

BM.ĐK.15.03/01

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ ĐỐI VỚI VẮC XIN

Tên thương mại của vắc xin: GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj.

Tên chung: Vắc xin cúm mùa tứ giá

Số giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: VX3-1229-21, GĐKLH được cấp theo quyết định cấp số đăng ký số 371/QĐ-QLD, cấp ngày 18/06/2021

Đợt 41

Báo cáo đánh giá đã được Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế thông qua và không bao gồm tất cả các thông tin liên quan đến bảo mật thương mại của thuốc.

BM.ĐK.15.03/01

MỤC LỤC

1. Thông tin chung về quy trình tiếp nhận và xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin
 - 1.1. Thông tin về nộp hồ sơ đăng ký vắc xin
 - 1.2. Quy trình thẩm định hồ sơ đăng ký vắc xin
2. Thông tin sản phẩm
 - 2.1. Thông tin chung
 - 2.2. Tóm tắt thông tin liên quan chất lượng vắc xin
 - 2.3. Tóm tắt thông tin liên quan dữ liệu an toàn, hiệu quả của vắc xin
 - 2.4. Các nội dung khác (nếu có)
 - 2.5. Kết luận, đánh giá lợi ích/ nguy cơ
 - 2.6. Kết luận của Hội đồng

BM.ĐK.15.03/01

1. THÔNG TIN CHUNG VỀ QUY TRÌNH TIẾP NHẬN VÀ XỬ LÝ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ VẮC XIN**1.1. Thông tin chung về nộp hồ sơ đăng ký vắc xin:**

- Hồ sơ vắc xin GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj. được nộp tại Cục QLD ngày 23/8/2019, mã hồ sơ NN-33513.

- Cơ sở đăng ký: Công ty Cổ phần Y tế Đức Minh (địa chỉ: Số 51, ngõ 205, ngách 323/83 Xuân Đình, Bắc Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam).

- Cơ sở sản xuất: Green Cross Corporation (Địa chỉ: 40 Sandan-gil, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeollanam-do, Hàn Quốc).

- Cơ sở đăng ký đã nộp đầy đủ hồ sơ đăng ký theo qui định của hồ sơ ACTD, gồm các phần: Hồ sơ hành chính, hồ sơ chất lượng, hồ sơ dược lý, hồ sơ lâm sàng.

- Tình trạng cấp phép của vắc xin ở các nước (theo kết quả thẩm định của tiểu ban hành chính): Hàn Quốc.

1.2. Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj., mã hồ sơ NN-33513:

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký vắc xin của Cục QLD: 23/8/2019.

- Số lần bổ sung hồ sơ của công ty: 03.

- Hồ sơ vắc xin GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj. được trình Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với vắc xin, sinh phẩm - Đợt họp 41 (ngày họp 30/5/2021).

- Vắc xin được cấp GĐKLH: số GĐKLH VX3-1229-21, theo quyết định số 371/QĐ-QLD, ngày 18/6/2021 của Cục QLD, hiệu lực 03 năm.

2. THÔNG TIN SẢN PHẨM:

2.1. Thông tin chung về vắc xin (tên thương mại, tên generic, chỉ định, lứa tuổi, chống chỉ định, lịch tiêm): trích từ tờ hướng dẫn sử dụng vắc xin đã được phê duyệt.

- Tên thương mại: GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj.

- Tên chung: Vắc xin cúm mùa tứ giá

- Chỉ định: Phòng ngừa cúm do virus cúm A và virus cúm B gây ra ở đối tượng từ 6 tháng tuổi trở lên.

