

TREND ANALYSIS OF EFFECTIVE TESTING OF ROTAVIN-M1 VACCINE IN VIETNAM IN 2021

Luu Thi Dung^{*}, Tran An Binh, Tran Thi Thanh Thao, Nguyen Hoang Tung
National Institute for Control of Vaccine and Biologicals

^{} National Institute for Control of Vaccine and Biologicals*

Received 5 October 2022

Accepted 8 December 2022

Abstract

Rotavirus is a leading cause of acute diarrhea and child death globally. Currently, active disease prevention with vaccines for the community is the most effective. Rotavin-M1 vaccine is researched and produced by Centre for Research and Production of vaccines and Biologicals and has been licensed for circulation since 2012. Therefore, monitoring the effectiveness of the vaccine to ensure the quality of the vaccine. It is the responsibility of the National Institute for Control of Vaccines and Biologicals (NICVB) recommended by the World Health Organization (WHO). Retrospective method of potency outcome data at POLYVAC and NICVB from 2013-2021. The average potency results at the POLYVAC and NICVB from 2013-2020 were 6.28 log₁₀PFU/ml and 6.26 log₁₀PFU/ml. In particular, the potency results between POLYVAC and NICVB on the same 15 lots of Rotavin-M1 vaccines produced in 2021 gave an average result of 6.26 log₁₀PFU/ml and 6.24 log₁₀PFU/ml. The potency results of the batches were all stable within the warning range ($\pm 2SD$) and there was no statistically significant difference ($P=0.167 > 0.05$) between the two laboratories. From the results of analyzing the potency of Rotavin-M1 vaccine, the results are stable and there is no difference between POLYVAC and NICVB.

Keywords: Rotavin-M1, potency, trend analysis, PFU

^{*} Corresponding author

E-mail address: dungluuthi.nicvb@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v2i4.61>

PHÂN TÍCH XU HƯỚNG TÍNH ỔN ĐỊNH CÔNG HIỆU VẮC XIN ROTAVIN-M1 SẢN XUẤT TẠI VIỆT NAM

Lưu Thị Dung*, Trần An Bình, Trần Thị Thanh Thảo, Trần Thị Trang,
Trần Thị Hiền, Nguyễn Hoàng Tùng

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

Nhận ngày 5 tháng 10 năm 2022

Chấp nhận đăng ngày 8 tháng 12 năm 2022

Tóm tắt

Vì rút Rota là nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy cấp và tử vong trẻ em trên toàn cầu. Hiện việc phòng bệnh chủ động bằng vắc xin cho cộng đồng là hiệu quả nhất. Vắc xin Rotavin-M1 được nghiên cứu sản xuất bởi Trung tâm sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC) và cấp phép lưu hành từ năm 2012. Do vậy việc giám sát tính ổn định công hiệu để đảm bảo chất lượng vắc xin là nhiệm vụ của Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và sinh phẩm Y tế (NICVB) và theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới (WHO). Phương pháp hồi cứu số liệu kết quả công hiệu tại POLYVAC và NICVB từ năm 2013-2021. Kết quả công hiệu trung bình tại nhà sản xuất POLYVAC và tại NICVB từ năm 2013-2020 là 6,28 log₁₀PFU/ml và 6,26 log₁₀PFU/ml. Trong đó, kết quả công hiệu giữa POLYVAC và NICVB trên cùng 15 loạt vắc xin Rotavin-M1 sản xuất năm 2021 cho kết quả trung bình là 6,26 log₁₀PFU/ml và 6,24 log₁₀PFU/ml. Các kết quả công hiệu của các lô đều ổn định nằm trong khoảng cảnh báo ($\pm 2SD$) và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,167 > 0,05$) giữa hai phòng thí nghiệm. Từ kết quả phân tích xu hướng công hiệu vắc xin Rotavin-M1 cho thấy kết quả công hiệu có tính ổn định và không có sự khác biệt giữa POLYVAC và NICVB.

Từ khóa: Rotavin-M1, công hiệu, phân tích xu hướng, PFU

1. Đặt vấn đề

Rotavin-M1 là vắc xin sống giảm độc lực uống được sản xuất từ tế bào Vero. Mỗi liều vắc xin có thể tích 1 ml chứa không ít hơn 10^6 FFU (hoặc PFU) vi rút rota chủng G1P[8]. Rotavin-M1 có dạng dung dịch màu hồng được sản xuất trên dây chuyền kỹ thuật hiện đại đạt tiêu chuẩn của WHO. Trong các chỉ số về mặt chất lượng của sản phẩm, thử nghiệm công hiệu đóng vai trò quan trọng được tiến hành để xác định hiệu giá của vi rút trong vắc xin [1-3].

Theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới, việc thực hiện đánh giá chất lượng vắc xin là cần thiết đối với mỗi lô vắc xin. Quy trình sản xuất từ nguyên liệu đầu đến vắc xin thành phẩm cần phải được kiểm soát nghiêm ngặt các bước, đặc biệt là các chỉ tiêu chất lượng của vắc xin thành phẩm. Tại nhà sản xuất, các chỉ số về mặt chất lượng của vắc xin bao gồm các thử nghiệm an toàn và các thử nghiệm liên quan đến hiệu quả của vắc xin. Các thử nghiệm này phải được thực hiện tại nhà sản xuất trước khi gửi cơ quan quản lý để kiểm định thứ cấp trước khi xuất xưởng. Trong đó, thử nghiệm công hiệu là một trong các thử nghiệm đóng vai trò rất quan trọng đảm bảo về mặt hiệu quả của vắc xin trước khi lưu hành trên thị trường. Cũng theo khuyến

