

**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

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG**

**Hải Phòng – 2021**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Vũ Đình Thiêm
2. PGS.TS Đặng Văn Chức

Phản biện 1: GS.TS. Trần Quốc Kham

Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Đăng Dũng

Phản biện 3: PGS.TS. Chu Văn Thăng

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường vào  
hôm: 09 giờ 00', ngày      tháng      năm 2021.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Trường Đại học Y

## 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.

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. 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. 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). Do vậy, 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. 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.*

#### **Ý nghĩa của luận án:**

- Nghiên cứu có ý nghĩa thời sự, thực tiễn và cấp thiết về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin cúm gia cầm IVACFLU-A/H5N1 do Việt Nam sản xuất để chủ động có nguồn vắc xin phòng bệnh cho người.

- Hiện nay, sản xuất vắc xin ở Việt Nam đã khá chủ động, tự sản xuất kịp thời một số vắc xin để phòng bệnh, đặc biệt trong chương trình tiêm chủng mở rộng, trong đó có cả vắc xin phòng cúm trong nước không bị phụ thuộc vào vắc xin do nước ngoài cung cấp. Thành công của sản xuất vắc xin cúm trong nước đã giúp làm giảm giá thành vắc xin cúm, giúp cho số lượng người có thể tiếp cận với vắc xin cúm được nhiều hơn, góp phần chủ động phòng chống dịch và hạn chế lây lan trong cộng đồng.

- Khi kết quả nghiên cứu được hoàn thành đạt hiệu quả, Việt Nam sẽ có một vắc xin mới được áp dụng rộng rãi trong cộng đồng để phòng đại dịch cúm A/H5N1 từ gia cầm lây sang người.

#### **Cấu trúc luận án:**

Luận án gồm 121 trang (không kể phần tài liệu tham khảo, phụ lục), bao gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (24 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), kết quả nghiên cứu (45 trang), bản luận (25 trang), kết luận (2 trang), khuyến nghị (1 trang). Luận án có 30 bảng, 11 biểu đồ, 03 hình, 106 tài liệu tham khảo (trong đó 14 tài liệu tiếng Việt) và phần phụ lục.

## 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; ở người, bệnh do virus cúm A và virus cúm B gây ra (virus cúm C và D cũng đã được báo cáo). Các triệu chứng liên quan đến nhiễm virus 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 chết người do virus cúm hoặc dẫn đến nhiễm khuẩn thứ phát của đường hô hấp dưới.

Cúm gia cầm: con người có thể bị nhiễm virus cúm gia cầm, cúm lợn và các loại virus cúm khác như cúm gia cầm A/H5N1, A/H7N9 và cúm lợn A/H3N2..., đây là những loại virus cúm thường lây lan ở động vật nhưng cũng có thể lây truyền sang người qua tiếp xúc trực tiếp với động vật bị nhiễm hoặc môi trường bị ô nhiễm.

#### 1.1.1. Virus cúm A/H5N1

##### 1.1.1.1. Gen virus cúm A/H5N1

Virus cúm thuộc họ *Orthomyxoviridae*. Có bốn loại virus cúm như là A, B, C và D. Các loại virus cúm gia cầm đều được xếp vào loại virus cúm A. Virus cúm được phân loại dựa trên tính kháng nguyên của hai glycoprotein bề mặt của chúng, hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA).

##### 1.1.1.2. Sức đề kháng của virus

Các yếu tố vật lý như nhiệt độ được cho là nguyên nhân làm giảm hoạt động của virus, điều này ảnh hưởng đến hoạt động sao chép của nó. Báo cáo trong nghiên cứu trước đây cho thấy, virus 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. Virus 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 đến 35°C nhưng khả năng lây nhiễm vẫn được giữ lại sau 4 ngày trong bóng râm ở 25 đến 32°C. Virus cũng có sự bất hoạt sau khi tiếp xúc 3 phút ở 70°C. Sự lây nhiễm ở 4°C vẫn có thể được phát hiện sau 35 ngày nhưng chỉ còn 2 ngày trong kỳ ủ bệnh ở 25°C. Virus H5N1 mất khả năng lây nhiễm ở pH dưới 5 nhưng vẫn tồn tại ngay cả sau 18 giờ ở pH 5. Như

vây, virus H5N1 có thể bị bất hoạt bằng cách sử dụng nhiệt độ cao (ví dụ: 56°C trở lên), pH thấp (1 - 3) hoặc cao (11 - 13) của vật liệu cần khử trùng.

