

WHO PREQUALIFICATION FOR MEASLES VACCINE MVVAC PRODUCED BY POLYVAC: CHALLENGES AND LESSONS LEARNED

Pham Thi Phuong Thao, Luong Phu Duan, Le Thu Nga, Le Thi Hoa, Nong Thi Thanh Van, Nguyen Thi Mai Huong, Nguyen Thi Bich Ngoc, Tran Minh Nguyet, Le Quoc Hung, Pham Anh Thu, Nguyen Xuan Hoa, Pham Thanh Truong, Le Tuan Anh, Nguyen Dang Anh, Nguyen Dang Hien, Nguyen Thuy Huong*

Center for Research and production of Vaccines and Biologicals, Hanoi - 135 Lo Duc, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam

Received: 06/12/2023

Revised: 30/01/2024; Accepted: 15/03/2024

ABSTRACT

Prequalification (PQ) is the WHO's comprehensive assessment of the quality, safety and effectiveness of vaccines to be purchased by UNICEF or other organizations of the United Nations. In Vietnam, there are 4 manufacturers producing vaccines, providing for the National Expanded Immunization Program to ensure domestic vaccine supply chain. Currently, Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC) is the first manufacturer to submit an application to WHO-PQ from May 31, 2021 for MVVAC Measles vaccine. This report aimed to provide useful information about the detailed process and legal requirements for applying to WHO-PQ for vaccines. The article also mentioned common difficulties in the process of applying for PQ for products manufactured in Vietnam due to differences in procedures and requirements of WHO and Vietnam as well as responding to updates in WHO regulations. In addition, we also shared some of POLYVAC's practical challenges and solutions to achieve initial successes. Therefore, other vaccine manufacturers in Vietnam can refer to the information and have lessons learned to prepare for WHO-PQ applications in the future.

Keywords: Measles vaccine, MVVAC, POLYVAC, Prequalification.

*Corresponding author

Email address: huong72us@yahoo.com

Phone number: (+84) 912 514 309

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD2.1031>

XIN CẤP PHÉP TIỀN THẨM ĐỊNH CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI CHO VẮC XIN SẢN XUẤT TẠI VIỆT NAM: NHỮNG THÁCH THỨC VÀ BÀI HỌC KINH NGHIỆM

Phạm Thị Phương Thảo, Lương Phú Dẫn, Lê Thu Nga, Lê Thị Hoà, Nông Thị Thanh Vân,
Nguyễn Thị Mai Hương, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Trần Minh Nguyệt, Lê Quốc Hùng,
Phạm Anh Thư, Nguyễn Xuân Hoà, Phạm Thành Trường, Lê Tuấn Anh,
Nguyễn Đăng Anh, Nguyễn Đăng Hiền, Nguyễn Thuý Hường*

Trung tâm Nghiên cứu, Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế, Hà Nội - 135 Lò Đúc, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 06 tháng 12 năm 2023

Ngày chỉnh sửa: 30 tháng 01 năm 2024; Ngày duyệt đăng: 15 tháng 03 năm 2024

TÓM TẮT

Xin cấp phép Tiền thẩm định (PQ-Prequalification) là quá trình đánh giá toàn diện về chất lượng, an toàn và hiệu quả của của WHO đối với vắc xin sẽ được mua bởi tổ chức UNICEF hoặc tổ chức khác của Liên hiệp quốc. Ở Việt Nam, có 4 nhà sản xuất đang sản xuất các loại vắc xin, cung cấp cho chương trình Tiêm chủng mở rộng Quốc gia đảm bảo về tự chủ vắc xin trong nước. Hiện nay, Trung tâm Nghiên cứu, Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (POLYVAC) là nhà sản xuất đầu tiên tại Việt Nam gửi đơn xin WHO-PQ từ 31/05/2021 cho vắc xin Sởi MVVAC. Báo cáo này nhằm cung cấp các thông tin hữu ích về quy trình chi tiết và các yêu cầu pháp lý xin tiền thẩm định của WHO (WHO-PQ) cho vắc xin. Bài báo cũng đề cập đến khó khăn chung trong quá trình xin PQ của các sản phẩm được sản xuất tại Việt Nam do khác biệt về thủ tục và yêu cầu giữa WHO và Việt Nam cũng như việc ứng phó với những thay đổi, cập nhật mới trong các quy định của WHO. Ngoài ra, chúng tôi cũng chia sẻ một số thách thức và giải pháp thực tế của POLYVAC để đạt được những thành công bước đầu. Từ đó, các nhà sản xuất vắc xin khác tại Việt Nam có thể tham khảo thông tin và rút ra những bài học kinh nghiệm để chuẩn bị sẵn sàng cho việc xin WHO-PQ trong tương lai.

Từ khóa: Vắc xin Sởi, MVVAC, POLYVAC, tiền thẩm định (PQ).

