



BỆNH VIỆN QUẬN BÌNH THẠNH

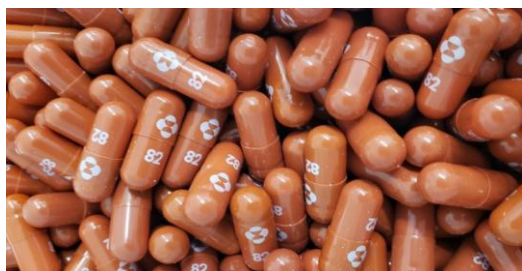
ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC – DỰỢC LÂM SÀNG SỐ 05/2021

THÔNG TIN LIÊN QUAN COVID-19: MOLNUPIRAVIR, REMDESIVIR VÀ LIỀU VẮC XIN COVID-19 MŨI 3

1. Hiệu lực và an toàn của Molnupiravir trên bệnh nhân Covid-19 ngoại trú

Ngày 2/10/2021, Merck công bố kết quả phân tích giữa kỳ khả quan về thuốc điều trị Covid-19 đường uống molnupiravir, có thể giúp giảm khoảng 50% nguy cơ tương đối của nhập viện hoặc tử vong sau 29 ngày ngày ở BN mắc Covid-19 mức độ nhẹ tới trung bình.

Giới thiệu về Molnupiravir



Hình 1. Molnupiravir của Merck

Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) là một dạng nghiên cứu, dùng đường uống của một chất tương tự ribonucleosid mạnh có tác dụng ức chế sự sao chép của SARS-CoV-2, tác nhân gây ra COVID-19. Molnupiravir đã được chứng minh là hoạt động trong một số mô hình tiền lâm sàng của SARS-CoV-2, bao gồm dự phòng, điều trị và

ngăn ngừa lây truyền. Ngoài ra, dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy molnupiravir có hoạt tính chống lại các biến thể SARS-CoV-2 phổ biến nhất. Trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid-19” do Bộ Y tế ban hành kèm theo Quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06/10/2021, Molnupiravir 400 mg được chỉ định cho bệnh nhân mắc Covid-19 có triệu chứng nhẹ đến vừa, nhưng do chưa được Tổ chức Y tế Thế giới phê duyệt cấp phép lưu hành do đó việc sử dụng việc sử dụng và liều dùng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm

sàng của Bộ Y tế và đề cương thử nghiệm lâm sàng đã được phê duyệt.

Thử nghiệm MOVE-OUT

Thử nghiệm MOVE-OUT là một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, pha 3 toàn cầu, có đối chứng giả dược. Thử nghiệm được tiến hành trên 775 bệnh nhân ngoại trú trên 18 tuổi, mắc Covid-19 triệu chứng nhẹ đến trung bình, khởi phát triệu chứng trong vòng 5 ngày trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tiến triển nặng Covid 19 (béo phì, đái tháo đường, trên 60 tuổi, bệnh tim mạch), số liệu thu thập từ 173 địa điểm trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu thu được

Molnupiravir	Giả dược
Nguy cơ nhập viện và/hoặc tử vong sau 29 ngày	
7,3%	14,1%
Số trường hợp tử vong	
0	8
Tỷ lệ tác động có hại	
35%	40%
Tỷ lệ ngừng điều trị do tác động có hại	
1,3%	3,4%

Kết luận

Molnupiravir có thể làm **giảm gần 50%** nguy cơ nhập viện và/hoặc tử vong sau 29 ngày (cần điều trị 15 bệnh nhân để có 1 bệnh nhân được hưởng lợi ích). Hiệu lực này không bị ảnh hưởng bởi thời gian khởi phát triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ khác. Ngoài ra, từ dữ liệu giải trình tự virus có sẵn ở khoảng 40% người tham gia, molnupiravir cho thấy hiệu lực nhất quán trên các biến thể virus Gamma, Delta và Mu.

Thuốc cũng cho thấy độ an toàn tương đương giả dược trong các bệnh nhân mắc Covid-19 điều trị ngoại trú.

Ủy ban đánh giá độc lập và FDA đã khuyến nghị việc dừng tuyển thêm bệnh nhân. Nếu được FDA cấp phép cho sử dụng khẩn cấp (EUA), molnupiravir sẽ là thuốc kháng vi-rút đường uống đầu tiên cho COVID-19.

