|  |  |
| --- | --- |
| **BỘ Y TẾ**Số: /2013/TT-BYT**DỰ THẢO 13 (30-12-13)** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc***Hà Nội, ngày tháng năm 2013* |

**THÔNG TƯ**

**Hướng dẫn đánh giá chất lượng**

**sinh phẩm chẩn đoán huyết thanh học HIV**

Căn cứ Luật phòng, chống nhiễm vi rút gây ra Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV/AIDS) số 64/2006 /QH 11 ngày 12 tháng 7 năm 2006;

Căn cứ Luật dược số 34/2005/QH 11 ngày 14 tháng 6 năm 2005;

Căn cứ Luật chất lượng sản phẩm, hàng hóa của Quốc hội số 05/2007/QH 12 ngày 21 tháng 11 năm 2007;

Căn cứ Luật tiêu chuẩn và qui chuẩn kỹ thuật của Quốc hội số 68/2006/QH 11 ngày 29 tháng 6 năm 2006;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và công trình y tế và Vụ trưởng Vụ Pháp chế;

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư hướng dẫn đánh giá chất lượng sinh phẩm chẩn đoán huyết thanh học HIV.

**Chương I**

**QUY ĐỊNH CHUNG**

**Điều 1. Phạm vi điều chỉnh, đối tượng áp dụng**

1. Thông tư này điều chỉnh các vấn đề về Hướng dẫn đánh giá chất lượng sinh phẩm chẩn đoán huyết thanh học HIV (sau đây gọi tắt là sinh phẩm HIV).

2. Thông tư này áp dụng đối với các đơn vị đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV, tổ chức, cá nhân sản xuất, kinh doanh sinh phẩm HIV, các đơn vị có sử dụng sinh phẩm HIV nhằm mục đích sàng lọc, giám sát và chẩn đoán nhiễm HIV.

**Điều 2. Giải thích từ ngữ**

Trong Thông tư này, các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. Bộ mẫu chuẩn để đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV (sau đây gọi tắt là Bộ mẫu chuẩn đánh giá) gồm các mẫu đã được xác định đặc tính bằng tiêu chuẩn vàng.

2. Bộ mẫu chuẩn đánh giá năng lực thành thạo xét nghiệm (sau đây gọi tắt là Bộ mẫu chuẩn xét nghiệm) gồm các mẫu có các giá trị khác nhau đã biết dùng để đánh giá năng lực xét nghiệm của nhân viên tham gia đánh giá chất lượng sinh phẩm tối thiểu 10 mẫu.

3. Tiêu chuẩn vàng là phương pháp xét nghiệm do cơ sở triển khai đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV xây dựng và lựa chọn trên nguyên tắc sử dụng 02 sinh phẩm ELISA có nguyên lý hoặc phương pháp chuẩn bị kháng nguyên khác nhau có độ nhậy> 99,5%, độ đặc hiệu > 98% theo đánh giá của Tổ chức Y tế thế giới; Các mẫu dương tính được khẳng định lại bằng kỹ thuật Western-Blot.

4. Phương cách xét nghiệm là trình tự thực hiện các thử nghiệm với một tổ hợp các sinh phẩm cụ thể đã được lựa chọn cho từng chiến lược xét nghiệm.

5. Vật liệu đánh giá là các Bộ mẫu chuẩn đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV gồm các mẫu huyết thanh đã được xác định đặc tính theo quy định tại Điều 3 của Thông tư này. Các mẫu huyết thanh sử dụng để đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV phải lấy từ ngân hàng mẫu HIV hoặc từ thực địa theo quy định của Bộ Y tế.

**Điều 3. Đặc tính của các mẫu chuẩn**

Bộ mẫu chuẩn đánh giá được xây dựng dựa trên cơ sở các mẫu chuẩn có đặc tính được quy định như sau:

1. Mẫu dương tính là mẫu huyết thanh hoặc huyết tương có phản ứng với hai sinh phẩm ELISA có nguyên lý hoặc cách chuẩn bị kháng nguyên khác nhau và được khẳng định bằng kỹ thuật Western – Blot.

2. Mẫu âm tính là mẫu huyết thanh hoặc huyết tương không có phản ứng với hai sinh phẩm ELISA có nguyên lý hoặc cách chuẩn bị kháng nguyên khác nhau.

3. Mẫu chuyển đổi huyết thanh gồm các mẫu được lấy liên tiếp từ một người nhiễm HIV trong giai đoạn chuyển đổi từ khi xét nghiệm phát hiện HIV không có phản ứng sang có phản ứng.

4. Mẫu đánh giá độ lặp lại là mẫu huyết thanh hoặc huyết tương đã được chuẩn độ để đánh giá độ chính xác trong một lần xét nghiệm và độ lặp lại của một sinh phẩm giữa các lần xét nghiệm.

5. Mẫu khó bao gồm các mẫu sau:

a) Mẫu bản chất HIV âm tính nhưng có kết quả xét nghiệm dương tính với ít nhất một sinh phẩm;

b) Mẫu dương tính yếu là mẫu được xét nghiệm bằng 2 kỹ thuật ELISA cho kết quả đối lập và được xét nghiệm khẳng định HIV dương tính bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

Việc phân tích kết quả xét nghiệm để quyết định đặc tính mẫu chuẩn được quy định tại Phụ lục 1 ban hành kèm theo Thông tư này.

**Điều 4. Mục đích, phương thức đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV**

Đánh giá chất lượng của sinh phẩm HIV tùy từng mục đích để lựa chọn phương thức đánh giá phù hợp bao gồm:

1. Đánh giá trước khi cấp phép lưu hành nhằm thẩm định tính khả thi của phương pháp đánh giá và kiểm định các đặc tính liên quan đến chất lượng, hiệu quả chẩn đoán của sinh phẩm để cung cấp chứng nhận kiểm định chất lượng sinh phẩm theo quy định.