*Tác giả liên hệ

Email: huong72us@yahoo.com

Điện thoại: (+84) 912 514 309

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD2.1031>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền thẩm định (PQ) là quá trình đánh giá về mặt chất lượng của WHO đối với các vắc xin sẽ được mua bởi tổ chức UNICEF hoặc tổ chức khác của Liên hiệp quốc. Trong đánh giá PQ vắc xin, WHO áp dụng các tiêu chuẩn quốc tế để đánh giá toàn diện và xác định vắc xin có đạt chất lượng, an toàn và hiệu quả không. WHO cũng kiểm soát chất lượng sản phẩm thông qua thanh tra tại cơ sở, kiểm định chất lượng mẫu và điều tra bất kỳ khiếu nại sản phẩm hoặc các phản ứng sau khi tiêm chủng (AEFI). Cơ quan quản lý quốc gia (NRA) và phòng thí nghiệm quốc gia (NCL) đóng vai trò quan trọng trong WHO-PQ vắc xin vì họ chịu trách nhiệm giám sát, thử nghiệm và cấp phép cho vắc xin được WHO-PQ [1].

Lợi ích khi đạt PQ của WHO là tăng khả năng cạnh tranh trên thị trường trong nước và quốc tế. Vắc xin có đủ điều kiện tham gia các cuộc đấu thầu vắc xin quốc tế do các tổ chức tài trợ và nâng cao năng lực sản xuất sản phẩm để thâm nhập vào các thị trường được quản lý chặt chẽ. Vắc xin được cấp phép WHO-PQ còn có nhiều ưu tiên nhanh hơn trong quá trình đăng ký nhập khẩu và nâng cao hình ảnh hoặc thương hiệu cả trong nước và quốc tế. Ngoài ra, việc xin PQ thành công còn giúp phát triển nguồn nhân lực đảm bảo và quản lý chất lượng sản xuất, nâng cao năng lực đảm bảo chất lượng sản xuất cho nhiều loại sản phẩm để đáp ứng các yêu cầu quy định nghiêm ngặt.

Do nhu cầu vắc xin Sởi cho phòng bệnh rất lớn nên trong nhiều năm gần đây vắc xin Sởi được WHO xếp vào nhóm ưu tiên xin WHO-PQ [2]. Vắc xin Sởi MCVAC do POLYVAC sản xuất dạng đông khô, được hồi chính bằng nước pha tiêm kèm theo. Sản phẩm có dạng trình bày 10 liều/lo, bảo quản ở $\leq 8^{\circ}\text{C}$ và hạn dùng 24 tháng kể từ ngày sản xuất. POLYVAC đã trao đổi chính thức với đại diện của WHO tại Geneva (25/10/2017), nộp đơn đăng ký (31/05/2021) và trải qua tất cả các bước thanh tra thực tế cơ sở (tháng 10/2023). Đây là vắc xin đầu tiên của Việt Nam xin WHO-PQ nên phải đối mặt với rất nhiều thách thức, khó khăn trong cách tiếp cận thủ tục, thời gian, công sức và đầu tư nguồn lực... trong quá trình chuẩn bị và thực hiện. Do vậy, mục tiêu của bài viết này nhằm cung cấp các thông tin hữu ích về các yêu cầu pháp lý và quy trình chi tiết cụ thể xin phê duyệt WHO-PQ cho vắc xin, đồng thời thảo luận những khó khăn, thử thách với các sản phẩm trong nước nói chung và chia sẻ khó khăn và giải pháp thực tế POLYVAC đã

thực hiện. Đây sẽ là những bài học kinh nghiệm hữu ích và thiết thực cho cho POLYVAC khi xin PQ các sản phẩm khác cũng như cho các nhà sản xuất vắc xin khác tại Việt Nam có định hướng chiến lược thích hợp.

2. CÁC BƯỚC TRONG QUY TRÌNH XIN WHO-PQ [1]

Họp trao đổi ban đầu giữa WHO với nhà sản xuất

Nếu nhà sản xuất hoặc WHO yêu cầu, cuộc họp sẽ được tổ chức trước khi quá trình đánh giá thực tế bắt đầu. Các cuộc họp bổ sung có thể được tổ chức trong quá trình đánh giá bất cứ khi nào cần thiết.

Nộp đơn đăng ký

Đơn đăng ký phải được gửi đến Điều phối viên của WHO, người quản lý PQ vắc xin và NRA, cung cấp thông tin chi tiết và địa điểm sản xuất, trạng thái cấp phép và các nội dung được đề xuất cho các cơ quan mua sắm của Liên hiệp quốc bất cứ lúc nào cùng với ngày nộp hồ sơ dự kiến. Lưu ý chỉ có 3 thời điểm nộp là: 31/01; 31/05; 30/09 hàng năm.

Rà soát sơ bộ và đánh giá các đặc tính PSPQ [3]:

Thời gian rà soát sơ bộ của WHO cho hồ sơ kỹ thuật trong vòng 1 tháng.

a. Khi nhận hồ sơ kỹ thuật, Hội đồng thư ký PQ sẽ rà soát sơ bộ tính đầy đủ và phù hợp theo Format và nội dung theo yêu cầu.

b. Hội đồng thư ký PQ rà soát sơ bộ các vấn đề liên quan đến tính phù hợp dùng cho chương trình PSPQ (Programmatic Suitability):

- Đặc tính bắt buộc về điều kiện bảo quản: Không được $< -20^{\circ}\text{C}$, thể tích dùng và đường dùng thông thường

- Đặc tính khác biệt, cải tiến (Ví dụ đường dùng lạ, dạng xịt mũi, dùng kim tiêm Micro...)

