

Tính sinh miễn dịch của vắc xin nanocovax phòng COVID-19 trên người Việt Nam tình nguyện

Immunogenicity of the nanocovax vaccine against COVID-19 in Vietnamese volunteers

Đinh Việt Đức, Bùi Đăng Thế Anh, Đinh Công Phò,
Chữ Văn Mến, Hoàng Xuân Sứ, Phạm Ngọc Hùng

Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin nanocovax mức liều 25µg phòng COVID-19 do Nanogen sản xuất trên người Việt Nam tình nguyện từ 18 tuổi trở lên. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng vắc xin giai đoạn 2 và 3a ngẫu nhiên đối chứng giả dược, mù đôi, trên người tình nguyện khỏe mạnh từ 18 tuổi trở lên theo phác đồ 2 liều, cách nhau 28 ngày. Tính sinh miễn dịch được đánh giá dựa trên kết quả định lượng nồng độ kháng thể IgG kháng protein S (AntiS-IgG); kết quả xét nghiệm đánh giá hoạt tính trung hoà SARS-CoV-2 (thử nghiệm trung hòa virus thay thế: sVNT) và kết quả xét nghiệm định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 sống bằng phản ứng trung hòa giảm đám hoại tử 50% (50% Plaque Reduction Neutralization Test : PRNT₅₀) dựa trên nuôi cấy tế bào. **Kết quả:** Tại ngày 42 (D42) sau tiêm mũi 1, nồng độ AntiS-IgG tăng cao với trung bình nhân nồng độ (Geometric Mean Concentrations: GMCs) AntiS-IgG là 57,90U/ml tương đương 1.262,22BAU/ml; và trung bình nhân mức tăng (Geometric Mean Fold Rise: GMFR) AntiS-IgG đạt 227,4 lần so với trước tiêm. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh nhóm tiêm nanocovax đạt 99,4%. Tỷ lệ đối tượng tiêm nanocovax 25mcg có hoạt tính trung hòa virus bằng xét nghiệm trung hòa thay thế (sVNT) ở mức cao (99,03%). Về PRNT50 nhóm tiêm vắc xin 91,9% mẫu huyết thanh trung hoà virus sống trên chủng Vũ Hán, chủng Delta (Ấn Độ) là 62,2%, còn chủng Alpha (Anh) là 80,0%. **Kết luận:** Vắc xin Nanocovax 25µg đạt yêu cầu tính sinh miễn dịch trên người tình nguyện.

Từ khóa: Tính sinh miễn dịch, COVID-19, vắc xin Nanocovax.

Summary

Objective: To evaluate the Immunogenicity of the Nanocovax vaccine with dose 25µg against COVID-19 produced by Nanogen in Vietnamese volunteers aged 18 years and older. **Subject and method:** Randomized controlled (placebo) blinded phase 2 and 3a vaccine clinical trials studies were conducted on healthy volunteers, aged 18 years and older according to a 2-dose regimen, 28 days apart. Immunogenicity was assessed based on the quantitative results of IgG antibody concentration against protein S (AntiS-IgG); Test results assessing SARS-CoV-2 virus neutralization activity (Surrogate Virus Neutralization Test: sVNT) and test results quantifying of live SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers with 50% plaque reduction neutralization test (PRNT₅₀) based on cell culture. **Result:** At day 42 after the first injection, the IgG concentration increased with the geometric mean content (GMCs) of AntiS-IgG being 57.90U/ml, equivalent to 1,262.22BAU/ml; and the geometric mean fold rise (GMFR) of AntiS-IgG

Ngày nhận bài: 02/02/2024, ngày chấp nhận đăng: 10/3/2024

Người phản hồi: Phạm Ngọc Hùng, Email: pnhungqy@vmmu.edu.vn - Học viện Quân y

reached 227.4 times compared to before injection. The seroconversion rate of the Nanocovax group reached 99.4%. The proportion of subjects vaccinated with nanocovax 25µg vaccine with virus neutralization activity by alternative neutralization test (sVNT) was high (99.03%). PRNT50 results in the vaccinated group: 91.9% of serum samples neutralized live virus on the Wuhan strain, the Delta strain (India) was 62.2%, and the Alpha strain (UK) was 80.0%. *Conclusion:* Nanocovax 25µg vaccine meets the requirements for immunogenicity in volunteers.

