

BM.ĐK.15.03/01

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ ĐỐI VỚI VẮC XIN

Tên thương mại của vắc xin: Influvac Tetra

Tên chung: Vắc xin cúm mùa tứ giá

Số giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: VX3-1228-21, 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.

Đã
th

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 Influvac Tetra được nộp tại Cục QLD ngày 10/07/2019, mã hồ sơ NN-32940.

- Cơ sở đăng ký: Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited (địa chỉ: 3, Fraser Street, #23-28, Duo Tower, Singapore 189352, Singapore).

- Cơ sở sản xuất: Abbott Biologicals B.V., Địa chỉ sản xuất thành phẩm: Veerweg 12, 8121 AA Olst – The Netherlands/Địa chỉ sản xuất bán thành phẩm đơn giá và tứ giá: C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands.

- 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): Hà Lan, Úc.

1.2. Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin Influvac Tetra, mã hồ sơ NN-32940:

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký vắc xin của Cục QLD: 10/07/2019.

- Số lần bổ sung hồ sơ của công ty: 02.

- Hồ sơ vắc xin Influvac Tetra 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 VX3-1228-21, 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: Influvac Tetra

- Tên chung: Vắc xin cúm mùa tứ giá

- Chỉ định: Phòng ngừa bệnh cúm, đặc biệt là ở những người có nguy cơ rủi ro tăng do biến chứng kết hợp. Influvac tetra được chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 3 tuổi. Sử dụng Influvac tetra phải được dựa trên những khuyến cáo chính thức.

- Liều lượng, cách dùng:

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: 0,5ml. Trẻ em dưới 9 tuổi, chưa tiêm vắc xin cúm mùa, liều thứ 2 lặp lại nên được tiêm sau 4 tuần.

Đường dùng

Việc tiêm chủng nên được thực hiện bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm sâu dưới da.

Handwritten signature/initials

Cần cân trọng trước khi xử lý hoặc sử dụng sản phẩm.

Hướng dẫn về chuẩn bị sản phẩm trước khi dùng, xem phần “Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo”.

- Chống chỉ định:

Mẫn cảm với các thành phần hoạt tính, với bất kỳ tá dược hoặc thành phần nào có thể chỉ có mặt với một lượng rất nhỏ như trứng (ovalbumin, protein gà), formaldehyde, cetyltrimethylamoni bromid, polysorbat 80, hoặc gentamicin.

Các bệnh nhân/trẻ em có triệu chứng sốt hoặc nhiễm trùng cấp tính sẽ phải hoãn việc tiêm chủng.

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 Nam bán cầu 2020: mỗi liều 0,5ml có chứa

+ Thành phần hoạt chất:

1	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like strain (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)	15 mcg haemagglutinin
2	A/South Australia/34/2019 (H3N2)-like strain (A/South Australia/34/2019, IVR-197)	15 mcg haemagglutinin
3	B/Washington/02/2019-like strain (B/Washington/02/2019, wild type)	15 mcg haemagglutinin
4	B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type)	15 mcg haemagglutinin

+ Thành phần tá dược:

1	Potassium chloride	0.10 mg
2	Potassium dihydrogen phosphate	0.10 mg
3	Disodium phosphate dihydrate	0.67 mg
4	Sodium chloride	4.00 mg
5	Calcium chloride dihydrate	0.067 mg
6	Magnesium chloride hexahydrate	0.05 mg
7	Water for injections	To 0.5 ml

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 được nhân giống trong trứng gà mái được thụ tinh từ các đàn gà giò khỏe mạnh.

- Thông tin các cơ sở sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất:

+ Cơ sở sản xuất dược chất: Abbott Biological B.V. (Địa chỉ: C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands)

zh
Uauu

+ Cơ sở sản xuất thành phẩm: Abbott Biological B.V. (Địa chỉ: Sản xuất thành phẩm: Veerweg 12, 8121 AA Olst – The Netherlands; Sản xuất bán thành phẩm: C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands)

- Điều kiện bảo quản: 2-8⁰ C (trong tủ lạnh). Không được đông băng. Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh 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. Influvac 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, Australia và EMA: 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 nghiên cứu INFQ3001 ở người lớn như sau:

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus: 15 mcg Hemagglutinin (HA)

- A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus: 15 mcg HA

- B/Massachusetts/2/2012-like virus: 15 mcg HA

- B/Brisbane/60/2008-like virus. 15 mcg HA

Chương trình phát triển lâm sàng của vắc xin tứ giá nhằm chứng minh thêm một nhóm chủng B không làm ảnh hưởng tới tính an toàn và đáp ứng miễn dịch, ngoài ra chương trình lâm sàng cũng đánh giá an toàn và hiệu quả của vắc xin ở nhóm tuổi 3 — 17 tuổi. Chương trình nghiên cứu lâm sàng bao gồm 3 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm:

- Nghiên cứu INFQ3001 được tiến hành trên đối tượng người lớn

- Nghiên cứu INFQ3002 được tiến hành trên đối tượng trẻ em 3 - 17 tuổi.

- Nghiên cứu INFQ3003 được tiến hành trên đối tượng trẻ em từ 6 tháng - 3 tuổi (Đang tiến hành).

