# PHẦN VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

## BỘ Y TẾ

**Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014 quy định việc đăng ký thuốc**

**PHỤ LỤC I**
**BỘ HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN (ACTD)**
**VÀ CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT**
*(Ban hành kèm theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014)*

(Tiếp theo Công báo số 09 + 10)

**HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN**
**CHO ĐĂNG KÝ THUỐC SỬ DỤNG CHO NGƯỜI**

**PHẦN III. TÀI LIỆU TIỀN LÂM SÀNG[*2]**

**Mục A. Mục lục**
**1. Hướng dẫn về tổng quan và tóm tắt tiền lâm sàng**

**Mục B. Tổng quan tiền lâm sàng**
**1. Vấn đề chung**
**2. Nội dung và cấu trúc**

**Mục C. Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu**
**1. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản**
1.1. Giới thiệu
1.2. Các vấn đề chung về cách trình bày
**2. Nội dung của các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu**
2.1. Dược lý học
2.2. Dược động học
2.3. Độc tính
**3. Hướng dẫn về tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu**

**Mục D. Các báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng**
**Mục E. Danh mục các tài liệu tham khảo chính**
**Phụ lục A. Các biểu mẫu về tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu**

[2*] *Cập nhật từ ICH- CTD về tổng quan tiền lâm sàng*

# HƯỚNG DẪN VỀ TỔNG QUAN VÀ TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG

Hướng dẫn này đưa ra các khuyến cáo để hòa hợp phần Tổng quan tiền lâm sàng, phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu.

Mục đích chính của các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu là cung cấp các tóm tắt sát thực và toàn diện về các dữ liệu tiền lâm sàng. Cần trình bày các diễn giải về các dữ liệu thu thập được, mối tương quan về mặt lâm sàng, sự liên kết chéo với các khía cạnh về chất lượng dược phẩm và những ảnh hưởng lên việc sử dụng an toàn dược phẩm (nghĩa là những chi tiết cần được nêu trên nhãn) của các phát hiện tiền lâm sàng.

## PHẦN B. TỔNG QUAN TIỀN LÂM SÀNG

Phần tổng quan tiền lâm sàng cần đưa ra một phân tích toàn diện, tổng hợp về những thông tin ở trong tài liệu Kỹ thuật chung.

### 1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

Phần này phải trình bày được một đánh giá then chốt và thống nhất đối với các thẩm định về dược lý, dược động học và độc tính. Nếu có các hướng dẫn phù hợp về tiến hành các nghiên cứu, thì phải cân nhắc thực hiện các hướng dẫn này, và phải bàn luận và giải trình về bất kỳ thay đổi nào trong thực hiện các hướng dẫn này. Chiến lược thử nghiệm tiền lâm sàng phải được bàn luận và giải trình. Cần có các diễn giải về thực hành phòng thí nghiệm tốt đối với các nghiên cứu đã nộp. Nên nêu rõ mối quan hệ giữa các phát hiện từ nghiên cứu tiền lâm sàng và đặc tính về chất lượng của thuốc dùng cho người, kết quả thử nghiệm lâm sàng, hoặc các tác dụng đã biết ở các sản phẩm có liên quan, nếu thích hợp.

Ngoại trừ sản phẩm công nghệ sinh học, cần trình bày các đánh giá về các tạp chất và các chất phân hủy hiện diện trong dược chất và thuốc thành phẩm cùng với các tác động dược lý và độc tính đã được biết hoặc có thể xảy ra của các chất này. Đánh giá này là một phần trong nội dung giải trình về giới hạn tạp chất đề nghị cho dược chất và thuốc thành phẩm và rất phù hợp để tham chiếu trong phần hồ sơ về chất lượng. Phải bàn luận về mối liên quan của bất kỳ sự khác biệt nào về tính đồng phân đối hình (chirality), cấu trúc hóa học và tạp chất giữa hợp chất dùng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và sản phẩm sẽ được lưu hành trên thị trường. Đối với các sản phẩm công nghệ sinh học, cần đánh giá tính tương đương của các sản phẩm dùng trong thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng với sản phẩm dự kiến đưa ra thị trường. Nếu sản phẩm thuốc có chứa một tá dược mới thì phải đánh giá các thông tin liên quan đến độ an toàn của tá dược này.

Cần phải xem xét đến các tài liệu khoa học thích hợp và các đặc tính của các sản phẩm có liên quan. Nếu sử dụng chi tiết các tài liệu tham khảo đã được đăng tải để thay thế cho các nghiên cứu do cơ sở đăng ký tiến hành, thì cần phải có phần giải trình phù hợp đánh giá về thiết kế nghiên cứu và bất kỳ sai lệch nào so với các

hướng dẫn hiện hành. Bên cạnh đó, phải bàn luận về chất lượng những lô dược chất dùng trong các nghiên cứu tham khảo này.

Phần tổng quan tiền lâm sàng cần có các tham chiếu phù hợp đến các bảng tóm tắt tiền lâm sàng: trình bày theo mẫu sau (Bảng X.X, Nghiên cứu/báo cáo số).

**2. NỘI DUNG VÀ CẤU TRÚC**

Tổng quan tiền lâm sàng nên được trình bày theo trình tự sau:

**TỔNG QUAN TIỀN LÂM SÀNG**

1. Tổng quan về chiến lược nghiên cứu tiền lâm sàng

2. Dược lý

3. Dược động học

4. Độc tính

5. Tổng hợp và kết luận

6. Danh mục tài liệu tham khảo đã sử dụng

Cần đánh giá các nghiên cứu nhằm xác lập các tác dụng dược lực, cơ chế tác dụng và các tác dụng phụ có thể xảy ra và xem xét tầm quan trọng của các vấn đề phát sinh.

Khi đánh giá về dược động học, động học của độc chất, và chuyển hóa của thuốc nghiên cứu phải đề cập đến tính phù hợp của phương pháp phân tích đã sử dụng, các mô hình dược động học và các thông số đã lựa chọn. Có thể cần tham khảo chéo đến một số vấn đề nhất định trong các nghiên cứu dược lý hoặc độc tính (ví dụ như ảnh hưởng của trạng thái bệnh lý, sự thay đổi sinh lý, các kháng thể kháng lại thuốc và động học của độc chất giữa các loài). Nếu số liệu không đồng nhất thì phải có bàn luận. Cần bàn luận về những nghiên cứu so sánh về chuyển hóa giữa các loài và so sánh về nồng độ thuốc trong cơ thể trên người và động vật (AUC, Cmax và các thông số thích hợp khác) và nêu rõ những lợi ích cũng như hạn chế của các nghiên cứu tiền lâm sàng trong dự đoán các tác động bất lợi trên người.

Thời gian khởi phát độc tính, mức độ trầm trọng, thời gian thể hiện độc tính, sự lệ thuộc vào liều lượng sử dụng, mức độ hồi phục (hoặc không hồi phục) và sự khác nhau liên quan đến loài, giới phải được đánh giá và bàn luận những điểm nổi bật, đặc biệt về:

- Dược lực học

- Các dấu hiệu ngộ độc

- Nguyên nhân tử vong

- Các phát hiện về bệnh học

- Độc tính trên gen - dựa trên cấu trúc hóa học của hợp chất, cơ chế tác dụng và mối liên quan với các hợp chất đã biết là độc đối với gen.

- Khả năng gây ung thư trên cơ sở cấu trúc hóa học của hợp chất, mối liên quan của hợp chất với những chất gây ung thư đã biết, nguy cơ độc hại đối với gen và các dữ liệu về phơi nhiễm.

- Nguy cơ gây ung thư cho người - cần phải xem xét đến các dữ liệu dịch tễ học (nếu có).

- Độc tính trên khả năng sinh sản, sự phát triển của phôi thai, độc tính trước và sau khi sinh.

- Nghiên cứu trên động vật trước giai đoạn trưởng thành

- Hậu quả của việc sử dụng thuốc trước và trong khi có thai, trong thời gian cho con bú và đối với sự phát triển của trẻ nhỏ.

- Sự dung nạp tại chỗ

- Các nghiên cứu độc tính khác và/hoặc các nghiên cứu làm sáng tỏ những vấn đề đặc biệt.

Các đánh giá về độc tính phải được sắp xếp theo trình tự hợp lý sao cho những số liệu chứng minh cho một tác dụng và/hoặc hiện tượng phải được trình bày cùng nhau. Ngoại suy các kết quả thử nghiệm từ động vật lên người phải cân nhắc đến:

- Loài động vật được thử

- Số lượng động vật đã thử

- Đường dùng thuốc

- Liều dùng

- Thời gian điều trị hoặc thời gian nghiên cứu

- Nồng độ thuốc trong cơ thể ở các loài nghiên cứu độc tính ở mức liều không ghi nhận có tác dụng bất lợi và mức liều gây độc, và sự tương quan với nồng độ thuốc trong cơ thể ở người khi sử dụng liều khuyến cáo tối đa cho người. Nên sử dụng bảng biểu và hình vẽ để tóm tắt các thông tin này.

- Các tác dụng của dược chất trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và sự tương quan đến tác dụng dự kiến hoặc quan sát được trên người.

Nếu sử dụng các thử nghiệm thay thế cho các thử nghiệm trên toàn thân động vật thì phải bàn luận về kết quả thẩm định khoa học của các phương pháp thay thế.

Phần tổng quan và kết luận nên xác định rõ đặc tính của dược phẩm dùng cho người được thể hiện qua các nghiên cứu tiền lâm sàng, và đi đến các kết luận hợp lý, có lập luận chặt chẽ chứng minh cho tính an toàn của thuốc trong các chỉ định lâm sàng dự kiến. Cần chú ý đến các kết quả về dược lý, dược động học và độc tính và bàn luận về ảnh hưởng của các phát hiện tiền lâm sàng đối với việc sử dụng an toàn thuốc cho người (như áp dụng cho việc ghi nhãn thuốc).

## PHẦN C. TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG DƯỚI DẠNG VĂN BẢN VÀ BẢNG BIỂU

### 1. HƯỚNG DẪN VỀ TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG VĂN BẢN

#### 1.1. Mở đầu

Phần này hướng dẫn cách trình bày các tóm tắt về dược lý, dược động học và độc tính tiền lâm sàng bằng văn bản một cách phù hợp. Hướng dẫn này không nhằm chỉ ra các nghiên cứu nào cần có. Nó chỉ đơn thuần chỉ ra các trình bày phù hợp các dữ liệu tiền lâm sàng đã thu thập được.

Trình tự và nội dung của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản được nêu dưới đây. Cần lưu ý là không một hướng dẫn nào có thể bao trùm mọi tình huống, người viết cần nhận định những xu hướng chung và tập trung rõ ràng vào những yêu cầu của ban thẩm định hồ sơ cấp số đăng ký, coi đó là các chỉ dẫn rõ ràng nhất trong việc chuẩn bị hồ sơ. Vì thế, cơ sở đăng ký có thể thay đổi cách trình bày nếu cần, để có được phần trình bày thông tin tốt nhất và tạo thuận tiện cho việc đọc hiểu và thẩm định kết quả nghiên cứu.

