

## DIFFICULTIES IN PRODUCING MENINGOCOCCAL B VACCINE AFFECT VACCINATION RATES

Do Khanh Linh\*, Nguyen Duy Thai, Tran Hong Tram, Le Thi Hoang Yen, Bui Thi Kim Xuyen, Do Linh Trang

*National Institute for Control of Vaccines and Biologicals*

*Received 30 September 2024*

*Accepted 09 December 2024*

**Abstract:** Meningococcal B (MenB) vaccines are a major achievement in preventing meningitis caused by *Neisseria meningitidis* type B. However, their production has been hampered by structural complexity and challenges in developing recombinant vaccines. This study assesses the impact of MenB production challenges on global vaccination coverage. We analyze the scientific literature and empirical data related to MenB to identify factors that influence access to and uptake of MenB vaccines compared to other vaccines such as types A, C, Y, and W135.

**Keywords:** *Meningococcal type B, production, price, vaccination rate.*

---

\* Corresponding author:

*E-mail address:* [khanhlinhnicvb@gmail.com](mailto:khanhlinhnicvb@gmail.com)

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v4i4.191>

# NHỮNG KHÓ KHĂN TRONG SẢN XUẤT VÀ CUNG ỨNG VẮC XIN NÃO MÔ CẦU TÝP B

Đỗ Khánh Linh\*, Nguyễn Duy Thái, Lê Thị Hoàng Yên, Trần Hồng Trâm, Bùi Thị Kim Xuyên, Đỗ Linh Trang

*Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, Bộ Y tế*

*Nhận ngày 30 tháng 09 năm 2024*

*Chấp nhận đăng ngày 09 tháng 12 năm 2024*

**Tóm tắt:** Vắc xin não mô cầu týp B là một thành tựu quan trọng trong việc ngăn ngừa bệnh viêm màng não do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* týp B gây ra. Tuy nhiên, quá trình sản xuất vắc xin này đối mặt với nhiều khó khăn do cấu trúc phức tạp và những thách thức trong việc phát triển vắc xin tái tổ hợp. Nghiên cứu này đánh giá tác động của những khó khăn trong sản xuất MenB dẫn đến tình trạng thiếu vắc xin cho chương trình tiêm chủng. Chúng tôi tiến hành phân tích các tài liệu khoa học và dữ liệu thực tiễn liên quan đến MenB, từ đó nhận diện các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tiếp cận và tỷ lệ tiêm chủng vắc xin MenB so với các loại vắc xin khác như týp A, C, Y, và W135.

**Từ khóa:** *Não mô cầu týp B, sản xuất, giá cả, tỷ lệ tiêm chủng*

## 1. Đặt vấn đề

Bệnh viêm màng não do não mô cầu týp B (MenB) là một vấn đề y tế công cộng quan trọng. Vắc xin MenB ra đời nhằm kiểm soát sự lây lan của bệnh, nhưng việc sản xuất MenB gặp nhiều thách thức hơn so với các loại vắc xin khác như týp A, C, Y và W135. Điều này dẫn đến sự chậm trễ trong việc cung cấp vắc xin và hạn chế khả năng tiếp cận tại nhiều quốc gia. Bài báo này đánh giá các khó khăn trong sản xuất MenB và tác động của chúng đến việc cung cấp vắc xin và khả năng tiếp cận tiêm chủng đối với vắc xin này.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

Trong bài báo này, chúng tôi sử dụng phương pháp tổng quan tài liệu. Phương pháp nghiên cứu được thực hiện bằng quy trình xác

định, loại bỏ và chọn lọc tài liệu theo hướng dẫn PRISMA với các bước cụ thể như sau:

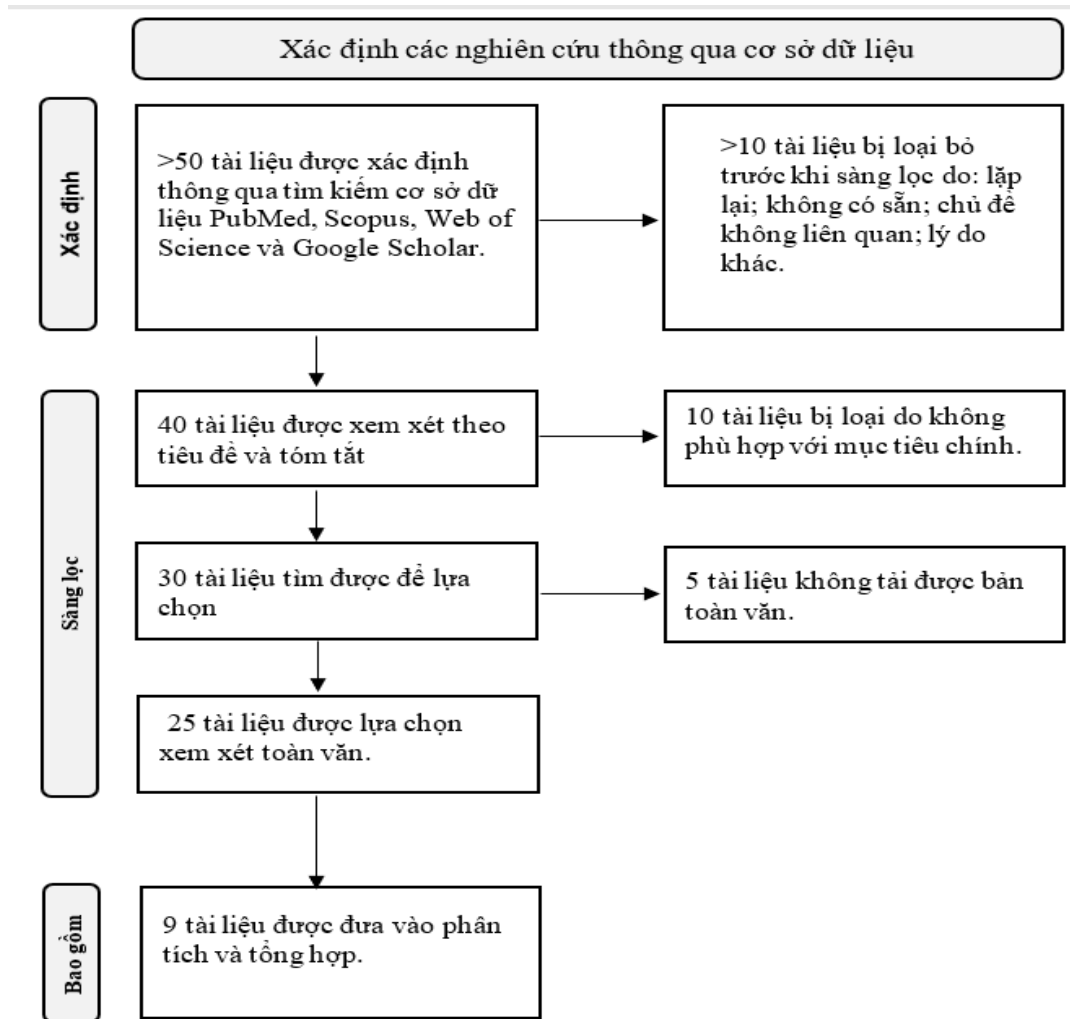
Tổng số tài liệu xác định ban đầu là 50 tài liệu. Các tài liệu được xác định qua các cơ sở dữ liệu như PubMed, Google Scholar, các báo cáo của WHO, ECDC và các tạp chí uy tín trong lĩnh vực vắc xin và dịch tễ học dựa trên các từ khóa liên quan đến "vắc xin MenB", "Khó khăn và thách thức trong sản xuất", "tỷ lệ tiêm chủng vắc xin não mô cầu".

Số tài liệu xem xét theo tiêu đề và tóm tắt là 40 tài liệu. Trong quá trình sàng lọc sơ bộ, mười tài liệu bị loại bỏ do không liên quan trực tiếp đến vắc xin MenB hoặc quá trình sản xuất vắc xin (chủ yếu tập trung vào các bệnh khác hoặc vắc xin cho các nhóm vi khuẩn khác). Mười tài liệu bị loại bỏ sau khi xem

xét theo tiêu đề và tóm tắt, trong đó 5 tài liệu không tập trung vào vắc xin MenB mà chủ yếu nghiên cứu về các týp vi khuẩn khác như A, C, Y và W135. Ba tài liệu liên quan đến các phương pháp sản xuất vắc xin nhưng không đề cập đến công nghệ tái tổ hợp hoặc cấu trúc protein bề mặt của MenB. Hai tài liệu bị loại bỏ do không có đủ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hoặc thông tin chi tiết về hiệu quả vắc xin.

Các tài liệu được xem xét đầy đủ là 25 tài liệu dựa trên các tiêu chí tính cập nhật, độ tin cậy, và sự phù hợp với nội dung bài viết. Sau khi đọc kỹ toàn văn, 25 tài liệu được chọn để phân tích sâu hơn. Các tài liệu này được chọn dựa trên các tiêu chí sau: Liên quan trực tiếp đến vắc xin MenB (bao gồm các nghiên cứu về cấu trúc protein bề mặt, công nghệ tái tổ hợp, thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả vắc xin và thách thức trong sản xuất). Nghiên cứu đã được xuất bản trong vòng 5 năm qua (ưu tiên các bài viết mới nhất để đảm bảo cập nhật với các tiến bộ khoa học). Chất lượng và độ tin cậy (ưu tiên các bài báo đã được đăng trên các tạp chí uy tín, được trích dẫn nhiều và có tính học thuật cao).