cáo của WHO, tại nhà sản xuất và cơ quan kiểm định tất cả các kết quả các chỉ số lượng hóa được như hàm lượng các thành phần hoặc công hiệu của vắc xin cần được giám sát số liệu chặt chẽ và tiến hành phân tích xu hướng mỗi lô và hàng năm bằng các phần mềm như Excel hay phần mềm chuyên dụng sử dụng các hàm thống kê để so sánh như hàm phương sai F-Test, hàm T-test hoặc phần mềm SPSS. Đối với các lô được kiểm tra công hiệu, số liệu sẽ được đưa vào giám sát và phân tích xu hướng để xem xét tính ổn định trước xuất xưởng của lô vắc xin. Đồng thời, dữ liệu của các lô vắc xin hàng năm sẽ cần được xem xét một cách tổng thể đánh giá xu hướng với và đưa ra các nhận định về tính ổn định của sản phẩm. Bên cạnh đó, các kết quả sẽ dự đoán được xu hướng về công hiệu của vắc xin hay cũng như đánh giá được sự sai khác các kết quả của 2 phòng thí nghiệm. Đồng thời tìm ra nguyên nhân giúp cho cơ quan quản lý chất lượng có thể phát hiện kịp thời và dự đoán xu hướng của kết quả và tính ổn định về mặt công hiệu của vắc xin. Qua đó, có thể đưa ra những hành động cảnh báo hoặc điều chỉnh kịp thời nhằm đảm bảo được tính an toàn và hiệu quả của vắc xin trước khi sử dụng tiêm chủng trong cộng đồng [3].

Hiện nay, đối với việc xác định hiệu giá vi rút Rota có một số phương pháp được tiến hành khác nhau tùy thuộc vào bản chất và công nghệ sản xuất của vắc xin. Ví dụ như để kiểm tra thử nghiệm công hiệu của vắc xin RotaRix® (GSK, Bỉ) sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang để xác định liều gây nhiễm 50% tế bào (CCID₅₀/ml) hoặc phương pháp sinh học phân tử Q-PCR (IU/ml) đối với vắc xin RotaTeq® (MSD, Hoa Kỳ). Với vắc xin Rotavin-M1 (POLYVAC, Việt Nam) được xác định công hiệu sử dụng phương pháp khác gọi là tạo đám hoại tử plaque (PFU/ml). Phương pháp này được tiến hành dựa trên nguyên lý gây nhiễm vi rút trên tế bào MA-104 hoặc Vero qua đó xác định hiệu giá của vắc xin thông qua sự hủy hoại tế bào tạo đám hoại tử plaque (PFU) [6]. Hiện tại phương pháp này được đánh giá là phương pháp chuẩn đã được tiến hành thẩm định quy trình ở 2 phòng thí nghiệm tại NICVB và phòng thí nghiệm tại POLYVAC.

Vắc xin sau khi được sản xuất đều được tiến hành kiểm soát chất lượng các thử nghiệm khác nhau bao gồm cả thử nghiệm công hiệu. Các thử nghiệm sau khi được thực hiện, ngoài việc đối chiếu với tiêu chuẩn chất lượng cần được tiến hành kiểm

soát dựa trên phân tích xu hướng của lô vắc xin đó và xu hướng của vắc xin đó hàng năm. Chính vì vậy, để tiến hành phân tích được xu hướng số liệu năm 2021, cần đưa ra được giá trị trung bình ổn định cố định của vắc xin với thử nghiệm cần phân tích. Do vậy, nhóm nghiên cứu đã tiến hành thu thập các số liệu liên quan đến kết quả công hiệu của các lô vắc xin Rotavin-M1 từ 2013 đến 2020. Đây là các kết quả được hồi cứu lại đảm bảo tối thiểu được 20 dữ liệu tương ứng với 20 lô độc lập để đưa ra được giá trị bình của vắc xin này tại mỗi phòng thí nghiệm. Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và các giá trị giới hạn sẽ được cố định là thước đo để tiến hành phân tích xu hướng của các lô công hiệu được thực hiện trong năm 2021. Qua đó, nhóm nghiên cứu đưa ra bằng chứng về tính ổn định, xu hướng của các số liệu công hiệu năm 2021 và so sánh kết quả giữa hai phòng thí nghiệm để xem xét sự tương đồng kết quả công hiệu của 2 phòng thí nghiệm NICVB và POLYVAC [4-5].

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Kết quả kiểm định công hiệu vắc xin Rotavin-M1 2013-2020

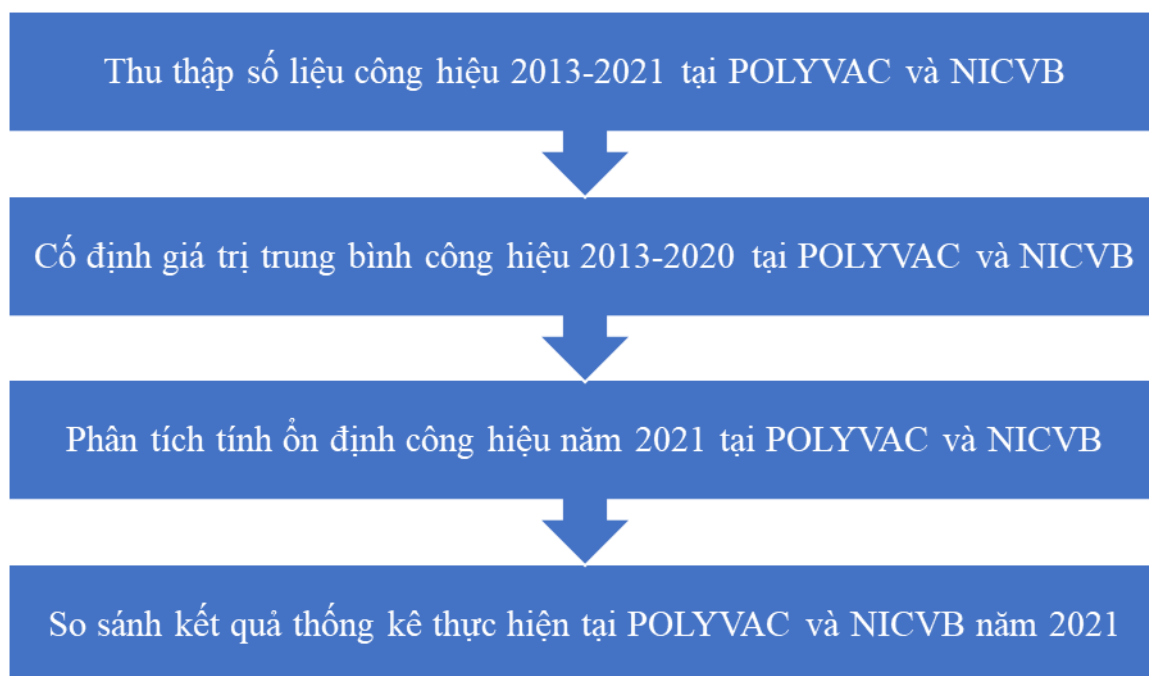
Thời gian nghiên cứu: Tháng 1 đến tháng 10 năm 2022 - Phân tích hồi cứu số liệu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Quản lý hệ thống chất lượng, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.3. Thiết kế nghiên cứu