Keywords: Immunogenicity, COVID-19, Nanocovax vaccine.

1. Đặt vấn đề

COVID-19 là một bệnh truyền nhiễm đường hô hấp cấp tính gây ra bởi chủng virus corona-2 (SARS-CoV-2), được phát hiện lần đầu tiên ở Vũ Hán, Hồ Bắc, Trung Quốc, sau đó đã lây nhiễm ra toàn thế giới [1]. Tính đến ngày 19 tháng 11 năm 2023, COVID-19 đã có mặt ở tất cả quốc gia, vùng và lãnh thổ, làm hơn 772 triệu trường hợp mắc bệnh, trong đó hơn 6,9 triệu trường hợp tử vong [2].

Với tính chất là một đại dịch do virus gây ra, vắc xin là một biện pháp phòng bệnh đặc hiệu. Nhiều loại vắc xin đã được cấp phép và đưa vào sử dụng để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến COVID-19 [3]. Tại Việt Nam, Công ty Nanogen sử dụng công nghệ DNA tái tổ hợp để sản xuất vắc xin. Kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng đã chứng minh được tính an toàn và hiệu lực gây miễn dịch trên động vật [4]. Được phép của Bộ Y tế và các địa phương, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá tính an toàn, tính sinh miễn dịch và hiệu lực của vắc xin nanocovax trên người Việt Nam tình nguyện. Nghiên cứu đã tuân thủ Quyết định 3659/QĐ-BYT [5] và Thông tư 10/2020/TT-BYT [6].

Nghiên cứu có 03 mục tiêu, bao gồm: Đánh giá tính an toàn, tính sinh miễn dịch và xác định hiệu lực. Trong đó, giai đoạn 2: Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch, hiệu lực, thực hiện trên 240 người tình nguyện 18-60 tuổi khoẻ mạnh (tại Học viện Quân y và Viện Pasteur Hồ Chí Minh); Tỷ lệ giữa nhóm tiêm VXNC (160 đối tượng) và giả dược (80 đối tượng) là 2:1. Giai đoạn 3 (tại Học viện Quân y và Viện Pasteur Hồ Chí Minh): Gồm giai đoạn 3a thực hiện trên 1.004 đối tượng, tỷ lệ giữa nhóm tiêm VXNC và giả dược là 6:1 để đánh giá tính an toàn, tính sinh miễn dịch và hiệu lực; giai đoạn 3b thực hiện trên 12.002 đối tượng, tỷ lệ giữa nhóm tiêm VXNC và Giả dược là 2:1, để đánh giá

tính an toàn và hiệu lực. Tổng số đối tượng giai đoạn 3 là 13.006 người tình nguyện từ 18 tuổi trở lên. Số liệu trong khuôn khổ của bài báo này nhằm: *Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin nanocovax liều 25µg phòng COVID-19 do Nanogen sản xuất trên người Việt Nam tình nguyện từ 18 tuổi trở lên.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 1.243 người tình nguyện khoẻ mạnh, từ 18 tuổi trở lên.