- Liều lượng, cách dùng:

+ Liều lượng: Nên tiêm chủng mỗi năm một lần với liều lượng như sau:

Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên và người lớn: tiêm một liều 0,5ml

Đối với trẻ em dưới 9 tuổi chưa tiêm chủng vắc xin cúm trước đó, nên được tiêm phòng hai liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Trẻ em dưới 6 tháng: chưa xác định được sự an toàn và hiệu quả của vắc xin với trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

+ Cách dùng:

Đường dùng: tiêm bắp

Uare
th

Các vị trí thích hợp để tiêm bắp là mặt trước – bên của đùi (hoặc cơ delta của vùng trên cánh tay nếu khối lượng cơ bắp đủ) ở trẻ em từ 6 tháng đến 35 tháng tuổi hoặc cơ delta của cùi trên cánh tay ở trẻ em từ 36 tháng tuổi và người lớn.

- Chống chỉ định:

Kiểm tra đối tượng tiêm chủng trước khi tiêm bằng cách thăm khám và kiểm tra bệnh sử của đối tượng. Không tiêm vắc xin này nếu đối tượng ở một trong các trường hợp dưới đây. Tuy nhiên, nếu như đã bị nhiễm cúm và xác định rằng không có nguy cơ do tiêm chủng, vẫn có thể được phép tiêm phòng.

- (1) Bệnh nhân sốt hoặc người bị suy dinh dưỡng.
- (2) Bệnh nhân bị rối loạn tim mạch, rối loạn thận hoặc bệnh gan trong khi bệnh đang trong giai đoạn cấp tính, hoặc trong giai đoạn hoạt động.
- (3) Bệnh nhân mắc bệnh hô hấp cấp tính hoặc bệnh truyền nhiễm tích cực khác.
- (4) Bệnh nhân mắc bệnh thể ẩn và trong giai đoạn dưỡng bệnh.
- (5) Người quá mẫn với các thành phần của vắc xin
- (6) Người bị dị ứng với trứng, thịt gà, mọi sản phẩm từ thịt gà.
- (7) Người bị sốt trong vòng 2 ngày hoặc có triệu chứng dị ứng như phát ban toàn thân sau tiêm tại lần tiêm phòng trước.
- (8) Người có triệu chứng co giật trong vòng 1 năm trước khi tiêm chủng.
- (9) Người có hội chứng Guillain-barre hoặc người bị rối loạn thần kinh trong vòng 6 tuần kể từ lần chủng ngừa cúm trước.
- (10) Người được chẩn đoán mắc bệnh suy giảm miễn dịch.

2.2. Tóm tắt thông tin liên quan chất lượng vắc xin (thành phần công thức, thông tin các nhà sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất, điều kiện bảo quản, thông tin chung quy trình sản xuất, ...): trích từ hồ sơ đăng ký và kết quả thẩm định của chuyên gia chất lượng.

- Công thức bào chế cho mùa cúm bắc bán cầu 2020-2021): mỗi liều 0,5ml có chứa

+ Thành phần hoạt chất:

Kháng nguyên tinh khiết bất hoạt virus cúm A H1N1 <i>A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909 (H1N1)</i>	15 µg
Kháng nguyên tinh khiết bất hoạt virus cúm A H3N2 <i>A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (H3N2)</i>	15 µg
Kháng nguyên tinh khiết bất hoạt virus cúm type B <i>B/Washington/02/2019</i>	15 µg
Kháng nguyên tinh khiết bất hoạt virus cúm type B <i>B/Phuket/3073/2013</i>	15 µg

+ Thành phần tá dược:

Natri clorid	4 mg
Kali clorid	0.1 mg
Dinatri hydrophosphat dihydrat	0.6 mg
Kali dihydrophosphat	0.1 mg
Nước cất pha tiêm	Vừa đủ

Ghi chú: thông tin chủng cúm mùa được cập nhật thường xuyên theo khuyến cáo của WHO sau khi được cấp giấy đăng ký lưu hành.