Chúng tôi đã chọn 9 tài liệu chuyên sâu, được đánh giá có nội dung liên quan trực tiếp đến thách thức sản xuất MenB và tỷ lệ tiêm chủng tại các khu vực khác nhau. Lý do chọn 9 tài liệu này là vì chúng cung cấp dữ liệu cụ thể về các yếu tố kỹ thuật, kinh tế và xã hội tác động đến sản xuất và phân phối vắc xin MenB.



**Hình 1. Sơ đồ lựa chọn tài liệu nghiên cứu theo PRISMA**

### 3. Kết quả

Trên thế giới hiện nay có 4 vắc xin não mô cầu tít B lưu hành là VA MENGOC BC (Cu Ba), Bexsero (Bi), Trumenba (Mỹ) và Penbraya (Mỹ). Trong đó VA MENGOC BC là vắc xin tít B đầu tiên trên thế giới được sản xuất tại Cu Ba. Vắc xin này dựa trên các protein màng ngoài **Outer membrane vesicles (OMV)** đã an toàn và hiệu quả trong việc kiểm soát dịch bệnh do vi khuẩn gây ra. Tuy nhiên, việc sử dụng các loại vắc xin OMV này để chống lại bệnh viêm màng não mô cầu nhóm huyết thanh

B còn hạn chế do tính chất bảo vệ đặc hiệu của từng chủng và thiếu hiệu quả nhất quán ở trẻ nhỏ và hiện nay chỉ lưu hành ở Cu Ba, Việt Nam và một số nước Châu Mỹ La Tinh. Do đó trong khuôn khổ bài báo này chúng tôi đề cập đến thuật ngữ Men B là nói đến các vắc xin não mô cầu tít B thế hệ mới như Bexsero, Trumenba.

Quá trình sản xuất vắc xin MenB đối mặt với nhiều thách thức kỹ thuật và kinh tế hơn so với các loại vắc xin não mô cầu tít A, C, Y, và W135. Các yếu tố ảnh hưởng chủ yếu bao gồm:

### 3.1 Khó khăn do qui trình sản xuất và chi phí sản xuất

Trước tiên là do cấu trúc phức tạp của polysaccharide của vi khuẩn *Neisseria meningitidis* týp B với thành phần chủ yếu là axit sialic (sialic acid), có cấu trúc tương tự với các tế bào thần kinh của con người, khiến việc kích hoạt một phản ứng miễn dịch bảo vệ trở nên phức tạp hơn. Do sự tương đồng này, hệ miễn dịch của cơ thể không dễ dàng nhận diện polysaccharide týp B là yếu tố ngoại lai để chống lại, dẫn đến việc phát triển vắc xin khó khăn hơn so với các týp khác (A, C, Y, W135). Điều này gây ra thách thức trong việc phát triển vắc xin mà không gây ra phản ứng tự miễn. Để vượt qua thách thức này, vắc xin MenB được thiết kế dựa trên các protein bề mặt có khả năng kích thích phản ứng miễn dịch. Tuy nhiên, các protein bề mặt của nó lại rất khác nhau, và việc thiếu thông tin về các protein bề mặt khiến việc phát triển vắc-xin trở nên cực kỳ khó khăn. Do đó, Rino Rappuoli và các nhà khoa học khác đã chuyển sang thiết kế một loại vắc-xin bằng phương pháp vắc xin học ngược (*reverse vaccinology*) [3]. Vắc xin học ngược là một cải tiến của vắc-xin học sử dụng các phương pháp tin sinh học và dược lý học ngược, được tiên phong bởi Rino Rappuoli và lần đầu tiên được sử dụng chống lại vi khuẩn não mô cầu nhóm huyết thanh B [4]. Theo đó, toàn bộ bộ gen gây bệnh của MenB được sàng lọc bằng các phương pháp tin sinh học để tìm gen. Một số đặc điểm mà các gen được theo dõi có thể

chỉ ra tính kháng nguyên và bao gồm các gen mã hóa cho các protein có vị trí ngoại bào, các peptit tín hiệu và các epitope tế bào B [5]. Gen đó được lọc để tìm các thuộc tính mong muốn có thể tạo ra các vắc-xin tốt như các protein màng ngoài. Khi các ứng viên được xác định, chúng được sản xuất và được thử nghiệm trên động vật [4]. Vắc-xin học ngược hiệu quả hơn nhiều so với vắc-xin học truyền thống tuy nhiên nó đòi hỏi phải nuôi cấy một lượng lớn các vi sinh vật cụ thể cũng như các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm mở rộng. Đầu tiên cần phải giải trình tự bộ gen MenB, sau đó, quét bộ gen đã giải trình tự để tìm các kháng nguyên tiềm năng. Có đến hơn 600 kháng nguyên có thể, được thử nghiệm bằng cách biểu hiện trong *Escherichia coli* (*E. coli*). Các kháng nguyên có thể áp dụng phổ biến nhất đã được sử dụng trong các loại vắc-xin nguyên mẫu. Một số đã chứng minh là tạo được miễn dịch bảo vệ ở chuột, tuy nhiên, riêng các protein này không tương tác hiệu quả với hệ thống miễn dịch của con người do không tạo ra phản ứng miễn dịch tốt để đạt được khả năng bảo vệ. Sau đó, bằng cách bổ sung các túi màng ngoài chứa lipopolysaccharides từ quá trình tinh chế các bông nước của vi khuẩn gram âm. Việc bổ sung chất bổ trợ này (trước đây được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp tiêm chủng thông thường) đã tăng cường phản ứng miễn dịch lên mức cần thiết. Sau đó, vắc-xin đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả ở người trưởng thành.

