



sanofi

■
Chuyển dịch từ thử
nghiệm in vivo sang in
vitro đối với vắc-xin
dùng cho người

12/ 2025

■
TS. Olivier Faure,
Trưởng nhóm đảm bảo chất lượng Vaccine toàn cầu,
Lyon, France



**Chiến lược và xu
hướng
kiểm nghiệm xuất
xưởng vắc – xin
trên thế giới**



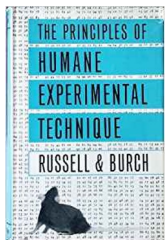
Internal

Chiến lược của Sanofi cho vắc xin: Kiểm nghiệm chất lượng sản phẩm dựa trên cơ sở khoa học sử dụng các phương pháp phân tích không sử dụng động vật

- Hiệu quả của quá trình phân tích

TÍNH KHOA HỌC (công nghệ tiên tiến, giá trị khoa học)
SỰ TIN CẬY (ít dao động, ít kết quả ngoài chuẩn « giả »)
RÚT NGẮN THỜI GIAN (Nhanh chóng đưa sản phẩm ra thị trường và đảm bảo cung ứng)

- Tuân thủ quy định (Chỉ thị 2010/63/EU-Dược điển Châu Âu, WHO)



Reduce: Giảm thiểu

- Giảm thiểu số lượng động vật trong mỗi thí nghiệm

Refine: Cải tiến

- Giảm thiểu đau đớn cho động vật thử nghiệm

- Thay thế các thử nghiệm công hiệu bằng phương pháp huyết thanh học
- Dùng phương pháp pha loãng một lần thay vì thiết kế pha loãng nhiều lần
- Sử dụng điểm kết thúc nhân đạo cho các thử nghiệm gây chết/xâm lấn

Replace: Thay thế

- Tránh hoặc thay thế việc dùng động vật trong thử nghiệm

Thay thế thử nghiệm định lượng *in vivo*: Phát triển và ứng dụng *in vitro* thay thế sử dụng các tác nhân không phải động vật

Removal: Loại bỏ

- Loại bỏ/không thực hiện các thử nghiệm không có căn cứ: không cần thiết, không còn được yêu cầu bởi các quy định quan trọng 3



Guidelines on the replacement or removal of animal tests for the quality control of biological products



* Tổng cục Quản lý Chất lượng Thuốc Châu Âu



Xu hướng toàn cầu: ngừng/thay thế các thử nghiệm *in vivo* cho kiểm định xuất xưởng vắc-xin thường quy

Thử nghiệm an toàn

Không yêu cầu thử nghiệm An toàn chung sau khi các tổ chức quốc tế khuyến cáo loại bỏ các thử nghiệm độc tính chung/độc tính bất thường trên toàn thế giới (WHO, CFR, Ph. Eur., các Dược điển quốc gia khác)

Kiểm tra chất gây sốt

Phương pháp tiếp cận dựa trên rủi ro
Các sản phẩm chỉ được thử nghiệm rủi ro nội độc tố bằng BET
Thay thế thuốc thử là dịch chiết tế bào máu sam biển (horseshoe crab) bằng thuốc thử tái tổ hợp

Thử nghiệm công hiệu

Chỉ duy trì thử nghiệm công hiệu *in vivo* cho các vắc-xin kết hợp DTaP
Các xét nghiệm miễn dịch được phát triển thông qua sáng kiến IMI-Vac2Vac
Các thử nghiệm để kiểm tra tính sinh kháng thể thay thế cho động vật