2. Đánh giá theo lô nhằm mục đích kiểm tra các đặc tính liên quan đến chất lượng, hiệu quả chẩn đoán giữa các lô sinh phẩm HIV trước khi sử dụng.

3. Đánh giá sau cấp phép lưu hành và sử dụng nhằm mục đích kiểm tra độ ổn định về chất lượng của sinh phẩm khi lưu hành trên thị trường.

**Điều 5. Nguyên tắc đánh giá sinh phẩm HIV**

1. Bảo đảm tính chính xác, khách quan, trung thực, công bằng trong quá trình đánh giá.

2. Việc triển khai đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV phải được thực hiện theo tiêu chuẩn và phương pháp thử nghiệm được cấp có thẩm quyền phê duyệt trong toàn bộ quá trình đánh giá.

3. Việc lấy mẫu phải thực hiện theo nguyên tắc chọn ngẫu nhiên, đại diện đối với các lô sinh phẩm HIV của từng loại sinh phẩm HIV tham gia đánh giá chất lượng.

4. Việc triển khai đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV được thực hiện tại phòng xét nghiệm đủ tiêu chuẩn và năng lực triển khai việc đánh giá sinh phẩm HIV theo quy định tại Điều 7 chương IIcủa Thông tư này.

**Điều 6. Kinh phí thực hiện**

1. Kinh phí đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV trước cấp phép lưu hành, đánh giá theo lô do cơ sở sản xuất sinh phẩm hoặc cơ sở xin đăng ký kiểm định sinh phẩm chi trả theo quy định của pháp luật hiện hành về phí và lệ phí.

2. Kinh phí đánh giá sinh phẩm HIV sau cấp phép lưu hành trên thị trường được sử dụng từ nguồn kinh phí chi thường xuyên do nhà nước cấp cho cơ quan được phân công đánh giá sinh phẩm theo kế hoạch hoạt động hàng năm hoặc các nguồn viện trợ hợp pháp khác nếu có.

**Chương II**

**QUY ĐỊNH VỀ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN, VẬT LIỆU VÀ TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG SINH PHẨM**

**Điều 7. Điều kiện thực hiện đánh giá**

1. Cơ sở triển khai đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV (sau đây gọi tắt là cơ sở đánh giá) được Bộ Y tế ủy quyền hoặc phân công tổ chức việc đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV phải có phòng xét nghiệm HIV đạt tiêu chuẩn phòng xét nghiệm khẳng định HIV theo quy định tại Thông tư số 15/TT-BYT ngày 24/5/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc hướng dẫn bảo đảm chất lượng thực hiện kỹ thuật xét nghiệm HIV.

2. Cơ sở đánh giá phải đảm bảo các điều kiện:

a) Điều kiện về cở vật chất, trang thiết bị, nhân sự và quản lý chất lượng để triển khai, giám sát quá trình đánh giá chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV;

b) Thực hiện và duy trì được các kỹ thuật xét nghiệm tham chiếu hiện có như phương pháp ELISA, Western- Blot và các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán HIV hiện tại. Tiếp cận được các kỹ thuật tham chiếu bổ sung cho các xét nghiệm miễn dịch học, vi rút học;

c) Có khả năng thu thập mẫu đảm bảo việc duy trì ngân hàng mẫu chuẩn quốc gia cho kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV;

d) Thực hiện các chương trình nội kiểm tra và ngoại kiểm tra theo quy định;

đ) Đạt tiêu chuẩn ISO 15189;

e) Tuân thủ các quy định về an toàn sinh học phòng xét nghiệm theo quy định.

**Điều 8. Vật liệu đánh giá**

1. Bộ mẫu chuẩn đánh giá sinh phẩm chẩn đoán HIV trước khi cấp phép lưu hành trên thị trường

a) Đối với các sinh phẩm xét nghiệm nhanh hoặc miễn dịch gắn men hoặc hóa phát quang hoặc điện hóa phát quang

- Bộ mẫu HIV dương tính: ≥ 200 mẫu;

- Bộ mẫu HIV âm tính: ≥ 400 mẫu;

- Bộ mẫu huyết thanh chuyển đổi: ≥ 3 bộ mẫu;

- Bộ mẫu khó: ≥ 30 mẫu;

- Bộ mẫu đánh giá độ lặp lại: ≥ 03 mẫu. Mẫu đánh giá độ lặp lại phải có giá trị mật độ quang học (OD) cao hơn giá trị ngưỡng (CO) từ 2 đến 3 lần.

b) Đối với các sinh phẩm Western - Blot dùng để khẳng định

- Bộ mẫu HIV dương tính: ≥ 40 mẫu;

- Bộ mẫu HIV âm tính: ≥ 40 mẫu.

2. Bộ mẫu chuẩn đánh giá sinh phẩm chẩn đoán HIV theo lô:

a) Bộ mẫu HIV dương tính đã được chuẩn độ để đánh giá lô sinh phẩm ELISA:

- Bộ mẫu chuẩn độ này có 10 mẫu pha loãng được lựa chọn từ các mẫu HIV dương tính khác nhau;

- Mỗi mẫu HIV dương tính được pha loãng bậc 2 sao cho đạt được độ pha loãng có giá trị mật độ quang trong khoảng từ 2đến 3 lần so với giá trị ngưỡng và được chuẩn hóa từ 3 lô liên tiếp;

- Mỗi bộ mẫu chuẩn độ chỉ đặc hiệu cho một sinh phẩm ELISA;

- Bộ mẫu chuẩn độ được sản xuất với khối lượng đủ lớn và chia nhỏ 0.5ml vào mỗi ống nghiệm bảo quản tối thiểu ở nhiệt độ âm 80ºC để đánh giá các lô của một sinh phẩm trong thời gian dài.

b) Bộ mẫu HIV dương tính đã được chuẩn độ để đánh giá lô sinh phẩm nhanh:

- Bộ mẫu chuẩn độ này được tạo thành từ 5 đến 10 mẫu dương tính khác nhau;

- Mỗi mẫu dương tính được pha loãng bậc 5, chọn 10 mẫu liên tục;

- Mỗi bộ mẫu chuẩn độ chỉ đặc hiệu cho một sinh phẩm nhanh;

- Bộ mẫu chuẩn độ được sản xuất với khối lượng lớn và chia nhỏ 0.5ml vào mỗi ống nghiệm bảo quản tối thiểu ở nhiệt độ âm 80ºC để đánh giá các lô của một sinh phẩm trong thời gian dài.