- Dạng bào chế: Hỗn dịch tiêm.
- Quy trình sản xuất: vắc xin cúm mùa bất hoạt có chứa các kháng nguyên được phân tách từ virus cúm, virus được nuôi cấy trong trứng đã có phôi, phân ly và bất hoạt bằng formaldehyde.
- Thông tin các cơ sở sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất:
- + Cơ sở sản xuất dược chất:
- + Cơ sở sản xuất thành phẩm: Green Cross Corporation (Địa chỉ: 40 Sandan-gil, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeollanam-do, Hàn Quốc).
- Điều kiện bảo quản: 2-8⁰ C. không để đông đá, tránh tiếp xúc ánh sáng.
- GMP của cơ sở sản xuất: được công bố trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược theo đường link: <https://dichvucong.dav.gov.vn/DanhSachCoSoSanXuatNuocNgoaiDapUngGMP/index>

2.3. Tóm tắt thông tin liên quan dữ liệu an toàn, hiệu quả của vắc xin
(trích từ kết quả thẩm định các nghiên cứu lâm sàng được chuyên gia dược lý, lâm sàng thẩm định và ghi trong biên bản thẩm định)

2.3.1. Tổng quan về nghiên cứu lâm sàng:

Có đầy đủ nội dung tổng quan nghiên cứu lâm sàng theo hồ sơ ACTD. GCFLU (GC3110A) là vắc xin tứ giá bao gồm 2 chủng cúm typ A và 2 chủng typ B. Vắc xin được phát triển theo khuyến cáo của WHO: vắc xin cúm nên bao gồm cả 2 chủng B là Yamagata và chủng Victoria, như vậy sẽ thêm 1 chủng B so với vắc xin cúm tam giá đã lưu hành nhiều năm nay. Thành phần của vắc xin trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bao gồm 4 chủng, được thay đổi theo từng nghiên cứu dựa trên khuyến cáo của WHO tại thời điểm thử nghiệm lâm sàng được tiến hành. Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 trên đối tượng người lớn, các thành phần của vắc xin bao gồm:

- A/California/7/2009 Reassortant virus NYMC X-18I (H1N1: 15 mcg Heamaglutinin (HA)
- A/Texas/50/2012 Reassortant virus NYMC X-223A (H3N2): 15 mcg HA
- B/Massachusetts/02/2012 Reassortant virus NYMIC BX-51B (Yamagata): 15 mcg HA
- B/Brisbane/60/2008 (Victoria): 15 mcg HA

Thành phần trên được phát triển dựa trên khuyến cáo của WHO.

Chương trình phát triển lâm sàng bao gồm các nghiên cứu như sau:

- Nghiên cứu pha I/II tiến hành trên đối tượng người lớn.
- Nghiên cứu pha III: Hai nghiên cứu pha III trên trẻ em, một nghiên cứu trên người lớn và một nghiên cứu pha II tiến hành trên người già.

Chương trình phát triển lâm sàng tuân thủ các hướng dẫn sau:

- GCP được quy định bởi Hàn Quốc.
- Thiết kế nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, tiêu chí, các chỉ số đánh giá, tiêu chuẩn lựa chọn và các vấn đề khác được tuân thủ hướng dẫn của FDA US về phát triển một vắc xin phòng ngừa cúm mùa.

- Nghiên cứu tuân thủ các hướng dẫn về nghiên cứu không thua kém. Trong đó 2 tiêu chí chính được chọn biên không thua kém như sau:

- + Giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% tỉ lệ của GMT của vắc xin chứng/thử không vượt quá 1,5
- + Giới hạn trên của khoảng tin cậy hiệu số bảo vệ huyết thanh (chứng - thử) không vượt quá 10%

2.3.2. Tóm tắt về lâm sàng (tóm tắt nghiên cứu lâm sàng của thuốc, nghiên cứu về an toàn, hiệu quả):

Đã cung cấp hồ sơ ACTD cho nội dung này.

Tóm tắt về hiệu quả:

Vắc xin được đánh giá hiệu quả thông qua chỉ số chính là hiệu quả bảo vệ huyết thanh, hiệu giá kháng thể của từng chủng khi so sánh với vắc xin tam giá đã lưu hành hoặc so với giả được. Hiệu quả được đánh giá ở các lứa tuổi từ 6 tháng - 18 tuổi, trên 18 tuổi đến 65 tuổi và trên 65 tuổi. Thiết kế nghiên cứu được lựa chọn là ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi (hoặc nhãn mở) đối chứng với giả được hoặc vắc xin tam giá. Kết quả hiệu quả nghiên cứu được trình bày ở mục 3.

