tục nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 đa trung tâm.

Nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm gia cầm do IVAC sản xuất (IVACFLU-A/H5N1) theo một đề cương chung cho cả Giai đoạn 2 và 3. Thử nghiệm giai đoạn 2 là một nghiên cứu lựa chọn liều trong đó vắc xin liều 15mcg và 30mcg được đánh giá so sánh với giả dược. Cả hai liều đã được chứng minh là có đáp ứng miễn dịch và an toàn với tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh dựa trên hiệu giá kháng thể HAI là 92,6% (95% CI: 85,41 ÷ 96,99) đối với vắc xin liều 15mcg và 93,9% (95% CI: 87,27 ÷ 97,74) đối với vắc xin liều 30mcg. Tỷ lệ đạt ngưỡng huyết thanh bảo vệ dựa trên hiệu giá kháng thể HAI là 83,1% (95% CI: 74,10 đến 90,06) đối với

15mcg và 81,8% (95% CI: 72,80 đến 88,85) đối với liều 30mcg. Liều lượng vắc xin 15mcg/0,5ml đã được chọn để đánh giá khẳng định trong thử nghiệm đa trung tâm với số lượng đối tượng 625 cao hơn trong giai đoạn 2 (có 200 đối tượng). Như vậy, liều lượng vắc xin 15mcg/0,5ml được đánh giá dung nạp tốt trên người trưởng thành Việt Nam, từ 18 đến 60 tuổi (bảng 3.24).

4.2.2. Đánh giá về tính an toàn trong giai đoạn 3

Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều lượng 15mcg/0,5ml đã được chứng minh là có đáp ứng miễn dịch và an toàn đã được biện luận và trình bày ở trên. Trong nghiên cứu giai đoạn 3, vắc xin liều lượng 15mcg được so sánh với nhóm giả dược về biến cố tức thì trong vòng 30 phút (bảng 3.15) sau tiêm mũi thứ nhất cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ trong dự kiến là <1% ở tất cả các nhóm. Không có đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến. Trong vòng 30 phút sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là <2% ở tất cả các nhóm. Các biến cố tại chỗ và toàn thân xuất hiện trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 đều có mức độ 1, là mức độ nhẹ (bảng 3.14). Trong nghiên cứu này, số đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ và toàn thân trong vòng 30 phút sau tiêm một trong hai liều là quá ít để có thể kết luận về sự khác biệt giữa các nhóm tuổi.

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 77,9% ở nhóm vắc xin liều lượng 15mcg so với 18,1% ở nhóm giả dược (bảng 3.18). Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 54,5% ở nhóm vắc xin liều lượng 15mcg so với 34,3% ở nhóm giả dược. Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 43,7% ở nhóm vắc xin liều lượng 15mcg so với 14,6% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 24,8% ở nhóm vắc xin liều

lượng 15mcg so với 18,4% ở nhóm giả dược. Phần lớn các biến cố trong dự kiến bắt đầu từ ngày 1 và không kéo dài quá 7 ngày ở tất cả các nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu (bảng 3.15, bảng 3.18, bảng 3.19).

Số liệu biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến sau tiêm mũi thứ nhất, mũi thứ hai thu thập từ ngày 1 đến ngày 7 được trình bày theo tiêu chí (đau, đau khi chạm phải, đỏ, sưng, chai cứng). Giá trị trung vị của khoảng thời gian kéo dài của các biến cố xảy ra trong vòng 7 ngày sau mỗi mũi tiêm là từ 1 đến 3 ngày. Thời gian kéo dài lâu nhất của biến cố bất lợi trong dự kiến là 21 ngày. Trong vòng 7 ngày theo dõi sau tiêm mũi thứ nhất, biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở <1% số đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều lượng 15mcg và không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm giả dược. Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở khoảng 1% đối tượng nghiên cứu trong cả 2 nhóm. Trong vòng 7 ngày theo dõi sau tiêm mũi thứ hai, không có đối tượng nghiên cứu nào trong cả hai nhóm có biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng. Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở <1% đối tượng nghiên cứu của nhóm vắc xin liều lượng 15mcg và không có đối tượng nghiên cứu nào trong nhóm giả dược. Như vậy, tỉ lệ biến cố tại chỗ và toàn thân ở mũi tiêm 2 xảy ra thấp hơn mũi tiêm 1 (bảng 3.18).

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến ở nhóm vắc xin là 13,9% so với 15,2% ở nhóm giả dược. Không có biến cố bất lợi ở mức độ nặng, biến cố bất lợi nghiêm trọng, hoặc biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được ở tất cả các nhóm. Không có trường hợp tử vong. Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến ở nhóm vắc xin là 10,8% so với 15,5% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ xảy ra biến cố bất lợi ở mức độ nặng là 1% đối tượng nghiên cứu ở nhóm giả dược và không có đối

tượng nghiên cứu nào ở nhóm vắc xin. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi nghiêm trọng ở nhóm giả dược là 3,9% trong khi tỷ lệ đó ở nhóm vắc xin là 1,5%. Không có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được báo cáo ở tất cả các nhóm. Không có trường hợp tử vong nào ghi nhận. Biến cố bất lợi nghiêm trọng xuất hiện ở 1,5% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin liều lượng 15mcg và 3,8% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm giả dược. Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng này đều ở độ 2 hoặc 3 và không có loại SAE nào (theo tên gọi theo từ điển mã hóa) xuất hiện ở nhiều hơn một đối tượng nghiên cứu (bảng 3.28). Tất cả các SAE đều được nghiên cứu viên đánh giá là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu. Tuy nhiên, với một thử nghiệm lâm sàng vắc xin dự phòng cúm A/H5N1 khác của nước ngoài, đã ghi nhận SAE là trường hợp bị hội chứng Guillain-Barre sau thử nghiệm lâm sàng vắc xin ở người lớn [53].

Qua kết quả nghiên cứu đã trình bày ở trên đã cho thấy vắc xin IVACFLU 15mcg tiêm 2 mũi cách nhau 21 ngày, kết quả sau ngày D43 đánh giá cho thấy có tính sinh miễn dịch và an toàn trong cả giai đoạn 2 và giai đoạn 3. Vắc xin được dung nạp tốt và hầu hết các tác dụng phụ là nhẹ và trong thời gian ngắn. Đau tại chỗ tiêm là phổ biến nhất. Trong giai đoạn 2 đạt hiệu giá $HAI \geq 1:40$ vào ngày 43, 21 ngày sau mũi tiêm thứ 2 cho cả hai nhóm là 83,2% ở nhóm 15mcg và 81,8% ở nhóm 30mcg. Vào ngày 43, có 60,0% ở nhóm vắc xin 15mcg và 63,6 3% ở nhóm vắc xin 30cmg có hiệu giá tăng ít nhất 4 lần vào ngày D43, được xác định bằng xét nghiệm trung hòa vi lượng. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là cao với 92,6% người nhận liều lượng vắc xin 15mcg và 93,9 % nhóm nhận liều lượng 30mcg. Không có sự khác biệt thống kê đã được quan sát trong tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) cho các nhóm sử dụng vắc xin 15mcg/0,5ml và 30mcg/0,5ml vào ngày 43 (lần lượt là 11,15 và 10,41). Các đáp ứng kháng thể trong huyết thanh thấp hơn trong xét

nghiệm trung hòa vi lượng so sánh với xét nghiệm HAI. Dựa trên khả năng miễn dịch được quyết định trước tiêu chí, liều lượng 15mcg/0,5ml đã được chọn để đánh giá thêm trong giai đoạn 3 của nghiên cứu là hoàn toàn phù hợp.

Khi sử dụng liều lượng vắc xin 15mcg/0,5ml kết quả cho thấy đáp ứng miễn dịch ở giai đoạn 3 thấp hơn so với giai đoạn thử nghiệm 2, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Về thực tế hàm lượng kháng nguyên HA của lô vắc xin được sử dụng trong giai đoạn 2 là 06 tháng 2 năm 2015 và có kết quả SRID là 19,6µg/liều. Các lô cho giai đoạn 3 được sản xuất vào ngày 01 tháng 06 năm 2016 và có kết quả SRID là 18,27µg/liều. Vắc xin này đáp ứng các tiêu chuẩn cấp giấy phép của FDA/EMA về tỷ lệ có chuyển đổi huyết thanh và tỷ số hiệu giá trung bình nhân cho cả hai nhóm tuổi (18 đến 40 và 41 đến 60 tuổi) bằng cả ba loại xét nghiệm đánh giá tính sinh miễn dịch được sử dụng trong nghiên cứu này [2,16,36]. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cao, phù hợp và nhất quán ở cả ba xét nghiệm đánh giá tính sinh miễn dịch đặc biệt khẳng định cho điều này. Có hai trong số ba tiêu chuẩn cấp phép đã được đáp ứng (tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh và GMTR). Những kết quả này tương tự như kết quả trong một nghiên cứu trước đây, trong đó tiêu chuẩn để được cấp giấy phép là tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh và tỷ số hiệu giá trung bình nhân mà không phải là huyết thanh bảo vệ [2,36].

Một đặc tính cơ bản của vắc xin là tính sinh miễn dịch, tính sinh miễn dịch trong nghiên cứu này được đánh giá bằng các phương pháp xét nghiệm chuẩn, đó là xét nghiệm HAI để xác định kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu, đây là xét nghiệm được sử dụng rộng rãi và được các cơ quan quản lý Việt Nam và quốc tế công nhận, và là phù hợp để sử dụng đánh giá vắc xin cúm [10,27,31,74,80].

Đã có cuộc tranh luận về các hiệu giá bảo vệ tối ưu cho vắc xin đại dịch như tiêu chuẩn 1:40 của hiệu giá kháng thể HAI để bảo vệ 50% số cá thể

trong quần thể dựa trên kinh nghiệm với vi rút cúm mùa. Hướng dẫn của EMA và FDA về việc cấp giấy phép vắc xin cúm cũng dựa trên kiến thức thu được từ các nghiên cứu về vắc xin cúm mùa [36]. Các hướng dẫn của Bộ Y tế đã được điều chỉnh theo các hướng dẫn của EMA và trên thực tế qui định một ngoại lệ cho các loại vắc xin cúm đại dịch với hiệu giá kháng thể HAI thấp hơn ($<1:40$) đã được coi là có huyết thanh bảo vệ. Một số nghiên cứu trước đây cũng đã sử dụng các hiệu giá thấp hơn (1:32 hoặc 1:20) cho kháng thể HAI và kháng thể trung hòa để mô tả đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin cúm và đã chứng minh mối tương quan giữa mức hiệu giá kháng thể trung hòa là 1:20 và diện tích SRH ở 25mm^2 [2].