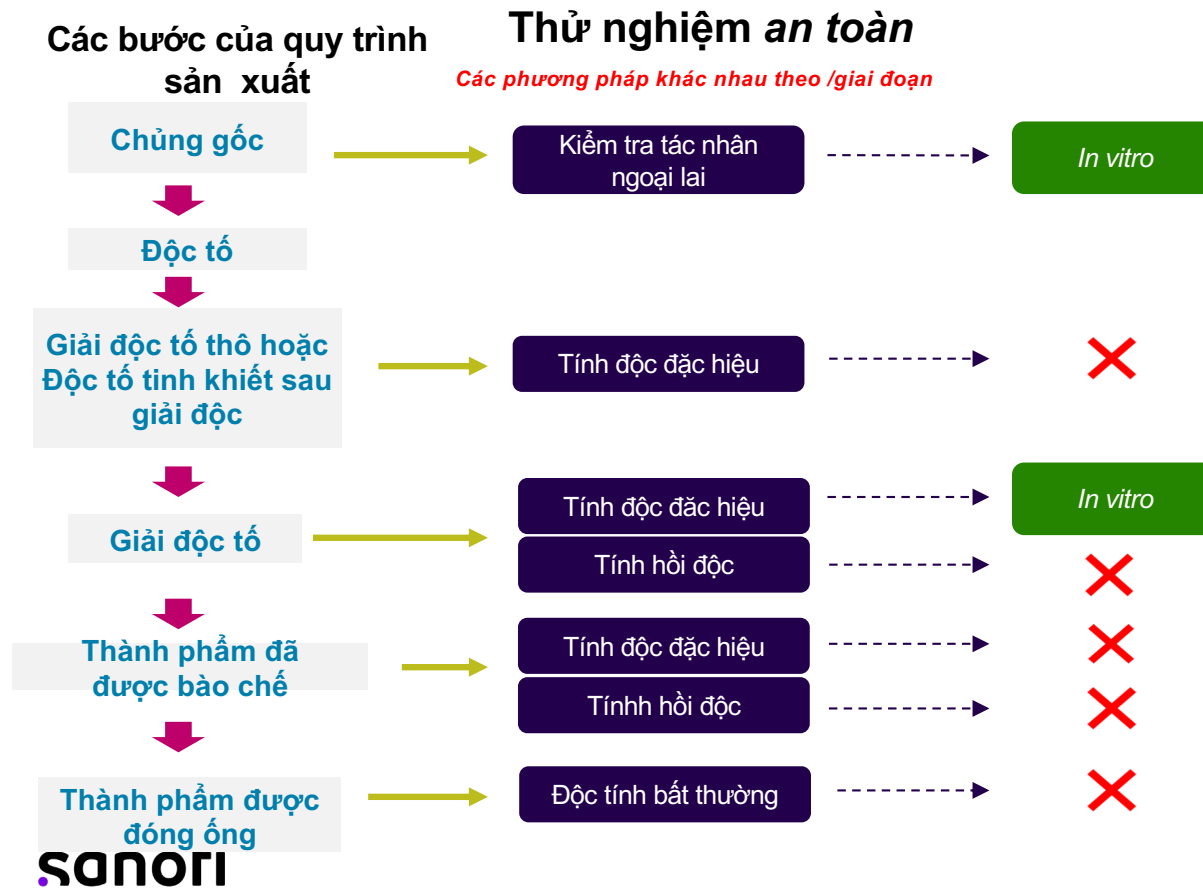


sanofi

Thử nghiệm an toàn

Chiến lược kiểm tra an toàn

(Ví dụ về vắc-xin DTaP)



- Quá trình đang diễn ra tùy thuộc vào loại kháng nguyên, thị trường và tính khả dụng của xét nghiệm thay thế

- Chiến lược hoàn toàn phù hợp được diễn EU

- Thử nghiệm trên các giai đoạn liên quan bằng phương pháp *in vitro* hiện có và được NRA chấp

D: Diphtheria
 T: Tetanus
 aP: acellular Pertussis
 NRA: Cơ quan quản lý quốc gia