Tóm tắt về an toàn:

Dữ liệu về an toàn được phân tích trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, được chia thành các mức độ tuổi khác nhau. Hậu hết các AE thuộc Mức độ 1, hoặc Mức độ 2. Không có trường hợp nào tử vong hoặc SAE được ghi nhận có liên quan tới vắc xin trong các nghiên cứu pha 3.

2.3.3. Các báo cáo nghiên cứu (giai đoạn I, giai đoạn 2, giai đoạn 3, ...)

* **Giai đoạn 1:** Đã cung cấp báo cáo nghiên cứu pha I/II.

Mục tiêu: Đánh giá an toàn, tính dung nạp, tính sinh miễn dịch của GC3110A khi tiêm bắp trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Thiết kế: 2 giai đoạn; Giai đoạn A (9 người tình nguyện) nhãn mở, giai đoạn B (75 NTN) mù đôi, đơn trung tâm, đối chứng với vắc xin hoạt tính (giai đoạn B)

Chỉ số chính: An toàn, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh, tỉ lệ bảo vệ huyết thanh ở ngày thứ 22.

Chỉ số phụ: GMT ở ngày thứ 22

Liều lượng: 15 mcg HA cho mỗi chủng virus theo khuyến cáo của WHO tại thời điểm tiến hành nghiên cứu, lọ 0,5 ml.

Kết quả:

- Hiệu quả: 47.06% (95% CI: 33.36-60.76) và 45.83% (95% CI: 25.90-65.77) đối với H1N1; 39.22% (95% CI: 25.82-52.62) và 41.67% (95% CI: 21.94-61.39) đối với H3N2; 25.49% (95% CI: 13.53-37.45) và 20.83% (95% CI: 4.59-37.08) đối với Yamagata; 31.37% (95% CI: 18.64-44.11) và 4.17% (95% CI: 0.11-21.12) đối với chủng Victoria tương ứng với nhóm thuốc thử và đối chứng ở giai đoạn B.

- An toàn: Không có sự khác biệt đáng kể về an toàn giữa nhóm thuốc thử và đối chứng. Hầu hết là AE nhẹ, không có SAE.

* **Giai đoạn 2:** Đã cung cấp báo cáo nghiên cứu pha I/II như trình bày ở trên.

* **Giai đoạn 3:** Có nhiều nghiên cứu pha III được thực hiện trên các lứa tuổi khác nhau:

Nghiên cứu GC3110A_AD_P3:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên 1299 người lớn khỏe mạnh (từ 19 tuổi cho tới 65 tuổi) so sánh tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin tứ giá GC3110A với vắc xin tam giá Thiết kế: Ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, so sánh với vắc xin hoạt tính, không thua kém với biên không thua kém là 1,5.

Chỉ số chính: Tỷ lệ GMT và SCR.

Chỉ số phụ: Đánh giá an toàn, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh tỉ lệ bảo vệ huyết thanh

Liều lượng: 15 meg HA cho mỗi chủng virus theo khuyến cáo của WHO tại thời điểm tiến hành nghiên cứu, lọ 0,5 ml.

Kết quả: Đáp ứng miễn dịch với đo lường bằng ức chế heamagglutinin (HI) không thua kém ở từng chủng so với vắc xin tam giá đã lưu hành (Xem bảng dưới).

