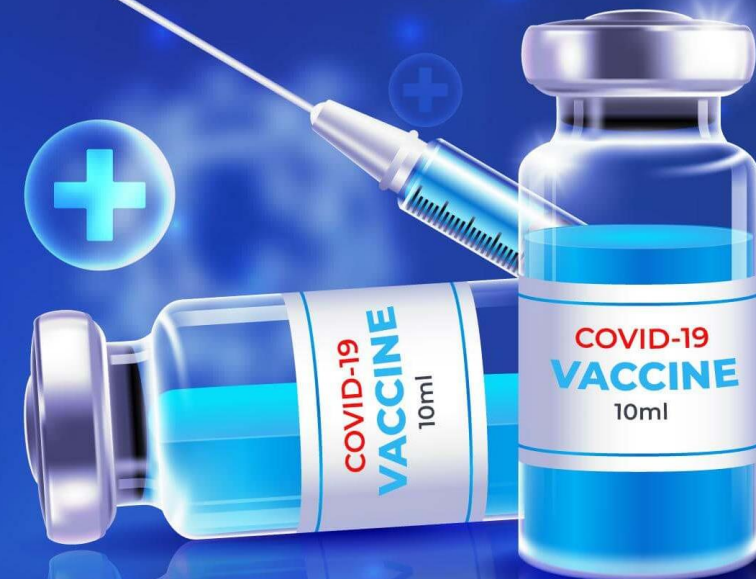


VACCINE PHÒNG COVID-19

Trên thế giới và tại Việt Nam

RONAVIRUS
ACCINATION





Currently under rolling review

- NVX-CoV2373
- CVnCoV
- Sputnik V (Gam-COVID-Vac)
- COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated
- Vidprevtyn



Marketing authorisation application submitted

No marketing authorisation applications currently under evaluation

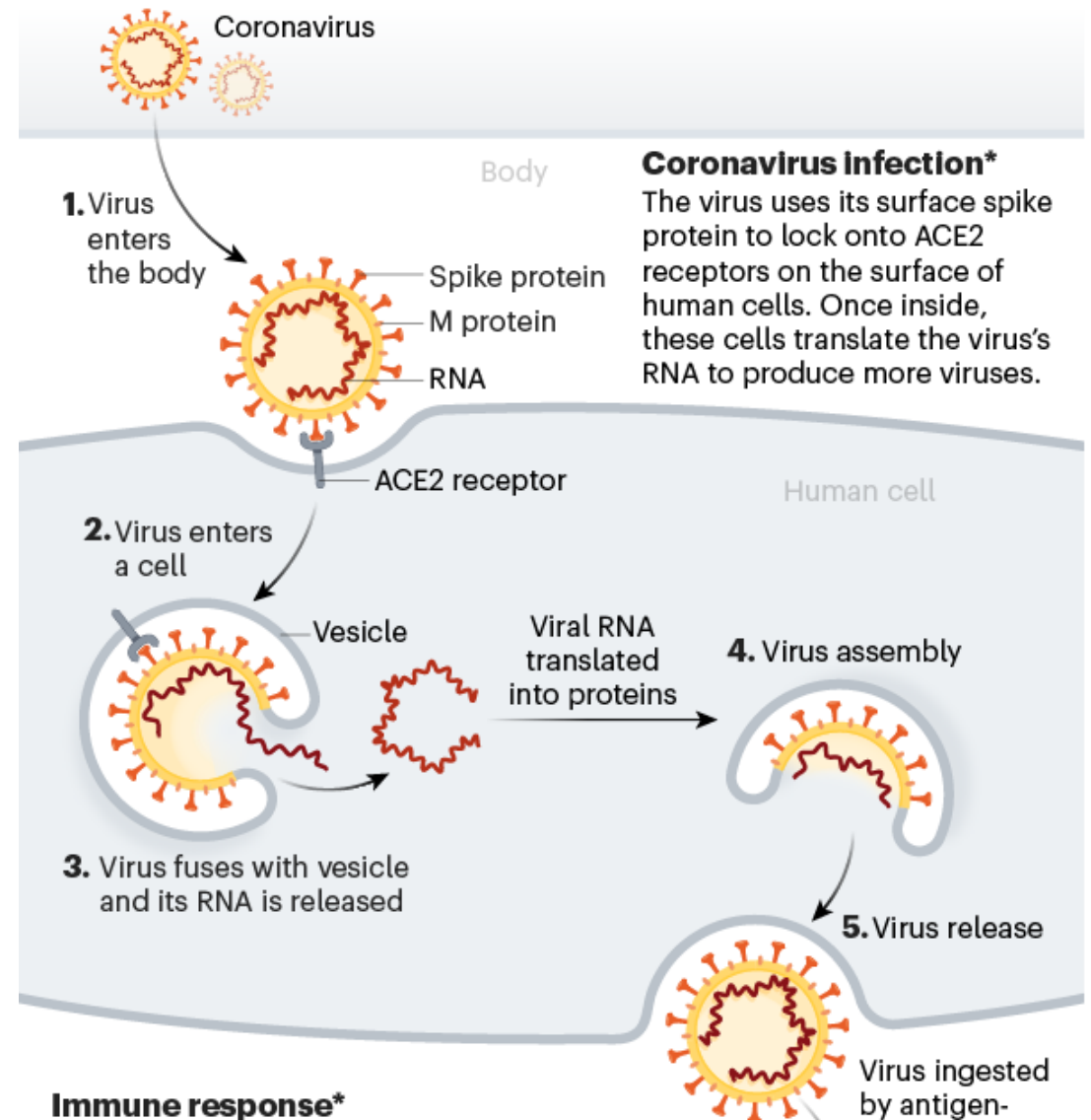


Authorised for use in the European Union

- **Comirnaty**
- **Spikevax** (previously COVID-19 Vaccine Moderna)
- **Vaxzevria** (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
- **COVID-19 Vaccine**

Cơ chế lây nhiễm và gây bệnh của Corona virus

- Covid 19 sử dụng protein gai để bám vào thụ thể ACE2 trên bề mặt T_b người.
- Virus chui vào liposom trong bào tương
- Virus hợp nhất với liposome và giải phóng RNA. Các RNA dịch mã cho TB tổng hợp protein
- Đồng bộ thành virus từ các protein được tổng hợp.
- Virus giải phóng khỏi tế bào: (nảy chồi)



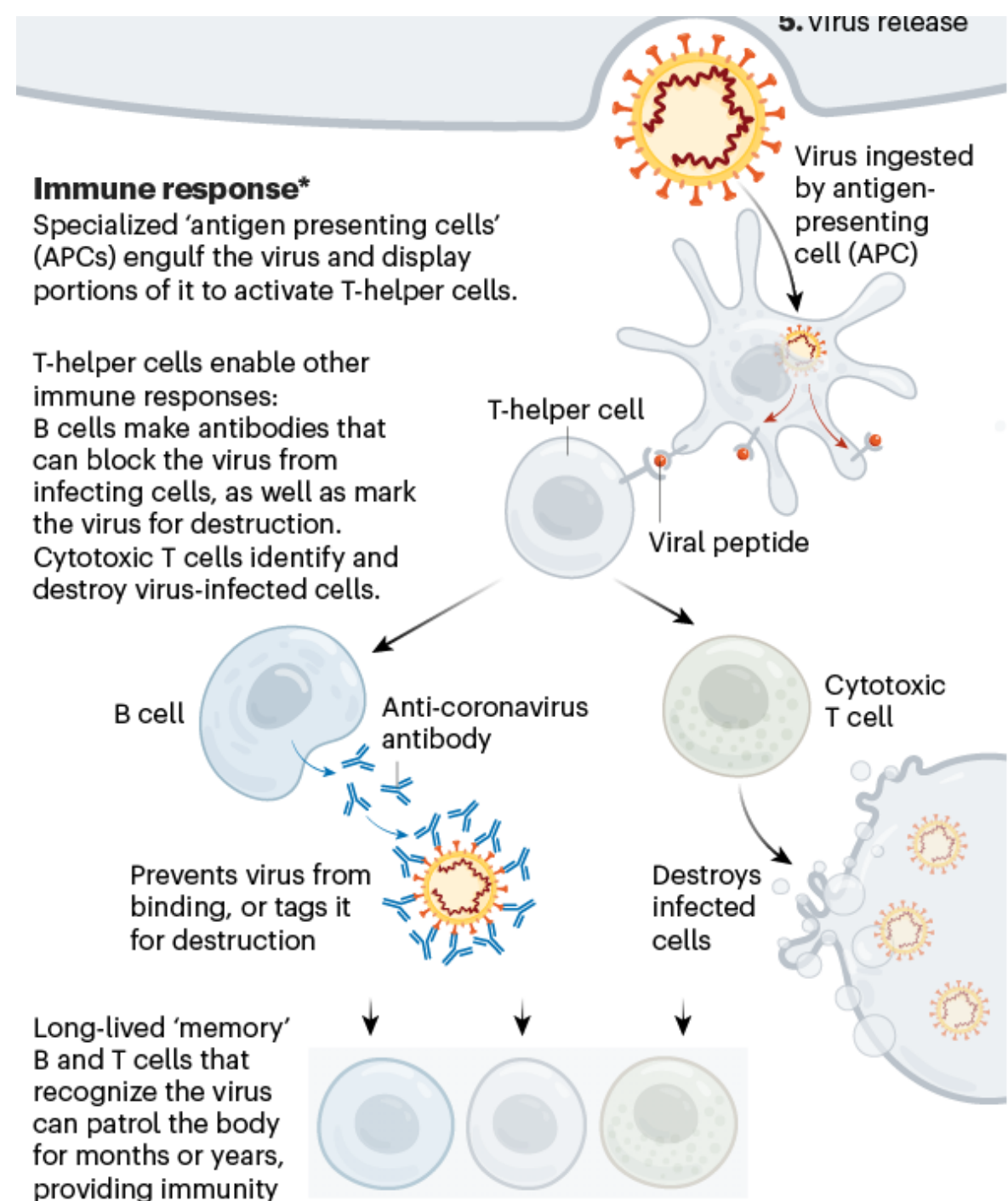
Đáp ứng của hệ miễn dịch của cơ thể với **Corona virus**

Các tế bào trình diện KN (APCs) đã được biệt hóa nuốt virus và trình diện các phần của virus tới TB Lym Th. (Các protein được trình trên màng tế bào tạo dạng phức hợp MHC1 và MHC2)