- Đặc tính quan trọng như lịch tiêm thông thường, bảo quản: tối thiểu ở $2-8^{\circ}\text{C}$ trong 12 tháng, áp dụng loại VVM đã được WHO công nhận, dao bì đóng gói dễ xử lý, thể tích đóng ống tiêu chuẩn, dễ dàng tính toán

Nếu không thỏa mãn các đặc tính bắt buộc về PSPQ thì hồ sơ hồ sơ kỹ thuật sẽ bị loại. Nếu thỏa mãn yêu cầu về đặc tính bắt buộc, Hội đồng thư ký PQ sẽ tiếp tục đánh giá đặc tính quan trọng và đặc tính khác biệt. Nếu có đặc tính quan trọng không đạt hoặc phát hiện có đặc

tính khác biệt thì Hội đồng thư ký PQ sẽ gửi hồ sơ đến Hội đồng đánh giá PSPQ để đánh giá độc lập. Sau đó nếu không có phản hồi, thì sẽ thực hiện các bước tiếp theo của quá trình PQ. Trong trường hợp có phản hồi về hồ sơ kỹ thuật, thì nhà sản xuất phải gửi các hồ sơ bổ sung/chỉnh sửa liên quan trong vòng 3 tháng tiếp theo.

Sau khi xác nhận các điều kiện và 1 số đặc tính PSPQ thì WHO sẽ có xác nhận đồng ý để người nộp đơn gửi hồ sơ sản phẩm.

Nộp hồ sơ sản phẩm

Người nộp đơn phải chuẩn bị và nộp online và viết bằng tiếng Anh như theo định dạng của WHO đưa ra. WHO đang chấp nhận nhiều định dạng hồ sơ như: dạng PSF, ACTD, ICH- CTD...

Rà soát nội dung hồ sơ và nộp phí:

Sau khi hoàn thành rà soát sơ bộ tính đầy đủ và cấu trúc của hồ sơ, WHO sẽ có thư thông báo đồng ý đến đơn vị đăng ký các bước rà soát tiếp theo và nộp phí. WHO sẽ cử các chuyên gia độc lập rà soát và chuyên môn về mỗi lĩnh vực để tiếp tục rà soát các nội dung được trình bày ở mục hồ sơ chất lượng, hồ sơ lâm sàng và tiền lâm sàng.

Gửi mẫu đi kiểm định

Sau khi hồ sơ kỹ thuật được thông qua hoặc đồng thời

trong thời gian đang rà soát hồ sơ kỹ thuật, WHO sẽ gửi thông báo cho đơn vị đăng ký gửi mẫu đi kiểm định. Số lượng mẫu sẽ phải gửi của 3~ 5 loạt vắc xin thành phẩm với số lượng từ 25~200 lọ tùy thuộc vào từng loại vắc xin và qui cách đóng gói. Các loạt vắc xin thành phẩm này sẽ phải được sản xuất từ các loạt bán thành phẩm liên tiếp. Mẫu vắc xin sẽ được WHO gửi đi kiểm định bởi một hoặc hai phòng thí nghiệm độc lập khác.

Thanh tra tại chỗ

Đoàn thanh tra bao gồm: trưởng đoàn là chuyên gia của WHO, các thành viên khác sẽ là các chuyên gia ở các lĩnh vực khác nhau nhằm có thể thực hiện thanh tra toàn diện về sản xuất, kiểm định, QA, GMP. Ngoài ra, sẽ có 1~2 thành viên đại diện của NRA tại nước sản xuất tham gia vào đoàn thanh tra. WHO tiến hành thanh đánh giá sự tuân thủ GMP và so sánh với hồ sơ kỹ thuật ICH-CTD đã nộp. Báo cáo đánh giá được gửi đến nhà sản xuất trong vòng 30 ngày kể từ ngày hoàn thành đánh giá và phân loại các mức độ tuân thủ. Đơn vị sẽ gửi bản báo cáo hành động khắc phục để WHO rà soát. Tuy kết quả đánh giá mà Đoàn thanh tra WHO có thể thực hiện thanh tra tiếp tục hoặc chỉ rà soát báo cáo.

3. KHÁC BIỆT TRONG THỦ TỤC XIN WHO-PQ VÀ VIỆT NAM

Bảng 1. Những khác biệt trong thủ tục xin WHO-PQ và Việt Nam

Thứ tự thực hiện theo yêu cầu của WHO-PQ	Thủ tục xin WHO-PQ	Thủ tục cấp phép tại Việt Nam	Kết quả so sánh
Bước 1. chuẩn bị các điều kiện ban đầu	Họp trực tiếp với WHO để trao đổi về sản phẩm và khả năng chấp thuận xin PQ	Không yêu cầu	Khác
Bước 2. Nộp đơn	Nộp đơn xin PQ trước tối thiểu 1 tháng và cần nhận được thư chấp thuận của WHO	Không yêu cầu	Khác
	3 thời điểm nhận hồ sơ trong năm (31/01; 31/05; 30/09).	Sau khi hoàn thành bước 5 và 6	Khác
Bước 3. Rà soát sơ bộ	Rà soát các điều kiện chấp nhận đơn	Không yêu cầu	Khác
	Rà soát đặc tính PSPQ	Không yêu cầu	Khác
	Rà soát tính đầy đủ và cấu trúc	Sau bước 5 và 6	Giống
Bước 4. Nộp và rà soát hồ sơ sản phẩm	Rà soát theo mục lục của ICH-CTD	Rà soát theo mục lục của ACTD (sau bước 5 và 6)	- Giống 1 phần về mục lục - Khác thứ tự thực hiện