2. Tác động của Remdesivir liên quan đến thời gian xuất hiện triệu chứng trước khi nhập viện ở bệnh nhân Covid-19

Remdesivir có liên quan đến tỷ lệ tử vong giảm 62% so với chăm sóc tiêu chuẩn và lợi ích sống sót của Remdesivir tăng lên khi thời gian xuất hiện các triệu chứng trước khi nhập viện

Chỉ định của Remdesivir



Hình 2. Remdesivir

Bệnh nhân nội trú khởi phát bệnh chưa quá 10 ngày có suy hô hấp phải thở oxy, thở oxy lưu lượng dòng cao (HFNC), hoặc thở máy không xâm nhập.

Nên phối hợp với corticoid (ưu tiên dexamethason).

Ưu tiên sử dụng thuốc cho nhóm nguy cơ cao: người bệnh trên 65 tuổi, người có bệnh nền, người bệnh béo phì (BMI > 25).

Không nên bắt đầu sử dụng cho người bệnh COVID-19 cần thở

máy xâm nhập, chạy ECMO. Với các trường hợp đã được điều trị bằng remdesivir trước khi thở máy xâm nhập hoặc ECMO thì có thể tiếp tục dùng remdesivir cho đủ liệu trình.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong công thức thuốc.

Suy giảm chức năng thận (mức lọc cầu thận ước tính eGFR < 30 mL/phút).

Tăng enzym ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường.

Liều dùng

Người ≥ 12 tuổi và cân nặng > 40 kg: Ngày đầu 200 mg, những ngày sau 100mg/ngày, truyền

tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút.

Người < 12 tuổi hoặc cân nặng 3,5 kg – 40 kg (EUA): Ngày đầu 5 mg/kg, các ngày sau 2,5 mg/kg, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút.

Thời gian điều trị: 5 ngày.

Chú ý

Không dùng remdesivir đơn độc, cần phối hợp thêm với corticoid.

PNCT và nuôi con bằng sữa mẹ: Chưa có dữ liệu đầy đủ. Không khuyến cáo trừ trường hợp lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Không nên sử dụng remdesivir cho phụ nữ có thai trong trường hợp cho chỉ định khác.

Giảm tỷ lệ tử vong do COVID-19 khi sử dụng sớm remdesivir

Mặc dù việc sử dụng ngay thuốc kháng vi rút remdesivir có thể rút ngắn thời gian hồi phục ở bệnh nhân nhập viện do COVID-19, hiệu quả của thuốc này đối với tỷ

lệ tử vong chưa rõ ràng. Garcia-Vidal và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu ở bệnh nhân nhập viện ≥ 48 giờ tại một bệnh viện đại học lớn ở Barcelona. Các tác giả đã phân tích thời gian có triệu chứng trước khi nhập viện có liên quan đến lợi ích của việc sử dụng remdesivir và tỉ lệ tử vong trong 30 ngày.

Dân số được nghiên cứu gồm 2607 bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày là 10,7% (4,3% ở nhóm sử dụng remdesivir; 12,0% ở nhóm còn lại). Trung bình thời gian bệnh nhân có triệu chứng trước khi nhập viện là 7 ngày. Trong số 577 bệnh nhân nhập viện sau khi có triệu chứng trong vòng 3 ngày, tỷ lệ tử vong là 6,6% (nhóm sử dụng remdesivir) so với 23,0% (nhóm không sử dụng remdesivir; $p=0,001$). Trong số 696 bệnh nhân có biểu hiện trong vòng 4-6 ngày trước khi nhập viện, tỷ lệ tử vong là 3,3% (nhóm sử dụng remdesivir) và

12,0% (nhóm không dùng; $p=0,001$). Trong 1334 bệnh nhân có triệu chứng >6 ngày trước khi nhập viện, tỷ lệ tử vong là 3,7% (nhóm sử dụng remdesivir) và 7,8% (nhóm còn lại, $p=0,085$). Các yếu tố dự đoán tử vong gồm có bệnh nhân > 66 tuổi, suy giảm chức năng thận, thời gian biểu hiện triệu chứng trước khi nhập viện ngắn (≤ 3 ngày và 4-6 ngày), và cần thở máy xâm nhập.

Remdesivir có hiệu quả bảo vệ đáng kể, giúp giảm tỷ lệ tử vong do COVID-19 (OR= 0,382).

Nghiên cứu đã làm rõ remdesivir đem lại hiệu quả cao khi sử dụng trong giai đoạn đầu COVID-19, đặc biệt với bệnh nhân có triệu chứng trước khi nhập viện ngắn nhất (và nguy cơ tử vong cao nhất).

