



**HỌC VIỆN QUÂN Y – VIỆN PASTEUR TPHCM
CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC DƯỢC NANOGEN**

KẾT QUẢ

**THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN 1 VÀ GIAI ĐOẠN 2
CỦA VẮC XIN NANOCOVAX DO CÔNG TY CỔ PHẦN
CÔNG NGHỆ SINH HỌC DƯỢC NANOGEN SẢN XUẤT**

GIAI ĐOẠN 1

Nghiên cứu giai đoạn 1 bắt đầu vào ngày 10 tháng 12 năm 2020 tại Học viện quân y, đối tượng nghiên cứu giai đoạn 1 bao gồm người tình nguyện khoẻ mạnh từ 18 đến 50 tuổi, đối tượng được phân bổ theo thiết kế liều tăng dần để đánh giá an toàn, khả năng dung nạp và bước đầu đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin Nanocovax. **Tiêu chí đánh giá chính là an toàn sau tiêm.** Các lần thăm khám để đánh giá an toàn, khả năng dung nạp và bước đầu đánh giá sinh miễn dịch vào các ngày 0 (tiêm vắc xin mũi 1), ngày 7, ngày 28 (tiêm vắc xin mũi 1), ngày 35 và ngày 56. Nhóm nghiên cứu thu thập dữ liệu đánh giá liên tục các biến cố bất lợi đã dự kiến (solited adverse event) bằng cách theo dõi liên tục 3 ngày sau tiêm tại điểm nghiên cứu và thông qua nhật ký tham gia nghiên cứu (diary card) cung cấp cho đối tượng trong 7 ngày sau tiêm.

Dữ liệu đánh giá an toàn của giai đoạn 1 được thu thập bằng các lần thăm khám lâm sàng, đo sinh hiệu tại tất cả các lần thăm khám. Ngoài ra, đối tượng tham gia nghiên cứu còn thực hiện các cận lâm sàng bằng các xét nghiệm (công thức máu; sinh hoá về chức năng gan, thận; tổng phân tích nước tiểu) và các chuẩn đoán hình ảnh (siêu âm bụng, tim, X-quang, ECG) tại lần thăm khám sàng lọc, thăm khám ngày 28 (trước khi tiêm mũi 2) và thăm khám ngày 56.

Đánh giá sơ bộ sinh miễn dịch, nhóm nghiên cứu sử dụng enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) để đánh giá hàm lượng kháng thể kháng protein S (Anti-S IgG), hoạt tính trung hoà bằng SARS-CoV-2 Surrogate virus Neutralization Test kit của Genscript.

Từ ngày 10 tháng 12 năm 2020, 60 đối tượng được thu tuyển và tiêm Nanocovax mũi 1 và trong những đối tượng này tất cả đều được tiêm Nanocovax mũi 2. Kết quả đặc điểm đối tượng tham gia giai đoạn 1, độ tuổi trung bình là 25, phạm vi về độ tuổi là từ 20 nhỏ nhất và 49 tuổi lớn nhất. Về giới tính, tỷ lệ nam giới là 41.7%, dân tộc Kinh với 96.7%

Các biến cố ngoài dự kiến phổ biến nhất là ho, đau họng, viêm họng. Và không ghi nhận bất cứ biến cố bất lợi nghiêm trọng nào.

→ Sau khi đánh giá sơ bộ kết quả giai đoạn 1, nhóm nghiên cứu Học Viện Quân Y đã báo cáo Hội Đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y Sinh và được chấp thuận tiếp tục nghiên cứu giai đoạn 2, quyết định 1383 /QĐ-BYT ngày 24/02/2021 để đánh giá chi tiết về an toàn, sinh miễn dịch từ đó có cơ sở để chọn liều tối ưu để tiến hành thử nghiệm giai đoạn 3.