Thứ tự thực hiện theo yêu cầu của WHO-PQ	Thủ tục xin WHO-PQ	Thủ tục cấp phép tại Việt Nam	Kết quả so sánh
Bước 5. Gửi mẫu kiểm tra	Gửi mẫu tại 2 phòng thí nghiệm độc lập do WHO chỉ định (3-5 lô)	Gửi mẫu tại cơ quan kiểm định quốc gia (NICVB), cấp giấy chứng nhận cho 1 lô (trước bước 2)	- Tương tự quy trình - Khác số lượng mẫu và số phòng thí nghiệm
Bước 6. Thanh tra tại cơ sở	Đánh giá sự tuân thủ GMP và so sánh với hồ sơ kỹ thuật ICH-CTD đã nộp	Đánh giá sự tuân thủ GMP (trước bước 2)	- Nội dung khác 1 phần - Khác về thứ tự thực hiện
Bước 7	Cấp phép	Cấp phép	Giống

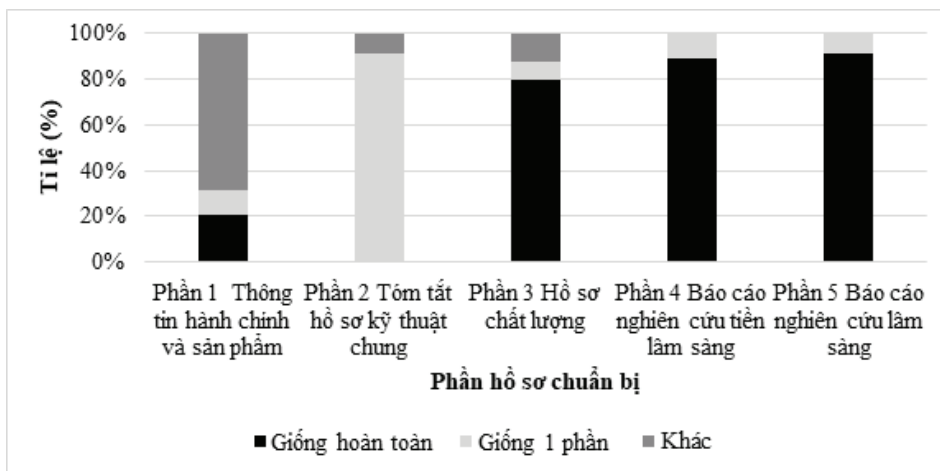
Vắc xin đăng ký xin WHO phải tuân theo quy trình thủ tục tại Việt Nam cũng như các yêu cầu cụ thể của WHO [1,4]. Do vậy, những khác biệt trong quy trình thủ tục cấp phép giữa WHO và Việt Nam khiến các đơn vị đăng ký cần phải chuẩn bị cả hai yêu cầu. Kết quả so sánh ở bảng 1 cho thấy hầu hết các bước trong thủ tục xin WHO-PQ đều khác biệt và thêm nhiều bước hơn so quy trình cấp phép lưu hành sản phẩm tại Việt Nam. Thứ tự thực hiện các bước theo yêu cầu của WHO khác với quy trình cấp phép tại Việt Nam là thanh tra (bước 6) thực hiện trước khi nộp hồ sơ đăng ký sản phẩm (bước 2 đến 4).

Một lưu ý sản phẩm muốn được chấp thuận đơn xin PQ phải thỏa mãn cả 3 điều kiện bao gồm: Vắc xin trong danh mục các sản phẩm được ưu tiên của WHO, NRA tại nước sở tại phải được cấp phép bởi WHO, sản phẩm

được cấp phép lưu hành tối thiểu 3 năm. Với điều kiện này, nhiều sản phẩm của nhiều quốc gia đã không có cơ hội vượt qua bước rà soát đầu tiên của WHO. Tương tự trường hợp của MVVAC đã được cấp số đăng ký lưu hành từ năm 2009 nhưng đã phải đợi sau khi NRA của Việt Nam đạt WHO-PQ (năm 2015) chúng tôi mới có đủ điều kiện để nộp đơn.

Một khác biệt cần quan tâm là yêu cầu rà soát đặc tính PSPQ. Nếu không thỏa mãn các đặc tính bắt buộc về PSPQ thì hồ sơ sẽ bị loại. Điều kiện là phải thỏa mãn tất cả đặc tính bắt buộc, nếu có đặc tính quan trọng không đạt hoặc có đặc tính khác biệt thì hồ sơ sẽ được gửi đến Hội đồng đánh giá PSPQ để đánh giá độc lập. Các sản phẩm phải chuẩn bị được nghiên cứu độ ổn định và phải đạt yêu cầu với loại chỉ thị VVM7 trở lên.

Hình 1. Tỷ lệ khác biệt về nội dung trong hồ sơ đăng ký của WHO-PQ và Việt Nam^(*)



^(*) Chỉ xem xét đến thay đổi nội dung, không xem xét việc thay đổi số mục

Những khác biệt về nội dung yêu cầu trong hồ sơ đăng ký của WHO và các nước là một thách thức chung với nhiều nhà sản xuất. Ngoài ra, việc WHO thay đổi yêu cầu định dạng hồ sơ từ PSF (Product Summary File) sang công nhận những hồ sơ kỹ thuật chung CTD làm cho các nhà sản xuất phải thay đổi toàn bộ nội dung chuẩn bị [1, 5].

