

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 10494e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã được cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 09 tháng 05 năm 20 24

Kính gửi: MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD

Địa chỉ: 27/F Lee Garden Two, 28 Yun Ping Road, Causeway Bay, Hong Kong

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 139/22/TĐVXSP ngày 25/04/2022 và hồ sơ bổ sung kèm theo các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Gardasil 9, số đăng ký VX3-1234- 21.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (L).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

GARDASIL® 9

(Vắc xin tái tổ hợp, hấp phụ phòng 9 týp vi-rút HPV ở người)

Bơm tiêm đóng sẵn chứa hỗn dịch tiêm

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**Để xa tầm tay trẻ em.****Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.****Lắc kỹ trước khi dùng.****THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**Thành phần hoạt chất

1 liều (0,5 ml) chứa khoảng:

Protein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 6^{2,3} 30 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 11^{2,3} 40 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 16^{2,3} 60 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 18^{2,3} 40 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 31^{2,3} 20 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 33^{2,3} 20 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 45^{2,3} 20 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 52^{2,3} 20 microgamProtein L1 Human Papillomavirus¹ Týp 58^{2,3} 20 microgam¹Human 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 milligam nhôm).Thành phần tá dược: Natri chloride, L-histidine, polysorbat 80, natri borat, nước pha tiêm

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch tiêm.

Chất lỏng trong suốt với chất kết tủa màu trắng.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

GARDASIL 9 là vắc-xin được chỉ định cho bé gái và phụ nữ từ 9 đến 45 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 đến 45 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.

Xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Đặc tính dược lực học” để biết thông tin quan trọng về dữ liệu hỗ trợ cho những chỉ định này.

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

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 *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 đến 45 tuổi 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 khi dùng thuốc*).

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 tít 6, 11, 16 và 18 (GARDASIL), sau đây được gọi là vắc xin qHPV, có thể nhận được 3 liều GARDASIL 9 (xem phần *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*).

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 công thức thuốc*".

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quyết định tiêm chủng cho một cá nhân nên tính đến nguy cơ phơi nhiễm HPV trước đây và lợi ích tiềm tàng từ việc tiêm chủng.

Cũng như với tất cả các vắc xin dạng tiêm khác, cần phải luôn có sẵn các phương tiện điều trị và giám sát y khoa thích hợp trong trường hợp có phản ứng phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin.

Ngất, đôi khi liên quan đến té ngã, có thể xảy ra sau, hoặc ngay cả trước bất kỳ sự tiêm chủng nào, đặc biệt ở thiếu niên như là phản ứng do yếu tố tâm lý đối với việc tiêm kim. Điều này có thể đi kèm với một số dấu hiệu thần kinh như rối loạn thị giác thoáng qua, dị cảm và cử động co cứng-co giật chi trong khi hồi phục. Do đó, cần theo dõi người được tiêm chủng trong khoảng 15 phút sau khi tiêm chủng. Điều quan trọng là phải có các quy trình để tránh tổn thương do ngất.

Nên hoãn lại việc tiêm chủng ở những người đang bị sốt nặng cấp tính. Tuy nhiên, sự hiện diện của nhiễm trùng nhẹ, như nhiễm trùng đường hô hấp trên nhẹ hoặc sốt mức độ nhẹ, không phải là chống chỉ định cho tiêm chủng.

Cũng như với bất kỳ loại vắc xin nào, tiêm chủng bằng vắc xin GARDASIL 9 không thể bảo vệ cho tất cả những người được tiêm vắc xin.

Vắc xin này chỉ bảo vệ chống lại các bệnh gây ra bởi các týp HPV có trong vắc xin (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Do đó, cần phải tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp đối với các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Vắc xin này chỉ dùng để dự phòng và không có tác dụng đối với nhiễm HPV hoạt động hoặc bệnh lâm sàng đã được xác định. Vắc xin này không được chứng minh là có tác dụng điều trị. Do đó, vắc xin này không chỉ định để điều trị ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và hậu môn, tổn thương loạn sản cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và hậu môn hoặc mụn cóc sinh dục mức độ cao. Nó cũng không nhằm ngăn ngừa sự tiến triển của các tổn thương khác liên quan đến HPV đã được xác định.

GARDASIL 9 không ngăn ngừa các tổn thương do týp HPV có trong vắc xin ở những người bị nhiễm týp HPV đó tại thời điểm tiêm chủng (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Tiêm chủng không phải là một biện pháp thay thế cho sàng lọc cổ tử cung thường quy. Vì không có vắc xin nào có hiệu quả 100% và GARDASIL 9 sẽ không đem lại sự bảo vệ chống lại mọi týp HPV, hoặc chống lại nhiễm HPV hiện có tại thời điểm tiêm chủng, việc sàng lọc cổ tử cung thường quy rất quan trọng và nên tuân theo các khuyến cáo của từng nước.

Không có dữ liệu về việc sử dụng GARDASIL 9 ở những người bị suy giảm đáp ứng miễn dịch. Độ an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin qHPV đã được đánh giá ở những người từ 7-12 tuổi được biết là bị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Những người bị suy giảm đáp ứng miễn dịch do sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh, khiếm khuyết di truyền, nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) hoặc các nguyên nhân khác có thể không đáp ứng với vắc xin này.

Vắc xin này nên được dùng thận trọng cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc có bất kỳ rối loạn đông máu nào vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp ở những người này.

Các nghiên cứu theo dõi dài hạn hiện đang được tiến hành để xác định thời gian bảo vệ (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Không có dữ liệu về độ an toàn, tính sinh miễn dịch hoặc hiệu quả để hỗ trợ cho việc sử dụng thay thế cho nhau giữa GARDASIL 9 với vắc xin HPV nhị giá hoặc tứ giá.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Một số lượng lớn dữ liệu về phụ nữ có thai (hơn 1.000 kết quả mang thai) cho thấy không có biểu hiện dị dạng cũng không có độc tính đối với thai/trẻ sơ sinh do GARDASIL 9 (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính đối với sinh sản (xem phần *Dữ liệu từ các thử nghiệm phi lâm sàng*).

Tuy nhiên, những dữ liệu này được xem là không đủ để khuyến cáo sử dụng GARDASIL 9 trong thời kỳ mang thai.

Nên hoãn việc tiêm chủng cho đến khi kết thúc thai kỳ (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Cho con bú

GARDASIL 9 có thể được sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Tổng cộng có 92 phụ nữ đang cho con bú trong thời gian tiêm chủng ở các nghiên cứu lâm sàng về GARDASIL 9 trong độ tuổi 16 đến 26 tuổi. Trong các nghiên cứu này, tính sinh miễn dịch của vắc xin tương đương nhau giữa phụ nữ cho con bú và phụ nữ không cho con bú. Ngoài ra, hồ sơ về các phản ứng bất lợi đối với những phụ nữ cho con bú tương đương với hồ sơ về các phản ứng bất lợi đối với những phụ nữ trong nhóm đối tượng đánh giá về tính an toàn tổng thể. Không có báo cáo về các phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến vắc xin ở trẻ nhỏ đang được nuôi bằng sữa mẹ trong thời gian tiêm chủng.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của GARDASIL 9 đến khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng có hại đến khả năng sinh sản (xem phần *Dữ liệu từ các thử nghiệm phi lâm sàng*).