Khi cần thiết, nên bàn luận đến những tác dụng liên quan đến tuổi và giới. Cần nêu những phát hiện liên quan đến các đồng phân lập thể và/hoặc các chất chuyển hóa, nếu thích hợp. Việc thống nhất đơn vị sử dụng trong toàn bộ các bản tóm tắt tiền lâm sàng sẽ tạo điều kiện cho thuận lợi cho người thẩm định. Bảng chuyển đổi đơn vị cũng có thể hữu ích.

Trong phần bàn luận và kết luận, các thông tin phải được phân tích xuyên suốt qua các nghiên cứu và các loài động vật sử dụng trong thử nghiệm, và việc sử dụng thuốc trên động vật thử cũng phải được liên hệ với việc sử dụng thuốc ở người sử dụng liều dùng tối đa dự kiến.

#### 1.2. Những vấn đề chung về cách trình bày

**Trình tự trình bày các thông tin trong phần này**

Các nghiên cứu in vitro nên trình này trước các nghiên cứu in vivo, khi có thể. Khi tóm tắt nhiều nghiên cứu cùng loại trong phần Dược động học và Độc tính, thì các nghiên cứu phải được trình bày theo loài, đường dùng rồi sau đó là theo thời gian (những thử nghiệm trong thời gian ngắn nhất trình bày trước).

- Các loài được trình bày theo thứ tự sau:

. Chuột nhắt

. Chuột cống

. Chuột đồng

. Các động vật gặm nhấm khác

. Thỏ

. Chó

. Các loài linh trưởng không phải là người

. Các động vật có vú không thuộc loài gặm nhấm

. Các động vật không có vú.

- Đường dùng được trình bày theo trình tự sau:

. Đường dùng dự kiến trên người

. Đường uống

. Đường tĩnh mạch

. Tiêm bắp

. Tiêm màng bụng

. Tiêm dưới da

. Hít

. Tại chỗ

. Đường dùng khác

**Sử dụng bảng và hình vẽ**

Mặc dù phần tóm tắt tiền lâm sàng này chủ yếu bằng văn viết nhưng cũng có thể sử dụng bảng và hình vẽ để trình bày hiệu quả và/hoặc rõ ràng hơn về những thông tin cần thiết.

Để cho tác giả được linh hoạt trong việc xác định cấu trúc tối ưu của phần tóm tắt bằng văn bản, tốt nhất là nên có bảng và hình vẽ. Thay vì làm như vậy, có thể tập hợp các bảng và hình vẽ ở cuối mỗi phần tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.

Trong suốt báo cáo, những trích dẫn tham khảo đến các Tóm tắt bằng bảng biểu cũng phải trình bày theo mẫu: (Bảng X.X, số nghiên cứu/báo cáo).

**Độ dài của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản**

Mặc dù không có một giới hạn chính thức nào đối với độ dài của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản, khuyến cáo tổng cả ba Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản không quá 100 - 150 trang.

Trình tự của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bảng và bảng biểu

Khuyến cáo nên trình bày theo thứ tự sau:

- Mở đầu
- Tóm tắt về dược lý học bằng văn bản
- Tóm tắt về dược lý học bằng bảng biểu
- Tóm tắt về dược động học bằng văn bản

- Tóm tắt về dược động học bằng bảng biểu
- Tóm tắt về độc tính bằng văn bản
- Tóm tắt về độc tính bằng bảng biểu

**2. NỘI DUNG CÁC TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG VĂN BẢNG VÀ BẢNG BIỂU**

**Mở đầu**

Mục đích của phần này là để giới thiệu cho cán bộ thẩm định về dược phẩm và mục đích sử dụng lâm sàng của nó. Phần này cần có những điểm chính sau:

- Thông tin tóm tắt về cấu trúc hóa học của dược chất (tốt nhất nên có cấu trúc hóa học dưới dạng biểu đồ), và đặc tính dược lý.
- Các thông tin liên quan đến chỉ định lâm sàng, liều dùng và thời gian điều trị đề nghị.

**2.1. DƯỢC LÝ**

**2.1.1. TÓM TẮT BẰNG VĂN BẢN**

Trong tóm tắt về Dược lý bằng văn bản, các dữ liệu cần trình bày theo trình tự sau:

- Tóm tắt nội dung
- Dược lực học tổng quan (Primary Pharmacodynamics)
- Dược lực học trên các cơ quan (Secondary Pharmacodynamics)
- Dược lý về tính an toàn
- Các tương tác thuốc về dược lực học
- Bàn luận và kết luận
- Bảng và hình (ở cuối phần này hoặc lồng vào trong phần văn bản)

**Tóm tắt nội dung**

Những phát hiện chính từ các nghiên cứu dược lý nên được tóm tắt ngắn gọn trong khoảng 2 - 3 trang, bắt đầu bằng một mô tả ngắn gọn nội dung toàn bộ dữ liệu dược lý, chỉ ra những mặt đáng chú ý ví dụ như việc chấp nhận hoặc loại bỏ các dữ liệu cụ thể nào đó (thí dụ thiếu mô hình thử nghiệm trên động vật).

*2.1.1.1. Dược lực học tổng quan*

Cần tóm tắt và đánh giá các nghiên cứu về dược lực cơ bản. Nếu có thể, nên tìm một mối liên quan giữa dược lý của chế phẩm thử với những dữ liệu đã có (như tính chọn lọc, độ an toàn, hoạt lực) của những thuốc khác trong cùng nhóm.

*2.1.1.2. Dược lực học trên các cơ quan*

Trong phần này, cần tóm tắt các nghiên cứu dược lực học theo hệ cơ quan nếu thích hợp, và đánh giá kết quả.

*2.1.1.3. Dược lý về tính an toàn*

Phần này cần tóm tắt và đánh giá các nghiên cứu dược lý liên quan đến tính an toàn của thuốc. Trong một số trường hợp; nghiên cứu dược lý trên các cơ quan cũng có thể đóng góp vào việc đánh giá độ an toàn khi sử dụng để dự đoán hoặc đánh giá các tác dụng bất lợi có thể xảy ra ở người. Trong những trường hợp đó, cần xem xét các nghiên cứu dược lực học trên hệ cơ quan cùng với các nghiên cứu dược lý về tính an toàn.

*2.1.1.4. Các tương tác thuốc về dược lực học*

Nếu có tiến hành các nghiên cứu về tương tác dược lực học, thì cần tóm tắt ngắn gọn các nghiên cứu đó trong phần này.

**Bàn luận và kết luận**

Phần này bàn luận những đánh giá dược lý và xem xét ý nghĩa của những vấn đề nảy sinh.

**Bảng và hình**

Bảng và hình có thể đưa vào văn bản ở những vị trí phù hợp. Hoặc có thể trình bày các bảng và hình ở cuối bản tóm tắt.

**2.1.2. TÓM TẮT VỀ DƯỢC LÝ BẰNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)**

**2.2. DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**2.2.1. TÓM TẮT BẰNG VĂN BẢN**

Trình tự của Tóm tắt dược động học bằng văn bản được trình bày như sau:

- Phần tóm lược
- Phương pháp phân tích
- Hấp thu
- Phân phối
- Chuyển hóa
- Thải trừ
- Các tương tác thuốc về dược động học
- Các nghiên cứu dược động học khác
- Bàn luận và kết luận
- Bảng và hình (ở đây hoặc ở trong phần văn bản)

**Phần tóm lược**

Những kết quả chính từ các nghiên cứu dược động học nên trình bày tóm tắt ngắn gọn trong khoảng 2 - 3 trang. Phần này nên bắt đầu bằng việc miêu tả mục tiêu đánh giá dược động học, có nhấn mạnh ở các nội dung như: những loài, giống nghiên cứu có phải là loài, giống dùng trong nghiên cứu dược lý và độc tính hay không và công thức bào chế dùng trong các nghiên cứu có tương tự hoặc giống nhau không.

**Phương pháp phân tích**

Phần này cần nêu tóm tắt ngắn gọn các phương pháp phân tích các mẫu sinh học, kể cả các giới hạn về phát hiện và định lượng của các phương pháp phân tích. Nếu có thể, phần này nên bàn luận về các dữ liệu thẩm định phương pháp phân tích và độ ổn định của mẫu sinh học. Khả năng ảnh hưởng của các phương pháp phân tích khác nhau đối với việc diễn giải kết quả nên được bàn luận ở những phần thích hợp tiếp theo.

*2.2.1.1. Hấp thu*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này:

- Sự hấp thu (mức độ và tốc độ hấp thu qua các nghiên cứu in vivo và in situ)

- Các thông số động học, tương đương sinh học và/hoặc độ khả dụng sinh học (các nghiên cứu về dược động học trong huyết thanh/huyết tương/máu)

*2.2.1.2. Phân phối*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này:

- Nghiên cứu sự phân phối vào mô

- Sự gắn kết với protein và phân phối vào trong tế bào máu.

- Sự chuyển thuốc qua nhau thai

*2.2.1.3. Chuyển hóa (so sánh giữa các loài)*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này :

- Cấu trúc hóa học và lượng chất chuyển hóa trong mẫu sinh học

- Các con đường chuyển hóa có thể xảy ra

- Chuyển hóa trước khi vào vòng tuần hoàn chung (tác dụng chuyển hóa lần đầu trong hệ tiêu hóa/ở gan).

- Chuyển hóa in vitro, kể cả các nghiên cứu trên Cytochrom P450

- Cảm ứng và ức chế men

*2.2.1.4. Thải trừ*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này :

- Đường và mức độ thải trừ

- Bài tiết qua sữa

*2.2.1.5. Tương tác thuốc về dược động học*

Nếu đã thực hiện các nghiên cứu tiền lâm sàng về tương tác dược động học (in vitro và/hoặc in vivo), thì cần tóm tắt ngắn gọn trong phần này.

*2.2.1.6. Các nghiên cứu dược động học khác*

Các nghiên cứu đã được thực hiện trên mô hình bệnh tật ở động vật (ví dụ các động vật bị tổn thương thận) phải được tóm tắt trong phần này.

**Bàn luận và kết luận**

Phần này bàn luận về các đánh giá dược động học và xem xét ý nghĩa của các vấn đề nảy sinh.

**Các bảng biểu và hình vẽ**

Các bảng biểu và hình vẽ có thể được đưa vào trong văn bản xếp ở vị trí thích hợp trong toàn bộ phần tóm tắt hoặc có thể trình bày ở phần cuối của văn bản.

**2.2.2. TÓM TẮT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC BẰNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)**

**2.3. ĐỘC TÍNH**

**2.3.1. TÓM TẮT BẰNG VĂN BẢN**

Tóm tắt về độc tính bằng văn bản nên được trình bày theo trình tự như sau:

- Tóm tắt ngắn gọn
- Độc tính liều đơn
- Độc tính liều lặp lại
- Độc tính gen
- Khả năng gây ung thư
- Độc tính trên sự sinh sản và phát triển
- Các nghiên cứu ở động vật chưa trưởng thành
- Sự dung nạp tại chỗ
- Các nghiên cứu độc tính khác
- Bàn luận và kết luận
- Các bảng biểu và hình vẽ (có thể xếp ở đây hoặc đưa vào bài tóm tắt).

