

BM.ĐK.15.03/01

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ ĐỐI VỚI VẮC XIN Tên

thương mại của vắc xin: GARDASIL 9 Tên

chung:

Vắc xin tái tổ hợp 9 giá phòng vi-rút HPV ở người (týp 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

Số giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: VX3-1234-21, GĐKLH được cấp theo quyết định cấp số đăng ký số 717/QĐ-QLD, cấp ngày 21/12/2021

Đợt 43

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 GARDASIL 9 được nộp tại Cục QLD ngày 27/3/2018, mã hồ sơ **NN-30987**.
- Cơ sở đăng ký: Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd. (địa chỉ: 27/F, Lee Garden Two, 28 Yun Ping Road, Causeway Bay, Hong Kong).
- Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Merck Sharp & Dohme Corp., Địa chỉ sản xuất và đóng gói cấp 1: 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA / Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: Merck Sharp & Dohme B.V., Địa chỉ đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, 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): Châu Âu, Mỹ.

1.2. Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin GARDASIL 9, mã hồ sơ NN-30987:

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký vắc xin của Cục QLD: 27/3/2018
- Số lần bổ sung hồ sơ của công ty: 03
- Hồ sơ vắc xin GARDASIL 9 được trình Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với vắc xin, sinh phẩm - Đợt họp 43 (ngày họp 04/11/2021).
- Vắc xin được cấp GĐKLH: số GĐKLH VX3-1234-21, theo quyết định số 717/QĐ-QLD, ngày 21/12/2021 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: GARDASIL 9

zh
vn

- Tên chung: Vắc xin tái tổ hợp 9 giá phòng vi-rút HPV ở người (týp 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)
- Chỉ định: GARDASIL 9 là vắc-xin được chỉ định cho bé gái và phụ nữ từ 9-26 tuổi để phòng ngừa ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và hậu môn; các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản; mụn cóc sinh dục gây ra bởi Human Papillomavirus (HPV).
- GARDASIL 9 được chỉ định để phòng ngừa các bệnh sau đây:
 - Ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và hậu môn gây ra bởi các týp HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58
 - Mụn cóc sinh dục (condyloma acuminata) gây ra bởi các týp HPV 6 và 11 - Và các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản sau đây gây ra bởi các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58:
 - Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN) độ 2/3 và ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS) cổ tử cung
 - Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN) độ 1
 - Tân sinh trong biểu mô âm hộ (VIN) độ 2 và độ 3
 - Tân sinh trong biểu mô âm đạo (VaIN) độ 2 và độ 3
 - Tân sinh trong biểu mô âm hộ (VIN) độ 1 và tân sinh trong biểu mô âm đạo (VaIN) độ 1
 - Tân sinh trong biểu mô hậu môn (AIN) độ 1, 2 và 3.

GARDASIL 9 được chỉ định cho bé trai và nam giới từ 9-26 tuổi để phòng ngừa ung thư hậu môn, các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản hậu môn; các tổn thương bộ phận sinh dục ngoài (bao gồm cả mụn cóc sinh dục) gây ra bởi HPV.

- GARDASIL 9 được chỉ định để phòng ngừa các bệnh sau đây:
 - Ung thư hậu môn gây ra bởi các týp HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58
 - Mụn cóc sinh dục (condyloma acuminata) gây ra bởi các týp HPV 6 và 11 - Và các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản sau đây gây ra bởi các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58:
 - Tân sinh trong biểu mô hậu môn (AIN) độ 1, 2 và 3.
- Liều lượng, cách dùng:

Liều lượng:

Những người từ 9-14 tuổi tại thời điểm tiêm lần đầu tiên

Có thể dùng Gardasil 9 theo lịch tiêm 2 liều (xem phần Các đặc tính dược lực học). Nên tiêm liều thứ hai giữa tháng thứ 5 và tháng thứ 13 sau liều đầu tiên.

Nếu tiêm liều vắc xin thứ hai sớm hơn 5 tháng sau liều đầu tiên, cần tiêm một liều thứ ba.