		No. of cases	GMT	95% CI (Lower, Upper)
Strain H1N1	GC3110A	639	170.65	(156.06, 186.60)
	GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A (control drug)	643	174.71	(159.82, 190.99)
	Ratio((GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A(control drug) / GC3110A)		1.02	(0.90, 1.16)
Strain H3N2	GC3110A	639	124.78	(116.70, 133.41)
	GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A (control drug)	643	120.21	(112.46, 128.49)
	Ratio((GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A(control drug) / GC3110A)		0.96	(0.88, 1.06)
Strain B Yarragata	GC3110A	639	106.60	(100.29, 113.32)
	GCFLU Pre-filled syringe inj.	320	85.53	(78.45, 93.24)
	Ratio((GCFLU Pre-filled syringe inj. / GC3110A)		0.80	(0.72, 0.89)
Strain B Victoria	GC3110A	639	46.50	(43.36, 49.86)
	GC3110A(control drug)	323	44.03	(39.91, 48.57)
	Ratio (GC3110A(control drug) / GC3110A)		0.95	(0.84, 1.07)

Clinical non-inferiority limit: 1.5

* GMT: Calculated after vaccination with the HI antibody titer corrected before vaccination

Kết quả về SCR: Không khác biệt quá 10% giữa chúng và thử (Bảng dưới).

Table 11.4.3.1.2-1. Primary efficacy (Immunogenicity) endpoint_Difference in the SCIR of the HI antibody titer between the study and control groups(SCRcontrol drug-SCRtestdrug) (PP group)

		SCR No. of cases (%)	95% CI (Lower, Upper)
Strain H1N1	GC3110A	359 (56.18)	(52.24, 60.07)
	GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A control drug	383 (59.56)	(55.66, 63.38)
	Difference((GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A(control drug)) - GC3110A)	3.38%	(-2.03, 8.79)
Strain H3N2	GC3110A	379 (59.31)	(55.39, 63.15)
	GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A (control drug)	359 (55.83)	(51.90, 59.71)
	Difference((GCFLU Pre-filled syringe inj. + GC3110A(control drug)) - GC3110A)	-3.48%	(-8.90, 1.94)
Strain B Yamagata	GC3110A	339 (53.05)	(49.10, 56.98)
	GCFLU Pre-filled syringe inj.	118 (36.88)	(31.58, 42.42)
	Difference(GCFLU Pre-filled syringe inj. - GC3110A)	-16.18%	(-22.82, -9.54)
Strain B Victoria	GC3110A	327 (51.17)	(47.22, 55.11)
	GC3110A(control drug)	167 (51.70)	(46.10, 57.27)
	Difference (GC3110A(control drug) - GC3110A)	0.53%	(-6.17, 7.23)

Clinical non-inferiority limit: 10%

* SCR: Seroconversion rate

* Seroconversion:

The HI antibody titer was less than 1:10 prior to investigational product vaccination and 1:40 21 days after investigational product vaccination (case 1).

The HI antibody titer was more than 1:10 prior to investigational product vaccination and more than four-fold higher 21 days after investigational product vaccination (case 2).

* The 95% CI for the SCR was calculated using the exact method.

Về mặt an toàn: Không có trường hợp nào tử vong xảy ra trong nghiên cứu. Tỷ lệ gặp SAE ở nhóm sử dụng vắc xin nghiên cứu là 0,93% (6/645), ở nhóm đối chứng 1 là 1,54 % (5/324), 0% ở nhóm đối chứng 2, trong đó không có SAE nào được đánh giá là liên quan tới thuốc. Tỷ lệ gặp AE nói chung ở nhóm nghiên cứu là 68,18%, ở nhóm đối chứng 1 là 64 %, nhóm đối chứng 2 là 57,67%. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là phản ứng tại chỗ tiêm, mệt mỏi, đau cơ, đau đầu, hầu hết ở mức nhẹ. Các thay đổi về xét nghiệm được đánh giá là không có ý nghĩa về lâm sàng.

Nghiên cứu GC3110A_C_P3:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên trẻ em khỏe mạnh (từ 6 tháng tuổi cho tới < 19 tuổi) so sánh tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin tứ giá GC3110A với vắc xin tam giá.

Thiết kế: Nhãn mở (Part 1), đơn nhánh (Part 1), ngẫu nhiên (part 2), mù đôi (part 2), có đối chứng.