**Tóm tắt ngắn gọn**

Các phát hiện chủ yếu qua các nghiên cứu độc tính cần được tóm tắt ngắn gọn trong vài trang (nói chung không quá 6 trang). Trong phần này, mức độ đánh giá độc tính có thể được trình bày dưới dạng bảng liệt kê các nghiên cứu độc tính chủ yếu (không trình bày các kết quả trong bảng này), ví dụ như:

Chương trình thử độc tính:

| Dạng nghiên cứu và thời hạn | Đường dùng thuốc | Loài súc vật | Hợp chất nghiên cứu* |
|---|---|---|---|
| Độc tính liều duy nhất | Uống và tiêm tĩnh mạch | Chuột cống và chuột nhắt | Thuốc gốc |
| Độc tính liều duy nhất | Uống và tiêm tĩnh mạch | Chuột cống và chuột nhắt | Chất chuyển hóa X |

| Dạng nghiên cứu và thời hạn | Đường dùng thuốc | Loài súc vật | Hợp chất nghiên cứu* |
|---|---|---|---|
| Độc tính liều lặp lại | | | |
| 1 tháng | Uống | Chuột cống và chó | Thuốc gốc |
| 6 tháng | Uống | Chuột cống | Thuốc gốc |
| 9 tháng | Uống | Chó | Thuốc gốc |

** Cột này chỉ đưa vào khi có nghiên cứu các chất chuyển hóa.*

Mục tiêu đánh giá độc tính phải được mô tả kèm theo mối liên hệ với việc dự định sử dụng thuốc trong lâm sàng. Cần diễn giải về điều kiện thực hiện thực hành phòng thí nghiệm tốt (GLP) trong khi tiến hành nghiên cứu.

*2.3.1.1. Độc tính liều duy nhất*

Các số liệu về nghiên cứu độc tính liều duy nhất cần được tóm tắt hết sức ngắn gọn theo thứ tự loài động vật và đường dùng.

*2.3.1.2. Độc tính liều lặp lại*

Các nghiên cứu cần phải được tóm tắt theo loài động vật, đường dùng, thời gian dùng, nêu chi tiết ngắn gọn về phương pháp nghiên cứu và nêu bật các phát hiện quan trọng (ví dụ như: Bản chất và mức độ độc tính trên cơ quan đích; liều sử dụng và/hoặc tương quan giữa liều lượng và đáp ứng, mức liều không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL). Các nghiên cứu không then chốt có thể tóm tắt sơ lược hơn (các nghiên cứu then chốt là những nghiên cứu đã hoàn tất, tiến hành theo nguyên tắc thực hành phòng thí nghiệm tốt được chỉ rõ trong hướng dẫn ICH M3)

*2.3.1.3. Độc tính gen*

Các nghiên cứu cần được tóm tắt ngắn gọn theo trình tự sau:

- Nghiên cứu in vitro trên hệ thống tế bào động vật không có vú.

- Nghiên cứu in vitro trên hệ thống tế bào động vật có vú

- Nghiên cứu in vivo trên động vật có vú (kể cả nghiên cứu đánh giá động học của độc chất)

- Nghiên cứu trên các hệ thống khác.

*2.3.1.4. Khả năng gây ung thư (bao gồm cả đánh giá động học của độc chất)*

Cần có một lập luận ngắn gọn giải thích tại sao các nghiên cứu được lựa chọn và cơ sở cho sự lựa chọn liều cao. Các nghiên cứu riêng biệt cần được tóm tắt theo trình tự sau:

- Các nghiên cứu dài hạn (xếp thứ tự theo loài), bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc nghiên cứu dược động học.

- Các nghiên cứu ngắn hoặc trung hạn (bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc nghiên cứu dược động học).

- Các nghiên cứu khác.

*2.3.1.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển (bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng và các đánh giá động học của độc chất)*

Các nghiên cứu cần được tóm tắt theo trình tự sau, trình bày chi tiết ngắn gọn về phương pháp nghiên cứu và nêu bật các phát hiện quan trọng:

- Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm

- Sự phát triển phôi thai

- Sự phát triển trước và sau khi sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ

- Các nghiên cứu trên cả thế hệ con được cho dùng thuốc và/hoặc đánh giá thêm nếu như các nghiên cứu như vậy được thực hiện

Khi sử dụng các thiết kế nghiên cứu có sửa đổi thì phải thay đổi các đề mục nghiên cứu ở trên cho phù hợp.

*2.3.1.6. Sự dung nạp tại chỗ*

Khi đã có các nghiên cứu về sự dung nạp tại chỗ thì các nghiên cứu này phải được tóm tắt theo trình tự: loài nghiên cứu, đường dùng, thời gian nghiên cứu, tóm tắt các chi tiết của phương pháp nghiên cứu và nêu các phát hiện quan trọng.

*2.3.1.7. Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)*

Nếu đã tiến hành các nghiên cứu độc tính khác, thì cần tóm tắt trong phần này. Nếu cần thiết, cần có phần lập luận về lý do thực hiện các nghiên cứu đó.

- Tính kháng nguyên

- Độc tính trên miễn dịch

- Các nghiên cứu về cơ chế (nếu chưa được báo cáo ở chỗ khác)

- Sự lệ thuộc thuốc

- Các nghiên cứu về các chất chuyển hóa

- Các nghiên cứu về độ tinh khiết (tạp chất)

- Các nghiên cứu khác

**Bàn luận và kết luận**

Phần này cần bàn luận về việc đánh giá độc tính và ý nghĩa của các vấn đề nảy sinh. Nên có các bảng và hình vẽ để tóm tắt lại những thông tin đã có.

**Bảng và hình vẽ**

Các bảng và hình vẽ có thể đưa vào trong văn bản ở những vị trí phù hợp. Nếu không thì có thể trình bày các bảng và hình vẽ ở cuối phần tóm tắt này.

**2.3.2. TÓM TẮT VỀ ĐỘC TÍNH BẰNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)**

**3. HƯỚNG DẪN TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG BẢNG BIỂU**

Nên trình bày các bảng tóm tắt các thông tin tiền lâm sàng trong Hồ sơ tài liệu kỹ thuật chung theo mẫu đã nêu trong hướng dẫn này. Nếu cần, cơ sở đăng ký có thể thay đổi mẫu để có thể trình bày hiệu quả nhất những thông tin đã có và tạo điều kiện cho việc đọc hiểu và thẩm định kết quả.

Hướng dẫn này không nhằm chỉ ra là cần những nghiên cứu nào, mà chỉ tư vấn xem làm thế nào để lập bảng tóm tắt kết quả các nghiên cứu đã thực hiện. Cơ sở đăng ký có thể thêm vào hoặc bớt đi một vài mục trong mẫu hướng dẫn nếu thấy thích hợp. Trong một bảng có thể bao gồm các kết quả từ nhiều nghiên cứu khác nhau. Hoặc kết quả từ một nghiên cứu có thể được trích dẫn vào trong nhiều bảng.

Hình thức các bảng trình bày trong phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu có trong phụ lục A. Phụ lục A bao gồm các bảng mẫu dùng để chuẩn bị lập bảng biểu. Những bảng mẫu này có phần chú thích (bằng chữ in nghiêng) để hướng dẫn cho người lập bảng. (Nhưng phải xóa phần hướng dẫn in nghiêng này đi khi bảng đã lập xong). Tuy nhiên, cơ sở đăng ký có trách nhiệm tự quyết định cách trình bày tốt nhất các dữ liệu của mỗi sản phẩm. Tác giả cũng phải luôn ghi nhớ là ở một nước, việc thẩm định phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu (cùng với Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản) là thẩm định chủ yếu đối với những thông tin tiền lâm sàng. Việc trình bày các dữ liệu theo mẫu và biểu mẫu sẽ đảm bảo thông tin có đủ chi tiết cần thiết cho cán bộ thẩm định và trình bày được một tổng quan chính xác những thông tin liên quan.

Nếu có tiến hành nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành, thì kết quả nghiên cứu phải được trình bày theo mẫu bảng biểu thích hợp cho loại nghiên cứu này.

Trình tự của phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu nên theo trình tự của phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.

**PHẦN D. CÁC BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG**

Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này có thể không quy định đối với sản phẩm có chứa dược chất mới (NCE), các sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có thay đổi lớn, nếu như các sản phẩm gốc đã được đăng ký và được cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Hướng dẫn này trình bày thể thức thống nhất về bố cục của báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng trong hồ sơ kỹ thuật chung của Hồ sơ đăng ký thuốc nộp cho cơ quan quản lý thuốc. Hướng dẫn này không chỉ định phải có những nghiên cứu gì, mà chỉ đơn thuần chỉ ra một mẫu thích hợp cho việc trình bày các dữ liệu tiền lâm sàng thu thập được.

Vị trí phù hợp để trình bày các dữ liệu riêng cho từng động vật là ở trong báo cáo nghiên cứu hoặc ở phần phụ lục của báo cáo nghiên cứu.

**1. MỤC LỤC**

Mục lục tài liệu cần liệt kê tất cả các báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng và vị trí của mỗi báo cáo nghiên cứu trong phần hồ sơ kỹ thuật chung.

**2. DƯỢC LÝ HỌC**

**2.1. Báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

Các báo cáo nghiên cứu sẽ trình bày theo thứ tự sau:

2.1.1. Dược lực học tổng quan (Primary pharmacodynamics)

2.1.2. Dược lực học trên hệ cơ quan (Secondary pharmacodynamics)

2.1.3. Dược lý về tính an toàn

2.1.4. Các tương tác thuốc về dược lực học

**3. DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**3.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

Các báo cáo nghiên cứu sẽ phải trình bày theo thứ tự sau:

3.1.1. Các phương pháp phân tích và các báo cáo thẩm định (nếu có báo cáo riêng)

3.1.2.Sự hấp thu

3.1.3.Sự phân phối

3.1.4.Sự chuyển hóa

3.1.5.Sự thải trừ

3.1.6.Các tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)

3.1.7.Các nghiên cứu dược động học khác

**4. ĐỘC TÍNH**

**4.1. Các báo cáo nghiên cứu**

Các báo cáo nghiên cứu cần phải trình bày theo thứ tự sau:

4.1.1. Độc tính của liều đơn (xếp thứ tự theo loài và đường dùng)

4.1.2. Độc tính của liều lặp lại (thứ tự theo loài, đường dùng, thời gian nghiên cứu trong đó bao gồm cả các đánh giá về động học của độc chất)

4.1.3. Độc tính gen

4.1.3.1. In vitro

4.1.3.2. In vivo (bao gồm các đánh giá về động học của độc chất)

4.1.4. Khả năng gây ung thư (kể cả các đánh giá về động học của độc chất)

4.1.4.1. Các nghiên cứu dài hạn (xếp theo thứ tự loài động vật, kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc dược động học).