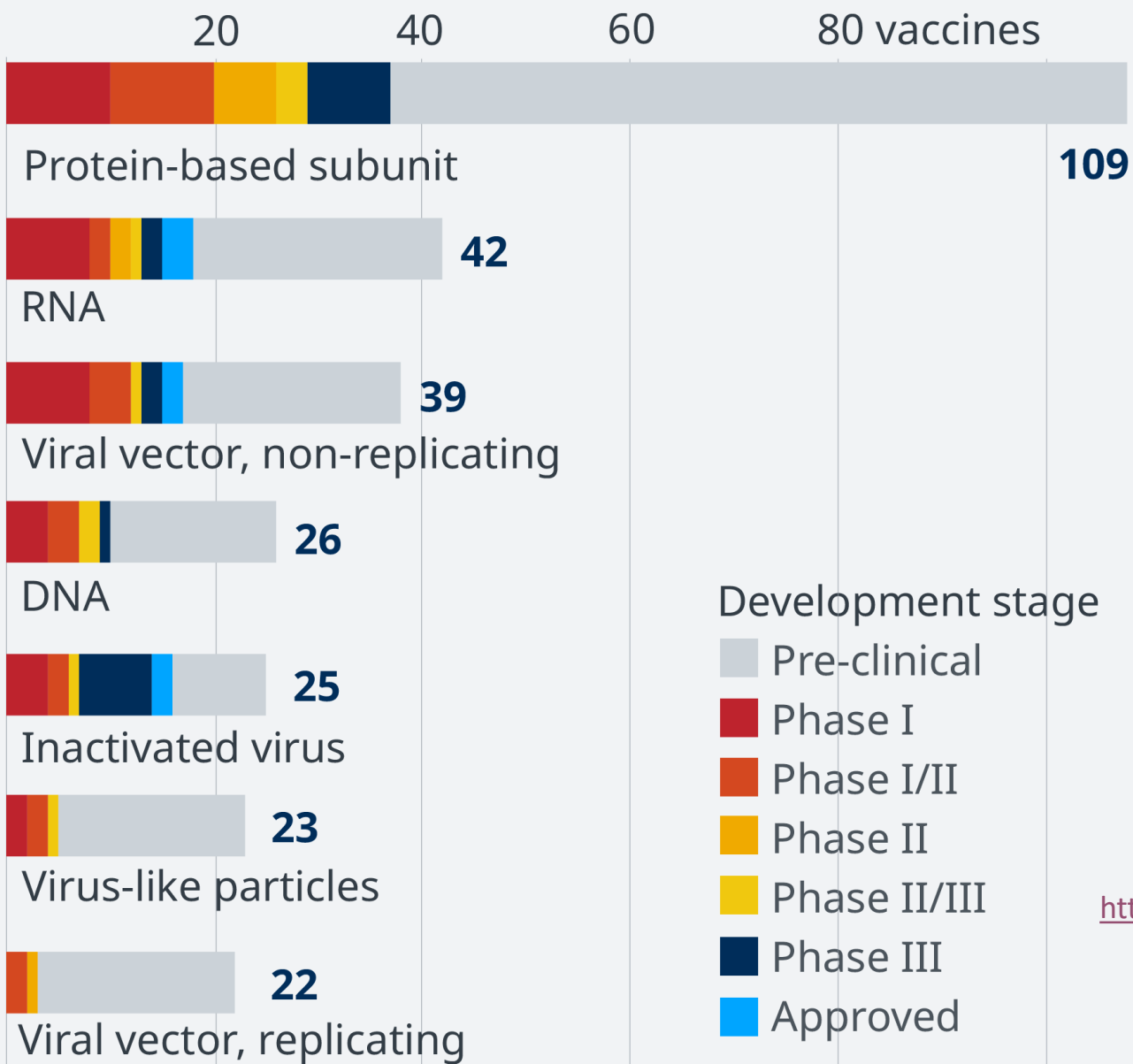
TB Lym Th kích hoạt các đáp ứng miễn dịch bằng cách:

- . Kích thích Tb Lym B sản xuất Kháng thể kháng virus → không cho xâm nhập vào tb cơ thể
- Tb Th sản sinh các cytokine (IL-2; IL-4, IL-5) → Phân cắt virus thành các mảnh nhỏ
- . Tb T độc nhận diện và tiêu hủy các Tb bị nhiễm virus

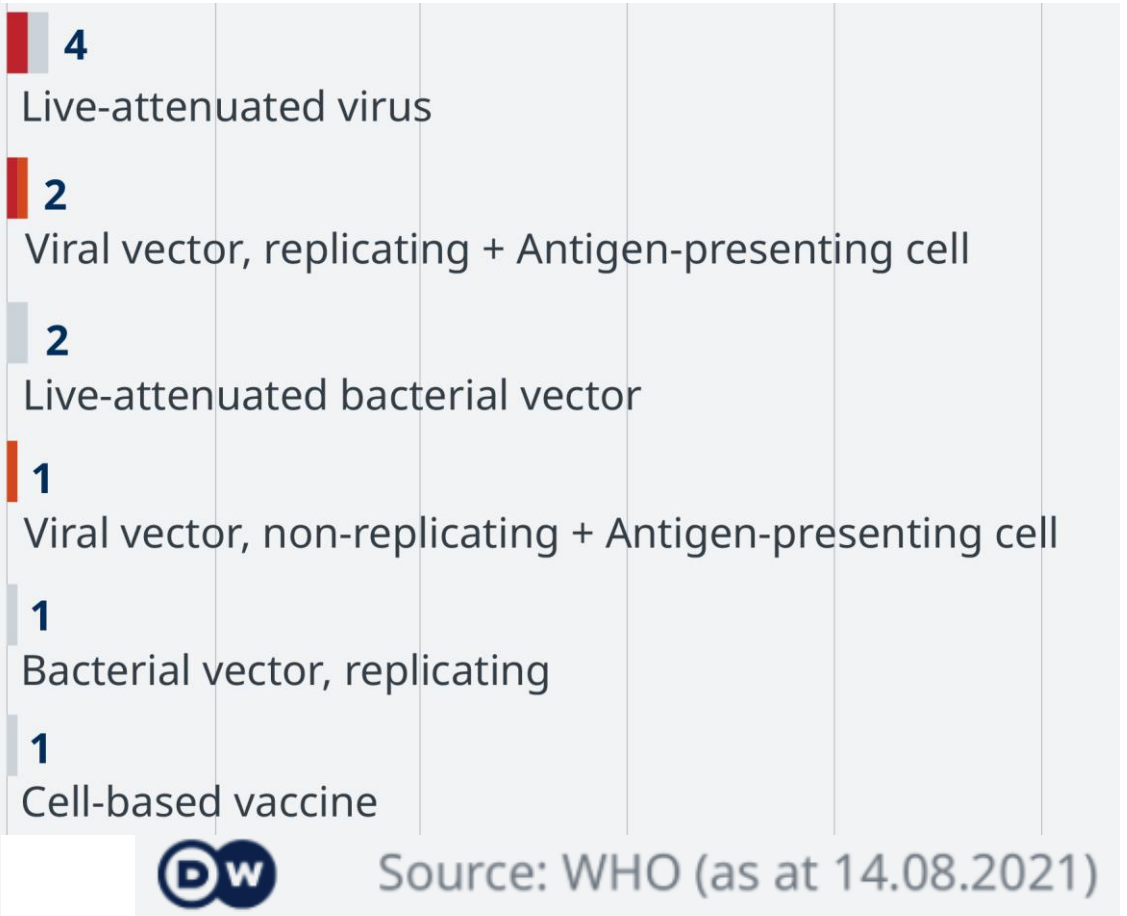
Các interleukin giúp ghi nhớ ký ức MD về virus trong Tb B và Tb T → có thể kéo dài miễn dịch nhiều tháng hoặc nhiều năm → tạo MD cộng đồng



