



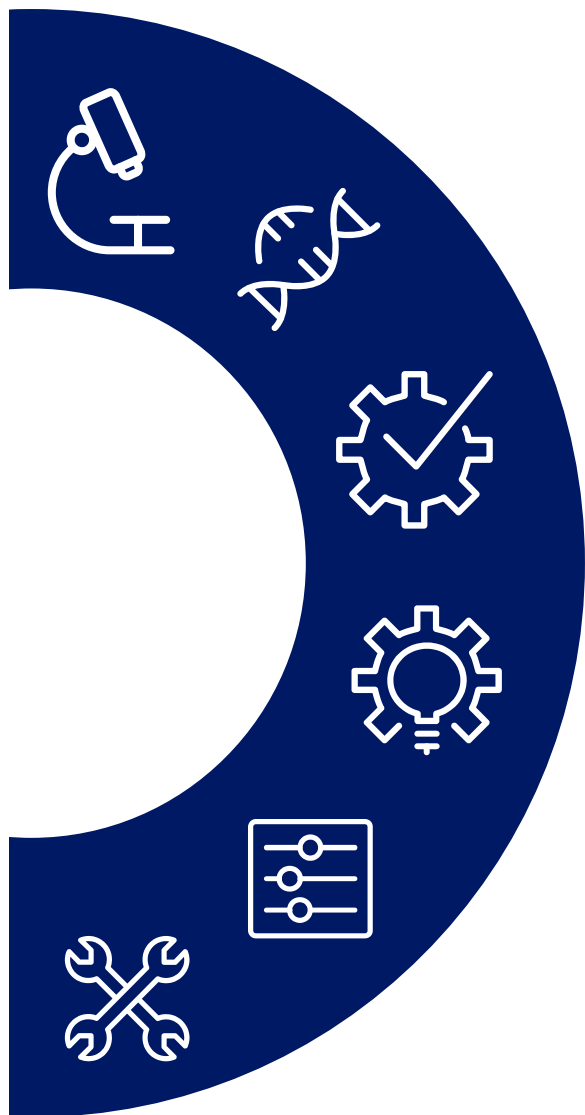
## THẨM ĐỊNH HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG PHẦN CHẤT LƯỢNG VẮC XIN – SINH PHẨM

*Những yêu cầu trong hồ sơ chất lượng theo WHO/EMA/FDA cho TĐBS sau cấp  
phép và các khó khăn bất cập*

Người trình bày: TS. Nguyễn Thị Lý

Trưởng khoa KĐVX Vi rút, NICVB. Chuyên gia thẩm định HS chất lượng vắc xin, SP & IVD.

Chuyên gia GMP, BYT



01

NGUYÊN TẮC VÀ CĂN CỨ THẨM ĐỊNH CỦA CHUYÊN GIA

02

NGUYÊN NHÂN/LÝ DO TĐBS

03

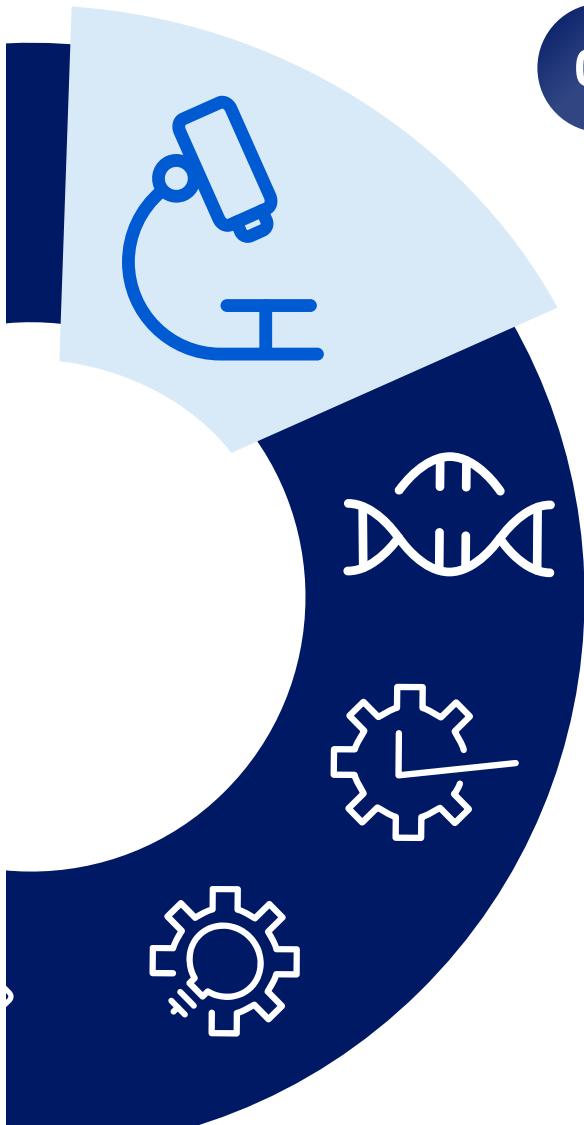
TÁC ĐỘNG CỦA THAY ĐỔI VÀ CÁCH KIỂM SOÁT THAY ĐỔI

04

QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG VÀ CÁC KHÓ KHĂN, BẤT CẬP

05

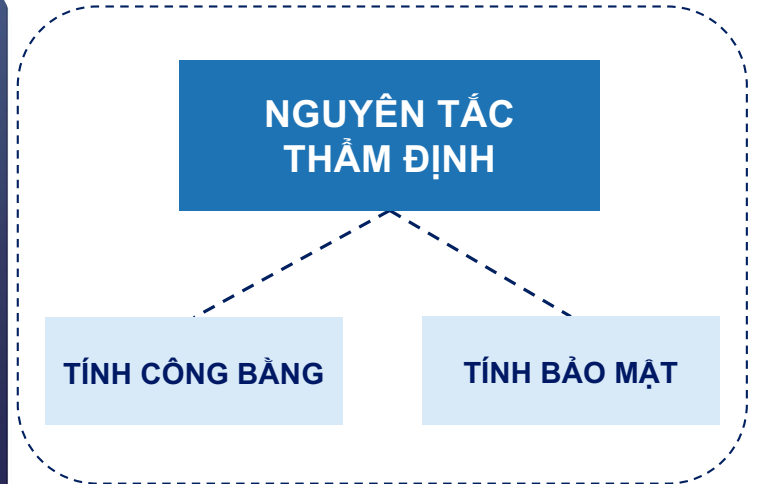
ĐỀ XUẤT VÀ KIẾN NGHỊ



01

## NGUYÊN TẮC VÀ CĂN CỨ THẨM ĐỊNH CỦA CHUYÊN GIA

### ► Nguyên tắc

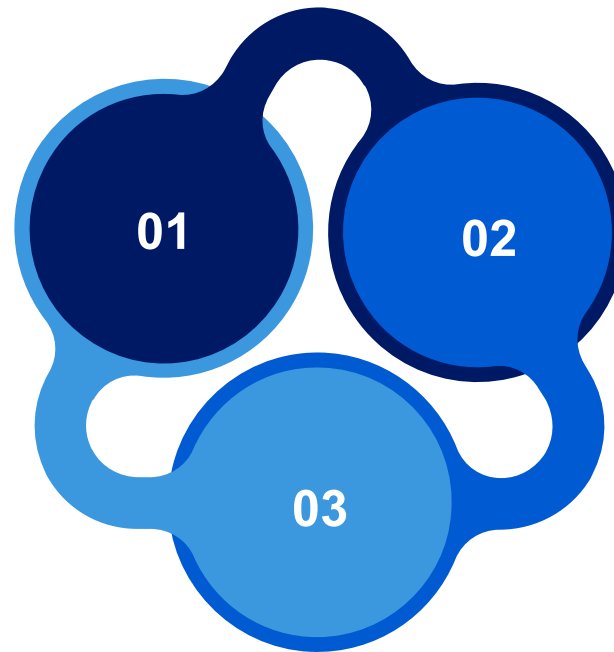


01

NGUYÊN TẮC VÀ CĂN CỨ THẨM ĐỊNH CỦA CHUYÊN GIA

► CĂN CỨ THẨM ĐỊNH

01. CÁC QUY CHẾ,  
QUY ĐỊNH ĐƯỢC ĐIỂN



02. TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN

Tài liệu hướng dẫn (đăng ký vắc  
xin; chuyên môn WHO và các tổ  
chức quốc tế, nước tham chiếu...)