Với vai trò then chốt mà vắc xin đóng góp trong chiến lược phòng chống chuẩn bị trước đại dịch và tùy thuộc vào nguồn cung ngắn hạn toàn cầu, các cơ quan quản lý đã tạo một khoảng chấp thuận khá rộng cho các loại vắc xin cúm A/H5N1 dùng cho người. Với mức độ kháng thể cần thiết để bảo vệ chống lây nhiễm mức độ nặng và tử vong do cúm gia cầm mới xuất hiện, các vắc xin có khả năng miễn dịch khiêm tốn (tỷ lệ bảo vệ là 44% và tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là 43%) đã được cấp phép trước kia [100]. Rõ ràng là vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều lượng 15mcg/0,5ml đã đáp ứng được yêu cầu về tính sinh miễn dịch nói trên, đặc biệt khi so sánh kết quả của xét nghiệm HAI tổng hợp của 2 giai đoạn 2 và 3 của nghiên cứu này với số liệu về vắc xin H5N1 của Sanofi Pasteur trong bảng 4.2 [36]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 55,84% có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ chuyển đổi huyết thanh vào ngày 43. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân tăng hơn 6,6 lần. Tỷ lệ phần trăm có đáp ứng khi hiệu giá kháng thể HAI tăng gấp 4 lần so với miễn dịch nền và có hiệu giá kháng thể HAI $\geq 1:40$ là 55,52% (bảng 3.9). Kết quả này thậm chí còn cao hơn của vắc xin H5N1 của Sanofi với các giá trị hiệu giá trung bình nhân 27,7% (95%CI:20,3-38,0), tỷ lệ

phần trăm có hiệu giá HAI>1:40 là 44% (95%CI:34-55), Tỷ lệ phần trăm có đáp ứng khi hiệu giá kháng thể HAI tăng gấp 4 lần so với miễn dịch nền và có hiệu giá kháng thể HAI $\geq$ 1:40 là 43 (95%CI: 33-54) [36].

**Bảng 4.2. HAI của Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 với
vắc xin H5N1 của Sanofi Pasteur [36]**

Vắc xin	n	Hiệu giá trung bình nhân (95% CI)	Tỷ lệ phần trăm có đáp ứng (95%CI)*	Tỷ lệ phần trăm có hiệu giá >1:40 (95% CI)
IVACFLU- A/H5N1	317	35,30 (31.60 ÷ 39.43)	55,52 (49.86 ÷ 61.07)	55,84 (50.18 ÷ 61.38)
Vắc xin H5N1 của Sanofi Pasteur	99	27,7 (20,3 ÷ 38,0)	43 (33 ÷ 54)	44 (34 ÷ 55)

Về tính an toàn của vắc xin nhìn chung thấy các loại biến cố bất lợi ngoài dự kiến xảy ra trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2 và xuất hiện ở hơn 1% số đối tượng nghiên cứu thuộc một trong hai nhóm liều vắc xin bao gồm viêm dạ dày, đau răng, cảm thấy mệt mỏi, viêm mũi họng và chấn thương. Ở tất cả các nhóm, không quá 2% có báo cáo bất kỳ biến cố bất lợi ngoài dự kiến. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ở nhóm vắc xin liều 15 mcg theo mức độ nặng là 2,1%, so với 1,0% ở nhóm giả dược. Trong vòng 21 ngày sau mũi tiêm 1 và mũi tiêm 2, tỷ lệ các biến cố tức thì là tương đương nhau ở các nhóm nhận liều vắc xin 15 mcg và nhóm đối chứng. Các biến cố thường gặp ở các nhóm nghiên cứu đó là viêm kết mạc, đau bụng trên, viêm mũi-thanh khí quản, nổi mụn nước, ho, đau miệng họng và ngứa. Các biến cố gặp từ triệu chứng nhẹ đến nặng. Không có biểu hiện bất thường có mối liên quan giữa dấu hiệu sinh tồn và xét nghiệm.

Như vậy, vắc xin nghiên cứu được đánh giá dung nạp tốt và hầu hết các tác dụng phụ đều nhẹ và trong thời gian ngắn. Đau nhẹ tại chỗ tiêm là sự kiện bất lợi phổ biến nhất được thấy ở 60 phần trăm người tham gia nhóm vắc-xin ở giai đoạn 3. Trong giai đoạn 2, cả hai liều lượng 15mcg và 30mcg đều có khả năng miễn dịch, vì vậy liều lượng 15mcg được chọn để thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn 3. Trong giai đoạn 3, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tổng thể là 68% đối với hiệu giá huyết thanh HAI, 51% bằng xét nghiệm trung hòa vi lượng. Theo phân tích tổng hợp, tính sinh miễn dịch ở liều lượng cao 30mcg/0,5ml so sánh với liều thấp 15mcg/0,5ml là không có sự khác biệt. Đối chiếu với các tiêu chuẩn về tính sinh miễn dịch đối với vắc xin cúm của Ủy ban Châu Âu đánh giá các sản phẩm y tế trên người với tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh phải $\geq 40\%$, tỷ lệ hiệu giá kháng thể trung bình nhân tăng $\geq 2,5$ lần, tỷ lệ đạt mức hiệu giá kháng thể bảo vệ $\geq 1:40$ là $\geq 70\%$ [36], kết quả nghiên cứu cho thấy có hai trong số ba tiêu chuẩn cấp phép đã được đáp ứng (tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh và GMTR). Mặc dù tỷ lệ phần trăm có đáp ứng miễn dịch thấp hơn tiêu chuẩn nói trên, những liên quan đến việc bảo vệ bằng vắc xin chống nhiễm cúm, có báo cáo cho rằng hiệu giá HAI $\geq 1: 40$ tương ứng 50% là đạt bảo vệ. Hơn nữa, việc sử dụng vắc xin để phòng nguy cơ bệnh nặng hoặc đại dịch là quan trọng nên trong điều kiện cần thiết với vắc xin có tỷ lệ đáp ứng miễn dịch thấp hơn quy định 70% vẫn được cấp phép [67]. Trên những cơ sở đó có thể thấy vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều lượng 15mcg/0,5ml đảm bảo được tính sinh miễn dịch của một vắc xin được cấp phép sử dụng.

KẾT LUẬN

1. Tính sinh miễn dịch của vắc xin *IVAC FLU-A/H5N1*:

- Tỷ lệ đối tượng sử dụng vắc xin nghiên cứu có đáp ứng miễn dịch với hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ vào ngày 43 là 55,84%.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể HAI tăng ít nhất 4 lần vào ngày 43 so với trước khi tiêm (ngày 1) là 75,08%.
- Hiệu giá trung bình nhân kháng thể HAI của nhóm vắc xin liều lượng 15mcg/0,5ml của cả giai đoạn 2 và 3 vào ngày 43 là 35,30.
- Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể HAI giữa ngày 43 so với ngày 1 của nhóm vắc xin liều lượng 15mcg/0,5ml giai đoạn 2 và 3 là 6,63.
- Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dùng vắc xin liều lượng 15mcg/0,5ml ở cả giai đoạn 2 và 3 có hiệu giá kháng thể $HAI \geq 1:40$ và tăng ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin so với trước tiêm là 55,52% vào ngày thứ 43.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu có hiệu giá kháng thể trung hòa tăng ít nhất 4 lần vào Ngày 43, ở giai đoạn 2 là 39,13%, ở giai đoạn 3 là 40,99%.
- Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể trung hòa vào Ngày 43 ở giai đoạn 2 là 29,76, ở giai đoạn 3 là 26,16.
- Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể trung hòa giữa Ngày 43 và Ngày 1 ở giai đoạn 2 là 4,19, ở giai đoạn 3 là 3,70.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu sau tiêm mũi thứ hai có diện tích vùng tan huyết (SRH area) $\geq 25 \text{ mm}^2$ vào Ngày 43 ở giai đoạn 3 đạt 54,95%.
- Tỷ lệ phần trăm đối tượng nghiên cứu sau tiêm có chuyển đổi huyết thanh tính theo diện tích SRH ở giai đoạn 3 đạt 55,86%.
- Diện tích trung bình nhân (Geometric Mean Area - GMA) SRH của nhóm vắc xin vào ngày 43 ở giai đoạn 3 là 19,99.
- Tỷ số diện tích trung bình nhân (Geometric Mean Area Ratio - GMAR) SRH vào ngày 43 so với ngày 1 ở giai đoạn 3 là 4,75.

2. Tính an toàn của vắc xin IVAC FLU-A/H5N1:

- Liều lượng 15mcg/0,5ml IVACFLU-A/H5N1 được đánh giá được dung nạp tốt ở người Việt Nam từ 18 đến 60 tuổi.

- Hầu hết các biến cố bất lợi và các AE không mong muốn đều nhẹ, thoáng qua và được nghiên cứu viên đánh giá không liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

- Không có trường hợp nào tử vong trong nghiên cứu này.

Trong vòng 30 phút sau mũi tiêm 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là $<1\%$ ở cả hai nhóm tiêm.

Trong vòng 30 phút sau mũi tiêm 2, Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có biến cố tại chỗ và toàn thân trong dự kiến là $\leq 2\%$ ở cả hai nhóm tiêm

Trong giai đoạn 7 ngày sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 78,7% ở nhóm vắc xin liều 15 mcg. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 56,3%. Biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng xuất hiện ở $<1\%$ số đối tượng nghiên cứu. Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xảy ra ở 2,1% số đối tượng nghiên cứu.

Trong giai đoạn 7 ngày sau tiêm mũi thứ hai, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ trong dự kiến là 44,1%. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố toàn thân trong dự kiến là 26,0%; không có đối tượng nghiên cứu nào trong cả hai nhóm tiêm sản phẩm nghiên cứu có biến cố tại chỗ trong dự kiến ở mức độ nặng. Biến cố toàn thân trong dự kiến ở mức độ nặng xảy ra ở $<1\%$ đối tượng nghiên cứu.

