

QUYẾT ĐỊNH

**Ban hành Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng,
đăng ký lưu hành, sử dụng vắc xin phòng COVID-19**

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật phòng, chống bệnh truyền nhiễm số 03/2007/QH12 ngày 21/11/2007;

Căn cứ Luật dược số 105/2016/QH13 ngày 06 tháng 4 năm 2016;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược;

Căn cứ Nghị định số 104/2016/NĐ-CP ngày 01 tháng 7 năm 2016 của Chính phủ quy định về hoạt động tiêm chủng;

Căn cứ Thông tư số 29/2018/TT-BYT ngày 29 tháng 10 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử thuốc trên lâm sàng;

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo, Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Cục trưởng Cục Y tế dự phòng Bộ Y tế.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vắc xin phòng COVID-19.

Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vắc xin phòng COVID-19 ban hành kèm theo Quyết định này được áp dụng trong thời gian diễn ra dịch bệnh COVID-19.

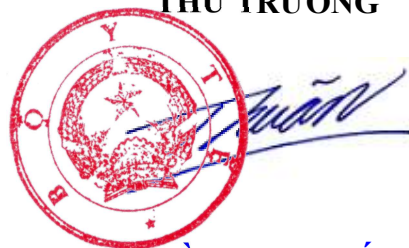
Điều 2. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 3. Các ông, bà Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo, Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Cục trưởng Cục Y tế dự phòng, Chánh Văn phòng Bộ và Thủ trưởng các cơ quan, tổ chức, cá nhân có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 3;
- Q. Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các đ/c Thứ trưởng (để biết);
- Lưu: VT, K2ĐT.

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**



Trần Văn Thuận

HƯỚNG DẪN
VỀ NGHIÊN CỨU, THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG, ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH,
SỬ DỤNG VẮC XIN PHÒNG COVID-19

Mục 1. NGHIÊN CỨU VÀ KIỂM ĐỊNH CHẤT LƯỢNG VẮC XIN

Điều 1. Nghiên cứu vắc xin phòng COVID-19

1. Vắc xin phòng COVID-19 phải được nhà sản xuất đánh giá tiền lâm sàng về tính an toàn, tính sinh miễn dịch và thử thách để đánh giá khả năng bảo vệ trên động vật.

2. Nhà sản xuất phải cung cấp đủ mẫu vắc xin, hóa chất đặc thù và hồ sơ theo đúng quy định để Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế kiểm định chất lượng và chứng nhận đạt yêu cầu về chất lượng.

Điều 2. Kiểm định chất lượng các lô vắc xin thử nghiệm lâm sàng

1. Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế có trách nhiệm kiểm định chất lượng các lô vắc xin theo tiêu chuẩn của sản phẩm bảo đảm thời gian và tiến độ.

2. Những thử nghiệm mới và những thử nghiệm thông thường phục vụ kiểm định chất lượng vắc xin COVID-19, Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế triển khai tại Viện hoặc cử cán bộ thực hiện độc lập, song song tại nhà sản xuất hoặc tiến hành giám sát quy trình thực hiện tại nhà sản xuất, bảo đảm chính xác, khoa học, khách quan.

Mục 2. THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VẮC XIN

Điều 3. Quy định chung về thử nghiệm lâm sàng vắc xin phòng COVID-19

1. Quy trình thử nghiệm lâm sàng, yêu cầu về ngôn ngữ, hình thức và tính pháp lý của hồ sơ, tổ chức thực hiện thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại các điều 18, 20, 24 Thông tư số 29/2018/TT-BYT ngày 29 tháng 10 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử thuốc trên lâm sàng (sau đây viết tắt là Thông tư số 29/2018/TT-BYT).

2. Quyền và trách nhiệm của tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng, cơ sở nhận thử nghiệm lâm sàng, nghiên cứu viên, nghiên cứu viên chính, quyền và nghĩa vụ của người tham gia thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại các

điều 3, 4, 5, 6, và 7 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT ngày 11/6/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử tương đương sinh học của thuốc (sau đây viết tắt là Thông tư số 10/2020/TT-BYT).