Ở phần 1 “Thông tin hành chính và sản phẩm”, WHO đưa ra nhiều yêu cầu khác biệt nhất [1]. So sánh với quy định Việt Nam, có 26/38 mục khác biệt hoàn toàn (chiếm 68,42%), trong đó 2 mục phải có kế hoạch thu thập dữ liệu khoa học từ trước và cập nhật theo quy định mới của WHO (mục 1.6.9 “Tài liệu an toàn sau cấp phép sản phẩm” gồm: báo cáo an toàn và kế hoạch quản lý nguy cơ và mục 1.8.4 “Tóm tắt quy trình đóng gói vận chuyển quốc tế và thẩm định đóng gói” (hình 1).

Hồ sơ kỹ thuật chung ở Việt Nam đang yêu cầu hiện nay là hồ sơ kỹ thuật áp dụng ở các bước Đông Nam Á là ACTD [4]. Nếu so sánh dạng hồ sơ này với hồ

sơ dạng ICH-CTD WHO khuyến khích thì có thêm 1 phần mới là phần 2 “tóm tắt hồ sơ kỹ thuật chung”. Đây là phần tổng quan và tóm tắt của 3 phần còn lại (phần 3,4 và 5) nhưng phải viết và tổng hợp lại theo các mục yêu cầu. Các phần khác trong hồ sơ kỹ thuật có sự tương đồng cao giữa 2 dạng hồ sơ. Phần 3 “hồ sơ chất lượng” có 4 mục cần sửa đổi và 7 mục khác biệt cần bổ sung mới. Đó là một số yêu cầu chặt chẽ về phương pháp và thẩm định phương pháp phân tích tá dược (mục 3.2.P.4). Tương tự ở phần 4 “báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng” và phần 5 “báo cáo nghiên cứu lâm sàng”, chỉ có phần mục lục cần thay đổi cách đánh số. Kết quả tính toán tương tự của một báo cáo khác, khi so sánh giữa ACTD và ICH-CTD cho thấy 93% sự giống nhau về nội dung, khác biệt 100% về đánh số, do sự khác biệt về cấu trúc hồ sơ [6]

Thay đổi cập nhật của WHO, EU... về yêu cầu trong Thực hành tốt sản xuất (GMP) thực sự là những thách thức lớn nhất cho tất cả các nhà sản xuất vắc xin trên thế giới [7]. Từ 2016 đến nay, có một số tài liệu quan trọng có phiên bản mới như trong bảng 2:

Bảng 2. Quy định cập nhật liên quan đến sản xuất Thực hành tốt sản xuất Dược phẩm vô trùng

STT	Tên tài liệu	Nơi ban hành	Tài liệu phiên bản trước	Tài liệu phiên bản cập nhật mới
1	Thực hành sản xuất tốt: sản xuất dược phẩm vô trùng	WHO	TRS 961, phụ lục 6, 2011	TRS.1044 phụ lục 2, 2022
2	Thực hành sản xuất tốt: hướng dẫn quy trình thẩm định	WHO	TRS.937, phụ lục 4, 2006	TRS 1019 - Phụ lục 3, 2019
3	Thực hành tốt sản xuất nước dùng trong dược phẩm	WHO	TRS.970, Phụ lục 2, 2012	TRS. 1103-phụ lục 3, 2021
4	Thực hành sản xuất tốt: sản xuất chế phẩm sinh học	WHO	TRS.822, phụ lục 1, 1992	TRS 999, Phụ lục 2, 2016
5	Hướng dẫn về tính toàn vẹn của dữ liệu	WHO	TRS. 996, phụ lục 5, 2016	TRS.1033, phụ lục 4, 2021
6	Hướng dẫn về thực hành sản xuất tốt: báo cáo thanh tra	WHO	TRS. 908, Phụ lục 6, 2003	TRS.996, phụ lục 4, 2016
	Sổ tay hướng dẫn quy trình thanh tra sự tuân thủ trong sản xuất dược phẩm vô trùng	FDA	Program 7356.002A, 2015	Program 7356.002A, 2022
7	Thực hành sản xuất tốt cho nhà sản xuất dược phẩm vô trùng	EU	EU-GMP, phụ lục 1, 2010	EU-GMP, phụ lục 1, 2022 [8]



Các tài liệu gần đây đưa ra những yêu cầu chặt chẽ hơn, nổi bật là chủ đề về: nhà xưởng, thiết bị, phân loại và giám sát môi trường phòng sạch, thẩm định hệ thống cung cấp không khí sạch, thẩm định mô phỏng thao tác vô trùng, các quy định về thẩm định, sản xuất nước ... về đảm bảo chất lượng của các sản phẩm dược phẩm vô trùng. Đặc biệt những vấn đề liên quan đến nâng cấp nhà xưởng, thiết bị ... là những yêu cầu rất khó khắc phục với những nhà xưởng sản xuất đã được xây dựng, lắp đặt từ trước.