03. TRÌNH ĐỘ KINH NGHIỆM  
CỦA CÁC CHUYÊN GIA

CÓ THỂ CÓ RẤT  
NHIỀU THAY ĐỔI  
SAU KHI ĐƯỢC CẤP  
GIẤY LƯU HÀNH  
VẮC XIN SINH PHẨM  
Ở VIỆT NAM

Thời gian đăng ký mới  
thường kéo dài vài năm

Quyết định, hướng dẫn  
luôn cập nhật, đòi hỏi  
từ thị trường...

Luôn có thay đổi bổ sung  
ở nhà sản xuất

Phần lớn các hồ sơ thay đổi là về chất lượng (sản xuất và kiểm định).

► **NHỮNG THAY ĐỔI CÓ THỂ ĐƯỢC THỰC HIỆN VÌ NHIỀU LÝ DO:**

**01**

Để duy trì hoạt động sản xuất vắc-xin thường xuyên

*Ví dụ: bổ sung ngân hàng tế bào, lô hạt giống và tiêu chuẩn tham chiếu*

**02**

Để cải thiện các thuộc tính chất lượng của vắc-xin hoặc hiệu quả sản xuất

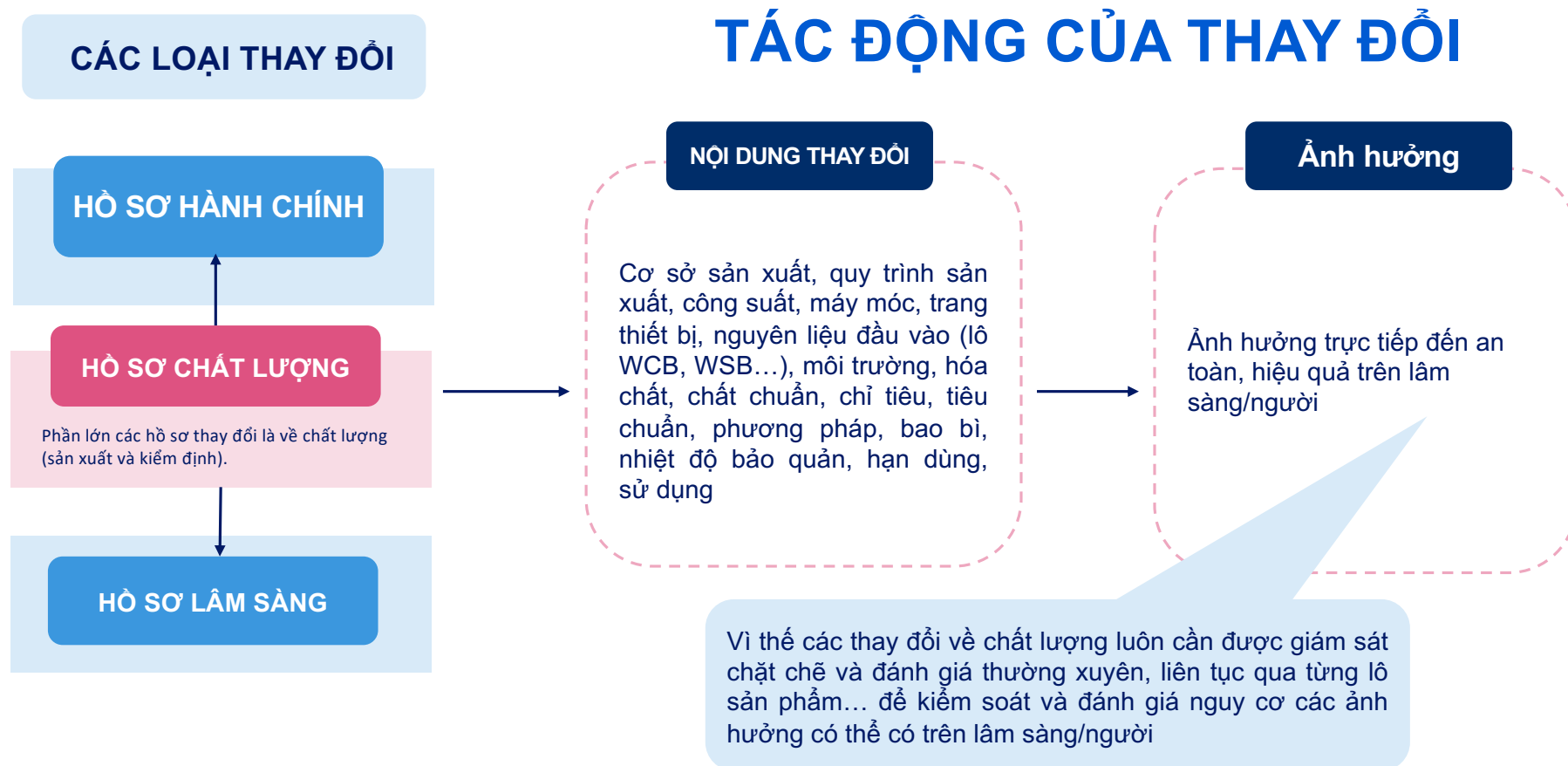
*Ví dụ: thay đổi quy trình sản xuất, thiết bị hoặc cơ sở*

**03**

Để cập nhật thông tin nhãn sản phẩm

*Ví dụ: để thêm chỉ định mới và/hoặc cải thiện việc quản lý rủi ro bằng cách thêm cảnh báo, giới hạn nhóm đối tượng mục tiêu, thay đổi phác đồ dùng thuốc và thêm thông tin về việc dùng đồng thời với các loại vắc-xin hoặc thuốc khác*

**>>> nhằm nâng cao hiệu quả, an toàn và đáp ứng nhu cầu y tế ngày càng cao!**



03

## TÁC ĐỘNG CỦA THAY ĐỔI VÀ CÁCH KIỂM SOÁT THAY ĐỔI

(Về chất lượng, an toàn, hiệu quả)

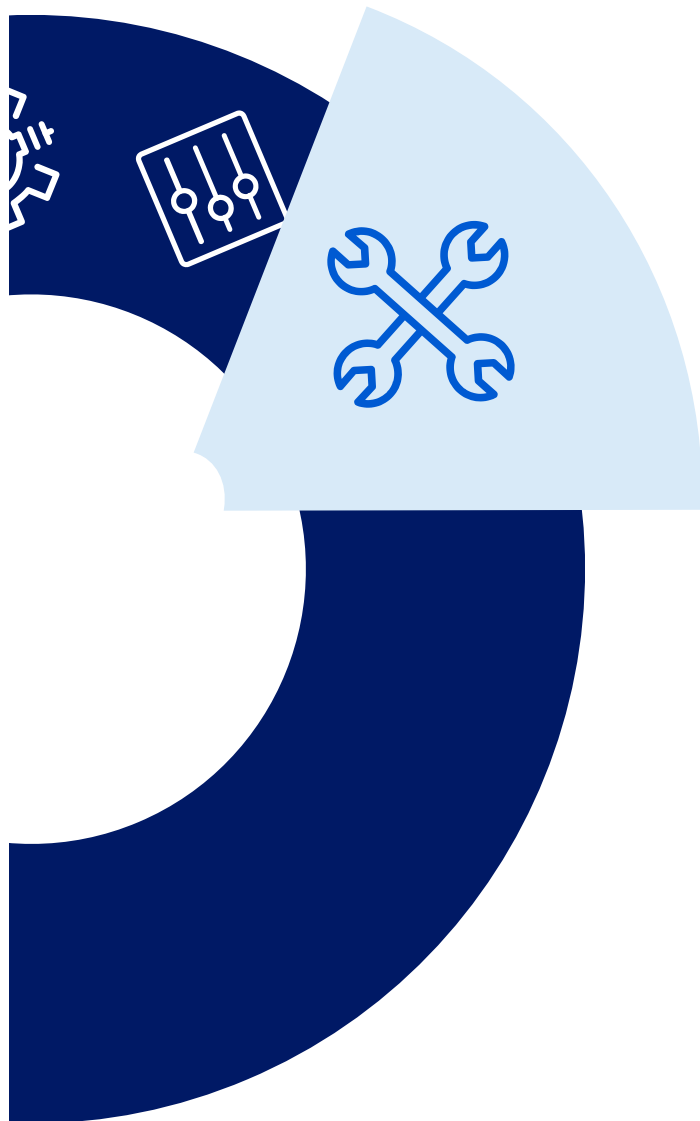
THAY ĐỔI LIÊN QUAN  
ĐẾN SẢN PHẨM  
(BAO GỒM NHÃN SP)

?