3. Các phân tích cung cấp thông tin quan trọng về lợi ích tương đối khi tiêm liều tăng cường vắc xin covid-19

FDA và CDC đang xem xét vấn đề liên quan đến nhu cầu cần tiêm liều tăng cường vắc xin COVID-19. Hiện tại, FDA đã cho phép tiêm liều vắc xin tăng cường (Pfizer) cho đối tượng người từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ gặp biến chứng hoặc những người phơi nhiễm với vi rút do tính chất nghề nghiệp.

CHMP kết luận rằng có thể tiêm liều bổ sung vắc xin COVID-19 Corminaty (Pfizer) và Spikevax (Moderna) cho người có hệ miễn dịch suy giảm nghiêm trọng, ít nhất 28 ngày sau liều thứ 2. EMA sẽ tiếp tục theo dõi dữ liệu mới về hiệu quả của liều vắc xin thứ 3.

SAGE cũng cho biết những người trên 60 tuổi đã được chủng ngừa đầy đủ với vắc-xin Sinovac và Sinopharm của Trung Quốc nên được cung cấp thêm liều thứ 3



Hình 3. 8 loại vắc xin phòng covid-19 được cấp phép tại Việt Nam [1]

Hiệu quả bảo vệ sau tiêm hai liều vắc-xin sẽ giảm một phần trong vòng 6 tháng [2]

Một phân tích dữ liệu của Anh cho thấy hiệu quả bảo vệ sau tiêm 2 liều vắc-xin Covid-19 Pfizer và AstraZeneca sẽ giảm một phần trong vòng 6 tháng.

Phân tích mới nhất từ Nghiên cứu Zoe Covid, nghiên cứu hiệu quả của vắc xin, đã kiểm tra dữ liệu các kết quả xét nghiệm PCR của 1,2 triệu người đã tiêm hai liều vắc xin

Pfizer hoặc AstraZeneca từ tháng 5 đến tháng 7 năm 2021.

Kết quả cho thấy khả năng bảo vệ của 2 liều vắc-xin Pfizer giảm từ 88% sau một tháng xuống 74% sau năm đến sáu tháng, khả năng bảo vệ của 2 liều AstraZeneca giảm từ 77% sau một tháng xuống 67% sau bốn đến năm tháng. WHO khuyến cáo dùng chung 1 loại vaccine cho cả 2 liều. Nếu vì lý do nào đó (ví dụ: hết vắc xin cùng loại) phải tiêm 2 liều vaccine COVID-19 khác nhau, thì khuyến cáo không cần tiêm bổ sung thêm liều 2 của mỗi loại vaccine này. Hiện tại, tiêm phối hợp chỉ nên áp dụng nếu lợi ích vượt trội hơn rủi ro, chẳng hạn như trong tình huống nguồn cung ứng vaccine bị gián đoạn [3].

AstraZeneca và Pfizer:

- Theo một nghiên cứu ở Đan Mạch (chưa qua bình duyệt, chỉ mới công bố dưới dạng preprint trên trang medRxiv, ngày 28/07/2021): 2 tuần sau phác đồ này, ghi nhận hiệu quả giúp giảm 88% (95% CI: 83-92%)

nguy cơ nhiễm virus SARS-CoV-2. Không nghi nhận ca nào phải nhập viện hay tử vong liên quan đến COVID-19 trong nhóm tiêm phối hợp này trong suốt quá trình theo dõi [4].

- Nghiên cứu từ Nature tháng 6 năm 2021 chỉ ra trộn 2 vắc xin này có thể tăng thêm hiệu quả với Covid-19. Nghiên cứu cũng chỉ ra thứ tự chích vắc xin không quan trọng [5].

Pfizer and Moderna: Bệnh viện Fraser Health tại Canada đã cho phép chích trộn giữa 2 loại vắc xin này, trang web của bệnh viện chỉ ra chích trộn 2 loại hiệu quả và an toàn [6]. Vào đầu tháng 6/2021, Ủy ban Tư vấn Quốc gia về Tiêm chủng của Canada (NACI) đã cập nhật hướng dẫn về vắc xin Covid-19, theo đó những người đã được tiêm mũi đầu là Moderna hay Pfizer thì mũi thứ 2 có thể tiêm một trong 2 loại này. NACI nói rõ: "Nếu sản phẩm cùng loại không có sẵn hoặc không rõ đã tiêm loại nào, vắc xin mRNA được coi là có thể thay thế cho nhau".