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

GARDASIL 9 không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ được đề cập trong phần “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*” có thể ảnh hưởng tạm thời đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tính an toàn và tính sinh miễn dịch ở những người đã nhận được globulin miễn dịch hoặc các sản phẩm có nguồn gốc từ máu trong 3 tháng trước khi tiêm chủng chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Sử dụng với các vắc xin khác

GARDASIL 9 có thể được dùng đồng thời với một vắc xin tăng cường kết hợp chứa bạch hầu (d) và uốn ván (T) cùng với ho gà [thành phần vô bào] (ap) và/hoặc bại liệt [bất hoạt] (IPV) (vắc xin dTap, dT-IPV, dTap-IPV) và không có sự can thiệp đáng kể vào đáp ứng kháng thể đối với bất kỳ thành phần nào của một trong hai vắc xin. Điều này dựa trên các kết quả từ một thử nghiệm lâm sàng, trong đó vắc xin dTap-IPV kết hợp được sử dụng đồng thời với liều GARDASIL 9 đầu tiên (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Sử dụng với thuốc tránh thai chứa hormon

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 60,2% phụ nữ từ 16-26 tuổi nhận được GARDASIL 9 đã sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon trong thời gian tiêm chủng ở các nghiên cứu lâm sàng. Sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon dường như không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu typ đối với GARDASIL 9.

TƯƠNG KÝ

Không có nghiên cứu về sự tương hợp, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

A. Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong 7 thử nghiệm lâm sàng, các đối tượng được tiêm GARDASIL 9 vào ngày tham gia vào nghiên cứu và sau đó khoảng 2 và 6 tháng. Độ an toàn đã được đánh giá bằng cách sử dụng giám sát được hỗ trợ bằng phiếu báo cáo tiêm chủng (VRC) trong 14 ngày sau mỗi lần tiêm GARDASIL 9. Tổng cộng có 15.776 người (10.495 đối tượng từ 16-26 tuổi và 5.281 thiếu niên từ 9-15 tuổi lúc đưa vào nghiên cứu) đã nhận được GARDASIL 9. Vài đối tượng (0,1%) đã ngừng nghiên cứu do phản ứng bất lợi.

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng ở 1.053 thiếu niên khỏe mạnh từ 11 – 15 tuổi, tiêm liều đầu tiên GARDASIL 9 cùng với vắc xin tăng cường kết hợp bạch hầu, uốn ván, ho gà [thành phần vô bào] và bại liệt [bất hoạt] cho thấy có nhiều hơn các báo cáo về phản ứng tại chỗ (sưng tấy, ban đỏ), đau đầu và sốt. Sự khác nhau quan sát được nhỏ hơn 10% và ở phần lớn các đối tượng, tác dụng không mong muốn được báo cáo ở mức độ nhẹ và vừa (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được quan sát với GARDASIL 9 là các phản ứng bất lợi tại vị trí tiêm (84,8% người được tiêm vắc xin trong vòng 5 ngày sau bất kỳ lần khám nào) và nhức đầu (13,2% người được tiêm vắc xin trong vòng 15 ngày sau bất kỳ lần khám nào). Những phản ứng bất lợi này thường có cường độ nhẹ hoặc trung bình.

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng bao gồm 640 người ở tuổi từ 27 tới 45 tuổi và 570 người ở tuổi 16 tới 26 tuổi tiêm GARDASIL 9, hồ sơ an toàn của GARDASIL 9 có thể so sánh giữa 2 nhóm tuổi.

B. Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng bất lợi được xem là ít nhất có thể liên quan đến tiêm chủng đã được phân loại theo tần suất.

Tần suất được báo cáo như sau:

- Rất thường gặp ($\geq 1/10$)
- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi sau khi tiêm GARDASIL 9 xảy ra với tần suất ít nhất 1,0% từ các thử nghiệm lâm sàng*

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Các phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Nhức đầu
	Thường gặp	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Rất thường gặp	Tại chỗ tiêm: đau, sưng, ban đỏ
	Thường gặp	Sốt, mệt mỏi, Tại chỗ tiêm: ngứa, bầm tím

*Tác dụng không mong muốn trong bảng này từ 7 thử nghiệm lâm sàng (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 và 009, N=15,776 người, tuổi từ 9 tới 26 tuổi) (xem phần thử nghiệm lâm sàng).

Trong một thử nghiệm lâm sàng với 1.053 thiếu niên khỏe mạnh từ 11-15 tuổi, tiêm liều GARDASIL 9 đầu tiên đồng thời với một liều vắc xin tăng cường kết hợp gồm vắc xin bạch hầu (d), uốn ván (T), ho gà [thành phần vô bào] và vắc xin bại liệt [bất hoạt] đã cho thấy nhiều hơn các phản ứng tại chỗ tiêm (sưng, ban đỏ), nhức đầu và sốt đã được báo cáo. Sự khác biệt quan sát được là $< 10\%$ và ở đa số các đối tượng, các phản ứng bất lợi đã được báo cáo có cường độ từ nhẹ đến trung bình (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi hậu mãi đã được báo cáo tự nguyện từ một dân số có quy mô không xác định, do đó không thể ước tính đáng tin cậy về tần suất của những biến cố này hoặc thiết lập một mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng vắc-xin.

Hồ sơ về an toàn của GARDASIL 9 và GARDASIL là tương tự nhau. Kinh nghiệm về tính an toàn hậu mãi với vắc xin qHPV có liên quan đến GARDASIL 9 vì vắc xin này chứa protein L1 HPV có 4 týp HPV tương tự.

GARDASIL 9

Ngoài các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo tự phát trong quá trình sử dụng GARDASIL 9 sau khi được phê duyệt:

Rối loạn hệ thần kinh: Ngất đôi khi đi kèm với các cử động co cứng-giật rung

Rối loạn tiêu hóa: Nôn

GARDASIL

Ngoài ra, các phản ứng bất lợi hậu mãi sau đây đã được báo cáo tự phát đối với GARDASIL:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mô tế bào tại chỗ tiêm.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh hạch bạch huyết.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ/phản ứng dạng phản vệ, co thắt phế quản và nổi mề đay.

Rối loạn hệ thần kinh: Viêm não-tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barré.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, đau cơ.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm: Suy nhược, ớn lạnh, khó chịu.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn theo yêu cầu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Vắc xin, vắc xin Papillomavirus, Mã ATC: J07BM03

Cơ chế tác dụng

GARDASIL 9 là một vắc xin 9 giá tái tổ hợp, không gây nhiễm, có tá chất. Nó được bào chế từ những hạt vi rút (VLP) có độ tinh khiết cao của protein capsid L1 chính từ 4 týp HPV tương tự (6, 11, 16, 18) như trong vắc xin qHPV GARDASIL và từ 5 týp HPV bổ sung (31, 33, 45, 52, 58). GARDASIL 9 sử dụng tá chất hydroxyphosphat sulfat nhôm vô định hình giống như vắc xin qHPV. VLP không thể lây nhiễm sang các tế bào, sinh sản hoặc gây bệnh. Hiệu lực của vắc xin L1 VLP được cho là qua trung gian phát triển của đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Dựa trên các nghiên cứu dịch tễ học, GARDASIL 9 được dự kiến sẽ bảo vệ chống lại các týp HPV gây ra khoảng: 90% ung thư cổ tử cung, hơn 95% ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS), 75-85% tân sinh trong biểu mô cổ tử cung cấp độ cao (CIN 2/3), 85-90% ung thư âm hộ liên quan đến HPV, 90-95% tân sinh trong biểu mô âm hộ cấp độ cao (VIN 2/3) liên quan đến HPV, 80-85% ung thư âm đạo liên quan đến HPV, 75-85% tân sinh trong biểu mô âm đạo cấp độ cao (VaIN 2/3) liên quan đến HPV, 90-95% ung thư hậu môn liên quan đến HPV, 85-90% tân sinh trong biểu mô hậu môn cấp độ cao (AIN2/3) liên quan đến HPV và 90% mụn cóc sinh dục.