Variety of approaches among COVID-19 vaccine candidates

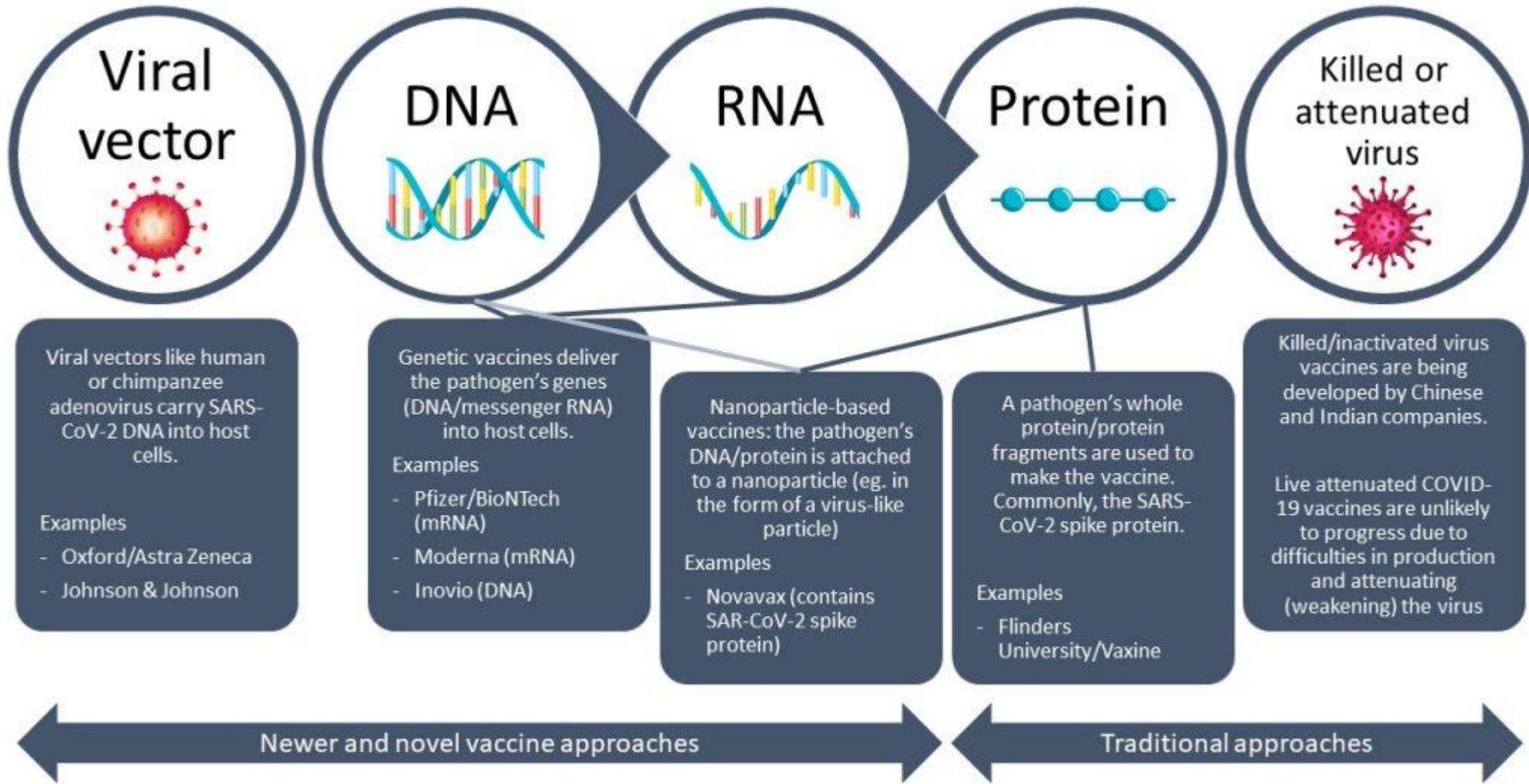


Cách tiếp cận SARS- CoV-2 vaccines



<https://www.dw.com/en/covid-19-vaccinations-whats-the-progress/a-55648707>

Phân loại vaccin phòng Covid 19



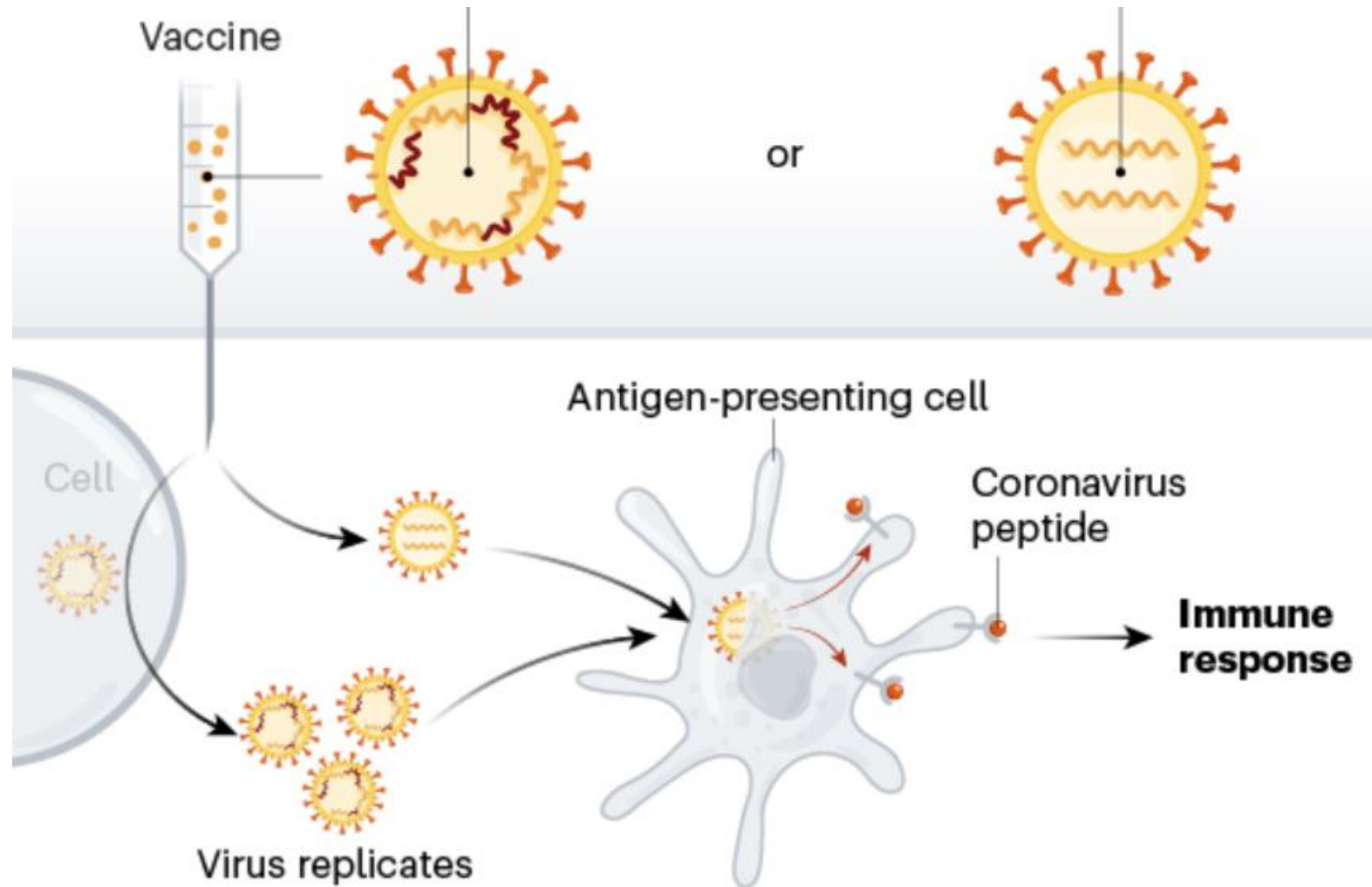
VIRUS VACCINES

Vaccin sống giảm độc lực

- Virus được làm suy yếu bằng cách lây nhiễm virus trên động vật hoặc tế bào người đến khi sinh đột biến làm suy yếu SARS-CoV-2 bằng cách thay đổi mã gen làm virus sản xuất protein kém hiệu lực → ít có khả năng gây bệnh.
- **COVI-VAC** Codagenix, Mỹ/Ấn

Vaccin bất hoạt

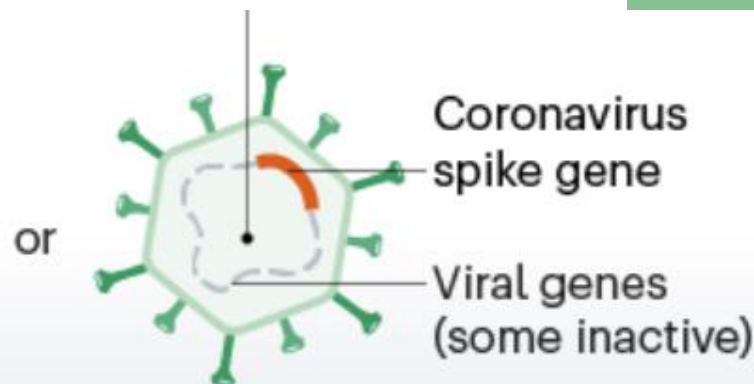
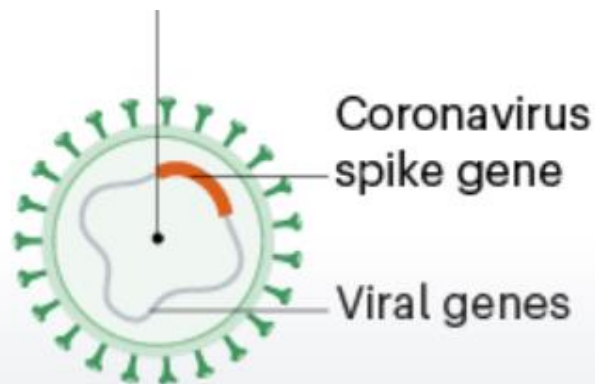
- Các virus được bất hoạt bằng formaldehyde hoặc bằng nhiệt
- Cách này đòi hỏi lượng virus cao
- Vaccin **Vero cell, Hayat-Vax (TQ)**



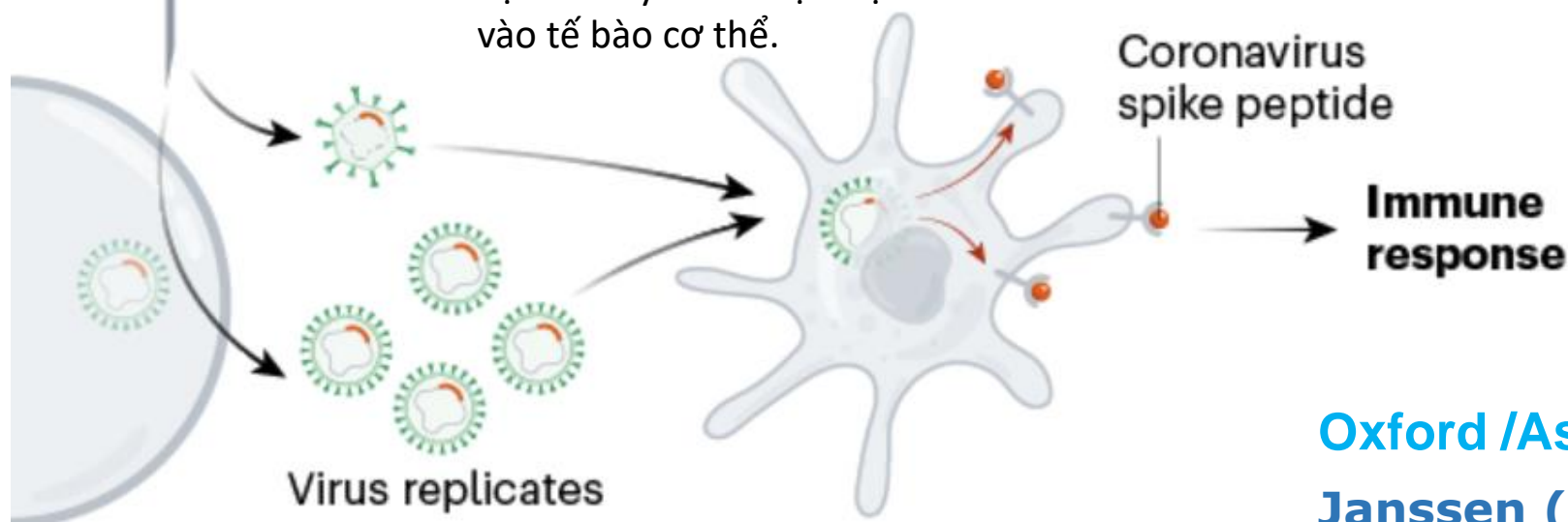
Vaccin vector virus sao chép được (virus sợi giảm độc lực)

**Recombinant vaccines
Vaccin vector virus không sao chép được**

VIRAL-VECTOR VACCINES



“Vector” là các phương tiện có thể tạo ra vật liệu di truyền từ một loại virus khác để đưa vào tế bào cơ thể.



Có gen mã hóa protein S của Covid19 được chèn vào gen của adenovirus đã bị mất khả năng gây bệnh.

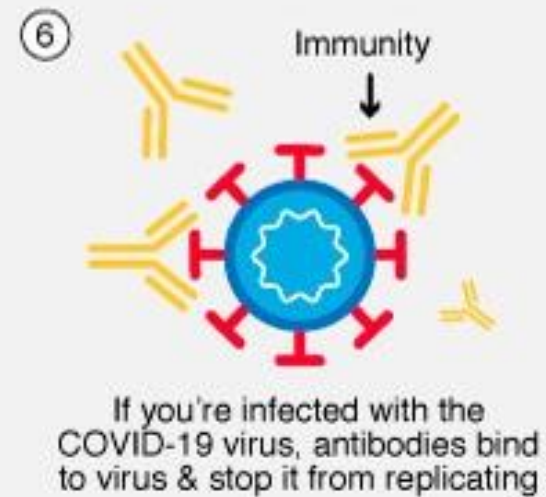
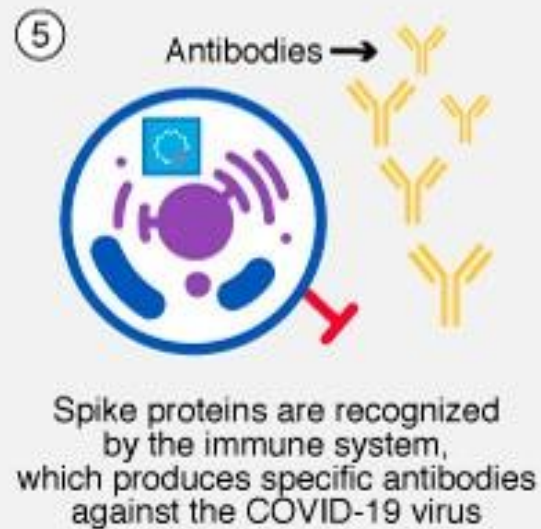
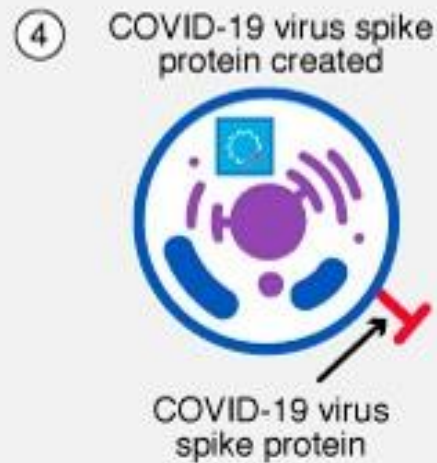
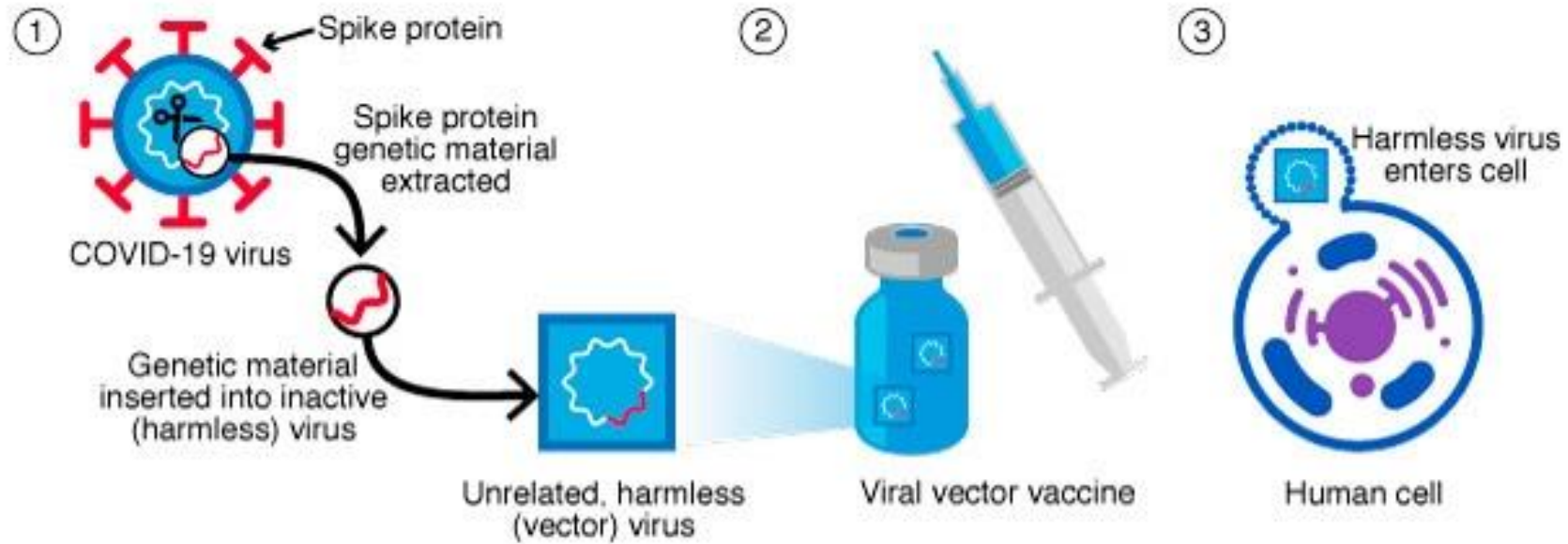
DNA được giải phóng vào tế bào chất và di chuyển vào nhân tế bào. Nó không kết hợp vào DNA của tế bào, nhưng sử dụng các enzyme vật chủ để chuyển đổi thành mRNA di chuyển trở lại tế bào chất và tương tác với các ribosome của tế bào chủ → dịch mã các protein S

