

BM.ĐK.15.03/01

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ ĐỐI VỚI VẮC XIN

Tên thương mại của vắc xin: JEEV

Tên chung: Vắc xin não mô cầu nhóm B đa thành phần (tái tổ hợp, hấp phụ)

Số giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: VX3-1179-20 được cấp theo quyết định cấp số đăng ký số 556/QĐ-QLD, cấp ngày 18/11/2020, Đợt 39

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.

Uae

zh

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 nội dung 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 JEEV được nộp tại Cục Quản lý Dược (QLD) ngày 26/4/2017, mã hồ sơ NN-29580

- 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: Biological E. Limited, địa chỉ: Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village - 500 078, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana State, Ấn Độ.

- 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): nước sản xuất Ấn Độ.

1.2. Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin Jeev, mã hồ sơ NN-29580:

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký vắc xin của Cục QLD: 26/4/2017.

- Số lần bổ sung hồ sơ của công ty: 04.

- Hồ sơ vắc xin Jeev được trình Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với vắc xin, sinh phẩm - Đợt họp 39 (ngày họp 28/9/2020).

- Vắc xin được cấp GĐKLH: số GĐKLH VX3-1179-20, được cấp theo quyết định số 556/QĐ-QLD, ngày 18/11/2020 của Cục QLD, có 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: Jeev

- Tên chung: Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt, tinh khiết (chủng SA 14-14-2)

- Chỉ định: Vắc xin được sử dụng để tạo miễn dịch chủ động nhằm dự phòng bệnh viêm não Nhật Bản cho mọi đối tượng người lớn và trẻ em từ 1 tuổi tới 49 tuổi ($1 \leq \text{tối} \leq 49$ tuổi).

Vắc xin nên được sử dụng cho các đối tượng có nguy cơ tiếp xúc cao như đi vào vùng có dịch bệnh hoặc sống trong vùng đang có dịch bệnh lưu hành.

- Liều lượng, cách dùng:

Đường tiêm: tiêm bắp. Với trẻ Từ ≥ 1 tới ≤ 3 tuổi nên tiêm vào vùng trước bên đùi của trẻ hoặc tiêm vào vùng võ delta cánh tay với trẻ ≥ 3 tuổi và người lớn.

Từ ≥ 1 tới ≤ 3 tuổi tiêm liều 3mcg/0.5ml

Từ > 3 tuổi và người lớn ≤ 49 tuổi tiêm liều 6mcg/0.5ml

Lịch tiêm: 2 liều cơ bản tiêm

*Wave**zh*

Liều thứ 1: ngày 0; Liều thứ 2: sau liều thứ nhất 28 ngày.

Khuyến cáo: nếu đã tiêm mũi 1 với vắc xin Jeev thì nên tiêm mũi 2 với cùng loại vắc xin này. Với người lớn (từ ≥ 18 tới ≤ 49 tuổi): nên tiêm một mũi nhắc lại sau liệu trình tiêm 2 mũi cơ bản. Mũi nhắc lại được tiêm sau mũi 2 từ 12-14 tháng.

Đặc biệt với những người có nguy cơ cao (người làm việc trong phòng thí nghiệm hoặc người sống trong vùng dịch bệnh VNNH lưu hành) nên tiêm mũi nhắc lại lúc 12 tháng sau khi tiêm mũi 2.

Cách dùng:

Lắc đều lọ vắc xin để tạo thành hỗn dịch đồng nhất trước khi sử dụng.

Vắc xin được dùng để tiêm bắp. Không được tiêm vắc xin vào tĩnh mạch.

Không được trộn lẫn vắc xin này cùng với bất kỳ vắc xin nào khác trong cùng một lọ hoặc cùng một xy lanh.

- Chống chỉ định: Không được dùng vắc xin trong các trường hợp:

+ Không tiêm vắc xin cho đối tượng dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng với các thành phần của vắc xin (bao gồm cả các tá dược và các chất tổng dư như protamine sulphate). Đối tượng tiêm chủng có các biểu hiện quá mẫn sau khi tiêm mũi 1 không nên nhận thêm mũi tiêm tiếp theo.

+ Các đối tượng đang bị sốt cao cấp tính, việc tiêm ngừa cần được hoãn lại sau.

+ Không tiêm vắc xin cho phụ nữ có thai và cho con bú.

+ Không tiêm vắc xin cho người suy giảm miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, nhiễm HIV.

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: Mỗi lọ vắc xin 0.5 ml chứa

+ Thành phần hoạt chất: Virus viêm não Nhật bản tinh khiết, bất hoạt qua

nuôi cấy tế bào Vero (chủng SA14-14-2) 6 mcg

+ Thành phần tá dược:

Aluminium Hydroxide 0.1% w/v

Đệm muối phosphate vđ 0.5 ml

- Dạng bào chế: Hỗn dịch tiêm.