4.1.4.2. Các nghiên cứu ngắn và trung hạn (kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc dược động học).

4.1.4.3. Các nghiên cứu khác

4.1.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển (kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng và các đánh giá bổ trợ vê động học của độc chất). (Khi sử dụng các thiết kế nghiên cứu có thay đổi thì các đề mục sau đây cũng phải thay đổi phù hợp theo)

4.1.5.1. Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm

4.1.5.2. Sự phát triển của phôi thai

4.1.5.3. Sự phát triển trước và sau sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ

4.1.5.4. Nghiên cứu độc tính trên 2 thế hệ (thế hệ con - động vật chưa trưởng thành được tiếp tục cho sử dụng thuốc và/hoặc đánh giá sâu thêm)

4.1.6. Sự dung nạp tại chỗ

4.1.7. Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)

4.1.7.1. Tính kháng nguyên

4.1.7.2. Độc tính trên hệ miễn dịch

4.1.7.3. Các nghiên cứu về cơ chế (nếu chưa đưa vào mục khác)

4.1.7.4. Sự lệ thuộc thuốc

4.1.7.5. Các chất chuyển hóa

4.1.7.6. Độ tinh khiết (tạp chất)

4.1.7.7. Các vấn đề khác

**PHẦN E. DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH**

## PHỤ LỤC A. MẪU TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG BẢNG BIỂU

**2.1.2. Dược lý học**

2.1.2.1. Dược lý học: Tổng quan

2.1.2.2. Dược lực học tổng quan (Primary Pharmacodynamics)*

2.1.2.3. Dược lực học trên hệ cơ quan (Secondary Pharmacodynamics)*

2.1.2.4. Dược lực học về tính an toàn

2.1.2.5. Tương tác thuốc về dược lực học*

**2.2.2. Dược động học**

2.2.2.1. Dược động học: Tổng quan

2.2.2.2. Các phương pháp phân tích và các báo cáo thẩm định*

2.2.2.3. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều duy nhất

2.2.2.4. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều lặp lại

2.2.2.5. Dược động học: Sự phân phối thuốc đến các cơ quan

2.2.2.6. Dược động học: Sự gắn kết với protein huyết tương

2.2.2.7. Dược động học: Nghiên cứu trên động vật mang thai hoặc cho con bú

2.2.2.8. Dược động học: Các nghiên cứu khác về sự phân phối thuốc

2.2.2.9. Dược động học: Sự chuyển hóa in vivo

2.2.2.10. Dược động học: Sự chuyển hóa in vitro

2.2.2.11. Dược động học: Các đường chuyển hóa

2.2.2.12. Dược động học: Sự cảm ứng/ức chế men chuyển hóa thuốc

2.2.2.13. Dược động học: Sự thải trừ

2.2.2.14. Dược động học: Sự thải trừ vào mật

2.2.2.15. Dược động học: Các tương tác thuốc - thuốc

2.2.2.16. Dược động học: Các nghiên cứu khác

**2.3.2. Độc tính**

2.3.2.1. Độc tính: Tổng quan

2.3.2.2. Động học của độc chất: Tổng quan về các nghiên cứu động học của độc chất

2.3.2.3. Động học của độc chất: Tổng quan các dữ liệu về động học của độc chất

2.3.2.4. Độc tính: Dược chất

2.3.2.5. Độc tính liều duy nhất

2.3.2.6. Độc tính của liều lặp lại: các nghiên cứu bổ trợ

2.3.2.7. Độc tính của liều lặp lại: các nghiên cứu cơ bản

2.3.2.8. Độc tính gen: in vitro

2.3.2.9. Độc tính gen: in vivo

2.3.2.10. Khả năng gây ung thư

2.3.2.11. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các nghiên cứu bổ trợ

2.3.2.12. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Khả năng sinh sản, sự phát triển phôi sớm và sự làm tổ (các nghiên cứu cơ bản)

2.3.2.13. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các tác động trên sự phát triển phôi thai (các nghiên cứu cơ bản)

2.3.2.14. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các tác dụng trên sự phát triển trước và sau khi sinh, kể cả chức năng làm mẹ (các nghiên cứu cơ bản)

2.3.2.15. Sự dung nạp

2.3.2.16. Các nghiên cứu độc tính khác

*: Tóm tắt bằng bảng biểu là không bắt buộc. Tốt nhất là lồng ghép thêm các bảng và hình vẽ vào trong phần tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.

2.1.2. Dược lý học **Tổng quan** Chất thử (1)

| **Loại nghiên cứu** | **Hệ thống thử nghiệm** | Cách dùng | Phương tiện thử nghiệm | Số nghiên cứu (4) | **Vị trí trong hồ sơ** Tập | Trang (3) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dược lực học tổng quan (2) | | | | | | |
| Dược lực học trên hệ cơ quan | | | | | | |
| Dược lý học về tính an toàn | | | | | | |
| Các tương tác thuốc về dược lực học | | | | | | |

***Ghi chú:*** (1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).

(2) Mỗi báo cáo dược lý viết 1 dòng, theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Các báo cáo có tuân thủ GLP cần được ghi chú ở cuối trang.

(3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.

(4) Hoặc số của báo cáo (trên tất cả các bảng).

2.1.2.4. Dược lý học về tính an toàn (1)

| | | | | | Chất thử (2) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hệ thống cơ quan được đánh giá | Loài/chủng súc vật | Cách dùng | Liều lượng[a] (mg/kg) | Giới tính và số lượng súc vật mỗi nhóm | ***Các phát hiện đáng lưu ý*** | Việc tuân thủ thực hành thí nghiệm tốt (GLP) | Nghiên cứu số (3) |

***Ghi chú:*** *(1) Phải tóm tắt tất cả nghiên cứu dược lý về an toàn.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).*

*(3) Hoặc số báo cáo (trên tất cả các bảng).*

*a- liều đơn trừ khi có chỉ định đặc biệt khác.*

| **2.2.2. Dược động học** | **Tổng quan** | | Chất thử (1) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Loại nghiên cứu*** | Hệ thống thử nghiệm | Cách dùng | Phương tiện thử nghiệm | Nghiên cứu số | Vị trí trong hồ sơ (3) Tập | Trang |
| Sự hấp thu (2) | | | | | | |
| Sự phân phối | | | | | | |
| Sự chuyển hóa | | | | | | |
| Sự thải trừ | | | | | | |
| Các tương tác dược động học | | | | | | |
| Các nghiên cứu khác | | | | | | |

***Ghi chú:*** *(1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).*

*(2) Mỗi báo cáo dược động học trình bày 1 dòng theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Các báo cáo tuân thủ thực hành thí nghiệm tốt (GLP) phải được ghi chú ở cuối trang.*

*(3) Chỉ rõ vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.*

**2.2.2.3. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều duy nhất**

Chất thử (1)
Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang
Nghiên cứu số:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Loài | | (4) | | | |
| Giống (đực/cái)/số lượng súc vật | | | | | |
| Tình trạng dinh dưỡng | | | | | |
| Tá dược dẫn/công thức | | | | | |
| Cách dùng | | | | | |
| Liều lượng (mg/kg) | | | | | |
| Mẫu thử (như máu toàn phần, huyết tương, huyết thanh) | | | | | |
| Chất phân tích | | | | | |
| Kết quả định lượng (2) | | | | | |
| Các thông số dược động học | | | | | |

Các thông tin bổ sung (3)

***Ghi chú*** *(1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).*

*(2) Ví dụ: HPLC, LSC với chất đánh dấu bằng $C^{14}$*

*(3) Tóm tắt kết quả, sự khác nhau giữa các loài, giống/giới, sự phụ thuộc liều lượng hoặc các nhận xét đặc biệt khác.*

*(4) Nên trình bày mỗi nghiên cứu một cột. Để so sánh, cần chỉ rõ thông tin tiêu biểu trên người khi dùng liều tối đa khuyến cáo.*

**2.2.2.4. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều lặp lại** Chất thử:

(Các dữ liệu có thể tập hợp thành bảng như trong mục 2.3)

**Mẫu A**

**2.2.2.5. Dược động học: Sự phân phối trong các cơ quan**

Chất thử:
Vị trí trong hồ sơ: Tập/Trang
Số nghiên cứu:

Loài
Giống (đực/cái)/số lượng súc vật
Tình trạng dinh dưỡng
Tá dược dẫn/công thức
Cách dùng
Liều lượng (mg/kg)
Nuclide phóng xạ
Tác động đặc hiệu
Thời gian thu thập mẫu

| | Nồng độ (đơn vị) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mô/Cơ quan** | T(1) | T(2) | T(3) | T(4) | T(5) | T(1/2) |
| Các thông tin bổ sung: | | | | | | |

[1][Mô]/[Huyết tương]

**Mẫu B**

**2.6.5.5. Dược động học: Sự phân phối trong các cơ quan**

Chất thử:
Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang
Số nghiên cứu

Loài
Giống (đực/cái)/số lượng súc vật
Tình trạng dinh dưỡng
Tá dược dẫn/công thức
Cách dùng
Liều lượng (mg/kg)
Nuclide phóng xạ
Tác động đặc hiệu
Chất phân tích/định lượng (đơn vị)
Thời gian thu thập mẫu

| **Mô/Cơ quan** | C1 | | Thời gian cuối cùng | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nồng độ | T/P[1] | Nồng độ | T/P[1] | Thời gian | AUC | t1/2 |

Các thông tin bổ sung:

[1][Mô]/[Huyết tương]

**2.2.2.6. Dược động học: Sự gắn kết với protein huyết tương**

*Tên chất thử:*

**Hệ thống thử nghiệm:**

Mô đích, hệ thống và phương pháp thử nghiệm

Vị trí trong hồ sơ:

| Loài súc vật | Nồng độ chất thử | % gắn kết | Số nghiên cứu | Tập | Trang |
|---|---|---|---|---|---|

Các thông tin bổ sung:

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN - Các dữ liệu tiền lâm sàng*

**2.2.2.7. Dược động học: Nghiên cứu ở súc vật có thai hoặc đang cho con bú (1)**

**Tên chất thử: (2)**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Sự vận chuyển qua nhau thai

Loài

Thai kỳ/số lượng súc vật

Tá dược dẫn/công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Chất phân tích

Định lượng

Thời gian (giờ)

Nồng độ/lượng (% liều lượng)

Mẹ (3)

Bào thai (3)

Các thông tin bổ sung:

Vị trí hồ sơ: Tập Trang

Sự bài tiết qua sữa

Loài

Ngày cho con bú/số lượng súc vật

Tình trạng dinh dưỡng

Tá dược dẫn/công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Chất phân tích

Định lượng:

Thời gian (giờ)

Nồng độ:

Sữa

Huyết tương
Sữa/Huyết tương
Động vật mới sinh

Các thông tin bổ sung:

*Ghi chú: cho bảng 2.6.5.7*

*(1) Ngay cả các dữ liệu thu thập được từ các nghiên cứu độc tính trên sự sinh sản cũng phải được trình bày trong bảng này.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*(3) Cần mô tả các mẫu mô (huyết tương từ mẹ, bào thai, nồng độ trong bào thai).*