Chỉ định GARDASIL 9 được dựa trên:

- Chứng minh hiệu lực của qHPV vắc xin để ngăn ngừa nhiễm virus dai dẳng và bệnh liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16 hoặc 18 ở nữ giới từ 16 đến 45 tuổi và nam giới từ 16 đến 26 tuổi.
- Chứng minh tính sinh miễn dịch không thua kém giữa GARDASIL 9 và vắc xin qHPV đối với các týp HPV 6, 11, 16 và 18 ở bé gái từ 9-15 tuổi, phụ nữ và nam giới từ 16-26 tuổi; do đó hiệu quả của GARDASIL 9 chống lại nhiễm virus dai dẳng và bệnh liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16 hoặc 18 có thể được suy ra là tương đương với hiệu quả của vắc xin qHPV.
- chứng minh hiệu quả chống lại nhiễm virus dai dẳng và bệnh liên quan đến các týp HPV 31, 33, 45, 52 và 58 ở bé gái và phụ nữ từ 16-26 tuổi, và
- chứng minh tính sinh miễn dịch không thua kém chống lại các týp HPV của GARDASIL 9 ở bé trai và bé gái từ 9-15 tuổi và nam giới từ 16-26 tuổi và với nữ giới từ 27 - 45 tuổi, so với nữ giới 16-26 tuổi.

Các nghiên cứu lâm sàng đối với vắc xin qHPV

Hiệu lực ở phụ nữ và nam giới từ 16-26 tuổi

Hiệu lực đã được đánh giá trong 6 nghiên cứu lâm sàng Pha II và III, đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên đánh giá trên 28.413 người (20.541 bé gái và phụ nữ từ 16-26 tuổi, 4.055 bé trai và nam giới từ 16-26 tuổi, 3.817 phụ nữ từ 24-45 tuổi). Hiệu lực và hiệu quả dài hạn của vắc-xin qHPV dựa trên các tiêu chí đánh giá bệnh lý liên quan đến HPV 6, 11, 16 và 18 đã được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng ở nhóm PPE (quần thể đối tượng được phân tích hiệu lực theo đề cương - Per Protocol Efficacy). Quần thể PPE bao gồm những người nhận được tất cả 3 lần tiêm chủng vắc-xin qHPV trong nghiên cứu cơ bản trong vòng 1 năm được đưa vào nghiên cứu, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu, huyết thanh âm tính với các týp HPV liên quan (týp 6, 11, 16 và 18) trước khi tiêm liều thứ 1, và ở các đối tượng từ 16 tuổi trở lên được đưa vào nghiên cứu cơ bản, PCR âm tính với các týp HPV liên quan trước khi tiêm liều thứ 1 cho đến 1 tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (tháng thứ 7). Vắc xin qHPV có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN) (bất kỳ cấp độ bao gồm CIN 2/3); ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS); mụn cóc sinh dục; tân sinh trong biểu mô âm hộ cấp độ cao (VIN 2/3); và tân sinh trong biểu mô âm đạo cấp độ cao (VaIN 2/3) liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16 hoặc 18 trong vắc xin ở bé gái và phụ nữ trong nhóm PPE (Bảng 2). Vắc-xin qHPV có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ mắc mụn cóc sinh dục liên quan đến các týp HPV 6 và 11 trong vắc xin ở bé trai và nam giới trong nhóm PPE. Hiệu lực chống lại tân sinh trong biểu mô dương vật/đáy chậu/quanh hậu môn (PIN) cấp độ 1/2/3 hoặc ung thư dương vật/đáy chậu/quanh hậu môn không được chứng minh vì số trường hợp quá hạn chế không thể đạt được ý nghĩa thống kê (Bảng 2). Vắc xin qHPV có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ tân sinh trong biểu mô hậu môn (AIN) cấp độ 2 và 3 liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, và 18 ở bé trai và nam giới trong nhóm PPE (Bảng 2).

Bảng 2: Phân tích hiệu lực của vắc xin qHPV ở quần thể PPE (quần thể các đối tượng được phân tích hiệu lực theo đề cương - Per Protocol Efficacy)* đối với các týp HPV có trong vắc

xin

Tiêu chí về bệnh	qHPV		Đối chứng giả được		% Hiệu lực (Khoảng tin cậy (CI) 95%)
	N	Số trường hợp	N	Số trường hợp	
Bé gái và phụ nữ từ 16-26 tuổi†					
CIN 2/3 hoặc AIS liên quan đến HPV 16 hoặc 18**	8.493	2	8.464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) hoặc AIS liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18	7.864	9	7.865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18	7.772	0	7.744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18	7.772	0	7.744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Mụn cóc sinh dục liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18	7.900	2	7.902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Bé trai và nam giới từ 16-26 tuổi					
Các tổn thương bộ phận sinh dục ngoài liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18***	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Mụn cóc sinh dục liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18 ***	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18***	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 liên quan đến HPV 6, 11, 16, hoặc 18 ****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

* Quần thể PPE bao gồm những người nhận được tất cả 3 lần tiêm chủng trong vòng 1 năm đưa vào nghiên cứu, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu và chưa từng tiếp xúc với các týp HPV liên quan (Týp 6, 11, 16 và 18) (PCR âm tính và huyết thanh âm tính) trước khi tiêm liều thứ 1 và đến 1 tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (tháng thứ 7).

† Phân tích của các thử nghiệm kết hợp đã được lên kế hoạch dự kiến và bao gồm việc sử dụng các tiêu chuẩn thu nhận đầu vào nghiên cứu tương tự.

N = Số người có ít nhất 1 lần khám theo dõi sau tháng thứ 7.

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval).

** Bệnh nhân được theo dõi đến 4 năm (trung vị 3,6 năm)

*** Thời gian theo dõi trung vị 2,4 năm

**** Thời gian theo dõi trung vị 2,15 năm

Hiệu lực ở người từ 24-45 tuổi

Hiệu lực của vắc xin qHPV ở phụ nữ từ 24-45 tuổi đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng pha III, đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (Đề cương 019, FUTURE III) bao gồm tổng cộng 3.817 phụ nữ.

Ở quần thể PPE, hiệu lực của vắc xin qHPV đối với tỷ lệ mắc mới kết hợp gồm nhiễm virus dai dẳng, mụn cóc sinh dục, tổn thương âm hộ và âm đạo, tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN) ở bất kỳ cấp độ nào, ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS) và ung thư cổ tử cung liên quan đến HPV 6, 11, 16 hoặc 18 là 88,7% (khoảng tin cậy (CI) 95%: 78,1; 94,8). Hiệu lực của vắc xin qHPV đối với tỷ lệ nhiễm virus dai dẳng, mụn cóc sinh dục, tổn thương âm hộ và âm đạo, tân sinh trong biểu mô cổ tử cung ở bất kỳ cấp độ nào, ung thư biểu mô tuyến tại chỗ và ung thư cổ tử cung liên quan đến HPV 16 hoặc 18 là 84,7% (khoảng tin cậy 95%: 67,5; 93,7).