**Điều 9. Tần suất, thời gian đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV**

1. Đánh giá chất lượng sinh phẩm để cấp phép lưu hành cho các sinh phẩm chẩn đoán HIVlần đầu đăng ký hoặc đăng ký lại.

2. Đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV theo lô thực hiện khi:

a) Lô sinh phẩm HIV lần đầu đăng kývào Việt Nam hoặc xuất xưởng với lô sản xuất trong nước;

b) Có sự cố về chất lượng sinh phẩm được báo cáo.

3. Đánh giá chất lượng sinh phẩm đểlựa chọn cho sàng lọc HIV trong an toàn truyền máu và cấy ghép mô tạng thực hiện khi:

a) Sinh phẩm HIV lần đầu đăng ký hoặc tái đăng ký để sử dụng cho sàng lọc HIV, trong an toàn truyền máu và cấy ghép mô tạng;

b) Có phát hiện vấn đề về chất lượng sinh phẩm sử dụng sàng lọc HIV, trong an toàn truyền máu và cấy ghép mô tạng.

4. Đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV để xây dựng phương cách: Áp dụng theo điều kiện thực tế khi xây dựng phương cách xét nghiệm mới hoặc thay đổi phương cách xét nghiệm.

**Điều 10. Các đặc điểm của sinh phẩm HIV cần được đánh giá**

1. Các thông số kỹ thuật của sinh phẩm và hiệu quả chẩn đoán, bao gồm:

a) Độ nhạy;

b) Độ đặc hiệu;

c) Giá trị dự đoán dương tính;

d) Giá trị dự đoán âm tính;

đ) Khả năng phát hiện sớm với huyết thanh chuyển đổi;

e) Giá trị delta;

f) Độ chính xác;

g) Khoảng tin cậy;

h) Độ lặp lại.

i) Mức độ khác biệt giữa những người đọc kết quả của các xét nghiệm nhanh không dùng trang thiết bị chuyên dụng để đọc kết quả.

2. Phân tích và tính toán các thông số kỹ thuật của sinh phẩm HIV theo quy định tại phụ lục 2 ban hành kèm theo Thông tư này.

3. Các đặc điểm khác cần xem xét bao gồm: điều kiện bảo quản sinh phẩm; mức độ phức tạp của thao tác kỹ thuật xét nghiệm**.**

**Chương III**

**QUY TRÌNH ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG SINH PHẨM**

**Mục 1. ĐÁNH GIÁ TRƯỚC CẤP PHÉP LƯU HÀNH**

**TRÊN THỊ TRƯỜNG**

**Điều 11. Lấy và vận chuyển mẫu sinh phẩm**

1. Số lượng mẫu sinh phẩm được lấy để đánh giá

a) Cơ số mẫu sinh phẩm được lấy tùy từng loại sinh phẩm nhưng phải đảm bảo đủ tối thiểu cho 01 lần đánh giá chất lượng sinh phẩm trên bộ mẫu chuẩn, cho các thử nghiệm đảm bảo chất lượng thực hiện kỹ thuật xét nghiệm đánh giá chất lượng sinh phẩm bao gồm: thực hiện nội kiểm chứng, kiểm tra mức độ thành thạo của nhân viên thực hiện kỹ thuật xét nghiệm.

b) Mỗi lô sinh phẩm được lấy 02 cơ số mẫu, 01 cơ số mẫu được dùng để phân tích kiểm định chất lượng; 01 cơ số mẫu được dùng để lưu tại cơ quan kiểm định. Trường hợp cần thiết mẫu phân tích và mẫu lưu có thể nhiều hơn 2 cơ số mẫu để đủ gửi kiểm định và lưu ở các cơ quan, tổ chức có liên quan.

c) Công thức tính cơ số mẫu sinh phẩm = (a) số lượng sinh phẩm sử dụng cho số mẫu tối thiểu trong bộ mẫu chuẩn để đánh giá + 20% (a) số lượng mẫu hư hao + số lượng mẫu sinh phẩm lưu (a).

2. Cách lấy và vận chuyển mẫu sinh phẩm để đánh giá

Mẫu sinh phẩm được gửi đến cơ sở đánh giá kèm biên bản lấy mẫu, bảng kê chi tiết các mẫu sinh phẩm theo từng lô, hạn sử dụng và được vận chuyển, bảo quản theo đúng quy định của sinh phẩm để đảm bảo chất lượng mẫu tránh bị hư hỏng.

3. Việc lấy mẫu và vận chuyển mẫu do cơ quan kiểm định tiến hành theo các qui định ở mục 1,2 Điều này của Thông tư.

**Điều 12. Tiếp nhận mẫu sinh phẩm và chuẩn bị bộ mẫu chuẩn đánh giá**

1.Tiếp nhận mẫu sinh phẩm:

Cơ quan kiểm định có trách nhiệm kiểm tra mẫu sinh phẩm được chuyển đến, đảm bảo còn nguyên bao bì, được bảo quản theo đúng quy định, không hư hỏng và ghi vào hồ sơ số lô, số lượng và hạn sử dụng.