Sputnik V

Oxford /AstraZeneca

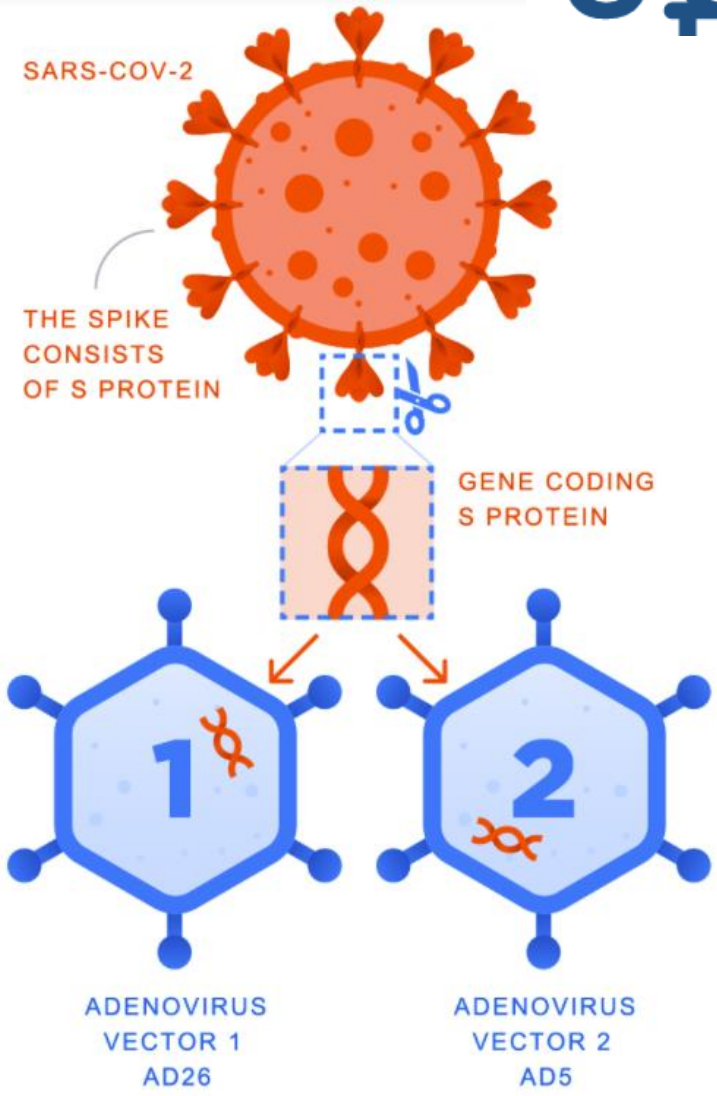
Janssen (Johnson & Johnson)

Cơ chế của vaccin vector virus



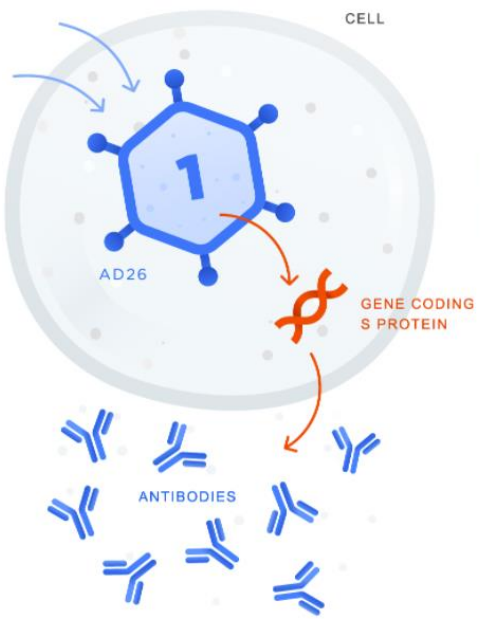
Sputnik V

Có 2 vector: AD26 và AD5



First vaccination

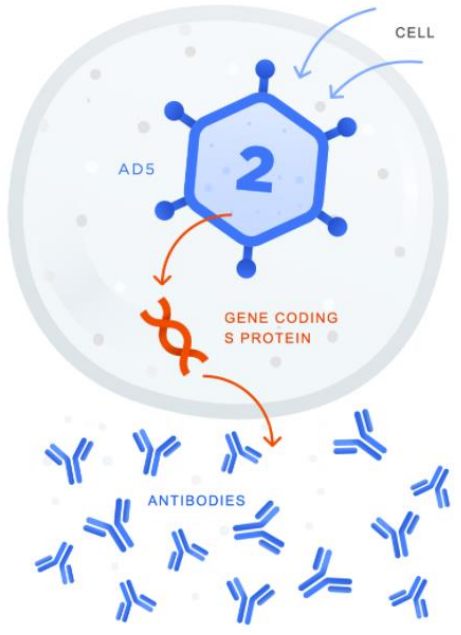
Vector with a gene coding S protein of coronavirus gets into a cell



Tạo KT nhanh

Second vaccination

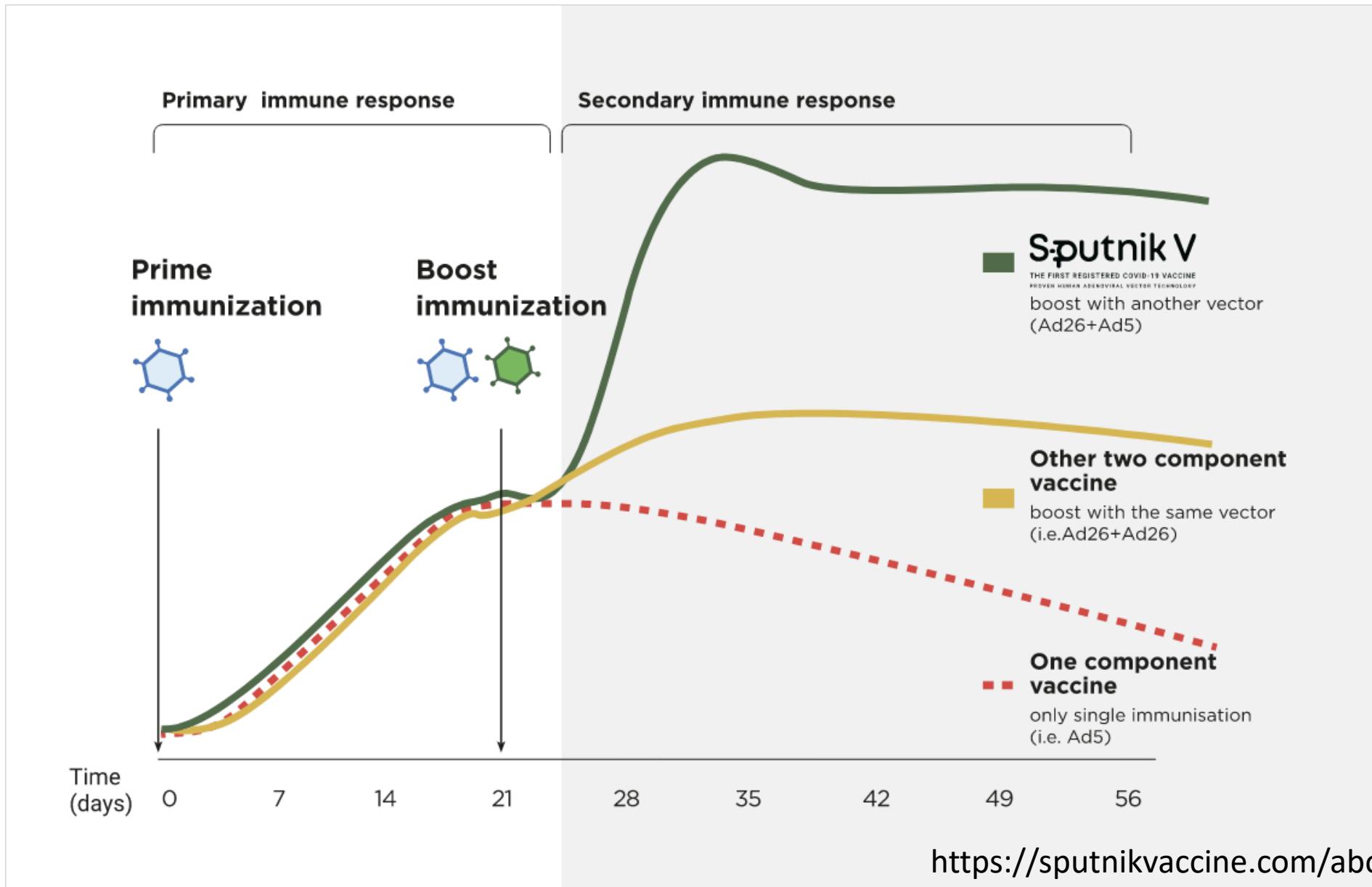
Repeated vaccination takes place in 21 days