4. NHỮNG KHÓ KHĂN VÀ GIẢI PHÁP CỦA POLYVAC

Quá trình xin WHO-PQ của POLYVAC đã được định hướng từ khi xây dựng nhà xưởng đạt WHO-GMP hiện hành (2008) và khi MVVAC đã được cấp số đăng ký lưu hành (2009). Tuy nhiên, chỉ đến năm 2015 khi NRA của Việt Nam đạt WHO-PQ thì chúng tôi mới có đủ điều kiện để nộp đơn và chính thức bắt đầu quy trình từ 2017 đến nay. Do thời gian chuẩn bị kéo dài trong nhiều năm, trong khi các quy định của WHO thay đổi, cập nhật và yêu cầu càng chặt chẽ nên chúng tôi luôn phải chủ động tiếp cận những quy định mới và đưa ra ứng phó thích hợp trong từng giai đoạn.

Để đáp ứng yêu cầu chặt chẽ của WHO về đặc tính PSPQ, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu dán chỉ thị nhiệt (VVM7) lên lọ vắc xin như: nghiên cứu độ ổn định, nghiên cứu lão hóa cấp tốc để lựa chọn loại VVM thích hợp, thay đổi nắp nhôm thích hợp để tăng độ bám dính, điều tra khả năng bám dính của VVM... trong các điều kiện bảo quản khác nhau. Ngoài ra, chúng tôi đã hoàn thiện quy trình kiểm tra tiếp nhận, bảo quản và sử dụng nhãn dán nhãn VVM, quy trình dán nhãn VVM... để có thể áp dụng trong sản xuất thường quy năm 2018. POLYVAC là đơn vị sản xuất vắc xin đầu tiên của Việt Nam thực hiện việc dán nhãn VVM. Chúng tôi xác định đây là yếu tố quan trọng giúp khẳng định chất lượng sản phẩm và tăng khả năng cạnh tranh của sản phẩm dù việc dán nhãn VVM sẽ làm tăng chi phí cho sản phẩm. Vì vậy, tại thời điểm nộp đơn xin PQ, sản phẩm vắc xin Sởi MVVAC đã thoả mãn 100% các điều kiện để chấp thuận đơn và yêu cầu về PSPQ.

Về việc chuẩn bị hồ sơ đăng ký sản phẩm, chúng tôi đã lựa chọn chuẩn bị hồ sơ dạng ICH-CTD để có thể áp dụng tại các nước là thành viên của ICH cũng như nhiều thị trường khác nhau để thuận lợi cho các giai

đoạn sau. Do vậy, chúng tôi đã phải chuẩn bị lại hồ sơ này, bổ sung nhiều mục khác theo yêu cầu của WHO so với hồ sơ đăng ký sẵn có ở Việt Nam. Với những mục được đánh giá tương đồng 1 phần, chúng tôi phải rà soát lại và bổ sung thông tin cho phù hợp với mẫu điền khác nhau. Ngoài ra, do khác biệt ngôn ngữ và pháp lý nên các mục giống nhau cũng mất nhiều thời gian dịch sang Tiếng Anh và một số tài liệu cần công chứng bản dịch và thủ tục hợp thức hoá lãnh sự.

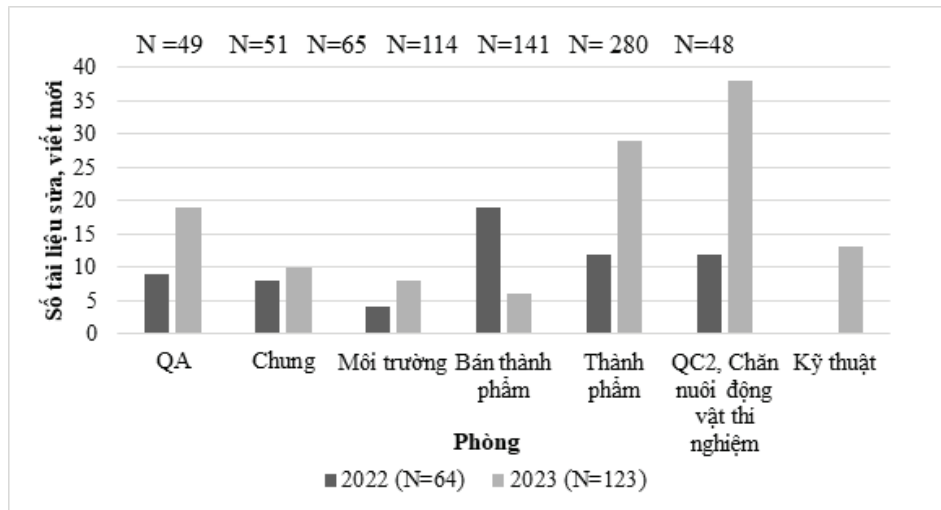
Các báo cáo và dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng của vắc xin Sởi rất sơ sài do sản phẩm được nghiên cứu và phát triển tại Nhật Bản từ những năm 70, được chuyển giao công nghệ sản xuất cho POLYVAC và được thử lâm sàng tại Việt Nam từ 2008-2009 nên được miễn giảm nhiều bước và thực hiện cỡ mẫu nhỏ (200 đối tượng). Số liệu lâm sàng cần bổ sung là những dữ liệu an toàn và hiệu quả sau lưu hành tại Việt Nam nhưng việc thu thập thông tin từ Hệ thống giám sát gặp nhiều khó khăn. Việc thiết lập kế hoạch quản lý rủi ro hợp lý và cung cấp đầy đủ các yêu cầu về giám sát an toàn và hiệu quả sau lưu hành... là yêu cầu bắt buộc để bổ sung thông tin về lâm sàng. Do vậy, nhóm Cảnh giác Dược của POLYVAC phải hoạt động tích cực, chủ động tìm hiểu quy định về Cảnh giác Dược tại Việt Nam và thế giới. Với việc hỗ trợ của các chuyên gia về lâm sàng, chúng tôi đã được tham dự 45 buổi đào tạo từ 01/2018 đến 05/10/2021, đã thiết lập được hệ thống hồ sơ đầy đủ gồm 18 tài liệu. Kết quả thu thập từ hệ thống cảnh giác Dược tại Trung tâm đã chứng minh vắc xin an toàn và hiệu quả của vắc xin Sởi với tỉ lệ phản ứng sau tiêm chủng thấp, không thấy xuất hiện phản ứng nặng sau tiêm chủng 5 năm gần đây. Việc sử dụng vắc xin Sởi MVVAC giúp trẻ em Việt Nam phòng bệnh Sởi, đặc biệt giúp Việt Nam có đủ vắc xin Sởi để tiêm bổ sung cho trẻ em theo chiến dịch (năm 2014 và 2018-2019), từ đó góp phần đẩy lùi dịch Sởi trong những năm gần đây trong hoàn cảnh dịch Sởi thường xuất hiện theo chu kỳ 4-5 năm. Việc thiết lập và vận hành hệ thống cảnh giác Dược tại POLYVAC là một trong những giải pháp hữu ích giúp POLYVAC có được chấp thuận của WHO cho phần hồ sơ đăng ký.