**2.2.2.8. Dược động học: Nghiên cứu khác về sự phân phối** **Tên chất thử**

**2.2.2.9. Dược động học: sự chuyển hóa in vivo** **Tên chất thử**

**Giống (đực/cái)/số lượng súc vật**

**Tình trạng dinh dưỡng**

**Tá dược dẫn/công thức**

**Cách dùng**

**Liều lượng (mg/kg)**

**Nuclide phóng xạ**

**Tác động đặc hiệu**

| | | | | % chất phân tích trong mẫu thử | | | Vị trí trong hồ sơ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Loài | Mẫu thử | Thời gian lấy mẫu | % liều trong mẫu thử | Chất ban đầu | Chất chuyển hóa 1 | Chất chuyển hóa 2 | Số nghiên cứu | Tập | Trang |
| | Huyết tương | | | | | | | | |
| | Nước tiểu | | | | | | | | |
| | Mật | | | | | | | | |
| | Phân | | | | | | | | |
| | Huyết tương | | | | | | | | |
| | Nước tiểu | | | | | | | | |
| | Mật | | | | | | | | |
| | Phân | | | | | | | | |
| | Huyết tương | | | | | | | | |
| | Nước tiểu | | | | | | | | |
| | Mật | | | | | | | | |
| | Phân | | | | | | | | |

**Các thông tin bổ sung:**

Ghi chú: *Các dữ liệu trên người cần phải đưa vào để so sánh, nếu có thể.*

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN - Các dữ liệu tiền lâm sàng*

**2.2.2.10. Dược động học: Sự chuyển hóa in vitro** **Tên chất thử**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

| Hệ thống nghiên cứu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Thời gian | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Nồng độ: | | | | | |
| Hợp chất: | | | | | |
| Chất ban đầu | | | | | |
| Chất chuyển hóa 1 | | | | | |
| Chất chuyển hóa 2 | | | | | |

Các thông tin bổ sung:

*Ghi chú: Các dữ liệu trên người cần phải đưa vào để so sánh (nếu có thể)*

**2.2.2.11. Dược động học: Các đường chuyển hóa có thể có** **Tên chất thử:**

*(Cung cấp các sơ đồ chuyển hóa có thể xảy ra và chỉ rõ những loài có xuất hiện các phản ứng chuyển hóa)*

**2.2.2.12. Dược động học: sự cảm ứng/ức chế của các men chuyển hóa thuốc** **Tên chất thử:**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang
Số nghiên cứu:

*Ghi chú: Chỉ các nghiên cứu tiền lâm sàng*

Loại nghiên cứu:

Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

**2.2.2.13. Dược động học: Sự thải trừ** **Tên chất thử: (1)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Loài | | | | |
| Giống (đực/cái)/số lượng súc vật | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Tình trạng dinh dưỡng | *(3')* | | | |
| Tá dược dẫn/công thức | | | | |
| Cách dùng | | | | |
| Liều lượng (mg/kg) | | | | |
| Chất phân tích | | | | |
| Định lượng | | | | |
| Đường thải trừ (4) | Nước tiểu Phân Tổng số | Nước tiểu Phân Tổng số | Nước tiểu Phân Tổng số | Nước tiểu Phân Tổng số |
| Thời gian | | | | |
| 0-T giờ | | | | |
| Nghiên cứu số | | | | |
| Vị trí trong hồ sơ | | | | |

Các thông tin bổ sung: (2)

Ghi chú:

*(1) Tên chung quốc tế (INN).*

*(2) Ví dụ như tóm tắt các kết quả bằng văn bản, sự khác nhau giữa các loài, giống, sự lệ thuộc thuốc hoặc các nhận xét đặc biệt khác.*

*(3) Dùng một cột riêng cho từng nghiên cứu. Để so sánh, có thể đưa vào các thông tin đại diện ở người cho liều tối đa khuyến cáo. Có thể kết hợp với bảng dữ liệu hấp thu nếu thích hợp.*

*(4) Có thể thêm vào các đường thải trừ khác (ví dụ như đường mật, đường hô hấp) nếu có tiến hành khảo sát.*

**2.2.2.14. Dược động học: Sự thải trừ qua mật** **Tên chất thử:**

[Nếu có dữ liệu, có thể lập bảng trình bày như mục 2.6.5.13]

**2.2.2.15. Dược động học: Tương tác giữa các thuốc**

**Tên chất thử**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Loại nghiên cứu:
Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

**2.2.2.16. Dược động học: Các thông số khác**

**Tên chất thử:**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Loại nghiên cứu:
Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

**2.3.2. Độc tính**

| | Tổng quan | | | | | Chất thử: (1) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Loại nghiên cứu | Loài và chủng súc vật (2) | Cách dùng | Thời gian sử dụng | Liều lượng (mg/kg[a]) | Tuân thủ GLP | Phương tiện thử nghiệm | Số nghiên cứu | Vị trí trong hồ sơ Tập Trang (3) |
| Độc tính của liều duy nhất | | | | | | | | |
| Độc tính của liều lặp lại | | | | | | | | |
| Độc tính trên gen | | | | | | | | |
| Khả năng gây ung thư | | | | | | | | |
| Độc tính trên sự sinh sản và phát triển | | | | | | | | |
| Sự dung nạp tại chỗ | | | | | | | | |
| Các nghiên cứu độc tính khác | | | | | | | | |

***Ghi chú:***

*(1) Tên chung quốc tế (INN).*

*(2) Sử dụng 1 dòng cho mỗi báo cáo về độc tính, theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung.*

*(3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.*

*a- Trừ khi được nêu rõ. Đối với độc tính liều lặp lại, phải gạch chân dưới liều cao nhất không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL).*

**2.3.3. Động học của độc chất (toxicokinetics)** Tổng quan các nghiên cứu về động học của độc chất Chất thử: (1)

| Loại nghiên cứu | Hệ thống thử nghiệm | Cách dùng | Liều lượng (mg/kg) | Việc tuân thủ GLP | Số thử nghiệm | Vị trí trong hồ sơ Tập Trang |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2) | | | | | | (3) |

***Ghi chú:***

*(1) Tên chung quốc tế (INN).*

*(2) Nên sử dụng 1 dòng riêng cho mỗi báo cáo về động học của độc chất và trình bày theo trình tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung (phần 3, Độc tính).*

*(3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.*

**2.3.2.3. Động học của độc chất: Tổng quan về các dữ liệu động học của độc chất (2) Tên chất thử: (1)**

***Ghi chú:*** *(1) Tên chung quốc tế (INN).*

*(2) Cần tóm tắt (1 - 3 trang) các dữ liệu động học của độc chất ở trạng thái ổn định (dạng bảng hoặc hình vẽ) với hình thức trình bày sao cho có thể dễ dàng so sánh giữa các loài, kể cả với người.*

**2.3.2.4. Độc tính** **Dược chất** **Tên chất thử (1)**

| **Số lô** | **Độ tinh khiết (%)** | **Các tạp chất cụ thể** | **Số nghiên cứu** | **Loại nghiên cứu** (3) |
|---|---|---|---|---|
| Tiêu chuẩn đề nghị (2) | | | | |

***Ghi chú*** *(1) Tên chung quốc tế (INN).*
*(2) Liệt kê tất cả các lô thuốc sử dụng trong các nghiên cứu độc tính theo thứ tự thời gian.*
*(3) Xác định các nghiên cứu độc tính sử dụng trên từng lô thuốc.*

**2.3.2.5. Độc tính của liều duy nhất (1)**

Cách dùng

| Loài/chủng | Tá dược dẫn/công thức | Liều lượng (mg/kg) | Giống và số lượng súc vật mỗi nhóm | Liều tối đa dung nạp quan sát được (mg/kg) | Ước lượng Liều gây chết (mg/kg) | Các phát hiện đáng lưu ý | Số nghiên cứu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

***Ghi chú*** *(1) Tất cả các nghiên cứu độc tính liều đơn cần phải được tóm tắt theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Cần sử dụng các chú thích để chỉ ra những đặc tính đặc biệt ví dụ như thời gian dùng thuốc bất thường, tốc độ truyền hoặc tuổi của đối tượng nghiên cứu.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

**2.3.2.6. Độc tính của liều lặp lại** **Các nghiên cứu không cơ bản (1)** **Tên chất thử (2)**

| Cách dùng | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Loại hoặc chủng súc vật | Tá dược dẫn/công thức | Thời gian dùng thuốc | Liều lượng (mg/kg) | Giống và số lượng súc vật mỗi nhóm | NOAEL[a] (mg/kg) | Các phát hiện đáng lưu ý | Số nghiên cứu |

***Ghi chú***

*(1) Tất cả các nghiên cứu độc tính liều lặp lại (bao gồm tất cả các nghiên cứu xác định mức liều gây độc tính) trừ các nghiên cứu đạt GLP theo hướng dẫn ICH M3 Nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng đối với việc thực hiện các thử nghiệm lâm sàng dược phẩm ở người (11/1997) nên được tóm tắt theo trình tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Cần sử dụng các ghi chú để chỉ rõ các đặc tính đặc biệt như độ tuổi bất thường của đối tượng nghiên cứu.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*a- Mức liều không ghi nhận tác dụng có hại.*

| | | |
|---|---|---|
| **2.3.2.7 (1) Độc tính liều lặp lại (2)** | **Tên báo cáo:** | **Tên chất thử: (3)** |
| Loài/chủng súc vật: | Thời gian dùng thuốc: | Số nghiên cứu |
| Tuổi bắt đầu dùng: | Khoảng cách giữa các liều dùng: | Ví trí trong hồ sơ: Tập Trang |
| Ngày dùng liều đầu tiên: | Cách dùng: | Việc tuân thủ GLP: |
| | Tá dược dẫn/công thức: | |
| Điểm đặc biệt: | | |
| NOAEL (mức liều không ghi nhận tác dụng có hại) | O (chứng) | |
| Liều hàng ngày (mg/kg) | Đực Cái Đực Cái | Đực Cái Đực Cái |
| Số lượng súc vật | (5) | |
| Động học của độc chất: AUC ()(4) | | |
| Các phát hiện đáng lưu ý | | |
| Chết hoặc hấp hối | | |
| Trọng lượng cơ thể (%) | (5) | |
| Sự tiêu thụ thức ăn (%) | (5) | |
| Sự tiêu thụ thức nước (%) | | |
| Các quan sát lâm sàng | | |
| Soi đáy mắt | | |
| Điện tâm đồ | | |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý (6)

(7) *-p < 0,05 **-p < 0.01

a- Khi ngưng thuốc. Đối với nhóm chứng, nêu số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. Ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

**2.3.2.7 (1) Độc tính liều lặp lại** **Số nghiên cứu (tiếp)**

| Liều hàng ngày (mg/kg) | O (chứng) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Số lượng súc vật | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái |
| Chỉ số huyết học | | | | | | | | |
| Chỉ số sinh hóa huyết thanh | | | | | | | | |
| Phân tích nước tiểu | | | | | | | | |
| Trọng lượng các cơ quan[a] (%) | | | | | | | | |
| Bệnh học đại thể | | | | | | | | |
| Mô bệnh học | | | | | | | | |
| Các kiểm tra bổ sung | | | | | | | | |
| Đánh giá sau khi dùng thuốc: | | | | | | | | |
| Số lượng được đánh giá | | | | | | | | |
| (8) (9) | | | | | | | | |

- Các phát hiện đáng chú ý

(7) *-p < 0,05 **-p < 0,01

[a]- Cả trọng lượng tuyệt đối và tương đối khác biệt so với nhóm chứng theo hướng dẫn. Số lượng cho thấy sự khác biệt % đối với trọng lượng tuyệt đối của cơ quan.