Có thể dùng Gardasil 9 theo lịch tiêm 3 liều (0, 2, 6 tháng). Nên tiêm liều thứ hai ít nhất 1 tháng sau liều đầu tiên và nên tiêm liều thứ ba ít nhất 3 tháng sau liều thứ hai. Tất cả ba liều đều phải được tiêm trong vòng 1 năm. *Những người từ 15 tuổi trở lên tại thời điểm tiêm lần đầu tiên* Nên dùng Gardasil 9 theo lịch tiêm 3 liều (0, 2, 6 tháng).

Nên tiêm liều thứ hai ít nhất 1 tháng sau liều đầu tiên và nên tiêm liều thứ ba ít nhất 3 tháng sau liều thứ hai. Tất cả ba liều đều phải được tiêm trong vòng 1 năm.

Việc sử dụng Gardasil 9 phải phù hợp với các khuyến cáo chính thức.

Khuyến cáo những người nhận được liều Gardasil 9 đầu tiên nên hoàn thành liệu trình tiêm chủng bằng Gardasil 9 (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Sự cần thiết có một liều tăng cường (booster) chưa được thiết lập.

Các nghiên cứu sử dụng một phác đồ hỗn hợp giữa các vắc xin HPV (có thể thay thế cho nhau) không được thực hiện đối với Gardasil 9.

Các đối tượng trước đây đã được tiêm chủng bằng một phác đồ 3 liều vắc xin HPV tứ giá týp 6, 11, 16 và 18 (Gardasil), sau đây được gọi là vắc xin qHPV, có thể nhận được 3 liều Gardasil 9 (xem phần Các đặc tính dược lực học).

Nhóm đối tượng trẻ em (trẻ em < 9 tuổi)

Tính an toàn và hiệu quả của Gardasil 9 ở trẻ em dưới 9 tuổi chưa được xác định. Hiện không có dữ liệu (xem phần Các đặc tính dược lực học).

Nhóm đối tượng phụ nữ ≥ 27 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của Gardasil 9 ở phụ nữ từ 27 tuổi trở lên chưa được nghiên cứu (xem phần Các đặc tính dược lực học).

Cách dùng:

Vắc xin này được dùng tiêm bắp. Vị trí được ưa thích là vùng cơ delta của phần trên cánh tay hoặc ở vùng trước phía trên đùi.

Không được tiêm Gardasil 9 vào mạch máu, tiêm dưới da hoặc tiêm trong da. Không được trộn lẫn vắc xin trong cùng một ống tiêm với bất kỳ loại vắc xin và dung dịch nào khác.

Đối với hướng dẫn về xử lý vắc xin trước khi dùng, xem phần “Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác”.

- Chống chỉ định:

Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc được liệt kê trong phần “Thành phần”.

Những người bị quá mẫn sau khi tiêm Gardasil 9 hoặc Gardasil trước đây không nên dùng Gardasil 9.

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. - Mỗi liều 0,5ml có chứa + Thành phần hoạt chất:

1	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 6 ^{2,3}	30 microgam
2	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 11 ^{2,3}	40 microgam
3	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 16 ^{2,3}	60 microgam
4	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 18 ^{2,3}	40 microgam
5	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 31 ^{2,3}	20 microgam
6	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 33 ^{2,3}	20 microgam
7	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 45 ^{2,3}	20 microgam
8	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 52 ^{2,3}	20 microgam
9	Protein L1 Human Papillomavirus ¹ Typ 58 ^{2,3}	20 microgam

¹Human Papillomavirus (virus Papilloma ở người) = HPV.

²Protein L1 dưới dạng các hạt dạng virus được sản xuất trong tế bào nấm men (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Chủng 1895)) bằng công nghệ DNA tái tổ hợp.

³Được hấp phụ trên tá chất hydroxyphosphat sulfat nhôm vô định hình (0,5 milligram nhôm).