2. Chuẩn bị đánh giá

a) Các mẫu chuẩn đánh giá đã mã hóa được lấy từ ngân hàng mẫu HIV hoặc mua của cơ sở cung cấp hợp pháp (áp dụng với bộ mẫu chuyển đổi huyết thanh) đảm bảo đúng và đủ số lượng theo quy định tại Điều 8 Thông tư này.

b) Các mẫu chuẩn đánh giá được sắp xếp một cách ngẫu nhiên, "làm mù" đặc tính mẫu và chia thành các bộ mẫu nhỏ.

c) Cán bộ thực hiện đánh giá phải được kiểm tra sự thành thạo xét nghiệm trên bộ mẫu chuẩn xét nghiệm do phòng tham chiếu quốc gia về xét nghiệm huyết thanh học HIV cung cấp.

d) Trang thiết bị phục vụ đánh giá sinh phẩm phải được hiệu chỉnh độ chính xác trước khi thực hiện quy trình đánh giá sinh phẩm.

**Điều 13. Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm và ghi chép, thống kê các thông tin về xét nghiệm và phân tích kết quả các thông số kỹ thuật của sinh phẩm được đánh giá**

1. Thực hiện xét nghiệm bằng sinh phẩm cần đánh giá theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất và tuân thủ đúng quy trình thao tác chuẩn (SOP). Trường hợp các xét nghiệm không tuân thủ đúng quy trình và các mẫu chứng không đạt tiêu chuẩn phải thực hiện lại xét nghiệm.

2. Việc thực hiện thao tác kỹ thuật xét nghiệm và phân tích biện giải kết quả xét nghiệm bằng sinh phẩm trên bộ mẫu chuẩn đánh giá sẽ do 02 nhân viên xét nghiệm và so sánh đối chiếu kết quả, trong trường hợp không đồng nhất về kết quả sẽ do nhân viên xét nghiệm thứ ba đọc kết quả. Chỉ kết quả xét nghiệm đồng nhất của 2 cán bộ trong 3 cán bộ xétnghiệm mới được coi là kết quả xét nghiệm cuối cùng để thống kê tính toán đặc tính của sinh phẩm.

3. So sánh kết quả xét nghiệm lần 1 bằng sinh phẩm cần đánh giá với đặc tính của mẫu chuẩn đánh giá. Trường hợp kết quả lần 1 không phù hợp phải thực hiện lại xét nghiệm để loại trừ sai sót thao tác kỹ thuật. Kết quả xét nghiệm lại được dùng để thống kê tính toán thông số kỹ thuật của sinh phẩm.

4. Các thông tin về kết quả xét nghiệm trên các bộ mẫu chuẩn, số lô, hạn sử dụng sinh phẩm, ngày thực hiện xét nghiệm, tên cán bộ xét nghiệm cần được ghi lại đầy đủ trên quy định về sơ đồ xét nghiệm.

5. Dữ liệu của tất cả các kết quả xét nghiệm bằng sinh phẩm đánh giá sẽ được thu thập và tổng hợp theo phụ lục 3 của Thông tư này.

6. Thống kê tính toán các thông số kỹ thuật của sinh phẩm theo các quy định tại Phụ lục 2 của Thông tư này.

7. Sau khi tổng hợp phân tích toàn bộ dữ liệu có liên quan theo quy định và phân tích báo cáo các thông số kỹ thuật của sinh phẩm được mô tả theo bản phụ lục 4 của Thông tư này.

**Mục 2**

**ĐÁNH GIÁ THEO LÔ**

**Điều 14. Lấy và vận chuyển mẫu sinh phẩm theo lô**

Ngoài việc thực hiện theo các quy định của Điều 11 Thông tư này việc lấy và vận chuyển mẫu sinh phẩm theo lô phải đảm bảo thêm các quy định sau:

1. Việc lấy mẫu phải được lập biên bản cụ thể về số lượng, số lô, hạn sử dụng và phương án lấy mẫu kèm theo các thông tin liên quan đến nguồn gốc, số lượng, chất lượng của lô sinh phẩm được lấy mẫu, ngày, nơi và cán bộ lấy mẫu.

2. Cơ số mẫu lấy phải đủ cho đánh giá sinh phẩm theo lô và lưu tại cơ sở đánh giá.

**Điều 15. Tiếp nhận và chuẩn bị đánh giá chất lượng sinh phẩm theo lô**

1. Cơ sở đánh giá có trách nhiệm kiểm tra mẫu sinh phẩm được chuyển đảm bảo còn nguyên bao bì, được bảo quản theo đúng quy định của sản phẩm, không hư hỏng và đúng về số lô cần đánh giá và khớp về số lượng và hạn sử dụng.

2. Các mẫu chuẩn đánh giá được lấy từ bộ mẫu chuẩn đánh giá của ngân hàng mẫu theo quy định tại Điều 8 và tuân thủ các quy định tại điểm b,c,d Khoản 2, Điều 12 Thông tư này

**Điều 16. Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm và thống kê phân tích kết quả đánh giá**

1. Thực hiện việc đánh giá chất lượng sinh phẩm theo quy định tại Khoản 1,2 Điều 13 Thông tư này.

2. Kết quả xét nghiệm bằng sinh phẩm trên bộ mẫu chuẩn độ sẽ được tổng hợp, so sánh với khả năng phát hiện nồng độ kháng thể HIV của các lô sinh phẩm đã đạt tiêu chuẩn để cấp phép.

