# TÓM TẮT NGHIÊN CỨU thử nghiệm lâm sàng vắc xin Bạch hầu, Uốn ván, Ho gà, Viêm gan B và Hib cộng hợp hấp phụ do Viện Huyết thanh Ấn Độ sản xuất

1. **Thông tin chung về nghiên cứu**
2. **Tên nghiên cứu**: Nghiên cứu bắc cầu đánh giá tính an toàn của vắc-xin Bạch hầu, Uốn ván, Ho gà, Viêm gan B và Hib cộng hợp hấp phụ do Viện Huyết Thanh Ấn Độ sản xuất trên trẻ em Việt Nam khoẻ mạnh từ 6 – 12 tuần tuổi theo phác đồ 3 liều, khoảng cách 4 tuần giữa các liều.
3. **Mã số nghiên cứu**: VX.2018.01 phiên bản V3.0 ngày 16.03.2018
4. **Tên sản phẩm nghiên cứu**: Vắc-xin Bạch hầu, Uốn ván, Ho gà, Viêm gan B và Hib cộng hợp hấp phụ do Viện Huyết Thanh Ấn Độ sản xuất
5. **Nhà sản xuất, cung cấp thuốc**: Serum Institute of India (Ấn Độ)
6. **Tên nhà tài trợ**: Công ty TNHH MTV Vắc-xin và Sinh phẩm số 1 - Vabiotech
7. **Tổ chức nhận thử:** Học viện Quân Y
8. **Tên và chức danh của nghiên cứu viên chính:** PGS. TS. Phạm Ngọc Hùng, TS. BS. Hà Thế Tấn
9. **Pha lâm sàng của nghiên cứu**: Nghiên cứu bắc cầu
10. **Ngày đối tượng đầu tiên vào nghiên cứu**: 14/4/2018
11. **Ngày đối tượng cuối cùng kết thúc nghiên cứu**: 18/07/2018
12. **Địa điểm nghiên cứu**: tỉnh Hưng Yên
13. **Nội dung, mục tiêu, thiết kế, ĐỐI TƯỢNG nghiên cứu**
14. **Nội dung nghiên cứu:** Đánh giá tính an toàn của Vắc-xin Bạch hầu, Uốn ván, Ho gà, Viêm gan B và Hib cộng hợp hấp phụ trên trẻ em Việt Nam tình nguyện khỏe mạnh từ 6 - 12 tuần tuổi với phác đồ tiêm bắp 3 liều (mũi), mỗi mũi cách nhau 4 tuần.
15. **Mục tiêu chung**

Đánh giá tính an toàn của Vắc-xin Bạch hầu, Uốn ván, Ho gà, Viêm gan B và Hib cộng hợp hấp phụ trên trẻ em Việt Nam tình nguyện khỏe mạnh từ 6 - 12 tuần tuổi với phác đồ tiêm bắp 3 liều (mũi), mỗi mũi cách nhau 4 tuần.

1. **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha bắc cầu, nhãn mở, đánh giá tính an toàn trên đối tượng trẻ khỏe mạnh, mũi đầu tiên bắt đầu từ tuần 6 đến tuần 12 sau sinh.

1. **Tiêu chí lựa chọn quần thể nghiên cứu**

### *4.1. Tiêu chuẩn chọn vào*

Đối tượng phải đạt **TẤT CẢ** các tiêu chuẩn sau sẽ được đưa vào nghiên cứu.

1. Trẻ khỏe mạnh, cả 2 giới, từ 6 -12 tuần tuổi vào ngày khám sàng lọc và tiêm liều 1
2. Trẻ sinh đủ tháng tuổi (có tuổi thai đã phát triển trong tử cung lớn hơn hoặc bằng 37 tuần) và cân nặng khi sinh ≥ 2500 gram.
3. Trọng lượng trẻ ≥ 3.300 gam tại thời điểm khám sàng lọc và tiêm mũi 1
4. Trẻ có sức khoẻ tốt được xác định bởi tiền sử bệnh và khám lâm sàng của bác sỹ nghiên cứu.
5. Cha mẹ hoặc người đại điện theo pháp luật của đối tượng hiểu và tuân thủ kế hoạch nghiên cứu
6. Trẻ được sinh ra từ các bà mẹ có huyết thanh âm tính với HIV, HBV và HCV qua kết quả xét nghiệm máu hoặc sổ theo dõi thai sản.
7. Trẻ hoặc mẹ của trẻ không tham gia bất kỳ thử nghiệm lâm sàng khác vào thời gian triển khai nghiên cứu
8. Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật có thể hiểu và có khả năng tuân thủ đúng các yêu cầu của đề cương nghiên cứu
9. Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật sẵn sàng tự nguyện ký phiếu đồng ý cho đối tượng tham gia nghiên cứu
10. Cha mẹ/ người đại diện theo pháp luật của đối tượng nghiên cứu có khả năng thực hiện đúng quy định của nghiên cứu và sẵn sàng tự nguyện cho ĐT tham gia nghiên cứu