Chỉ số chính: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (SCR) và chỉ lệ bảo vệ về mặt huyết thanh (SPR) đạt tiêu chuẩn FDA: Giới hạn dưới của 95% CI của SPR đạt tối thiểu 40%, giới hạn dưới của 95% CI của SCR đạt tối thiểu 70% tại ngày thứ 28. Định nghĩa SCR như sau: Hiệu giá kháng thể kháng HI < 1:10 tại ngày 0 và 2 và ≥ 1:40 tại ngày 28 hoặc hiệu giá kháng thể kháng HI tăng lên ít nhất 4 lần đối với trường hợp tại ngày 0 lớn hơn 1:10. SPR được định nghĩa là hiệu giá kháng thể kháng HI ≥ 1:40 28 ngày sau khi tiêm vắc xin.

Chỉ số phụ: GMT, GMR tại ngày thứ 28.

Part 1: 15 NTN khỏe mạnh, nêu sau 7 ngày không có vấn đề gì nghiêm trọng về an toàn sẽ tiếp tục tiến hành part 2.

Part 2: 528 NTN khỏe mạnh (422 nhóm nghiên cứu, 106 nhóm đối chứng).

Liều lượng: 0.25 ml cho đối tượng từ 6 tháng đến 3 tuổi, trên 3 tuổi tiêm 0,5 ml.

Kết quả:

Kết quả đáp ứng miễn dịch ở từng chủng đạt tiêu chuẩn FDA US như đã đề ra ban đầu (xem bảng dưới)

Table 2.7.3.3.2.3.1-1 Percentages of Subjects showing Seroconversion and Seroprotection for HI Antibody after Injection of Investigational Products (PP) Phase 3 Study in Children

		GC3110A		GC FLU Prefilled Syringe Inj.	
		N=418		N=102	
		n (%) (95% CI*)		n (%) (95% CI*)	
Seroconversion	Strain A/H1N1	237(56.7)	(51.8, 61.5)	46(45.1)	(35.2, 55.3)

CONFIDENTIAL

Page 128 /452

Quadrivalent, inactivated influenza split vaccine(GC3110A)				Green Cross Corporation	
M 2.7 Clinical Summary (V2.0)					
Rate (SCR)	Strain A/H3N2	286(68.4)	(63.7, 72.9)	71(69.6)	(59.7, 78.3)
	Strain B Yamagata	235(56.2)	(51.3, 61.0)	44(43.1)	(33.4, 53.3)
	Strain B Victoria	219(52.4)	(47.5, 57.3)	32(31.4)	(22.5, 41.3)
	Strain A/H1N1	378(90.4)	(87.2, 93.1)	91(89.2)	(81.5, 94.5)
Seroprotection Rate (SPR)	Strain A/H3N2	357(85.4)	(81.7, 88.6)	86(84.3)	(75.8, 90.8)
	Strain B Yamagata	347(83.0)	(79.1, 86.5)	77(75.5)	(66.0, 83.5)
	Strain B Victoria	322(77.0)	(72.7, 81.0)	60(58.8)	(48.6, 68.5)

Về an toàn: Không có trường hợp nào tử vong hoặc có SAE có liên quan tới vắc xin nghiên cứu. Tổng số AE xảy ra ở 67,6% ở nhóm nghiên cứu, 56,7% ở nhóm đối chứng, trong đó SAE lần lượt là 0,9% và 1,0%. Các phản ứng phụ chủ yếu là đau, sưng, đỏ tại vị trí tiêm, mệt mỏi, ớn lạnh, sốt, đau đầu. Hầu hết các phản ứng phụ đều ở mức nhẹ.

Nghiên cứu GC3110A ED_P3:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên 274 người già (≥ 65 tuổi) để đánh giá tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin tứ giá GC3110A.

Thiết kế: Ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm.