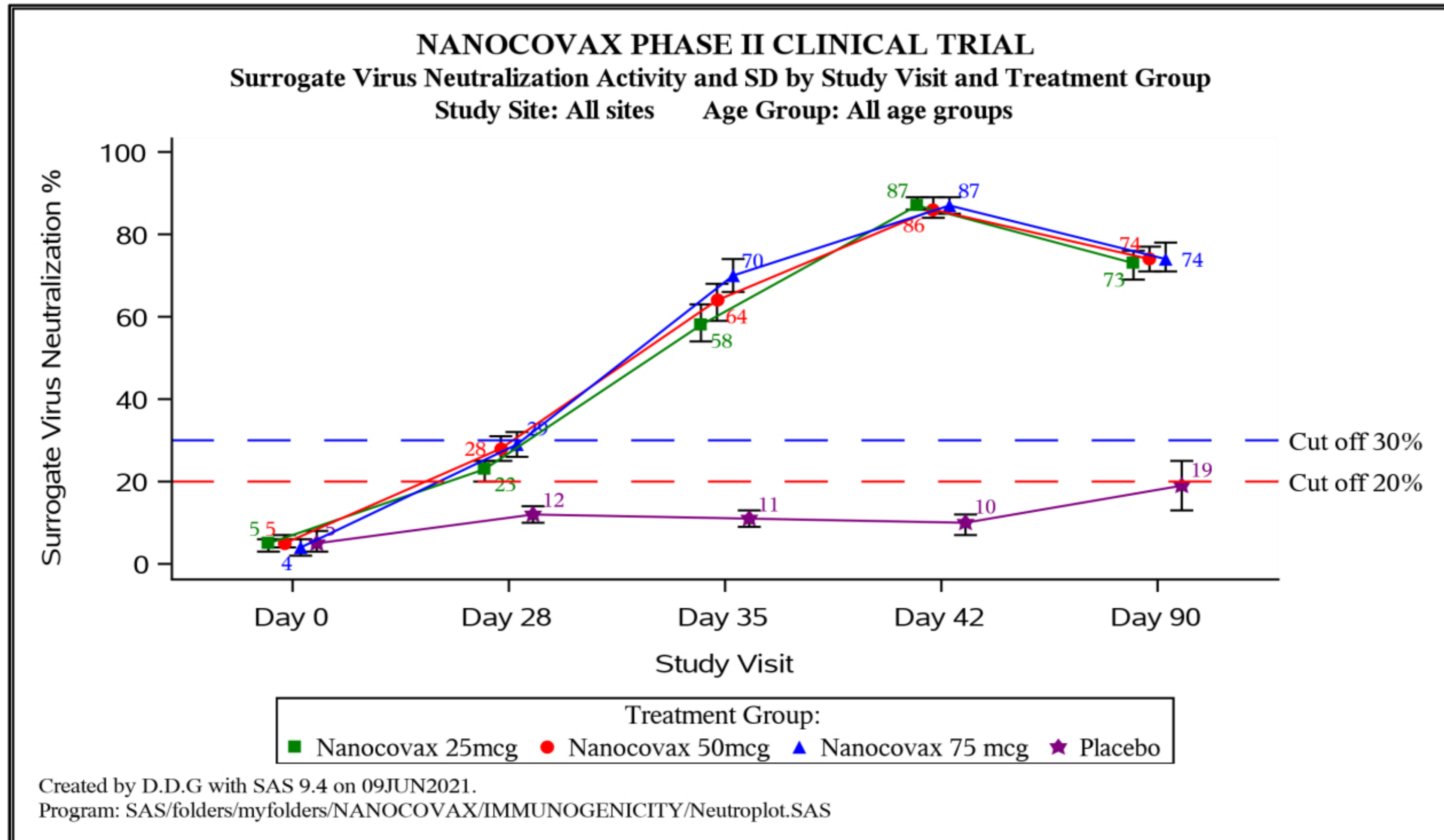
GIAI ĐOẠN 2

- Địa điểm: Nghiên cứu vắc xin Nanocovax giai đoạn 2 được thực hiện tại Học Viện Quân Y và Viện Pasteur TPHCM, điểm nghiên cứu Trung Tâm Y Tế huyện Bến Lức, Long An.
- Mục tiêu giai đoạn 2: Đánh giá tính an toàn, khả năng dung nạp và so sánh đáp ứng sinh miễn dịch của 3 liều ứng viên vắc xin Nanocovax tiêm bắp liều 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg trên người Việt Nam tình nguyện trưởng thành, từ đó xác định liều dùng tối ưu của vắc xin nghiên cứu.
- Thiết kế nghiên cứu: mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh giả dược nhằm đánh giá an toàn và đáp ứng miễn dịch của 3 liều vắc xin Nanocovax 25 mcg, 50 mcg và 75 mcg.
- Tổng cộng có 560 đối tượng được phân ngẫu nhiên vào 4 nhóm, trong đó 480 đối tượng vào nhóm sử dụng vắc xin (160 đối tượng tiêm Nanocovax 25mcg, 160 đối tượng tiêm Nanocovax 50 mcg và 160 đối tượng tiêm Nanocovax 75 mcg) và 80 đối tượng vào nhóm tiêm giả dược (tá chất Aluminum hydroxide) tương ứng tỉ lệ 2 (25mcg): 2 (50mcg): 2 (75mcg): 1 (giả dược).
- Giai đoạn 2 sẽ được phân tầng thành 2 nhóm tuổi: Từ đủ 18 đến 60 tuổi và trên 60 tuổi.
- Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu giai đoạn 2 được tiêm bắp. Khoảng cách giữa 2 liều là 28 ngày.