### *4.2. Tiêu chuẩn loại trừ*

Đối tượng có một trong các tiêu chuẩn sau sẽ được loại khỏi nghiên cứu

1. Tiền sử bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan siêu vi B, hoặc nhiễm trùng Hib (đã được xác nhận lâm sàng, huyết thanh học hoặc vi sinh)
2. Tiêm phòng trước bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà và Haemophilus influenzae loại b
3. Sốt (nhiệt độ ≥37.5) hoặc hạ nhiệt độ (≤35.5) hoặc bệnh/ nhiễm khuẩn cấp tính
4. Bất thường về chức năng, phổi, tim mạch, gan hoặc chức năng thận cấp tính hoặc mạn tính, được xác định bằng khám lâm sàng.
5. Trẻ đang sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch
6. Đã biết hoặc nghi ngờ có dị ứng với bất kỳ thành phần của vắc-xin
7. Tiền sử gia đình suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc di truyền.
8. Tiền sử bệnh dị ứng hoặc phản ứng có thể bị trầm trọng thêm bởi bất kỳ thành phần nào của văcxin.
9. Các khuyết tật bẩm sinh lớn.
10. Tiền sử rối loạn thần kinh bất kỳ hoặc động kinh
11. Trẻ và mẹ của trẻ đã tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác trong vòng 30 ngày trước khi tiêm vắc-xin nghiên cứu hoặc có thể tham gia trong quá trình NC.
12. Không có khả năng hoặc không sẵn sàng tuân theo các yêu cầu của đề cương NC
13. Bất kỳ tiêu chí mà theo đánh giá của nghiên cứu viên cho rằng trẻ sẽ không được tuân thủ các yêu cầu của đề cương nghiên cứu.
14. **Kết quả nghiên cứu**
15. **Phân bố đối tượng nghiên cứu**

Tổng cộng có 222 trẻ tại các xã trên địa bàn nghiên cứu được tuyển chọn vào nghiên cứu. Toàn bộ 222 trẻ này được tiêm mũi 1 và kết thúc theo dõi 28 ngày. Trong số 222 trẻ được tiêm mũi 1 này, có 206 trẻ tiếp tục tham gia nghiên cứu và đã kết thúc thời gian theo dõi 28 ngày sau mũi 2. Trong số 206 trẻ tiếp tục tham gia nghiên cứu mũi 2, có 204 trẻ tiếp tục tham gia nghiên cứu đã kết thúc thời gian theo dõi 28 ngày sau mũi 3. Các trẻ em không tiếp tục tham gia nghiên cứu được chăm sóc và sử dụng vắc-xin theo thường quy của chương trình tiêm chủng mở rộng Quốc Gia.

Như vậy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc tính chung là 18/222 trẻ, nằm trong phạm vi dự kiến về các trường hợp bỏ cuộc trong nghiên cứu.

1. **Các phản ứng bất lợi tức thì sau khi tiêm 30 phút**

Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp có phản ứng bất lợi tức thì nào trong thời gian theo dõi 30 phút sau khi tiêm ở 222 trẻ đầu tiên cũng như 206 trẻ trong mũi tiêm thứ 2 và 204 trẻ trong mũi tiêm thứ 3. Tỷ lệ gặp phải biến cố bất lợi tức thì trong nghiên cứu là 0%. Tính toán khoảng tin cậy 95% (95% CI) của tỷ lệ gặp phải biến cố bất lợi tức thì theo phương pháp Jeffreys cho thấy giá trị này trong khoảng từ 0% - 1,1%.

1. **Các biến cố bất lợi trong dự kiến**

#### Sốt

Sử dụng phân loại sốt theo thang đánh giá sốt thường dùng trong Nhi khoa tại Việt Nam, không sốt được định nghĩa là thân nhiệt <37,50 C; sốt độ 1: 37,50C≤Thân nhiệt< 38,50C; Sốt độ 2: 38,50C≤Thân nhiệt< 39,50C; Sốt độ 3: 39,50C≤Thân nhiệt.