Hiệu quả của GARDASIL ở nam giới từ 27 đến 45 tuổi được suy ra từ dữ liệu hiệu lực ở nữ giới từ 24 đến 45 tuổi như được mô tả ở trên và được hỗ trợ bởi dữ liệu sinh miễn dịch từ một thử nghiệm lâm sàng trong đó 150 nam giới, độ tuổi 27 đến 45 tuổi tiêm 3 liều GARDASIL (0, 2, 6 tháng). Một phân tích bất chéo về các quần thể sinh miễn dịch theo đề cương so sánh GMTs (hiệu giá kháng thể trung bình nhân) ở Tháng 7 kháng lại HPV 6,11,16 và 18 của những nam giới từ 27 đến 45 tuổi với bé trai và nam giới từ 16 đến 26 tuổi mà hiệu lực của GARDASIL đã được thiết lập (xem Bảng 2). Tỷ số GMT (nam từ 27 đến 45 tuổi/bé trai và nam giới từ 16 đến 26 tuổi) đối với HPV 6, 11, 16 và 18 là 0,82 (độ tin cậy 95%: 0,65, 1,03), 0,79 (độ tin cậy 95%: 0,66, 0,93), 0,91 (độ tin cậy 95%: 0,72, 1,13) và 0,74 (độ tin cậy 95%: 0,59, 0,92) tương ứng.

Các nghiên cứu về hiệu lực dài hạn

Một phân nhóm các đối tượng đã tiêm 3 liều được theo dõi trong 10-14 năm sau khi tiêm chủng qHPV về độ an toàn, tính sinh miễn dịch và sự bảo vệ chống lại các bệnh lý lâm sàng liên quan đến các typ HPV 6/11/16/18.

Tồn tại lâu dài đáp ứng kháng thể (sau liều thứ 3) đã được quan sát thấy trong 10 năm ở các thiếu niên từ 9-15 tuổi tại thời điểm tiêm chủng; 14 năm ở phụ nữ từ 16-23 tuổi tại thời điểm tiêm chủng; 9,5 năm ở nam giới từ 16-26 tuổi tại thời điểm tiêm chủng và 9,5 năm ở phụ nữ từ 24-45 tuổi tại thời điểm tiêm chủng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng mở rộng dài hạn, sự bảo vệ đã được quan sát thấy sau liều 3 trong quần thể PPE. Quần thể PPE bao gồm những người:

- người đã tiêm cả 3 mũi vắc xin trong vòng 1 năm được tuyển chọn, không có sai lệch lớn từ đề cương nghiên cứu,

- có huyết thanh âm tính với (các) loại HPV liên quan (loại 6, 11, 16 và 18) trước khi dùng liều 1, và trong số các đối tượng từ 16 tuổi trở lên khi lựa chọn vào nghiên cứu cơ sở, PCR âm tính với loại (các loại) HPV liên quan trước liều 1 đến một tháng sau liều 3 (Tháng 7).

Trong nghiên cứu mở rộng theo dõi dài hạn (registry study) đối với những phụ nữ từ 16-23 tuổi đã được tiêm chủng qHPV trong nghiên cứu cơ bản ($n = 2.121$), không quan sát thấy trường hợp nào CIN cấp độ cao liên quan đến các týp HPV 6/11/16/18 đến khoảng 14 năm. Trong nghiên cứu này, sự bảo vệ bền vững đến khoảng 12 năm đã được chứng minh về mặt thống kê.

Trong các nghiên cứu lâm sàng mở rộng dài hạn này, không quan sát thấy trường hợp tân sinh trong biểu mô cấp độ cao liên quan đến các týp HPV 6/11/16/18 và không có trường hợp nào về mụn cóc sinh dục ở những bệnh nhân được tiêm vắc xin qHPV trong nghiên cứu cơ bản:

- đến 10,7 năm ở bé gái ($n = 369$) và 10,6 năm ở bé trai ($n = 326$), từ 9-15 tuổi tại thời điểm tiêm chủng (thời gian theo dõi trung vị theo thứ tự là 10 năm và 9,9 năm);
- đến 11,5 năm ở nam giới ($n = 917$), từ 16-26 tuổi tại thời điểm tiêm chủng (thời gian theo dõi trung vị 9,5 năm); và
- đến 10,1 năm ở phụ nữ ($n = 685$), từ 24-45 tuổi tại thời điểm tiêm chủng (thời gian theo dõi trung vị 8,7 năm).

Sự bền vững của đáp ứng kháng thể với vắc xin qHPV cũng được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng sử dụng chế độ 2 liều. Một tháng sau liều cuối cùng, phản ứng kháng thể với 4 loại HPV không thua kém ở bé gái từ 9 đến 13 tuổi được tiêm 2 liều vắc xin qHPV cách nhau 6 tháng so với bé gái và phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi được tiêm 3 liều vắc xin trong vòng 6 tháng. Trong các phân tích hậu kỳ tại thời điểm 3 và 10 năm theo dõi, cũng thấy các tiêu chí không thua kém cho cả 4 loại HPV.

Hiệu lực ở các đối tượng nhiễm HIV

Một nghiên cứu ghi nhận độ an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin qHPV đã được thực hiện ở 126 bệnh nhân nhiễm HIV từ 7-12 tuổi với CD4% ban đầu ≥ 15 và ít nhất 3 tháng điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART) đối với các đối tượng có CD4% < 25 (trong đó 96 người được tiêm vắc xin qHPV). Sự chuyển đổi huyết thanh với cả 4 kháng nguyên xảy ra ở hơn 96% đối tượng. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) hơi thấp hơn so với được báo cáo ở các đối tượng không nhiễm HIV ở cùng độ tuổi trong các nghiên cứu khác. Chưa rõ sự liên quan đến lâm sàng của đáp ứng thấp hơn. Hồ sơ an toàn tương tự như ở các đối tượng không nhiễm HIV trong các nghiên cứu khác. CD4% hoặc HIV RNA trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi tiêm chủng.

Các nghiên cứu lâm sàng về GARDASIL 9

Hiệu lực và/hoặc tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 đã được đánh giá trong 8 nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu lực của GARDASIL 9 so với giả dược không được

chấp nhận vì tiêm chủng HPV được khuyến cáo và được thực hiện ở nhiều quốc gia để bảo vệ chống lại nhiễm HPV và bệnh do HPV.

Do đó, nghiên cứu lâm sàng then chốt (Đề cương 001) đã đánh giá hiệu quả của GARDASIL 9 sử dụng vắc xin qHPV làm vắc-xin so sánh.

Hiệu lực chống lại các týp HPV 6, 11, 16 và 18 đã được đánh giá chủ yếu bằng cách sử dụng một chiến lược bắt cầu đã chứng minh tính sinh miễn dịch tương đương của GARDASIL 9 so với vắc xin qHPV (như được đo bằng hiệu giá trung bình hình học [GMT]) (Đề cương 001, GDS01C/Đề cương 009 và GDS07C/Đề cương 020).

Trong Đề cương 001 của nghiên cứu then chốt này, hiệu quả của GARDASIL 9 chống lại các týp HPV 31, 33, 45, 52 và 58 đã được đánh giá so với vắc xin qHPV ở các phụ nữ từ 16-26 tuổi (N=14.204: 7.099 được tiêm GARDASIL 9; 7.105 được tiêm vắc xin qHPV).

Đề cương 002 đánh giá tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở bé gái và bé trai từ 9-15 tuổi và phụ nữ từ 16-26 tuổi (N=3.066: 1.932 bé gái; 666 bé trai; và 468 phụ nữ được tiêm GARDASIL 9).

Đề cương 003 đánh giá tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở nam giới từ 16-26 tuổi và phụ nữ từ 16-26 tuổi (1.103 nam giới có quan hệ tình dục khác giới [HM]; 313 nam giới có quan hệ tình dục với nam giới [MSM]; và 1.099 phụ nữ được tiêm GARDASIL 9).