Tiêu chuẩn tuyển chọn: Từ đủ 18 tuổi ở tại thời điểm sàng lọc; Đối tượng trong độ tuổi có khả năng mang thai phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong vòng 4 tuần trước khi sàng lọc, trong quá trình nghiên cứu và kéo dài đến 6 tháng sau lần tiêm cuối cùng; Có khả năng và sẵn sàng tham gia toàn bộ các hoạt động trong quy trình nghiên cứu, cung cấp hồ sơ sức khoẻ, bao gồm cả 1 năm theo dõi sau tiêm vắc xin; Ký bản chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc bệnh mạn tính không ổn định trong 04 tuần trước sàng lọc, gồm: Đang nằm viện; Suy giảm chức năng cơ quan (suy tim NYHA độ 3, 4; suy thận độ 3, 4, suy gan...); đang hoặc có kế hoạch tham gia bất kỳ thử nghiệm lâm sàng nào trước sàng lọc 45 ngày khác; đã tiêm phòng hoặc có kế hoạch tiêm phòng bất kỳ vắc xin phòng COVID-19 nào; đã tiêm phòng bất kỳ vắc xin sống giảm độc lực trong vòng 4 tuần hoặc bất kỳ vắc xin nào khác trong vòng 2 tuần trước ngày tiêm mũi 1; tiền sử mắc COVID-19, được xác định RT-PCR (+) ở bất kỳ thời điểm nào trước khi sàng lọc; tiền sử phản ứng phản vệ với bất kỳ nguyên nhân nào, tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc xin; Có

bất kỳ tình trạng ức chế miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch đã được xác nhận hoặc nghi ngờ; đang mắc ung thư hoặc đang điều trị ung thư; tiền sử rối loạn đông máu/cầm máu hoặc đang dùng thuốc chống đông; tiền sử có hội chứng Guillain-Barré.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Tại Hà Nội, Hưng Yên, Long An và Tiền Giang. Thời gian thực hiện từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2021.

Các xét nghiệm đánh giá miễn dịch đều được thực hiện tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương theo đúng quy định của Bộ Y tế.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng vắc xin đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh với giả dược theo hướng dẫn của Quyết định 3659/QĐ-BYT "Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vắc xin phòng COVID-19" và theo Điều 10 phụ lục Thông tư 10/2020/TT-BYT. Giai đoạn 2 (240 người, tỷ lệ tiêm vắc xin và giả dược là 2:1) và giai đoạn 3a (1.000 người, tỷ lệ tiêm vắc xin và giả dược 6:1).

Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin: Hồ sơ đối tượng nghiên cứu; Phiếu theo dõi;

Phiếu đánh giá; Phiếu ghi nhận và Phiếu báo và các hồ sơ liên quan do cơ sở y tế cung cấp.

Chỉ tiêu đánh giá tính sinh miễn dịch:

Kết quả định lượng nồng độ AntiS-IgG: Trung bình nhân nồng độ AntiS-IgG (GMC); Mức tăng trung bình nhân nồng độ antiS-IgG (GMFR) tại mỗi thời điểm sau tiêm vắc xin so với trước tiêm; Tỷ lệ đối tượng có chuyển đổi huyết thanh (Seroconversion rate). (Chuyển đổi đơn vị: U/ml và BAU/ml. Hệ số chuyển đổi: 1U/ml = 21,8BAU/ml).

Kết quả xét nghiệm đánh giá hoạt tính trung hoà vi rút SARS-CoV-2 (Surrogate Virus Neutralization): Trung bình hoạt tính trung hoà vi rút; Tỷ lệ % dương tính với kháng thể trung hoà.

Kết quả xét nghiệm định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà PRNT₅₀ dựa trên nuôi cấy tế bào: Tỷ lệ phần trăm đối tượng có phản ứng trung hòa vi rút SARS-CoV-2 sống vào ngày 42 sau tiêm mũi 1.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong y sinh học của Bộ Y tế (Quyết định 5240/QĐ-BYT ngày 16/12/2020 và Quyết định 2899/QĐ-BYT ngày 11/6/2021).

