

THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN III ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ TÍNH SINH MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN FLUVAX DO CÔNG TY VABIOTECH SẢN XUẤT

TRỊNH TUẤN VIỆT¹, NGUYỄN THU VÂN¹, ĐỖ TUẤN ĐẠT¹, ĐOÀN HUY HẬU²,
ĐÀO XUÂN VINH², PHẠM NGỌC HÙNG², ĐINH HỒNG DƯƠNG²
¹Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH)
²Bộ môn Dịch tễ học, Học viện Quân y

TÓM TẮT

Vắc xin phòng cúm A/H5N1 (FLUVAX) do Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) sản xuất trên nuôi cấy tế bào thận khỉ tiên phát đã được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Kết quả cho

thấy vắc xin FLUVAX an toàn và gây đáp ứng miễn dịch tốt trên người tình nguyện, đạt 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.

Từ khóa: Vắc xin cúm A/H5N1, tính sinh miễn

dịch, tính an toàn.

SUMMARY

Influenza A/H5N1 vaccine (FLUVAX) produced by Company for Vaccine and Biological production No 1 (VABIOTECH) have been evaluated the safety and immunogenicity in a phase 3 clinical trial. The results shown that FLUVAX is safe and meet to all three EU CHMP licensure criteria for HI GMT ratio (>2.5), seroconversion rate (>40%) and seroprotection rate (>70%).

Keywords: Influenza A/H5N1 vaccine, the safety.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dịch cúm gia cầm độc lực cao A/H5N1 xuất hiện giữa tháng 12/2003 và lan rộng sang một số nước Châu Á, hiện nay vẫn đang là mối nguy cơ tiềm tàng. Chúng virut cúm A/H5N1 được xác định là có khả năng lây truyền sang người từ năm 1997 và xuất hiện ở Việt Nam vào tháng 1/2004. Theo số liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), số các trường hợp mắc cúm gia cầm A/H5N1 trên người đã được xác định tính đến thời điểm 08/10/2013 là 641 trường hợp mắc, trong đó có 380 trường hợp tử vong, chiếm 59,28%, tại Việt Nam con số đó tương ứng là 125 và 62, chiếm 49,6%.

Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I và II của vắc xin cúm A/H5N1 - Fluvax do VABIOTECH sản xuất đã được hoàn thành, kết quả cho thấy vắc xin cúm Fluvax có tính an toàn và cho đáp ứng miễn dịch tốt ở tất cả các đối tượng được tiêm và đáp ứng theo các tiêu chuẩn châu Âu. Để sớm đưa vắc xin cúm Fluvax vào sử dụng rộng rãi trong phòng bệnh dịch cúm A/H5N1 xảy ra, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III vắc xin Fluvax đã được tiến hành trên một số lượng lớn đối tượng và tại các địa phương khác nhau.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng tham gia nghiên cứu là quy trình thực hiện nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp ngẫu nhiên có đối chứng và mù kép. Các đối tượng người tình nguyện, trưởng thành, khỏe mạnh, tuổi từ 18-45 tuổi tại hai tỉnh Thanh Hóa và Hà Nam được bốc thăm ngẫu nhiên chia thành 2 nhóm: tiêm vắc xin Fluvax (liều 30µg/1ml) hoặc Placebo (dung dịch nước muối pha hydroxit nhôm) theo lịch tiêm 2 mũi "0 – 28" ngày.

Quy trình thực hiện nghiên cứu gồm 2 lần tiêm và 3 lần lấy máu. Khám sức khỏe cho toàn bộ đối tượng đến đăng ký (hỏi tiền sử, khám lâm sàng). Với những đối tượng đủ tiêu chuẩn thì tư vấn để lấy máu lần 1, phát hiện tình trạng mang thai (đối với nữ giới) bằng que thử nước tiểu ngay trước tiêm vắc xin mũi 1, 2. Tiêm vắc xin thử nghiệm: tiêm bắp, lịch "0-28" ngày, liều tiêm 30µg/ml. Các đối tượng được lấy máu lần 2 (M2) và lần 3 (M3) sau khi tiêm mũi một 28 và 56 ngày.

2. Phương pháp đánh giá tính an toàn

Tính an toàn của vắc xin được đánh giá dựa trên so sánh tỷ lệ người có phản ứng không mong muốn trong 7 ngày sau khi tiêm vắc xin giữa nhóm sử dụng vắc xin Fluvax và nhóm chứng dùng Placebo. Người tình nguyện sau mỗi mũi tiêm đều được theo dõi, thu

thập các phản ứng không mong muốn tại chỗ và toàn thân trong vòng 30 phút sau tiêm và 7 ngày liên tiếp sau tiêm. Các phản ứng không mong muốn được đánh giá mức độ nghiêm trọng tăng dần theo thang điểm từ 0-3.