### **1.1.1.3. Khả năng gây bệnh**

Virus cúm A/H5N1 có sự lây lan liên tục ở gia cầm và không thường xuyên lây sang người, bao gồm cả những trường hợp tử vong. Mặc dù sự lây truyền từ người sang người giữa các thành viên trong gia đình đã được báo cáo nhiều lần, việc lây truyền từ người sang người vẫn chưa được xác nhận chính thức. Để virus cúm A/H5N1 có thể gây ra đại dịch, nó sẽ phải trải qua những thay đổi về phân tử cho phép lây truyền hiệu quả và bền vững trong vật chủ là người. Hiện nay, hàng rào loài này đã bảo vệ con người khỏi sự lây nhiễm lan rộng trong cộng đồng; tuy nhiên, nếu hàng rào này bị phá vỡ thì sẽ dẫn tới một đại dịch.

### **1.1.2. Thực trạng bệnh cúm A/H5N1 ở người trên thế giới**

#### **1.1.2.1. Đặc điểm dịch tễ học**

**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 virus H5N1 đã làm nhiễm bệnh và chết hàng chục triệu gia cầm, virus 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.

**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.

#### **1.1.2.2. Phương thức lây truyền**

Các loài chim di trú là một trong những nguồn phát tán virus cúm A/H5N1. Chim bị nhiễm giải phóng virus cúm A/H5N1 ở trong nước bọt, dịch mũi họng và phân.

Các chủng của virus cúm gia cầm có thể lây nhiễm cho nhiều loại động vật khác nhau như chim, lợn, ngựa, hải cẩu, cá voi, hổ và người. Virus 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, ... Virus 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. Virus 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 virus, ...) và tiếp xúc với dụng cụ và đồ vật nhiễm virus. 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.

#### ***1.1.1.3. Tính cảm nhiễm và miễn dịch***

Về lý thuyết, mọi người đều có khả năng cảm nhiễm với virus cúm A/H5N1. Trên thực tế, khả năng lây nhiễm virus cúm A/H5N1 là rất khác nhau. Nhiều người cùng bị phơi nhiễm với virus 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 cảm nhiễm với virus.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu**

\* Đối tượng: 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.

\* Thời gian nghiên cứu: tháng 03 năm 2016 đến tháng 08 năm 2019.

\* 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.

#### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

##### **2.2.1. 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.

##### **2.2.2 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

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).

#### **2.3. Nội dung nghiên cứu**

##### **2.3.1. Chỉ số và biến số**

##### **2.3.1.1 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 MN.
- Hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể vào Ngày 43 được xác định bằng xét nghiệm HAI và MN.



- 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 MN.
- 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.
- 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.

### **2.3.1.2 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).

### **2.3.2. Kỹ thuật thu thập thông tin**

#### **2.3.2.1. Công cụ thu thập thông tin**

- 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 thống kê nghiên cứu sử dụng để tổng hợp và phân tích số liệu.

- 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.

### **2.3.2.2 Thu thập và kiểm tra số liệu**

- Sau mỗi 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. ĐTNCC 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, ĐTNCC sẽ được mời trở lại điểm tiêm để thăm khám.

- Trước trong và sau khi nhập dữ liệu từ CRF, Phiếu theo dõi hàng ngày, cán bộ của tổ chức hợp đồng nghiên cứu 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.

### **2.3.2.3 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.

## **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

tế 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 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 dược phẩm sử dụng trên người (ICH), tuân thủ Tuyên ngôn Helsinki của Hiệp hội Y khoa Thế giới.

### Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Kết quả nghiên cứu tính sinh miễn dịch:

##### 3.1.1. Hiệu giá kháng thể HAI

3.1.1.1. 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**

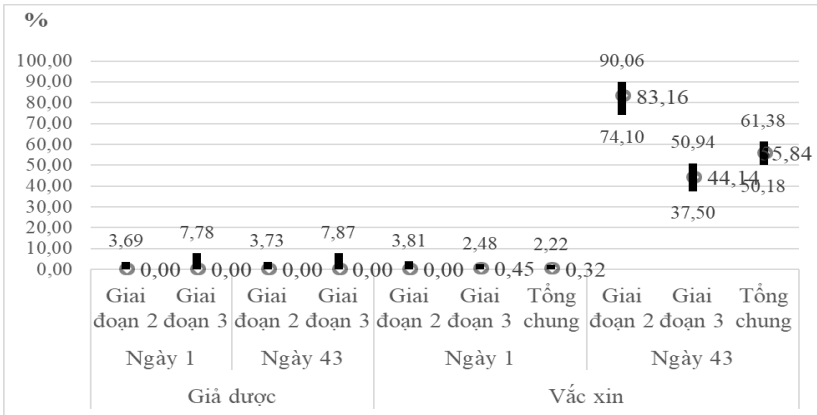
	Ngày 1				Ngày 43			
	N	n	%	(95% CI)	N	n	%	(95% CI)
<b>Giai đoạn 2</b>								
Giả dược	98	0	0,00	(0,00 – 3,69)	97	0	0,00	(0,00 – 3,73)
Vắc xin	95	0	0,00	(0,00 – 3,81)	95	79	83,16	(74,10 – 90,06)
<b>Giai đoạn 3</b>								
Giả dược	45	0	0,00	(0,00 - 7,87)	45	0	0,00	(0,00 – 7,87)
Vắc xin	222	1	0,45	(0,01-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

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%).

3.1.1.2. 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**

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%).

### 3.1.1.3. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) HAI

**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)
<b>Giai đoạn 2</b>						
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)
<b>Giai đoạn 3</b>						
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)
<b>Tổng hợp giai đoạn 2 và 3</b>						
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 15 mcg 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 15 mcg 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 15 mcg của cả Giai đoạn 2 và 3 vào Ngày 43 là 35,30 (95% CI: 31,60 ÷ 39,43).

### 3.1.1.4. 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 với ngày 1**

	Ngày 1			Ngày 43		
	n	GMTR	(95% CI)	N	GMTR	(95% CI)
<b>Giai đoạn 2</b>						
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)
<b>Giai đoạn 3</b>						
Giả dược				45	1,01	(0,99 - 1,02)
Vắc xin				222	5,31	(4,69 - 6,02)
<b>Tổng hợp giai đoạn 2 và 3</b>						
Vắc xin				317	6,63	(5,96 - 7,39)

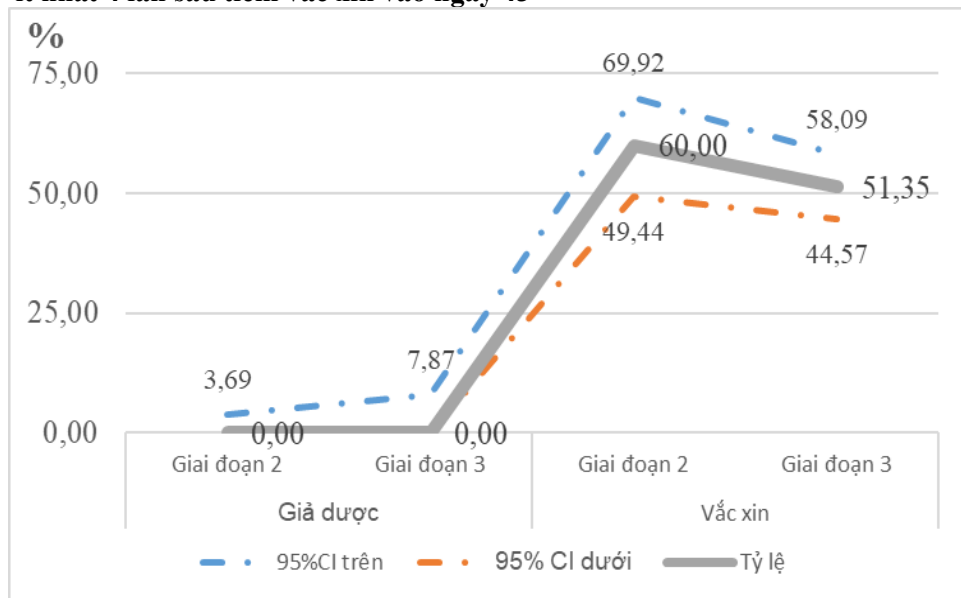
Tỷ số hiệu giá trung bình nhân (GMTR) của kháng thể HAI ở nhóm vắc xin liều 15 mcg vào Ngày 43 so Ngày 1 là 11,25.