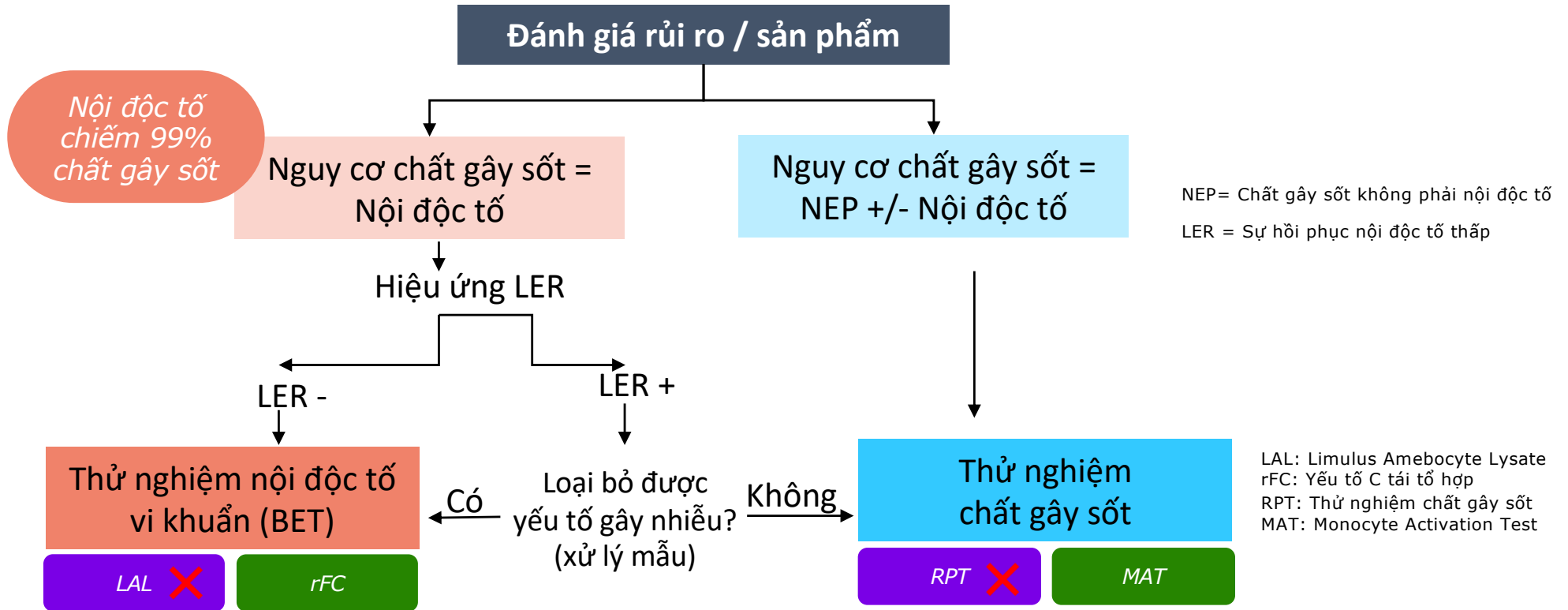


sanofi

■
Thử nghiệm khả năng
gây sốt
■

Chất gây sốt – phương pháp tương ứng với loại chất gây sốt

Đánh giá rủi ro được thực hiện để xác định đâu là phương pháp phát hiện chất gây sốt dựa trên bản chất của chất gây sốt