3. Triển khai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ghi chép, báo cáo, phân tích thống kê, giám sát, kiểm tra nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, xử trí các biến cố bất lợi (AE) trong nghiên cứu, báo cáo AE trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, tài chính và chi trả cho người tham gia thử nghiệm lâm sàng, kết thúc nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, báo cáo, công bố kết quả nghiên cứu thực hiện theo quy định tại các điều 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22 và 23 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT.

Điều 4. Hồ sơ thử nghiệm lâm sàng đối với vắc xin phòng COVID-19

1. Hồ sơ đăng ký nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại khoản 1 Điều 19 Thông tư số 29/2018/TT-BYT.

2. Hồ sơ đề nghị phê duyệt nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại Khoản 2 Điều 19 Thông tư số 29/2018/TT-BYT, trong đó đối với tài liệu nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng các giai đoạn trước quy định tại điểm b Khoản 2 Điều 19 Thông tư số 29/2018/TT-BYT được thực hiện như sau:

a) Hồ sơ đề nghị thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 được phép tiếp tục cập nhật trong quá trình thẩm định hồ sơ một số tài liệu cần nhiều thời gian như: Dữ liệu kết quả một số phép thử đặc biệt hoặc giấy chứng nhận chất lượng sản phẩm nghiên cứu (vắc xin và giả dược).

b) Hồ sơ đề nghị thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 được phép sử dụng kết quả đánh giá giữa kỳ giai đoạn 1 về an toàn và tính sinh miễn dịch (nếu có) thay cho kết quả đánh giá toàn bộ giai đoạn 1 trong khi vẫn tiếp tục hoàn thiện giai đoạn 1.

c) Hồ sơ đề nghị thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 được phép sử dụng kết quả đánh giá giữa kỳ giai đoạn 2 về an toàn và tính sinh miễn dịch thay cho kết quả đánh giá toàn bộ giai đoạn 2 trong khi vẫn tiếp tục hoàn thiện giai đoạn 2.

3. Hồ sơ đề nghị phê duyệt thay đổi nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại khoản 3 Điều 19 Thông tư số 29/2018/TT-BYT.

4. Hồ sơ đề nghị phê duyệt kết quả thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại khoản 4 Điều 19 Thông tư số 29/2018/TT-BYT.

Điều 5. Thủ tục, trình tự đăng ký nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Trình tự, thủ tục đăng ký nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối với vắc xin COVID-19 thực hiện theo quy định tại Điều 21 Thông tư số 29/2018/TT-BYT.

Điều 6. Phê duyệt đề cương nghiên cứu, phê duyệt kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

1. Trình tự, thủ tục phê duyệt đề cương nghiên cứu; phê duyệt thay đổi đề cương nghiên cứu và phê duyệt kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối với vắc xin COVID-19 thực hiện quy định tại Điều 22, Điều 23, Điều 25 của Thông tư số 29/2018/TT-BYT.

2. Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia thẩm định hồ sơ theo hình thức họp khẩn cấp theo quy định tại Điều 26 Thông tư số 04/2020/TT-BYT ngày 05 tháng 3 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc thành lập, chức năng, nhiệm vụ và quyền hạn của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

3. Cuộc họp thẩm định của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia mời tối thiểu 02 thành viên tiểu ban Lâm sàng Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc với vai trò là chuyên gia tư vấn độc lập.

Điều 7. Đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại Điều 8 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT.

Điều 8. Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại Điều 9 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT, trong đó:

1. Nghiên cứu giai đoạn 1 có thể được thiết kế thành nghiên cứu riêng hoặc được thiết kế cùng với nghiên cứu giai đoạn 2 trong cùng một đề cương nghiên cứu. Nghiên cứu giai đoạn 2 có thể thiết kế cùng với nghiên cứu giai đoạn 3 trong cùng một đề cương nghiên cứu.

2. Nghiên cứu giai đoạn 1 là nghiên cứu đơn trung tâm hoặc đa trung tâm; nghiên cứu giai đoạn 2 là nghiên cứu đơn trung tâm hoặc đa trung tâm, ngẫu nhiên,

mù đôi, có đôi chứng; nghiên cứu giai đoạn 3 là nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đôi chứng.