2.3.1. Sơ đồ tóm tắt nghiên cứu



- *Thu thập số liệu:* Dữ liệu được thu thập từ kết quả thử nghiệm công hiệu của các lô vắc xin độc lập liên tiếp từ 2013-2020. Đối với phòng thí nghiệm tại POLYVAC thực hiện là 108 lô vắc xin. Đối với phòng thí nghiệm tại NICVB thực hiện là 84 lô.
- *Xác định giá trị cố định:* Thiết lập giá trị trung bình (M-Mean), tiêu chuẩn chất lượng (TCCL), Mean $\pm$ SD (giới hạn ổn định), Mean $\pm$ 2SD (giới hạn cảnh báo), Mean $\pm$ 3SD (giới hạn hành động) bằng phần mềm Excel.
- *Phân tích xu hướng của số liệu nghiên cứu:* Thiết lập được giá trị đã cố định bao gồm giá trị trung bình (M-Mean), tiêu chuẩn chất lượng (TCCL), Mean $\pm$ SD (giới hạn ổn định), Mean $\pm$ 2SD (giới hạn cảnh báo), Mean $\pm$ 3SD (giới hạn hành động) bằng phần mềm Excel. Vẽ

biểu đồ đường xu hướng trong đó hàm lượng/nồng độ được thể hiện trên trục tung (y-axis), số lô làm thử nghiệm nghiên cứu được thể hiện trên trục hoành (x-axis).

- *Phân tích kết quả và so sánh kết quả:* Vẽ biểu đồ xu hướng và so sánh thống kê giá trị công hiệu trung bình của 15 lô vắc xin năm 2021 giữa 2 phòng thí nghiệm NICVB và POLYVAC bằng phần mềm SPSS, phiên bản 2020.

2.4. Phân tích xử lý số liệu

Số liệu thu thập được phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2018 và SPSS 22.0 sử dụng so sánh giữa hàm phương sai F-Test và T-Test

3. Kết quả

3.1 Kết quả cố định giá trị trung bình tại hai phòng thí nghiệm POLYVAC và NICVB

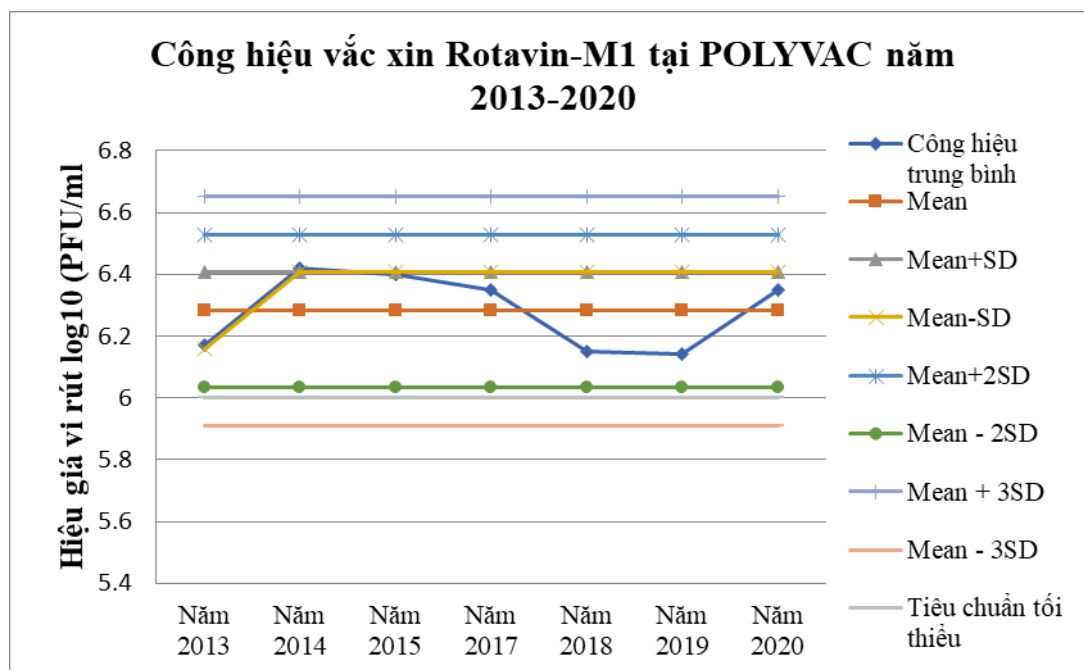
3.1.1 Kết quả cố định giá trị trung bình hiệu giá vắc xin Rotavin-M1 tại POLYVAC

Bảng 3.1.1 và biểu đồ 3.1.1 cho thấy có 108 dữ liệu của thử nghiệm công hiệu tương ứng với 108 lô vắc xin được thu thập từ năm 2013 đến năm 2020. Trong đó, giá trị trung bình được thực hiện cố định tại phòng thí nghiệm tại POLYVAC là 6,28 log₁₀PFU/ml với giá trị của khoảng cảnh báo (M±2SD) tương ứng là 6,03-6,53 log₁₀PFU/ml. Giá trị hành động của thử nghiệm tại phòng thí nghiệm tại POLYVAC (M±3SD) tương ứng là 5,91-6,65 log₁₀PFU/ml. Các kết quả đều đạt tiêu chuẩn của thử nghiệm công hiệu được đưa ra là ≥6,0 log₁₀PFU/ml.