Ảnh hưởng

Ảnh hưởng trực tiếp  
đến chất lượng an toàn,  
hiệu quả của vắc xin,  
sinh phẩm

**Nhà sản xuất** và **NRA** của các nước sản xuất và sử dụng cần phải kiểm soát những thay đổi này



## 04

### QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG VÀ CÁC KHÓ KHĂN, BẤT CẬP

- NGUYÊN TẮC CHUNG
- CÁC BƯỚC KHI NỘP 1 HỒ SƠ TĐBS
- CÁCH PHÂN LOẠI
- NGUYÊN TẮC CHUẨN BỊ DỮ LIỆU CHO TĐBS
- SỐ LƯỢNG TĐBS TRONG 1 HỒ SƠ
- CÁCH THỨC THẨM ĐỊNH

## QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG



## NGUYÊN TẮC CHUNG

Trước khi thực hiện thay đổi, NSX phải **đánh giá tác động** của thay đổi và chứng minh thông qua các NC thích hợp (*như trình bày ở PL2, 3 trong WHO TRS 993 này hoặc các tài liệu tương đương*) để CM không có tác động tiêu cực nào của thay đổi đối với chất lượng, độ an toàn & hiệu quả của VX,SP.

Hầu hết các thay đổi **chỉ được áp dụng** khi chấp thuận của NRA – trừ khi có chỉ định khác trong tài liệu này (*ví dụ thay đổi nhỏ về chất lượng chỉ cần thông báo*).

## QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG

# 01

### NSX ĐÁNH GIÁ

NSX phải tự đánh giá nguy cơ và mức độ ảnh hưởng của từng thay đổi

→ Phân loại theo rủi ro, nguy cơ

→ Thay đổi lớn, vừa hay nhỏ.

# 02

### NSX ĐỆ TRÌNH

NSX đệ trình lên cơ quan quản lý NRA

# 03

### NRA XỬ LÝ – PHÂN CHUYÊN GIA

Cơ NRA sẽ rà, đối chiếu theo bảng phân loại đã có để phân cho chuyên gia liên quan

# 04

### CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH

Chuyên gia kiểm tra từng nội dung xin thẩm định theo các đầu mục như trong các hướng dẫn + có thể đưa thêm 1 số câu hỏi, ý kiến để NSX làm rõ thêm nếu cần. Nếu đồng ý. Nếu không đồng ý thì chuyên gia sẽ đề xuất không chấp nhận  
→ NSX sẽ không được áp dụng thay đổi.

# 05

### NRA PHÊ DUYỆT

Cơ quan NRA sẽ phê chuẩn và thời gian để NSX có thể áp dụng

# 06

### NSX ÁP DỤNG

NSX sẽ áp dụng như đề xuất. Nếu quá thời gian quy định NSX không áp dụng thì đề xuất cũng không có hiệu lực

**Thực tế NSX thường sẽ gửi đi nhiều nước và chờ 80% phản hồi là sẽ áp dụng vì vậy NRA, chuyên gia cũng cần cố gắng nhanh để không ảnh hưởng đến tiến độ.**

## CÁCH KIỂM SOÁT, PHÂN LOẠI THAY ĐỔI

(Về chất lượng, an toàn, hiệu quả)

### TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN

- CÁC HƯỚNG DẪN
- CÁC TÌNH HUỐNG THỰC TẾ
- CÁC QUY ĐỊNH  
(NRAs nước sx & nhập khẩu)



- NRA các nước có thể dựa vào đó để xây dựng thành bộ hướng dẫn của riêng mình (áp dụng 100% hoặc chỉnh sửa 1 chút nhưng bất cứ thay đổi nào đều cân nhắc rủi ro - lợi ích và các quy định pháp lý hiện hành mỗi nước)
- Vẫn phải tuân thủ nguyên tắc đảm bảo mức chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của VX/SP ít nhất là tương đương với mức có thể đạt được trước thay đổi bằng cách tuân theo các hướng dẫn cung cấp trong WHO TRS 993 hoặc 1 tài liệu tương đương

## TÁC ĐỘNG CỦA THAY ĐỔI VÀ CÁCH KIỂM SOÁT THAY ĐỔI

(Về chất lượng, an toàn, hiệu quả)

### Các nguồn lưu hành vắc xin ở Việt Nam hiện nay

- Vắc xin sản xuất **trong nước** (Tả, VGA, VGB, VNNB của Vabiotech; Sởi, MR, Rota, OPV của Polyvac; Cúm, DT (IVAC); Thương Hàn Vi (Đà Lạt).
- Vắc xin nhập khẩu sản xuất **tại** các nước **SRA** (Mỹ, Châu Âu (EMA), Anh...)
- Vắc xin nhập khẩu sản xuất tại các nước **ngoài SRA** (CuBa, Ấn Độ, Trung Quốc, Hàn Quốc, Đài Loan...)

### Các hướng dẫn ở Việt Nam

- WHO
- TRS 993
- EMA;
- FDA.

# TÀI LIỆU THAM CHIẾU

cho thẩm định hồ sơ

## NƯỚC NGOÀI

- Các hướng dẫn kỹ thuật của WHO (WHO TRS 993, PLIV) (\*)
- Các hướng dẫn của EMA (European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02008R1234-20250101#B-12>; <https://eur-lex.europa.eu/eli/C/2025/5045/oj/eng>
- Các hướng dẫn của FDA (Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products)- ngày 16/6/2021.