3. Đề cương nghiên cứu phải ghi rõ tiêu chuẩn đối với kết quả đánh giá giữa kỳ nếu sử dụng kết quả đánh giá giữa kỳ để xét chuyển tiếp sang giai đoạn nghiên cứu tiếp theo hoặc để đăng ký lưu hành sản phẩm theo qui trình khẩn cấp của vắc xin phòng đại dịch.

4. Trong trường hợp ở Việt Nam không có đủ số trường hợp mắc bệnh COVID-19 để thiết kế đánh giá hiệu lực của vắc xin (giai đoạn 3, với tiêu chí đánh giá nghiên cứu là ca bệnh), có thể thiết kế nghiên cứu bắc cầu so sánh tính sinh miễn dịch của vắc xin nghiên cứu với vắc xin đã có kết quả nghiên cứu hiệu lực ở nước khác nơi có cơ quan quản lý (NRA) được Tổ chức Y tế thế giới công nhận.

Điều 9. Cỡ mẫu nghiên cứu thực hiện theo quy định tại Điều 10 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT, trong đó tổng cỡ mẫu của nghiên cứu giai đoạn 1 khuyến cáo là 30-150 đối tượng. Tổng cỡ mẫu của nghiên cứu giai đoạn 2 đưa vào phân tích kết quả khuyến cáo ít nhất là 200 đối tượng. Tổng cỡ mẫu của nghiên cứu giai đoạn 3 đưa vào phân tích kết quả khuyến cáo ít nhất là 800 đối tượng. Trường hợp nghiên cứu giai đoạn 3 để đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin, tổng cỡ mẫu tối thiểu là 800 người và theo dõi ít nhất trong 01 năm kể từ ngày tiêm liều vắc xin cuối cùng.

Điều 10. Tiêu chuẩn kỹ thuật của cơ sở vật chất phục vụ thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại Điều 14 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT.

Điều 11. Tài liệu chuyên môn kỹ thuật, quản lý chất lượng phục vụ thử nghiệm lâm sàng thực hiện theo quy định tại khoản 1 Điều 15 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT.

Điều 12. Tiêu chuẩn chuyên môn đối với nhân sự thực hiện theo quy định tại Điều 16 Phụ lục Thông tư số 10/2020/TT-BYT, ngoại trừ yêu cầu trong cùng một thời điểm nhất định mỗi nghiên cứu viên chính không chủ trì quá 03 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Mục 3. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

Điều 13. Đánh giá trực tiếp đáp ứng tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc đối với dây chuyền sản xuất vắc xin phòng COVID-19 trong nước theo quy định tại

Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc để phục vụ việc cấp số đăng ký (sau đây viết tắt là Thông tư số 35/2018/TT-BYT).

Điều 14. Đánh giá đáp ứng tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc đối với cơ sở sản xuất vắc xin phòng COVID-19 ở nước ngoài theo quy định tại Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược (sau đây viết tắt là Nghị định số 54/2017/NĐ-CP).

Mục 4. ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH VẮC XIN

Điều 15. Cục Quản lý Dược trình báo cáo Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc xem xét chấp thuận sử dụng dữ liệu lâm sàng được phép sử dụng kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1, giai đoạn 2 và kết quả đánh giá giữa kỳ giai đoạn 3 về an toàn và tính sinh miễn dịch để đăng ký lưu hành vắc xin trên cơ sở ý kiến thẩm định phần hồ sơ an toàn, hiệu quả của các chuyên gia thẩm định. Trên cơ sở ý kiến của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc, Cục Quản lý Dược trình báo cáo Bộ trưởng Bộ Y tế xem xét quyết định miễn một, một số giai đoạn thử thuốc trên lâm sàng theo quy định tại khoản 1 Điều 18 Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc (sau đây viết tắt là Thông tư số 32/2018/TT-BYT).

Điều 16. Hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành vắc xin COVID-19 thực hiện theo quy định tại các điều 23, 24, 25, 26, 27 và 28 Thông tư số 32/2018/TT-BYT, trong đó có một số tài liệu cần nhiều thời gian như:

- Phiếu kiểm nghiệm, tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm có xác nhận bởi Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế được phép bổ sung sau khi có kết quả.