Đề cương 004 đã đánh giá khả năng sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở phụ nữ từ 16 đến 45 tuổi (N = 1.210: 640 phụ nữ từ 27 đến 45 tuổi và 570 phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi).

Các Đề cương 005 và 007 đánh giá GARDASIL 9 được dùng đồng thời với vắc xin được khuyến cáo thường quy ở bé gái và bé trai từ 11-15 tuổi (N=2.295).

Đề cương 006 đánh giá việc dùng GARDASIL 9 cho bé gái và phụ nữ từ 12-26 tuổi trước đây được tiêm chủng bằng vắc xin qHPV (N=921; 615 được tiêm GARDASIL 9 và 306 được dùng giả dược).

GDS01C/Đề cương 009 đánh giá tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở bé gái từ 9-15 tuổi (N=600; 300 được tiêm GARDASIL 9 và 300 được tiêm vắc xin qHPV).

GDS07C/Đề cương 020 đánh giá tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở nam giới từ 16-26 tuổi (N=500; 249 được tiêm GARDASIL 9 và 251 được tiêm vắc xin qHPV).

Đề cương 010 đánh giá tính sinh miễn dịch của 2 liều GARDASIL 9 ở bé gái và bé trai từ 9-14 tuổi và 3 liều GARDASIL 9 ở bé gái từ 9-14 tuổi và phụ nữ từ 16-26 tuổi (N=1.518; 753 bé gái; 451 bé trai và 314 phụ nữ).

Các nghiên cứu hỗ trợ hiệu lực của GARDASIL 9 chống lại các týp HPV 6, 11, 16, 18

Nghiên cứu so sánh GARDASIL 9 với vắc xin qHPV về các týp HPV 6, 11, 16 và 18 đã được tiến hành ở một quần thể phụ nữ từ 16-26 tuổi từ Đề cương 001, bé gái từ 9-15 tuổi từ GDS01C/Đề cương 009 và nam giới từ 16-26 tuổi từ GDS07C/Đề cương 020.

Một phân tích thống kê về tính không kém hơn đã được thực hiện ở tháng thứ 7 so sánh hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) của kháng thể kháng HPV 6 (anti-HPV 6), kháng thể kháng HPV 11 (anti-HPV 11), kháng thể kháng HPV 16 (anti-HPV 16) và kháng thể kháng HPV 18 (anti-HPV

18) bằng xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh Luminex (cLIA) giữa những người được tiêm GARDASIL 9 và những người được tiêm GARDASIL. Đáp ứng miễn dịch, được đo bằng GMT, GARDASIL 9 không thua kém đáp ứng miễn dịch so với GARDASIL (Bảng 3). Trong các nghiên cứu lâm sàng, 98,2% đến 100% những người được tiêm GARDASIL 9 đã có huyết thanh dương tính đối với các kháng thể kháng tất cả 9 týp trong vắc xin vào tháng thứ 7 trên tất cả các nhóm được thử nghiệm.

Bảng 3: So sánh các đáp ứng miễn dịch (dựa trên cLIA) giữa GARDASIL 9 và vắc xin qHPV đối với các týp HPV 6, 11, 16 và 18 ở quần thể PPI* gồm các bé gái từ 9-15 tuổi, phụ nữ và nam giới từ 16-26 tuổi

QUẦN THỂ	GARDASIL 9		Vắc xin qHPV		GARDASIL 9/ vắc xin qHPV	
	N (n)	GMT (Khoảng tin cậy 95%) mMU ^s /ml	N (n)	GMT (Khoảng tin cậy 95%) mMU ^s /ml	Tỷ số GMT	(Khoảng tin cậy 95%) [#]
Kháng thể kháng HPV 6						
Bé gái từ 9-15 tuổi	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Nam giới từ 16- 26 tuổi	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Kháng thể kháng HPV 11						
Bé gái từ 9-15 tuổi	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Nam giới từ 16- 26 tuổi	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
Kháng thể kháng HPV 16						

Bé gái từ 9-15 tuổi	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Nam giới từ 16-26 tuổi	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Kháng thể kháng HPV 18						
Bé gái từ 9-15 tuổi	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Nam giới từ 16-26 tuổi	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

* Quần thể PPI bao gồm những người nhận được tất cả 3 lần tiêm chủng trong phạm vi các ngày đã xác định trước, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu, đáp ứng được các tiêu chuẩn đã xác định trước trong khoảng thời gian khám giữa tháng thứ 6 và tháng thứ 7, huyết thanh âm tính với các týp HPV liên quan (Týp 6, 11, 16 và 18) trước khi tiêm liều thứ 1, và ở những phụ nữ từ 16-26 tuổi, có PCR âm tính với các týp HPV liên quan trước khi tiêm liều thứ 1 đến một tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (tháng thứ 7).

§mMU= đơn vị milli-Merck.

¶ giá trị p <0,001.

Chứng minh sự không thua kém đòi hỏi giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% của tỷ số GMT lớn hơn 0,67.

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval).

GMT = Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (Geometric Mean Titers).

cLIA= Xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh Luminex (Competitive Luminex Immunoassay).

N = Số người được chọn ngẫu nhiên vào nhóm tiêm chủng tương ứng đã được nhận được ít nhất một mũi tiêm.

n = Số người góp phần vào phân tích.

Các nghiên cứu hỗ trợ hiệu lực của GARDASIL 9 chống lại các týp HPV 31, 33, 45, 52 và 58

Hiệu lực của GARDASIL 9 ở phụ nữ từ 16-26 tuổi đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng đối chứng với chất so sánh có hoạt tính, ngẫu nhiên, mù đôi (Đề cương 001), bao gồm tổng cộng 14.204 phụ nữ (GARDASIL 9 = 7.099; vắc xin qHPV = 7.105). Các đối tượng được theo dõi đến 67 tháng sau khi tiêm liều thứ 3 với thời gian trung vị là 43 tháng sau khi tiêm liều thứ 3.

GARDASIL 9 có hiệu quả trong việc phòng ngừa nhiễm virus dai dẳng và bệnh liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, và 58 (Bảng 4). GARDASIL 9 cũng làm giảm tỷ lệ các bất thường về xét nghiệm Pap liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52 và 58, các thủ thuật ở cổ tử cung và bộ phận sinh dục ngoài (ví dụ: sinh thiết), và các thủ thuật điều trị dứt điểm cổ tử cung (Bảng 4).

Bảng 4: Phân tích hiệu lực của GARDASIL 9 chống lại các týp HPV 31, 33, 45, 52 và 58 ở quần thể PPE[‡] gồm các phụ nữ từ 16-26 tuổi

Tiêu chí về bệnh	GARDASIL 9 N=7099		Vắc xin qHPV N=7105		% Hiệu quả** (Khoảng tin cậy 95%)
	n	Số trường hợp*	n	Số trường hợp*	
CIN 2/3, AIS, ung thư cổ tử cung, VIN 2/3, VaIN 2/3, ung thư âm hộ và ung thư âm đạo liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58 ^a	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 hoặc AIS liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58 ^a	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Nhiễm virus dai dẳng liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 6 tháng [§]	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Nhiễm virus dai dẳng liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 12 tháng [¶]	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Thay đổi tế bào biểu mô gai	5.883	37	5.882	506	92,9

không điển hình không rõ ý nghĩa (ASC-US) HPV nguy cơ cao dương tính (HR) hoặc bất thường về Pap xấu đi liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58[#]					(90,2; 95,1)
Thủ thuật điều trị dứt điểm cổ tử cung liên quan đến HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

‡ Quần thể PPE bao gồm những người nhận được tất cả 3 lần tiêm chủng trong vòng 1 năm đưa vào nghiên cứu, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu và chưa từng tiếp xúc với các týp HPV liên quan (Týp 31, 33, 45, 52 và 58) (PCR âm tính và huyết thanh âm tính) trước khi tiêm liều thứ 1 và những người vẫn còn PCR âm tính đối với các týp HPV liên quan đến 1 tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (tháng thứ 7).