## VIỆT NAM

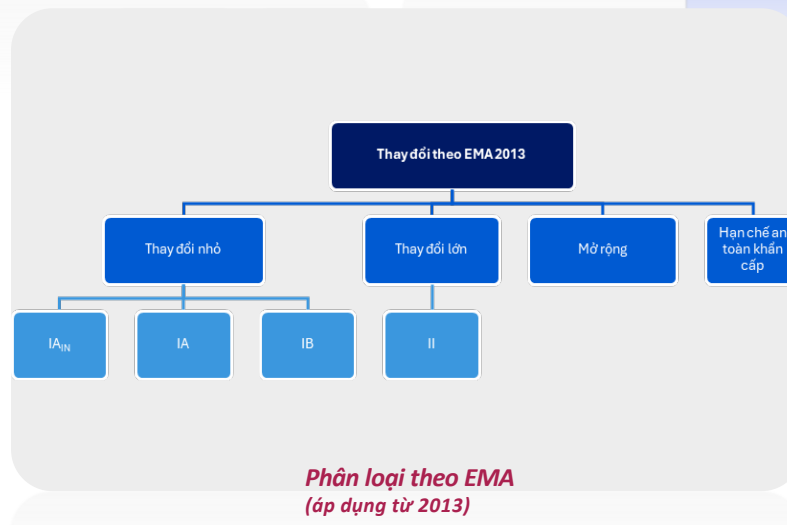
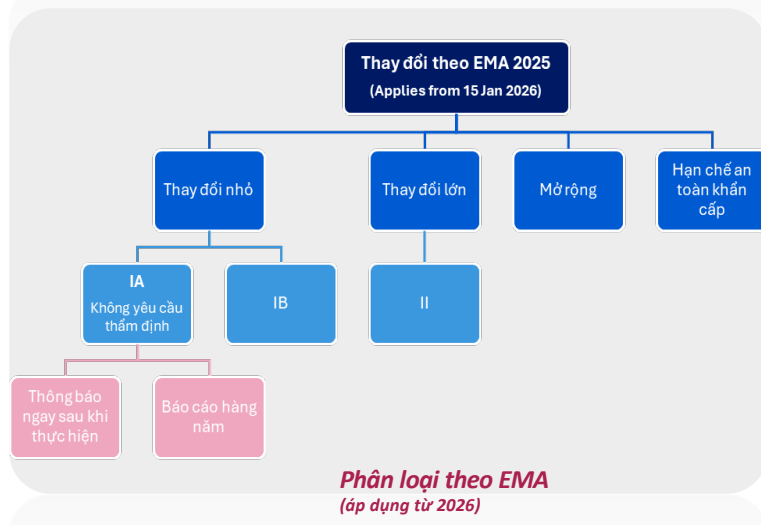
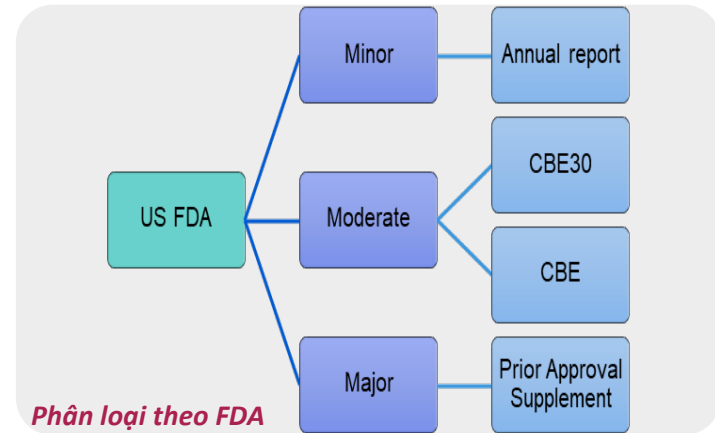
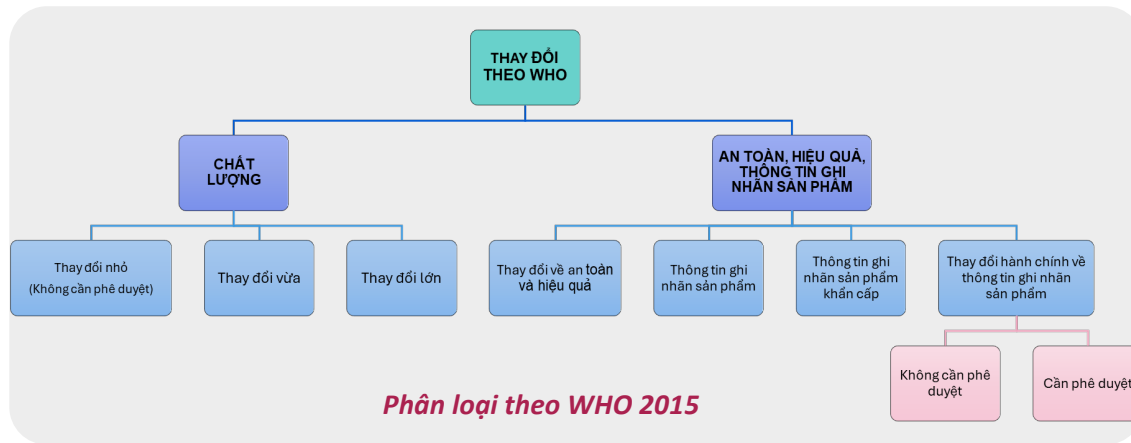
- Thông tư 12/2025/TT-BYT, PL II; Trang 55-56 cho vắc xin và Sinh phẩm
- Thông tư 08/2022/TT-BYT, PL II.
- Thông tư 32/2018/TT-BYT, PL II.  
(Bản file điện tử có tại website của Bộ Y tế:  
<http://www.moh.gov.vn> & Cục Quản lý Dược:  
<http://www.dav.gov.vn>)



# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

## CÁC LOẠI THAY ĐỔI

Phân loại thay đổi theo cơ quan quản lý

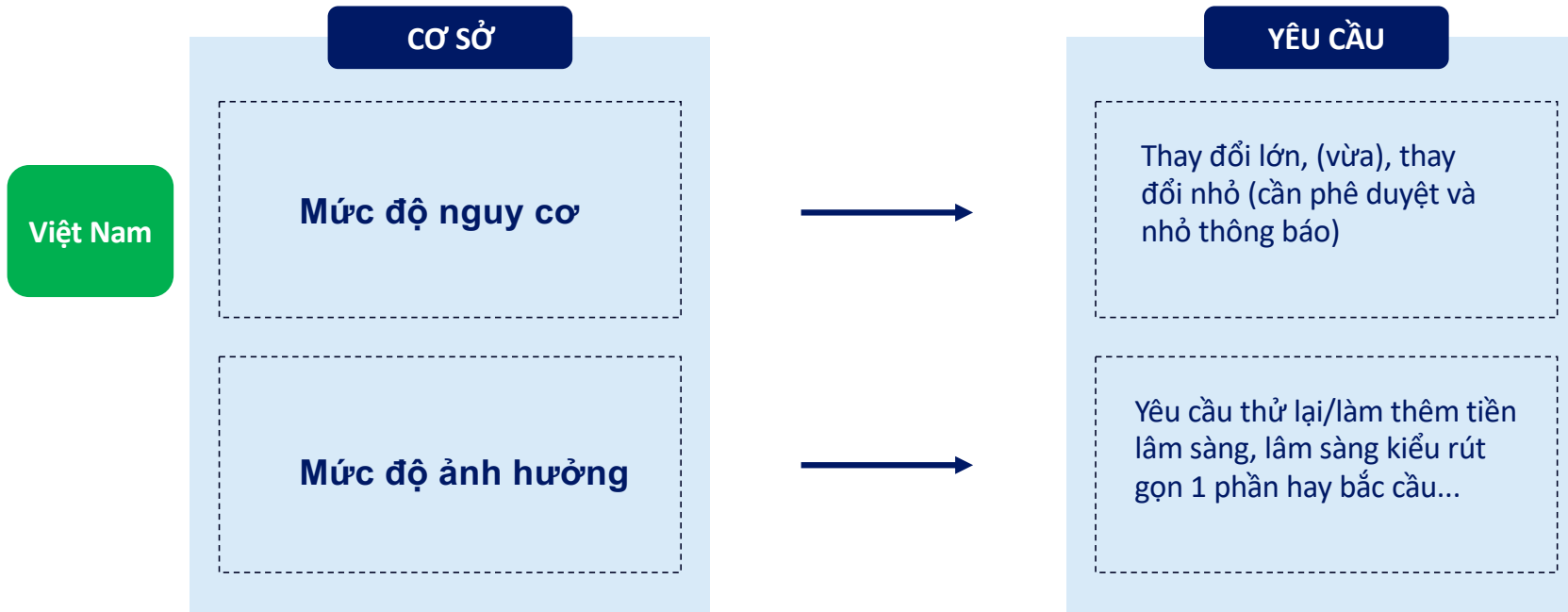


### B. Phân loại thay đổi, bổ sung (TDBS):

Loại TDBS	Mã tham chiếu/Tên	Ghi chú
Thay đổi lớn	□	
Thay đổi nhỏ (có phê duyệt)	□	
Thay đổi nhỏ (thông báo)	□	