"Ngay cả khi chỉ được bảo vệ không nhiễm SARS-CoV-2 50%, bệnh nhân vẫn có khả năng khỏi bệnh cao và vẫn đảm bảo đủ số lượng bệnh viện để có thể kiểm soát được dịch bệnh. Nhu cầu về liều vắc xin tăng cường vẫn cần được cân bằng với việc phân phối vắc-xin toàn cầu cho các quần thể chỉ cần được tiêm một mũi vắc xin cũng sẽ làm giảm sự lưu hành của vi rút và cơ hội xuất hiện các biến thể trong tương lai".

2 nghiên cứu được CDC thực hiện đánh giá hiệu quả của 3 vắc xin COVID-19 được cấp phép tại Hoa Kỳ.



Hình 4. Hai loại vắc xin mRNA: Pfizer và Moderna

- Thompson và các cộng sự đã đánh giá hiệu quả của vắc xin trên quần thể người lớn từ 50 tuổi trở lên với trên 41500 lượt nhập viện từ 187 bệnh viện và trên 21500

lượt khám tại khoa cấp cứu của 221 cơ sở y tế trong khoảng thời gian 01/1/2021 đến 22/6/2021. Hiệu quả khi tiêm chủng đầy đủ bằng vắc xin mRNA là 89% (nhập viện); 90% (nhập ICU); 91% (khám tại khoa cấp cứu). Hiệu quả của vắc xin Johnson & Johnson đạt 68% (nhập viện) và 73% (khám tại khoa cấp cứu). Hiệu quả của 2 loại vắc xin mRNA tương tự nhau khi so sánh theo khu vực địa lý, bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên, quần thể người Mỹ gốc Phi và gốc Tây Ban Nha, người có bệnh lý nền và trong vòng 112 ngày sau tiêm.



Hình 5. Vắc xin Johnson & Johnson

- Pilishvili và các cộng sự nghiên cứu hiệu quả của vắc xin mRNA trên quần thể 109.865 nhân viên y tế được xét nghiệm SARS-CoV-2 từ 28/12/2020 đến 19/5/2021, với 8365 xét nghiệm dương tính. Hiệu

quả của cả 2 loại vắc xin ở người hoàn thành tiêm chủng là 90,4%, nhưng chỉ đạt 39,1% ở người suy giảm miễn dịch. Hiệu quả sau tiêm vắc xin ở tuần thứ 9 đến tuần thứ 14 thấp hơn một chút so với các tuần trước đó.

2 thử nghiệm của vắc xin Moderna có đối chứng với giả dược mới được công bố [7,8]

- Hiệu quả được báo cáo ban đầu là 94,1% dựa trên thời gian theo dõi trung bình 64 ngày; hiện tại, El Sahly và các cộng sự đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn trong thời gian trung bình 183 ngày. Không có vấn đề an toàn được xác định. Vắc xin đạt hiệu quả 93,2% phòng ngừa COVID-19, 98,2% phòng nhiễm COVID-nặng và 63,0% SARS-CoV-2 không có triệu chứng, và hiệu quả được so sánh giữa các dân tộc, tôn giáo và các nhóm tuổi.

- Baden và cộng sự đã đánh giá tỷ lệ mắc COVID-19 giữa nhóm bệnh nhân ban đầu được nhận ngẫu nhiên vaccin từ 07-12/2020 (nhóm 1) so với tỷ lệ mắc của nhóm bệnh nhân ngẫu nhiên nhận giả dược, đã

được tiêm 1 mũi vắc xin trước đó và tiêm chủng từ 12/2020 đến tháng 4/2021 (nhóm 2). Trong số bệnh nhân nhóm 1, tỷ lệ mắc là 77,1% (COVID-19 các mức độ khác nhau) và 6,2/1000 người-năm (COVID-19 mức độ nặng); với quần thể nhóm 2, tỷ lệ mắc là 49,0% (COVID-19 các mức độ khác nhau) và 3,3% (COVID-19 mức độ nặng); tỷ lệ mắc và tỉ lệ covid-19 nặng nhóm 2 giảm 36% và 46%.

Hiệu quả của liệu vắc xin Pfizer-BioNTech thứ 3 ở người từ 60 tuổi trở lên

Bar-On và cộng sự đã kiểm tra hiệu quả của liệu vắc xin Pfizer-BioNTech thứ 3 ở người từ 60 tuổi trở lên dựa trên cơ sở dữ liệu của Bộ y tế Israel [9]. Nghiên cứu chỉ ra sau 12 ngày tiêm liệu thứ 3, tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 ở người có tiêm mũi 3 thấp hơn 11,3 lần so với người chỉ tiêm 2 liều, và tỷ lệ mắc bệnh nặng thấp hơn 19,5 lần.