- Dữ liệu nghiên cứu độ ổn định của hoạt chất, thành phẩm với hạn dùng đăng ký được phép tiếp tục cập nhật trong quá trình thẩm định hồ sơ.

- Dữ liệu kết quả thử nghiệm lâm sàng được phép tiếp tục cập nhật trong quá trình thẩm định hồ sơ.

Điều 17. Trình tự cấp giấy đăng ký lưu hành vắc xin COVID-19 thực hiện theo quy trình thẩm định nhanh quy định tại Điều 41 Thông tư số 32/2018/TT-

BYT, nhằm rút ngắn thời gian của quy trình nhưng bảo đảm an toàn, chất lượng, hiệu quả trên cơ sở đánh giá lợi ích/rủi ro.

Mục 5. SỬ DỤNG VẮC XIN VÀ TRÁCH NHIỆM THI HÀNH

Điều 18. Vắc xin phòng COVID-19 được ưu tiên sử dụng cho địa bàn, đối tượng có nguy cơ cao phù hợp với tình hình thực tế và khả năng cung ứng vắc xin.

Điều 19. Cục Y tế dự phòng làm đầu mối phối hợp với Cục Quản lý Dược, Vụ Kế hoạch – Tài chính, các Vụ/Cục liên quan thuộc Bộ Y tế, các Viện Vệ sinh dịch tễ, Viện Pasteur và các đơn vị liên quan xây dựng kế hoạch tiếp nhận, bảo quản, phân phối và sử dụng vắc xin phòng COVID-19 trình Lãnh đạo Bộ xem xét, phê duyệt.

Điều 20. Trách nhiệm thi hành

1. Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo:

a) Hướng dẫn, theo dõi việc triển khai Hướng dẫn này.

b) Đầu mối tiếp nhận, xử lý hồ sơ đăng ký, phê duyệt, nghiệm thu nghiên thử nghiệm lâm sàng đối với vắc xin phòng COVID-19 theo Thông tư số 29/2018/TT-BYT trong thời gian sớm nhất.

c) Đề xuất cập nhật, sửa đổi Hướng dẫn để phù hợp với tình hình thực tế.

2. Cục Quản lý Dược có trách nhiệm tổ chức đánh giá đáp ứng tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc đối với dây chuyền sản xuất vắc xin COVID-19 theo Nghị định số 54/2017/NĐ-CP và Thông tư số 35/2018/TT-BYT trong thời gian sớm nhất; tổ chức thẩm định hồ sơ đăng ký lưu hành vắc xin COVID-19 theo Thông tư số 32/2018/TT-BYT trong thời gian sớm nhất.

3. Cục Y tế dự phòng có trách nhiệm xây dựng kế hoạch sử dụng và giám sát phản ứng sau tiêm của vắc xin phòng COVID-19 khi lưu hành chính thức.

4. Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế có trách nhiệm kiểm định chất lượng vắc xin phòng COVID-19 bảo đảm chất lượng sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng, đăng ký thuốc trong thời gian sớm nhất và thực hiện giám sát hậu mại sau khi vắc xin được cấp phép lưu hành.

5. Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương, Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh, Viện Pasteur Nha Trang, Học viện Quân y có trách nhiệm phối hợp, hỗ trợ các nhà sản xuất vắc xin trong các công đoạn nghiên cứu, sản xuất vắc xin và tổ chức triển khai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin phòng COVID-19 trong thời gian sớm nhất.

6. Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp quốc gia, Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở các tổ chức nhận thử nghiệm lâm sàng vắc xin phòng COVID-19 có trách nhiệm thẩm định, nghiệm thu hồ sơ thử nghiệm lâm sàng vắc xin phòng COVID-19 trong thời gian sớm nhất; theo dõi, kiểm tra quá trình triển khai thử nghiệm lâm sàng vắc xin phòng COVID-19 bảo đảm an toàn cho các đối tượng tham gia nghiên cứu, tính chính xác tin cậy của dữ liệu nghiên cứu.

7. Tổ chức, cá nhân nghiên cứu, sản xuất vắc xin phòng COVID-19 có trách nhiệm tuân thủ Hướng dẫn này và pháp luật liên quan trong quá trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành và sử dụng vắc xin.