Sinh MD kéo dài

ƯU ĐIỂM CỦA MIỄN DỊCH KHỞI ĐẦU VÀ TĂNG CƯỜNG

Sputnik V



NUCLEIC-ACID VACCINES

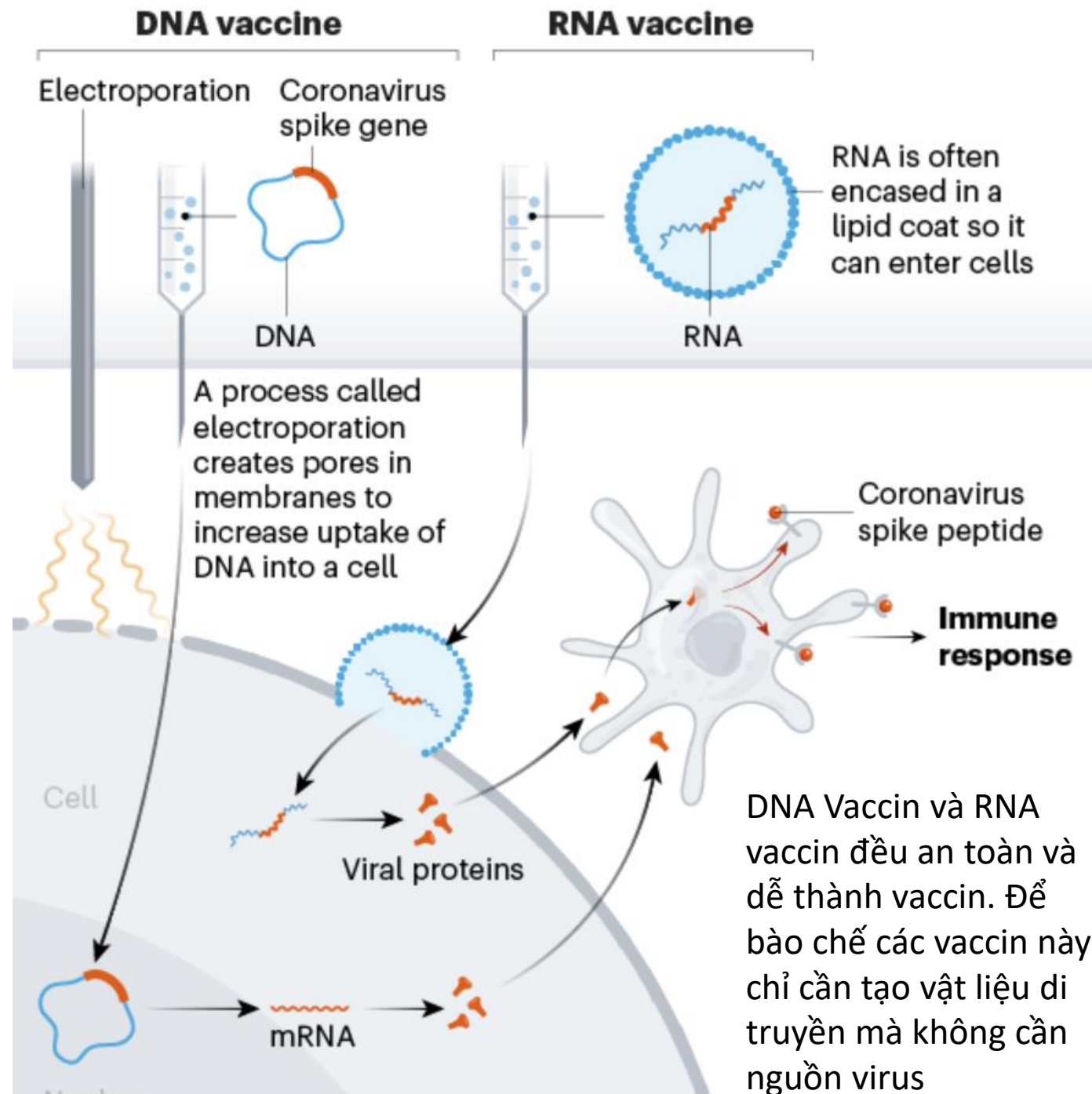
DNA Vaccine chứa phân tử AND được đưa vào tế bào người bằng cơ chế điện hóa để tạo ra những lỗ thủng trên màng → các DNA mang RNA Covid19 xâm nhập vào trong tế bào cơ thể → nhả các mRNA Covid19 → tổng hợp protein S → trình diện KN → Sinh KT

ZyCoV-D Cadila, Ấn Độ

RNA Vaccine

Đoạn RNA Covid19 được gói trong nang lipid để tránh bị phân hủy khi vào tế bào → gắn lên bề mặt tế bào cơ thể → xâm nhập vào trong tế bào → nhả các mRNA Covid19 → tổng hợp protein S → trình diện KN → Sinh KT

Pfizer-BioNTech và Moderna



DNA Vaccin và RNA vaccin đều an toàn và dễ thành vaccin. Để bào chế các vaccin này chỉ cần tạo vật liệu di truyền mà không cần nguồn virus

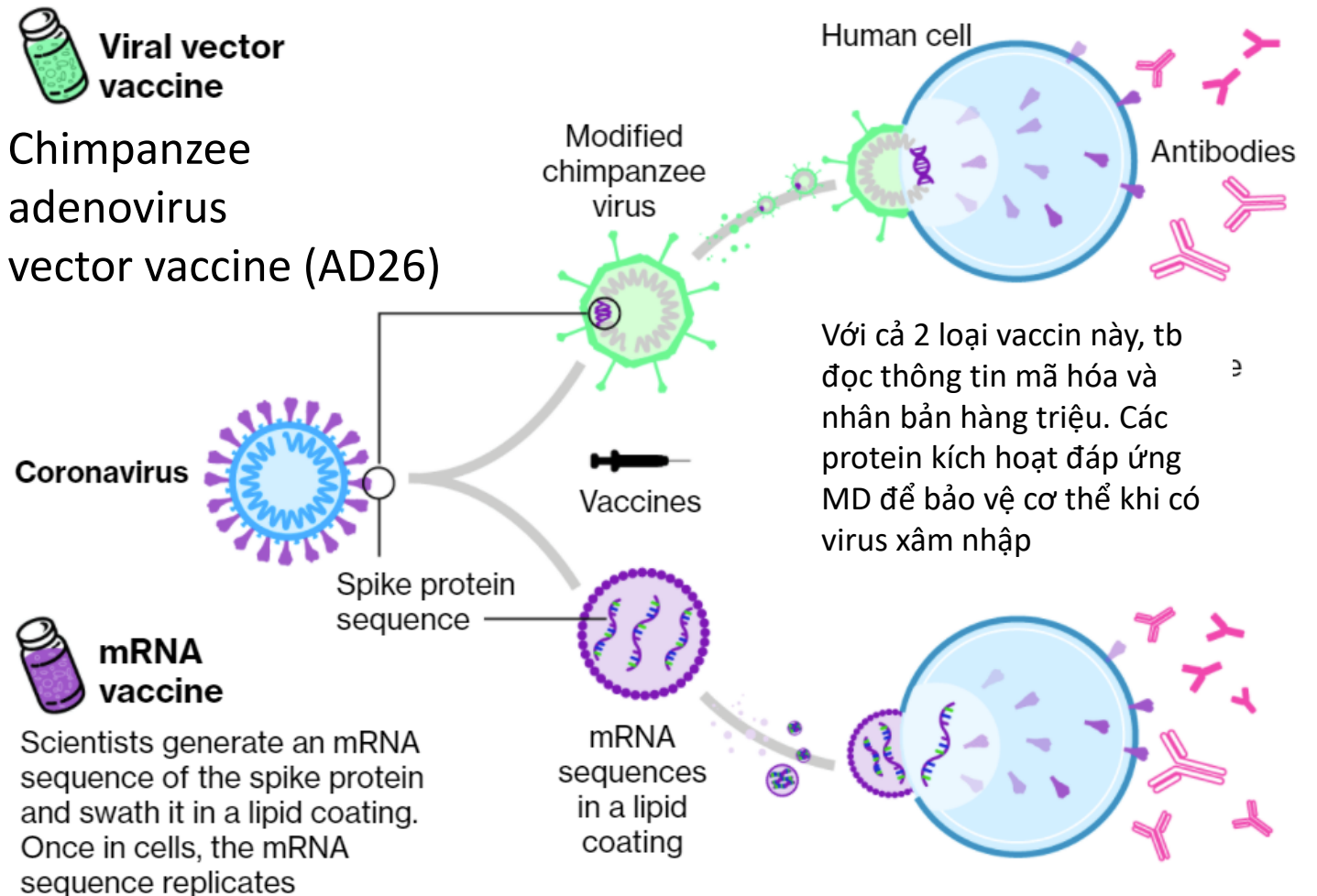
Janssen (Johnson & Johnson) AD26

Oxford /AstraZeneca

- Gen mã hóa Protein S Covid-19 được cấy vào Tb Adenovirus tinh tinh.
- Gen Tb này đã được thay đổi để không gây bệnh cho người

Pfizer-BioNTech và Moderna

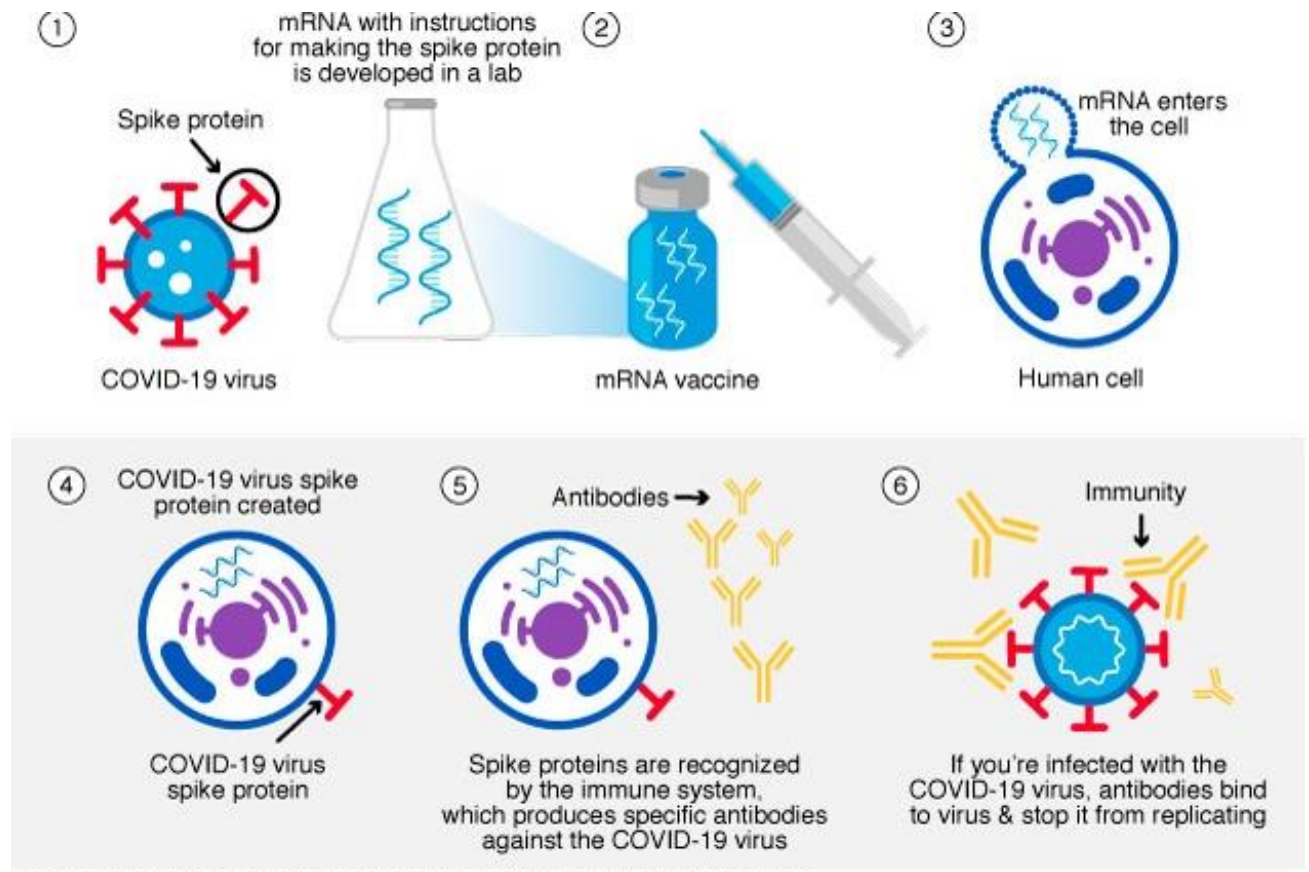
- Đoạn RNA covid19 được gói trong nang lipid để tránh bị phân hủy
- Khi vào tế bào, mRNA bắt đầu sao chép



Sources: University of Oxford, AstraZeneca, Pfizer, Bloomberg research

Cơ chế của mRNA Covid19 vaccine

- 1. Protein gai (S) được tìm thấy trên bề mặt của vi rút covid-19.
- 2. Vắc xin mRNA cung cấp cho các tế bào hướng dẫn để tạo ra protein S.
- 3. Sau khi tiêm chủng, các tb miễn dịch tăng sản xuất protein S
- 4. Protein S được trình diện trên bề mặt tế bào MD.
- 5. Cơ thể tạo ra các kháng thể kháng virus COVID-19.
- 6. Khi cơ thể nhiễm covid19, các KT gắn vào protein S làm ức chế virus sao chép