Hoạt tính trung hoà vi rút Sar-cov2 (Surrogate Virus Neutrolization - %)

Dựa trên kết quả hoạt tính trung hoà, tỷ lệ đối tượng dương tính với kháng thể trung hoà (hoạt tính trung hoà $\geq 30\%$) tại ngày 35 của 4 nhóm lần lượt là 80.4%, 82.9%, 86.2 % và 1.3%. Tại ngày 42 (14 ngày sau tiêm mũi 2), tỷ lệ đối tượng dương tính với kháng

thể trung hoà của 4 nhóm lần lượt là 100%, 100%, 98.7 % và 1.3%. Tại ngày 90 sau tiêm, tỷ lệ đối tượng dương tính với kháng thể trung hoà của 4 nhóm lần lượt là 94.3%, 96.2%, 93.7% và 15%.

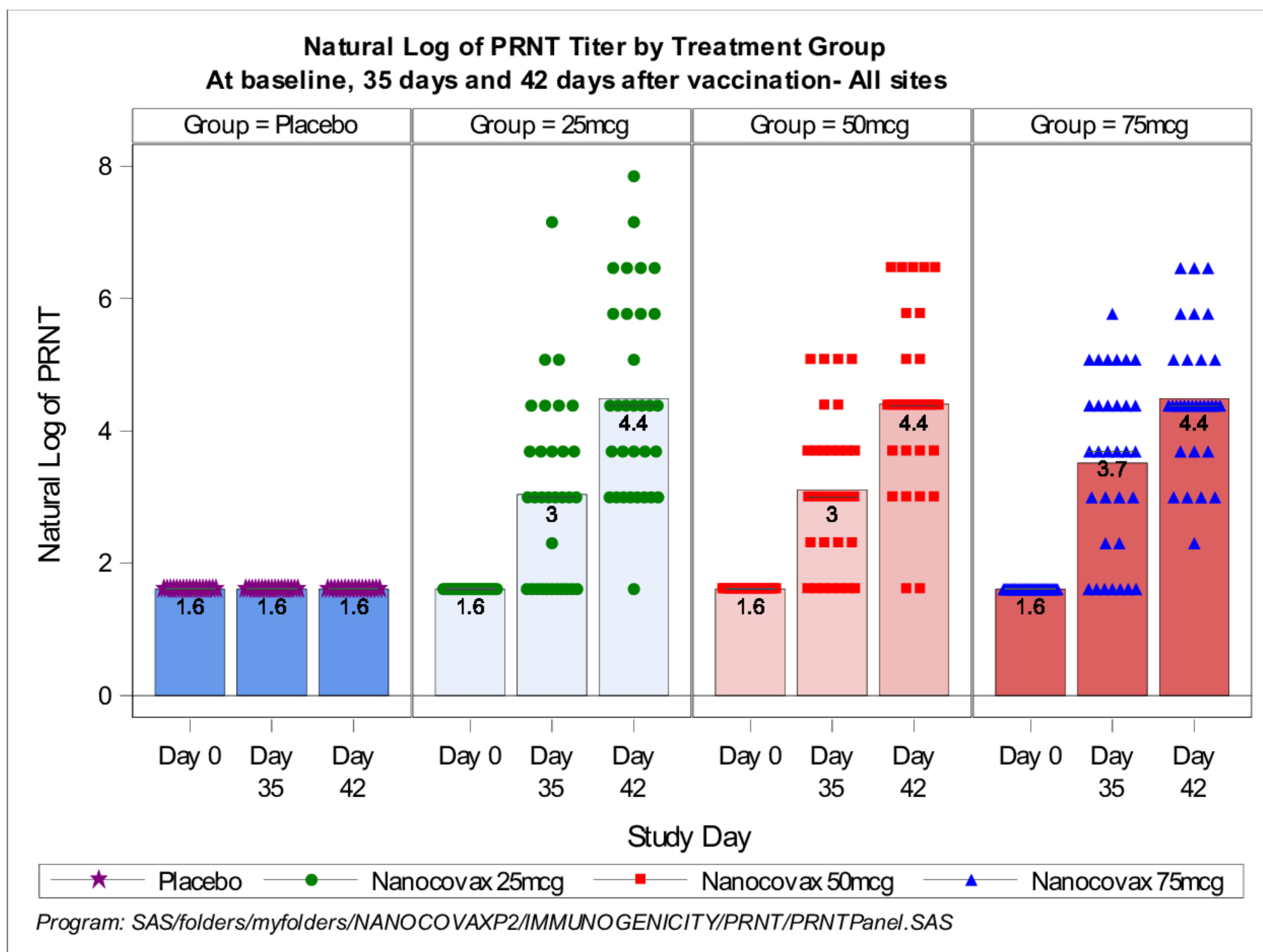


Hình. Hoạt tính trung hoà Virus SARS-CoV-2 (%)

Hiệu giá kháng thể trung hoà bằng PRNT₅₀ (The SARS-CoV-2 neutralizing-antibody titer - GMT)

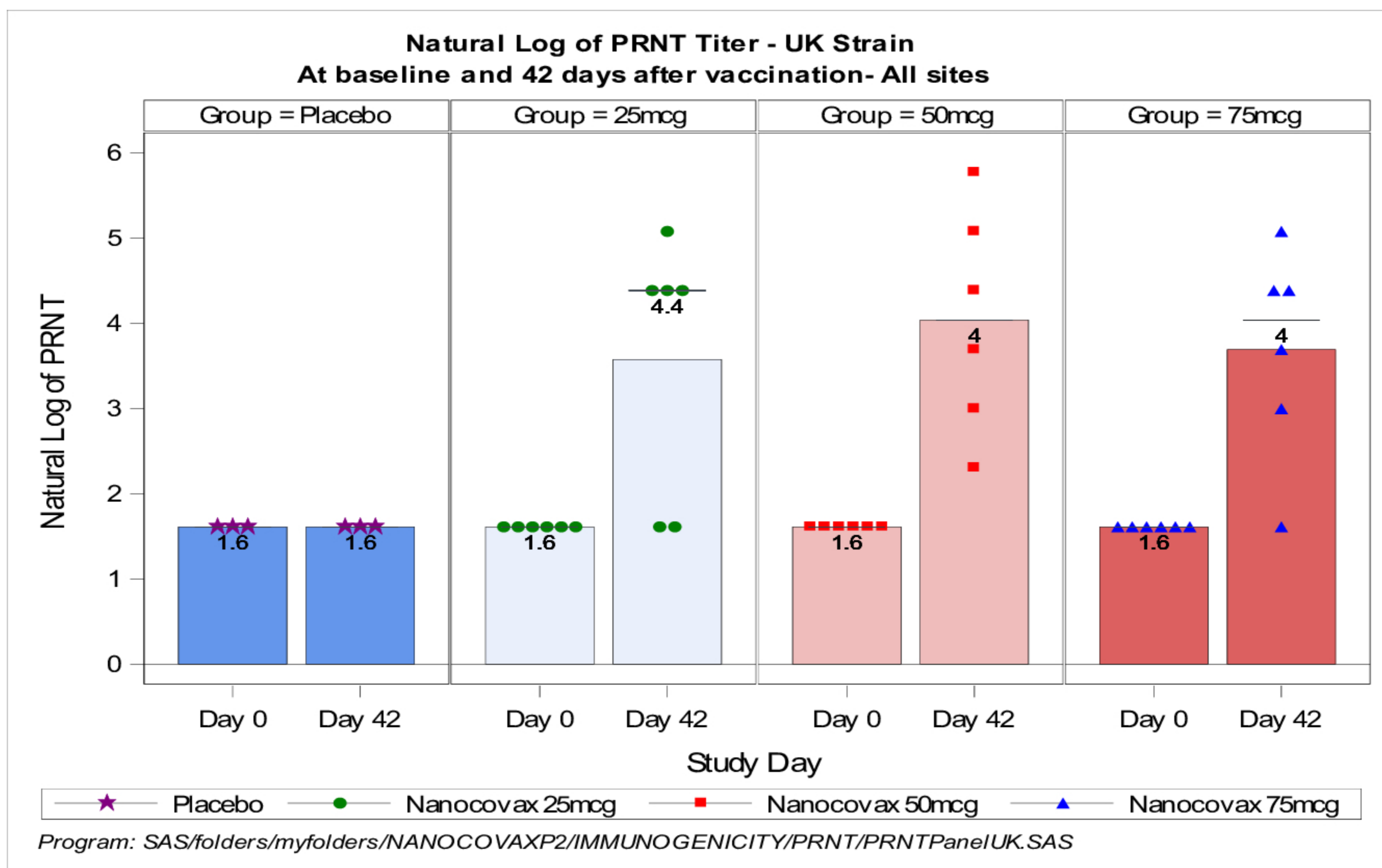
Kháng thể trung hoà huyết thanh của 4 nhóm được đánh giá ngẫu nhiên trên chủng Vũ Hán và trên biến chủng Anh (B117).