### Phân loại theo Việt Nam

# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG



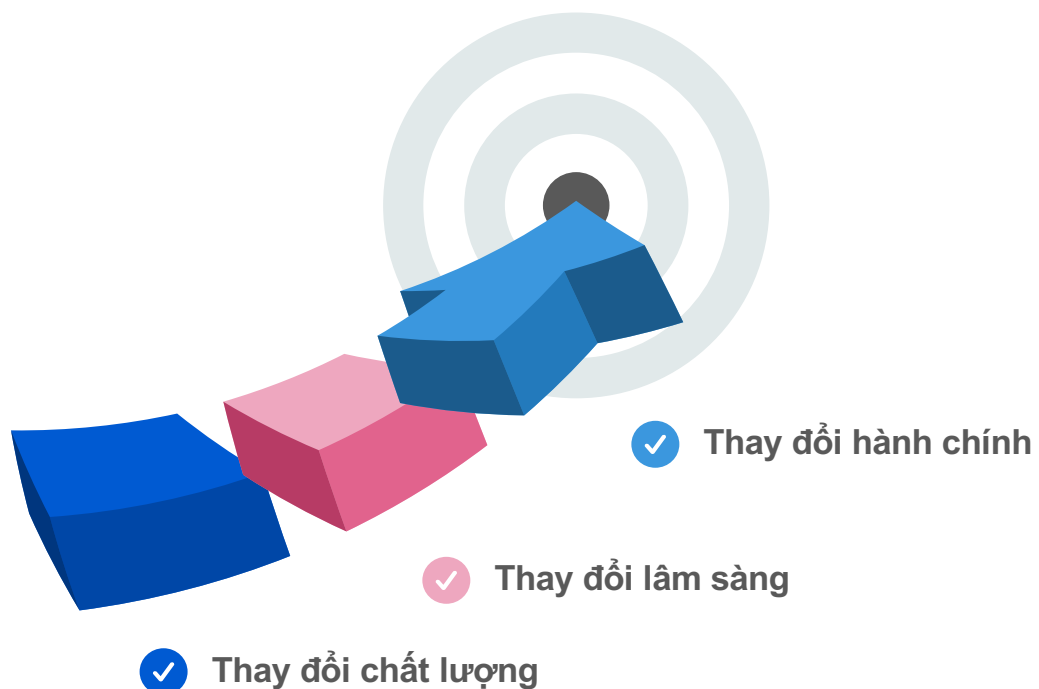
- ✓ Các hướng dẫn/quy định giúp NSX và NRA phân loại các dạng thay đổi có thể tham khảo theo các phụ lục trong WHO TRS 993 hoặc 1 tài liệu tương đương khác (EMA, FDA...).
- ✓ VN: TT12/2025/TT-BYT Phụ Lục II, Trang 55-56 cho vắc xin & sinh phẩm y tế

## PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

2. CÁC LOẠI THAY ĐỔI

→ 2.3. Các tài liệu/ hướng dẫn

### Overview of WHO TRS 993, Annex IV



Phạm vi áp dụng

Vắc xin

Sinh phẩm

# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

CÁC LOẠI THAY ĐỔI

Các tài liệu/ hướng dẫn

**Thay đổi nhỏ - Minor (MiV/IA/IA<sub>N</sub> – Làm và thông báo (Do and tell))**



## ĐỊNH NGHĨA

- Những thay đổi nhỏ về chất lượng là những thay đổi về thành phần sản phẩm, quy trình sản xuất, kiểm soát chất lượng, cơ sở hoặc thiết bị có khả năng tác động tối thiểu đến chất lượng, độ an toàn hoặc hiệu quả của vắc-xin.

*“Minor quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have a minimal potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine ”*



## CÁCH THỰC HIỆN

- Có thể thực hiện thay đổi mà không cần thẩm định bởi NRA

*“May be implemented without prior review by the NRA”*



## QUY TRÌNH

- BC ngay sau khi thực hiện.
- Vẫn phải chuẩn bị hồ sơ và báo cáo định kỳ hàng năm **nhưng không đưa ra thời gian tối đa được phép phải nộp báo cáo như EMA**

Chi tiết về phân loại theo WHO

Áp dụng vào VN= TĐ nhỏ (thông báo) >>> Chuyên gia vẫn thẩm định để kiểm tra lại sự phân loại của NSX, cần sẽ yêu cầu NSX cung cấp thêm dữ liệu như các PL 2 & 3 trong WHO TRS hoặc EMA/FDA.

# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

CÁC LOẠI THAY ĐỔI

→ Các tài liệu/ hướng dẫn

Thay đổi nhỏ - Minor (MiV/IA/IA<sub>N</sub> – Làm và thông báo (Do and tell))

## TẠI VIỆT NAM

Chuyên gia vẫn thẩm định để kiểm tra lại sự phân loại của NSX, nếu cần sẽ yêu cầu NSX cung cấp thêm dữ liệu như các phụ lục 2 & 3 trong WHO TRS hoặc EMA/FDA.

### B. Phân loại thay đổi, bổ sung (TĐBS):

Loại TĐBS		Mã tham chiếu/Tên	Ghi chú
Thay đổi lớn	<input type="checkbox"/>		
Thay đổi nhỏ (có phê duyệt)	<input type="checkbox"/>		
Thay đổi nhỏ (thông báo)	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		

## QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG VÀ THẢO LUẬN

NSX là người phải tự đánh giá, phân loại TĐBS sẽ dựa vào các hướng dẫn của WHO hoặc 1 tài liệu tương đương.

### CÁCH THỨC PHÂN LOẠI, ĐÁNH GIÁ (ví dụ minh họa cho nhà sản xuất và chuyên gia thẩm định)

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
<b>46. Change in the specification used to release the final product, involving:</b>			
a. for products or components subject to terminal sterilization by heat (for example, diluent for reconstitution of lyophilized vaccines), replacing the sterility test with process parametric release	None	1, 2, 6, 8, 10	Major
b. deletion of a test	None	2, 9, 10	Moderate
c. addition of a test	1, 2, 9	2–4, 8	Minor
d. change in animal species/strains for a test (for example, new species/strains, animals of different ages, and/or new supplier where genotype of the animal cannot be confirmed)	None	5, 11	Moderate
e. replacement of an analytical procedure	None	2–4, 7, 8	Moderate
f. minor changes to an approved analytical procedure	3–6	3, 8	Minor
g. change from an in-house analytical procedure to a recognized compendial analytical procedure	3, 6	2–4	Minor
h. widening of an acceptance criterion	None	2, 8, 10	Moderate
i. narrowing of an acceptance criterion	7–10	2	Minor
<b>Conditions</b>			
1. No change in the limits/acceptance criteria outside the approved limits for the approved assays.			
2. The additional test is not intended to monitor new impurity species.			
3. No change in the acceptance criteria outside the approved limits.			
4. The method of analysis is the same (for example, a change in column length or temperature, but not a different type of column or method) and no new impurities are detected.			

Table continued

#### Conditions

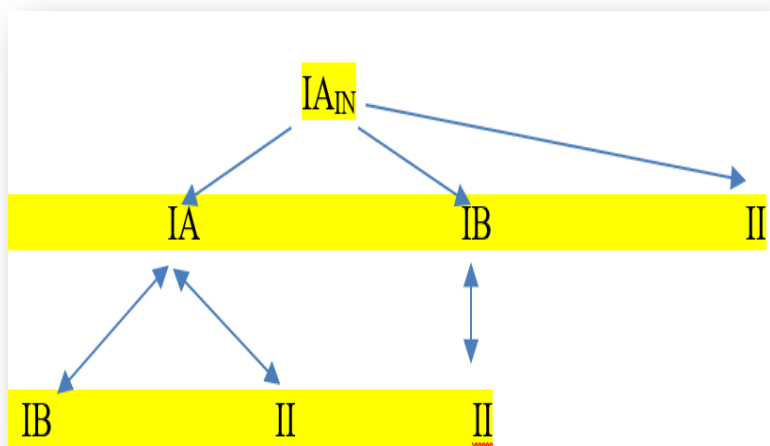
- The modified analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- The change does not concern potency testing.
- The change is within the range of approved acceptance criteria.
- Acceptance criteria for residual solvents are within recognized or approved acceptance limits (for example, within ICH limits for a Class 3 residual solvent, or pharmacopoeial requirements).
- The change does not result from unexpected events arising during manufacture (for example, new unqualified impurity, or impurity content outside of the approved limits).
- The analytical procedure remains the same, or changes to the analytical procedure are minor.

#### Supporting data

- Process validation study reports on the proposed final product.
- Updated copy of the proposed final product specification.
- Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- Data demonstrating that the change in animals gives results comparable to those obtained using the approved animals.
- Description of the batches and summary of results as quantitative data for a sufficient number of batches to support the process parametric release.
- Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) commercial-scale batches of the final product.
- Justification for the change to the analytical procedure (for example, demonstration of the suitability of the analytical procedure in monitoring the final product, including the degradation products) or for the change to the specification (for example, demonstration of the suitability of the revised acceptance criterion in controlling the final product).
- Justification for the deletion of the test (for example, demonstration of the suitability of the revised specification in controlling the final product).
- Declaration/evidence that consistency of quality and of the production process is maintained.
- Copies of relevant certificates of fitness for use (for example, veterinary certificate).