+ Thành phần tá dược:

	Sodium chloride	9,56 mg
2	L-histidine	0,78 mg
3	Polysorbate 80	50 µg
4	Sodium borate	35 µg
7	Water for injection	QS

- Dạng bào chế: Hỗn dịch tiêm.

- Quy trình sản xuất: GARDASIL 9, là vắc-xin tái tổ hợp 9 giá không lây nhiễm được chế tạo từ các hạt giống vi-rút tinh khiết (VLP) của protein vỏ chính (L1) của các loại HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58. Các protein L1

th
ra

được sản xuất bằng cách lên men riêng biệt bằng cách sử dụng *Saccharomyces cerevisiae* tái tổ hợp và tự lắp ráp thành VLP. Quá trình lên men liên quan đến sự phát triển của *S. cerevisiae* trên môi trường lên men được xác định về mặt hóa học bao gồm vitamin, axit amin, muối khoáng và carbohydrate. Các VLP được giải phóng khỏi các tế bào nấm men bằng cách phá vỡ tế bào và được tinh chế bằng một loạt các phương pháp hóa học và vật lý. Các VLP tinh khiết được hấp phụ trên tá được chứa nhôm đã được tạo thành trước (Nhôm vô định hình Hydroxyphosphate Sulfate hoặc AAHS). Vắc-xin HPV VLP 9 hóa trị là hỗn dịch lỏng vô trùng được chế tạo bằng cách kết hợp các VLP đã hấp phụ của từng loại HPV và lượng bổ sung của công thức tá được chứa nhôm và dung dịch đệm tinh chế cuối cùng.

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

+ Cơ sở sản xuất dược chất: Merck Sharp & Dohme Corp. (Địa chỉ: 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 USA); Merck Sharp & Dohme Corp. (Địa chỉ: 2778 South East Side Highway Elkton, Virginia 22827 USA)

+ Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Merck Sharp & Dohme Corp. (Địa chỉ: sản xuất và đóng gói cấp 1: 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA); Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng bởi: Merck Sharp & Dohme B.V, Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Không để đông lạnh. Giữ ống tiêm chứa sẵn vắc xin trong hộp carton ngoài để tránh ánh sáng. Dữ liệu độ ổn định cho thấy các thành phần của vắc xin ổn định trong 72 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 8°C đến 25°C hoặc từ 0°C đến 2°C. Vào cuối giai đoạn này, nên sử dụng hoặc loại bỏ Gardasil 9. Những dữ liệu này nhằm hướng dẫn các chuyên viên y tế chỉ trong trường hợp thay đổi nhiệt độ tạm thời.

- 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. Thông tin về hiệu quả và tính sinh miễn dịch



2.3.1.1. Hiệu quả

Hiệu quả: được đánh giá trong Protocol V503-001:

- 14215 nữ 16-26 tuổi (7106 dùng 9vHPV và 7109 dùng qHPV); trong đó 7099 nhận ít nhất 1 liều 9vHPV và 7105 nhận ít nhất 1 liều qHPV. Thời gian theo dõi trung bình sau ngày 1 khoảng 40 tháng.

** Hiệu quả dự phòng với original types:*

- Phân tích chính (bắc cầu tính sinh miễn dịch): 9vHPV có đáp ứng antiHPV6/11/16/18 không thua kém so với qHPV ở phụ nữ 16-26 tuổi.

- Phân tích hỗ trợ: 9vHPV giảm tỉ lệ bệnh lý cổ tử cung, âm hộ, âm đạo do HPV16/18 > 96% so với nhóm placebo lịch sử. Hiệu quả của 9vHPV không thua kém so với qHPV (so với nhóm chứng lịch sử) đối với phòng bệnh do HPV16/18.

** Hiệu quả dự phòng với new types:*

- 9vHPV có hiệu quả cao khi so sánh với qHPV với HPV31/33/45/52/58:

Hiệu quả của vắc xin không bị ảnh hưởng bởi tuổi bắt đầu tiêm, chủng tộc, vùng địa lý, tiền sử hút thuốc lá, dùng hormon tránh thai, số bạn tình, có bất thường pap test trước khi tiêm.