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

+ Cơ sở sản xuất dược chất: Biological E. Limited (địa chỉ: Plot No. 1, Biotech Park, Phase-II, Kolthur Village-500078, Shameerpet, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, Ấn Độ)

+ Cơ sở sản xuất thành phẩm: Biological E. Limited (địa chỉ: Plot No. 1, Biotech Park, Phase-II, Kolthur Village-500078, Shameerpet, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, Ấn Độ)

- Điều kiện bảo quản: 2-8⁰ C. Không làm đông đá. Tránh ánh sáng.

- Quy trình sản xuất: Vắc xin bất hoạt được nuôi cấy trên tế bào vero và bất hoạt bằng formalin.

- 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)

Hồ sơ lâm sàng cung cấp theo yêu cầu hồ sơ ACTD.

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. Quá trình phát triển sản phẩm được tóm tắt đầy đủ trong hồ sơ: Biological E. Limited (BE - Ấn Độ) phối hợp với Intercell AG (Áo) nhằm sản xuất vắc xin JEEV (vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt) dựa trên nền công nghệ chuyển giao sản xuất vắc xin Ixiaro (đã lưu hành ở nhiều nước gồm FDA, EMA, ... đối với người lớn). Sau khi chuyển giao công nghệ, vắc xin JEEV được đánh giá an toàn và tính sinh miễn dịch ở pha I trên người lớn (liều 6 mcg), đồng thời trên trẻ nhỏ 1 – 3 tuổi (liều 3 mcg). Nghiên cứu pha II được BE thực hiện đối với Ixiaro ở trẻ nhỏ 1 – 3 tuổi tại Ấn Độ, sau đó là nghiên cứu pha III ở lứa tuổi 2 tháng – 18 tuổi. Vắc xin JEEV được cấp phép tại Ấn Độ năm 2011, năm 2013 được WHO tiền kiểm định với 2 lứa tuổi là 1 – 3 tuổi và 18 – 49 tuổi. Nhằm mở rộng lứa tuổi, BE đã thực hiện nghiên cứu pha IV trên đối tượng 3 – 18 tuổi, lứa tuổi này được chấp nhận bởi Ấn Độ và WHO (2016).

Chương trình nghiên cứu lâm sàng phù hợp với mục tiêu dự phòng viêm não Nhật Bản ở các nước châu Á. Chương trình nghiên cứu lâm sàng gồm nhiều thử nghiệm lâm sàng từ pha I – pha IV ở các lứa tuổi khác nhau bao gồm của cả vắc xin Ixiaro và vắc xin JEEV (chuyển giao công nghệ).

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

Đã cung cấp các báo cáo nghiên cứu theo từng giai đoạn. Tóm tắt kết quả như sau:

Giai đoạn 1:

Nghiên cứu BECT013: Nghiên cứu đơn trung tâm pha I nhằm xác định an toàn và tính phản ứng của vacxin ở đối tượng người lớn nam giới khỏe mạnh từ 18 tới <49. Liều dung là 2 liều 6mcg/0,5 mL, theo dõi lên tới 56 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy 5 (25%) đối tượng báo cáo bị đau vùng tiêm, 1 đối tượng (5%) báo cáo khó thở, 1 (5%) sưng đau vùng tiêm. Tất cả các AE được xác định

là nhẹ và phù hợp với bản chất của việc tiêm vaccin. Không có báo cáo về SAE. Vaccin được xác định là an toàn và có khả năng dung nạp tốt.

Giai đoạn 2:

Nghiên cứu IC51-221: Nghiên cứu liều – đáp ứng, pha II xác định tính sinh miễn dịch và an toàn của vaccin viêm não Nhật Bản bất hoạt trên 60 người tình nguyện người Ấn Độ có độ tuổi từ 1 tới < 3 tuổi. Nghiên cứu sử dụng 2 liều 3 mcg và 6 mcg vào ngày 0 và ngày 28, so sánh với vaccin đối chứng là JenceVac (lý do chọn vaccin này làm đối chứng là do vaccin duy nhất được cấp phép tại Ấn Độ). Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh giữa 3 nhóm (95,7% với IC51 3 mcg, 95,2% với IC51 6 mcg và 90,9% với JenceVac) và hiệu giá kháng thể GMT giữa 3 nhóm (lần lượt là 200,9, 218,1 và 230,3). Không có sự khác biệt về an toàn giữa 3 nhóm. Kết quả nghiên cứu ủng hộ việc sử dụng liều 3 mcg ở trẻ em dưới 3 tuổi.