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

### 3.1.2. Hiệu giá kháng thể trung hòa

#### 3.1.2.1 Tỷ lệ đối tượng có tăng hiệu giá kháng thể trung hòa ít nhất 4 lần sau tiêm vắc xin vào ngày 43



**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: 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 15 mcg

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 15 mcg ). 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 với trước khi tiêm (ngày 1).

### 3.1.2.2. Hiệu giá trung bình nhân

**Bảng 3.6 Trung bình nhân hiệu giá kháng thể trung hòa vào các Ngày 1 và 43 - Giai đoạn 2, 3**

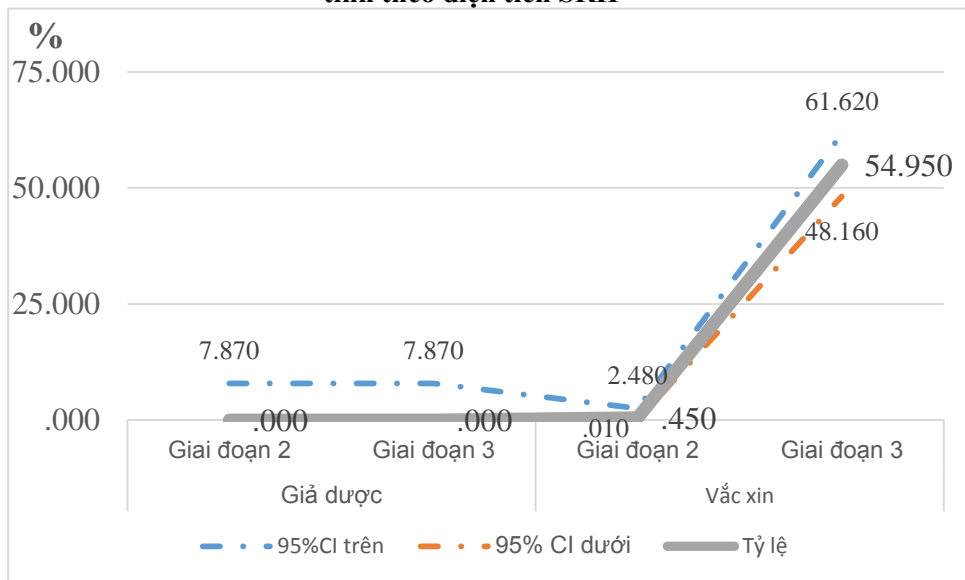
Nhóm	Ngày 1 (N=267)			Ngày 43 (N=267)		
	n	GMT	(95% CI)	n	GMT	(95% CI)
Giai đoạn 2						
Giả dược	98	7,15	7,03 – 7,26	97	7,12	7,02 – 7,22
Vắc xin	95	7,10	7,04 – 7,15	95	29,76	24,47 – 36,20
Giai đoạn 3						
Giả dược	45	7,07	(, - ,)	45	7,07	(, - ,)
Vắc xin	222	7,07	(, - ,)	222	26,16	22,66 - 30,20

Giai đoạn 2: Trung bình nhân (GMT) hiệu giá kháng thể trung hòa của nhóm vắc xin liều 15 mcg 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 15 mcg 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.



### 3.1.3. 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**

Vào ngày 43, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trong nhóm vắc xin liều 15 mcg 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 15 mcg có huyết thanh bảo vệ vào ngày 1.

### 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 3.10. 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			Giá trị p
	n	(%)	(95% CI)	n	(%)	(95% CI)	
<b>Mũi tiêm thứ nhất, n</b>	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
<b>Mũi tiêm thứ 2, n</b>	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 ≤2% ở cả hai nhóm tiêm.

#### 3.2.2. Biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm

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

	Giả dược		Vắc xin liều 15 mcg		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 15 mcg 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 15 mcg 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 15 mcg 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 15 mcg so với 23,9% ở nhóm giả dược.

