**BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ**

**ĐỐI VỚI VẮC XIN Adacel**

Tên generic: Vắc xin hấp phụ, giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu - ho gà vô bào giảm hàm lượng

**Số đăng ký lưu hành tại Việt Nam: QLVX-1077-17cấp ngày 18/12/2017**

**(Đợt 34)**

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.

MỤC LỤC

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Thông tin chung về quy trình tiếp nhận và xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin
 | 3 |
|  1.1 Thông tin về nộp hồ sơ đăng ký vắc xin  | 3 |
|  1.2 Quy trình thẩm định hồ sơ đăng ký vắc xin |  |
| 1. Thông tin sản phẩm
 |  |
|  2.1 Thông tin chung |  |
|  2.2 Thông tin liên quan chất lượng vắc xin |  |
| * 1. Thông tin liên quan dữ liệu an toàn, hiệu quả của vắc xin
 |  |
| * 1. Kết luận
 |  |
|  |  |

**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 Adacel được nộp tại Cục Quản lý Dược ngày 09/04/2016, mã hồ sơ NN27308 do công ty Sanofi Pasteur S.A.địa chỉ: 2 avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, France đăng ký và công ty Sanofi Pasteur Limited địa chỉ: 1755 Steeles Avenue West Toronto, Ontario, Canada, M2R 3T4- Canada sản xuất.

- Tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký Adacellà vắc xin hấp phụ, giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu - ho gà vô bào giảm hàm lượngđược chỉ định cho người từ 4 đến 64 tuổi.

- Căn cứ pháp lý để chuẩn bị hồ sơ: Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế qui định việc đăng ký thuốc;

- Công ty 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. Lý do không nộp hồ sơ lâm sàng vì là hồ sơ đăng ký lại.

- Tình trạng cấp phép của vắc xin Adacel tại thời điểm nộp hồ sơ:vắc xin đã được cấp phép lưu hành tại 68 quốc gia.

- Vắc xin có thuộc đối tượng ưu tiên thẩm định theo qui định tại Điều 31 – Thông tư 44/2014/TT-BYT qui định việc đăng ký thuốc nêu trên hay không?. Không áp dụng.

**1.2 Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin Adacel (mã hồ sơ NN27308):**

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký Adacel tại Bộ phận một cửa - Cục Quản lý Dược: 09/04/2016.

- Phòng Đăng ký thuốc tiếp nhận hồ sơ từ Văn phòng Cục: 12/04/2016

- Ngày bắt đầu đưa ra thẩm định hồ sơ: Tuần II-6/2016

- Các chuyên gia tham gia vào quá trình thẩm định hồ sơ vắc xin Adacel lần 1:

+ Phần hồ sơ hành chính: Phạm Thu Hằng, Nguyễn Chiến Binh (ngày kết thúc thẩm định lần 1: 11/10/2016).

+ Phần hồ sơ chất lượng: Lê Thị Hòa, Lê Thị Hoàng Yến (ngày kết thúc thẩm định lần 1: 09/07/2016).

+ Phần hồ sơ dược lý, lâm sàng: Nguyễn Trọng Thông, Trần Thanh Tùng và Nguyễn Phương Thanh (ngày kết thúc thẩm định lần 1: 05/07/2016).

- Cục Quản lý Dược có công văn thông báo kết quả thẩm định lần đầu: số công văn 26061/QLD-ĐK ngày 30/12/2016 yêu cầu công ty đăng ký bổ sung các nội dung liên quan đến phần hồ sơ hành chính, chất lượng, dược lý (tờ hướng dẫn sử dụng).

- Ngày công ty nộp hồ sơ bổ sung lần 1 theo yêu cầu tại công văn số 26061/QLD-ĐK ngày 30/12/2016 của Cục Quản lý Dược: công văn bổ sung ngày 12/05/2017.

- Các chuyên gia tham gia vào quá trình thẩm định hồ sơ vắc xin Adacel lần 2:

+ Phần hồ sơ hành chính: Phạm Thu Hằng (ngày kết thúc thẩm định lần 2: 18/8/2017).

+ Phần hồ sơ chất lượng: Lê Thị Hòa, Lê Thị Hoàng Yến (ngày kết thúc thẩm định lần 2: 20/7/2017).

- Cục Quản lý Dược có công văn thông báo kết quả thẩm định lần hai: số công văn 12745/QLD-ĐK ngày 22/08/2017 yêu cầu công ty đăng ký bổ sung các nội dung liên quan đến phần hồ sơ hành chính.

- Hồ sơ vắc xin Adacel được trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành vắc xin, sinh phẩm Đợt 34 (họp ngày 04/10/2017) và đã được Hội đồng nhất trí cấp số đăng ký lưu hành cho vắc xin Adacel

- Vắc xin được cấp số đăng ký lưu hành: QLVX-1077-17 hiệu lực 05 năm theo quyết định số 571/QĐ-QLD ngày 18/12/2017 của Cục Quản lý Dược.