Nhận xét về các nghiên cứu trên

Ba nghiên cứu với các phân tích được hoàn thành vào đầu năm 2021 không đánh giá hiệu quả của

vắc-xin chống lại các biến thể SARS-CoV-2 khác nhau (đặc biệt là Delta), tuy nhiên, tất cả đều cho thấy rằng các vắc-xin hiện có - đặc biệt là vắc-xin mRNA - duy trì hiệu quả tương đối tốt với COVID-19 mức độ từ nhẹ đến nghiêm trọng. Bên cạnh đó, việc phân tích hiệu quả của vắc xin Moderna ở người được tiêm vắc xin sớm so với người tiêm muộn hơn chỉ ra khả năng miễn dịch suy giảm trong vòng 6 tháng. Nghiên cứu tại Israel cho thấy liệu vắc xin Pfizer tăng cường có thể cung cấp khả năng bảo vệ mắc COVID-19 mức độ nặng tốt hơn đáng kể, lưu ý rằng thời gian theo dõi trong thử nghiệm đó chỉ trong vòng 25 ngày sau khi tiêm chủng.

Hiện tại, **FDA đã cho phép tiêm liệu vắc xin tăng cường (Pfizer) cho đối tượng người từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ gặp biến chứng hoặc những người phơi nhiễm với vi rút do tính chất nghề nghiệp.** Theo tác giả phân tích các nghiên cứu trên, liệu vắc xin thứ 3 sử dụng tại Hoa Kỳ sẽ dần được khuyến cáo cho mọi người dân từ 12 tuổi trở lên.

Comirnaty (Pfizer) và Spikevax (Moderna): EMA khuyến cáo về liều bổ sung và liều tăng cường

Một số nghiên cứu cho thấy liều bổ sung các loại vắc xin này làm tăng khả năng sinh kháng thể chống vi rút gây COVID-19 ở bệnh nhân ghép tạng suy giảm miễn dịch. Dựa vào các kết quả nghiên cứu, CHMP kết luận rằng **có thể tiêm liều bổ sung vắc xin COVID-19 Comirnaty (Pfizer) và Spikevax (Moderna) cho người có hệ miễn dịch suy giảm nghiêm trọng, ít nhất 28 ngày sau liều thứ 2.** Mặc dù không có bằng chứng trực tiếp chỉ ra khả năng sinh kháng thể ở các bệnh nhân này sẽ bảo vệ người bệnh chống lại COVID-19, tuy nhiên, liều bổ sung được kỳ vọng làm tăng khả năng bảo vệ ít nhất ở một số bệnh nhân. EMA sẽ tiếp tục theo dõi dữ liệu mới về hiệu quả của liều vắc xin thứ 3.

Cần phân biệt giữa liều bổ sung cho người có hệ miễn dịch suy yếu và liều tăng cường cho người có hệ miễn dịch bình thường.

Đối với liều tăng cường, CHMP đã đánh giá dữ liệu của Comirnaty. Kết quả chỉ ra nồng độ kháng thể tăng khi sử dụng liều tăng cường sau tiêm liều thứ 2 khoảng 6 tháng ở người từ 18 đến 55 tuổi.

Dựa trên dữ liệu này, Ủy ban kết luận **có thể cân nhắc tiêm liều tăng cường ít nhất 6 tháng sau khi tiêm liều thứ 2 ở người từ 18 tuổi trở lên.**

Ở cấp quốc gia, các cơ quan y tế công cộng có thể đưa ra các khuyến nghị chính thức về việc sử dụng liều tăng cường, có tính đến dữ liệu hiệu quả mới được đưa ra và dữ liệu an toàn hạn chế.

Nguy cơ mắc các tình trạng viêm cơ tim hoặc các phản ứng có hại rất hiếm gặp khác sau khi tiêm liều tăng cường chưa xác định được và đang được theo dõi cẩn thận. EMA sẽ tiếp tục theo dõi tất cả dữ liệu và tính an toàn và hiệu quả đối với tất cả các loại vắc xin khác.

Thông tin thêm về khuyến cáo liều tăng cường của vắc xin Comirnaty sẽ được cập nhật vào Tờ thông tin sản phẩm.