Bảng 3.1.1 Kết quả giá trị trung bình hiệu giá vắc xin Rotavin-M1 tại POLYVAC

Năm	Số loạt (n=108)	HGTB (log ₁₀ PFU/ml)	M	M +2SD	M -2SD	M +3SD	M -3SD	TCCL (log ₁₀ PFU/ml)	SD
2013	6	6,17	6,28	6,53	6,03	6,65	5,91	≥6,0	0,12
2014	4	6,42							
2015	16	6,34							
2017	12	6,35							
2018	20	6,15							
2019	22	6,14							
2020	28	6,35							

HGTB: Hiệu giá trung bình, SD: Độ lệch chuẩn; M: Giá trị trung bình tính theo hàm Geomean, TCCL: Tiêu chuẩn chất lượng.



Biểu đồ 3.1.1. Công hiệu vắc xin Rotavin-M1 tại POLYVAC từ 2013-2020

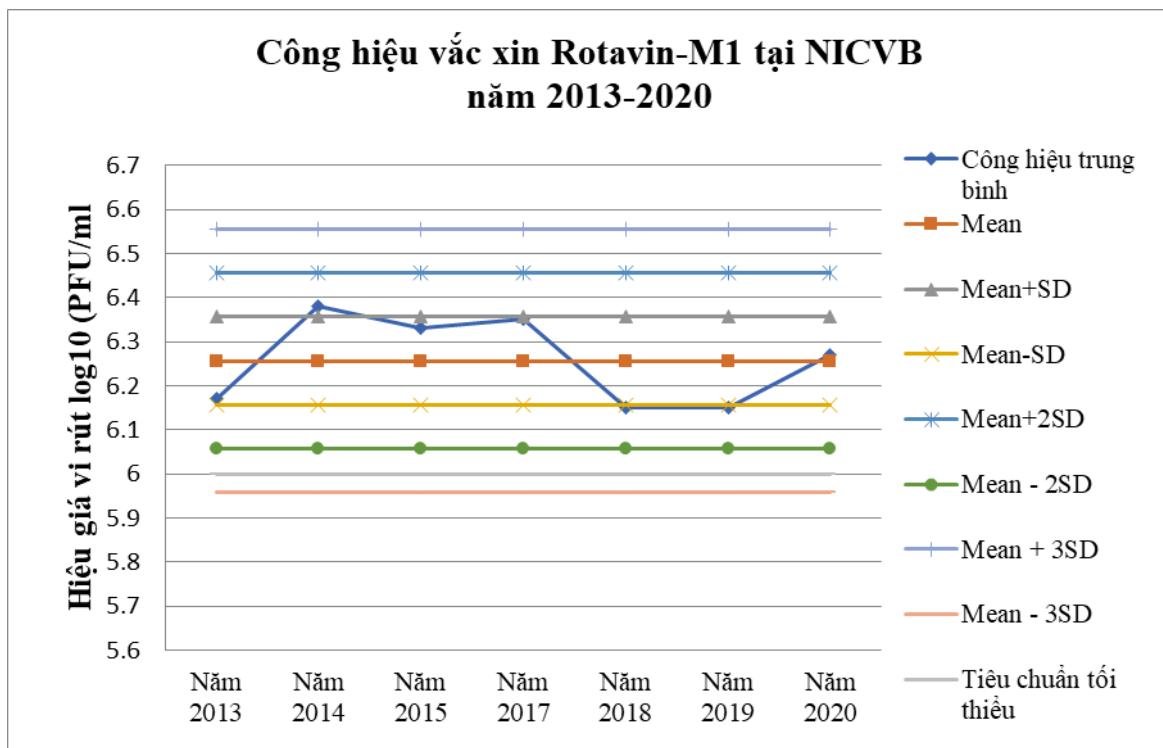
3.1.2 Kết quả giá trị trung bình hiệu giá vắc xin Rotavin-M1 tại POLYVAC

Bảng 3.1.2 Kết quả giá trị trung bình hiệu giá vắc xin Rotavin-M1 tại NICVB

Năm	Số loạt (n=84)	HGTB (log ₁₀ PFU/ml)	M	M +2SD	M -2SD	M +3SD	M -3SD	TCCL (log ₁₀ PFU/ml)	SD
2013	6	6,17	6,25	6,46	6,06	6,56	5,96	≥ 6,0	0,1
2014	4	6,38							
2015	16	6,33							
2017	12	6,35							
2018	20	6,15							
2019	7	6,15							
2020	19	6,27							

HGTB: Hiệu giá trung bình; SD: Độ lệch chuẩn; M: Giá trị trung bình tính theo hàm Geomean, TCCL: Tiêu chuẩn chất lượng

Bảng 3.1.2 và biểu đồ 3.1.2 cho thấy có 84 dữ liệu của thử nghiệm công hiệu tương ứng với 84 lô vắc xin được thu thập từ năm 2013 đến năm 2020. Trong đó, giá trị trung bình được thực hiện cố định tại phòng thí nghiệm của NICVB là 6,26 log₁₀PFU/ml với giá trị cảnh báo (M±2SD) là 6,06 - 6,46 log₁₀PFU/ml. Giá trị hành động của thử nghiệm tại phòng thí nghiệm tại NICVB (M±3SD) là 5,96-6,56log₁₀PFU/ml. Các kết quả đều đạt tiêu chuẩn công hiệu được đưa ra là ≥6,0 log₁₀PFU/ml.



Biểu đồ 3.1.2 Công hiệu vắc xin Rotavin-M1 tại NICVB từ 2013-2020

3.2 Kết quả công hiệu vắc xin Rotavin-M1 năm 2021 tại POLYVAC và NICVB

3.2.1 Kết quả công hiệu được thống kê qua bảng số liệu năm 2021

Bảng 3.2.1 và biểu đồ 3.2.1 cho thấy năm 2021 có tổng số 15 lô vắc xin Rotavin-M1 được sản xuất và tiến hành kiểm tra thử nghiệm công hiệu tại hai phòng thí nghiệm tương ứng là POLYVAC và NICVB. Giá trị công hiệu của 15 lô đều đạt tiêu chuẩn chất lượng (≥ 6 Log₁₀ PFU/ml) tại cả 2 phòng thí nghiệm. Trong đó, kết quả hiệu giá trung bình của vắc xin được thực hiện tại phòng thí nghiệm của POLYVAC có giá trị trung bình là 6,26 log₁₀PFU/ml. Kết quả hiệu giá của vắc xin này khi thực hiện tại phòng thí nghiệm NICVB đạt 6,24 log₁₀PFU/ml thấp hơn 0,02 log₁₀PFU/ml so với kết quả tại POLYVAC.