	Pfizer/ BioNTech	Moderna	Astra – Zeneca Oxford	Janssen Johnson & Johnson
Mechanism of action	mRNA	mRNA	Adenovirus Viral vector (Replication deficient chimpanzee adenovirus)	Adenovirus Viral vector (Replication -incompetent human Adenovirus serotype 26)
Antigen	Full – length spike protein	Full - length spike protein	Spike protein	Spike protein
Doses	2 doses 21 days apart	2 doses 28 days apart	2 doses 12 weeks apart	Only 1 dose
Side effects	Rare allergies and anaphylaxis	Rare facial paralysis (Bell's Palsy)	Rare thromboembolic events, rare cases of blood-clots, pulmonary embolism, thrombocytopenia	Rare cases of blood clots, thrombocytopenia, Guillain-Barré Syndrome
Overall efficacy	95% for disease 87.5% for severe disease	94% for disease 100% for severe disease	70% (64% after 1 dose) (70.4% after 2 doses)	72% in the USA 66% in Latin America 57% in South Africa
Storage Temperature	– 70 °C 2–8 °C for 5 days	– 20 °C 2–8 °C for 30 days	2–7 °C for 6 months https://www.dovepress.com/overview-of-the-main-anti-sars-cov-2-vaccines-mechanism-of-action-effi-peer-reviewed-fulltext-article-IDR#t0001	2–8 °C for 3 months

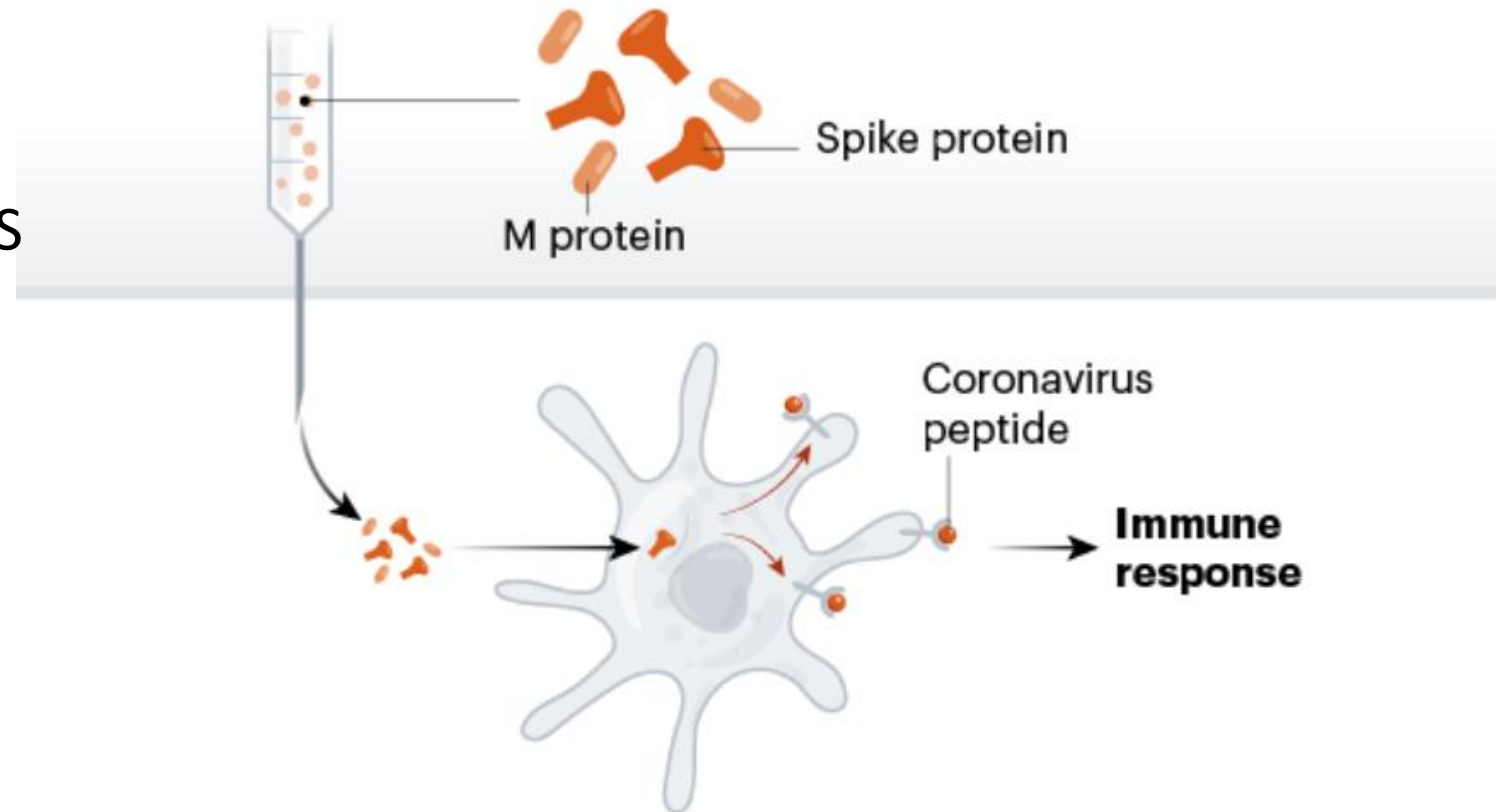
PROTEIN-BASED VACCINES

Protein vaccine

- Gồm các tiểu đơn vị protein của virus chủ yếu là protein S và điểm xác định KN trên protein.
- Để cho hiệu quả tác dụng, các vaccin này có thể có thêm các phân tử điều hòa-kích thích miễn dịch và phải dùng nhiều liều.

[Nanocovax \(Nanogen, VN\)](#)

[Novavax \(Mỹ\)](#)



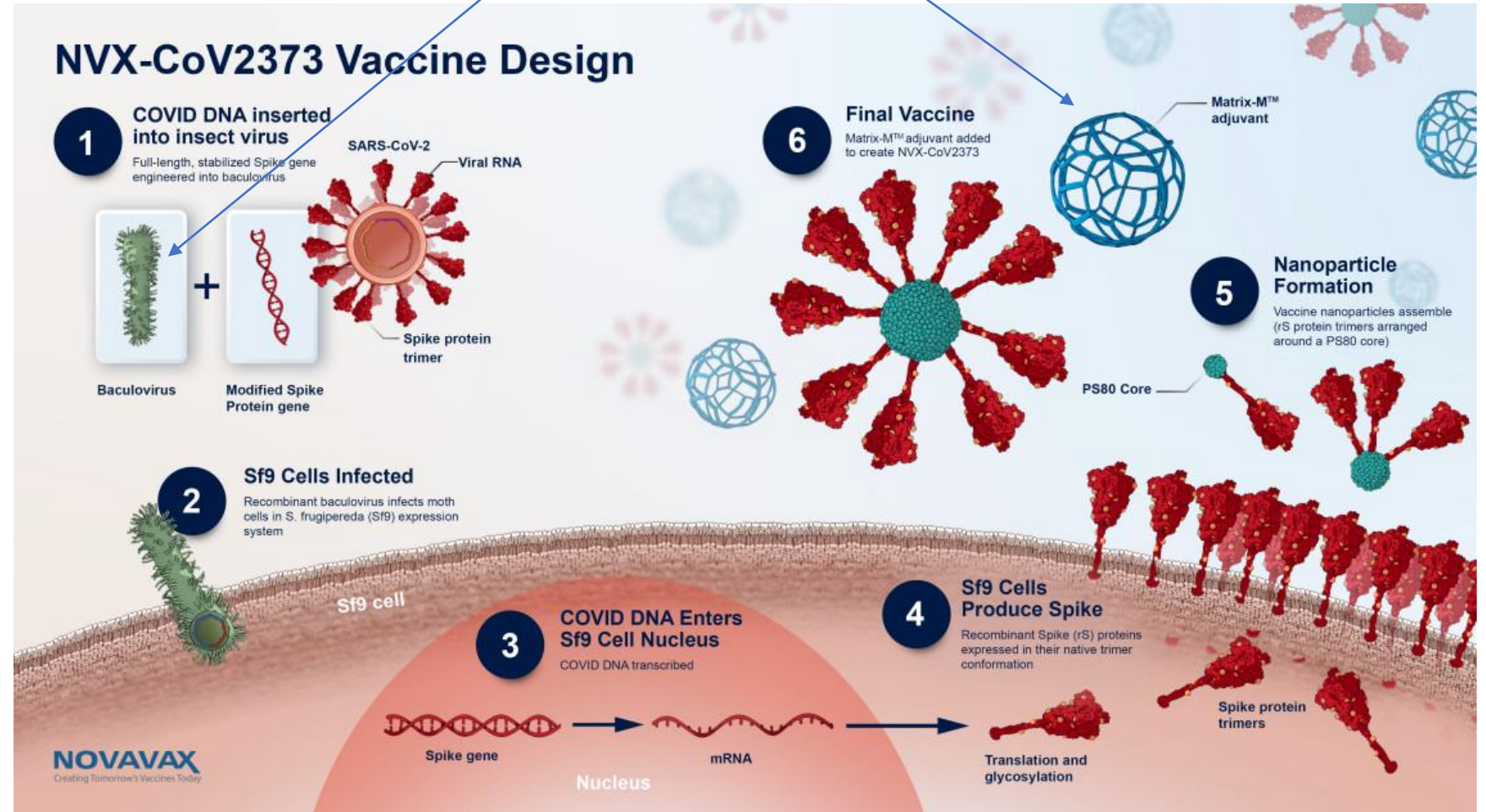
Công nghệ bào chế vaccine

Nanocovax (Việt Nam)

- Tạo ra protein từ tế bào buồng trứng chuột hamster TQ
- Sử dụng adjuvant chuyên biệt

Novavax (Mỹ)

1. Tạo gen đột biến mã hóa cho protein S của Covid 19. Cấy vào baculovirus để tạo ra protein S, đoạn xác định KN của SARS-CoV-2.
2. Cho lây nhiễm trên tế bào bướm đêm
3. DNA Covid19 đi vào nhân tế bào bướm đêm
4. Tạo ra protein.
5. Thu hoạch protein và hợp nhất các protein đó với một hạt nano.
6. Các hạt nano gắn các protein đột biến → Novavax.



	NOVAVAX (USA)	CUREVAC (Germany)	SINOVAC OR CORONAVAX (China)	SPUTNIK (Russia)
Mechanism of action	Protein Subunit	Modified m-RNA	Inactivated virus	Two adenovirus (recombinant-ad 26 and recombinant-ad 5) viral vector
Antigen	Recombinant full – length, prefusion 5 protein	Prefusion stabilized full – length 5 protein	Inactivated strain of SARS-CoV-2 created from vero -cells	Gene spike glycoprotein
Side effects	Muscle pain, just one case of myocarditis	Unknown, Trials in progress	No serious side effects	No serious side effect
Doses	Two doses 4–12 weeks apart	Two doses 28 days apart	Two doses 14 days apart	Two doses 21 days apart
Efficacy	89.7% in the UK 60% in South Africa	47%	65% for prevention of Covid 19, 86–90% for prevention of hospitalization, ICU admission and death	91.6%
Storage temperature	2–8 ° C.for six months	2–8 °C for three months	2–8°C	–18°C (liquid form) -2-8 °C (dry form)

VLP Vaccine giống virus

- Các thành phần giống hệt cấu trúc của coronavirus nhưng không có khả năng lây nhiễm
- **Đang trong giai đoạn nghiên cứu**