Để phát hiện những điểm không phù hợp với quy định cập nhật trong phạm vi đánh giá của Đoàn thanh tra của WHO và nhanh khắc phục triệt để, chúng tôi đã thành lập thêm nhóm hoạt động xin WHO-PQ (WG) với thành viên gồm: Ban Giám đốc, toàn bộ nhân sự phòng QA và trưởng các phòng. Từ 24/3 đến 27/9/2023, nhóm WG đã tiến hành họp định kỳ hàng tuần với tổng số 24

buổi họp. Ban Giám đốc đã tham dự tất cả các buổi họp để chỉ đạo, triển khai và rà soát công việc. Sau khi rà soát 727 mục trong các tài liệu hướng dẫn của WHO, EU, FDA cập nhật so với quy định cũ và thực tế áp dụng của POLYVAC hiện tại, chúng tôi đã xác định có 48 mục thay đổi/không phù hợp của POLYVAC so với

yêu cầu chung về GMP. Để đáp ứng các yêu cầu mới này, POLYVAC phải sửa đổi, bổ sung quy trình, đào tạo lại nhân viên và điều chỉnh kế hoạch sản xuất hàng năm cho phù hợp do phải bổ sung nhiều nội dung thẩm định và tần suất yêu cầu cao hơn.

Hình 3. Số lượng tài liệu sửa đổi, cập nhật năm 2022 và 2023



Chúng tôi đã tiến hành sửa 123 tài liệu GMP năm 2023, cao hơn gấp 2 lần số tài liệu sửa đổi năm 2022 (64 tài liệu). Trong số 49 tài liệu được áp dụng trong hệ thống quản lý chất lượng tại cơ sở, có 9 tài liệu (năm 2022) và 19 tài liệu năm (2023) được sửa đổi. Tương tự, tài liệu sửa đổi năm 2023 đều cao hơn rõ rệt so với năm 2022. Tất cả tài liệu về hệ thống quản lý chất lượng PQS đều được đào tạo tăng cường kiến thức và hiểu biết cho toàn thể cán bộ nhân viên POLYVAC. Năm 2022, có tổng số 503 lượt người tham gia và năm 2023 có 405 lượt người tham gia các bài giảng này. Bài giảng được trình bày dễ hiểu, thêm ví dụ minh họa, tăng cường tương tác trong quá trình giảng và kiểm tra, đánh giá đầy đủ kết quả đào tạo. Tương tự, tất cả tài liệu ở các phòng khác khi sửa đổi đều được đào tạo lý thuyết và thực hành cho các nhân viên liên quan để thực hiện quy trình (hình 3).

Để đánh giá hiệu quả áp dụng các quy trình sửa đổi vào thực tế, chúng tôi đã tiến hành thanh tra quan sát thực tế kết hợp với hỏi đáp nhân viên. Kết quả đánh giá có 46/48 mục không phù hợp đã đưa giải pháp ứng phó được đánh giá là tích hợp thích hợp, chiếm tỉ lệ 95,53%. Như vậy, hầu hết những vấn đề liên quan đến quy định mới cập nhật đã được khắc phục, chỉ còn 1 mục theo yêu cầu của tài liệu WHO.TRS.1044, phụ lục 2, 2022

và 1 mục tài liệu EU-GMP, phụ lục 1, 2022 chưa được khắc phục hoàn toàn, tỉ lệ hoàn thành là 94,74%.

Kết quả quan sát thực tế các nội dung khác để đánh giá sự tuân thủ GMP vẫn phát hiện một số điểm không phù hợp, đặc biệt về nhà xưởng, thiết bị... do các yêu cầu cập nhật, chặt chẽ của WHO gần đây chúng tôi chưa thể khắc phục hoàn toàn. Việc sửa chữa nhà xưởng, lắp đặt thiết bị mới trên nền tảng dây chuyền sản xuất cũ yêu cầu đầu tư lớn về kinh phí và phải dừng các hoạt động sản xuất, trong khi vẫn phải đảm bảo đủ thời gian sản xuất vắc xin Sởi và vắc xin phối hợp Sởi-Rubella tại cơ sở này để cung cấp cho chương trình Tiêm chủng mở rộng. Chúng tôi đã đưa các biện pháp phân tích, giảm thiểu rủi ro, ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm. Chúng tôi đang tiếp tục trao đổi, thảo luận với Đoàn thanh tra của WHO để thực hiện các biện pháp khắc phục, phòng ngừa thích hợp.