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 1, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 14,9%. Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) và không có trường hợp tử vong. 1,5% số đối tượng nghiên cứu có AE

mức độ nặng và <1% số đối tượng nghiên cứu có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

Trong vòng 21 ngày sau tiêm mũi 2, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có các biến cố bất lợi ngoài dự kiến là 10,7%. Tỷ lệ xảy ra biến cố bất lợi ở mức độ nặng là $\leq 1\%$ đối tượng nghiên cứu ở mỗi nhóm. Tỷ lệ có các biến cố bất lợi nghiêm trọng là 1,5% đối tượng nghiên cứu. Không có biến cố bất lợi liên quan đến sản phẩm nghiên cứu được báo cáo ở tất cả các nhóm. Không có trường hợp tử vong. Có 1 biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 1,4% đối tượng nghiên cứu.

KHUYẾN NGHỊ

1. Kết quả nghiên cứu đã đưa ra minh chứng về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều lượng 15mcg/0,5ml đã hoàn tất thử nghiệm lâm sàng để sẵn sàng phục vụ nhu cầu phòng chống dịch, cần đưa thông tin này trên các trang mạng dự phòng dịch.

2. Trong nghiên cứu này, quần thể đối tượng nghiên cứu được phổ biến kiến thức về dự phòng bệnh cúm bằng vắc xin, nên tiếp tục tuyên truyền cộng đồng về kiến thức chung dự phòng bệnh cúm và thông tin về chất lượng của vắc xin cúm do IVAC sản xuất để khuyến khích người Việt dùng hàng Việt góp phần dự phòng bệnh dịch đảm bảo an sinh xã hội.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Vu Thi Chau, Tran Nhu Duong, Vu Minh Huong, Le Van Be, Dang Van Chuc, Vu Dinh Thiem. Immunogenicity of influenza A/H5N1 vaccine (IVACFLU-A/H5N1) in healthy Vietnamese adultsVietnam Journal of Preventive Medicine; Volume 29, Issue 14, 2019: 83–87.
2. Vu Thi Chau Tran Nhu Duong, Vu Minh Huong, Le Van Be, Dang Van Chuc, Vu Dinh Thiem. Safety of A/H5N1 influenza vaccine (IVACFLU - A/H5N1) in healthy adult Vietnamese Journal of Preventive Medicine; Volume 29, Issue 14, 2019: 88–96.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Đặng Đức Anh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Phan Thị Ngà, “*Vi rút Y học, 2010*”, Nhà xuất bản Y học, 456-2010/CXB-2-64YH, tr. 28-48.
2. Bộ Y tế (2011). *Thử nghiệm lâm sàng vắc xin tại Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Cục khoa học công nghệ và đào tạo - Bộ Y tế. Quyết định 62/QĐ-K2ĐT ngày 02 tháng 06 năm 2017 về Hướng dẫn về ghi nhận, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam. 2017.
4. Cục Y tế dự phòng- Bộ Y tế. Cúm A H5N1. <http://vncdc.gov.vn/vi/danh-muc-benh-truyen-nhiem/187/cum-a-h5n1>, received 29 Oct 2019.
5. Trần Như Dương, Nguyễn Phương Thanh, Nguyễn Thị Thu Yến, et al. Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh cúm A/H5N1 ở người tại Việt Nam, 2003 – 2014. *Tạp chí Y Học Dự Phòng* 2014; 10(159): 17-23
6. Trần Như Dương, Nguyễn Phương Thanh, Nguyễn Thị Thu Yến và cộng sự. Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh cúm A/H5N1 ở người tại Việt Nam, 2003 – 2014. *Tạp chí Y Học Dự Phòng* 2015; 10 (159):17-23.
7. Huỳnh Phương Liên, Nguyễn Lê Khánh Hằng, Nghiêm Kim Hà, Nguyễn Công Đoàn, Hiroshi Suzuki, Reiko Saito (2005), “Nghiên cứu các chủng vi rút cúm và các vi rút gây viêm đường hô hấp cấp ở Hà Nội, 2001”. *Tạp chí Y học thực hành*, 505(3), tr.23-26.
8. Nguyễn Lê Khánh Hằng (2010), “ Nghiên cứu căn nguyên của các vụ dịch cúm người đầu những năm 2000 tại miền Bắc Việt Nam”, *Luận án Tiến sĩ Sinh học*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia, tr.66-68.

9. Lê Thị Quỳnh Mai, “*Vi rút Y học, 2020*”, NXB Y học, ISBN: 978-604-66-4323-4, tr.65-80.
10. Lê Quỳnh Mai, Nguyễn Lê Khánh Hằng, Đinh Tuấn Đức, Hoàng Vũ Mai Phương, Trần Thị Thu Hương, Trần Thị Nguyễn Hòa và cs (2005), “Nghiên cứu quy trình chẩn đoán sớm nhiễm virút cúm A/H5N1”, Tạp chí Y học Dự phòng, XV, 5 (76), tr.12–16.
11. Nguyễn Thị Lan Phương, Lê Văn Bé, Dương Hữu Thái và cộng sự. Chất lượng vắc xin cúm VACFLU-A/H5N1 dự tuyển thử nghiệm lâm sàng. Tạp chí Y học dự phòng. 2015; 9 (169): 46-51.
12. Nguyễn Thị Lan Phương, Lê Văn Hiệp (2006) Nghiên cứu sản xuất vaccine phòng chống cúm A/H5N1 cho người trên phôi gà từ chủng NIBRG-14 tại Viện vaccine và sinh phẩm y tế, Nha trang. Tạp chí Y học dự phòng 5(84): 5-10.
13. Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế. Lịch sử hình thành và phát triển. http://www.ivac.com.vn/gioi_thieu/9/lich-su-hinh-thanh-va-phat-trien/vien-vac-xin.html, received 29 Oct 2019
14. World Health Organization. Cúm gia cầm và cúm động vật tại Việt Nam. <https://www.who.int/vietnam/vi/health-topics/avian-and-other-zoonotic-influenza>, received 29 Oct 2019 E2

Tài liệu tiếng Anh

15. Alexander D. J. (2007), “An overview of the epidemiology of avian influenza”, *Vaccine*, 25(30), pp. 5637-5644.
16. Beran J, Abdel-Messih IA, Raupachova J, Hobzova L, Fragapane E. A phase III, randomized, open-label study to assess the tolerability and immunogenicity of an H5N1 influenza vaccine administered to healthy adults with a 1-, 2-, 3-, or 6-week interval between first and second doses. *Clinical Therapeutics* 2010;32(13):2186–2197

17. Bean B., Moore B. M., Sterner B., Peterson L. R., Gerding D. N., Balfour H. H. (July 1982), “Survival of influenza virus on environmental surfaces”, *J. Infect. Dis*, 146 (1): 4751.
18. Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HK, Graham IL, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;197(5):667–675.
19. Bresson J-L, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *The Lancet* 2006;367:1657–1664
20. Center for Drug Evaluation and Research: FDA Guidance for Industry Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis, April 2011 - <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm091219.pdf>, accessed 24 May 2018
21. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu). <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/faq.html>, received 25 Sep 2020.
22. Bouvier, N. M. and P. Palese (2008), “The biology of influenza viruses”. *Vaccine*, 26 Suppl 4, pp. D49-53.
23. Carolien E. van de Sandt, Joost H. C. M. Kreijtz, Guus F. Rimmelzwaan (2012), “Evasion of Influenza A Viruses from Innate and Adaptive Immune Responses”, *Viruses*, 4, pp. 1438-1476; doi:10.3390/v4091438
24. Cauldwell AV, Long JS, Moncorge O, Barclay WS. Viral determinants of influenza A virus host range, *J Gen Virol*. 2014;95:1193–1210.

25. Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S., et al. (December 2002), "Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human diseases?", *Lancet* 360 (9348):1831-1837.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Estimates of deaths associated with seasonal influenza — United States, 1976–2007", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1057-62.
27. Chris P. Verschoor, Pardeep Singh, Margaret L. Russell et al. Microneutralization Assay Titres Correlate with Protection against Seasonal Influenza H1N1 and H3N2 in Children. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0131531.
28. Clancy, S. (2008), "Genetics of the influenza virus", *Nature Education* 1(1), pp. 83.
29. Couch R.B., Kasei J.A. (1995), Influenza, Diagnostic procedures for viral, rickettsial and Chlamydial infection, 7th edition, pp. 431-446.
30. Danjuan Li, Reiko Saito, Mai T. Q. Le, Hang L. K. Nguyen, Yaushi Suzuki, Yugo Shobugawa, Duc T. Dinh, Phuong V.M. Hoang, Huong T.T. Tran, Ha K. Nghiem, Long T. Hoang, Lien P. Huynh, Hien T. Nguyen, Makoto Nishikawa, and Hiroshi Suzuki (2008), "Genetic Analysis of Influenza A/H3N2 and A/H1N1 Viruses circulating in Vietnam from 2001 to 2006". *Journal of Clinical Microbiology*, 46 (2), pp. 399-405.
31. De Jong JC, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)*. 2003; 115:63–73.
32. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci (2010), *Harrison's infectious diseases*, Mc Graw-Hill, pp. 776-784.