3. Phương pháp đánh giá tính sinh miễn dịch

Đánh giá dựa trên phân tích thống kê, so sánh giữa nhóm tiêm vắc xin và nhóm tiêm Placebo về các chỉ số: Tỷ lệ đạt hiệu giá kháng thể bảo vệ, hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) trước và sau khi tiêm, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh. Kỹ thuật đánh giá được sử dụng để xác định hiệu giá kháng thể là phản ứng ngưng kết hồng cầu (HI).

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm thử nghiệm

Lần tiêm	Tiêm vắc xin		Placebo	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tiêm mũi 1 (n=1233)	605	49,1	628	50,9
Tiêm mũi 2 (n=1126)	550	48,9	576	51,1
Lấy máu lần 3 (n=1071)	523	48,8	548	51,2

Kết quả bảng 1 cho thấy: ở mũi tiêm 1, tỷ lệ nhóm tiêm vắc xin chiếm 49,7% so với tổng số đối tượng tham gia; ở mũi tiêm 2, tỷ lệ nhóm tiêm vắc xin đạt 550 người chiếm 48,9% và ở thời điểm lấy máu lần 3, nhóm tiêm vắc xin có 523 người chiếm 48,8% so với tổng số 1071 người đến lấy máu lần 3.

Bảng 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới tính

Giới tính	Thanh Hoá (n=621)		Hà Nam (n=612)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nữ	434	69,9	416	67,9
Nam	187	30,1	196	32,1
Tổng	621	100,0	612	100,0

Bảng trên cho thấy: tỷ lệ giữa nam và nữ tham gia nghiên cứu này ở cả 2 tỉnh đều có sự chênh lệch với tỷ lệ nữ: nam xấp xỉ 2:1.

2. Tính an toàn của vắc xin cúm A/H5N1-Fluvax.

Tỷ lệ các phản ứng không mong muốn trên người tình nguyện được thể hiện trong bảng 3 và 4. Không có bất cứ phản ứng không mong muốn nghiêm trọng nào xảy ra trên cả 2 nhóm tiêm vắc xin và Placebo. Sau khi tiêm 30 phút, phản ứng không mong muốn tại chỗ phổ biến nhất là đau mỗi cánh tay, chiếm 5,0-8,5%; phản ứng toàn thân phổ biến nhất là sốt nhẹ, chiếm 3,5-5,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ phản ứng không mong muốn sau khi tiêm 30 phút giữa hai nhóm tiêm vắc xin và Placebo không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng tương tự như những nghiên cứu khác đều cho thấy vắc xin cúm A/H5N1 là an toàn, không có bất cứ phản ứng nghiêm trọng nào xảy ra. Phản ứng tại chỗ phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm, tùy từng nghiên cứu mà tỷ lệ

này có thể lên tới trên 80% [2], phản ứng toàn thân thường gặp là đau đầu, sốt và mệt mỏi.

Bảng 3. Tỷ lệ phản ứng không mong muốn tại chỗ và toàn thân 30 phút sau tiêm

	Tiêm vắc xin Fluvax		Tiêm Placebo	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Tiêm mũi 1				
Người tình nguyện	605		628	
Phản ứng tại chỗ				
Có bất cứ phản ứng nào	32	5,3	46	7,3
Đau tại chỗ tiêm	30	5,0	43	6,8
Đỏ tại chỗ tiêm	4	0,7	2	0,3
Mỗi cánh tay tiêm	30	5,0	43	6,8
Sưng	1	0,2	4	0,6
Phản ứng toàn thân				
Sốt: > 37°C	33	5,5	22	3,5
≥ 37,5°C	6	1,0	4	0,6
Ngứa	0	-	0	-
Khó chịu	6	1,0	8	1,3
Đau khớp	0	-	0	-
Đau cơ	0	-	1	0,2
Mệt mỏi	2	0,3	1	0,2
Ho	1	0,2	0	-