# Ví dụ cách thức phân loại do chủ quan

Nên đưa theo nhóm thì lại tách rời hoặc đánh giá mức độ phát sinh thay đổi chưa chuẩn



*Các thay đổi vẫn có thể hoán đổi vị trí sau khi phân tích nguy cơ, mức độ ảnh hưởng và đáp ứng các yêu cầu trong WHO TRS993/EMA/FDA.*

**Ví dụ:** Ví dụ về 1 số tình huống cần xem xét trong phụ lục thay đổi bổ sung

+ Thêm thử nghiệm để tăng tính chặt chẽ ( $MiV/IA_{IN}$ ) khác thêm do hệ quả của quá trình điều tra, sự cố hoặc 1 thay đổi nào đó dẫn đến phải phát sinh thêm thử nghiệm để đảm bảo duy trì ổn định tốt chất lượng sản phẩm thì lúc đó sẽ là IA hoặc IB hoặc II.

## Cụ thể:

1/Chỉ tiêu tạp chất tồn dư (endotoxin/BSA/Ovalbumin...): Tiêu chuẩn chung (cũ)  $\leq 100$  IU/liều

NSX xin thắt chặt lại:  $\leq 50$  IU/liều

→  $IA_{IN}$  (EMA/FDA) hoặc  $MiV$  (WHO) đều OK nhưng nếu như do có can thiệp về công nghệ để giảm chỉ tiêu này thì tùy mức độ can thiệp có thể phải có thêm những thay đổi IB (thay đổi vừa) hoặc II (thay đổi lớn) ví dụ: Do thay đổi màng lọc hoặc thiết bị hoặc thêm 1 công đoạn tinh sạch ...

→ 1 số chỉ tiêu chất lượng được kiểm soát tốt hơn.

→ Tóm lại hầu hết IA/ $IA_{IN}$  là hệ quả của 1 thay đổi lớn hơn.

# Ví dụ cách thức phân loại, đánh giá TĐBS

**Ví dụ:** Ví dụ về 1 số tình huống cần xem xét trong PL TĐBS

2/ Chỉ tiêu chất ổn định (Tween 80): Ví dụ tiêu chuẩn khi đăng ký là 50-70 ug/liều;

+ Tiêu chuẩn mới:  $\leq 50$  ug/liều

→ **Không đồng ý** (vì chất này là chất cần phải có nên k có là phải chứng minh và có thể coi là sản phẩm mới)!

+ Tiêu chuẩn mới: 30-50 ug/liều

→ Phải chứng minh dữ liệu ổn định đến cả shelf-life → IB...

**Ví dụ:** Ví dụ về 1 số tình huống cần xem xét trong PL TĐBS

Chỉ tiêu chất hấp phụ như Al<sup>3+</sup> hay nhũ tương/nhũ dầu (những chất tăng tính ổn định, hiệu quả):

Ví dụ:

Tiêu chuẩn chung  $\leq 500$  mg/liều, tiêu chuẩn khi đăng ký là 300-400 mg/liều (vì liên quan đến công nghệ sx nên có thể nhỏ hơn tiêu chuẩn chung và thường phải có ngưỡng/khoảng giới hạn trên, dưới...

+ Tiêu chuẩn mới:  $\leq 300$  mg/liều

→ **Không đồng ý** (vì chất này là chất cần phải có nên k có là phải chứng minh và có thể coi là sản phẩm mới)!

+ Tiêu chuẩn mới: 200-300 mg/liều

→ Không phải thắt chặt mà phải chứng minh cả lâm sàng! HS chất lượng cũng coi như 1 sản phẩm mới vì thay đổi hàm lượng trong CT thành phẩm.

## QUY TRÌNH TRIỂN KHAI 1 HỒ SƠ THAY ĐỔI BỔ SUNG VÀ THẢO LUẬN

### CÁCH THỨC PHÂN LOẠI, ĐÁNH GIÁ (ví dụ minh họa cho nhà sản xuất và chuyên gia thẩm định)

#### Manufacture

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
<b>2. Change to an antigen manufacturing facility:</b>			
a. replacement or addition of a manufacturing facility for the antigen bulk, or any intermediate of the antigen	None	1–4, 6–8	Major
	1–4	2, 4–8	Moderate
b. deletion of a manufacturing facility or manufacturer of an antigen intermediate, or antigen bulk	5, 6	None	Minor

#### Conditions

1. The new manufacturing facility/suite is an approved antigen manufacturing site.
2. Any changes to the manufacturing process and/or controls are considered either moderate or minor.
3. The new facility/suite is under the same quality assurance/quality control (QA/QC) oversight.
4. The proposed change does not involve additional containment requirements.
5. There should remain at least one site/manufacturer, as previously authorized, performing the same function as the one(s) to be deleted.
6. The deletion should not be due to critical deficiencies in manufacturing (such as recurrent deviations, recurrent out-of-specification events, environmental monitoring failures and so on).

#### Supporting data

1. Evidence that the facility is GMP compliant.
2. Name, address and responsibility of the proposed facility.
3. Process validation study reports.

#### Supporting data

4. Comparability of the pre- and post-change antigen with respect to physicochemical properties, biological activity, purity, impurities and contaminants, as appropriate. Nonclinical and/or clinical bridging studies may occasionally be required when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and/or clinical studies should be determined on a case-by-case basis, taking into consideration the quality-comparability findings, the nature and level of knowledge of the vaccine, existing relevant nonclinical and clinical data, and aspects of vaccine use.
5. Justification for the classification of any manufacturing process and/or control changes as moderate or minor.
6. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, and/or the use of fewer than 3 batches may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
7. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale antigen batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months of testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
8. Updated post-approval stability protocol.

**NSX là người phải tự đánh giá, phân loại TĐBS sẽ dựa vào các hướng dẫn của WHO hoặc 1 tài liệu tương đương.**

# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

Thay đổi vừa về chất lượng (Moderate) ~ IB (EMA) (Tell, wait and do) = Thay ĐĐ nhỏ cần phê duyệt (VN)



## ĐỊNH NGHĨA

- Những thay đổi trung bình về chất lượng là những thay đổi về thành phần sản phẩm, quy trình sản xuất, kiểm soát chất lượng, cơ sở vật chất hoặc thiết bị có khả năng tác động ở mức độ trung bình đến chất lượng, độ an toàn hoặc hiệu quả của vắc-xin/SP.

*"Moderate quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have a moderate potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine"*



## CÁCH THỰC HIỆN

- Người sở hữu MA phải nộp một hồ sơ bổ sung và nhận được phê duyệt từ NRA trước khi thực hiện thay đổi.

*The MA holder should submit a supplement and receive a notification of approval from the NRA before implementing the change.*



## QUY TRÌNH

- Phê duyệt trước  
*Prior approval*

Chi tiết về phân loại theo WHO

Áp dụng vào VN= Thay đổi nhỏ (có phê duyệt) >>> Chuyên gia thẩm định để kiểm tra đánh giá lại sự phân loại của NSX theo dữ liệu như các PL 2 & 3 trong WHO TRS hoặc EMA/FDA.

### 3. Phân loại thay đổi, bổ sung (TDBS):

Loại TDBS	Mã tham chiếu/Tên	Ghi chú
Thay đổi lớn	<input type="checkbox"/>	
Thay đổi nhỏ (có phê duyệt)	<input type="checkbox"/>	
Thay đổi nhỏ (thông báo)	<input type="checkbox"/>	

# PHÂN LOẠI THAY ĐỔI BỔ SUNG

**Thay đổi lớn về chất lượng (Major)= TĐ lớn (VN)**



## ĐỊNH NGHĨA

- Những thay đổi lớn về chất lượng là những thay đổi về thành phần sản phẩm, quy trình sản xuất, kiểm soát chất lượng, cơ sở hoặc thiết bị có khả năng tác động đáng kể đến chất lượng, độ an toàn hoặc hiệu quả của vắc-xin/SP.