3. Phân tích đánh giá chất lượng của lô sinh phẩm dựa trên hệ số biến thể.

**Mục 3**

**ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KHI LƯU HÀNH**

**Điều 17. Quản lý, theo dõi chất lượng sinh phẩm**

1. Việc theo dõi quản lý chất lượng sinh phẩm sau cấp phép trên thị trường thông qua chương trình ngoại kiểm và hệ thống báo cáo phản hồi về chất lượng sinh phẩm của các phòng xét nghiệm HIV.

2. Khi phát hiện sinh phẩm không đảm bảo chất lượng, đơn vị chức năng có liên quan sẽ tiến hành việc đánh giá chất lượng sinh phẩm đang lưu hành.

**Điều 18. Kiểm tra đánh giá chất lượng sinh phẩm đang lưu hành trên thị trường**

1. Viện kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế tổ chức việc lấy mẫu ngẫu nhiên theo quy định tại Điều 11 Thông tư này và mã hóa thông tin mẫu sinh phẩm được lấy và chuyển tới đơn vị được chỉ định đánh giá chất lượng sinh phẩm khi lưu hành (sau đây gọi tắt là hậu kiểm).

2. Đơn vị được chỉ định đánh giá tiến hành việc kiểm tra chất lượng sinh phẩm theo hướng dẫn đánh giá sinh phẩm trước khi cấp phép quy định tại Mục 1 Chương này.

**Mục 4**

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG SINH PHẨM HIV**

**Điều 19. Tiêu chuẩn chất lượng sinh phẩm HIV**

1. Các sinh phẩm HIV được coi đạt chất lượng để vào thị trường Việt Nam đảm bảo đầy đủ các đặc điểm sau:

a) Độ nhạy sinh phẩm xét nghiệm nhanh > 99,5%, độ nhạy sinh phẩm xét nghiệm miễn dịch gắn men là 100%;

b) Độ đặc hiệu của sinh phẩm > 98%;

c) Khả năng phát hiện của sinh phẩm đánh giá với bộ mẫu huyết thanh chuyển đổi phải đạt tối thiểu 75% số trung bình cộng của các mẫu huyết thanh chuyển đổi đã được phát hiện bằng hai sinh phẩm ELISA theo tiêu chuẩn vàng.

d) Tỷ lệ thay đổi giữa các người đọc kết quả xét nghiệm phải < 5% (*áp dụng với sinh phẩm xét nghiệm nhanh*);

e) Tỷ lệ các xét nghiệm có kết quả không hợp lệ phải < 5% (*áp dụng với sinh phẩm xét nghiệm nhanh*);

2. Riêng đối với sinh phẩm Western Blotdùng để khẳng định HIV phải đáp các tiêu chuẩn sau:

a) Đạt tối thiểu các đặc điểm về thông số kỹ thuật khi đánh giá trước cấp phép theo quy định tại Khoản 1 Điều này;

b) Với bộ mẫu HIV dương tính: Tỷ lệ kết quả không xác định < 10%, không có mẫu nào là âm tính;

c) Với bộ mẫu HIV âm tính: Tỷ lệ kết quả không xác định <10%, không có mẫu nào dương tính.

3. Các lô sinh phẩm mới được coi là đạt chất lượng khi:

a) Đối với sinh phẩm miễn dịch gắn men: khi xét nghiệm > 90% mẫu trong bộ mẫu chuẩn độ đều có giá trị mật độ quang nằm trong khoảng 2-3 lần cao hơn so với giá trị ngưỡng;

b) Đối với sinh phẩm xét nghiệm nhanh: khi có độ đồng nhất về kết quả xét nghiệm các mẫu từ 90% trở lên so với lô sinh phẩm đã đạt tiêu chuẩn.

4. Các sinh phẩm được lựa chọn cho sàng lọc HIV trong an toàn truyền máu và cấy ghép mô tạng phải đảm bảo đủ các đặc điểm sau khi đánh giá với bộ mẫu theo qui định taị Khoản 3 Điều 7 Thông tư này:

a) Độ nhạy: 100%;

b) Độ đặc hiệu ≥ 99%;

c) Độ chính xác: ≥ 99%;

d) PPV: ≥ 95%;

đ) NPV: 100%;

e) Tỷ lệ xét nghiệm cho phản ứng dương tính giả ≤ 10% khi thực hiên xét nghiệm trên bộ mẫu khó theo qui định;

g) Hệ số biến thiên kết quả xét nghiệm bộ mẫu đánh giá độ lặp lại ≤ 10%;

h) Khả năng phát hiện của sinh phẩm đánh giá với bộ mẫu huyết thanh chuyển đổi phải đạt ≥ 75% số trung bình cộng của các mẫu huyết thanh chuyển đổi đã được phát hiện bằng hai sinh phẩm ELISA theo tiêu chuẩn vàng.

**Điều 20. Báo cáo kết quả đánh giá sinh phẩm**

1. Kết quả đánh giá chất lượng sinh phẩm trước khi cấp phép sẽ được gửi đến Cơ quan đề nghị đánh giá, Bộ Y tế (Vụ Trang thiết bị công trình y tế) xem xét và tiến hành các thủ tục trình Lãnh đạo Bộ cấp giấy đăng ký lưu hành cho sinh phẩm và gửi Cục Phòng chống HIV/AIDS để quản lý sử dụng sinh phẩm xét nghiệm HIV có chất lượng.

2. Kết quả đánh giá chất lượng sinh phẩm theo lô và hậu kiểm sẽ được gửi tới đơn vị đề nghị đánh giá và các đơn vị quản lý để theo dõi chất lượng, xem xét việc lưu hành của sinh phẩm và khuyến cáo sử dụng.