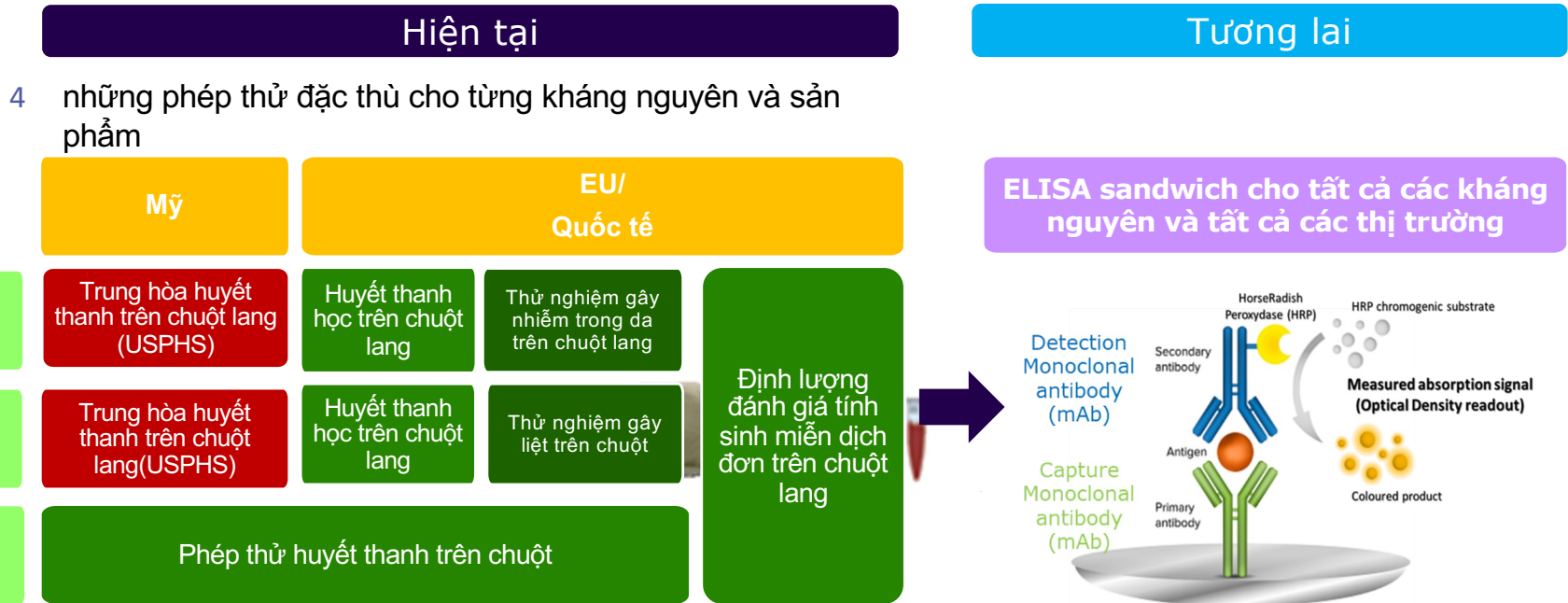




sanofi

■
Kiểm nghiệm công hiệu
■

Từ *in vivo* đến *in vitro* cho thử nghiệm công hiệu của DTaP



Chuyển dịch sang *in vitro* là cơ hội để loại bỏ các thử nghiệm cụ thể cho từng thị trường và các hồ sơ thử nghiệm phức tạp

D: Diphtheria antigen
T: Tetanus antigen
aP: pertussis antigens

IMI Vac2Vac

Vac2Vac: so sánh giữa các lô vắc xin dựa trên kiểm tra tính nhất quán.

Các doanh nghiệp, viện nghiên cứu và cơ quan quản lý hợp tác để thay thế các xét nghiệm trên động vật cho các loại vắc-xin đã được thiết lập



<http://www.vac2vac.eu/>



23 Đối tác Châu Âu



Dự án 5 năm (03/2016 – 02/2022)



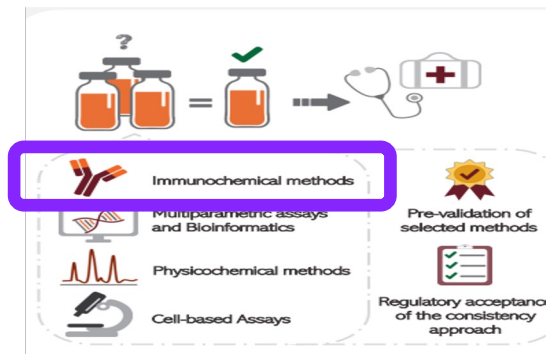
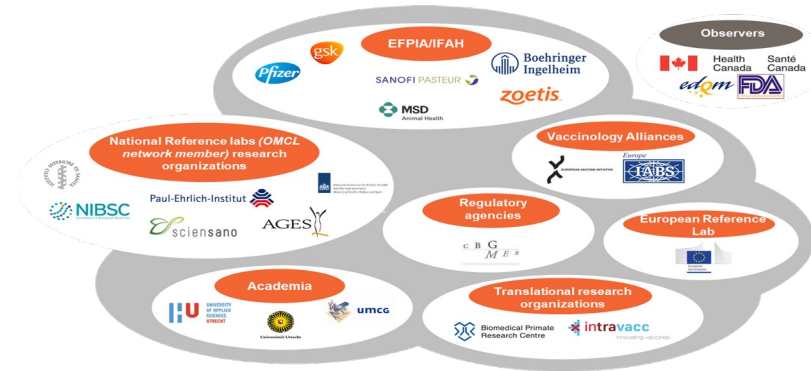
16 triệu € tổng ngân sách