Đau họng	0	-	0	-
Nhức đầu	2	0,3	5	0,8
Phát ban	0	-	0	-
Tiêm mũi 2				
Người tình nguyện	550		576	
Phản ứng tại chỗ				
Có bất cứ phản ứng nào	46	8,4	61	10,6
Đau tại chỗ tiêm	36	6,6	49	8,5
Đỏ tại chỗ tiêm	5	0,9	8	1,4
Mỗi cánh tay tiêm	36	6,6	49	8,5
Sưng	5	0,9	5	0,9
Phản ứng toàn thân				
Sốt: > 37°C	21	3,8	28	4,9
≥ 37,5°C	1	0,2	0	-
Ngứa	0	-	0	-
Khó chịu	7	1,3	14	2,4
Đau khớp	0	-	0	-
Đau cơ	0	-	0	-
Mệt mỏi	4	0,7	1	0,2
Ho	0	-	0	-
Đau họng	0	-	0	-
Nhức đầu	0	-	16	2,8
Phát ban	0	-	0	-

Bảng 4. Diễn biến các phản ứng không mong muốn trong 7 ngày sau tiêm

	Số lượng có phản ứng không mong muốn của nhóm tiêm vắc xin/Placebo						
	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7
Tiêm mũi 1							
Phản ứng tại chỗ							
Đau tại chỗ	47/46	37/32	14/15	8/10	3/7	1/1	-
Quầng đỏ	10/14	5/9	5/4	4/3	2/0	-	-
Sưng	12/15	6/13	3/3	2/3	-	-	-
Phản ứng toàn thân							
Sốt: >37°C	32/29	34/26	20/21	11/13	10/11	14/5	8/14
≥ 37,5°C	7/6	10/5	3/1	1/0	-	-	-
Đau đầu	38/33	29/23	14/4	5/2	2/1	1/1	-
Đau cơ khớp	19/15	8/5	6/3	3/4	0/2	0/1	-
Mệt mỏi	53/49	44/36	20/11	7/3	1/1	1/1	-
Sưng hạch	-	-	-	-	-	-	-
Ho, sổ mũi	3/4	3/7	2/5	2/3	2/2	1/1	-
Ngứa	5/6	4/2	2/1	-	-	-	-
Khó chịu	39/32	29/23	15/6	1/0	1/0	-	-
Ốn lạnh	10/10	8/6	2/0	-	-	-	-
Tiêm mũi 2							
Phản ứng tại chỗ							
Đau tại chỗ	26/46	18/40	6/9	4/5	2/1	0/1	-
Quầng đỏ	2/5	2/3	0/2	-	-	-	-
Sưng	5/10	4/6	1/0	-	-	-	-
Phản ứng toàn thân							
Sốt: >37°C	28/34	24/30	16/24	16/15	21/19	13/15	10/11
≥ 37,5°C	5/5	4/3	3/4	1/3	1/3	1/2	1/2
Đau đầu	18/38	12/12	4/6	2/6	2/1	0/1	-
Đau cơ khớp	7/7	5/4	2/3	0/3	-	-	-
Mệt mỏi	27/43	17/26	1/7	1/2	1/1	0/1	-
Sưng hạch	-	-	-	-	-	-	-
Ho, sổ mũi	5/6	6/6	1/2	0/2	0/1	0/1	-
Ngứa	2/2	1/1	-	-	-	-	-
Khó chịu	15/16	10/15	2/5	0/5	0/1	-	-
Ốn lạnh	1/6	-	-	-	-	-	-

Trong vòng 7 ngày sau tiêm, phản ứng không mong muốn tại chỗ thường gặp nhất vẫn là đau tại chỗ tiêm. Phản ứng không mong muốn toàn thân thường

gặp nhất là mệt mỏi, sốt nhẹ, đau đầu, khó chịu. Tuy nhiên tất cả các phản ứng không mong muốn này đều tự hết trong vòng 7 ngày mà không cần phải điều trị.

Sự khác biệt về phản ứng không mong muốn trong 7 ngày sau tiêm giữa hai nhóm tiêm vắc xin và Placebo không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3. Tính sinh miễn dịch của vắc xin Fluvax

Khi so sánh các chỉ số về tính sinh miễn dịch giữa nhóm tiêm vắc xin và Placebo thấy có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ đạt hiệu giá kháng thể bảo vệ ($HI \geq 1/40$) với clade 1 đạt 92,4% và với clade 2 đạt 78,9%. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân tăng 8,1 lần đối với chủng virus clade 1 và tăng 5,3 lần đối với chủng virus clade 2. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đạt 93,2% với clade 1 và với clade 2

đạt 81,2%. Cả 3 chỉ số đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin Fluvax đều đạt tiêu chuẩn của Cơ quan đánh giá các sản phẩm y tế của Châu Âu (tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh phải đạt trên 40%, tỷ lệ hiệu giá kháng thể trung bình nhân phải tăng $\geq 2,5$ lần, tỷ lệ đạt mức hiệu giá kháng thể bảo vệ $\geq 1:40$ phải trên 70%). Bảng 5 và 6 cũng cho thấy vắc xin Fluvax cho đáp ứng miễn dịch với clade 1 cao hơn clade 2. Kết quả tính sinh miễn dịch của vắc xin Fluvax trong nghiên cứu này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác khi sử dụng các vắc xin khác có các chất tá được khác nhau [1,2,3,4].