Như vậy, việc sản xuất vắc xin MenB sử dụng các protein tái tổ hợp, chẳng hạn như fHbp, NadA, và NHBA, phải trải qua quy trình tinh chế phức tạp. Trước hết, cần phải xác định trình tự bộ gen của *N. meningitidis* nhóm huyết thanh B để phát triển vắc xin nhóm huyết thanh B hiệu quả. Sự sẵn có của trình tự bộ gen vi khuẩn cho phép xác định các protein màng ngoài tiếp xúc với bề mặt được bảo tồn của các chủng nhóm huyết thanh B vốn là mục tiêu của các kháng thể diệt khuẩn. Công thức vắc xin hiện tại hoặc vắc xin rMenB+OMV NZ dựa trên ba loại protein: i) protein liên kết yếu tố H (fHbp), ii) Neisseria adhesin A (NadA) và iii) Kháng nguyên liên kết Neisserial Heparin (NHBA) hoặc 287. Để tăng đánh giá hiệu lực của đáp ứng miễn dịch và để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất vắc xin quy mô lớn, protein fHbp đã được kết hợp với protein phụ GNA2091 (936) và protein 287 đã được kết hợp với GNA1030 (953), để tạo ra hai protein tổng hợp. Ngoài ra vắc xin còn chứa OMV có nguồn gốc từ chủng New Zealand. Các protein màng ngoài (OMV) được chiết xuất từ màng vi khuẩn của *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) chủng huyết thanh B NZ98/254 và ba kháng nguyên bề mặt tế bào *N. meningitidis*; Protein 961c, Protein 287-953, Protein 936-741 được sản xuất trong *E. coli* bằng công nghệ DNA tái tổ hợp. Quá trình này yêu cầu nghiên cứu chuyên sâu về sinh học phân tử, thiết kế protein và thử nghiệm lâm sàng để đảm bảo hiệu quả. Việc

tạo ra những protein tái tổ hợp này từ vi khuẩn hoặc tế bào chủ (như vi khuẩn *E. coli*, tế bào nấm men, hoặc tế bào động vật có vú) thường mất nhiều thời gian và đòi hỏi kỹ thuật sinh học phức tạp. Trong khi đó, vắc xin polysaccharide chỉ cần chiết xuất các polysaccharide từ vỏ vi khuẩn. Quy trình này đơn giản hơn về kỹ thuật, không cần thiết kế hoặc tái hợp các loại protein [4-6]. Bên cạnh đó, sản xuất protein tái tổ hợp đòi hỏi sử dụng công nghệ sinh học phức tạp để chèn các gen mã hóa protein kháng nguyên vào vi khuẩn, tế bào nấm men hoặc các tế bào động vật. Sau đó, cần phải tối ưu hóa điều kiện nuôi cấy và thu hoạch protein. Các bước này yêu cầu sự giám sát và kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo tính tinh khiết và hiệu quả cuối cùng của sản phẩm. Trong khi đó, quá trình chiết xuất và tinh lọc polysaccharide từ vi khuẩn có thể được thực hiện nhanh chóng và ít phức tạp hơn. Không cần kỹ thuật tái tổ hợp gen, giúp giảm chi phí sản xuất. [1,7].

### **3.2 Khó khăn do chi phí sản xuất cao**

Theo một báo cáo của GlaxoSmithKline, chi phí cho quá trình phát triển protein tái tổ hợp chiếm khoảng 60-70% tổng chi phí sản xuất vắc xin MenB. Hiệu quả của công nghệ tái tổ hợp: Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với vắc xin Bexsero, mức độ bảo vệ chống lại các dòng MenB phổ biến đạt khoảng 82-91%. Tuy nhiên, biến thể di truyền của vi khuẩn có thể làm giảm tính hiệu quả này khi các dòng mới xuất hiện [8,9].