Sản phẩm: 7 Vắc xin
5 thú y + 2 người + 1 bổ trợ



33 nhiệm vụ được sắp xếp thành 4 nhóm kỹ thuật để thay thế phép thử trên động vật trong kiểm soát chất lượng



Mục tiêu

- 4 Nghiên cứu và chứng minh tính khả thi của các phép thử lý hóa, miễn dịch hóa học hoặc sinh học cho vắc xin in vitro
- 4 Đạt được chấp thuận về quy chế cho các phương pháp mới

Đầu ra VAC2VAC: Xét nghiệm miễn dịch cho vắc-xin DTaP và các thuốc thử hiện có

Xét nghiệm miễn dịch

Phân tích đặc điểm của các mAb

ALTEX, accepted manuscript
published August 23, 2024
doi:10.14873/altex.2401171

Research Article
Development of a Monoclonal Antibody Sandwich ELISA for the Quality Control of Human and Animal Tetanus Vaccines

Laura Hassall¹, Daniel Alejandro Yara¹, Rebecca Riches-Duit², Peter Rigby³, Alexandre Doby⁴, Maxime Vermeulen⁵, Antoine Francotte⁶, Bart Faber⁷ and Paul Stickings⁸

Development of a Monoclonal Antibody Sandwich ELISA for the Determination of Antigen Content and Quality in Diphtheria Vaccines

Laura Hassall¹, Daniel Alejandro Yara¹, Rebecca Riches-Duit², Peter Rigby³, Maxime Vermeulen⁵, Antoine Francotte⁶ and Paul Stickings⁸

Journal of Immunological Methods 517 (2023) 119483

Contents lists available at ScienceDirect
Journal of Immunological Methods
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jim

Development of a multiplex-based immunoassay for the characterization of diphtheria, tetanus and acellular pertussis antigens in human combined DTaP vaccines

Maxime Vermeulen⁵, Isabelle Feck³, Antoine Francotte⁶, Laura Hassall¹, Lorenzo Tesolin³, Wim Van Molle³, Romain Pizzato³, Thierry Laurent³, Charline Hoebreck³, Paul Stickings⁸, Alexandre Doby⁴

Contents lists available at ScienceDirect
Biologicals
journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologals

Research paper
Characterisation of diphtheria monoclonal antibodies as a first step towards the development of an *in vitro* vaccine potency immunoassay

Rebecca Riches-Duit^{a,1}, Laura Hassall^{a,1}, Amy Kogelman^b, Janny Westdijk^b, Alexandre Doby^c, Antoine Francotte^c, Paul Stickings^a

Contents lists available at ScienceDirect
Biologicals
journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologals

Research paper
Characterisation of tetanus monoclonal antibodies as a first step towards the development of an *in vitro* vaccine potency immunoassay

Rebecca Riches-Duit^{a,1}, Laura Hassall^{a,1}, Amy Kogelman^b, Janny Westdijk^b, Shalini Rajagopal^a, Bazbek Davletov^a, Ciara Doran^a, Alexandre Doby^c, Antoine Francotte^c, Paul Stickings^a

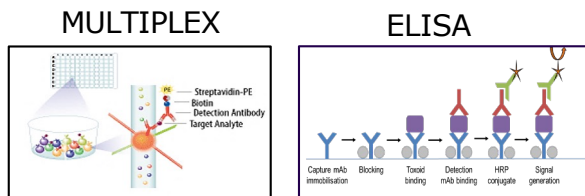
VAC2VAC
Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing

NEWSLETTER Vol. VI May 2022
VAC2VAC SUSTAINABILITY PLAN

Implementation of the sustainability plan
Monoclonal antibodies available at the NIBSC catalogue (www.nibsc.org)