Bảng 5. Tỷ lệ đối tượng có hiệu giá kháng thể $HI \geq 1:40$ ở nhóm đối tượng có hiệu giá kháng thể máu nền âm tính

Chủng virus, thời gian	Vắc xin	Placebo	P
Chủng virus clade 1			
Ngày 0	0/592 (0%)	0/616 (0%)	-
Ngày 28	296/537 (55,1%)	16/561 (2,9%)	<0,001
Ngày 56	472/511 (92,4%)	23/537 (4,3%)	<0,001
Chủng virus clade 2			
Ngày 0	0/601 (0%)	0/627 (0%)	-
Ngày 28	214/546 (39,2%)	6/572 (1,1%)	<0,001
Ngày 56	410/520 (78,9%)	10/547 (1,8%)	<0,001

Bảng 6. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân và tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh ở nhóm đối tượng có hiệu giá kháng thể máu nền âm tính

Chủng virus, thời gian	Vắc xin		Placebo	
	GMT (CI 95%)	Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (CI 95%)	GMT (CI 95%)	Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (CI 95%)
Chủng virus clade 1				
Ngày 0	8,4 (8,1-8,8)	-	8,3 (7,9-8,6)	-
Ngày 28	29,2 (28-30,4)	357/537 (66,5%) (62,5-70,5)	8,8 (8,2-9,4)	13/561 (2,3%) (1,1-3,6)
Ngày 56	68,7 (64,5-73)	476/571 (93,2%) (91-95,3)	9,2 (7,7-10,7)	17/537 (3,2%) (1,7-4,6)
Chủng virus clade 2				
Ngày 0	8,5 (8,2-8,9)	-	8,2 (7,9-8,6)	-
Ngày 28	25,6 (24,4-26,8)	309/546 (56,6%) (52,4-60,8)	9,1 (8,6-9,6)	19/572 (3,3%) (1,9-4,8)
Ngày 56	45,0 (42,0-48,0)	422/520 (81,2%) (77,8-84,5)	9,1 (8,6-9,7)	23/547 (4,2%) (2,5-5,9)

KẾT LUẬN

Vắc xin Fluvax bảo đảm an toàn sau tiêm vắc xin liều 30 μ g, phác đồ 0 – 28 ngày. Các phản ứng không mong muốn tại chỗ hay gặp nhất là đau tại chỗ tiêm.

Với các đối tượng có hiệu giá kháng thể nền âm tính, vắc xin Fluvax đạt tính sinh miễn dịch tốt với liều 30 μ g, phác đồ 0 – 28 ngày đối với cả 2 clade 1 và 2. Tỷ lệ đạt hiệu giá kháng thể bảo vệ ($HI \geq 1/40$) với clade 1 đạt 92,4% và với clade 2 đạt 78,9%. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) tăng 8,1 lần với virus clade 1 và 5,3 lần với clade 2. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đạt 93,2% với clade 1 và với clade 2 đạt 81,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hartmut J. Ehrlich, M.D., Markus Müller, M.D., et al. A Clinical Trial of a Whole-Virus H5N1 Vaccine

Derived from Cell Culture. *N Engl J Med* 2008, 358, 2573-2584.

2. Rebecca J. C., Gabriel P., Abdullah S. et al. Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with Matrix MTM adjuvant in a phase I clinical trial. *Vaccine* 2011, 29, 8049–8059.

3. Wendy A. K., James D. C., John J. T., et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Influenza A/H5N1 Vaccine Given with or without Aluminum Hydroxide to Healthy Adults: Results of a Phase I-II Randomized Clinical Trial. *The Journal of Infectious Diseases* 2008, 198, 1309–1316.

4. Wendy K., Nicola G., Maria L., et al. Dose ranging of adjuvant and antigen in a cell culture H5N1 influenza vaccine: Safety and immunogenicity of a phase 1/2 clinical trial. *Vaccine* 2010, 28, 840–848.