Chi phí sản xuất cao của công nghệ tái tổ hợp: Chi phí sản xuất trung bình cho một liều vắc xin MenB (như Bexsero) dao động từ 160-200 USD tại các thị trường lớn như Mỹ và Châu Âu. Trong khi đó, chi phí cho các vắc xin não mô cầu tuýp A, C, Y, và W135 thường chỉ từ 80-120 USD/mũi. Điều này phần nào giải thích lý do tại sao vắc xin MenB ít phổ biến hơn ở các quốc gia có thu nhập thấp. Theo một ước tính từ tổ chức Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), chi phí trung bình để phát triển một loại vắc xin mới từ giai đoạn nghiên cứu đến thử nghiệm lâm sàng và phê duyệt có thể lên đến 1,5 tỷ USD. Quá trình phát triển vắc xin MenB, với các yêu cầu về thử nghiệm và phát triển protein tái tổ hợp, còn phức tạp hơn, dẫn đến chi phí tăng cao [9,10]. Chi phí sản xuất MenB dao động từ 250-300 triệu USD cho các bước phát triển và sản xuất ban đầu, trong khi chi phí cho các loại vắc xin não mô cầu khác như tuýp A hoặc C chỉ khoảng 180-220 triệu USD. Sự chênh lệch này xuất phát từ việc phải sử dụng công nghệ tái tổ hợp phức tạp, cùng với quy trình kiểm định đắt đỏ hơn do các nguyên vật liệu như kháng nguyên kháng thể chuẩn giá thành cao và khó mua được trên thị trường, phải đặt mua riêng hoặc tự sản xuất với chi phí cao hơn. Ngoài các thử nghiệm kiểm tra chất lượng thông thường, việc xác định đặc tính đã được tiến hành trên các khối protein bao gồm giải trình tự axit amin, phân tích khối lượng phân tử thử nghiệm bằng cách truyền

trực tiếp vào máy quang phổ khối tứ cực ESI-q-Tof phun điện. Phân tích SDS-PAGE trong điều kiện khử được sử dụng để xác định độ tinh khiết và tính toàn vẹn của protein số lượng lớn. Loại trừ kích thước-Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (SE-HPLC) được sử dụng để xác định độ tinh khiết. Nồng độ protein SBA được sử dụng để định lượng protein tổng số trong quá trình kiểm soát, xuất xưởng và nghiên cứu độ ổn định của sản phẩm. SDS – page và Western blot được sử dụng để nhận dạng. ELISA HCP được sử dụng để định lượng HCP dư [10].

Tại Việt Nam, các nhà sản xuất vắc xin địa phương, như Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) và Công ty Vắc xin và Sinh phẩm số 1 cùng nhiều nhà sản xuất, đã phát triển nhiều loại vắc xin trong nước, bao gồm các vắc xin có công nghệ tái tổ hợp như Viêm gan B. Tuy nhiên, việc sản xuất vắc xin MenB vẫn chưa được tiến hành nội địa hóa do các khó khăn do Công nghệ tái tổ hợp phức tạp hơn. Các kháng nguyên tái tổ hợp của MenB được phát triển thông qua “vắc xin ngược”. Bước đầu tiên trong quá trình này là hoàn thiện trình tự bộ gen của mầm bệnh quan tâm. Một số thuật toán đã được sử dụng để xác định các protein giả định trên bề mặt tế bào hoặc các protein được tiết ra có khả năng tạo ra phản ứng kháng thể ở vật chủ là con người. Đối với Meningococci thuộc nhóm huyết thanh B, hàng trăm ứng cử viên vắc xin tiềm năng đã được xác định bằng phương pháp tin sinh học. Bước tiếp theo

trong quy trình là sản xuất protein tái tổ hợp ở *Escherichia coli*, tinh chế chúng và sử dụng làm chất gây miễn dịch ở chuột. Huyết thanh miễn dịch được thu thập và thử nghiệm về khả năng liên kết với bề mặt tế bào MenB và hoạt tính diệt khuẩn trong ống nghiệm. Các protein có hiệu giá cao trong tất cả các xét nghiệm được đưa vào giai đoạn đánh giá cuối cùng, đánh giá mức độ biến đổi trình tự protein trong các protein này trên một số lượng lớn các phân lập MenB. Từ quá trình sàng lọc quy mô lớn này, đã chọn lọc được ba ứng cử viên vắc xin mới đáp ứng tất cả các tiêu chí. Việt Nam hiện chưa có đủ cơ sở hạ tầng và công nghệ cần thiết để phát triển vắc xin tái tổ hợp như MenB. Việc nghiên cứu và sản xuất MenB yêu cầu các thiết bị công nghệ sinh học cao cấp, vốn đầu tư lớn, và nguồn nhân lực chuyên môn cao. Các nhà sản xuất trong nước chưa đạt được các tiêu chuẩn này, khiến cho việc nhập khẩu là giải pháp duy nhất. Chi phí phát triển cao: Theo một nghiên cứu của Đại học Y Dược TP.HCM, việc phát triển vắc xin MenB tại Việt Nam ước tính sẽ cần khoảng 300-400 triệu USD, gấp đôi so với chi phí phát triển vắc xin não mô cầu týp A hoặc C [9,10]. Điều này đã gây khó khăn lớn cho việc triển khai nghiên cứu và sản xuất nội địa vắc xin MenB.