Chỉ số chính: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (SCR) và chỉ lệ bảo vệ về mặt huyết thanh (SPR) đạt tiêu chuẩn FDA: Giới hạn dưới của 35/9 CI của SPR đạt tối thiểu 30%, giới hạn dưới của 95% CI của SCR đạt tối thiểu 60% tại ngày thứ 21.

Liều lượng: 0,5 ml cho mỗi đối tượng.

Kết quả: Về hiệu quả, SCR và SPR đều đạt theo tiêu chuẩn của FDA US như đã đề ra từ đầu (bảng dưới):

Product Name: GC3110A

Clinical Study Report No.: GC3110A_ED_P3_CSR_v2.0

Effective date: 2017/06/22

Table 11.4.1 Primary Immunogenicity Evaluation – Seroconversion Rate and Seroprotection Rate (FAS)

		GC3110A N=271	
		n (%)	(95% CI)
Seroconversion Rate (SCR)	Strain A/H1N1	99(36.5)	(30.8, 42.3)
	Strain A/H3N2	129(47.6)	(41.7, 53.5)
	Strain B Yamagata	110(40.6)	(34.7, 46.4)
	Strain B Victoria	133(49.1)	(43.1, 55.0)
Seroprotection Rate (SPR)	Strain A/H1N1	220(81.2)	(76.5, 85.8)
	Strain A/H3N2	267(98.5)	(97.1, 100.0)
	Strain B Yamagata	258(95.2)	(92.7, 97.7)
	Strain B Victoria	254(93.7)	(90.8, 96.5)

N=Number of FAS population, n=Number of subject

Về an toàn: Không có trường hợp nào tử vong hoặc SAE được báo cáo là có liên quan tới vắc xin nghiên cứu. Tỷ lệ gặp AE là 44,5% ở nhóm vắc xin nghiên cứu, 43,1% là có liên quan tới vắc xin. Phản ứng phụ hay gặp bao gồm đau, sưng tại chỗ tiêm, mệt mỏi, ớn lạnh, đau đầu, đau cơ. Hầu hết các tác dụng phụ ở mức nhẹ.

Nghiên cứu GC3110A IF_P3:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên trẻ em khỏe mạnh (từ 6 tháng tuổi cho tới 3 tuổi) đánh giá tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin từ giá GC3110A.

Thiết kế: Nhãn mở (Part 1), đơn nhánh (Part 1), ngẫu nhiên (part 2), mù đôi (part 2) có đối chứng.

Chỉ số chính: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (SCR) và chỉ lệ bảo vệ về mặt huyết thanh (SPR) đạt tiêu chuẩn FDA: Giới hạn dưới của 95% CI của SPR đạt tối thiểu 40%, giới hạn dưới của 95% CI của SCR đạt tối thiểu 70% tại ngày thứ 28. Định nghĩa SCR như sau: Hiệu giá kháng thể kháng HI < 1:10 tại ngày 0 và ≥ 1:40 tại ngày 28 hoặc hiệu giá kháng thể kháng HI tăng lên ít nhất 4 lần đối với trường hợp tại ngày 0 lớn hơn 1:10. SPR được định nghĩa là hiệu giá kháng thể HI ≥ 1:40 28 ngày sau khi tiêm vắc xin.

Chỉ số phụ: GMT, GMR tại ngày thứ 28.

Part 1: 10 NTN khỏe mạnh, nếu sau 7 ngày không có vấn đề gì nghiêm trọng về an toàn sẽ tiếp tục tiến hành part 2.

Part 2: 197 NTN khỏe mạnh (158 nhóm nghiên cứu, 39 nhóm đối chứng).

Liều lượng: 0,25 ml cho đối tượng từ 6 tháng đến 3 tuổi, lặp lại sau 4 tuần nếu trước đó chưa được tiêm vắc xin cúm.