***Chú thích cho Bảng 2.6.7.7.***

*(1) Các bảng cần được đánh thứ tự liên tiếp nhau (ví dụ: 2.6.7.7A, 2.6.7.7.B, 2.6.7.7C).*

*(2) Cần lập 1 bảng cho mỗi nghiên cứu độc tính liều lặp lại như hướng dẫn ICH: M3 Nghiên cứu An toàn tiền lâm sàng để thực hiện các nghiên cứu lâm sàng trên người đối với dược phẩm (11/1997), cũng như bất kỳ nghiên cứu độc tính nào khác có thể được xem là cơ bản.*

*(3) Tên chung quốc tế (INN).*

*(4) Các chỉ số AUC, Cmax, Css ở trạng thái ổn định hoặc các thông tin về động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu là các thông số từ một nghiên cứu riêng biệt, thì cần nêu số nghiên cứu ở phần chú thích.*

*(5) **Chỉ trình bày những phát hiện đáng chú ý**. Nếu những chỉ số bổ sung (ngoài các chỉ số nêu trong mẫu) cho thấy những thay đổi đáng chú ý, thì cần đưa thêm vào trong bảng. Nói chung, có thể nêu các số liệu thu được khi kết thúc liều dùng; tuy nhiên, nếu có những phát hiện đáng chú ý ở những thời điểm sớm hơn, thì cũng phải đưa vào. Khi cần nên sử dụng các chú thích để cung cấp những thông tin bổ sung về thử nghiệm hoặc kết quả.*

*(6) Hoặc cách đánh giá khác nếu thích hợp.*

*(7) Cần chỉ ra phương pháp phân tích thống kê.*

*(8) Cần liệt kê tất cả các thông số cho thấy những thay đổi liên quan đến thuốc. Phần này nên xóa đi nếu nghiên cứu không bao gồm việc đánh giá sau khi dùng thuốc.*

*(9) Nếu thích hợp, cần trình bày riêng biệt các thông tin về những súc vật được giải phẫu tử thi sớm.*

**2.3.2.8. (1) Độc tính trên gen: in vitro** **Tên báo cáo:** **Tên chất thử (2)**

Thử nghiệm cảm ứng đối với: Số các định lượng độc lập Số nghiên cứu:

Chủng : Số môi trường nuôi cấy tái tạo Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập

Hệ thống chuyển hóa: Số tế bào được phân tích/môi trường

Tá dược dẫn: Cho chất thử: Cho chất đối chứng có hoạt tính: Việc tuân thủ GLP:

Điều trị: Ngày điều trị:

Tác dụng độc trên tế bào:

Tác dụng độc trên gen:

Kích hoạt chuyển hóa Chất thử nghiệm Nồng độ hoặc mức độ liều lượng (3)

_____ _____ _____ _____ _____

Không kích hoạt (4)

Kích hoạt

***Ghi chú:*** *(1) Các bảng cần phải đánh số thứ tự liên tục (ví dụ như 2.6.7.8A, 2.6.7.8B). Kết quả định lượng tái tạo phải được trình bày ở các trang tiếp theo.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*(3) Phải có đơn vị đo lường.*

*(4) Nếu quan sát thấy sự kết tủa, cần nêu trong phần chú thích.*

*(5) Nêu phương pháp phân tích thống kê.*

*(5)* $^{*}$*-p < 0,05* $^{**}$*-p < 0,01*

**2.3.2.9. (1) Độc tính trên gen: in vivo** **Tên báo cáo:** **Tên chất thử (2)**

Thử nghiệm gây cảm ứng trên: Quy trình điều trị: Số nghiên cứu

Loài/Chủng: Thời gian lấy mẫu: Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập

Tuổi: Cách dùng:

Các tế bào được đánh giá: Tá dược dẫn/công thức Sự tuân thủ GLP:

Số lượng tế bào được phân tích/súc vật: Ngày sử dụng thuốc:

Các điểm đặc biệt:

Độc tính hoặc tác dụng độc với tế bào:

Các tác dụng độc trên gen:

Các biểu hiện phơi nhiễm:

| Chất thử nghiệm | Liều dùng (mg/kg) | Số các súc vật | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

***Ghi chú:*** *(1) Các bảng cần phải đánh số thứ tự liên tục (ví dụ như 2.6.7.9A, 2.6.7.9B).*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*(3) Nêu phương pháp phân tích thống kê.*

*(3)* $^{*}$*-p < 0,05* $^{**}$*-p < 0,01*

| | | |
|---|---|---|
| **2.3.2.10. (1) Khả năng gây ung thư** | **Tên báo cáo:** | **Tên chất thử (2)** |
| Loài/Chủng: | Thời gian dùng thuốc: | Số nghiên cứu |
| Tuổi bắt đầu dùng: | Khoảng cách giữa các liều: | Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập |
| Ngày dùng liều đầu tiên: | Cách dùng: | Sự tuân thủ GLP: |
| | Tá dược dẫn/công thức: | |
| Cơ sở để lựa chọn liều cao: (3) | | |
| Điểm đặc biệt: | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liều hàng ngày (mg/kg) | 0 (chứng) | | | | | | | |
| Giống súc vật | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái |
| Động học của độc chất: AUC()(4) | | | | | | | | |
| Số lượng súc vật: | | | | | | | | |
| Khi bắt đầu | | | | | | | | |
| Chết/hấp hối | | | | | | | | |
| Số lượng chết khi kết thúc: | | | | | | | | |
| Tỷ lệ sống còn | (5) | | | | | | | |
| Trọng lượng cơ thể (%[a]) | | | | | | | | |
| Sự tiêu thụ thức ăn (%[a]) | (5) | | | | | | | |
| Sự tiêu thụ nước (%[a]) | (5) | | | | | | | |

(6): $^{*}$-p < 0,05 $^{**}$-p < 0,01

a- Tại thời điểm 6 tháng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. Ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

*(còn tiếp)*

**2.3.2.10. (1) Khả năng gây ung thư** **Số nghiên cứu (tiếp)**

| Liều hàng ngày (mg/kg) | (chứng) | | 0 (chứng) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Số lượng súc vật được đánh giá: | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái | Đực | Cái |
| Số lượng súc vật có sang thương tân sinh: (7) | | | | | | | | | | |
| Những phát hiện đáng chú ý: | | | | | | | | | | |
| Bệnh lý học đại thể | | | | | | | | | | |
| Mô bệnh học - không phải sang thương tân sinh | | | | | | | | | | |

*-p < 0,05 **-p < 0,01

a- Tại thời điểm 6 tháng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. Ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

**Chú thích Bảng 2.6.7.10**

*(1) Bảng phải được đánh số thứ tự liên tục (ví dụ 2.6.7.10A, 2.6.7.10B). Lập một bảng cho mỗi nghiên cứu về khả năng gây ung thư.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*(3) Lấy từ Hướng dẫn ICH: Lựa chọn Liều SIC cho các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của dược phẩm (3/1995).*

*(4) Các chỉ số AUC, Cmax, Css ở trạng thái ổn định, hoặc các thông tin động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu thông tin được lấy từ một nghiên cứu riêng biệt, thì cần nêu số báo cáo ở phần chú thích.*

*(5) Nếu những chỉ số bổ sung cho thấy những thay đổi đáng chú ý liên quan đến thuốc, thì cần đưa thêm chúng vào trong bảng. Khi cần nên sử dụng các chú thích để cung cấp những thông tin bổ sung về thử nghiệm hoặc kết quả.*

*(6) Cần chỉ ra phương pháp phân tích thống kê.*

*(7) Cần liệt kê các tổn thương liên quan đến thuốc trước. Sau đó những thương tổn khác cần được liệt kê theo cơ quan/mô xếp theo thứ tự bảng chữ cái.*

**2.3.2.11. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** **Các nghiên cứu không cơ bản (1)** **Chất thử nghiệm (2)**

| Loài/chủng | Cách dùng<br>Tá dược dẫn/ công thức | Thời gian dùng thuốc | Liều lượng (mg/kg) | Số lượng súc vật ở mỗi nhóm | Các phát hiện đáng chú ý | Số nghiên cứu |
|---|---|---|---|---|---|---|

***Ghi chú:***

*(1) Tóm tắt tất cả các nghiên cứu về độc tính trên sự sinh sản (bao gồm tất cả các nghiên cứu phát hiện khoảng liều lượng thích hợp) ngoại trừ các nghiên cứu thực hiện theo GLP theo M3 Các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng để tiến hành Thử nghiệm lâm sàng trên người đối với dược phẩm, 11/1997. Tuy nhiên, các nghiên cứu điều tra cần được tóm tắt dưới hình thức chi tiết hơn.*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

| **2.3.2.12. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển -** | **Tên báo cáo:** | **Tên chất thử (2)** |
|---|---|---|
| Khả năng sinh sản và phát triển phôi giai đoạn sớm cho tới sự làm tổ (3) | | |
| Thiết kế nghiên cứu: | Thời gian dùng thuốc: Con đực | Số nghiên cứu: |
| Loài/chủng: Ngày giao phối: (8) (giống cái) | Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang | |
| Tuổi bắt đầu được nghiên cứu: | Ngày vào phần C: | |
| Ngày dùng liều đầu tiên: | Cách dùng: | Việc tuân thủ GLP: |
| Các đặc điểm đặc biệt: | Tá dược dẫn/công thức: | |
| Mức liều không ghi nhận các tác dụng có hại: | | |
| Số lượng con đực ở F0 | | |
| Số lượng con cái ở F0 | | |
| Lứa F1 | | |
| Liều hàng ngày (mg/kg) | | 0 (nhóm chứng) |
| <u>Con đực</u> Động học của độc chất: AUC()(4) | | |
| Số lượng được đánh giá | | |
| Số lượng chết hoặc hấp hối | | |
| Các quan sát lâm sàng | | |
| Các quan sát qua giải phẫu tử thi | | |
| Trọng lượng cơ thể (%[a]) | | |
| Sự tiêu thụ thức ăn (%[a]) | | |
| Số ngày trung bình trước khi giao phối | | |
| Số con đực được giao phối | | |
| Số con đực có khả năng sinh sản | | |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý

(7)* -p < 0,05 **-p < 0,01 (6)

a- 4 tuần sau khi bắt đầu liều dùng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (chứ không trên % khác biệt).