Như vậy quá trình phát triển sản xuất của MenB lâu cộng với chi phí sản xuất và giá thành cao của MenB đã ảnh hưởng đến khả năng tiếp cận vắc xin này tại nhiều quốc gia, đặc biệt là các nước thu nhập thấp và

trung bình. Tỷ lệ tiêm chủng MenB tại các nước phát triển như Mỹ và các quốc gia châu Âu đạt từ 75-85% nhờ các chương trình y tế hỗ trợ mạnh mẽ và có khả năng chi trả cao. Ngược lại, tại các nước thu nhập thấp, tỷ lệ tiêm chủng MenB chỉ ở mức 15-30%.

Một báo cáo từ Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2021 cho thấy, các quốc gia tại Châu Phi và Đông Nam Á gặp khó khăn trong việc tiếp cận MenB vì chi phí cao và thiếu sự hỗ trợ từ các chương trình y tế toàn cầu. Tại những khu vực này, bệnh viêm màng não do týp B vẫn là nguyên nhân gây tử vong cao, với tỷ lệ mắc bệnh lên đến 12-15% trong các đợt bùng phát dịch [11].

Theo một báo cáo của Bộ Y tế Việt Nam vào năm 2022, tỷ lệ tiêm chủng vắc xin MenB tại Việt Nam rất thấp, chỉ đạt 15-20% ở các thành phố lớn và dưới 10% tại các khu vực nông thôn và miền núi. Điều này chủ yếu do: Chi phí cao: Một liều vắc xin MenB tại Việt Nam có giá từ 300.000 - 1.600.000 VND (tương đương khoảng 35-50 USD) [12]. Chi phí cao là một rào cản đối với phần lớn dân số, đặc biệt là ở các vùng có thu nhập thấp. Thiếu sự hỗ trợ từ các chương trình tiêm chủng quốc gia: Hiện tại, MenB không được bao gồm trong Chương trình Tiêm chủng Mở rộng (EPI) của Việt Nam, nghĩa là các gia đình phải tự trả chi phí cho vắc xin này, gây khó khăn cho nhiều người dân. [11,12].

MenB không có trong chương trình tiêm chủng mở rộng của hầu hết các quốc gia trên thế giới cũng là nguyên nhân chính dẫn



đến giá vắc xin này cao hơn so với mặt bằng chung vì các hãng phải bỏ ra chi phí rất lớn cho việc quảng bá, tiếp thị sản phẩm. Điều mà hầu hết các vắc xin khác được giảm thiểu. Chỉ tính năm 2017, Pfizer đã chi hơn 21 triệu đô la vào các quảng cáo trả phí cho vắc-xin, theo số liệu do Kantar Media, một công ty theo dõi quảng cáo đa phương tiện, lưu giữ. Còn GlaxoSmithKline chi khoảng 7,9 triệu đô la, trong đó chưa tính đến những chi phí khác như nâng cao nhận thức về bệnh viêm màng não và các chiến dịch truyền thông xã hội đang diễn ra do GlaxoSmithKline thực hiện, một " nỗ lực đáng kể" nhưng "không hề rẻ" [11].

#### **4. Bàn luận**

Kết quả nghiên cứu và quy trình sản xuất vắc xin não mô cầu tuýp B (MenB) hiện nay cho thấy nhiều bước tiến vượt bậc, đặc biệt là việc áp dụng công nghệ tái tổ hợp để khắc phục các thách thức liên quan đến cấu trúc polysaccharide của vi khuẩn MenB. Tuy nhiên, những thách thức về mặt kỹ thuật và sinh học vẫn đặt ra nhiều câu hỏi và yêu cầu về cách tiếp cận trong tương lai.

Một trong những khó khăn lớn nhất trong quá trình sản xuất vắc xin MenB là cấu trúc polysaccharide của vi khuẩn, vốn tương tự với acid polysialic ở người, khiến việc phát triển một phản ứng miễn dịch an toàn trở nên phức tạp. Việc sử dụng công nghệ reverse vaccinology đã mở ra giải pháp thay thế, giúp xác định các protein bề mặt của vi khuẩn, như

fHbp, NadA và NHBA, mà không cần dựa vào polysaccharide. Đây là một bước tiến quan trọng trong việc tạo ra vắc xin an toàn và hiệu quả hơn, vì nó tránh nguy cơ tự miễn dịch, vấn đề phổ biến trong quá trình phát triển các vắc xin dựa trên polysaccharide.