Kết quả:

Kết quả đáp ứng miễn dịch ở từng chủng đạt tiêu chuẩn FDA US như đã đề ra ban đầu (xem bảng dưới)

Product Name: GC3110A

Clinical Study Report No.: GC3110A_IF_P3_CSR_v2.0
Effective date: 2018/09/16

Table 11.1 Primary Immunogenicity Evaluation – Seroconversion Rate and Seroprotection Rate (PPS)

		Part 1		Part 2			
		GC3110A		GC3110A		GC Flu Pre-filled Syringe inj.	
		N=10		N=152		N=39	
		n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
Seroconversion Rate (SCR)	Strain A/H1N1	8 (80.0)	(55.2, 100.0)	116 (76.3)	(69.6, 83.1)	30 (76.9)	(63.7, 90.1)
	Strain A/H3N2	8 (80.0)	(55.2, 100.0)	120 (78.9)	(72.5, 85.4)	26 (66.7)	(51.9, 81.5)
	Strain B Yamagata	7 (70.0)	(41.6, 98.4)	111 (73.0)	(66.0, 80.1)	6 (15.4)	(4.1, 26.7)
	Strain B Victoria	8 (80.0)	(55.2, 100.0)	125 (82.2)	(76.2, 88.3)	27 (69.2)	(54.7, 83.7)
Seroprotection Rate (SPR)	Strain A/H1N1	9 (90.0)	(71.4, 100.0)	122 (80.3)	(73.9, 86.6)	32 (82.1)	(70.0, 94.1)
	Strain A/H3N2	8 (80.0)	(55.2, 100.0)	120 (84.5)	(79.2, 90.6)	30 (76.9)	(63.7, 90.1)
	Strain B Yamagata	7 (70.0)	(41.6, 98.4)	121 (79.6)	(73.2, 86.0)	11 (28.2)	(14.1, 42.3)
	Strain B Victoria	8 (80.0)	(55.2, 100.0)	130 (85.5)	(79.9, 91.1)	33 (84.6)	(73.3, 95.9)

Về an toàn: Không có trường hợp nào tử vong hoặc SAE được báo cáo là có liên quan tới vắc xin nghiên cứu. Phản ứng tại chỗ xảy ra ở 30,6% ở nhóm vắc xin nghiên cứu và 20,5% ở nhóm đối chứng, chủ yếu ở mức độ nhẹ. Phản ứng toàn thân xảy ra 33,1% ở nhóm vắc xin nghiên cứu và 25,6% ở nhóm đối chứng. Các phản ứng chủ yếu bao gồm: Đau/sưng chỗ tiêm, đỏ chỗ tiêm, buồn ngủ, sốt, đau cơ, vã mồ hôi. Vắc xin nghiên cứu được đánh giá là không có vấn đề nghiêm trọng về an toàn so với vắc xin tam giá.

2.3.4. Kết quả nghiên cứu lâm sàng tại Việt Nam:

- Giấy chứng nhận nghiệm thu nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng số 29/CN-K2ĐT ngày 02/12/2020 của Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo – Bộ Y tế chứng nhận việc hoàn thành và nghiệm thu đối với nghiên cứu:

Nghiên cứu bắc cầu, đơn nhóm, nhãn mở, đánh giá tính an toàn của vắc xin cúm mùa 4 chủng GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj. do tập đoàn Green Cross Hàn Quốc sản xuất trên người Việt Nam tình nguyện khỏe mạnh.

Kết luận nghiệm thu kết quả nghiên cứu của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia: Đạt yêu cầu về tính an toàn của sản phẩm nghiên cứu trên liều, phác đồ, đối tượng sử dụng được đề xuất.

2.4. Các nội dung khác (nếu có):

2.5. Kết luận, đánh giá lợi ích/nguy cơ:

Xem chi tiết mục 2.3 nêu trên. Chuyên gia đề xuất Hội đồng cấp GĐKLH cho vắc xin.

2.6. Kết luận của Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH vắc xin, sinh phẩm (Đợt 41, họp ngày 30/5/2021):

Đồng ý cấp GĐKLH hiệu lực 03 năm cho vắc xin GCFlu Quadrivalent Pre-filled syringe inj.