33. Deyde, V. M., et al (2009), “Detection of molecular markers of antiviral resistance in influenza A (H5N1) viruses using a pyrosequencing method”, *Antimicrob Agents Chemother*, 53(3), pp.1039-47.
34. Drake J. (1993), “Rates of spontaneous mutation among RNA virus”, *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (9): 4171-4175.
35. Ehrlich HJ, Muller M, Oh HML, Tambyah PA, et al. A Clinical Trial of a Whole-Virion H5N1 Vaccine Derived from Cell Culture. *N Engl J Med*. 2008;358:2573-84
36. European Medicines Agency: EMA/CHMP/VWP/457259/2014 - Guideline on Influenza Vaccines, Non-clinical and Clinical Module, March 2018-
37. Fowl Plague, Grippe Aviaire (2014), “Avian Influenza”, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/highly_pathogenic_avian_influenza-citations.pdf.
38. Gabriele Neuman, Kyoko Shinya, Yoshihiro Kawaoka (2007), “ Molecular pathogenesis of H5N1 influenza virus infection”, *Antiviral Therapy*, 12, pp. 617-626.
39. Gregory V et al. (2001), “Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs”, *Journal of General Virology*, 82, pp.1397– 1406.
40. Hale B.G., Albrecht R.A., Garcia-Sastre A (2010), “Innate immune evasion strategies of influenza viruses. *Future Microbiol*”, 5, pp. 23–41.
41. Hampson AW. Vaccines for pandemic influenza: the history of our current vaccines, their limitations and the requirements to deal with a pandemic threat. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 510-7

42. Hang L.K. Nguyen, Reiko Saito, Ha K. Nghiem, Makoto Nishikawa, Yugo Shobugawa, Doan C. Nguyen, Long T. Hoang, Lien P. Huynh, Hiroshi Suzuki (2007), "Epidemiology of Influenza in Hanoi, Vietnam, from 2001 to 2003", *Journal of Infection* , 55, pp. 58-63.
43. Hurt A.C., H. K., Wilson N.J et al (2012), "Characteristics of a Widespread Community Cluster of H275Y Oseltamivir-Resistant A(H1N1) pdm09 Influenza in Australia", *Journal of Infectious Diseases*, 206, pp.148-157.
44. Hurt, A.C., et al. (2003), "Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance in human influenza viruses from Australia", *Commun Dis Intell*, 27(4), pp.542-7.
45. Imai M, Herfst S, Sorrell EM et al. Transmission of influenza A/H5N1 virus in mammals. *Virus Res.* 2013; 178(1): 10.1016/j.viruses. 2013. 07.017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838911/>
46. Inoue, Y., Yoneda, M., and Kitahori, Y. (2007), "Dual mutations in the HA1 peptide of amantadine-resistant influenza viruses at positions 193 and 225", *Jpn.J.Infect.Dis.*, 60(2): pp. 147-148.
47. Ioanna Skountzou, Lakshmipriyadarshini Satyabhama et. al. (2014), "Influenza Virus-Specific Neutralizing IgM Antibodies Persist for a Lifetime", *Clinical and Vaccine Immunology*, 21(11), pp. 1481-1489
48. Irving, W., Ala'Aldeen, D., Boswell, T., (2006), *Influenza viruses*, in Medical Microbiology, Taylor & Francis e-Library: New York, pp.85-88.
49. Jacqueline M. Katz (2012), "Immune response to influenza virus infection", Center for Disease Control and Prevention.
50. James D. Allen, Ted M. Ross (2018), "H3N2 influenza viruses in humans: Viral mechanisms, evolution, and evaluation", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(8), pp. 1840-1847.

51. Jinhwa Jang, Se-Eun Bae (2018), “Comparative Co-Evolution Analysis Between the HA and NA Genes of Influenza A Virus”, *Virology: Research and Treatment* (9), pp. 1–7.
52. John W.McCauley, B. W. J. M. 1983. “Structure and funtion of the influenza virus genome”. *Biochem. J.*, 211:pp.281-294.
53. Juurlink DN et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: A population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166:2217–2221.
54. Khanna M, Kumar P, Choudhary K, Kumar B, Vijayan VK. 2008. Emerging influenza virus: a global threat. *J Biosci* 33: 475–482.
55. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med*. 2006;355:2186–2194
56. Kaverin NV, Matrosovich MN, Gambaryan AS, et al. (2000), “Intergenic HA-NA interactions in influenza A virus: postreassortment substitutions of charged amino acid in the hemagglutinin of different subtypes”, *Virus Res*, 66, pp.123–129.
57. Kilbournf ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1–9.
58. Kiso, M.,et al. 2010. “T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses”. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(2):pp.882-7
59. Korsman S., (2006), *Vaccines*, in *Influenza Report 2006* Kamps B.S., Editor, Flying Publisher: Cologne, pp. 127-131.
60. Korteweg C., Gu J. (2008), “Pathology, molecular biology and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans”, *The American journal ofopathology*, Review. 172(5), pp. 1155-1170.

61. Kosasih H, Roselinda , Nurhayati , Klimov A, Xiyan X, Lindstrom S, et al., et al. Surveillance of influenza in Indonesia, 2003–2007. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:312-20.; 7: 312- 20.
62. Kryazhimskiy, S., et al. (2008), “Directionality in the evolution of influenza A haemagglutinin”, *Proc Biol Sci*, 275(1650):pp.2455-64.
63. Kryazhimskiy, S., et al. (2011), “Prevalence of epistasis in the evolution of influenza A surface proteins”, *PLoS Genet*, 7(2):pp. e1001301.
64. Kuiken T., Holmes E.C., McCauley J., Rimmelzwaan G.F., Williams C.S., Grenfell B.T. Host species barriers to influenza virus infections. *Science*. 2006;312:394–397.
65. Lamb R.A., Choppin P.W. (1983), “The gene structure and replication of influenza virus”, *Annu.Rev.Biochem.*52: 467506.
66. Lamb RA, Z.S., Richardson CD. (1985), “Influenza virus M2 protein is an integral membrane protein expressed on the infected-cell surface”. *Cell Press*, 40(3): pp.627-633.
67. Leonoor Wijnanscorresponding, Bettie Voordouw. A review of the changes to the licensing of influenza vaccine in Europe. *Influenza Other Respir Virus* 2016; 10(1): 2–8
68. Ligon B. L. (2005), “Avian influenza vi rút H5N1 A review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic”, *Elsevier Semin Pediatr infectious diseases*, 16(4), pp. 326-335.
69. Lofano G, Kumar A, Finco O, Del Giudice G and Bertholet S (2015), “B cells and functional antibody responses to combat influenza”, *Front. Immunol.* 6:336. doi: 10.3389/fimmu.2015.00336.
70. Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. 2019. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol* 17: 67–81.

71. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et.al. (2012), “Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010”, *Lancet* 2012 Dec 15;380 (9859), pp. 2095-128.
72. Mardy S, Ly S, Heng S, Vong S, Huch C, Nora C, et al., et al. Influenza activity in Cambodia during 2006–2008. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 168
73. Mathews JD, Chesson JM, McCaw JM, McVernon J. Understanding influenza transmission, immunity and pandemic threats. *Influenza Other Respir Viruses* 2009; 3: 143 – 9.
74. McAuley JL, Gilbertson BP, Trifkovic S, Brown LE and McKimm-Breschkin JL (2019), “Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions” *Front. Microbiol.* 10:39. doi: 10.3389/fmicb.2019.00039.
75. MCCCauley, J. W.and B. W. Mahy. (1983), “Structure and funtion of the influenza virus genome”. *Biochem J*, 211(2), pp. 281-94.
76. Menno D.de Jong, M.D., Ph.D., Tran Tan Thanh, M.Sc., Truong Huu Khanh, M.D., Vo Minh Hien, MD., Gavin J.D.Smith, Ph.D., Nguyen Vinh Chau, M.D., Bach Cam Van, M.D., Phan Tu Qui, M.D., Do Quang Ha, M.D., PhD., Yi Guan, M.D, Ph.D., J.S. Malik Peiris, D.Phil., M.D., Tran Tinh Hien, M.D., Ph.D., and Jeremy Farrar, D.Phil., F.R.C.P.2005. “Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection”. *N Engl J Med*, 353: pp. 2667-2672.
77. Mingyang Wang, J. Q., Yue Liu, Christopher J. Vavricka, Yan Wu, Qing Li, George F. Gao. (2011), “Influenza A Virus N5 Neuraminidase Has an Extended 150-Cavity”. *Journal of Virology*, 85(16), pp. 8431-8435.
78. Monto A., Gravenstein S., Elliot M., Colopy M., Schweinle J. (2000), “Clinical signs ans symptoms predicting influenza infection”. *Arch Intern Med* 160 (21): 32433247.

79. Muhammad Akbar Shahid, Muhammad Abubakar, Sajid Hameed, Shamsul Hassan. Avian influenza virus (H5N1); effects of physico-chemical factors on its survival. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327163/>, received 25 Sep 2020.
80. Nagai H, Ikematsu H, Tenjinbaru K, Maeda A, Drame M, Roman FP. A phase II, Open-label, multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of an adjuvanted prepandemic (H5N1) influenza vaccine in healthy Japanese adults. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10:338
81. Nair H, Brooks WA, Katz M, et.al. (2011), “Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis”, *Lancet*, 2011 Dec 3;378(9807), pp. 1917-30.
82. Nelson, M. I. and E. C. Holmes. 2007. “The evolution of epidemic influenza”. *Nat Rev Genet*, 8(3): pp. 196-205.
83. Nolan T, Richmond PC, Formica NT, Hoschler K, Skeljo MV, Stoney T, et al. Safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virus influenza A (H5N1) vaccine in infants and children. *Vaccine* 2008;26(50):6383–6391
84. Nguyen, H. T., A. M. Fry, and L. V. Gubareva. 2012. “Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods”. *Antivir Ther*, 17(1 Pt B), pp. 159-73.
85. Nukiwa N., S. A., Furuse Y., Shimabukuro K., Odagiri., Khandaker I., Oshitani H. (2010), “Simplified screening method for detecting oseltamivir resistant pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus by a RT-PCR/restriction fragment length polymorphism assay”, *Journal of Virological Methods*, 170, pp. 165-168.

86. Okomo-Adhiambo, M., et al. (2010), "Neuraminidase inhibitor susceptibility testing in human influenza viruses: a laboratory surveillance perspective". *Viruses*, 2(10): pp. 2269-89.
87. Paul MC, Vergne T, Mulatti P, Tiensin T, Iglesias I (2019), Editorial: Epidemiology of Avian Influenza Viruses", *Front. Vet. Sci.* 6:150. Doi: 10.3389/fvets.2019.00150
88. Ping J., K. L., Forbes E. N., et. al. (2011), "Genomic and Protein Structural Maps of Adaptive Evolution of Human Influenza A Virus to Increased Virulence in the Mouse". *PLoS ONE*, 6(6): pp. e21740.doi:10.1371/journal.pone.0021740.
89. Potter C. W. (2011), "A history of influenza". *Journal of Applied Microbiology*, 91(4), pp. 572-579.
90. Prokudina, E. N., et al. (2008), "An antigenic epitope of influenza virus nucleoprotein (NP) associated with polymeric forms of NP". *Virol J*, 5: pp. 37.
91. Ronaghi M. (2011), "Pyrosequencing Sheds Light on DNA Sequencing". *Genome Res.*, 11, pp. 3-11.
92. SAGE Working Group on Influenza Vaccines and Immunizations. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/SAGE_WG_H5vaccine_background_paper_16Oct2013_v4.pdf?ua=1, received 25 Sep 2020.
93. Saha et.al. (2014), Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia; *Bulletin of the World Health Organization*, 92, pp.318-330.
94. Sandbulte, M. R., et al. (2011), "Discordant antigenic drift of neuraminidase and hemagglutinin in H1N1 and H3N2 influenza viruses". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(51), pp. 20748-53.