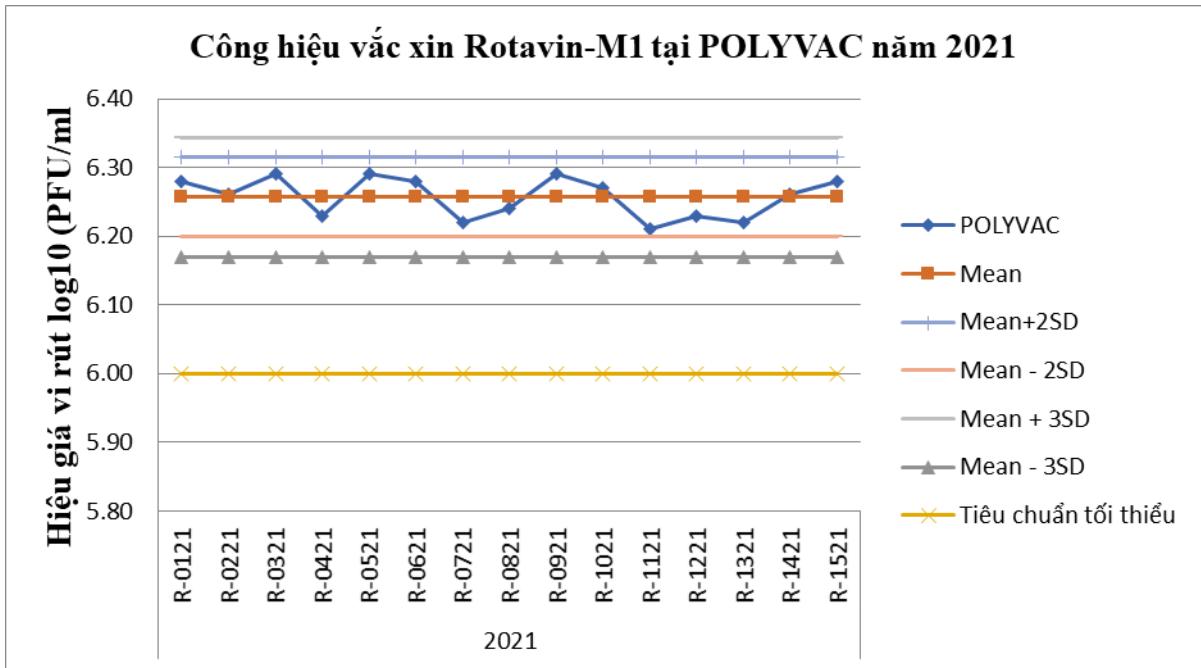
Bảng 3.2.1. Kết quả công hiệu vắc xin Rotavin-M1 năm 2021

Năm	Lô	Hiệu giá tại Polyvac (log ₁₀ PFU/ml)	Hiệu giá NICVB (log ₁₀ PFU/ml)	TCCL (log ₁₀ PFU/ml)
2021	R-0121	6,28	6,24	$\geq 6,0$
	R-0221	6,26	6,25	

Năm	Lô	Hiệu giá tại Polyvac (log ₁₀ PFU/ml)	Hiệu giá NICVB (log ₁₀ PFU/ml)	TCCL (log ₁₀ PFU/ml)
	R-0321	6,29	6,27	
	R-0421	6,23	6,24	
	R-0521	6,29	6,27	
	R-0621	6,28	6,34	
	R-0721	6,22	6,19	
	R-0821	6,24	6,21	
	R-0921	6,29	6,26	
	R-1021	6,27	6,25	
	R-1121	6,21	6,18	
	R-1221	6,23	6,2	
	R-1321	6,22	6,18	
	R-1421	6,26	6,25	
	R-1521	6,28	6,24	
Tổng	15 Lô	TB*=6,26	TB=6,24	

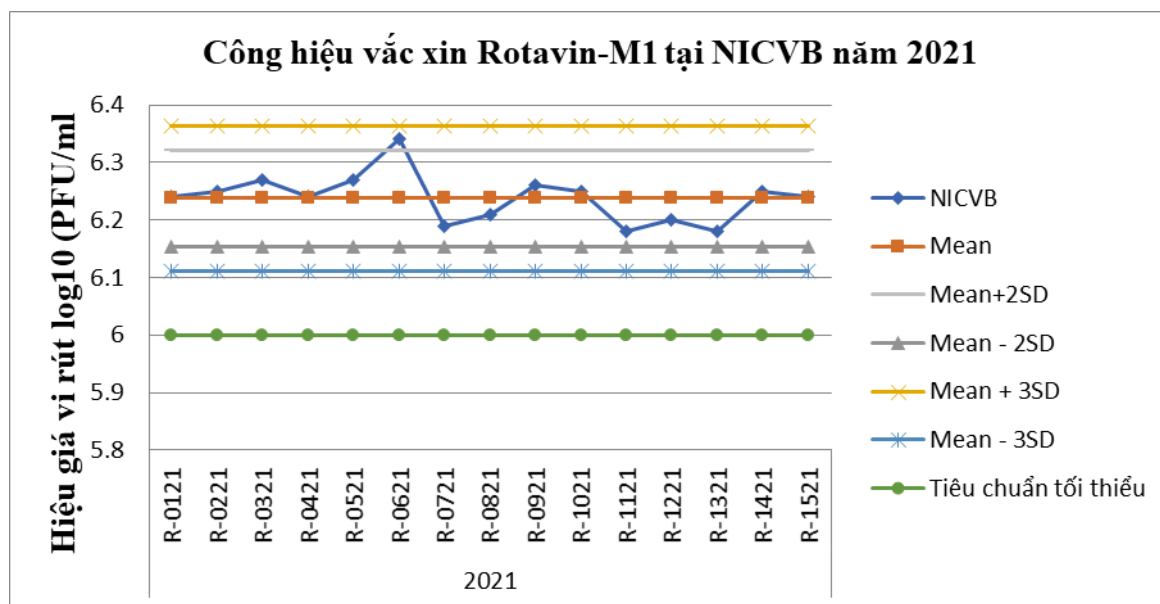
(*) TB: Trung bình, TCCL: Tiêu chuẩn chất lượng