3. Kết quả

3.1. Kết quả sinh miễn dịch qua xét nghiệm AntiS-IgG

Bảng 1. Thay đổi nồng độ AntiS-IgG trước và sau tiêm theo nhóm có/ không có kháng thể nền tại thời điểm trước tiêm

Nồng độ IgG trước tiêm		Ngày 0		Ngày 42	
		Giả dược	VXNC	Giả dược	VXNC
Nhóm IgG (-)	Số mẫu	219	1.005	206	932
	$\bar{X} \pm SD$	0,26 $\pm$ 0,07	0,26 $\pm$ 0,07	0,26 $\pm$ 0,08	113,2 $\pm$ 136,3
	Trung vị (Range)	0,25 (0,25-0,74)	0,25 (0,25-0,98)	0,25 (0,25-1,08)	66,58 (0,25-1840)
	GMC (95%CI)	0,26 (0,25-0,26)	0,25 (0,25-0,26)	0,26 (0,25- 0,26)	57,90 (53,29-62,92)
	p-values	0,423		0,001	
Nhóm IgG (+)	Số mẫu	6	13	6	13
	$\bar{X} \pm SD$	8,31 $\pm$ 9,15	4,48 $\pm$ 6,16	8,16 $\pm$ 10,48	216 $\pm$ 283,8
	Trung vị (Range)	3,46 (1,79-4,81)	1,93 (1,06-21,46)	2,69 (0,51-25,25)	58,08 (8,66-907,5)
	GMC (95%CI)	5,23 (1,8-5,22)	2,62 (1,48-4,64)	3,07 (0,55-17,27)	79,03 (30,05-207,9)
	p-values	0,114		0,005	

Kết quả bảng cho thấy, tại thời điểm D0, có 1.224 người không có kháng thể antiS-IgG (kháng thể nền) chiếm 98,5%. Trong đó nhóm giả dược có 219 người và nhóm VXNC có 1.005 người. Còn lại 19 trường hợp có kháng thể antiS-IgG trong huyết thanh chiếm 1,5% (giả dược có 6 người và VXNC có 13 người). Thời điểm D42 sau tiêm mũi 1, GMC ở nhóm không có kháng thể nền đạt 57,90UI/ml (tương ứng với 1.262,22BAU/ml) trong khi đó nhóm có kháng thể nền là 79,03UI/ml. Sự khác biệt về GMC giữa 2 nhóm tiêm VXNC và giả dược ở D42 là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Mức tăng trung bình nhân hàm lượng kháng thể theo nhóm có/không có kháng thể nền ở thời điểm trước tiêm

Mức tăng nồng độ IgG theo nhóm		Ngày 0		Ngày 42		p
		Giả dược	VXNC	Giả dược	VXNC	
Nhóm IgG (-)	Số mẫu	219	1005	206	932	0,001
	Trung vị (min-max)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	1,00 (0,34-4,32)	257,3 (1-7358)	
	GMFR (95% CI)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	1,0 (0,97-1,03)	227,4 (209,2-247,2)	
Nhóm IgG (+)	Số mẫu	6	13	6	13	0,001
	Trung vị (min-max)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,88 (0,18-1,27)	25,06 (3,2-487,8)	
	GMFR (95% CI)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,59 (0,23-1,48)	30,2 (11,45-79,68)	

Kết quả trên cho thấy: Ở nhóm không có kháng thể nền tại D0, tại thời điểm D42 sau tiêm mũi 1, GMFR của antiS-IgG nhóm tiêm VXNC đạt 227,4 lần, trong khi nhóm tiêm giả dược hầu như không thay đổi. Còn ở nhóm có kháng thể nền tại D0, tại D42, nhóm tiêm VXNC có GMFR đạt 30,2 lần, ở nhóm tiêm giả dược hầu như không thay đổi. Sự khác biệt về GMFR giữa 2 nhóm tiêm VXNC và giả dược ở D42 là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh tại các thời điểm nghiên cứu

Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ở các ngưỡng	Ngày 42		06 tháng	
	Giả dược (n = 212)	VXNC (n = 945)	Giả dược (n = 112)	VXNC (n = 377)
AntiS-IgG tăng ≥ 4 lần	1 (0,47)	939 (99,4)	11 (9,8)	335 (88,9)
AntiS-IgG tăng ≥ 100 lần	0	682 (72,2)	4 (3,6)	38 (10,1)
AntiS-IgG tăng ≥ 150 lần	0	581 (61,4)	3 (2,7)	36 (9,6)

Kết quả bảng trên cho thấy: Tại ngày 42 sau tiêm mũi 1, nhóm tiêm VXNC có chuyển đảo huyết thanh là 99,4% (939/945), trong khi ở nhóm tiêm giả dược là 0,47% (1/212). Tại thời điểm 6 tháng sau tiêm đủ 2 mũi, mức chuyển đảo huyết thanh nhóm tiêm VXNC là 88,9% (335/377), trong khi ở nhóm tiêm giả dược là 9,8%.