*"Major quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have significant potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine."*



## CÁCH THỰC HIỆN

- Người sở hữu MA phải nộp một hồ sơ bổ sung cần phê duyệt và nhận được phê duyệt từ NRA trước khi thực hiện thay đổi

*The MA holder should submit a PAS and receive a notification of approval from the NRA before implementing the change*



## QUY TRÌNH

- Phê duyệt trước  
*Prior approval*

➔ **Áp dụng vào VN= TĐ lớn (cần phê duyệt trước) >>> Chuyên gia thẩm định để kiểm tra đánh giá lại sự phân loại của NSX theo dữ liệu như các PL 2 & 3 trong WHO TRS hoặc EMA/FDA.**



TLTK: WHO TRS 993 (PL1)/EMA/FDA

## QUY TRÌNH THẨM ĐỊNH NHANH

### MỤC ĐÍCH

- Mong muốn của của NSX, cơ quan quản lý NRA
  - ✓ *Đảm bảo ổn định nguồn cung VX/SP.*
- Trong những trường hợp đặc biệt hoặc khẩn cấp, NSX có thể yêu cầu NRA xúc tiến việc xem xét bổ sung vì lý do sức khỏe cộng đồng
  - ✓ *Ví dụ, tình trạng thiếu vắc-xin, hoặc trong thời gian xảy ra dịch bệnh hoặc đại dịch) hoặc nếu việc chậm trễ thực hiện thay đổi sẽ gây khó khăn đặc biệt cho người nắm giữ MA hoặc nhà sản xuất.*

**VN >80% vắc xin nhập khẩu.**

**NSX thường sẽ gửi đi nhiều nước và chờ 80% phản hồi là sẽ áp dụng vì vậy NRA, chuyên gia cũng cần cố gắng nhanh để không ảnh hưởng đến tiến độ và nguồn cung ứng vắc xin trong nước**

# QUY TRÌNH THẨM ĐỊNH NHANH

TLTK: WHO TRS 993 (PL1)/EMA/FDA

## CÁC HÌNH THỨC

### CÔNG NHẬN TOÀN PHẦN

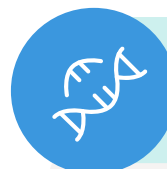


- **Công nhận hoàn toàn** kết quả NRA quốc gia sản xuất và/hoặc cấp phép: xác định xem việc công nhận quyết định của NRA đó có phù hợp hay không
- **Hồ sơ nộp bao gồm:**
  - (a) Thư giới thiệu từ MA/NSX thông báo cho NRA về sự thay đổi
  - (b) bản sao thư chấp thuận do NRA của quốc gia sản xuất và/hoặc cấp phép cấp;
  - (c) báo cáo đánh giá và thư từ liên quan từ NRA của quốc gia sản xuất và/hoặc cấp phép (nếu NRA cung cấp); và
  - (d) mô tả chi tiết về sự thay đổi mà **không có dữ liệu hỗ trợ**.

>>> Thực tế để công nhận hoàn toàn cần có sự tương đồng về năng lực và chuyên môn...(ví dụ các nước trong khu vực EMA...)



### CÔNG NHẬN 1 PHẦN



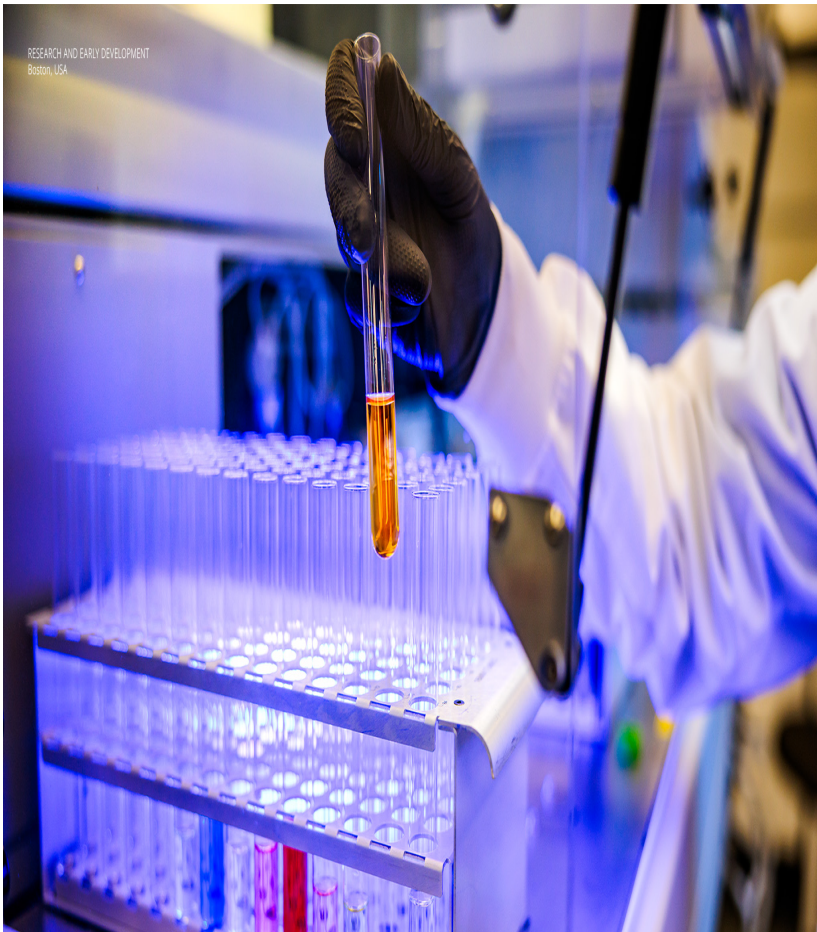
- NRA thực hiện đánh giá và xem xét một phần toàn bộ gói dữ liệu hỗ trợ (Chất lượng, GMP, an toàn), **như đã nộp ban đầu** tại quốc gia sản xuất và/hoặc cấp phép vắc-xin/SP **và/hoặc theo khuyến nghị** trong Các hướng dẫn của **WHO TRS 993** (xem phần 7.4 và Phụ lục 1).

>>> Thực tế việc công nhận 1 phần hầu hết các nước (chuyên gia) đang áp dụng trong đó có VN

# QUY TRÌNH THẨM ĐỊNH NHANH

TLTK: WHO TRS 993 (PL1)/EMA/FDA

## Khó khăn



- Không có sự tương đồng về năng lực và chuyên môn giữa các NRA (s);
- Hồ sơ chia sẻ, nộp bị cắt xén không đầy đủ như nộp ở EMA/FDA...
- Hồ sơ không cập nhật dữ liệu theo thời gian nộp tại nước nhập khẩu vắc xin/sinh phẩm
- Chưa được đào tạo, tập huấn cách thức thẩm định cụ thể cho những hồ sơ dạng thẩm định nhanh như thế nào???
- VN cũng chưa chính thức tham gia vào các mạng lưới chung để được chia sẻ, công nhận các kết quả...
- Kinh phí hạn hẹp nên cũng chưa thường xuyên có các buổi họp thường niên giữa các chuyên gia, NSX và NRA trong và ngoài nước để chia sẻ kinh nghiệm, cách thức chuẩn bị hồ sơ, thẩm định nhanh...
- Các lỗi khác về chuẩn bị hồ sơ khi nộp của NSX: PL sai, dữ liệu nộp chưa phân loại rõ theo từng thay đổi...

## WHO TRS 993, PHỤ LỤC IV

### Nhiều thay đổi trong 1 hồ sơ (Multiple changes or grouping of variations)



#### ĐỊNH NGHĨA

- Nhiều thay đổi liên quan, bao gồm việc kết hợp nhiều thay đổi riêng lẻ, có thể được nộp trong cùng một hồ sơ.
- Nhiều thay đổi lớn hoặc trung bình về chất lượng của cùng một vắc-xin/SP có thể được nộp trong một hồ sơ duy nhất, miễn là các thay đổi **đó có liên quan và/hoặc được hỗ trợ bởi cùng một thông tin**. Những thay đổi nhỏ về chất lượng đã được thực hiện trước đó và liên quan đến một thay đổi trung bình hoặc lớn về chất lượng nên được đưa vào trong hồ sơ cho thay đổi trung bình hoặc lớn về chất lượng đó.

*Multiple related changes, involving various combinations of individual changes, may be submitted in the same supplement.*

*Multiple major or moderate quality changes for the same vaccine may be filed in a single submission provided that the changes are related and/ or supported by the same information. Minor quality changes that were implemented previously and that are related to a moderate or major quality change should be included in the supplement for the moderate or major quality change.*



#### CÁCH THỰC HIỆN (EMA)

- **Đối với nhiều thay đổi của cùng một giấy phép lưu hành:**  
Nộp một hồ sơ duy nhất có thể bao gồm tất cả các thay đổi đó, miễn là các thay đổi liên quan thuộc một trong các trường hợp được liệt kê trong Phụ lục III.