Biểu đồ 3.2.2 cho thấy đường biểu diễn xu hướng các kết quả hiệu giá của 15 lô vắc xin Rotavin-M1 thực hiện tại POLYVAC năm 2021 so với các đường biểu diễn giá trị trung bình (6,26 log₁₀PFU/ml), các khoảng giá trị ổn định (Mean±SD), khoảng giá trị cảnh báo (Mean±2SD) và khoảng giá trị hành động (Mean+3SD) đã được tiến hành cố định như đã nêu ở bảng 3.1.1. Với 15 kết quả thể hiện qua đường biểu diễn các giá trị của kết quả đều dao động xoay quanh đường biểu diễn giá trị trung bình và đều nằm trong khoảng giá trị ổn định (Mean±2SD). Trên đồ thị, không có bất cứ lô nào bị rơi vào khoảng giá trị cảnh báo hoặc khoảng giá trị hành động. Như vậy, kết quả công hiệu của 15 lô vắc xin Rotavin-M1 thực hiện tại POLYVAC cho thấy xu hướng ổn định xung quang giá trị trung bình đã được thiết lập.



Biểu đồ 3.2.2 Công hiệu vắc xin Rotavin-M1 tại POLYVAC năm 2021

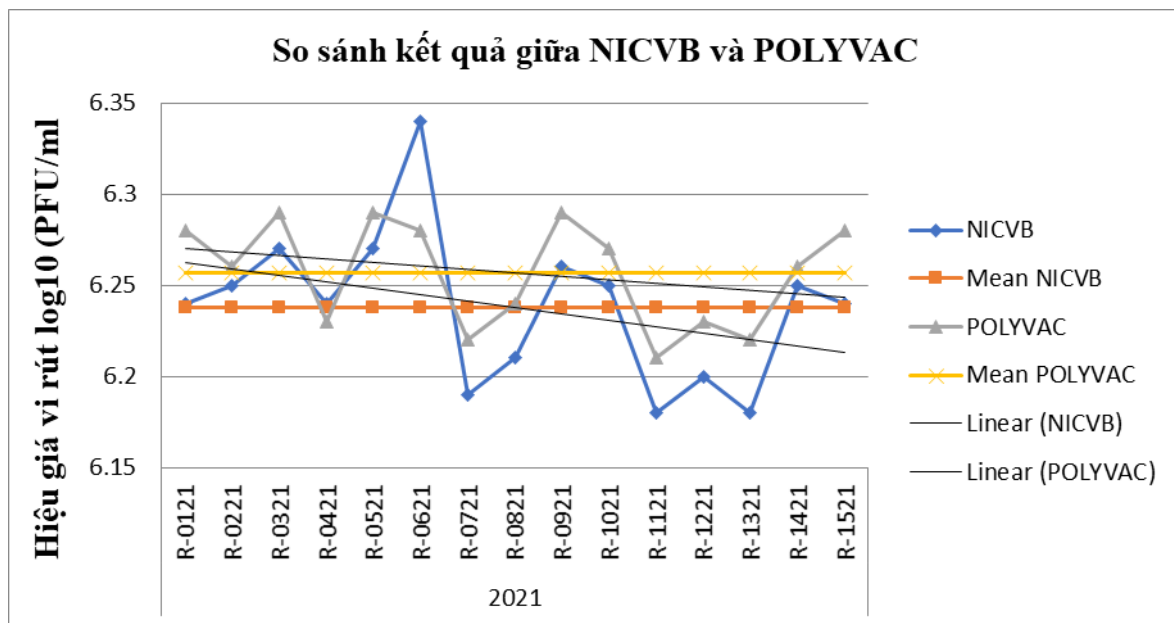
Biểu đồ 3.2.2 cho thấy đường biểu diễn xu hướng các kết quả hiệu giá của 15 lô vắc xin Rotavin-M1 thực hiện tại NICVB năm 2021 so với các đường biểu diễn giá trị trung bình (6,24 log₁₀PFU/ml), các khoảng giá trị ổn định (Mean±SD), khoảng giá trị cảnh báo (Mean±2SD) và khoảng giá trị hành động (Mean+3SD) đã được tiến hành cố định như đã nêu ở bảng 3.1.2. Với 15 kết quả thể hiện qua đường biểu diễn các giá trị của kết quả đều dao động xoay quanh đường biểu diễn giá trị trung bình và đều nằm trong khoảng giá trị ổn định (Mean±2SD). Trên đồ thị, không có bất cứ lô nào bị rơi vào khoảng giá trị cảnh báo hoặc khoảng giá trị hành động. Như vậy, kết quả công hiệu của 15 lô vắc xin Rotavin-M1 thực hiện tại NICVB cho thấy xu hướng ổn định xung quang giá trị trung bình đã được thiết lập.



Biểu đồ 3.2.2 Kết quả công hiệu vắc xin Rotavin-M1 tại NICVB năm 2021

3.3 So sánh thống kê kết quả công hiệu vắc xin Rotavin-M1 giữa NICVB và POLYVAC năm 2021

Qua biểu đồ 3.3 biểu thị xu hướng được tiến hành xây dựng tại hai phòng thí nghiệm cho thấy đường trung bình được cố định công hiệu của NICVB và POLYVAC tương đối đồng nhất. Kết quả công hiệu tại NICVB và POLYVAC tương đối ổn định giao động xung quang đường trung bình. Trong đó 6 lô được sản xuất đầu năm 2021 có xu hướng xoay quanh đường trung bình, trong khi 6 lô cuối năm có xu hướng nằm dưới đường trung bình chiếm đa số. Nhìn chung xu hướng kết quả các lô công hiệu thực hiện tại NICVB và POLYVAC có xu hướng giảm nhẹ và NICVB có xu hướng giảm nhiều hơn so với các kết quả thực hiện tại POLYVAC.