3.2. Kết quả sinh miễn dịch qua xét nghiệm kháng thể trung hòa

Bảng 4. Đánh giá hoạt tính trung hòa vi rút ở thời điểm trước và sau tiêm

Tiêu chí	Ngày 0		Ngày 42	
	Giả dược	VXNC	Giả dược	VXNC
Tỷ lệ có hoạt tính trung hòa vi rút (ngưỡng $\geq 30\%$)				
(-) ($< 30\%$)	108 (99,08)	327 (99,7)	203 (98,54)	9 (0,97)
(+) ($\geq 30\%$)	1 (0,92)	1 (0,3)	3 (1,46)	916 (99,03)
p-values	0,437		0,001	

Tiêu chí	Ngày 0		Ngày 42	
	Giả dược	VXNC	Giả dược	VXNC
Trung bình tỷ lệ % hoạt tính trung hoà ức chế vi rút				
Số mẫu	109	328	206	925
$\bar{X} \pm SD$	8,1 $\pm$ 10,47	9,95 $\pm$ 8,96	13,1 $\pm$ 7,4	85,7 $\pm$ 14,7
Trung vị (Min-Max)	9,74 (-25,2-30,9)	15,0 (-29,1-34,7)	15,0 (-22,2-34,2)	91,26 (15-98,3)
p-values	0,040		0,001	

Kết quả Bảng 4 cho thấy, 99,03% đối tượng nghiên cứu tiêm VXNC có hoạt tính trung hoà trên ngưỡng (30%) tại D42 và trung bình của tỷ lệ trung hoà ức chế virus khi gắn kết với ACE2 (tỷ lệ ức chế virus cạnh tranh), đạt 85,7 $\pm$ 14,7%. Sự khác biệt về hoạt tính trung hoà virus giữa 2 nhóm tiêm VXNC và giả dược ở thời điểm ngày 42 là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Kết quả sinh miễn dịch qua xét nghiệm PRNT₅₀

Bảng 5. Tỷ lệ có khả năng trung hoà vi rút sống (chủng Vũ Hán) bằng PRNT₅₀ - tại ngày 42

Khả năng trung hoà virus sống (chủng Vũ Hán)	Giả dược (n = 31)	VXNC (n = 123)	p
Âm tính	31 (100%)	10 (8,1%)	0,001
Có khả năng trung hoà	0 (0%)	113 (91,9%)	

Kết quả hiệu giá trung hoà PRNT₅₀ cho thấy có 91,9% mẫu huyết thanh của nhóm tiêm VXNC có khả năng trung hoà virus sống trên nuôi cấy tế bào từ 20 lần trở lên trên chủng Vũ Hán.

Bảng 6. Tỷ lệ có khả năng trung hoà virus sống đối với chủng Delta (Ấn Độ), Alpha (Anh) bằng PRNT₅₀ - tại ngày 42

Khả năng trung hoà vi rút sống (chủng Delta, Alpha)	Chủng Delta		Chủng Alpha	
	Giả dược (n = 4)	VXNC (n = 37)	Giả dược (n = 7)	VXNC (n = 40)
Âm tính	4 (100%)	14 (37,8%)	7 (100%)	8 (20,0%)
Có khả năng trung hoà	0 (0%)	23 (62,2%)	0 (0%)	32 (80,0%)

Kết quả trên cho thấy, tại ngày 42, hiệu giá trung hoà PRNT₅₀ có 62,2% mẫu huyết thanh của nhóm tiêm VXNC trung hoà virus sống trên nuôi cấy tế bào từ với biến chủng Delta. Còn ở chủng Alpha tỷ lệ này là 80,0%.