Giai đoạn 3:

Nghiên cứu BECT018: Đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên có đối chứng pha II/III nhằm đánh giá an toàn và tính sinh miễn dịch của vaccin viêm não Nhật Bản trẻ nhỏ từ **1 tới <3** tuổi người Ấn Độ. Mục tiêu của nghiên cứu pha III nhằm chứng minh tính không thua kém giữa vaccin BE-JE so với đối chứng là vaccin JE (sản xuất bởi GCC, Hàn Quốc). Thời gian đánh giá là 56 ngày. Biên lựa chọn nhằm đánh giá không thua kém đối với biến số chính (tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh) là 10 %. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh của BE-JE là 92,42% và của GCC-JE là 98,58%, hai vaccin được đánh giá là không thua kém trong khoảng 10%. Hiệu giá kháng thể của BE-JE là 217,97 khác biệt có ý nghĩa thống kê so với hiệu giá kháng thể của GCC-JE là 125,85. Không có sự khác biệt đáng kể về an toàn khi so sánh hai vaccin.

Giai đoạn 4:

Nghiên cứu BECT019: Đa trung tâm, nhóm song song pha IV, đánh giá tính không thua kém của vaccin BE-JE JEEV trên đối tượng khỏe mạnh từ **18 tới 49** tuổi khi so sánh với vaccin JE đã được lưu hành IXIARO. Thời gian đánh giá 56 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh của BE-JE là 99,07% và của IXIARO là 98,15%, hai vaccin được đánh giá là không thua kém trong khoảng 10%. Hiệu giá kháng thể GMT tại ngày thứ 56 của JEEV và IXIARO là 197,29 và 410,66, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,0022$). Hai vaccin được đánh giá là an toàn tương tự nhau.

2.3.3. Hồ sơ bổ sung lâm sàng:

- Đã giải trình các yêu cầu nghiên cứu pha III như sau:
 - + Việc lựa chọn vắc xin đối chứng là GCC-JE với lý do quy định tại Ấn Độ: khi thử nghiệm lâm sàng cần sử dụng vắc xin được cấp phép ở Ấn Độ. GCC-JE là vắc xin sản xuất dựa trên nano chuột duy nhất được cấp phép ở Ấn Độ.
 - + Chấp nhận giải trình lựa chọn biên không thua kém là 10%.
 - + Đã sửa lỗi kết luận trong phần nghiên cứu.
 - + Liên quan giải trình về việc không đánh giá hiệu quả dài hạn: cho sản phẩm gốc IXIARO đã được nghiên cứu đánh giá kết quả dài hạn nên trong nghiên cứu pha III này công ty không thực hiện đánh giá kết quả dài hạn. Kết quả nghiên cứu dài hạn của IXIARO cũng đã được cung cấp.
 - + Đã giải trình các yêu cầu của nghiên cứu pha IV như sau:
 - + Chọn thuốc đối chứng là IXIARO: do tại thời điểm nghiên cứu không có vắc xin nào khác tương tự được cấp phép tại Ấn Độ.
 - + Biên không thua kém 10% giải trình tương tự nghiên cứu pha III.
 - + Đã giải trình sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về GMT của 2 vắc xin, công ty đưa ra giải trình về hiệu quả bảo vệ là không khác nhau.
 - + Không nghiên cứu kéo dài vì lý do đã nêu ở nghiên cứu pha III.

2.4. Các nội dung khác (nếu có):

Vắc xin đã có chứng nhận kết quả thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam. Chuyên gia lâm sàng có ý kiến:

- Công ty cung cấp kết quả 01 thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam thực hiện năm 2019 trên 220 đối tượng trẻ em từ 12 tháng đến 18 tuổi để đánh giá tính an toàn trên quần thể người Việt Nam. Thời gian theo dõi là 56 ngày sau tiêm vắc xin.

- Kết quả nghiên cứu thử nghiệm cho thấy không có trường hợp nào tử vong, không có phản ứng không mong muốn nặng sau tiêm (SAE) chủ yếu phản ứng không mong muốn mức độ nhẹ, tại chỗ.

- Kết quả đã được Bộ Y tế nghiệm thu. Nghiên cứu phù hợp với Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 22/02/2012 của Bộ Y tế hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng (chỉ thử tính an toàn).

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

Xem chi tiết mục 2.3.2 nêu trên. Chuyên gia đề xuất xin ý kiến Hội đồng về việc cấp GĐKLH cho vắc xin.

2.6. Kết luận của Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH vắc xin, sinh phẩm (Đợt 39, họp ngày 28/9/2020):

Vắc xin đăng ký lần đầu đã được thẩm định đạt yêu cầu, có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam được Hội đồng đạo đức - Bộ Y tế đánh giá đạt yêu cầu theo quy định, nhà sản xuất đã được công bố đánh giá GMP đợt 8 và đăng tải trên website của Cục Quản lý Dược; hiện nay không có quy định về việc giới hạn số lượng số đăng ký vắc xin tại Việt Nam nên có thêm vắc xin sẽ giúp bổ sung nguồn cung đối với thị trường.

- Vắc xin đăng ký lần đầu, thống nhất đề xuất cấp GĐKLH hiệu lực 03 năm đối với 02 vắc xin JEEV và yêu cầu công ty phải bổ sung báo cáo an toàn, hiệu quả trong quá trình lưu hành khi đăng ký gia hạn theo đúng quy định.