Pool of 3 plasmids encoding viral structural proteins

Expression of viral proteins using mammalian cell system

HEK 293T cell

Self-assembly of VLPs

Antigenic protein
No infectious machinery
Natural lipid bilayer

a
Production of VLPs

b
Purification process

Clarification
↓
Purification
↓
Polishing

VLP

Coronavirus peptide

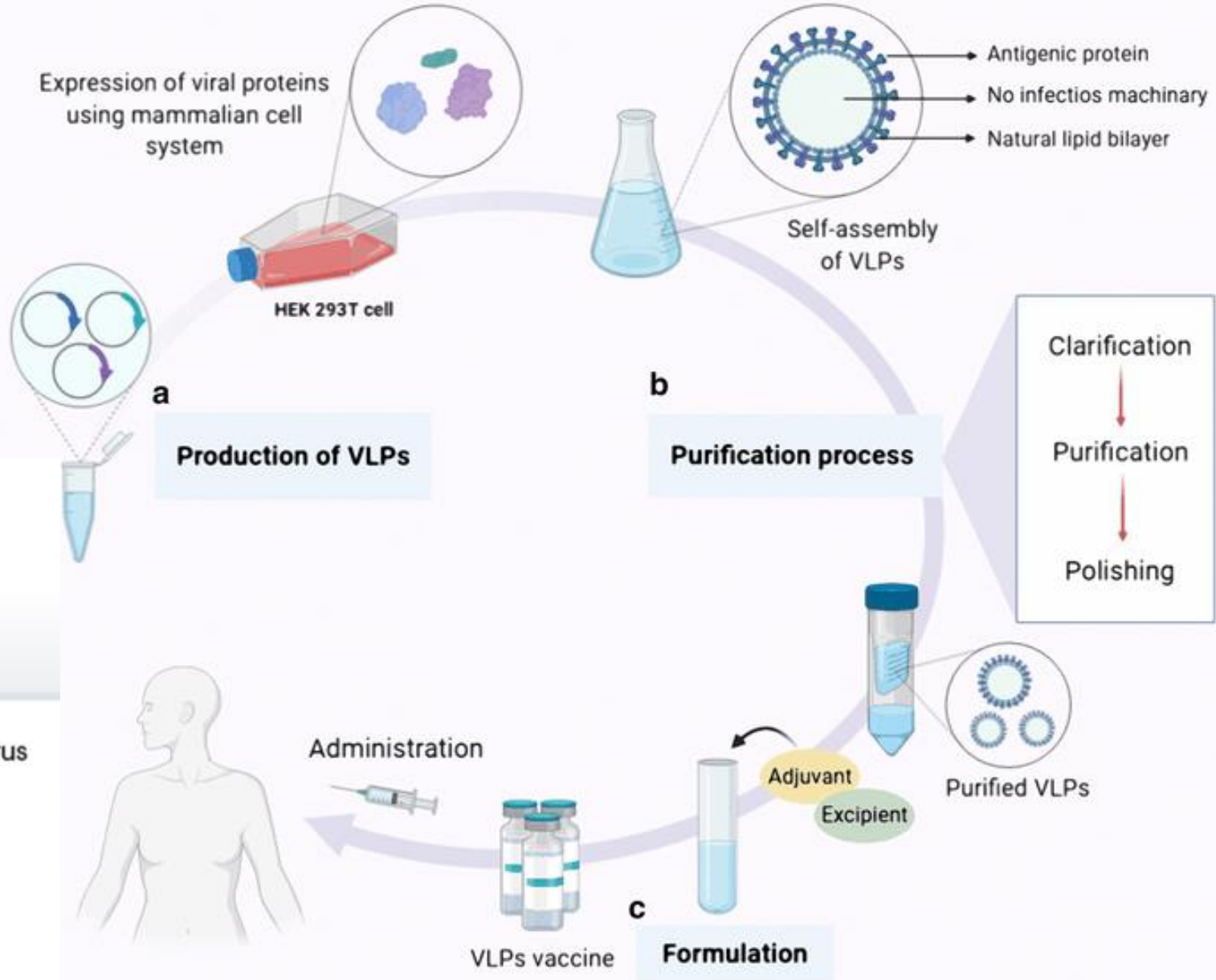
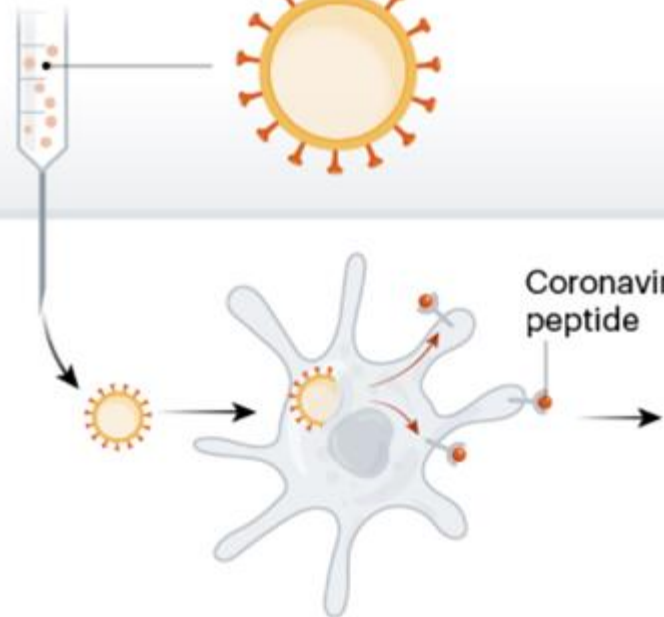
Administration

Adjuvant
Excipient

Purified VLPs

VLPs vaccine

c
Formulation

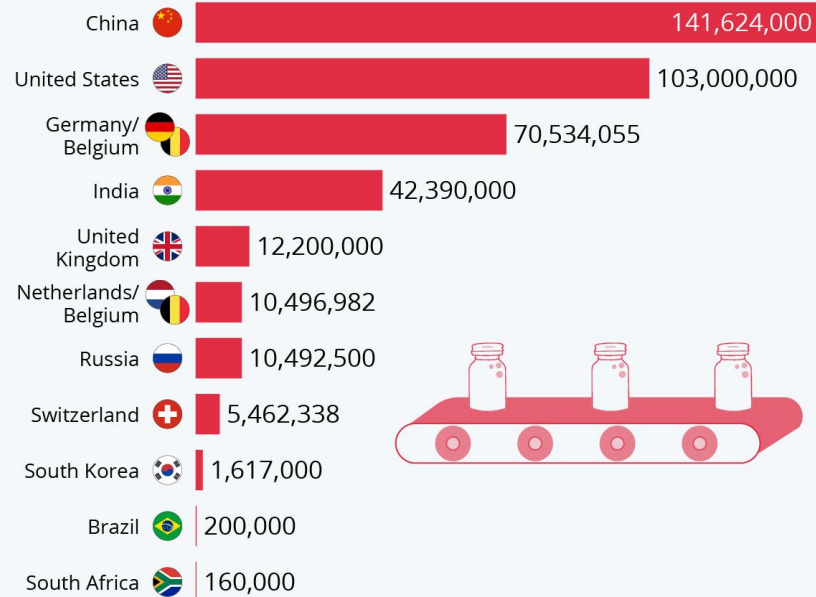


COVID-19 vaccine development: These research teams are scaling up

Each square represents one research team; size relates to the number of people in a Phase III trial

The Countries Dominating Covid-19 Vaccine Production

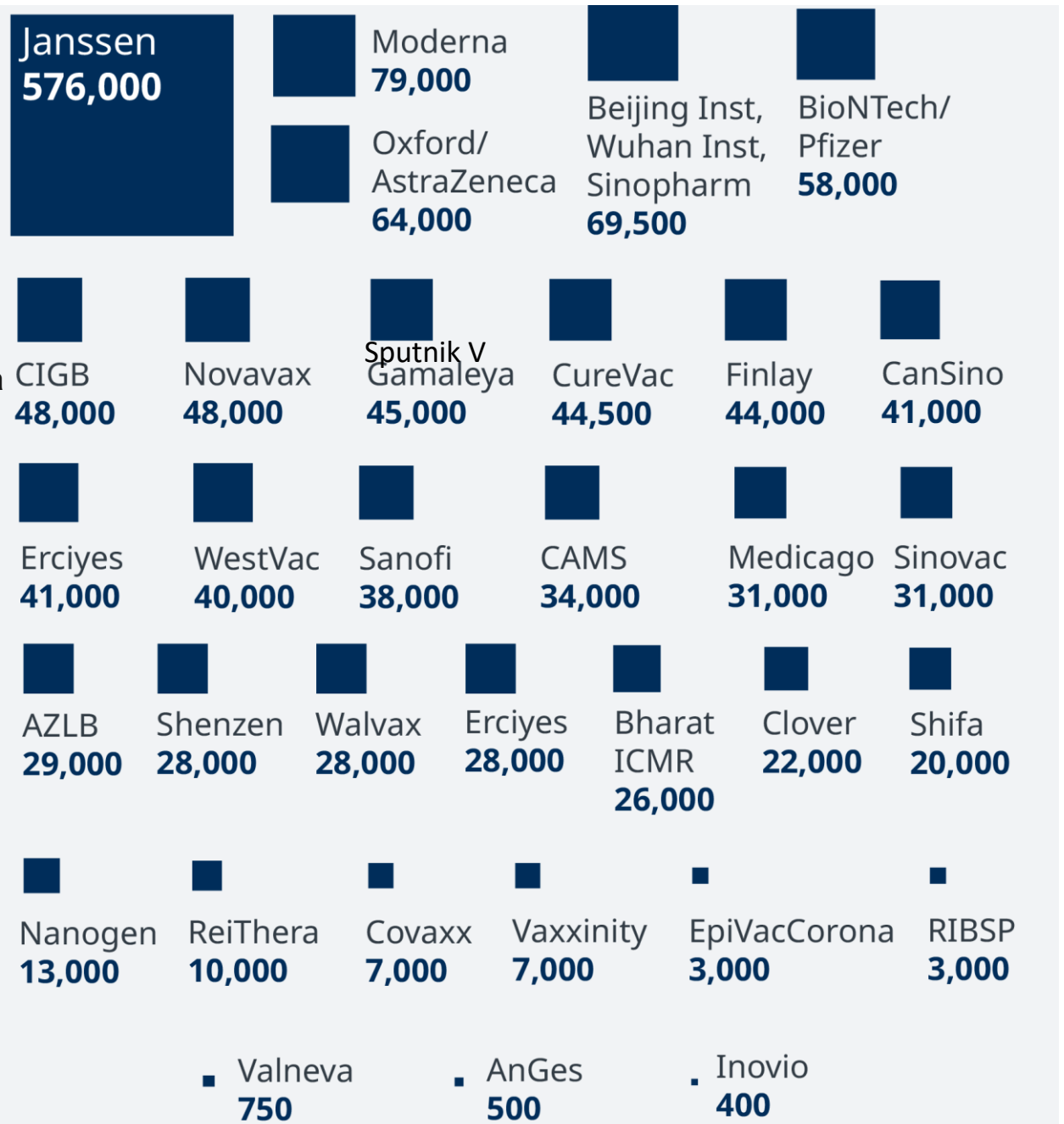
Total number of Covid-19 vaccine doses produced by country (as of March 03, 2021)



Source: Airfinity











Abdala







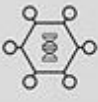



















Vaccine development worldwide

145 candidate vaccines in preclinical evaluation,

35 candidates in clinical evaluation, among them 9 in phase III trials.






















 Developer/manufacturer	 Platform	 Type	 Country
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	
Sinovac	Inactivated	Inactivated	
Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm	Inactivated	Inactivated	
Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	Inactivated	Inactivated	
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	

STATUS OF COVID-19 VACCINES WITHIN WHO EUL/PQ EVALUATION PROCESS

COMPANY	NRA (region)	PLATFORM	EOI STATUS	ASSESSMENT STATUS	DECISION DATE*
Pfizer/BioNTech				Finalised	31.12.2020
Oxford/AstraZeneca				Finalised (non COVAX)	29.01.2021
Oxford/AstraZeneca				In progress	Mid-Feb 2021
Serum Institute of India**				In progress	Mid-Feb 2021
Sinopharm/Beijing Bio-Institute of Biological Products				In progress	Early March 2021
Sinovac				Not yet started	Early March 2021
Moderna				Not yet started	End of Feb 2021
Janssen				Not yet started	April-May 2021

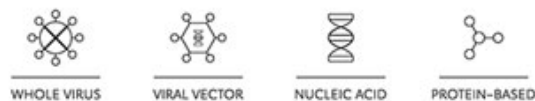
Cho đến nay, chưa có vắc xin COVID-19 nào được WHO kiểm định chất lượng.