Quá trình tái tổ hợp protein và tinh chế cũng đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng và tính hiệu quả của vắc xin. Tuy nhiên, các giai đoạn sản xuất này thường yêu cầu quy trình phức tạp và tốn kém. Điều này lý giải tại sao chi phí sản xuất vắc xin MenB cao hơn so với các vắc xin cho các tuýp não mô cầu khác (A, C, Y, W135). Mặc dù quy trình sản xuất hiện nay đã tương đối ổn định, sự xuất hiện của các biến thể di truyền của MenB có thể làm giảm hiệu quả bảo vệ của vắc xin. Do đó, cần có hệ thống giám sát và nghiên cứu không ngừng để đáp ứng nhanh chóng với các biến thể này.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tính an toàn và hiệu quả cao của vắc xin MenB, với tỷ lệ bảo vệ lên đến 91% [16]. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp phản ứng phụ nhẹ cũng cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình sử dụng rộng rãi. Quy trình kiểm định chất lượng nghiêm ngặt sau sản xuất là yếu tố then chốt để đảm bảo rằng các lô vắc xin đáp ứng đủ tiêu chuẩn an toàn và hiệu quả trước khi được phân phối.

Thực tế, chi phí sản xuất và quy mô phân phối toàn cầu là một rào cản lớn đối với việc phổ biến vắc xin MenB ở các quốc gia thu nhập thấp. Tuy nhiên, với sự hỗ trợ từ các

tổ chức quốc tế như GAVI và WHO, việc giảm chi phí và mở rộng khả năng tiếp cận vắc xin có thể là hướng đi trong tương lai.

Nhìn chung, quy trình sản xuất vắc xin MenB đã và đang đối mặt với nhiều thách thức từ cấu trúc sinh học phức tạp của vi khuẩn cho đến yêu cầu về công nghệ sản xuất hiện đại. Tuy nhiên, nhờ các bước tiến trong công nghệ tái tổ hợp và quy trình sản xuất tinh vi, vắc xin MenB có tiềm năng trở thành một trong những biện pháp quan trọng nhất để phòng ngừa bệnh viêm màng não mô cầu trong tương lai.

Quy trình sản xuất vắc xin não mô cầu tuýp B (MenB) hiện nay, dù đã đạt được nhiều tiến bộ vượt bậc nhờ vào công nghệ tái tổ hợp, vẫn gặp không ít thách thức và yêu cầu sự đầu tư lớn cả về chi phí lẫn kỹ thuật. Một trong những thách thức lớn nhất là cấu trúc polysaccharide của MenB tương đồng với acid polysialic ở người, khiến việc kích hoạt phản ứng miễn dịch mà không gây ra phản ứng tự miễn trở nên khó khăn hơn. Công nghệ reverse vaccinology đã giúp giải quyết vấn đề này bằng cách tập trung vào việc phân tích bộ gen vi khuẩn để xác định các protein bề mặt có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch an toàn.

Tuy nhiên, dù công nghệ tái tổ hợp đã mang lại những hiệu quả nhất định trong sản xuất, việc sử dụng các protein tái tổ hợp như fHbp, NadA và NHBA không chỉ đòi hỏi quy trình tinh lọc phức tạp mà còn làm tăng chi phí sản xuất lên đáng kể. So với các loại vắc

xin não mô cầu tuýp A, C, Y và W135, vắc xin MenB có chi phí sản xuất cao hơn do đòi hỏi kỹ thuật phức tạp và thử nghiệm lâm sàng rộng rãi. Điều này là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ tiêm chủng MenB tại nhiều quốc gia vẫn chưa đạt mức phổ biến cao, đặc biệt là ở các nước thu nhập thấp.

Khó khăn trong sản xuất vắc xin MenB không chỉ ảnh hưởng đến việc cung cấp vắc xin, mà còn làm giảm đáng kể tỷ lệ tiêm chủng tại nhiều quốc gia. Trong khi các vắc xin não mô cầu tuýp A, C, Y, và W135 đã đạt được tỷ lệ tiêm chủng cao, MenB lại chậm hơn do các vấn đề về chi phí và thời gian phát triển. So sánh giữa các quốc gia phát triển và đang phát triển cũng cho thấy sự chênh lệch rõ ràng, với các nước phát triển có tỷ lệ tiêm chủng cao hơn nhờ vào sự hỗ trợ mạnh mẽ về kinh tế và hạ tầng y tế [8].

Mặc dù vậy, với nhu cầu ngày càng tăng tại các khu vực có tỷ lệ mắc bệnh MenB cao, cùng với sự hỗ trợ từ các tổ chức quốc tế như WHO và GAVI, tương lai sản xuất vắc xin MenB vẫn hứa hẹn nhiều cơ hội phát triển. Các tiến bộ trong công nghệ sinh học, như công nghệ mRNA và CRISPR, có tiềm năng cải thiện quy trình sản xuất, giảm chi phí và nâng cao hiệu quả bảo vệ của vắc xin. Ngoài ra, sự ra đời của vắc xin đa giá cũng giúp giảm số lượng mũi tiêm cần thiết, từ đó góp phần tăng cường tỷ lệ tiêm chủng và mở rộng khả năng tiếp cận vắc xin MenB trên toàn cầu [19].