Giới khoa học Trung Quốc nghiên cứu về liệu tăng cường của vắc xin do Sinopharm sản xuất



Hình 6. Vắc xin Verocell (Sinopharm)

Vào ngày 11/10/2021, Các cố vấn vắc xin của Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo những người có hệ miễn dịch kém hơn nên được cung cấp một liều bổ sung của tất cả các loại vắc xin Covid-19 được phép.

Nhóm Cố vấn Chiến lược của Cơ quan Y tế Liên Hợp Quốc về Tiêm

chủng (SAGE) cũng cho biết những người trên 60 tuổi đã được chủng ngừa đầy đủ với vắc xin Sinovac và Sinopharm của Trung Quốc nên được cung cấp thêm liều vắc-xin Covid-19 thứ 3 [10]. Các chuyên gia nhấn mạnh rằng họ không khuyến nghị bổ sung cho toàn dân số, cần có nhiều dữ liệu hơn để quyết định. SAGE cho biết những người bị suy giảm miễn dịch mức độ trung bình và nghiêm trọng nên được cung cấp một liều bổ sung cho tất cả các loại vắc xin được WHO chấp thuận “vì những người này ít có khả năng đáp ứng đầy đủ với việc tiêm chủng theo loạt vắc xin chính tiêu chuẩn và có nguy cơ cao mắc bệnh Covid-19 nghiêm trọng.

Tài liệu tham khảo:

- [1]. “Merck and Ridgeback’s Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study” truy xuất từ <https://www.businesswire.com/news/home/20211001005189/en>
- [2]. Quyết định 4869/ QĐ-BYT, Quyết định về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid-19”
- [3]. Cảnh giác Dược (2021), “Giảm tỷ lệ tử vong do COVID-19 khi sử dụng sớm remdesivir” truy xuất từ: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2045/Giam-ty-le-tu-vong-do-COVID-19-khi-su-dung-som-remdesivir.htm>
- [4]. HCDC (2021), truy xuất từ <https://hcdc.vn/category/van-de-suc-khoe/covid19/tai-lieu-truyen-thong/8-loai-vacxin-phong-covid19-da-duoc-cap-phep-tai-viet-nam-27092973b1ad3fac17d53891de8b274f.html>
- [5]. “The Moderna COVID-19 Vaccine: Noteworthy Efficacy to Date”, truy xuất từ <https://www.jwatch.org/na53047/2021/01/12/moderna-covid-19-vaccine-noteworthy-efficacy-date>

- [6]. WHO (2021), “Interim statement on heterologous priming for COVID-19 vaccines”, truy xuất từ https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-heterologous-priming-for-covid-19-vaccines?fbclid=IwAR24aM3fAfAFOrQMn2iZCbn5P8suEszEmxteieNB_L2aNSI24PCXieD7UGw
- [7]. medRxiv (2021), “Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose”, truy xuất từ: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.26.21261130v1>
- [8]. Nature (2021), “Mix-and-match COVID vaccines: the case is growing, but questions remain”, truy xuất từ: https://www.nature.com/articles/d41586-021-01805-2?fbclid=IwAR0255NJ0cZySoCYFLWCV_nSyRHcmegoCrJUtlS4vJgTWp1ZP56iGBn3bKg
- [9]. Fraser health (2021), “Both the Pfizer and Moderna mRNA vaccines are effectively interchangeable and are safe to mix.”, truy xuất từ: https://www.fraserhealth.ca/health-topics-a-to-z/coronavirus/covid-19-vaccine/mrna?fbclid=IwAR3IazV6hJhyeDcCJiSRDwIHFQEfNP12gpf_Ww2BdLoBJcmDIqIBPThPhJ0#.YTe9utNKhNO
- [10]. Lindsey R. Baden và cộng sự (2021), “Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine”, truy xuất từ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>
- [11]. NEJM (2021), “Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel”, truy xuất từ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255>
- [12]. European Medicine Agency (2021), Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters, truy xuất từ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
- [13]. UN News (2021), WHO advisory group recommends extra COVID-19 vaccine dose for immunocompromised, truy xuất từ <https://news.un.org/en/story/2021/10/1102732>
- [14] NEJM (2021), “To Boost or Not to Boost ...”, truy xuất từ https://www.jwatch.org/na54074/2021/09/28/boostornotboost?query=etoc_jwid&jwd=000020102030&jspc=A

Tổng hợp: Tổ thông tin thuốc-Dược lâm sàng