95. Shih C., A., Hsiao T., Ho M., LiW. (2007), "Simultaneous amino acid substitutions at antigenic sites drive influenza A hemagglutinin evolution". *PNAS*, 105(15): pp. 6283-6288.
96. Smith, D. J., et al. (2004), "Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus". *Science*, 305(5682), pp. 371-6.
97. Subbarao EK, L. W., Murphy BR. (1993), "A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range". *J Virol.*, 67(4), pp. 1761-1764.
98. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2006 Mar 30; 354(13):1343-51.
99. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2013. 2013.
100. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012, *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 461-76 pmid: WHO. *Vaccines* (2013).
101. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*. 2005; 352:333–340. vaccines.http://www.who.int/influenza_vaccines_plan/en/. Accessed 17/1/2015.
102. Van der Velden MV, Geisberger A, Dvorak T, Portsmouth D, Fritz R, Crowe BA, Herr W, Distler E, Wagner EM, Zeitlinger M, Sauermann R, Stephan C, Ehrlich HJ, Barrett PN, Aichinger G. Safety and immunogenicity of a vero cell culture-derived whole-virus H5N1 influenza vaccine in chronically ill and immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Jun; 21(6):867-76.

103. Van Kerkhove MD, Mumford E, Mounts AW, et al. Highly pathogenic avian influenza (H5N1): Pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review. *PloSOne*. 2011; 6: e14582.
104. Wang H, Feng Z, Shu Y, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet*, 2008; 371:1427–1434.
105. WHO/GIPSN: The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network (2005), “Evolution of H5N1 Avian Influenza Virus in Asia”, *Emerging infectious diseases*, 11(10), pp.1515-1521.
106. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2020. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2020_10_07_tableH5N1.pdf?ua=1, received 25 Sep 2020.

PHỤ LỤC

Phụ lục 01

CÁC PHIẾU VÀ BIỂU MẪU SỬ DỤNG

**GIẤY XÁC NHẬN SỐ LIỆU VÀ ĐỒNG Ý CHO
NGHIÊN CỨU SINH SỬ DỤNG SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU
ĐỂ LÀM LUẬN ÁN TIẾN SĨ**



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Nhóm nghiên cứu gồm các cơ quan/tổ chức sau:

1. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (VSDT TƯ) – Tổ chức nhận thử;
2. Viện Vắc xin và sinh phẩm Y tế (IVAC) – Nhà tài trợ, cơ quan có vắc xin cần thử nghiệm;
3. Văn phòng tổ chức PATH tại Việt Nam – Đơn vị hỗ trợ kỹ thuật và tài chính.

Xác nhận Ths. Bs. Vũ Thị Châu – Nghiên cứu sinh khóa 5, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, chuyên ngành Y tế Công cộng,

Đã tham gia đề tài nghiên cứu “Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả được để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam”

Nhóm nghiên cứu đề tài đồng ý cho Ths. Bs. Vũ Thị Châu sử dụng số liệu nghiên cứu giai đoạn 3 của đề tài phục vụ cho luận án Tiến sĩ.

Ths. Bs. Vũ Thị Châu có trách nhiệm tuân thủ theo quy định của Bộ Y tế và các tổ chức liên quan trong nghiên cứu này (IVAC, Viện VSDT TƯ và PATH) về việc công bố kết quả nghiên cứu như sau:

1. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** Ban Đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bộ Y tế và Bộ Y tế nghiệm thu kết quả bằng văn bản.
2. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** IVAC, Viện VSDT TƯ và PATH công bố kết quả trên báo khoa học quốc tế.

Hà Nội, ngày 06 tháng 03 năm 2017

Đại diện nhóm nghiên cứu

Văn phòng tổ chức PATH tại Việt Nam



TS. Vũ Minh Hương

Giám đốc Kỹ thuật khu vực Mê kong

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Nhóm nghiên cứu gồm các cơ quan/tổ chức sau:

1. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương – Tổ chức nhận thử
2. Viện Vắc xin và sinh phẩm Y tế (IVAC) – Nhà tài trợ, cơ quan có vắc xin cần thử nghiệm
3. Văn phòng tổ chức PATH tại Việt Nam – Đơn vị hỗ trợ kỹ thuật và tài chính

Xác nhận Ths. Bs. Vũ Thị Châu – Nghiên cứu sinh khóa 5, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, chuyên ngành Y tế Công cộng

Đã tham gia đề tài nghiên cứu “Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả được để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam”

Nhóm nghiên cứu đề tài đồng ý cho Ths. Bs. Vũ Thị Châu sử dụng số liệu nghiên cứu giai đoạn 3 của đề tài phục vụ cho luận án Tiến sĩ.

Ths. Bs. Vũ Thị Châu có trách nhiệm tuân thủ theo quy định của Bộ Y tế và các tổ chức liên quan trong nghiên cứu này (IVAC, Viện VSDT TƯ và PATH) về việc công bố kết quả nghiên cứu như sau:

1. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** Ban Đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bộ Y tế và Bộ Y tế nghiệm thu kết quả bằng văn bản.
2. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** IVAC, Viện VSDT và PATH công bố kết quả trên báo khoa học quốc tế.

Nha Trang, ngày 06 tháng 3 năm 2017

Nhóm nghiên cứu

Viện Vắc xin và sinh phẩm Y tế (IVAC)


VIỆN TRƯỞNG
Lê Văn Bé

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Nhóm nghiên cứu gồm các cơ quan/tổ chức sau:

1. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương – Tổ chức nhận thử
2. Viện Vắc xin và sinh phẩm Y tế (IVAC) – Nhà tài trợ, cơ quan có vắc xin cần thử nghiệm
3. Văn phòng tổ chức PATH tại Việt Nam – Đơn vị hỗ trợ kỹ thuật và tài chính

Xác nhận Ths. Bs. Vũ Thị Châu – Nghiên cứu sinh khóa 5, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, chuyên ngành Y tế Công cộng

Đã tham gia đề tài nghiên cứu “Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả được để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam”

Nhóm nghiên cứu đề tài đồng ý cho Ths. Bs. Vũ Thị Châu sử dụng số liệu nghiên cứu giai đoạn 3 của đề tài phục vụ cho luận án Tiến sĩ.

Ths. Bs. Vũ Thị Châu có trách nhiệm tuân thủ theo quy định của Bộ Y tế và các tổ chức liên quan trong nghiên cứu này (IVAC, Viện VSDT TƯ và PATH) về việc công bố kết quả nghiên cứu như sau:

1. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** Ban Đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bộ Y tế và Bộ Y tế nghiệm thu kết quả bằng văn bản.
2. Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng chỉ được phép công bố **sau khi** IVAC, Viện VSDT và PATH công bố kết quả trên báo khoa học quốc tế.

Hà Nội, ngày 06 tháng 3 năm 2017

Nhóm nghiên cứu
Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương



PHÓ VIỆN TRƯỞNG
Trần Như Dương

GIẤY XÁC NHẬN SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Kính gửi:

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Hải Phòng;
- Phòng Đào tạo sau Đại học Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương xác nhận:

Ths. Bs. Vũ Thị Châu – Nghiên cứu sinh khóa 5, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã tham gia đề tài nghiên cứu “Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam”.

Nghiên cứu được tổ chức Sức khỏe gia đình quốc tế 360 (FHI 360) giám sát, kiểm tra về Thực hành lâm sàng tốt, tính chính xác và trung thực của số liệu, chất lượng số liệu đã được nhập trên hệ thống quản lý số liệu xây dựng riêng cho nghiên cứu.

Số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng đã được Ban đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Quốc gia nghiệm thu (Biên bản số 40/BB-HĐDD ngày 29/08/2018).

Kết quả nghiên cứu đã được Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế chứng nhận theo Giấy chứng nhận Kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng số 21/CN-K2ĐT ngày 07/09/2018.

Do đó, số liệu và kết quả thử nghiệm lâm sàng mà nghiên cứu sinh sử dụng trong luận án tiến sĩ là trung thực, khách quan.

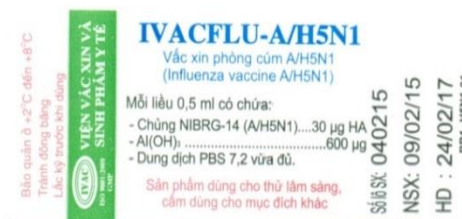
Hà Nội, ngày 09 tháng 10 năm 2019


PHÓ VIỆN TRƯỞNG
Trần Như Dương

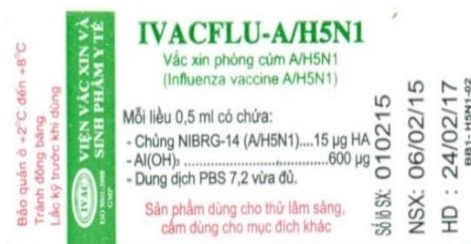
NHÃN SẢN PHẨM NGHIÊN CỨU NHÃN SẢN PHẨM

✓ **Nhãn sản phẩm của giai đoạn 2:**

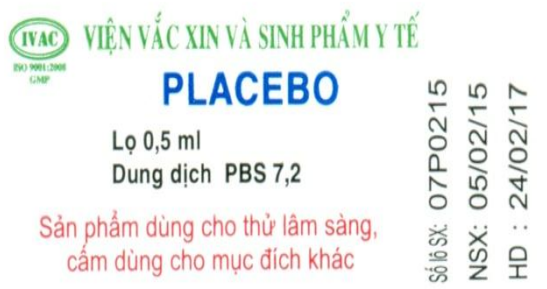
- Nhãn của liều vắc xin IVACFLU-A/H5N1 chứa 30 mcg HA (0,5 ml)



- Nhãn của liều vắc xin IVACFLU-A/H5N1 chứa 15 mcg HA (0,5 ml)