Mặc dù MenB đã có những bước tiến đáng kể trong việc phát triển, các rào cản về sản xuất và phân phối vẫn còn hiện hữu. Việc giảm chi phí sản xuất và tăng cường hỗ trợ từ các tổ chức quốc tế sẽ là chìa khóa để tăng tỷ lệ tiêm chủng MenB trên toàn cầu.

Những số liệu này cho thấy rằng mặc dù MenB là một loại vắc xin thiết yếu trong việc ngăn ngừa bệnh viêm màng não tủy B, các khó khăn về cấu trúc, chi phí, và quy trình phê duyệt đã ảnh hưởng đáng kể đến việc sản xuất và khả năng tiếp cận của nó trên toàn thế giới.

Tương lai của việc sản xuất và phân phối MenB dự kiến sẽ có những cải tiến về công nghệ tái tổ hợp, giúp giảm chi phí và tăng khả năng tiếp cận. Tuy nhiên, nếu không có sự hỗ trợ về kinh tế và chính sách, các quốc gia thu nhập thấp vẫn sẽ gặp khó khăn trong việc đưa vắc xin này vào chương trình tiêm chủng quốc gia.

## 5. Kết luận

Khó khăn trong sản xuất vắc xin não mô cầu tủy B đã và đang ảnh hưởng lớn đến giá thành của vắc xin này. Cần có các biện pháp khắc phục như giảm chi phí sản xuất, cải tiến công nghệ, và tăng cường hỗ trợ từ các tổ chức quốc tế để đảm bảo rằng vắc xin này có thể đến tay nhiều người hơn, đặc biệt ở các quốc gia thu nhập thấp. Tương lai của vắc xin MenB có thể sẽ cải thiện, nhưng để đạt được điều đó, cần có sự đầu tư và hợp tác liên tục từ cả cộng đồng y tế và chính phủ các nước.

## Tài liệu tham khảo

- [1] P. Roberts, et al. (2020). "Challenges in MenB vaccine production." *Vaccine Science Journal*.
- [2] Patel, R. et al. (2018). "Advances in Recombinant MenB Vaccine Technologies." *Biotechnology & Vaccines*, 17(1), 35-42.
- [3] Dorman, M. J, & Hsu, S. K. (2023). *Advances in the development of Neisseria meningitidis serogroup B vaccines. Vaccine Research*, 20(2), 95-110. doi:10.1016/j.vr.2023.04.004
- [4] World Health Organization (WHO). (2022). *Meningococcal vaccines: WHO position paper – December 2022*. Retrieved from
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). *Meningococcal disease surveillance in Europe*.
- [6] Johnson, P. et al. (2019). "Comparative Cost Analysis of Meningococcal Vaccines." *Global Vaccine Journal*, 22(2), 89-98.
- [7] Trần Sỹ Tân, et al. (2019). "Recombinant technology in the development of MenB vaccines." *Journal of Vaccine Research*.
- [8] Smith, L. et al. (2020). "Challenges in the Development of MenB Vaccines: A Review." *Journal of Vaccine Development*, 15(4), 120-136.
- [9] WHO (2022). "Global report on meningococcal disease and vaccine development."

- [10] M. Smith, et al. (2021). "Cost-effectiveness of MenB vaccines compared to other meningococcal vaccines." *Journal of Public Health Policy*.
- [11] Lê Thế Vũ, et al. (2020). Phân tích chi phí và hiệu quả của vắc-xin phòng ngừa não mô cầu ở Đông Nam Á: Tập trung vào nhóm B. *Tạp chí Vắc-xin Châu Á*, 18(2).
- [12] Bộ Y Tế. (2022). Báo cáo về tình hình tiêm và phát triển khai vắc xin tại Việt Nam.
- [13] Thomas, K. et al. (2022). "Global MenB Vaccination Trends: A Review of Uptake and Coverage." *World Health Vaccine Review*, 25(1), 50-62.
- [14] Pollard, A. J., & Finn, A. (2023). *Current and emerging vaccines against Neisseria meningitidis*. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(6), 802-810. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.003
- [15] Walker, D. et al. (2021). "MenB Vaccination Uptake and Distribution Challenges in Low-Income Countries." *International Journal of Vaccinology*, 10(3), 45-57.
- [16] Maiden, M. C. J., & Gray, S. J. (2021). *Global epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccination*. *Journal of Infectious Diseases*, 224(8), 1432-1440. doi:10.1093/infdis/jiaa689
- [17] A. Clark, et al. (2023). "The future of MenB vaccines: Opportunities and challenges." *Biotechnology Advances*.