Biểu đồ 3.3 Đường xu hướng công hiệu vắc xin Rotavin-M1 năm 2021

Bảng 3.3. Kết quả công hiệu vắc xin Rotavin-M1 năm 2021 giữa NICVB và Polyvac bằng SPSS

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Công hiệu	Equal variances assumed	0,473	0,497	-1,418	28	0,167	-0,01867	0,01316	-0,04563	0,00829
	Equal variances not assumed			-1,418	24,869	0,168	-0,01867	0,01316	-0,04578	0,00845

Bảng 3.3 Independent sample T-test cho thấy giá trị sig. của phương sai F (trong thống kê Leneve's) = 0,497 $\geq$ 0,05 thì phương sai của hai mẫu bằng nhau. Kết quả kiểm định p (Sig.

2-tail) của Equal variances assumed cho thấy giá trị P ((Sig (2 tail)) = 0,167 > 0,05. Do đó, kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình của NICVB và POLYVAC

4. Bàn luận

Dự phòng vắc xin phòng Rota là nhu cầu cấp thiết để kiểm soát nhiễm vi rút Rota ở trên toàn thế giới. Việc sử dụng các loại vắc xin này, đặc biệt là ở các nước đang phát triển sẽ hỗ trợ tích cực trong việc kiểm soát dịch bệnh. Để đảm bảo tốt chất lượng vắc xin nói chung và vắc xin Rota nói riêng đòi hỏi năng lực kiểm soát tốt của các phòng thí nghiệm kiểm định tại các quốc gia sản xuất vắc xin. Việc đánh giá, giám sát chất lượng vắc xin được xem là yếu tố quan trọng của quy trình cấp phép lưu hành và xuất xưởng các lô vắc xin. Trong đó, việc kiểm soát hiệu giá vắc xin là rất quan trọng để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của các lô vắc xin trước khi tiêm chủng cho người dân[1].

Hiện nay, trên thế giới có hai vắc xin được sử dụng phổ biến là RotaRix® được sản xuất bởi GSK, Bỉ và RotaTeq® sản xuất bởi Merck, Hoa Kỳ. Trong đó, thử nghiệm công hiệu vắc xin RotaRix® được thực hiện trên các tế bào MA104 và hiệu giá vi rút trong vắc xin được tính theo đơn vị CCID₅₀ bằng phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang hoặc kháng thể có enzyme

peroxidase đánh dấu. Đối với vắc xin RotaTeq® là vắc xin chứa 5 týp vi rút nên phương pháp thử huyết thanh học đặc hiệu để xác định được hiệu giá các týp riêng rẽ không được sử dụng. Do đó, hiệu giá của vắc xin RotaTeq® được xác định bằng phương pháp sinh học phân tử khá phức tạp, trong đó mỗi týp vi rút được định lượng bằng phản ứng chuỗi polymerase (PCR). Tính đặc hiệu của các týp vi rút trong vắc xin này được xác định bởi các cặp mồi khuếch đại và đầu dò đặc hiệu tương ứng dựa trên phản ứng khuếch đại PCR định lượng. Các thử nghiệm công hiệu cho các vắc xin RotaRix® và RotaTeq® đã được phát triển và được xác nhận tại Viện Kiểm soát và Tiêu chuẩn Sinh học Quốc gia (NIBSC) là trung tâm hợp tác của WHO về Tiêu chuẩn sinh học, để cho phép xuất xưởng các lô vắc xin. Do đó, có thể thấy rằng đối với thử nghiệm công hiệu của mỗi loại vắc xin khác nhau được thực hiện bằng các phương pháp khác nhau. Điều đó phụ thuộc vào loại vắc xin, công nghệ sản xuất và phương pháp thực hiện thử nghiệm công hiệu và đơn vị tương ứng của phương pháp[6].

Đối với vắc xin Rotavin-M1, thử nghiệm công hiệu được tiến hành giống với các tương tự như phương pháp sử dụng để ước tính hiệu lực của vắc xin vi rút sởi giảm độc lực như vắc xin Sởi, Quai bị, Rubella. Phương pháp này thường dựa trên sự lây nhiễm của vi rút có trong vắc xin bằng phương pháp nuôi cấy tế bào. Quy trình đánh giá sự lây nhiễm các vi rút được tiến hành bằng cách quan sát sự hình thành mảng bám tạo (PFU/ml) hoặc gây nhiễm tế bào, hoặc gián tiếp sử dụng phương pháp huyết thanh học đặc hiệu đối với mỗi loại vi rút. Vắc xin Rotavin-M1 cũng tương tự, vắc xin này sản xuất tại nhà sản xuất là POLYVAC và cũng được cơ quan kiểm định quốc gia (NICVB) kiểm soát thử nghiệm công hiệu theo phương pháp tạo đám hoại tử (PFU/ml) để tính hiệu giá của vi rút trong vắc xin. Dựa trên kết quả công hiệu để lượng hóa, giám sát tính ổn định và phân tích xu hướng về mặt hiệu giá vi rút có trong lô vắc xin thành phẩm đó [2].

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã được thực hiện hồi cứu dữ liệu hiệu giá vi rút Rota trong các lô vắc xin thành phẩm được tiến hành theo quy trình của thử nghiệm công hiệu vắc xin Rotavin-M1 để đánh giá tính ổn định, phân tích xu hướng của số liệu đối với các lô vắc xin đã được

sản xuất tại POLYVAC. Trong đó, toàn bộ tập số liệu được thu thập từ những báo cáo kết quả đã được thực hiện từ năm 2013-2020. Bộ số liệu này được phân tích thống kê để đưa ra giá trị trung bình và các khoảng giá trị cảnh báo $\pm 2SD$ và khoảng giá trị hành động $\pm 3SD$ chung cho các lô vắc xin được đánh giá trong năm 2021. Đối với các giá trị công hiệu của các lô thực hiện tại POLYVAC chúng tôi đã thu thập được tổng số 108 lô từ năm 2013 đến 2020. Đối với NICVB, số liệu thu thập là 84 lô ít hơn so với POLYVAC do quy định về tần suất nên NICVB thực hiện ít hơn [3].

Qua những phân tích kết quả cho thấy giá trị trung bình được xác định của 108 lô thực hiện tại POLYVAC là 6,26 $\log_{10}$ PFU/ml và giá trị trung bình thực hiện tại NICVB trên 84 lô là 6,27 $\log_{10}$ PFU/ml. Độ chênh lệch giữa 2 giá trị trung bình của hai phòng thí nghiệm không đáng kể là 0,01 $\log_{10}$ PFU/ml. Trong khi sai số của phương pháp cho phép $\pm 0,5 \log_{10}$ PFU/ml. Với kết quả này, có thể nhận thấy kết quả cố định của các giá trị công hiệu được thực hiện giữa NICVB và POLYVAC khá tương đồng từ năm 2013-2020 [1,6].