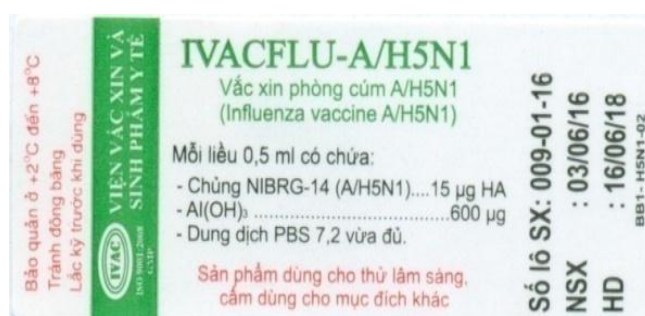


- Nhãn của giả dược



✓ **Nhãn sản phẩm của giai đoạn 3:**

Nhãn vắc xin IVACFLU-A/H5N1 hàm lượng 15 µg HA/ liều 0,5 ml



Tờ thông tin kèm theo trong hộp sản phẩm sẽ mô tả vắc xin như sau:

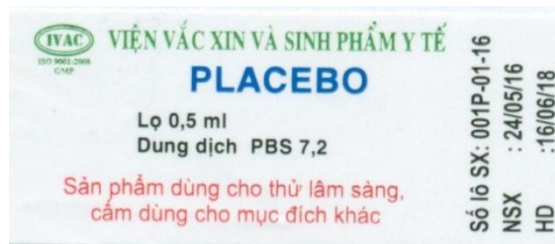
Tên sản phẩm:	Vắc xin cúm A/H5N1
Tên thương mại:	IVACFLU-A/H5N1
Thành phần hoạt tính:	Hạt vi rút chứa hemagglutinin (HA)
Thành phần công thức:	15 mcg HA trong 0,5 ml PBS pH 7,2 hoặc 30 mcg HA trong 0,5 ml PBS pH 7,2 0,6 mg Hydroxide nhôm trong 0,5 ml
Dạng sản phẩm:	Toàn hạt vi rút tinh chế, bất hoạt, có bổ sung tá chất (Hydroxide nhôm).
Dạng bào chế:	Dung dịch tiêm
Đường dùng:	Tiêm bắp (IM)
Liều dùng:	Liều 0,5 ml, 2 mũi tiêm cách nhau 21 ngày
Đóng gói:	10 lọ liều đơn/hộp*
Bảo quản ở nhiệt độ:	Từ + 2 ⁰ C đến + 8 ⁰ C, tránh để vắc xin đông băng

2.6.2. Giả dược

Giả dược (PBS) do IVAC sản xuất. PBS với độ pH 7,2, cũng được đóng liều đơn 0,5ml/lọ.

NaCl	4,500 mg
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0,685 mg
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	0,186 mg
Nước cất pha tiêm vừa đủ	0,5 ml

Nhãn giả được (placebo) liều tiêm 0,5 ml



Không sử dụng sản phẩm thử nghiệm nếu hộp đóng gói hoặc nhãn có vẻ bị hư hại, lọ vắc xin bị hư hại hoặc nhãn không đọc được hoặc tính chất vật lý của của SPNC bị thay đổi (màu sắc và độ trong).

Các nhãn này sẽ được dán đè bởi một nhãn khác có chứa mã ngẫu nhiên được làm mờ, tương tự như nhãn dưới đây.



GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN



VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ, BỘ Y TẾ, VIỆT NAM
NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINE AND BIOLOGICALS, MCH, VIETNAM

Đai Kim, Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam
Tel: (84) 2080 48 1 88 83340238 Fax: (84) 208 24 8 9 Fax: (84) 208 24 8 9 Website: http://nicvb.org.vn

FAX

SỐ: 80

Ngày: 22/5/2012

GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN, SINH PHẨM

SỐ: 00515/VXVR-ĐK

(Giấy này chỉ có giá trị để đăng ký)

Tên thương mại: IVACFLU-A/H5N1 Tên chung: Vắc xin phòng cúm A/H5N1	Mã số NICVB: 01215/QM-ĐK
Lô số (trên lọ): 010215	Lô số (trên vỏ hộp): 010215
Ngày sản xuất: 06/02/2012	Hạn dùng: 24/02/2012
Loại đóng gói: 0,5ml/liều/lọ	
Nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)	Đơn vị gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)

Vắc xin phòng Cúm A/H5N1(IVACFLU-A/H5N1) lot số 010215 được in trên nhãn do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) sản xuất đạt yêu cầu về các quan trọng tính chất vật lý, pH, hàm lượng nhôm, hàm lượng Protein, an toàn chung, hàm lượng HA, hàm lượng nội độc tố, nhân dạng HA, vô trùng và soát xét hồ sơ theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 19 tháng 05 năm 2012

PHÓ VIỆN TRƯỞNG
PHỤ TRÁCH

(Chữ ký và dấu)

Đoàn Hữu Thiện

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận xuất xứ" số: 00515/VXVR-DK cấp ngày 19/05/

Tên vắc xin/ sinh phẩm: IVACFLU-A/H5N1

Lô: 010213

Hạn dùng: 24/02/2017

Mã số NICVB: 01215/QM-ĐK

Tên nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp
1	Vô trùng	Không có nấm và vi khuẩn mọc sau 14 ngày theo dõi.	SOP: MT01-01
2	Tính chất vật lý	Phân nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phân cận màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ thành huyền dịch đồng nhất, không vật thể lạ	SOP: HL 01-14
3	Thể tích đóng ống (ml/lọ)	$\geq$ Thể tích nghi trên nhãn	SOP: HL 01-14
4	pH	6.5 -7.5	SOP: HL01-09
5	Hàm lượng Protein (μ g/liều)	≤ 300 μ g/liều	SOP: HL 01-10
6	Hàm lượng Nhôm (mg/liều)	$\leq 1,25$ mg/liều	SOP: HL 01-11
7	An toàn chung	Toàn bộ chuột khoẻ mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KĐQG21
8	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP: VR07-03
9	Nhận dạng HA	Dương tính	SOP: VR07-03
10	Hàm lượng Endotoxin (EU/liều)	≤ 100 EU/liều	SOP: VR01-45

Hà Nội, ngày 19 tháng 05 năm 2017

PHÓ VIỆN TRƯỞNG

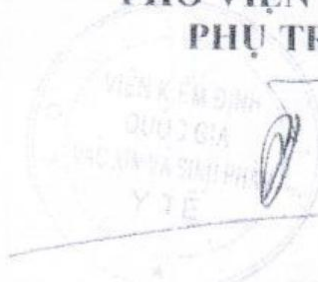
PHỤ TRÁCH

Tên thương mại: IVACFLU-A/H5N1	Mã số NICVB: 01515/QM-ĐK
Tên chung: Vắc xin phòng cúm A/H5N1	
Lot số (trên lọ): 040215	Lô số (trên vỏ hộp): 040215
Ngày sản xuất: 09/02/2015	Hạn dùng: 24/02/2017
Liều lượng đóng gói: 0,5ml/liều/lọ	
Nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)	Đơn vị gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)

Vắc xin phòng Cúm A/H5N1(IVACFLU-A/H5N1) lot số 040215 được sản xuất do Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) sản xuất đạt yêu cầu về cảm quan, chất vật lý, pH, hàm lượng nhôm, hàm lượng Protein, an toàn chung, hàm lượng A, hàm lượng nội độc tố, nhận dạng HA, vô trùng và soát xét hồ sơ theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 21 tháng 05 năm 2015

**PHÓ VIỆN TRƯỞNG
PHỤ TRÁCH**



Đoàn Hữu Thiên

Gửi:

- QA
- A. Thái
- Lan. Nhung
- M. Hằng (liều HS.TNLS)

11/2

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

Tên vắc xin/ sinh phẩm: **IVACFLU-A/H5N1** (Kèm theo “Giấy chứng nhận xuất xưởng” số: 00915/VXVR-ĐK cấp ngày 21/05/2015)

Lô: 040215 Hạn dùng: 24/02/2017

Mã số NICVB: 01515/QM-ĐK

Tên nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp
1	Vô trùng	Không có nấm và vi khuẩn mọc sau 14 ngày theo dõi.	SOP: MT01-01
2	Tính chất vật lý	Phân nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phần cặn màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ thành huyền dịch đồng nhất, không vật thể lạ	SOP: HL 01-14
3	Thể tích đóng ống (ml/lọ)	$\geq$ Thể tích ghi trên nhãn	SOP: HL 01-14
4	pH	6,5 - 7,5	SOP: HL 01-09
5	Hàm lượng Protein ($\mu\text{g}/\text{liều}$)	$\leq 300 \mu\text{g}/\text{liều}$	SOP: HL 01-10
6	Hàm lượng Nhôm ($\text{mg}/\text{liều}$)	$\leq 1,25 \text{ mg}/\text{liều}$	SOP: HL 01-11
7	An toàn chung	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KĐQG21
8	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP: VR07-03
9	Nhận dạng HA	Dương tính	SOP: VR07-03
10	Hàm lượng Endotoxin (EU/liều)	$\leq 100 \text{ EU}/\text{liều}$	SOP: VR01-45

Hà Nội, ngày 21 tháng 05 năm 201

PHÓ VIỆN TRƯỞNG

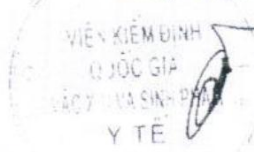
PHỤ TRÁCH

Tên thương mại: PLACEBO Tên chung: Dung dịch PBS 7,2	Mã số NICVB: 01815/QM-ĐK
Lô số (trên lọ): 07P0215	Lô số (trên vỏ hộp): 07P0215
Ngày sản xuất: 05/02/2015	Hạn dùng: 24/02/2017
Dạng đóng gói: 0,5ml/lọ	
Nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)	Đơn vị gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC)

Dung dịch PBS 7,2 (PLACEBO) loạt số 07P0215 được in trên nhãn do Viện
xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) sản xuất đạt yêu cầu về cảm quan, tính chất vật lý
hàm lượng NaCl, an toàn chung, hàm lượng nội độc tố, vô trùng và soát xét hồ sơ
tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 19 tháng 05 năm

**PHÓ VIỆN TRƯỞNG
PHỤ TRÁCH**



Đoàn Hữu Thiện

- QA : chụp
- A.M. Hằng (chụp)
- A. Thái
- Lan Nhung } scan
- Be

ML

mẫu số: KĐQG-18-F2

Lần sửa: 00

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận xuất xưởng" số: 00715/VXVR-ĐK cấp ngày 19/05/2017)
Tên sản phẩm: PLACEBO