4. Bàn luận

Trong thiết kế của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, giai đoạn 2 là bước đầu đánh giá tính sinh miễn dịch. Ở giai đoạn này, việc tiêm vắc xin ở nhóm người khoẻ mạnh mà không xác định trước về tình trạng phơi nhiễm với mầm bệnh là có ý nghĩa nhằm đánh giá tính đáp ứng sinh kháng thể của cơ thể dù đã từng/chưa từng nhiễm mầm bệnh tương ứng.

Đồng thời, theo hướng dẫn của các tổ chức quốc tế như WHO, FDA, EMA, việc phân tích dữ liệu được tính dựa trên tình trạng có hay không kháng thể nền lúc ban đầu.

Ngoài ra, để đảm bảo sự không bị ảnh hưởng do tình trạng nhiễm COVID-19 sau khi tiêm và trong quá trình nghiên cứu, nghiên cứu đã thiết lập hệ thống theo dõi 24/7 online và thăm khám y tế ngay khi đối tượng có các triệu chứng nghi ngờ. Quá trình phân tích được lưu ý quan trọng về loại bỏ các trường hợp nhiễm (nếu có) ra khỏi bộ phân tích hiệu quả để đảm bảo tính tin cậy và trung thực của dữ liệu.

Đánh giá sự thay đổi về nồng độ kháng thể AntiS-IgG ở thời điểm D42 sau tiêm mũi 1 VXNC, cho

thấy GMC ở nhóm không có kháng thể nền đạt 57,90UI/ml (95%CI: 53,29-62,92) và GMFR đạt 227,4 lần (95%CI: 209,2-247,2). Với nhóm có kháng thể nền tại thời điểm D0, có GMC tại D42 là 79,03UI/ml (95%CI: 30,05-207,9) và GMFR đạt 30,2 lần (95%CI: 11,45-79,68). Trong khi ở nhóm tiêm Giả dược hầu như không thay đổi về GMC và GMFR. Sự khác biệt về GMC và GMFR của antiS-IgG giữa nhóm tiêm VXNC và nhóm tiêm giả dược ở thời điểm D42 là khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 1 và Bảng 2). Kết quả này tương đương kết quả nghiên cứu của Heath PT et al (2022) trên vắc xin Novavax, nồng độ antiS-IgG vào ngày 35 ở nhóm tiêm vắc xin đều tăng lên so với giả dược ở tất cả các nhóm tuổi, trong đó cao nhất là nhóm tuổi 18-64; GMC của antiS-IgG tăng cao nhất ở nhóm có kháng thể nền huyết thanh dương tính (125.489,8EU/mL) so với nhóm kháng thể nền huyết thanh âm tính (44.229,9EU/mL), tương ứng với GMFR của antiS-IgG so với mức ban đầu tăng 73,9 và 394,3 lần [7].

Tại ngày 42 sau tiêm mũi 1, tỷ lệ đối tượng tiêm VXNC có chuyển đảo huyết thanh (nồng độ antiS-IgG tăng gấp 4 lần) là 99,4% (940/946), trong khi ở nhóm tiêm Giả dược là 0,47% (1/212). Tỷ lệ đối tượng ở nhóm tiêm VXNC có mức nồng độ kháng thể antiS-IgG tăng trên 100 và 150 lần là 72,2% và 61,5%, trong khi ở nhóm tiêm giả dược là 0% (Bảng 3). Nghiên cứu Keech C và cộng sự (2020) về vắc xin Novavax cho thấy, GMC của antiS-IgG tăng hơn 10 lần sau 21 ngày tiêm liều đầu tiên, trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin liều thứ 2 (ngày thứ 28) tiếp tục tăng lên 8 lần, đến 14 ngày sau tiêm mũi 2 mức này tăng lên gấp đôi. Vắc xin với chất bổ trợ có GMC của antiS-IgG tăng tương tự như trong huyết thanh dưỡng bệnh của bệnh nhân nhập viện với COVID-19 [8]. Tại D42 và thời điểm 6 tháng sau tiêm có 1 và 11 trường hợp có chuyển đảo huyết thanh, các trường hợp này là do đã mắc COVID-19 nhưng không có triệu chứng trong quá trình tham gia nghiên cứu vẫn đến lấy mẫu xét nghiệm đánh giá theo tiến trình nghiên cứu.