**2. THÔNG TIN SẢN PHẨM:**

**2.1 Thông tin chung:**

2.1.1 Tổng quan bệnh **Uốn ván, Bạch hầu và Ho gà** (theomục đích phòng bệnh của vắc xin) tại Việt Nam:

**Uốn ván:** chứng bệnh làm co giật căng cứng các [bắp thịt](https://vi.wikipedia.org/wiki/C%C6%A1_v%C3%A2n) trong cơ thể thường làm [chết](https://vi.wikipedia.org/wiki/Ch%E1%BA%BFt) người. Nguyên nhân là do chất độc [neurotoxin](https://vi.wikipedia.org/wiki/Neurotoxin) khi bị nhiễm [*Clostridium tetani*](https://vi.wikipedia.org/wiki/Clostridium_tetani) qua vết thương trên da. Triệu chứng là tê cứng lưỡi và hàm, sau đó giật cứng cả người (lưng cong cứng, ưỡn ngược ra sau như cái đòn gánh) và khi hệ cơ của lồng ngực bị cứng sẽ khó thở, và gây tử vong.

Bệnh có thể ngừa bằng tiêm chủng vắc xin.

Sự bảo vệ cơ thể phòng bệnh do *C. tetani* là nhờ sự pháttriển các kháng thể trung hòa độc tố uốn ván. Nồng độ kháng độc tố uốn ván trong huyếtthanh đo bằng thử nghiệm trung hòa ít nhất là 0,01 IU/mL được xem là có mức bảo vệ tốithiểu. Nồng độ kháng độc tố uốn ván ít nhất là 0,1 IU/mL đo bằng xét nghiệm ELISAtrong các thử nghiệm lâm sàng, được xem là có tác dụng bảo vệ phòng bệnhuốn ván. Nồng độ 1,0 IU/mL tạo nên sự bảo vệ lâu dài.

**Bạch hầu:** ([tiếng Anh](https://vi.wikipedia.org/wiki/Ti%E1%BA%BFng_Anh): *diphtheria*) là một bệnh truyền nhiễm cấp tính gây nên do ngoại độc tố của vi khuẩn bạch hầu, tên khoa học là [*Corynebacterium diphtheriae*](https://vi.wikipedia.org/wiki/Corynebacterium_diphtheriae). Các chủng *C. diphtheriae* sản xuất độc tố bạch hầu có thể gây bệnh nặng hoặc tử vong với đặc điểm là viêm màng nhầy đường hô hấp trên và tổn thương cơ tim và hệ thần kinh do độc tố. Sự bảo vệ chống lại bệnh do *C. diphtheriae* là nhờ sự phát triển các kháng thể trung hòa độc tố bạch hầu. Nồng độ kháng độc tố bạch hầu trong huyết thanh 0,01 IU/mL là nồng độ thấpnhất để đạt mức độ bảo vệ. Nồng độ kháng độc tố ít nhất là 0,1 IU/mL thường đượcxem là có tác dụng bảo vệ. Nồng độ 1,0 IU/mL tạo nên một sự bảo vệ lâu dài.

**Ho gà:** ([tiếng Anh](https://vi.wikipedia.org/wiki/Ti%E1%BA%BFng_Anh): Whooping cough) là ho từng chuỗi kế tiếp nhau, càng lúc càng nhanh rồi yếu dần, sau đó có giai đoạn hít vào thật sâu nghe như tiếng gà gáy, sau cơn ho thì mặt đỏ môi tím, hai mí mắt sưng, tĩnh mạch cổ nổi.

Ho gà là một trong các [bệnh](https://vi.wikipedia.org/wiki/B%E1%BB%87nh) rất hay lây làm [chết](https://vi.wikipedia.org/wiki/Ch%E1%BA%BFt) nhiều người nhất trong các loại bệnh có thể phòng ngừa được bằng [vắc-xin](https://vi.wikipedia.org/wiki/V%E1%BA%AFc-xin). Mỗi năm có khoảng 30 - 50 triệu bệnh nhân ho gà và 300 ngàn tử vong (theo thống kê của [WHO](https://vi.wikipedia.org/wiki/T%E1%BB%95_ch%E1%BB%A9c_Y_t%E1%BA%BF_Th%E1%BA%BF_gi%E1%BB%9Bi)). Đa số tử vong ở trẻ dưới 1 tuổi. Hơn 90% căn bệnh xảy ra tại các nước kém phát triển.

Ho gà là bệnh hô hấp do *B. pertussis* gây ra. Cầu-trực khuẩn Gram âm này sản xuất ranhiều cấu phần có hoạt tính sinh học khác nhau, mặc dù vai trò của chúng trong cơ chế bệnhsinh hoặc miễn dịch với ho gà chưa được xác định rõ ràng.