N = Số người được chọn ngẫu nhiên vào nhóm tiêm chủng tương ứng đã được nhận được ít nhất một mũi tiêm.

n = Số người góp phần vào phân tích.

§ Nhiễm virus dai dẳng được phát hiện trong các mẫu từ 2 lần hoặc nhiều lần khám liên tiếp trong 6 tháng (cửa sổ khám $\pm$ 1 tháng).

¶ Nhiễm virus dai dẳng được phát hiện trong các mẫu từ 3 lần hoặc nhiều lần khám liên tiếp trong 6 tháng (cửa sổ khám $\pm$ 1 tháng).

Xét nghiệm Papanicolaou.

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval).

ASC-US = Thay đổi tế bào biểu mô gai không điển hình không rõ ý nghĩa (Atypical squamous cells of undetermined significance).

HR = Nguy cơ cao (High Risk).

* Số người có ít nhất 1 lần khám theo dõi sau tháng thứ 7.

** Các đối tượng được theo dõi đến 67 tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (thời gian trung vị 43 tháng sau khi tiêm liều thứ 3).

^α không có trường hợp nào ung thư cổ tử cung, VIN2/3, ung thư âm hộ và âm đạo được chẩn đoán trong nhóm PPE.

[†] Thủ thuật phẫu thuật cắt bỏ bằng vòng điện (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) hoặc khoét chóp.

Đánh giá hiệu lực bổ sung của GARDASIL 9 chống lại các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58

Vì không thể đánh giá được hiệu lực của GARDASIL 9 đối với giả dược nên các phân tích nghiên cứu sau đây đã được tiến hành.

Đánh giá hiệu lực của GARDASIL 9 chống lại các bệnh cổ tử cung ở cấp độ cao gây ra bởi các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 ở nhóm PPE

Hiệu lực của GARDASIL 9 chống lại tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN) 2 và nặng hơn liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 so với vắc xin qHPV là 94,4% (khoảng tin cậy 95% 78,8; 99,0) với 2/5.952 so với 36/5947 trường hợp. Hiệu quả của GARDASIL 9 đối với CIN 3 liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 so với vắc xin qHPV là 100% (khoảng tin cậy 95% 46,3; 100,0) với 0/5.952 so với 8/5.947 trường hợp.

Tác động của GARDASIL 9 đối với sinh thiết cổ tử cung và điều trị triệt để liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 ở nhóm PPE

Hiệu lực của GARDASIL 9 đối với sinh thiết cổ tử cung liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 so với vắc xin qHPV là 95,9% (khoảng tin cậy 95% 92,7; 97,9) với 11/6.016 so với 262/6.018 trường hợp. Hiệu lực của GARDASIL 9 đối với điều trị xác định cổ tử cung (bao gồm cả thủ thuật phẫu thuật cắt bỏ bằng vòng điện [LEEP] hoặc khoét chóp) liên quan đến các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 so với vắc xin qHPV là 90,7% (khoảng tin cậy 95% 76,3; 97,0) với 4/6016 so với 43/6018 trường hợp.

Các nghiên cứu hiệu quả dài hạn

Một nhóm nhỏ các đối tượng đang được theo dõi từ 10 đến 14 năm sau khi tiêm vắc xin GARDASIL 9 về tính an toàn, khả năng sinh miễn dịch và hiệu quả chống lại các bệnh lý lâm sàng liên quan đến các loại HPV trong vắc xin.

Trong các đề cương nghiên cứu lâm sàng mở rộng dài hạn 001 và 002, hiệu quả đã được quan sát thấy trong nhóm PPE. Nhóm PPE bao gồm các cá thể:

- người đã tiêm cả 3 mũi vắc xin trong vòng 1 năm kể từ khi được chọn, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu,
- những người có huyết thanh âm tính với (các) loại vắc xin liên quan HPV trước liều 1 và ở phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi, PCR âm tính với (các) loại vắc xin liên quan HPV trước liều 1 đến một tháng sau liều 3 (Tháng 7) .

Trong đề cương nghiên cứu đăng ký 001, không có trường hợp CIN cấp độ cao liên quan đến vắc-xin HPV nào được quan sát trong 9,5 năm sau liều 3 (theo dõi trung bình là 6,3 năm) ở phụ nữ (n = 1.448), những người từ 16 đến 26 tuổi tại thời điểm tiêm vắc xin GARDASIL 9.

Trong đề cương nghiên cứu mở rộng 002, không có trường hợp tân sinh trong biểu mô mức độ cao hoặc mụn cóc sinh dục nào được quan sát thấy trong 8,2 năm sau liều 3 (theo dõi trung bình là 7,6 năm) ở bé gái (n = 864) và trong 8,1 năm sau liều 3 (theo dõi trung bình 7,6 năm) ở bé trai (n = 261) từ 9 đến 15 tuổi tại thời điểm tiêm vắc xin GARDASIL 9.

Tính sinh miễn dịch

Hiệu giá kháng thể kháng HPV tối thiểu mang lại hiệu lực bảo vệ chưa được xác định.

Các xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu týp với các tiêu chuẩn đặc hiệu týp đã được sử dụng để đánh giá tính sinh miễn dịch đối với mỗi týp vắc xin HPV. Các xét nghiệm này đã đo các kháng thể kháng các epitope trung hòa đối với mỗi týp HPV. Các thang điểm cho các xét nghiệm này là duy nhất cho mỗi týp HPV; do đó việc so sánh giữa các týp và với các xét nghiệm khác là không thích hợp.

Đáp ứng miễn dịch với GARDASIL 9 ở tháng thứ 7

Tính sinh miễn dịch đã được đo bằng (1) tỷ lệ phần trăm những người có huyết thanh dương tính với các kháng thể kháng các týp HPV liên quan có trong vắc xin và (2) hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT).

GARDASIL 9 gây ra đáp ứng kháng thể kháng HPV 6, kháng thể kháng HPV 11, kháng thể kháng HPV 16, kháng thể kháng HPV 18, kháng thể kháng HPV 31, kháng thể kháng HPV 33, kháng thể kháng HPV 45, kháng thể kháng HPV 52 và kháng thể kháng HPV 58 mạnh đo được ở tháng thứ 7, trong Đề cương 001, 002, 004, 005, 007, và GDS01C/Đề cương 009 (Bảng 5). Trong các nghiên cứu lâm sàng, 99,2% đến 100% người đã được tiêm GARDASIL 9 trở nên có huyết thanh dương tính đối với các kháng thể kháng tất cả 9 týp trong vắc xin vào tháng thứ 7 ở tất cả các nhóm được thử nghiệm. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) cao hơn ở bé gái và bé trai so với phụ nữ từ 16-26 tuổi, và cao hơn ở bé trai so với bé gái và phụ nữ. Đối với phụ nữ từ 27 đến 45 tuổi (Đề cương nghiên cứu 004), GMTs quan sát được thấp hơn ở phụ nữ 16 tới 26 tuổi.