(còn tiếp)

**2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** **Nghiên cứu số: (tiếp theo)**

**Liều hàng ngày (mg/kg)** **0 (nhóm chứng)**

**Con cái** Động học của độc chất: AUC () (4)

Số lượng được đánh giá
Số lượng chết hoặc hấp hối
Các quan sát lâm sàng
Các quan sát qua giải phẫu tử thi
Trọng lượng cơ thể trước khi giao phối (%[a])
Trọng lượng cơ thể thời kỳ mang thai (%[a])
Sự tiêu thụ thức ăn thời kỳ mang thai (%[a])
Số chu kỳ động đực trung bình/14 ngày
Số ngày trung bình trước khi giao phối
Số lượng con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính
Số lượng con cái mang thai
Số lượng sẩy thai hoặc sự tiêu thai toàn bộ lứa
Số lượng thể vàng (hoàng thể) trung bình
Số lượng phôi làm tổ trung bình
Tỷ lệ % trung bình mất trước khi làm tổ
Số lượng thai sống trung bình
Số lượng tiêu thai trung bình
Số lượng thai chết
Tỷ lệ trung bình mất sau khi làm tổ

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý (6)

(7) *-p < 0,05 **-p < 0,01

a- Vào cuối thời kỳ trước khi giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

*Chú thích cho các bảng 2.6.7.12, 2.6.7.13, và 2.6.7.14*

*(1) Nếu có nhiều nghiên cứu cùng loại này, các bảng phải được đánh số thứ tự liên tiếp (ví dụ: 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B).*

*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

*(3) Nếu sử dụng thiết kế nghiên cứu có sửa đổi, thì bảng cũng phải sửa đổi theo.*

*(4) Các chỉ số AUC, Cmax ở trạng thái ổn định, hoặc các thông tin về động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu thông tin đó được lấy từ một nghiên cứu riêng biệt, cần nêu số nghiên cứu ở phần chú thích*

*(5) MẪU NÀY NÊU NHỮNG CÁCH TRÌNH BÀY KẾT QUẢ CÓ THỂ CÓ. VIỆC TRÌNH BÀY CÁC DỮ LIỆU CẦN PHẢI LINH HOẠT VÀ PHÙ HỢP VỚI PHÉP PHÂN TÍCH THỐNG KÊ VÀ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU TỐI ƯU. Nếu còn có các chỉ số khác cho thấy những thay đổi liên quan đến thuốc, thì các chỉ số này phải được trình bày trong bảng. Nên sử dụng các chú thích khi cần để cung cấp thêm thông tin về các thử nghiệm hoặc kết quả.*

*(6) Hoặc có thể dùng các phép đo lường khác.*

*(7) Cần nêu phương pháp phân tích thống kê.*

*(8) Cần nêu ngày giao phối (ví dụ Ngày 0 hoặc Ngày 1).*

| | | |
|---|---|---|
| **2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** | **Tên báo cáo:** | **Tên chất thử: (2)** |
| **Tác động trên sự phát triển bào thai (3)** | | |
| Thiết kế nghiên cứu: | Thời gian dùng thuốc: | Số nghiên cứu: |
| Loài/chủng: | Ngày giao phối: (8) | Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang |
| Tuổi bắt đầu được nghiên cứu: | Ngày vào phần C | Sự tuân thủ GLP |
| Ngày dùng liều đầu tiên: | Cách dùng | |
| Mức không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL): | Tá dược dẫn/công thức | |
| Con cái F0 | | |
| Lứa F1 | | |
| **Liều hàng ngày (mg/kg)** | **0 (nhóm chứng)** | |
| **Động vật mẹ** Động học của độc chất: AUC () (4) | | |
| Số lượng có thai | | |
| Số lượng chết hoặc hấp hối | | |
| Số lượng sẩy thai hoặc tiêu thai cả lứa | | |
| Các quan sát lâm sàng | (5) | |
| Các quan sát qua giải phẫu tử thi | | |
| Trọng lượng cơ thể (%[a]) | | |
| Sự tiêu thụ thức ăn (%[a]) | | |
| Số lượng hoàng thể trung bình | | |
| Số lượng làm tổ trung bình | | |
| Tỷ lệ % mất trước làm tổ | | |
| - Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ | | +++ Đáng chú ý (6) G (Gestation |
| (7) *-p < 0,05 **-p < 0,01 | ++ Trung bình | day) = Thai kỳ |

a- Vào cuối thời kỳ dùng thuốc. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

**2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** **Số nghiên cứu: (tiếp theo)**

| **Liều hàng ngày (mg/kg)** | | **0 (nhóm chứng)** |
|---|---|---|
| **Các lứa đẻ** | Số lứa đẻ được đánh giá | |
| | Số bào thai sống sót | |
| | Trung bình số lứa bị tiêu thai | |
| | Số lượng lứa đẻ có thai chết | |
| | Tỷ lệ % mất sau khi làm tổ | |
| | Trọng lượng bào thai trung bình (g) | |
| | Tỷ lệ giới tính của bào thai | |
| | Các bất thường của bào thai | |
| | Bất thường bên ngoài đại thể | |
| | Bất thường về nội tạng | |
| | Bất thường về xương | |
| | Tổng số bào thai (lứa đẻ) bị ảnh hưởng | |

- Không có phát hiện đáng chú ý

*-p < 0,05 **-p < 0,01

**2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** **Tên báo cáo:** **Tên chất thử (2)**

**Các tác dụng trên sự phát triển trước và sau sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ (3)**

Thiết kế nghiên cứu: Thời gian dùng thuốc: Số nghiên cứu:

Ngày giao phối: (8)

Loài/chủng: Cách dùng: Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Tuổi lúc bắt đầu nghiên cứu: Tá dược dẫn/công thức:

Ngày dùng thuốc đầu tiên: Số lứa đẻ bị loại/không bị loại: Việc tuân thủ GLP:

Mức liều không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL):

Con cái thế hệ F0:

Con đực thế hệ F1:

Con cái thế hệ F1:

| **Liều hàng ngày (mg/kg)** | | **0 (nhóm chứng)** |
|---|---|---|
| Con cái thế hệ $F_0$: | Động học của độc chất: AUC () (4) | |
| | Số lượng có thai | |
| | Số lượng chết hoặc hấp hối | |
| | Số lượng bị sẩy thai hoặc tiêu thai toàn bộ | |
| | Các quan sát lâm sàng | |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi | |
| | Trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (%[a]) | |
| | Trọng lượng cơ thể kỳ cho con bú (%[a]) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (%[a]) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn kỳ cho con bú (%[a]) | |
| | Thời gian mang thai trung bình (ngày) | |
| | Sự sinh đẻ bất thường | |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng kể (6)

(7) $^{*}$-p < 0,05 $^{**}$-p < 0,01

a- Vào cuối thời kỳ mang thai hoặc cho con bú. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

| **2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** | | **Số nghiên cứu (tiếp theo)** |
|---|---|---|
| Liều hàng ngày (mg/kg) | | 0 (nhóm chứng) |
| Lứa đẻ thế hệ F1 | Số lứa đẻ được đánh giá | |
| (trước cai sữa) | Số làm tổ trung bình | |
| | Số lượng con trung bình/lứa đẻ | |
| | Số lượng trung bình con sống lúc sinh/lứa đẻ | |
| | Số lượng lứa đẻ có con chết | |
| | Số con sống sót sau sinh đến ngày thứ 4 | |
| | Số con sống sót sau sinh đến khi cai sữa | |
| | Số lứa đẻ mất hoàn toàn | |
| | Sự thay đổi trọng lượng con [a] (g) | |
| | Tỷ lệ giới tính trong số các con | |
| | Các dấu hiệu lâm sàng của các con | |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi các con | |
| **Con đực thế hệ F1** | Số súc vật được đánh giá sau cai sữa ở mỗi lứa đẻ | |
| (sau cai sữa) | Số súc vật chết hoặc hấp hối | |
| | Các quan sát lâm sàng | |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi | |
| | Sự thay đổi trọng lượng cơ thể [b] (g) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn (%[c]) | |
| | Sự tách bao quy đầu | |
| | Chức năng cảm giác | |
| | Hoạt động vận động | |
| | Học hỏi và trí nhớ | |
| | Số ngày trung bình trước giao phối | |
| | Số con đực giao phối | |
| | Số con đực có khả năng sinh sản | |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý (6)

(7) *-p < 0,05 **-p < 0,01

a- Từ lúc sinh đến lúc cai sữa

b- Từ cai sữa đến khi giao phối

c- Ở cuối thời kỳ cai sữa: Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN - Các dữ liệu tiền lâm sàng*

**2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** **Số nghiên cứu (tiếp theo)**

| **Liều hàng ngày (mg/kg)** | | **0 (nhóm chứng)** |
|---|---|---|
| **Con cái thế hệ F1** (sau cai sữa) | Số con cái được đánh giá sau cai sữa | |
| | Số lượng chết hoặc hấp hối | |
| | Các quan sát lâm sàng | |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi | |
| | Sự thay đổi trọng lượng cơ thể trước khi giao phối [a] (g) | |
| | Sự thay đổi trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (g) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn trước khi giao phối (%[b]) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (%[b]) | |
| | Tuổi trung bình có dấu hiệu mở âm đạo (ngày) | |
| | Chức năng cảm giác | |
| | Hoạt động vận động | |
| | Học hỏi và trí nhớ | |
| | Số ngày trung bình trước khi giao phối | |
| | Số con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính | |
| | Số lượng con cái có thai | |
| | Số lượng hoàng thể trung bình | |
| | Số lượng làm tổ trung bình | |
| | Tỷ lệ phần trăm trung bình mất trước khi làm tổ | |

| | |
|---|---|
| **Lứa đẻ thế hệ F2** | Số lượng thai sống trung bình trên mỗi lứa đẻ |
| | Số lứa đẻ bị tiêu thai trung bình |
| | Số lứa đẻ có thai chết |
| | Số thai chết |
| | Tỷ lệ phần trăm trung bình mất sau khi làm tổ |
| | Trọng lượng bào thai (g) |
| | Tỷ lệ giới tính thai (% giống đực) |
| | Bào thai bất thường |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý (6)

(7) *-p < 0,05 **-p < 0,01

a- Từ cai sữa đến khi giao phối

b- Ở cuối thời kỳ giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN - Các dữ liệu tiền lâm sàng*

| **2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển** | | **Số nghiên cứu (tiếp theo)** |
|---|---|---|
| **Liều hàng ngày (mg/kg)** | | **0 (nhóm chứng)** |
| **Con cái thế hệ F1** (sau cai sữa) | Số con cái được đánh giá sau cai sữa | |
| | Số súc vật chết hoặc hấp hối | |
| | Các quan sát lâm sàng | |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi | |
| | Sự thay đổi trọng lượng cơ thể trước khi giao phối (g) | |
| | Sự thay đổi trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (g) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn trước khi giao phối (%[b]) | |
| | Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (%[b]) | |
| | Tuổi trung bình có dấu hiệu mở âm đạo (ngày) | |
| | Chức năng cảm giác | *Lưu ý: có mẫu riêng* |
| | Hoạt động vận động | *cho trường hợp sinh* |
| | Học hỏi và trí nhớ | *đẻ tự nhiên* |

| | |
|---|---|
| | Số ngày trung bình trước khi giao phối |
| | Số con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính |
| | Số con cái có thai |
| | Thời gian trung bình của thai kỳ |
| | Sự sinh đẻ bất thường |
| **Lứa đẻ thế hệ F2** | Số lứa đẻ được đánh giá |
| | Số lượng làm tổ trung bình |
| | Số con trung bình/mỗi lứa đẻ |
| | Số con sống khi sinh trung bình mỗi lứa đẻ |
| | Số con chết khi sinh trung bình mỗi lứa đẻ |
| | Số con sống sót sau sinh đến ngày thứ 4 |
| | Số con sống sót sau sinh đến khi cai sữa |
| | Sự thay đổi trọng lượng của con (g) (a) |
| | Tỷ lệ giới tính trong các con |
| | Các dấu hiệu lâm sàng của các con |
| | Các quan sát qua giải phẫu tử thi của các con |