Về đánh giá hoạt tính trung hòa virus ở nhóm tiêm VXNC tại D42 cho thấy, 99,03% đối tượng có hoạt tính trung hòa trên ngưỡng ($> 30\%$), trong khi

tỷ lệ này là không đáng kể ở nhóm sử dụng giả dược. Trung bình của tỷ lệ trung hòa ức chế virus khi gắn kết với ACE2 (tỷ lệ ức chế virus cạnh tranh) đạt 85,7 (14,7)% tại D42, ở nhóm tiêm giả dược tỷ lệ này không thay đổi so với D0. Sự khác biệt về hoạt tính trung hòa virus giữa 2 nhóm tiêm VXNC và giả dược ở thời điểm D42 là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 4).

Về xét nghiệm PRNT₅₀ trên nuôi cấy tế bào cho thấy, 91,9% mẫu huyết thanh nhóm tiêm VXNC trung hòa virus sống trên nuôi cấy tế bào từ 20 lần trở lên trên chủng Vũ Hán (Bảng 5). Tỷ lệ này đối với chủng Delta (Ấn Độ) là 62,2%, còn chủng Alpha (Anh) là 80,0% (Bảng 6). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Folegatti PM và cộng sự (2020) khi nghiên cứu về vắc xin AstraZeneca cho biết phản ứng trung hòa chống lại SARS-CoV-2 đạt 100% khi đo bằng PRNT50 [9]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi thử nghiệm trên 3 biến chủng của SARS-CoV-2. Còn Folegatti và cộng sự thử nghiệm trên chủng gốc SARS-CoV-2.

5. Kết luận

Vắc xin nanocovax 25mcg đạt yêu cầu tính sinh miễn dịch trên người tình nguyện. Cụ thể: Tỷ lệ người sử dụng vắc xin nanocovax có GMC nồng độ Anti-S IgG sau tiêm tăng gấp 4 lần trở lên so với trước tiêm (có chuyển đổi huyết thanh) đạt 99,4%. Tỷ lệ đối tượng tiêm vắc xin nanocovax 25mcg có hoạt tính trung hòa virus bằng xét nghiệm trung hòa thay thế (sVNT) ở mức cao (99,03%).

Tài liệu tham khảo

1. Zhu N, Zhang D, Wang W et al (2020) *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med 382(8): 727-733.
2. WHO (2023) COVID-19 Epidemiological Update - 24 November 2023. <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-november-2023>>.
3. Yadav T, Kumar S, Mishra G et al (2023) *Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape*. Hum Vaccines Immunother 19(1): 2191577.

4. Tran TNM, May BP, Ung TT et al (2021) *Preclinical immune response and safety evaluation of the protein subunit vaccine nanocovax for COVID-19*. Front Immunol 12: 766112.
5. Bộ Y tế (2020) Quyết định 3659/QĐ-BYT Về việc ban hành “Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vắc xin phòng COVID-19”.
6. Bộ Y tế (2020) Thông tư 10/2020/TT-BYT ngày 11 tháng 6 năm 2020 “quy định về thử tương đương sinh học của thuốc”. <https://bientap.vbpl.vn/FileData/TW/Lists/vbpq/Attachments/144166/VanBanGoc_10_2020_TT-BYT_362255.pdf>.
7. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al (2022) *Safety and Efficacy of the NVX-CoV2373 Coronavirus disease 2019 vaccine at completion of the giả dược-controlled phase of a randomized controlled trial*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 76(3): 398–407.
8. Keech C, Albert G, Cho I et al (2020) *Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine*. N Engl J Med 383(24):2320–2332.
9. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al (2020) *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. Lancet Lond Engl 396(10249): 467–478.