Bảng 5: Tóm tắt hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể kháng HPV bằng xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh Luminex (cLIA) vào tháng thứ 7 ở quần thể PPI*

Quần thể	N	n	GMT (Khoảng tin cậy 95%) mMU_s/ml
Kháng thể kháng HPV 6			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.321	893,7 (873,5; 914,3)
Kháng thể kháng HPV 11			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.327	669,3 (653,6; 685,4)
Kháng thể kháng HPV 16			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.076	8444,9 (8054,2; 8854,5)

Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Kháng thể kháng HPV 18			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.884	809,9 (789,2; 831,1)
Kháng thể kháng HPV 31			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.806	664,8 (647,4; 682,6)
Kháng thể kháng HPV 33			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.418	960,6 (927,5; 994,9)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	5.056	419,2 (409,6; 429,1)
Kháng thể kháng HPV 45			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.430	728,7 (697,6; 761,2)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.079	841,7 (790,0; 896,7)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	5.160	254,1 (247,0; 261,5)
Kháng thể kháng HPV 52			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.426	978,2 (942,8; 1015,0)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.792	382,4 (373,0; 392,0)
Kháng thể kháng HPV 58			
Bé gái từ 9-15 tuổi	2.805	2.397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Bé trai từ 9-15 tuổi	1.239	1.072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Phụ nữ từ 16-26 tuổi	7.260	4.818	489,2 (477,5; 501,2)

* Quần thể PPI bao gồm những người nhận được tất cả 3 lần tiêm chủng trong phạm vi các ngày đã xác định trước, không có sai lệch lớn so với đề cương nghiên cứu, đáp ứng được các tiêu chuẩn đã xác định trước trong khoảng thời gian khám giữa tháng thứ 6 và tháng thứ 7, huyết thanh âm tính với các týp HPV liên quan (Týp 6, 11, 16 và 18) trước khi tiêm liều thứ 1, và ở

những phụ nữ từ 16-26 tuổi, có PCR âm tính với các týp HPV liên quan trước khi tiêm liều thứ 1 đến một tháng sau khi tiêm liều thứ 3 (tháng thứ 7).

§mMU= đơn vị milli-Merck.

cLIA= Xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh Luminex (Competitive Luminex Immunoassay).

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval).

GMT = Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (Geometric Mean Titers).

N = Số người được chọn ngẫu nhiên vào nhóm tiêm chủng tương ứng đã được nhận được ít nhất một mũi tiêm.

n = Số người góp phần vào phân tích.

Đáp ứng kháng thể kháng HPV tại tháng thứ 7 ở các bé gái/bé trai từ 9-15 tuổi có thể so sánh với đáp ứng kháng thể kháng HPV ở phụ nữ từ 16-26 tuổi trong cơ sở dữ liệu kết hợp của các nghiên cứu về tính sinh miễn dịch đối với GARDASIL 9.

Trên cơ sở tính sinh miễn dịch bắc cầu này, hiệu quả của GARDASIL 9 ở bé gái và bé trai từ 9-15 tuổi được suy ra.

Trong Đề cương 003, hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) của kháng thể kháng HPV tại tháng thứ 7 ở các bé trai tuổi và nam giới (nam giới có quan hệ tình dục khác giới [HM]) từ 16-26 tuổi có thể so sánh với hiệu giá trung bình hình học của kháng thể kháng HPV ở bé gái và phụ nữ từ 16-26 tuổi đối với HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58. Tính sinh miễn dịch cao ở nam giới có quan hệ tình dục với nam giới (MSM) từ 16-26 tuổi đã được quan sát thấy, mặc dù thấp hơn so với ở nam giới có quan hệ tình dục khác giới (HM), tương tự như vắc xin qHPV. Trong Đề cương 020/GDS07C, hiệu giá trung bình nhân của kháng thể kháng HPV tại tháng thứ 7 ở các bé trai và nam giới (HM) từ 16-26 tuổi có thể so sánh với hiệu giá trung bình nhân của kháng thể kháng HPV ở các bé trai và nam giới (HM) từ 16-26 tuổi được tiêm vắc xin qHPV đối với HPV 6, 11, 16 và 18. Những kết quả này hỗ trợ hiệu quả của GARDASIL 9 ở nhóm đối tượng nam giới.

Trong đề cương nghiên cứu 004, GMT kháng thể chống HPV ở tháng 7 ở phụ nữ từ 27 đến 45 tuổi không thua kém GMT kháng thể chống HPV ở bé gái và phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi đối với HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 với tỷ lệ GMT từ 0,66 đến 0,73. Trong một phân tích bổ sung sau cho HPV 6 và 11, tỷ lệ GMT lần lượt là 0,81 và 0,76. Những kết quả này hỗ trợ hiệu quả của GARDASIL 9 ở phụ nữ từ 27 đến 45 tuổi.

Sự bền vững của đáp ứng miễn dịch với GARDASIL 9

Sự bền vững của đáp ứng kháng thể sau một lịch tiêm chủng đầy đủ bằng GARDASIL 9 đang được nghiên cứu trong một phân nhóm những người sẽ được theo dõi trong ít nhất 10 năm sau khi tiêm chủng về độ an toàn, tính sinh miễn dịch và hiệu quả.

Ở các bé trai và bé gái từ 9-15 tuổi (Đề cương 002), sự bền vững của đáp ứng kháng thể đã được chứng minh trong ít nhất 7 năm; tùy thuộc vào týp HPV, 91-99% các đối tượng có huyết thanh dương tính.

Ở các phụ nữ từ 16-26 tuổi (Đề cương 001), sự bền vững của đáp ứng kháng thể đã được chứng minh trong ít nhất 5 năm; tùy thuộc vào týp HPV, 78-100% các đối tượng có huyết thanh dương tính. Hiệu quả đã được duy trì ở tất cả các đối tượng bất kể tình trạng huyết thanh dương tính đối với bất kỳ týp vắc xin HPV nào cho đến kết thúc nghiên cứu (đến 67 tháng sau khi tiêm liều thứ 3, thời gian theo dõi trung vị là 43 tháng sau khi tiêm liều thứ 3).

Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) đối với HPV 6, 11, 16 và 18 có thể so sánh về số lượng ở những đối tượng đã được tiêm vắc xin qHPV hoặc GARDASIL 9 trong ít nhất 3,5 năm.

Bảng chứng của đáp ứng qua trí nhớ miễn dịch (Bô nhớ miễn dịch)

Bảng chứng của đáp ứng qua trí nhớ miễn dịch đã được thấy ở những phụ nữ được tiêm chủng, những người có huyết thanh dương tính với các loại HPV liên quan trước khi tiêm chủng. Ngoài ra, phụ nữ (n = 150) đã nhận được 3 liều GARDASIL 9 trong đề cương nghiên cứu 001 và liều thử thách 5 năm sau đó, cho thấy đáp ứng qua trí nhớ miễn dịch nhanh và mạnh vượt quá GMTs kháng HPV được quan sát 1 tháng sau liều 3.

Sử dụng GARDASIL 9 cho những người trước đây được tiêm chủng bằng vắc xin qHPV

Đề cương 006 đánh giá tính sinh miễn dịch của GARDASIL 9 ở 921 bé gái và phụ nữ (từ 12-26 tuổi) đã từng được tiêm chủng bằng vắc xin qHPV trước đây. Đối với các đối tượng được tiêm GARDASIL 9 sau khi được tiêm 3 liều vắc xin qHPV, đã có khoảng thời gian ít nhất là 12 tháng giữa lúc hoàn thành tiêm chủng bằng vắc xin qHPV và lúc bắt đầu tiêm vắc xin GARDASIL 9 với phác đồ 3 liều (khoảng thời gian dao động từ khoảng 12-36 tháng).