Mã số: 07P0215

Hạn dùng: 24/02/2017

Mã số NICVB: 01815/QM-ĐK

Nhà sản xuất: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

Ơ sở gửi mẫu: Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế

Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp
Vô trùng	Không có nấm và vi khuẩn mọc sau 14 ngày theo dõi.	SOP: MT01-01
Tính chất vật lý	Dung dịch trong không màu, không lẫn tiểu phân lạ	SOP: HL 01-14
Thể tích đóng ống (ml/lọ)	$\geq 0,5\text{ml/lọ}$	SOP: HL 01-14
pH	6,5 - 7,5	SOP: HL 01-09
Hàm lượng NaCl (%)	$\leq 1\%$	SOP: HL 01-07
An toàn chung	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KĐQG21
Hàm lượng Endotoxin (EU/liều)	$\leq 1,25\text{ EU/liều}$	SOP: VR01-45

Hà Nội, ngày 19 tháng 05 năm 2017

PHÓ VIỆN TRƯỞNG

PHỤ TRÁCH





NICVB

VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ, BỘ Y TẾ, VIỆT NAM
NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINE AND BIOLOGICALS, MOH, VIETNAM

Dai Kim, Hoang Mai, Ha Noi, Viet Nam
Tel: (84.4) 38553148 - (84.4) 35595236 * Fax: (84.4) 38554816 * Email: contact@nicvb.org.vn * Website: http://nicvb.org.vn

VIỆN VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

ĐẾN

Số:

Nghị:

Chuyển:

GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN, SINH PHẨM

SỐ: 00816/VXVR-ĐK

(Giấy này chỉ có giá trị để đăng ký)

Tên thương mại: IVACFLU-A/H5N1

Mã số NICVB: 01116/QM-ĐK

Tên chung: Vắc xin phòng cúm A/H5N1

Lô số (trên lọ): 007-01-16

Lô số (trên vỏ hộp): 007-01-16

Ngày sản xuất: 01/06/2016

Hạn dùng: 16/06/2018

Dạng đóng gói: 0,5 ml/liều/lọ

Nhà sản xuất: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế

Đơn vị gửi mẫu: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế

Kết luận: Đạt yêu cầu về thử nghiệm an toàn chung, hàm lượng kháng nguyên HA, hàm lượng nội độc tố, nhận dạng HA, cảm quan, pH, hàm lượng nhôm, hàm lượng protein, vô khuẩn theo Dược điển Việt Nam IV, TCVN I-1:2009 và tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-TRS N°927, 2005) và tiêu chuẩn đã đăng ký của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG



Đoàn Hữu Thiển

Viện Kiểm định Quốc gia Vaccine và Sinh phẩm Y tế (NICVB)

Biểu mẫu số: KDOG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 1/2

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận chất lượng" số: 00816/VXVR-DK cấp ngày 29/09/2016)

Tên vaccine/ sinh phẩm: **IVACFLU-A/H5N1**

Lô: 007-01-16

Hạn dùng: 16/06/2018

Mã số NICVB: 01116/QM-DK

Tên nhà sản xuất: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp	Kết quả NICVB	
				Kết quả	Đánh giá
1	An toàn chung	Toàn bộ chuột khoẻ mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KDOG-21	Toàn bộ chuột khoẻ mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	Đạt
2	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP:VR07-03	17,6 µg HA/liều/chúng	Đạt
3	Hàm lượng nội độc tố	≤ 100 EU/liều	SOP:VR01-45	0,15 EU/liều	Đạt
4	Nhận dạng HA	Ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu	SOP:VR07-03	Dương tính	Đạt
5	Cảm quan	Phần nước ở trên là dịch trắng mờ, phần cặn màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ tạo thành huyền dịch đồng nhất, không lẫn chất lạ khó hoà tan	SOP:HL01-14	Huyền dịch đồng nhất màu trắng đục. Khi lắng chia thành 2 lớp: phần nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phần lắng cặn màu trắng sữa, không có vật thể lạ	Đạt
6	Thể tích	$\geq 0,5$ ml	SOP:HL01-14	Lọ 1: 0,5511 ml Lọ 2: 0,5165 ml Lọ 3: 0,5547 ml Lọ 4: 0,5356 ml Lọ 5: 0,5469 ml	Đạt
7	pH	6,5-7,5	SOP:HL01-09	7,16	Đạt
8	Hàm lượng nhôm	$\leq 1,25$ mg/liều	SOP:HL01-11	0,295 mg/liều	Đạt
9	Hàm lượng Protein	≤ 300 µg/liều	SOP:HL01-10	55,23 µg/liều	Đạt

Biểu mẫu số: KDOG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 2/2

10	Vô khuẩn	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày theo dõi	SOP: MT01-01	Không có vi khuẩn và nấm mọc sau 14 ngày theo dõi	Đạt
----	----------	---	--------------	---	-----

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG

CHỨC VỤ

Y TẾ

Đoàn Hữu Thiện



VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ, BỘ Y TẾ, VIỆT NAM
NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINE AND BIOLOGICALS, MOH, VIETNAM

Đại Kim, Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam

Tel: (84.4) 38553148 - (84.4) 35595236 * Fax: (84.4) 38554816 * Email: contact@nicvb.org.vn * Website: <http://nicvb.org.vn>

VIỆN VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ
ĐẾN Số: 719
Ngày: 10/10/2016
Chuyển: EA

GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN, SINH PHẨM

SỐ: 00916/VXVR-ĐK

(Giấy này chỉ có giá trị để đăng ký)

Tên thương mại: IVACFLU-A/H5N1	Mã số NICVB: 01216/QM-ĐK
Tên chung: Vắc xin phòng cúm A/H5N1	
Lô số (trên lọ): 008-01-16	Lô số (trên vỏ hộp): 008-01-16
Ngày sản xuất: 02/06/2016	Hạn dùng: 16/06/2018
Dạng đóng gói: 0,5 ml/liều/lọ	
Nhà sản xuất: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế	Đơn vị gửi mẫu: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế

Kết luận: Đạt yêu cầu về thử nghiệm an toàn chung, hàm lượng kháng nguyên HA, hàm lượng nội độc tố, nhận dạng HA, cảm quan, pH, hàm lượng nhôm, hàm lượng protein, vô khuẩn theo Dược điển Việt Nam IV, TCVN I-1:2009 và tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-TRS N°927, 2005) và tiêu chuẩn đã đăng ký của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG



Đoan Hữu Thiển

Viện Kiểm định Quốc gia Vaccine và Sinh phẩm Y tế (NICVB)

Biểu mẫu số: KDQG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 1/2

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận chất lượng" số: 00916/VXVR-ĐK cấp ngày 29/09/2016)

Tên vaccine/ sinh phẩm: **IVACFLU-A/H5N1**

Lô: 008-01-16

Hạn dùng: 16/06/2018

Mã số NICVB: 01216/QM-ĐK

Tên nhà sản xuất: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp	Kết quả NICVB	
				Kết quả	Đánh giá
1	An toàn chung	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KDQG-21	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	Đạt
2	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP: VR.07-03	17,15 μg HA/tiêu	Đạt
3	Hàm lượng nội độc tố	≤ 100 EU/tiêu	SOP: VR.01-45	0,15 EU/tiêu	Đạt
4	Nhận dạng HA	Ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu	SOP: VR.07-03	Dương tính	Đạt
5	Cảm quan	Phân nước ở trên là dịch trắng mờ, phân cận màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ tạo thành huyền dịch đồng nhất, không lẫn chất lạ khó hoà tan	SOP: HL.01-14	Huyền dịch đồng nhất, màu trắng đục. Khi lắc chia thành 2 lớp: phần nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phần lắng cận màu trắng sữa, không có vật thể lạ	Đạt
6	Thể tích	$\geq 0,5$ ml	SOP: HL.01-14	Lọ 1: 0,5387 ml Lọ 2: 0,5265 ml Lọ 3: 0,5594 ml Lọ 4: 0,5531 ml Lọ 5: 0,5448 ml	Đạt
7	pH	6,5-7,5	SOP: HL.01-09	7,15	Đạt
8	Hàm lượng nhôm	$\leq 1,25$ mg/tiêu	SOP: HL.01-11	0,194 mg/tiêu	Đạt
9	Hàm lượng Protein	≤ 300 μg /tiêu	SOP: HL.01-10	49,63 μg /tiêu	Đạt

Biểu mẫu số: KDQG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 2/2

10	Vô khuẩn	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày theo dõi	SOP: MT.01-01	Không có vi khuẩn và nấm mốc sau 14 ngày theo dõi	Đạt
----	----------	---	---------------	---	-----

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG



Đoàn Hữu Thiện

Viện Kiểm định Quốc gia Vaccine và Sinh phẩm Y tế (NICVB)

Biểu mẫu số: KDQG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 1/2

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận chất lượng" số: 00916/VXVR-ĐK cấp ngày 29/09/2016)

Tên vaccine/ sinh phẩm: **IVACFLU-A/H5N1**

Lô: 008-01-16

Hạn dùng: 16/06/2018

Mã số NICVB: 01216/QM-ĐK

Tên nhà sản xuất: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp	Kết quả NICVB	
				Kết quả	Đánh giá
1	An toàn chung	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KDQG-21	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	Đạt
2	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP: VR.07-03	17,15 μg HA/liều	Đạt
3	Hàm lượng nội độc tố	≤ 100 EU/liều	SOP: VR.01-45	0,15 EU/liều	Đạt
4	Nhận dạng HA	Ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu	SOP: VR.07-03	Dương tính	Đạt
5	Cảm quan	Phân nước ở trên là dịch trắng mờ, phân cận màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ tạo thành huyền dịch đồng nhất, không lẫn chất lạ khó hoà tan	SOP: HL.01-14	Huyền dịch đồng nhất, màu trắng đục. Khi lắc chia thành 2 lớp: phần nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phần lắng cận màu trắng sữa, không có vật thể lạ	Đạt
6	Thể tích	$\geq 0,5$ ml	SOP: HL.01-14	Lọ 1: 0,5387 ml Lọ 2: 0,5265 ml Lọ 3: 0,5594 ml Lọ 4: 0,5531 ml Lọ 5: 0,5448 ml	Đạt
7	pH	6,5-7,5	SOP: HL.01-09	7,15	Đạt
8	Hàm lượng nhôm	$\leq 1,25$ mg/liều	SOP: HL.01-11	0,194 mg/liều	Đạt
9	Hàm lượng Protein	≤ 300 μg /liều	SOP: HL.01-10	49,63 μg /liều	Đạt