Lịch sử từ thời [thế kỷ 12](https://vi.wikipedia.org/wiki/Th%E1%BA%BF_k%E1%BB%B7_12) đã có mô tả chứng bệnh ho gà, đến năm [1578](https://vi.wikipedia.org/wiki/1578) thì [Guillaume de Baillou](https://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Guillaume_de_Baillou&action=edit&redlink=1) liệt kê về căn bệnh rõ ràng hơn. B. *pertussis* được [Jules Bordet](https://vi.wikipedia.org/wiki/Jules_Bordet) và [Octave Gengou](https://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Octave_Gengou&action=edit&redlink=1) tìm ra năm [1906](https://vi.wikipedia.org/wiki/1906), sau đó họ bào chế được [vắcxin](https://vi.wikipedia.org/wiki/V%E1%BA%AFc-xin) ngừa hệnh ho gà. Toàn bộ [genome](https://vi.wikipedia.org/wiki/B%E1%BB%99_gen) của B. *pertussis* (gồm 4.086.186 cặp base) được xác định năm [2002](https://vi.wikipedia.org/wiki/2002).

2.1.2 Thông tin chung về vắc xin **Adacel**:

ADACEL®[vắc-xin hấp phụ giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu - ho gà vô bàogiảm hàm lượng] là một hỗn dịch vô khuẩn, đồng chất, màu trắng đục gồm các giải độc tố uốn ván và giải độc tố bạch hầu được hấp phụ riêng biệt trên phosphat nhôm, phối hợp với vắc-xin ho gà vô bào và được pha với nước pha tiêm. Vắc-xin ho gà vô bào gồm có 5 kháng nguyên ho gà tinh chế (PT, FHA, PRN và FIM).

2.2 Thông tin chất lượng:

2.2.1 Thành phần:

Mỗi liều (0,5 ml) chứa:

**Hoạt chất**

Giải độc tố uốn ván 5 Lf

Giải độc tố bạch hầu 2 Lf

Ho gà vô bào

Giải độc tố ho gà (PT) 2,5 mcg

Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA) 5 mcg

Pertactin (PRN) 3 mcg

Ngưng kết tố 2 + 3 (FIM) 5 mcg

**Các tá dược**

Aluminum phosphate (tá chất) 1,5 mg

2-phenoxyethanol 0,6% v/v

*Chất tồn lưu của quá trình sản xuất*

Formaldehyde và glutaraldehyde hiện diện trong sản phẩm với một lượng rất ít (vết).

2.2.2 Nhà sản xuất: nêu tất cả các nhà sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất vắc xin (tên, địa chỉ, vai trò)

|  |  |
| --- | --- |
| **Tên, địa chỉ** | **Vai trò** |
| **Sanofi Pasteur Limited** Địa chỉ: 1755 Steeles Avenue West Toronto, Ontario Canada, M2R 3T4 | * Sản xuất hoạt chất, thành phẩm
* Đóng gói
* Kiểm tra chất lượng và xuất xưởng
 |

- Các thông tin chính liên quan nhà máy, qui trình sản xuất của vaccine: nhà máy **Sanofi Pasteur Limited, đ**ịa chỉ: 1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario, Canada, M2R 3T4 đạt tiêu chuẩn GMP -WHO

2.2.3 Phản hồi của Cục Quản lý Dược về kết quả thẩm định phần hồ sơ chất lượng:

2.2.3.1.Dược chất:

- Chất chuẩn đối chiếu: đề nghị bổ sung phiếu kiểm nghiệm của chất chuẩn đối chiếu.

- Bao bì, đóng gói: bổ sung phiếu kiểm nghiệm cho nắp, nút lọ.

2.2.3.2.Thành phẩm:

- Tiểu chuẩn của nguyên liệu tham chiếu: bỏ sung phiếu kiểm nghiệm của nguyên liệu tham chiếu.

- Kiểm soát thành phẩm: đề nghị công ty giải trình lý do không làm thử nghiệm an toàn chung, an toàn đặc hiệu bạch hầu, uốn ván trên bán thành phẩm cuối cùng và thành phẩm.

- Hệ thống bao bì, đóng gói: bổ sung phiếu kiểm nghiệm cho nắp, nút lọ.

- Danh mục trang thiết bị sản xuất, kiểm định: bổ sung đầy đủ danh mục trang thiết bị sản xuất, kiểm định.

 2.2.4. Giải trình của công ty: công ty đã bổ sung đầy đủ các phần hồ sơ chất lượng theo yêu cầu.

2.3. Thông tin của Cục Quản lý Dược về kết quả thẩm định đối với phần hồ sơ an toàn, hiệu quả:

2.3.1.Cục Quản lý Dược yêu cầu sửa tờ hướng dẫn sử dụng:

* Đề nghị xem lại cụm từ “giải độc tố bạch hầu giảm liều”.
* Mục chỉ định: đề nghị giải trình hoặc cung cấp tài liệu chứng minh cho nhóm tuổi từ 4-10 tuổi (theo FDA, TGA quy định giới hạn chỉ định từ 10 tuổi trở lên).

 2.3.2 Giải trình của công ty: công ty đã bổ sung đầy đủ các phần hồ sơ an toàn, hiệu quả theo yêu cầu.

Vắc xin đăng ký lại, không yêu cầu nộp hồ sơ phần lâm sàng.

**Kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành vắc xin, sinh phẩm:** đồng ý cấp số đăng ký lưu hành 5 năm đối với vắc xin Adacel.