*For several variations of the same marketing authorisation:*

*A single submission may cover all such variations provided that the variations concerned fall within one of the cases listed in Annex III*

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02008R1234-20250101#B-12>



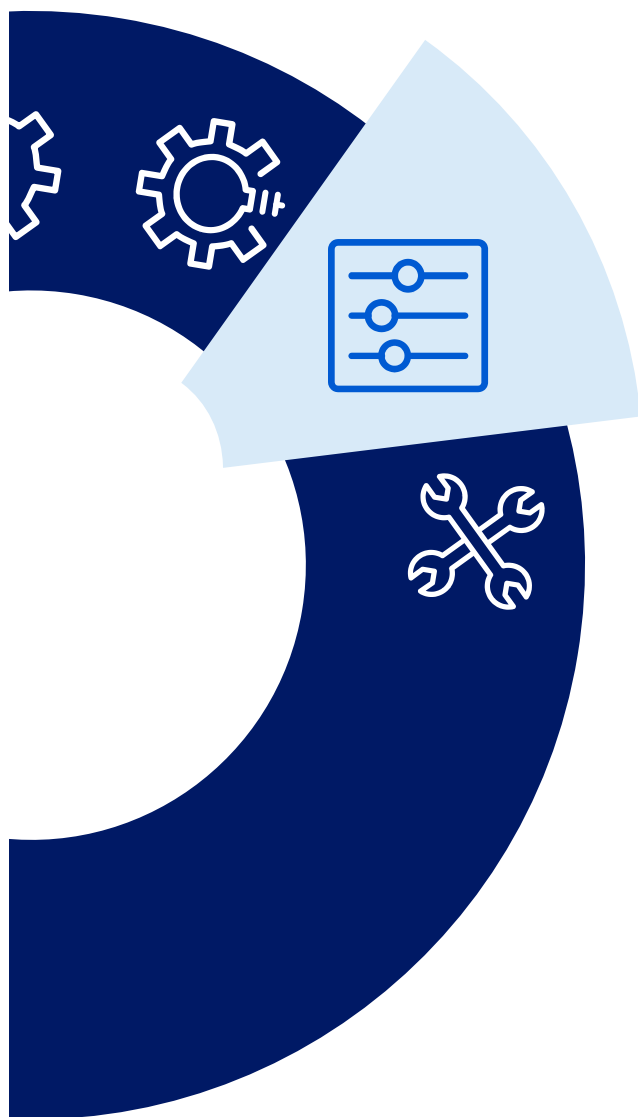
#### QUY TRÌNH

- **Phê duyệt trước**  
*Prior approval*

Chi tiết về phân loại theo WHO

# Các lỗi thường gặp khi nộp hồ sơ từ phía NSX

- **Mục D (form 4C):** Sắp xếp chưa đúng thứ tự thay đổi chính, phụ, lý do TĐ chưa rõ/khớp...
- Nhồi nhét quá nhiều thay đổi không liên quan gì vào chung 1 lần nộp.
- **Mục Đ (form 4C):** Danh mục dữ liệu minh chứng đi kèm không tách bạch cho từng thay đổi & thiếu cả đầu mục/dữ liệu theo quy định (phê duyệt của NRA(s); **thời gian dự kiến áp dụng**)...
- **Mục tài liệu đính kèm:**
  - ❖ Không phân chia theo từng nội dung xin thay đổi.
  - ❖ Phụ lục dữ liệu đi kèm không có chú thích nội dung bên trong...
  - ❖ Để nguyên không dịch sang tiếng việt/anh.
  - ❖ Dữ liệu không update;
  - ❖ ...

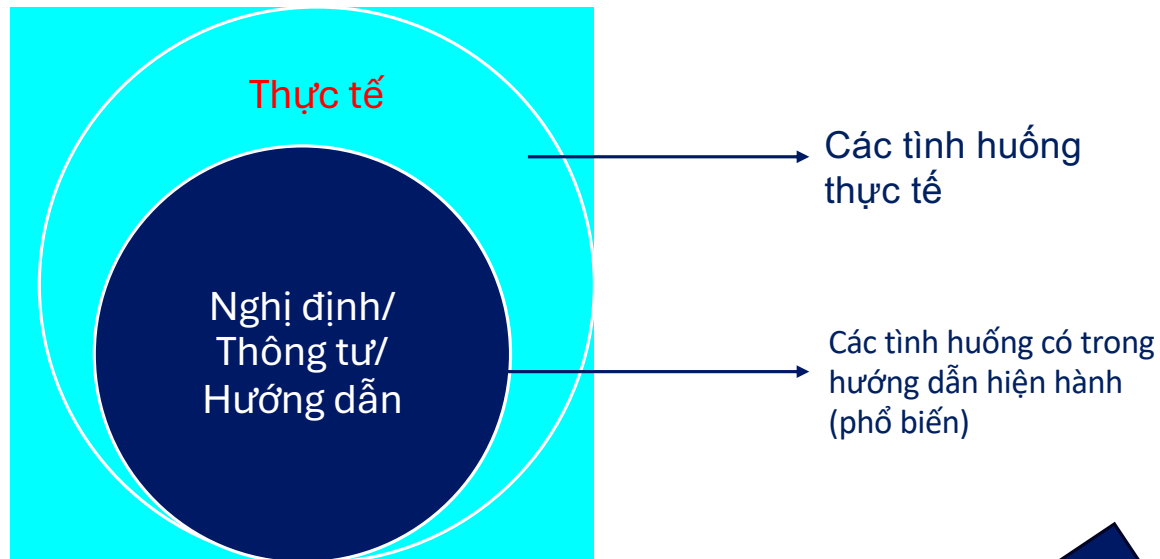


## KHÓ KHĂN BẮT CẬP TRONG QUÁ TRÌNH PHÂN LOẠI VÀ THẨM ĐỊNH HỒ SƠ TĐBS

- Các hướng dẫn không bao phủ hết được tình huống thực tế
- Các hướng dẫn ghi chung chung

## KHÓ KHĂN BẮT CẬP TRONG QUÁ TRÌNH PHÂN LOẠI VÀ THẨM ĐỊNH HỒ SƠ TĐBS

### GIẢI PHÁP



Tùy theo cách thức giải thích của NSX + kinh nghiệm về lĩnh vực cũng như kinh nghiệm về thẩm định HS mà 1 số tình huống, trường hợp cụ thể sẽ không yêu cầu thêm; 1 số thì sẽ yêu cầu cung cấp thêm các minh chứng khác để kiểm chứng, thay thế; ...

Cần có thêm những chia sẻ, kinh nghiệm từ các nước (các NSX, chuyên gia, NRA)

NRA các nước cần thường xuyên ngồi với nhau hoặc các nước tự tổ chức các cuộc họp trao đổi, thống nhất các vướng mắc trong chuẩn bị HS ĐKM hay HS TĐBS giữa NRA, chuyên gia và NSX là rất cần thiết

Giúp tháo gỡ các khó khăn, vướng mắc thực tế, Thống nhất quan điểm, cách thức thẩm định, yêu cầu

=> **Nhanh chóng rút ngắn thời gian phê duyệt để NSX nhanh chóng được áp dụng các TĐBS này vì hầu hết TĐBS đều mang tính tích cực**

# ĐỀ XUẤT, KIẾN NGHỊ

- Được WHO/các tổ chức quốc tế đào tạo, tập huấn cách thức chuẩn bị, thẩm định cụ thể cho những hồ sơ dạng thẩm định nhanh: Cho cả chuyên gia và NSX.
- Được WHO mời tham gia vào các mạng lưới chung để được chia sẻ, công nhận các kết quả của các NRA(s).
- WHO tổ chức các buổi hội thảo định kỳ theo 2 năm/lần chia sẻ những khó khăn, vướng mắc cho các nước, cách thức xử lý các tình huống mới ngoài các Hướng dẫn hiện hành... cho cả NSX và chuyên gia các nước trên thế giới.



**Thank you**  
for attending the training course