**Chương IV**

**TỔ CHỨC THỰC HIỆN**

**Điều 21. Trách nhiệm của Bộ Y tế**

1. Vụ trang thiết bị và công trình y tế, Bộ Y tế chịu trách nhiệm

a) Tiếp nhận hồ sơ đăng ký lưu hành sinh phẩm xét nghiệm HIV và tiến hành các thủ tục xem xét, đề nghị Bộ trưởng Bộ Y tế cấp số đăng ký lưu hành cho sinh phẩm HIV đảm bảo chất lượng theo quy định;

b) Quản lý các sinh phẩm HIV khi vào Việt Nam và tiến hành các thủ tục xem xét việc đình chỉ lưu hành của sinh phẩm HIV kém chất lượng trên thị trường Việt Nam;

c) Cập nhật và thông báo thường xuyên danh mục sinh phẩm HIV được phép lưu hành tại Việt Nam cho các đơn vị sử dụng trên toàn quốc.

2. Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y tế chịu trách nhiệm

a) Quản lý, theo dõi chất lượng sinh phẩm HIV trong thời gian lưu hành trên thị trường;

b) Phối hợp với các Vụ, Cục có liên quan quản lý, chỉ đạo giám sát việc tổ chức đánh giá chất lượng sinh phẩm HIV để đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đánh giá theo lô và khi đang lưu hành trên thị trường ;

c) Khuyến cáo các đơn vị quản lý có liên quan về chất lượng sinh phẩm HIV khi đang lưu hành trên thị trường Việt Nam.

**Điều 22. Trách nhiệm của Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm Y tế.**

1. Tổ chức đánh giá chất lượng sinh phẩm trước cấp phép để cấp phiếu kiểm nghiệm để nộp trong hồ sơ đăng ký lưu hành của sinh phẩm chẩn đoán HIV và các sinh phẩm lần đầu hoặc tái đăng ký tại Việt Nam theo quy định tại Thông tư số 22/2009/TT - BYT ngày 24/11/2009 và các quy định khác có liên quan. Triển khai việc đánh giá theo lô và lấy mẫu để kiểm nghiệm chất lượng sinh phẩm khi lưu hành trên thị trường Việt Nam khi cần thiết. Tổng hợp, báo cáo kết quả đánh giá sinh phẩm đã thực hiện và khuyến cáo về chất lượng sinh phẩm HIV cho Bộ Y tế.

2. Xây dựng và duy trì ngân hàng mẫu HIV quốc gia phục vụ việc đánh giá chất lượng sinh phẩm trước khi cấp phép lưu hành, theo lô và kiểm tra chất lượng sinh phẩm khi lưu hành.

3. Yêu cầu cơ sở sản xuất, kinh doanh sinh phẩm xuất trình các tài liệu liên quan và cung cấp bản sao các tài liệu khi cần thiết và xử lý vi phạm trong quá trình kiểm tra, đánh giá chất lượng sinh phẩm.

4. Thông báo cho cơ sở sản xuất, kinh doanh kết quả đánh giá sinh phẩm sau khi đã có kết luận chính xác về chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV; kiến nghị cơ quan nhà nước có thẩm quyền xử lý vi phạm theo quy định của pháp luật; công bố kết quả đánh giá sinh phẩm.

5. Bảo vệ bí mật thông tin, tài liệu, kết quả đánh giá sinh phẩm khi chưa có kết luận chính xác.

6. Chịu trách nhiệm trước pháp luật về kết quả đánh giá và kết luận về chất lượng sinh phẩm HIV.

**Điều 23. Trách nhiệm của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh, Viện Pasteur Nha Trang, Viện vệ sinh dịch tễ Trủng ương.**

1. Thu thập mẫu bệnh phẩm để phát triển ngân hàng mẫu HIV theo khu vực, phối hợp với Viện kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế xây dựng ngân hàng mẫu HIV quốc gia;

2. Triển khai nghiên cứu xây dựng bổ sung phương cách xét nghiệm HIV phù hợp với Chiến lược xét nghiệm HIV phục vụ công tác giám sát trên cơ sở chất lượng sinh phẩm HIV đã được cấp phép để nghiên cứu xây dựng cập nhật bổ sung và khuyến cáo việc sử dụng phương cách xét nghiệm HIV phục vụ công tác giám sát HIV/AIDS cho các đơn vị trên toàn quốc theo sự phân công của Bộ Y tế;

3. Phối hợp với các cơ sở được phân công đánh giá chất lượng sinh phẩm trước khi cấp phép, theo lô và kiểm tra chất lượng sinh phẩm khi lưu hành trong trường hợp cần thiết.

4. Theo dõi, tổng hợp và phân tích chất lượng sinh phẩm HIV trong quá trình sử dụng tại các đơn vị để kịp thời phản ánh chất lượng sinh phẩm cho các đơn vị quản lý có liên quan.

**Điều 24. Trách nhiệm của Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.**

1. Thu thập mẫu bệnh phẩm để phát triển ngân hàng mẫu HIV phục vụ việc đánh giá sinh phẩm sàng lọc HIV trong an toàn truyền máu và phối hợp với Viện kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế xây dựng ngân hàng mẫu HIV quốc gia;

2. Trên cơ sở chất lượng sinh phẩm HIV đã được cấp phép lưu hành còn hiệu lực tổ chức việc nghiên cứu đánh giá và xây dựng phương cách xét nghiệm phù hợp Chiến lược xét nghiệm HIV cho an toàn truyền máu, cấy ghép mô tạng và khuyến cáo việc sử dụng sinh phẩm cho chương trình an toàn truyền máu;

3. Phối hợp với các cơ sở được phân công đánh giá chất lượng sinh phẩm trước khi cấp phép, theo lô và kiểm tra chất lượng sinh phẩm khi lưu hành trong trường hợp cần thiết.

4. Theo dõi, tổng hợp và phân tích chất lượng sinh phẩm HIV trong quá trình sử dụng tại các đơn vị để kịp thời phản ánh chất lượng sinh phẩm cho các đơn vị quản lý có liên quan.