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 đầy đủ 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 giá kháng thể của từng chủng khi so sánh với vắc xin tam giá đã lưu hành. Hiệu quả được đánh giá ở các lứa tuổi từ 3-17 tuổi, trên 18 tuổi trong 2 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên mù đôi, đa trung tâm. Nghiên cứu không thua kém được lựa chọn trong thiết kế nghiên cứu ở cả 2 nghiên cứu này, với biên không thua kém là 1,5, được đánh giá là phù hợp với các hướng dẫn hiện hành của FDA và EMA về

lựa chọn biên không thua kém. Kết quả hiệu quả nghiên cứu được trình bày ở mục 2.3.3.

Tóm tắt về an toàn:

Dữ liệu an toàn được báo cáo tập hợp từ 2 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III đối với các lứa tuổi từ 3-17 tuổi và từ 18 tuổi trở lên. Hầu hết các phản ứng phụ xuất hiện trong 3 ngày đầu, chủ yếu là AE nhẹ, AE phổ biến nhất là đau tại chỗ tiêm, mệt mỏi, đau đầu. Không có SAE và tử vong liên quan tới vắc xin.

2.3.3. Các báo cáo nghiên cứu (giai đoạn 1, giai đoạn 2, giai đoạn 3, ...)

Giai đoạn 1: Theo hướng dẫn của EMA, vắc xin cúm không cần đánh giá được động học

Giai đoạn 2: Không thực hiện nghiên cứu pha II do chế độ liều được tuân thủ theo hướng dẫn của WHO và được điển châu Âu.

Giai đoạn 3:

Có 2 nghiên cứu pha III được thực hiện trên các lứa tuổi khác nhau:

Nghiên cứu INFQ3001:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên 1980 người lớn khỏe mạnh (18 tuổi trở lên) so sánh tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin QIV (tứ giá) với vắc xin TIV (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: Hiệu giá kháng thể trung bình của từng chủng

Chỉ số phụ: Đánh giá an toàn

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: 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). Hiệu giá kháng thể được đánh giá là đáp ứng được tiêu chuẩn của EMA đối với đáp ứng miễn dịch của vắc xin cúm, ở cả người trưởng thành và người già.

Strain	QIV		TIV ^a		TIV ^a /QIV
	N	GMT	N	GMT	Adjusted GMR (95% CI)
A(H1N1)	1511	186.6	433	220.9	1.18 (1.023, 1.370)
A(H3N2)	1524	393.1	436	413.5	1.06 (0.928, 1.213)
B-Victoria	1521	QIV	215	TIV _(Vic)	TIV _(Vic) /QIV
		152.9		142.0	0.88 (0.726, 1.071)
B-Yamagata	1520	QIV	215	TIV _(Yam)	TIV _(Yam) /QIV
		102.1		86.1	0.82 (0.677, 0.998)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; HI = hemagglutinin inhibition; N = number of subjects with nonmissing data; QIV = quadrivalent influenza vaccine; TIV = trivalent influenza vaccine; Vic = Victoria; Yam = Yamagata.

^a HI titer data of the two trivalent formulations were pooled for the two A-strains.

Về mặt an toàn: Không có SAE được đánh giá là liên quan tới vắc xin và không có tác dụng phụ khi theo dõi sau 6 tháng. An toàn được đánh giá là tương

th *Uae*

tự giữa vắc xin tứ giá và tam giá kể cả ở quần thể người lớn hoặc quần thể người già.

Nghiên cứu INFO3002:

Mục tiêu: Nghiên cứu pha III thực hiện trên 1200 trẻ em khỏe mạnh (3 đến 17 tuổi) so sánh tính sinh miễn dịch và an toàn của vắc xin QIV (tứ giá) với vắc xin TIV (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: Hiệu giá kháng thể trung bình của từng chủng

Chỉ số phụ: Thay đổi hiệu giá kháng thể so với ban đầu, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh, đánh giá an toàn.

Liều lượng: 15 mcg HA cho mỗi chủng virus theo khuyến cáo của WHO tại thời điểm tiến hành nghiên cứu, tiêm 1 lần hoặc 2 lần cách nhau 28 ngày.

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).

Strain	QIV		TIV		TIV / QIV
	N	GMT	N	GMT	Adjusted GMR (95% CI)
A(H1N1)	388	548.9	774	622.2	1.1 (0.98, 1.30)
A(H3N2)	388	1150	774	1194	1.0 (0.90, 1.19)
		QIV		TIV (Vio)	TIV (Vio) / QIV
B-Victoria	388	302.6	393	364.0	1.2 (0.98, 1.46)
		QIV		TIV (Vam)	TIV (Vam) / QIV
B-Yamagata	388	277.6	381	270.7	1.0 (0.81, 1.19)

Note: Adjusted GMR and 95% CI are calculated using ANOVA on the log-transformed titers at Day 29/Day 57 with age group, center and priming status included as covariates in the model.
 Note: Noninferiority of QIV to TIV can be concluded if for all four strains the upper limit of the 95% CI falls below 1.5.
 Note: N = Number of subjects with non-missing data; GMT = Geometric mean titer; GMR = Geometric Mean Ratio.
 Note: *HI titer data of the two trivalent formulations pooled for the two A strains.

Về an toàn: Không có SAE nào được đánh giá là liên quan tới vắc xin, không có trường hợp nào phải ngừng nghiên cứu liên quan tới tác dụng phụ. Tỉ lệ tác dụng không mong muốn là tương tự giữa vắc xin tứ giá và tam giá.

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 Influvac Tetra.