Đối với chủng Vũ Hán, GMT tại ngày 42 gần gấp 3 lần so với ngày 35. Trong khi đó các mẫu huyết thanh của nhóm giả dược tại ngày 35 và 42 không cho thấy khả năng trung hoà.



Hình. Hiệu giá kháng thể trung hoà virus sống chủng Vũ Hán trên nuôi cấy tế bào

Tỷ lệ mẫu huyết thanh có phản ứng với PRNT₅₀ đối với chủng Vũ Hán của 3 nhóm liều 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg tại ngày 35 lần lượt là 65.63%, 76.67%, 78.13%. Tỷ lệ này tăng lên tại ngày 42, cụ thể tỷ lệ này lần lượt 96,87% ở nhóm liều 25mcg; 93,75% ở nhóm liều 50mcg và 100 % ở nhóm liều 75mcg. Trong khi đó, các mẫu huyết thanh của nhóm liều giả dược không có khả năng trung hoà Virus sống.



Hình. Hiệu giá kháng thể trung hoà virus sống chủng UK (B117) trên nuôi cấy tế bào

Phân tích hiệu quả đáp ứng miễn dịch

Nồng độ anti S- IgG của cả 3 liều vắc xin Nanocovax tăng dần từ D0 đến D35, D42. Tăng cao nhất ở D42. Nhóm placebo có trung bình nhân (GMC) nồng độ anti S-IgG rất thấp, bằng 4,283% vào D35 và bằng 0,51 % vào D42 của liều 25mcg.

Trong nghiên cứu này, nhóm giả dược không có tính sinh miễn dịch. Trong khi đó 3 nhóm tiêm vắc xin đều có nồng độ kháng thể IgG kháng Protein S của Sars COV 2 tăng ở thời điểm D28 và đạt nồng độ IgG cao tại thời điểm D42. Nhóm tiêm liều 25 mcg có nồng độ kháng thể IgG D42 cao nhất. Như vậy, Nanocovax cho thấy đáp ứng miễn dịch thể hiện qua nồng độ anti-S-IgG và hoạt tính trung hoà cao hơn rất nhiều lần nhóm giả dược. Tham khảo dữ liệu đáp ứng miễn dịch vắc xin cùng và khác bản chất, có xu hướng tương tự.

Hoạt tính IgG trung hoà Sars COV 2 *In vitro* tỉ lệ thuận với nồng độ kháng thể IgG tăng và có hoạt tính trung hoà mạnh ở thời điểm D42. Cả 3 nhóm đều có hoạt tính IgG trung hoà tương đương nhau tại thời điểm D42.

→ **Kết luận về hiệu quả**

Nanocovax cho thấy đáp ứng miễn dịch thể hiện qua nồng độ anti-S-IgG và hoạt tính trung hoà cao hơn rất nhiều lần nhóm giả dược. Tham khảo dữ liệu đáp ứng miễn dịch vắc xin cùng và khác bản chất, có xu hướng tương tự.

Qua kết quả giai đoạn 1 và 2 cho thấy, cả 03 liều Nanocovax 25mcg, 50mcg và 75mcg đều có định lượng Anti-S IgG và hiệu giá kháng thể trung hoà tăng cao vào ngày 35, sau tiêm mũi 1. Sự khác biệt giữa 3 liều này không có ý nghĩa thống kê. Vì vậy, chúng tôi đề xuất chọn liều Nanocovax 25mcg để tiếp tục nghiên cứu giai đoạn 3.