**Điều 25. Các tổ chức, cá nhân sản xuất và kinh doanh sinh phẩm xét nghiệm HIV tại thị trường Việt Nam**

1. Tuân thủ các quy định của Thông tư này và các Thông tư khác có liên quan trong việc sản xuất kinh doanh sinh phẩm xét nghiệm HIV.

2. Cung cấp các tài liệu liên quan đến sinh phẩm HIV khi có yêu cầu.

3. Cung cấp sinh phẩm HIV để đánh giá chất lượng khi đăng ký lưu hành tại Việt Nam hoặc khi có yêu cầu phải đánh giá kiểm định chất lượng sinh phẩm đang lưu hành trên thị trường Việt Nam.

4. Nộp phí đăng ký và lệ phí kiểm định sinh phẩm xét nghiệm HIV theo quy định.

**Chương V**

**ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH**

**Điều 26. Điều khoản tham chiếu**

Trường hợp các văn bản được dẫn chiếu trong văn bản này bị thay thế hoặc sửa đổi, bổ sung thì thực hiện theo văn bản thay thế hoặc văn bản đã được sửa đổi, bổ sung.

**Điều 27. Hiệu lực thi hành**

Thông tư này có hiệu lực từ ngày 01 tháng 12 năm 2014.

**Điều 28. Trách nhiệm thi hành.**

Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Cục trưởng Cục Quản lý dược, Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và công trình Y tế, Cục trưởng, Tổng cục trưởng các Vụ, Cục, Tổng cục thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng các cơ quan, đơn vị trực thuộc Bộ, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và Thủ trưởng cơ quan y tế các Bộ, ngành chịu trách nhiệm thi hành Thông tư này.

Trong quá trình thực hiện, nếu có khó khăn vướng mắc, các đơn vị, địa phương báo cáo về Bộ Y tế (Cục Phòng, chống HIV/AIDS) để nghiên cứu, giải quyết./.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Nơi nhận:**** Văn phòng Chính phủ (Phòng Công báo;
* Cổng thông tin điện tử Chính phủ);
* Bộ Tư pháp (Cục kiểm tra VBQPPL);
* Bộ trưởng (để báo cáo);
* Các Thứ trưởng Bộ Y tế (để biết);
* UBND tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
* Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
* Các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế;
* Y tế các Bộ, ngành;
* Các Vụ, Cục, Tổng cục, Văn phòng Bộ;
* Thanh tra Bộ, Cổng thông tin điện tử BYT;
* Lưu: VT, PC, AIDS (05 bản).
 | **KT. BỘ TRƯỞNG****THỨ TRƯỞNG****Nguyễn Thanh Long** |

**Phụ lục 1**

**Sơ đồ xác định đặc tính mẫu**

*(Ban hành kèm theo thông tư số ...../2013/TT - BYT*

*ngày tháng năm 2013)*

**Mẫu huyết thanh** (từ cơ sở)

**KẾT QUẢ ELISA Cả 2 đều (+)**

**XN ELISA 1 và ELISA 2**

**KẾT QUẢ ELISA**

**1 (-) và 1 (+)**

**KẾT QUẢ ELISA Cả 2 đều (-)**

**Khẳng định bằng Western Blot**

Xác định tình trạng nhiễm HIV bằng kỹ thuật SHPT

KQ (+)

**KQ (+)**

KQ (-)

KQ (-) hoặc chưa xác định

**Bộ mẫu Dương tính**

**Bộ mẫu khó** (Mẫu khó biện luận)

**Bộ mẫu khó**

(Dương tính giả)

**Bộ mẫu âm tính**

**Phụ lục 2**

**Thống kê tính toán các thông số kỹ thuật**

**của sinh phẩm HIV**

*(Ban hành kèm theo Thông tư số /2013/TT - BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế*

*ngày tháng năm 2013)*

1. Chỉ những xét nghiệm được thực hiện với sinh phẩm xétnghiệm HIV tham gia đánh giá có kết quả dương tính hoặc âm tính mới được dùng làm tử số để tính toán độ nhậy và độ đặc hiệu. Các kết quả xét nghiệm không xác định vẫn được đưa vào mẫu số để tính toán độ đặc hiệu, độ nhậy, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính.

2. Dựa trên bảng thống kê kết quả xét nghiệm để để tính toán các đặc tính của sinh phẩm như sau:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Bộ mẫu chuẩn** |  |
| Bộ mẫu dương tính | Bộ mẫu âm tính |
| Kết quả xét nghiệm của sinh phẩm được đánh giá | ADương tính thật | BDương tính giả | A+B |
| CÂm tính giả | DÂm tính thật | C+D |
|  | A+C | B+D |  |

3. Độ nhạy (se): cho biết khả năng một sinh phẩm đang được đánh giá phát hiện đúng mẫu có kháng thể kháng HIV.

Độ nhậy là tỷ lệ phần trăm mẫu được xác định là dương tính thật bằng sinh phẩm đánh giá trên tổng số mẫu dương tính của bộ mẫu chuẩn. Độ nhậy được tính theo công thức sau:

Se = (A/(A+C))x100%.

4. Độ đặc hiệu (sp): cho biết khả năng một sinh phẩm đang được đánh giá phát hiện đúng các mẫu không có kháng thể kháng HIV.

Độ đặc hiệu là tỷ lệ phần trăm các mẫu được xác định là âm tính thật bằng sinh phẩm đánh giá trên tổng số mẫu âm tính của bộ mẫu chuẩn. Độ đặc hiệu được tính theo công thức sau:

Sp = (D/(B+D))x100%.