Biểu mẫu số: KDQG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 2/2

10	Vô khuẩn	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày theo dõi	SOP: MT.01-01	Không có vi khuẩn và nấm mốc sau 14 ngày theo dõi	Đạt
----	----------	---	---------------	---	-----

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG



Đoàn Hữu Thiện



VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ, BỘ Y TẾ, VIỆT NAM
NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINE AND BIOLOGICALS, MOH, VIETNAM

Đại Kim, Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam

Tel: (84.4) 38553148 - (84.4) 35595236 * Fax: (84.4) 38554816 * Email: contact@nicvb.org.vn * Website: http://nicvb.org.vn

VIỆN VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

ĐẾN

Số: 720
Ngày: 10/10/2016

Chuyến: 8A

GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN, SINH PHẨM

SỐ: 01016/VXVR-ĐK

(Giấy này chỉ có giá trị để đăng ký)

Tên thương mại: IVACFLU-A/H5N1	Mã số NICVB: 01316/QM-ĐK
Tên chung: Vắc xin phòng cúm A/H5N1	
Lô số (trên lọ): 009-01-16	Lô số (trên vỏ hộp): 009-01-16
Ngày sản xuất: 03/06/2016	Hạn dùng: 16/06/2018
Dạng đóng gói: 0,5 ml/liều/lọ	
Nhà sản xuất: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế	Đơn vị gửi mẫu: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế

Kết luận: Đạt yêu cầu về thử nghiệm an toàn chung, hàm lượng kháng nguyên HA, hàm lượng nội độc tố, nhận dạng HA, cảm quan, pH, hàm lượng nhôm, hàm lượng protein, vô khuẩn theo Dược điển Việt Nam IV, TCVN I-1:2009 và tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-TRS N°927, 2005) và tiêu chuẩn đã đăng ký của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG



Đoàn Hữu Thiển

Viện Kiểm định Quốc gia Vaccine và Sinh phẩm Y tế (NICVB)

Biểu mẫu số: KDOG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 1/2

PHIẾU KẾT QUẢ PHÂN TÍCH

(Kèm theo "Giấy chứng nhận chất lượng" số: 01016/VXVR-ĐK cấp ngày 29/09/2016)

Tên vaccine/ sinh phẩm: **IVACFLU-A/H5N1**

Lô: 009-01-16

Hạn dùng: 16/06/2018

Mã số NICVB: 01316/QM-ĐK

Tên nhà sản xuất: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

Tên cơ sở gửi mẫu: Viện vaccine và sinh phẩm Y tế

STT	Tên thử nghiệm	Tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất	Phương pháp	Kết quả NICVB	
				Kết quả	Đánh giá
1	An toàn chung	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	SOP: KDOG-21	Toàn bộ chuột khỏe mạnh, tăng cân sau 7 ngày theo dõi	Đạt
2	Hàm lượng kháng nguyên HA	$\geq 80\%$ giá trị công hiệu ghi trên nhãn	SOP:VR07-03	18,27 μg HA/liều	Đạt
3	Hàm lượng nội độc tố	≤ 100 EU/liều	SOP:VR01-45	0,15 EU/liều	Đạt
4	Nhận dạng HA	Ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu	SOP:VR07-03	Dương tính	Đạt
5	Cảm quan	Phần nước ở trên là dịch trắng mờ, phần cặn màu trắng sữa. Sau khi lắc nhẹ tạo thành huyền dịch đồng nhất, không lẫn chất lạ khó hoà tan	SOP:HL01-14	Huyền dịch đồng nhất, màu trắng đục. Khi lắc chia thành 2 lớp: phần nước ở trên là dung dịch trắng mờ, phần lắng cặn màu trắng sữa, không có vật thể lạ	Đạt
6	Thể tích	$\geq 0,5$ ml	SOP:HL01-14	Lọ 1: 0,5583 ml Lọ 2: 0,5336 ml Lọ 3: 0,5392 ml Lọ 4: 0,5521 ml Lọ 5: 0,5546 ml	Đạt
7	pH	6,5-7,5	SOP:HL01-09	7,17	Đạt
8	Hàm lượng nhôm	$\leq 1,25$ mg/liều	SOP:HL01-11	0,278 mg/liều	Đạt
9	Hàm lượng Protein	≤ 300 μg /liều	SOP:HL01-10	56,34 μg /liều	Đạt

Biểu mẫu số: KDOG-18-F2

Lần sửa: 01

Trang 2/2

10	Vô khuẩn	Không có sự phát triển của vi khuẩn và nấm sau 14 ngày theo dõi	SOP: MT01-01	Không có vi khuẩn và nấm mọc sau 14 ngày theo dõi	Đạt
----	----------	---	--------------	---	-----

Hà Nội, ngày 29 tháng 09 năm 2016

VIỆN TRƯỞNG

VIỆN KIỂM ĐỊNH

QUỐC GIA

VACCINE VÀ SINH PHẨM

Y TẾ

Đoàn Hữu Thiện



NICVB

VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ, BỘ Y TẾ, VIỆT NAM
NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINE AND BIOLOGICALS, MOH, VIETNAM

Dai Kim, Hoang Mai, Ha Noi, Viet Nam

Tel: (84.4) 38553148 - (84.4) 35595236 * Fax: (84.4) 38554816 * Email: contact@nicvb.org.vn * Website: http://nicvb.org.vn

VIỆN VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

DẪN

Số: 717
Ngày: 10/10/2016
Họ và tên: [Signature]

GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN, SINH PHẨM

SỐ: 01416/VXVR-ĐK

(Giấy này chỉ có giá trị để đăng ký)

Tên thương mại: PLACEBO	Mã số NICVB: 01016/QM-ĐK
Tên chung: Dung dịch PBS 7,2	
Lô số (trên lọ): 001P-01-16	Lô số (trên vỏ hộp): 001P-01-16
Ngày sản xuất: 24/05/2016	Hạn dùng: 16/06/2018
Dạng đóng gói: 0,5 ml/lọ	
Nhà sản xuất: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế	Đơn vị gửi mẫu: Viện vắc xin và sinh phẩm Y tế

Kết luận: Đạt yêu cầu về thử nghiệm cảm quan, pH, hàm lượng NaCl, nội độc tố vi khuẩn, an toàn chung, vô khuẩn, theo Dược điển Việt Nam IV, TCVN I-1:2009 và tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Hà Nội, ngày 05 tháng 10 năm 2016



Đoàn Hữu Thiễn

Phụ lục 05

**GIẤY CHỨNG NHẬN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG**

BỘ Y TẾ
CỤC KHOA HỌC CÔNG NGHỆ
VÀ ĐÀO TẠO

Số: 21 /CN-K2ĐT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 07 tháng 09 năm 2018

GIẤY CHỨNG NHẬN
kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Căn cứ Quyết định số 1388/QĐ-BYT ngày 22/02/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo thuộc Bộ Y tế;

Căn cứ Quyết định số 5514/QĐ-BYT ngày 25/12/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng;

Căn cứ biên bản số 40/BB-HĐĐĐ ngày 29/08/2018 của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia đánh giá nghiệm thu kết quả nghiên cứu;

Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo chứng nhận việc hoàn thành và nghiệm thu đối với nghiên cứu:

1. Mã số nghiên cứu: VX.2015.05

2. Tên nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 và 3 mù kép, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược để đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) do IVAC sản xuất trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Việt Nam.

3. Nghiên cứu viên chính: PGS.TS. Trần Như Dương, TS. Vũ Đình Thiêm.

4. Giai đoạn nghiên cứu: Giai đoạn 2/3.

5. Tổ chức nhận thử: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

6. Nhà tài trợ: Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế (IVAC)

7. Địa điểm triển khai:

- Giai đoạn 2: 03 xã (Ninh Đa, Ninh Bình, Ninh Quang), thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa.

- Giai đoạn 3:

+ 03 xã (Ninh Đa, Ninh Bình, Ninh Quang), thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa.

+ 03 xã (Cấp Tiến, Kiến Thiết, Hùng Thắng), huyện Tiên Lãng, thành phố Hải Phòng.

8. Đối tượng nghiên cứu: Nam và nữ khỏe mạnh từ 18- 60 tuổi, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không có bất kỳ tiêu chuẩn loại trừ nào theo đề

cương nghiên cứu.

9. Số lượng đối tượng: 930 đối tượng (giai đoạn 2: 300 đối tượng; giai đoạn 3: 630 đối tượng).

10. Thời gian nghiên cứu: Từ ngày 28 tháng 3 năm 2016 đến ngày 09 tháng 7 năm 2018.

11. Tên sản phẩm: Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 đơn giá, toàn hạt vi rút bất hoạt.

12. Liều, phác đồ sử dụng sản phẩm trong nghiên cứu:

Giai đoạn 2: Mỗi mũi tiêm 0,5mL chứa hoặc là vắc xin liều 15mcg HA hoặc là vắc xin liều 30mcgHA, hoặc giả dược, tiêm bắp, cách nhau 21 ngày.

Giai đoạn 3 : Mỗi mũi tiêm 0,5mL chứa hoặc là vắc xin liều 15mcg HA, hoặc giả dược tiêm bắp, cách nhau 21 ngày.

13. Ngày họp nghiệm thu: 24/08/2018

14. Kết luận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia về nghiệm thu kết quả nghiên cứu:

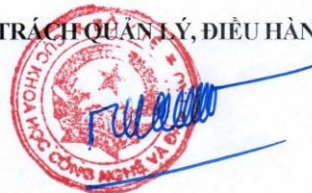
Vắc xin cúm A/H5N1 bất hoạt (IVACFLU-A/H5N1) đạt yêu cầu về tính an toàn và tính sinh miễn dịch trong thử nghiệm trên tổng số 300 người Việt Nam tình nguyện tham gia giai đoạn 2 và 630 người Việt Nam tình nguyện tham gia giai đoạn 3.

15. Ngày chứng nhận: ngày 09 tháng 09 năm 2018

Nơi nhận:

- Cục Quản lý Dược (để phối hợp);
- Nghiên cứu viên chính (để thực hiện);
- Tổ chức nhận thử (để thực hiện);
- Nhà tài trợ (để thực hiện);
- Lưu: VT, KHCN (02 bản);

PHỤ TRÁCH QUẢN LÝ, ĐIỀU HÀNH CỤC



Nguyễn Ngô Quang