Các dữ liệu phân tích sau khi tiêm liều 1 cho thấy: ở ngày thứ nhất sau tiêm có 76% (95% CI: 70,1%-81,3%) trẻ tiêm vắc-xin có biểu hiện sốt nhẹ và trung bình, không có trường hợp nào sốt mức độ 3. Tỷ lệ trẻ sốt giảm mạnh trong ngày 2 xuống còn 33% (sốt nhẹ và trung bình) và xuống 7,2% trong ngày 3. Phần lớn trẻ không có biểu hiện sốt kể từ ngày 4.

Hình thái tương tự cũng quan sát được khi tiêm mũi thứ hai và mũi thứ ba với khoảng xấp xỉ 80% (95% CI: 74,8%-85,5%) trẻ có biểu hiện sốt trong Ngày 1 sau mũi 2 và 66% (95% CI: 59,5%-72,4%) trẻ có sốt Ngày 1 sau khi tiêm mũi 3. Phần lớn trẻ hết sốt là ngày thứ 3, ngày thứ 4. Mức độ sốt của sau tiêm liều 2, 3 chủ yếu là mức độ nhẹ và vừa.

Sau mũi tiêm đầu tiên nghiên cứu ghi nhận 76% (95% CI: 70,1%-81,3%) đối tượng nghiên cứu có biểu hiện sốt với mức độ bất kỳ trong đó sốt theo phân loại sốt Nhi Khoa là thân nhiệt từ 37,50C trở lên. Sang đến ngày thứ hai, tỷ lệ này đã giảm đáng kể xuống 33% và giảm tiếp xuống 7,2% trong ngày 3. Tại ngày 4 sau tiêm mũi 1, chỉ còn 7 trường hợp sốt nhẹ được ghi nhận.

Xu hướng cũng tương tự như vậy sau mũi tiêm thứ hai. Nghiên cứu ghi nhận khoảng 80% (95% CI: 74,8%-85,5%) đối tượng nghiên cứu có biểu hiện sốt với mức độ bất kỳ. Sang đến ngày thứ hai, tỷ lệ này đã giảm đáng kể xuống khoảng 40% và giảm tiếp xuống xấp xỉ 4%. Tại Ngày 4 chỉ ghi nhận 01 trường hợp sốt và từ Ngày 5 trở đi, không có đối tượng nghiên cứu nào có sốt.

Với kết quả sau tiêm mũi 3, tỷ lệ sốt ở mức độ bất kỳ sau tiêm ngày thứ nhất là khoảng 2/3 (66%; 95% CI: 59,5%-72,4%), sang ngày thứ 2 tỷ lệ này đã giảm một nửa xuống còn 1/3 số trẻ (33%) có biểu hiện sốt và sang ngày thứ 3, ngày thứ 4 là 1 trường hợp chiếm 0,49%.

#### Đau

Thống kế mức độ đau theo thang từ 0-3 của trẻ trong các ngày từ ngày 1 đến ngày 7 sau khi tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3 cho thấy biểu hiện đau mức độ nhẹ và trung bình trong ngày 1 vào khoảng 90% và nhanh chóng giảm trong các ngày tiếp theo. Cho tới ngày 3, nghiên cứu ghi nhận chỉ có khoảng 15% trẻ có biểu hiện đau mức độ nhẹ và trung bình. Từ ngày 4 trở đi, phần lớn trẻ không có biểu hiện đau

#### Quầng đỏ tại vị trí tiêm

Đường kính quầng đỏ (mm) được ghi nhận và báo cáo ở tất cả các trẻ em tham gia nghiên cứu. Kích thước các quầng đỏ giảm nhanh trong ngày đầu và đến ngày thứ 3 trở đi về cơ bản là còn không đáng kể. Diễn biến này tương tự ở cả lần tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3.

Đường kính quầng đỏ (mm) xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi đầu tiên trung bình là 5mm sau đó giảm nhanh xuống khoảng 2,5 mm và 1 mm trong các ngày 2 và ngày 3.

Đường kính quầng đỏ (mm) xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi thứ hai. Hình thái tương tự cũng quan sát thấy sau khi tiêm mũi 2 so sánh với mũi 1. Giá trị trung bình của đường kính quầng đỏ trong ngày 1 sau tiêm là 5mm sau đó giảm nhanh xuống khoảng 3 mm và 1 mm trong các ngày 2 và ngày 3.