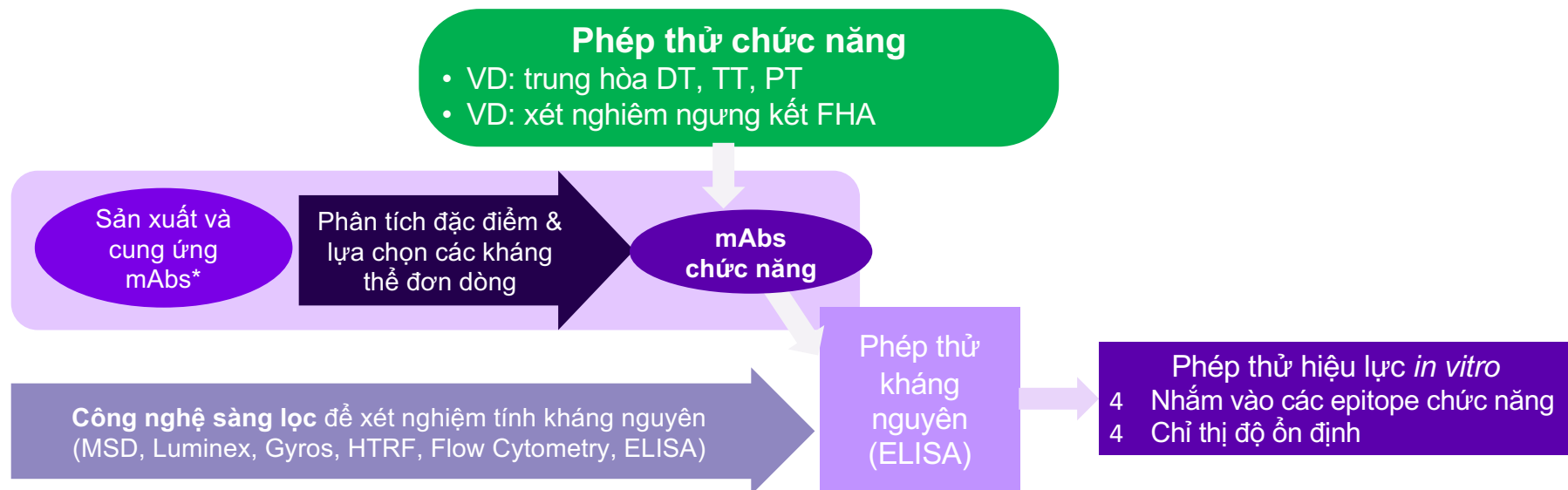
NIBSC
National Institute for Biological Standards and Control

After being identified as critical reagents, an agreement has been made within the VAC2VAC consortium allowing for VAC2VAC partner NIBSC to be entrusted to manage the handling, distribution, and future production of monoclonal antibodies needed in DTaP ELISA and Luminex assays developed in VAC2VAC. Depositor agreements between NIBSC and other owners of the monoclonal antibodies (GSK, Sanofi, and Intravacc BV) have been signed whereby depositors agree to supply the material and hybridoma information to NIBSC. NIBSC will make the monoclonal antibodies available to the public subject to a handling fee to cover operational costs and future replacement of antibody batches.



- Chứng minh tính khả thi cho các phép thử miễn dịch DTaP
- Một cặp kháng thể đơn dòng (mAbs) đã được lựa chọn cho mỗi kháng nguyên
- Một mô hình đã được xây dựng để đảm bảo nguồn cung bền vững cho các tác nhân quan trọng này thông qua MHRA (Medicines and Health care products Regulatory Agency)

Chiến lược tổng thể cho sự phát triển của các xét nghiệm *in vitro* để thay thế các xét nghiệm hiệu lực *in vivo*





■
Các yếu tố hỗ trợ đảm bảo tính liên tục trong chuỗi cung ứng của một nhà sản xuất vắc xin toàn cầu trong quá trình chuyển đổi từ thử nghiệm in vivo sang in vitro

- *Trang thiết bị và năng lực của phòng kiểm nghiệm quốc gia (NCL) để triển khai thử nghiệm in vitro nhanh hơn*
- *Phê duyệt từ các cơ quan quản lý quốc gia (NRA) cho phép áp dụng các phương pháp thử nghiệm thay thế in vitro nhanh hơn, loại bỏ biến thiên do động vật, đồng thời đảm bảo khi các thử nghiệm in vivo bị ngừng tại nhà sản xuất và các phòng thí nghiệm kiểm soát thuốc chính thức, (OMCLs), các lô hàng vẫn có thể được nhập khẩu toàn cầu*
- *Cập nhật Dược điển nhằm ngăn ngừa các vấn đề phát sinh tại địa phương trong quá trình phê duyệt thay đổi toàn cầu*

■
Thank You
Cảm ơn
■

sanofi