5. Giá trị dự đoán dương tính (PPV): là xác xuất một sinh phẩm có khả năng xác định mẫu dương tính thật trên tổng số mẫu có phản ứng với sinh phẩm được đánh giá. Giá trị dự toán dương tính được tính toán theo công thức sau:

PPV = (A/(A+B))x100%

6. Giá trị dự đoán âm tính (NPV): là xác xuất một sinh phẩm có khả năng xác định mẫu âm tính thật trên tổng số mẫu không có phản ứng với sinh phẩm được đánh giá. Giá trị dự đoán âm tính được tính toán theo công thức sau:

NPV = (D/(C+D))x100%

7. Độ nhậy huyết thanh chuyển đổi cho biết khả năng của một sinh phẩm có thể chẩn đoán sớm trong giai đoạn chuyển đổi huyết thanh khi so sánh thời gian phát hiện kháng thể kháng HIV của sinh phẩm được đánh giá với một sinh phẩm được lựa chọn làm tham chiếu trên các bộ mẫu chuyển đổi huyết thanh.

8. Khoảng tin cậy: khoảng tin cậy 95% của độ nhạy và độ đặc hiệu được tính toán theo công thức sau:

Trong đó P là độ nhạy hoặc độ đặc hiệu, N là số mẫu huyết thanh phân tích.

9. Mức độ khác biệt giữa những người đọc đối với xét nghiệm nhanh: 03 nhân viên xét nghiệm độc lập phiên giải kết quả của mỗi xét nghiệm, chỉ số được tính bằng số phần trăm mẫu huyết thanh mà trên đó những người đọc khác nhau phiên giải kết quả xét nghiệm khác nhau.

10. Giá trị Delta là một phương pháp thống kê của độ nhạy và độ đặc hiệu, giá trị delta được tính toán từ các giá trị OD thực tế thu được từ xét nghiệm ELISA. Delta cũng giúp xác định xem giá trị OD của dương tính giả và âm tính giả gần với giá trị dương tính thật và âm tính thật tương ứng đến mức nào. Nếu những giá trị này quá gần nhau, xét nghiệm là không tốt.

Các giá trị Delta được xác định bằng tỷ số giá trị trung bình OD/OC (Mean OD/OC) của các giá trị mẫu xét nghiệm chia cho độ lệch chuẩn.

Giá trị delta dương tính được tính toán từ giá trị trung bình của các OD từ mẫu dương tính và giá trị delta âm tính được tính toán từ trung bình của các OD từ mẫu âm tính.

Khi 2 xét nghiệm được so sánh, xét nghiệm có giá trị delta dương tính cao hơn sẽ mô tả đặc tính của các mẫu dương tính chính xác hơn. Giá trị delta âm tính cao hơn sẽ phân loại các mẫu âm tính tốt hơn.

11. Giá trị chẩn đoán hay tỷ lệ kết quả đúng (cả dương tính thật và âm tính thật) của một sinh phẩm khi xét nghiệm một quần thể. Giá trị chẩn đoán được tính toán theo công thức sau:

Giá trị chẩn đoán = x 100%

**Phụ lục 3**

**Mẫu bảng tổng hợp kết quả xét nghiệm của sinh phẩm đánh giá trên các mẫu chuẩn đánh giá**

*(Ban hành kèm theo Thông tư số /2013/TT - BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế ngày tháng năm 2013)*

Tên cơ quan/đơn vị:

|  |
| --- |
| **Tên sinh phẩm được đánh giá Số lô Hạn sử dụng** |
| **Kết quả của người đọc: POS - Dương tính; NEG - Âm tính: KXĐ - Không xác định** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **TT** | **Mã panel** | **Mô tả sơ đồ xn mẫu** **trên sinh phẩm đánh giá** | **Mô tả sơ đồ xn của phương pháp tham chiếu (bản lưu)** |  |
| **Kq của người đọc 1** | **Kq của người đọc 2** | **Kết quả xn mẫu bằng sinh phẩm đánh giá** | **ELISA 1** | **ELISA 2** | **Wertern blot** | **Kết quả Bộ mẫu chuẩn** |
| **1** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **..** |  |  |  |  |  |  |  |  |

*Ngày tháng năm*

*Người ký ghi rõ họ tên*

**Phụ lục 4**

**Mẫu kết quả chất lượng sinh phẩm theo lô**

*(Ban hành kèm theo Thông tư số /2013/TT - BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế*

*ngày tháng năm 2013)*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **So sánh đối chiếu kết quả xét nghiệm** **giữa các lô**P: Dương tính N: Âm tính |
| **Lô Kiểm nghiệm** | **Lô mới** |
| **Độ pha loãng** | **Mã hóa mẫu** | **Lô A** | **Lô B** | **Lô C** |
| **Panel A** |  |  |  |  |
| 0 |  | P | P | P |
| 5 |  | P | P | P |
| .... |  | P | N | P |
| *Tỷ lệ đồng nhất* |  |  |  |  |
| **Panel B** |  |  |  |  |
| 0 |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |
| ... |  |  |  |  |
| *Tỷ lệ đồng nhất* |  |  |  |  |
| ...... |  |  |  |  |
| ***Kết quả đồng nhất cuối cùng*** |  |  |  |  |

**Kết luận:** Chất lượng của Lô .....:

* Đạt
* Không đạt

**Phụ lục 5**

**Mẫu Bảng thống kê đặc điểm sinh phẩm được lựa chọn để đánh giá**

*(Ban hành kèm theo Thông tư số /2013/TT - BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế ngày tháng năm 2013)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| TT | Tên sinh phẩm | Hãng sản xuất | XN trên loại mẫu | Kỹ thuật xét nghiệm | Nguyên lý xét nghiệm | Phát hiện KT/KN | Phân biệt được HIV 2 | Nhiệt độ bảo quản | Thể tích mẫu | Thời gian đọc kết quả | Số lô sinh phẩm | Hạn sử dụng |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

*Ngày tháng năm*

*Ký và ghi rõ họ tên*