Huyết thanh dương tính đối với các týp HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58 trong mỗi nhóm phân tích theo đề cương trong khoảng từ 98,3-100% vào tháng thứ 7 ở những người được tiêm GARDASIL 9. Hiệu giá trung bình nhân (GMT) đối với các týp HPV 6, 11, 16, 18 cao hơn so với ở nhóm đối tượng chưa từng được tiêm vắc xin qHPV trong các nghiên cứu khác, trong khi hiệu giá trung bình nhân đối với các týp HPV 31, 33, 45, 52 và 58 thì thấp hơn. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của quan sát này.

Đáp ứng miễn dịch với GARDASIL 9 sử dụng lịch tiêm 2 liều ở những người từ 9-14 tuổi

Đề cương số 010 đã đo đáp ứng kháng thể kháng HPV đối với 9 týp HPV sau khi tiêm chủng GARDASIL 9 trong các đoàn hệ sau đây: các bé gái và bé trai từ 9-14 tuổi được tiêm 2 liều trong khoảng thời gian 6 tháng hoặc 12 tháng (+/- 1 tháng); các bé gái từ 9-14 tuổi được tiêm 3 liều (lúc 0, 2, 6 tháng) và phụ nữ từ 16-26 tuổi được tiêm 3 liều (lúc 0, 2, 6 tháng).

Một tháng sau liều cuối cùng của phác đồ được chỉ định, từ 97,9% đến 100% đối tượng ở tất cả các nhóm đã có huyết thanh dương tính đối với kháng thể kháng 9 týp HPV trong vắc xin. Hiệu giá trung bình nhân cao hơn ở các bé gái và bé trai được tiêm 2 liều GARDASIL 9 (lúc 0, 6 tháng hoặc 0, 12 tháng) so với bé gái và phụ nữ từ 16-26 tuổi được tiêm 3 liều GARDASIL 9 (lúc 0, 2, 6 tháng) đối với mỗi týp trong số 9 týp vắc xin HPV. Trên cơ sở tính sinh miễn dịch bắc cầu này, hiệu quả của một phác đồ 2 liều của GARDASIL 9 ở bé gái và bé trai từ 9-14 tuổi được suy ra.

Trong một nghiên cứu tương tự, ở bé gái và bé trai từ 9-14 tuổi, hiệu giá trung bình hình học 1 tháng sau liều vắc xin cuối cùng thấp hơn về số lượng đối với một số týp vắc xin sau một lịch tiêm

2 liều so với sau một lịch tiêm 3 liều (là các týp HPV 18, 31, 45 và 52 sau 0, 6 tháng và týp HPV 45 sau 0, 12 tháng). Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này.

Ở bé gái và bé trai được tiêm 2 liều trong khoảng thời gian 6 hoặc 12 tháng (+/- 1 tháng), sự tồn tại của đáp ứng kháng thể đã được chứng minh qua tháng thứ 36; tùy thuộc vào loại HPV, 81% đến 99% bé gái và bé trai được tiêm 2 liều cách nhau 6 tháng và 88% đến 100% bé gái và bé trai tiêm 2 liều thuốc trong khoảng thời gian 12 tháng có huyết thanh dương tính. Vào tháng thứ 36, GMT ở bé gái và bé trai từ 9 đến 14 tuổi được tiêm 2 liều cách nhau 6 tháng (+/- 1 tháng) không thua kém so với GMT ở phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi được tiêm 3 liều GARDASIL 9.

Thời gian bảo vệ của lịch tiêm 2 liều GARDASIL 9 chưa được xác định.

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu chuyên biệt về GARDASIL 9 ở phụ nữ mang thai chưa được tiến hành. Vắc xin qHPV được sử dụng như là một chất đối chứng có hoạt tính trong chương trình phát triển lâm sàng đối với GARDASIL 9.

Trong quá trình phát triển lâm sàng của GARDASIL 9; 2.586 phụ nữ (1.347 ở nhóm dùng GARDASIL 9 và 1.239 ở nhóm dùng vắc xin qHPV) đã báo cáo có ít nhất một lần mang thai. Các loại dị dạng hoặc tỷ lệ mang thai có kết quả bất lợi ở những người được tiêm vắc xin GARDASIL 9 hoặc qHPV là tương đương và phù hợp với quần thể chung.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Không áp dụng.

DỮ LIỆU TỪ CÁC THỬ NGHIỆM PHI LÂM SÀNG

Một nghiên cứu độc tính liều lặp lại ở chuột, bao gồm cả đánh giá độc tính liều đơn và sự dung nạp tại chỗ đã không phát hiện nguy cơ đặc biệt nào đối với người.

GARDASIL 9 dùng cho chuột cái đã không có ảnh hưởng đến khả năng giao phối, khả năng sinh sản hoặc sự phát triển của phôi/thai.

GARDASIL 9 dùng cho chuột cái đã không có ảnh hưởng đến sự phát triển, hành vi, hiệu suất sinh sản hay khả năng sinh sản của chuột con. Các kháng thể kháng tất cả 9 týp HPV đã được truyền sang con trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 bơm tiêm đóng sẵn 0,5 mL vắc xin và 2 kim tiêm hoặc Hộp 10 bơm tiêm đóng sẵn 0,5 mL vắc xin, mỗi bơm tiêm kèm theo 2 kim tiêm. Bơm tiêm đóng sẵn (thủy tinh) chứa 0,5 mL hỗn dịch cùng với một nút chặn piston (chất đàn hồi siliconized FluroTec-laminated bromobutyl) và một nắp có đầu tip (hỗn hợp isoprene-bromobutyl tổng hợp) với 2 kim tiêm trong quy cách đóng gói hộp 1 bơm tiêm hoặc hộp 10 bơm tiêm.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI HỦY BỎ VÀ XỬ LÝ KHÁC

- GARDASIL 9 có thể hiện diện dưới dạng chất lỏng trong suốt với chất kết tủa màu trắng trước khi lắc.

- Lắc kỹ ống tiêm chứa sẵn vắc xin để tạo thành hỗn dịch trước khi dùng. Sau khi lắc kỹ, đó là một chất lỏng màu trắng, đục.
- Kiểm tra hỗn dịch bằng mắt thường về các tiểu phân và sự biến màu trước khi dùng. Vứt bỏ vắc xin nếu có các tiểu phân và/hoặc nếu nó bị đổi màu.
- Hai kim tiêm có chiều dài khác nhau được cung cấp trong hộp, chọn kim tiêm thích hợp để bảo đảm tiêm bắp (IM), tùy thuộc vào kích cỡ và cân nặng của bệnh nhân.
- Gắn kim tiêm bằng cách xoay theo chiều kim đồng hồ cho đến khi kim tiêm gắn chặt vừa vặn vào ống tiêm. Tiêm toàn bộ liều theo quy trình chuẩn.
- Tiêm ngay lập tức bằng đường tiêm bắp (IM), tốt nhất là ở vùng cơ delta của cánh tay phần trên hoặc ở vùng trước bên của phía trên đùi.
- Nên sử dụng vắc xin như được cung cấp. Cần sử dụng liều vắc xin đầy đủ được khuyến cáo.

Bất kỳ phần vắc xin nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được hủy bỏ theo quy định của từng nước.

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.

Nên sử dụng GARDASIL 9 càng sớm càng tốt sau khi được lấy ra khỏi tủ lạnh.

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.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

SẢN XUẤT VÀ ĐÓNG GÓI CẤP 1 BỞI: Merck Sharp & Dohme LLC, 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA (Mỹ)

ĐÓNG GÓI CẤP 2 VÀ XUẤT XƯỞNG BỞI: Merck Sharp & Dohme B.V, Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands (Hà Lan)

Dựa trên EU SmPC, USPI, CCDS.

HỒNG