STATUS OF COVID-19 VACCINES WITHIN WHO EUL/PQ EVALUATION PROCESS

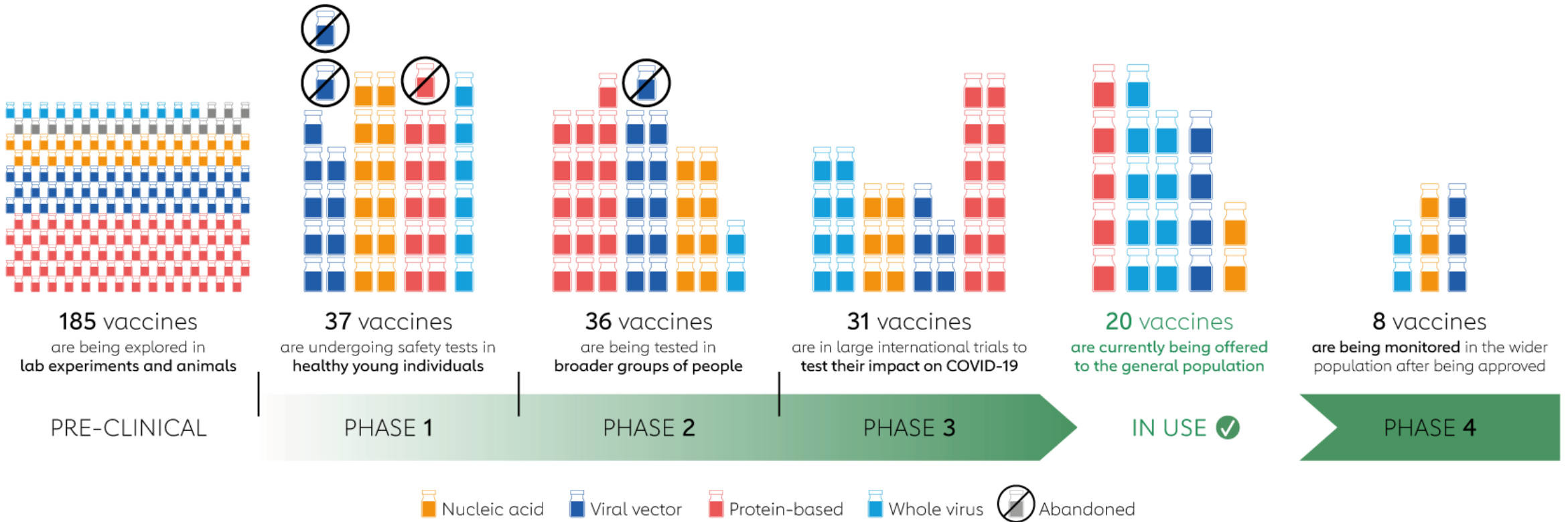
COMPANY	NRA (region)	PLATFORM	EOI STATUS	ASSESSMENT STATUS	DECISION DATE*
The Gamaleya National Center				—	—
CansinoBio				—	—
Vector Insiteut				—	—
Zhifei Longcom				—	—
Institute of Medical Biology at the Chinese Academy of Medical Sciences				—	—
Sinopharm/ Wuhan Institute of Biological Products				—	—
Novavax				—	—

* Anticipated decision date: this is an estimate that depends on rolling submission of data and response to assessors' questions

** Serum Institute of India are producing doses of the Oxford/AstraZeneca vaccine under a technology transfer agreement



COVID-19 VACCINES IN DEVELOPMENT



CÁC VACCIN COVID-19 HIỆN CÓ TẠI VIỆT NAM (09/2021)

Có 7 loại vaccine đã được cấp phép sử dụng gồm:

1. AstraZeneca (do AstraZeneca sản xuất) ,
2. Sputnik V (Viện nghiên cứu Gamaleya),
3. COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson),
4. Spikevax (COVID-19 Vaccine Moderna),
5. Comirnaty (Pfizer – BioNTech),
6. Vero Cell (China National Biotec Group (CNBG)/ Sinopharm)
7. Hayat – Vax (Beijing Institute of Biological Products Co)



Comirnaty của Pfizer- BioNTech

- Lọ 0,45 ml hỗn dịch đậm đặc pha tiêm, tương đương 6 liều VC sau pha loãng. Mỗi liều 0,3ml chứa 30mcg mRNA COVID-19
- Dung dịch NaCl 0.9% không chất bảo quản. Pha 1,8 ml cho 1 lọ VC.
- Tiêm hai lần, cách nhau 3 tuần
- Hiệu quả 95% người lớn, cả người có bệnh nền. 100% với TE 12-15 T
- TE < 12T chưa đc phê duyệt tiêm VC
- EMA khuyến cáo cân nhắc cho PNCT hoặc đang cho con bú



Nước sản xuất:

- + Pfizer Manufacturing Belgium NV - Bỉ.
- + BioNTech Manufacturing GmbH - Đức.



Spikevax (Moderna)

Dạng bào chế: Hỗn dịch tiêm bắp.

Quy cách đóng gói: Hộp chứa 10 lọ; mỗi lọ chứa 10 liều. Mỗi liều 0,5ml chứa 100mcg mRNA (trong các lipid nanoparticle SM-102).

Vaccine **moderna**[™]

Đạt hiệu quả đến **94.1%**
phòng COVID-19

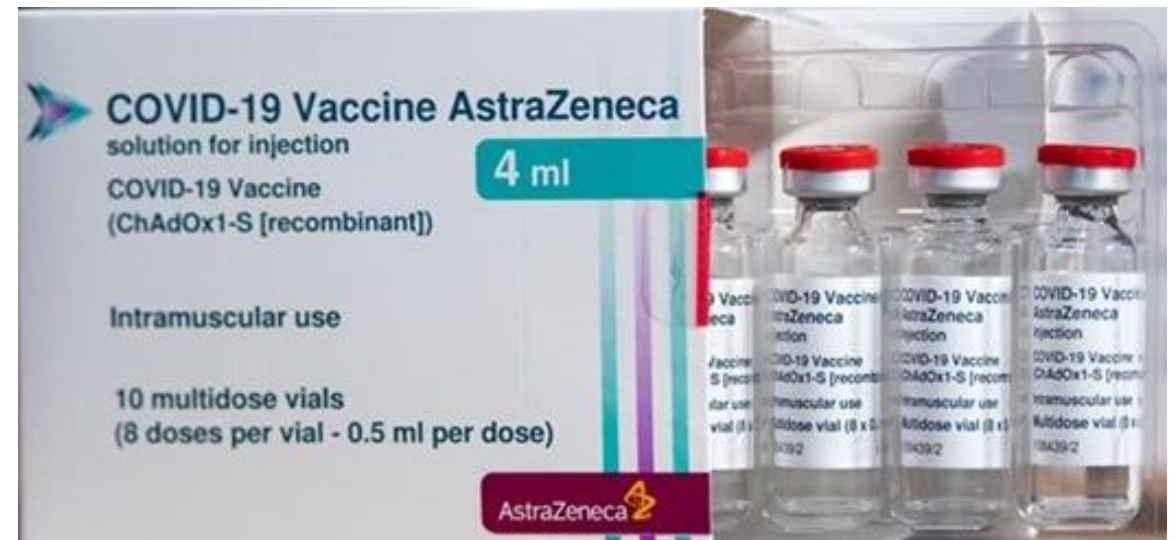
Tiêm 2 liều, cách 4 tuần



Rovi Pharma Industrial Services, S.A - Tây Ban Nha;
Recipharm Monts - Pháp

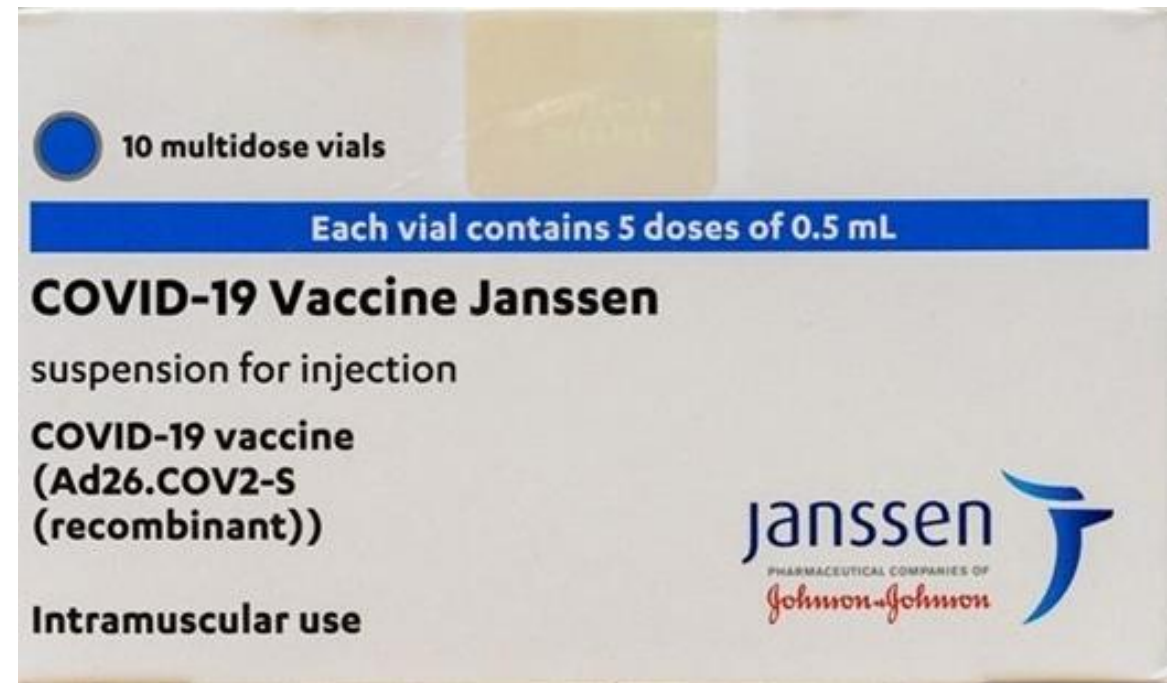
AstraZeneca

- Dung dịch tiêm. Hộp 10 lọ x 10 liều x 0,5 ml.
- Bảo quản 2 - 8°C.
- Dùng trong 6 giờ kể từ khi mở
- Tiêm bắp 2 mũi, cách nhau 4-12 tuần



COVID-19 Vaccine Janssen

- Mỗi liều 0,5ml chứa AD26 được mã hóa của SARS-CoV-2 (Ad26.COVS-2-S), 8,92 log₁₀ Inf.U
- Hộp 10 lọ; mỗi lọ 2,5ml chứa 5 liều 0,5ml hỗn dịch tiêm.
- Tiêm bắp 1 liều duy nhất.
- NSX: Janssen Pharmaceutica NV - Bỉ/Janssen Biologics B.V - Hà Lan.



Vaccine Vero Cell - Sinopharm



- + Mỗi liều (0,5 ml) chứa 6.5 U kháng nguyên
- + Hộp 1 lọ /3 lọ; mỗi lọ chứa 1 liều dung dịch tiêm bắp 0,5 ml.
- + Bảo quản ở 2– 8°C
- + Tiêm 2 mũi, cách nhau từ 3 - 4 tuần



NSX: Beijing Institute of Biological Products Co, Ltd, China National Biotech Group (CNBG)/ Sinopharm – Trung Quốc.

Vaccine Hayat-Vax

Mỗi liều 0,5ml hỗn dịch tiêm chứa 6.5 đơn vị kháng nguyên SARS-CoV-2 (tế bào vero) bất hoạt.
Hộp 1 lọ x 1 liều 0,5ml và hộp 1 lọ x 2 liều 0,5ml.



Beijing Institute of Biological Products Co.,
Ltd. - Trung Quốc.



Đóng gói tại UAE là Julphar Gulf Pharmaceutical
Industries (Julphar Gulf)

Gam-COVID-Vac (SPUTNIK V)

Liều 1: (mũi tiêm 1) 0,5ml dung dịch tiêm chứa $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ hạt AD 26 tái tổ hợp.

Liều 2: (mũi tiêm 2 cách 3 tuần) 0,5ml dung dịch tiêm chứa $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ hạt AD5 tái tổ hợp

Quy cách đóng gói: hộp 1 lọ 3ml (chứa 5 liều).

Nsx: JSC Generium - Liên bang Nga