Để tiến hành phân tích xu hướng vắc xin Rotavin-M1 trong năm 2021, nhóm nghiên cứu đã tiến hành thu thập bộ dữ liệu

gồm 15 lô vắc xin được sản xuất trong năm 2021. Các giá trị công hiệu của các lô sản xuất năm 2021 sẽ được tiến hành so sánh với giá trị trung bình đã được cố định từ 2013-2020 của mỗi phòng thí nghiệm như các kết quả tại bảng 3.2 và biểu đồ 3.2.1 và 3.2.2. Kết quả công hiệu của các lô thực hiện tại POLYVAC cho thấy các giá trị công hiệu có xu hướng ổn định giao động quanh giá trị trung bình được cố định là $6,26 \log_{10}\text{PFU/ml}$. Trong khi đó giá công hiệu của 15 lô thí thực hiện tại NICVB cũng ghi nhận xu hướng ổn định tương tự xoay quanh đường trung bình và giá trị hiệu giá trung bình năm $6,24 \log_{10}\text{PFU/ml}$ thấp hơn $0,02 \log_{10}\text{PFU/m}$ so với giá trị trung bình cố định của POLYVAC ($6,26 \log_{10}\text{PFU/ml}$) [3].

Nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích xu hướng của các lô vắc xin năm 2021 với giá trị trung bình được cố định năm 2013-2020 cho thấy kết quả công hiệu của các lô vắc xin trong năm 2021 thực hiện tại POLYVAC có xu hướng ổn định so với giá trị đã được cố định. Giá trị trung bình của các lô thực hiện năm 2021 tại POLYVAC có kết quả tương đương với giá trị trung bình đã cố định giai đoạn trước ($6,26 \log_{10}\text{PFU/ml}$). Trong khi đó, hiệu giá các lô vắc xin này được thực hiện tại NICVB có

xu hướng cũng tương đối ổn định quanh giá trị trung bình của NICVB ($6,27 \log_{10}\text{PFU/ml}$). Các kết quả công hiệu thực hiện đối các lô tại NICVB và POLYVAC cho kết quả đạt tiêu chuẩn ở tất cả các lô. Các giá trị công hiệu được thực hiện tại NICVB và POLYVAC có xu hướng ổn định nằm trong khoảng giá trị cảnh báo $\pm 2\text{SD}$.

Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành phân tích thống kê giá trị trung bình được thực hiện năm 2021 theo hàm Independent sample T-test sử dụng phần mềm SPSS, để so sánh sự khác biệt các kết quả hiệu giá được thực hiện tại NICVB và POLYVAC. Kết quả đã cho thấy sự khác biệt giữa 02 phòng thí nghiệm không có ý nghĩa thống kê với $P = 0,167 > 0,05$. Các kết quả kiểm định giữa NICVB và POLYVAC chênh lệch không đáng kể $0,02 \log_{10}\text{PFU/ml}$ vẫn nằm trong sai số cho phép của phương pháp là $\pm 0,5 \log_{10}\text{PFU/ml}$. Sự khác nhau về mặt thống kê nếu có thì có thể bởi một số nguyên nhân như được thực hiện tại 02 phòng thí nghiệm khác nhau với điều kiện thử nghiệm khác nhau và con người vận hành khác nhau... Điều đó dẫn đến sự khác biệt thống kê của 02 kết quả ở hai phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, những kết quả cho thấy về mặt thống kê khi thực hiện ở hai phòng thí nghiệm độc lập đều có sự đồng đều giữa

các lô, kết quả nằm trong khoảng giới hạn cho phép và đạt tiêu chuẩn chất lượng. Những dữ liệu này được đánh giá đáng tin cậy, đồng nhất khi đánh giá tại cả 2 phòng thí nghiệm. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đưa ra những bằng chứng để cho thấy tính ổn định và xu hướng của thử nghiệm công hiệu của vắc xin này trong năm 2021. Đồng thời, nhóm nghiên cứu khuyến cáo cần được thực hiện như tiếp tục giám sát phân tích xu hướng ở các lô tiếp theo trong thời gian tới để đảm bảo chất lượng và tính ổn định của vắc xin trước khi xuất xưởng lô [1-4].

Tài liệu tham khảo

- [1] WHO Technical Report Series No 941, 2007. *Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral)*, Annex 3
- [2] Dược điển Việt Nam 5, 2017
- [3] WHO TRS No 978, 2010. *Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities*, Annex 2
- [4] Đoàn Hữu Thiển và cộng sự, 2019. Hướng dẫn đảm bảo tiêu chuẩn chất lượng tối thiểu của vắc xin và sinh phẩm y tế tại Việt Nam, *Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội*.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã tiến hành phân tích thống kê với các số liệu được hồi cứu từ năm 2013-2021 để tiến hành phân tích xu hướng kết quả hiệu giá vi rút của các lô vắc xin Rotavin-M1 đã được xuất xưởng tại Việt Nam trong năm 2021. Kết quả đã cho thấy, công hiệu của vắc xin này có kết quả tương đối ổn định ở cả 2 phòng thí nghiệm NICVB và POLYVAC. Kết quả thực hiện tại NICVB và POLYVAC có sự đồng nhất và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

[5] Đoàn Hữu Thiển và cộng sự, 2019. Hướng dẫn kỹ thuật kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế, *Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội*.

[6] [Todd Ranheim](#), [Pamela K Mathis](#), [Daniel B Joelsson](#), [Mary Ellen Smith](#), [Kathryn M Campbell](#), [Gwendolyn Lucas](#), [Scott Barmat](#), [Erin Melissen](#), [Robert Benz](#), [John A Lewis](#), [Jie Chen](#), [Timothy Schofield](#), [Robert D Sitrin](#), [John P Hennessey Jr](#), 2006. Development and application of a quantitative RT-PCR potency assay for a pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq). *Journal of Virological Methods*, 131(2), 193-201.