### 3.2.3. Biến cố bất lợi ngoài dự kiến

**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		Giá trị p
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
<b>Mũi tiêm thứ 1, n</b>	205		625		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	44		112		
ĐTNC có ít nhất 1AE	37 (18,0)	13,04 - 24,01	93 (14,9)	12,18-7,92	0,279
ĐTNC có ít nhất 1 AE nặng	3 (1,5)	0,30 - 4,22	0 (0,0)	0,00 - 0,59	0,015
ĐTNC có ít nhất 1 AE nghiêm trọng	0 (0,0)	0,00 - 1,78	0 (0,0)	0,00 - 0,59	N/A
ĐTNC có ít nhất 1 AE liên quan đến SPNC	1 (0,5)	0,01 - 2,69	0 (0,0)	0,00 - 0,59	0,247
ĐTNC có AE gây tử vong	0 (0,0)	0,00 - 1,78	0 (0,0)	0,00 - 0,59	N/A
<b>Mũi tiêm thứ 2, n</b>	201		615		
Tổng số biến cố bất lợi ngoài dự kiến	23		73		
ĐTNC có ít nhất 1 AE	22 (10,9)	6,99 - 16,10	66 (10,7)	8,40-13,45	0,932
ĐTNC có ít nhất 1 AE nặng	2 (1,0)	0,12 - 3,55	2 (0,3)	0,04 - 1,17	0,255
ĐTNC có ít nhất 1 AE nghiêm trọng	4 (2,0)	0,54 - 5,02	9 (1,5)	0,67 - 2,76	0,403
ĐTNC có ít nhất 1AE liên quan đến SPNC	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 15 mcg 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 15 mcg 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 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% ở nhóm vắc xin liều 15 mcg 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 15 mcg. Ở nhóm vắc xin liều 15 mcg, 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.

### **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 15 mcg (N=625)			
	Số biến cố	Số ĐT N C	% ĐT NC	95% CI	Số biến cố	Số ĐT NC	% ĐT NC	95% CI
<b>Tổng số</b>	4	4	2,0	0,53 - 4,92	8	8	1,4	0,66 - 2,72
<b>Không liên quan</b>	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 virus 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 1 biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 1,4% đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm vắc xin 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. Tính sinh miễn dịch của vắc xin IVACFLU - A/H5N1:

#### 4.1.1. Giai đoạn 2:

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.

+ Tỷ lệ có chuyển đổi huyết thanh ít nhất là 40%, tăng  $\geq$ 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 15mcg là 11,2.

#### 4.1.2. Giai đoạn 3:

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. 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. 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.

## **4.2. Tính an toàn của vắc xin cúm A/H5N1 do IVAC sản xuất**

### **4.2.1. Giai đoạn 2.**

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.

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 (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.

### **4.2.2. Giai đoạn 3**

Vắc xin IVACFLU-A/H5N1 liều 15 mcg 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 15 mcg được so sánh với nhóm giả dược về biến cố tức thì trong vòng 30 phút (bảng 3.22) 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. Tất cả các biến cố tại chỗ và toàn thân trong vòng 30 phút sau tiêm mũi 2 đều có mức độ nặng nhất là độ 1 (nhẹ). Số lượng đối tượng nghiên cứu có các biến cố tại chỗ và toàn thân trong vòng 30 phút sau tiêm một trong hai liều quá ít để có thể rút ra 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 15 mcg 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 15 mcg 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 15 mcg 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.

Số liệu biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến sau tiêm mũi thứ nhất, mũi thứ 2 thu thập từ ngày 1 đến ngày 7 được trình bày theo tên gọi (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 15 mcg 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 15 mcg 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.

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 15 mcg 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. Tất cả các SAE đều được nghiên cứu viên đánh giá là không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

### 1. Tính sinh miễn dịch:

- 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 (GMA) SRH của nhóm vắc xin vào ngày 43 ở giai đoạn 3 là 19,99.

- Tỷ số diện tích trung bình nhân (GMAR) SRH vào ngày 43 so với ngày 1 ở giai đoạn 3 là 4,75.

**2. Tính an toàn của vắc xin IVACFLU-A/H5N1:**

- Liều IVACFLU-A/H5N1 được đánh giá được dung nạp tốt ở cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu người lớn Việt Nam từ 18 đến 40 và 41 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.

## **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 NGHIÊN CỨU CỦA  
TÁC GIẢ 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 adults Vietnam 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 adults Vietnamese Journal of Preventive Medicine; Volume 29, Issue 14, 2019: 88- 96.