5. BÀI HỌC KINH NGHIỆM VÀ KHUYẾN NGHỊ

Từ việc tìm hiểu các thủ tục xin PQ, phân tích những khó khăn thực tế gặp phải và những thành công bước đầu trong việc xin PQ, chúng tôi đưa ra một số yếu tố

giúp chúng tôi thành công trong quá trình xin WHO-PQ như sau:

- Yếu tố tiên quyết cho thành công là quyết tâm của Ban Giám đốc để tập trung nguồn lực ưu tiên cho chiến lược xin WHO-PQ và cam kết mạnh mẽ về đảm bảo chất lượng sản phẩm và thực hiện quản lý chất lượng sản phẩm.

- Cần nắm rõ các bước chi tiết trong quy trình xin PQ và lập kế hoạch chi tiết bước chuẩn bị. Lưu ý nắm được danh sách ưu tiên các sản phẩm xin PQ, phát triển vắc xin đáp ứng các đặc tính PSPQ;

- Nâng cao năng lực và hiệu quả của Hệ thống quản lý chất lượng, thường xuyên giám sát, kiểm tra phát hiện và xử lý những điểm không phù hợp phát sinh;

- Đội ngũ nhân viên có trình độ, kinh nghiệm và được đào tạo thường xuyên;

- Chuẩn bị điều kiện về nhà xưởng, thiết bị. quy trình... cập nhật theo các yêu cầu mới của WHO, EU... bằng cách chủ động tìm hiểu, xử lý cũng như sự hỗ trợ, tư vấn kỹ thuật của các chuyên gia về sản phẩm, về GMP, về cảnh giác Dược...;

- Hoàn thiện và vận hành hiệu quả hệ thống cảnh giác Dược để đảm bảo đủ dữ liệu giám sát sau lưu hành;

- Hồ sơ lâm sàng phải đầy đủ các căn cứ khoa học và pháp lý;

- Cần điều tra, lựa chọn loại VVM phù hợp bằng các dữ liệu khoa học, tin cậy;

- Thẩm định và duy trì dây chuyền lạnh thích hợp trong quá trình bán/phân phối/cung cấp...

Hiện nay, thủ tục cấp phép WHO-PQ gồm nhiều bước phức tạp, quá trình thụ lý kéo dài và khác biệt với quy trình đang áp dụng của nhiều nước, trong đó có Việt Nam. Mẫu hồ sơ đăng ký sản phẩm chưa thống nhất giữa WHO và RNA của nhiều nước gây khó khăn cho nhiều nhà sản xuất trong công tác chuẩn bị hồ sơ. Quá trình gửi mẫu đi 2 phòng thí nghiệm độc lập cần rất nhiều thủ tục xuất/nhập mẫu, đặc biệt trong thời gian POLYVAC thực hiện năm 2021 và 2022 khi dịch COVID-19 đang phức tạp. Quá trình thanh tra thực tế đòi hỏi nhiều chi phí tốn kém. Nhiều chuyên gia và đại diện của WHO cũng có những trao đổi, đề xuất hướng tới sự thống nhất trong thủ tục, tiến hành quá trình đánh giá song song hoặc công nhận kết quả lẫn nhau giữa WHO và RNA để tiết kiệm thời gian, công sức, tài chính... mà vẫn đảm bảo các yêu cầu về chất lượng sản phẩm.

5. KẾT LUẬN

Bài báo này cung cấp các quy trình xin WHO-PQ cụ thể cũng như những khó khăn và bài kinh nghiệm của POLYVAC - đơn vị đầu tiên tại Việt Nam đăng ký xin WHO-PQ và có 1 số thành công ban đầu này.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ, hỗ trợ của các chuyên gia của KDSV (Nhật Bản), tổ chức DCVMN, PATH... Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ POLYVAC đã hỗ trợ nhóm nghiên cứu thực hiện Dự án này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] WHO, TRS 978. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies, Annex 6, 2013
- [2] WHO, Vaccines Prequalification Priority List, 2023. <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/vaccines-eligible-who-prequalification> Ngày truy cập 13/12/2023
- [3] WHO/IVB/14.10 Assessing the programmatic suitability of vaccine candidates for WHO prequalification, 2014
- [4] Bộ Y tế, Thông tư 08/2022/TT-BYT quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc, ký ngày 05 tháng 9 năm 2022.
- [5] Debbie Jordan, An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier, Medical Writing, 23:2, 2014, 101-105
- [6] Dellepiane N, Pagliusi S, Registration Experts Working Group. Challenges for the registration of vaccines in emerging countries: Differences in dossier requirements, application and evaluation processes. Vaccine. 2018 Jun 7;36(24):3389-3396
- [7] WHO, Health products policy and standards. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines/production>, ngày truy cập 13/12/2023
- [8] EU-GMP, Manufacture of Sterile Medicinal Products, Annex 1, 2022