Thời gian theo dõi trung bình sau liều 3 ở trong quần thể PPE là 2,8 năm, tối đa 4 năm.

2.3.1.2. Tính sinh miễn dịch

- Kết cục chính (huyết thanh học)

+ Đáp ứng kháng HPV (HPV-9 CLIA): Nồng độ kháng thể trong huyết thanh kháng đặc hiệu các typ HPV trong vắc xin (kháng thể trung hòa với mỗi typ HPV).

+ Các kết cục nghiên cứu chính: hiệu giá kháng thể kháng HPV, tỉ lệ bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh với mỗi typ HPV 4 tuần sau liều 3.

Hiệu quả của vắc xin không bị ảnh hưởng bởi tuổi bắt đầu tiêm, chủng tộc, vùng địa lý, tiền sử hút thuốc lá, dùng hormon tránh thai, số bạn tình, có bất thường pap test trước khi tiêm.

- Đánh giá đáp ứng miễn dịch với các vắc xin dùng cùng (Menactra, Adacel, Repevax): Một số kết quả tính sinh miễn dịch trong các thử nghiệm lâm sàng

+ Trong số 11 304 đối tượng (7260 nữ tuổi 16-26, 2805 nữ tuổi 9-15, 1239 nam tuổi 9-15) nhận ít nhất 1 liều vắc xin 9vHPV và có dữ liệu về tính sinh miễn dịch: 10933 đối tượng hoàn thành liệu trình 3 liều.

+ Kết quả cho thấy 96,9% đến 100% đối tượng nghiên cứu trở nên có huyết thanh dương tính với cả kháng thể kháng các typ HPV vào tháng thứ 7.

+ So sánh giữa nhóm đối tượng nữ nam 9-15 tuổi có xét nghiệm (-) với 9 typ HPV trong vắc xin trước khi tiêm với nhóm đối tượng nữ 16-26 tuổi có xét nghiệm (-) với 9 typ HPV trong vắc xin trước khi tiêm, kết quả cho thấy đáp ứng kháng thể (GMTs) anti-HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 4 tuần sau tiêm mũi 3 gấp 2- 3 lần

+ Sự tồn tại của nồng độ anti-HPV: GMT đối với anti-HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 cao nhất ở tháng 7, vào tháng 24, đạt khoảng 10% - 20% so với tháng 7; tỉ lệ có chuyển đổi huyết thanh ở tháng 24 lần lượt là 98%, 98,7%, 99,9%, 86,5%, 97,2%, 98,6%, 87,4%, 98,3%, 98,1%. Đáp ứng miễn dịch kéo dài suốt 1.5 năm sau tiêm liều 3.

+ Tính sinh miễn dịch ở người đã từng dùng qHPV: V503-006 đánh giá tính sinh miễn dịch trên 921 bé gái và phụ nữ 16-26 tuổi đã từng tiêm qHPV trước đó (ít nhất 12 tháng giữa lúc hoàn thành qHPV tới lúc bắt đầu 9vHPV), GMT đối với anti-HPV 6/11/16/18 cao hơn; đối với anti-HPV 31/33/45/52/58 thấp hơn so với nhóm đối tượng chưa từng được tiêm qHPV.

+ Đối tượng không có kết quả đánh giá tính sinh miễn dịch: nam từ 15 tuổi trở lên (ongoing), nữ trên 26 tuổi (không có nghiên cứu).

2.3.2. Thông tin về an toàn

Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy vắc xin 9vHPV dung nạp tốt trên một quần thể nghiên cứu lớn. Không có báo cáo tử vong liên quan đến vắc xin ở những người tham gia nghiên cứu. Hiếm gặp AE nghiêm trọng và không nghiêm trọng dẫn đến ngừng nghiên cứu và đều đã được báo cáo với qHPV.

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 43, họp ngày 04/11/2021): Đồng ý cấp GĐKLH hiệu lực 03 năm cho vắc xin GARDASIL 9.