Đường kính quầng đỏ (mm) xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi thứ ba. Hình thái tương tự cũng quan sát thấy sau khi tiêm mũi 3 so sánh với mũi 1 và mũi 2. Giá trị trung bình của đường kính quầng đỏ trong ngày 1 sau tiêm là 5mm sau đó giảm nhanh xuống khoảng 3 mm và 1 mm trong các ngày 2 và ngày 3.

#### Sưng, chai tại vị trí tiêm

Đường kính vết sưng, chai (mm) được ghi nhận và báo cáo ở tất cả các trẻ em tham gia nghiên cứu. Các quan sát cho thấy các vết sưng, chai mất đi chậm hơn so với quầng đỏ ở vị trí tiêm. Vẫn còn một số lượng nhất định đối tượng nghiên cứu có biểu hiện sưng hoặc chai sau 7 ngày theo dõi, mặc dù đường kính vết sưng, chai đã giảm đáng kể tính từ thời điểm sau tiêm vào ngày 1.

Đường kính vết sưng (chai) tính bằng mm xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi thứ nhất: Giá trị trung bình của đường kính vết sưng (chai) trong ngày 1 sau tiêm là 7mm sau đó chậm xuống khoảng 6 mm và 4 mm trong các ngày 2 và ngày 3… Các biểu hiện sưng, chai nhìn chung vẫn còn tiếp diễn tính đến ngày thứ 7. Tại ngày 7, đường kính trung bình của các vết sưng, chai là khoảng 2 mm.

Đường kính vết sưng (chai) tính bằng mm xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi thứ hai: Xu hướng tương tự như mũi 1 cũng quan sát được sau mũi 2. Giá trị trung bình của đường kính vết sưng (chai) trong ngày 1 sau tiêm là 6,5 mm sau đó chậm xuống khoảng 5,5 mm và 4 mm trong các ngày 2 và ngày 3… Các biểu hiện sưng, chai nhìn chung vẫn còn tiếp diễn tính đến ngày thứ 7. Tại ngày 7, đường kính trung bình của các vết sưng, chai là khoảng 1 mm.

Các biểu hiện sưng, chai sau mũi tiêm cuối cùng (mũi 3) đường kính vết sưng (chai) tính bằng mm xuất hiện trong ngày 1 sau khi tiêm mũi thứ ba khoảng là 4,5 mm sau đó chậm xuống khoảng 4 mm và 2 mm trong các ngày 2 và ngày 3… Các biểu hiện sưng, chai nhìn chung vẫn còn tiếp diễn tính đến ngày thứ 7. Tại ngày 7, đường kính trung bình của các vết sưng, chai là khoảng 0,5 mm.

#### Các triệu chứng trong dự kiến khác

Các triệu chứng trong dự kiến khác như nhạy cảm đau, cáu kỉnh, quấy khóc, bỏ bú theo phân loại các mức độ từ 0 đến 3: Các thống kê cho thấy phần lớn trẻ gặp phải các triệu chứng này ở mức độ nhẹ và chủ yếu trong 1 hoặc 2 ngày đầu sau khi tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3.

#### Các triệu chứng trong dự kiến trong thời gian theo dõi đến Ngày 28 sau tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3.

Chỉ có khoảng 5% còn biểu hiện sưng kéo dài sang ngày 8 đến 14 và không còn trường hợp nào có biểu hiện triệu chứng trong dự kiến ở tuần thứ 3 và thứ 4.

1. **Các biến cố bất lợi ngoài dự kiến**

Không có trường hợp biến cố bất lợi ngoài dự kiến nào được ghi nhận tại thời điểm phân tích cuối kỳ.

1. **Biến cố bất lợi đáng kể khác**

Không có biến cố bất lợi đáng kể nào khác trong nghiên cứu.

1. **Kết luận về đánh giá an toàn**
* Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được theo dõi đầy đủ 28 ngày sau tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3.
* Các biến cố bất lợi quan sát được trên 222 đối tượng là tình trạng sốt mức độ nhẹ và vừa chủ yếu trong ngày đầu tiên của nghiên cứu.
* Không có trường hợp AE ngoài dự kiến nào và không có trường hợp SAE nào được ghi nhận trong nghiên cứu tính tới thời điểm cắt dữ liệu phân tích.
* Xu hướng giảm nhanh các biến cố bất lợi trong dự kiến như tăng thân nhiệt, đau, quầng đỏ nơi tiêm, sưng chai vị trí tiêm quan sát được trên nhóm đối tượng nghiên cứu.
* Không có thay đổi đáng quan tâm được ghi nhận khi khám thực thể cho các đối tượng nghiên cứu.