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++ Trung bình +++ Đáng chú ý (6)

(7) $^{*}$-p < 0,05 $^{**}$-p < 0,01

a- Từ cai sữa đến khi giao phối

b- Ở cuối thời kỳ giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

**2.3.2.16. Sự dung nạp tại chỗ (1)** **Tên chất thử (2)**

| Loại/chủng | Cách dùng | Liều lượng (mg/kg) | Giới tính và Số lượng súc vật của mỗi nhóm | Các phát hiện đáng lưu ý | Số nghiên cứu |
|---|---|---|---|---|---|

***Ghi chú:*** *(1) Tất cả các nghiên cứu về sự dung nạp tại chỗ cần phải được tóm tắt.*
*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

**2.3.2.17. Các nghiên cứu độc tính tại chỗ (1)** **Tên chất thử (2)**

| Loại/chủng | Cách dùng | Thời gian dùng | Liều lượng (mg/kg) | Giới tính và Số lượng súc vật của mỗi nhóm | Các phát hiện đáng lưu ý | Số nghiên cứu |
|---|---|---|---|---|---|---|

***Ghi chú:*** *(1) Tất cả các nghiên cứu về độc tính tại chỗ cần phải được tóm tắt.*
*(2) Tên chung quốc tế (INN).*

**DANH MỤC KIỂM TRA THEO PHÂN LOẠI**
**(Hồ sơ kỹ thuật chung về các dữ liệu nghiên cứu tiền lâm sàng trong đăng ký thuốc)**

| PHẦN III. TÀI LIỆU | NCE | BIOTECH | MaV | | | MiV | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | RT | S/P | IND | | |
| **Phần A. Mục lục** | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| **Phần B. Tổng quan tiền lâm sàng** | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1. Vấn đề chung | ✓ | ✓ | | | | | |
| 2. Nội dung và cấu trúc | ✓ | ✓ | | | | | |
| **Phần C. Tóm tắt tiền lâm sàng (bằng văn bản và bảng biểu)** | ✓ | ✓ | | | | | |
| **1. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản** | | | | | | | |
| **1.1 Dược lý học** | | | | | | | |
| 1.1.1. Dược lực học tổng quan | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.1.2. Dược lực học trên hệ cơ quan | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.1.3. Dược lý học về tính an toàn | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.1.4. Các tương tác thuốc về dược lực học | ✓ | ✓ | | | | | |
| **1.2 Dược động học** | | | | | | | |
| 1.2.1. Sự hấp thu | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 1.2.2. Sự phân phối | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 1.2.3. Sự chuyển hóa | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 1.2.4. Sự thải trừ | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 1.2.5. Tương tác thuốc về dược động học | ✓ | | | | | | |
| 1.2.6. Các nghiên cứu dược động học khác | ✓ | | ❖ | | | | |

| PHẦN III. TÀI LIỆU | NCE | BIOTECH | MAV | | | MiV | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | RT | S/P | IND | | |
| **1.3 Độc tính** | | | | | | | |
| 1.3.1. Độc tính liều duy nhất | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.2. Độc tính liều lặp lại | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.3. Độc tính gen | ✓ | | | | | | |
| 1.3.4. Khả năng gây ung thư | ✓ | ♦ | | | | | |
| 1.3.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.5.1. Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn đầu | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.5.2. Sự phát triển của phôi thai | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.5.3. Sự phát triển trước và sau sinh | ✓ | ✓ | | | | | |
| 1.3.6. Sự dung nạp tại chỗ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | | |
| 1.3.7. Các nghiên cứu độc tính khác nếu có | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | | |
| **2. Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu** | ✓ | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | |
| **Mục D. Báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng (khi có yêu cầu)** | | | | | | | |
| **1. Mục lục** | ✓ | ✓ | | | | | |
| **2. Dược lý học** | | | | | | | |
| 2.1. Dược lực học tổng quan | ✓ | ✓ | | | | | |
| 2.2. Dược lực học trên hệ cơ quan | ✓ | ✓ | | | | | |
| 2.3. Dược lý học về an toàn | ✓ | ✓ | | | | | |
| 2.4. Các tương tác thuốc về dược lực học | ✓ | ✓ | | | | | |

| PHẦN III. TÀI LIỆU | NCE | BIOTECH | MAV | | | MiV | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | RT | S/P | IND | | |
| **3. Dược động học** | | | | | | | |
| 3.1. Các phương pháp phân tích và các báo cáo thẩm định | ✓ | ❖ | | | | | |
| 3.2. Sự hấp thu | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 3.3. Sự phân bố | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 3.4. Sự chuyển hóa | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 3.5. Sự thải trừ | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | | |
| 3.6. Tương tác thuốc về dược động học | ✓ | ❖ | | | | | |
| 3.7. Các nghiên cứu dược động học khác | ✓ | ❖ | ❖ | | | | |
| **4. Độc tính** | | | | | | | |
| 4.1. Độc tính liều đơn | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.2. Độc tính liều lặp lại | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.3. Độc tính gen | ✓ | | | | | | |
| 4.3.1. In vitro | ✓ | | | | | | |
| 4.3.2. In vivo | ✓ | | | | | | |
| 4.4. Khả năng gây ung thư | ✓ | ♦ | | | | | |
| 4.4.1. Nghiên cứu dài hạn | ✓ | ♦ | | | | | |
| 4.4.2. Các nghiên cứu ngắn hoặc trung hạn | ✓ | ♦ | | | | | |
| 4.4.3. Các nghiên cứu khác | ✓ | ♦ | | | | | |
| 4.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.5.1. Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi trong giai đoạn sớm | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.5.2. Phát triển phôi - thai | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.5.3. Sự phát triển trước và sau sinh | ✓ | ✓ | | | | | |
| 4.5.4. Các nghiên cứu độc tính qua 2 thế hệ (thế hệ con được tiếp tục dùng thuốc và/hoặc đánh giá) | ✓ | ✓ | | | | | |

| PHẦN III. TÀI LIỆU | NCE | BIOTECH | MAV | | | MiV | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | RT | S/P | IND | | |
| 4.6. Sự dung nạp tại chỗ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | | |
| 4.7. Các nghiên cứu độc tính khác nếu có | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | ❖ | | |
| 4.7.1. Tính kháng nguyên | | | | | | | |
| 4.7.2. Độc tính miễn dịch | | | | | | | |
| 4.7.3. Sự lệ thuộc thuốc | | | | | | | |
| 4.7.4. Các chất chuyển hóa | | | | | | | |
| 4.7.5. Tạp chất | | | | | | | |
| 4.7.6. Vấn đề khác | | | | | | | |
| **Mục E. Danh mục các tài liệu tham khảo chính** | ✓ | ✓ | ❖ | ❖ | ❖ | | |

NCE - Dược chất mới
Biotech - Sản phẩm công nghệ sinh học
MaV - Thay đổi lớn (Dược phẩm có thay đổi ảnh hưởng đến một hoặc nhiều yếu tố sau: đường dùng, hàm lượng và liều dùng, các chỉ định. Yêu cầu phải nộp dữ liệu bổ sung và cần thiết phải xác lập chất lượng, tính an toàn và hiệu quả của công thức mới sau khi thay đổi).
RT - Đường dùng
S/P - Hàm lượng và liều dùng
IND - Chỉ định
MiV - Thay đổi nhỏ (Dược phẩm có thay đổi ảnh hưởng đến một hoặc nhiều yếu tố sau: đường dùng, hàm lượng và liều dùng, các chỉ định hoặc hoạt chất. Yêu cầu phải nộp dữ liệu bổ sung và cần thiết phải xác lập chất lượng, tính an toàn và hiệu quả của công thức mới sau khi thay đổi).
G - Sản phẩm generic
❖ - Khi thích hợp, ví dụ như thay đổi đường dùng do thay đổi công thức
♦ - Thường không thích hợp đối với các sản phẩm công nghệ sinh học, tuy nhiên việc đánh giá một sản phẩm đặc biệt về khả năng gây ung thư có thể cần thiết tùy thuộc thời gian dùng thuốc trên lâm sàng, dân số bệnh nhân và/hoặc hoạt tính sinh lý của sản phẩm (ví dụ như yếu tố tăng trưởng, chất ức chế miễn dịch,...)

# HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN (ACTD) VỀ ĐĂNG KÝ THUỐC SỬ DỤNG CHO NGƯỜI

## PHẦN IV. HỒ SƠ LÂM SÀNG

**Phần A. Mục Lục Của Hồ Sơ**

Cần có bảng mục liệt kê những nội dung trình bày trong hồ sơ.

**Phần B. Tổng Quan Lâm Sàng**

**Mở Đầu**

Tổng quan lâm sàng nhằm cung cấp một phân tích về các dữ liệu lâm sàng trong "Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD)". Tổng quan lâm sàng chủ yếu được các cơ quan xét duyệt xem xét để cấp phép lưu hành thuốc sử dụng trong quá trình đánh giá phần lâm sàng của một hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc. Đây cũng là tài liệu tham khảo hữu ích về những phát hiện lâm sàng nói chung cho các nhân viên của cơ quan xét duyệt cấp phép lưu hành thuốc tham gia trong quá trình đánh giá, xem xét các nội dung khác của hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc. Nội dung của Tổng quan lâm sàng cần trình bày các điểm mạnh và những mặt hạn chế trong chương trình phát triển sản phẩm và các kết quả nghiên cứu, phân tích được các lợi ích và nguy cơ (rủi ro) trong chỉ định điều trị đề nghị của sản phẩm và mô tả các kết quả nghiên cứu đã hỗ trợ cho các phần chủ yếu của thông tin kê đơn như thế nào.

Để đạt được các mục đích này, tổng quan lâm sàng phải bao gồm các nội dung sau:

- Miêu tả và giải thích tổng quan về phương pháp phát triển lâm sàng sản phẩm thuốc, bao gồm cả các quyết định thiết kế nghiên cứu chủ yếu.

- Đánh giá chất lượng thiết kế nghiên cứu và thực hiện nghiên cứu, trong đó cần có một tuyên bố tuân thủ theo Thực hành lâm sàng tốt (GCP).

- Nêu tóm lược các phát hiện về lâm sàng đã đạt được, bao gồm cả những mặt hạn chế quan trọng (thí dụ: thiếu so sánh với hoạt chất liên quan, thiếu thông tin về thử nghiệm trên một số dân số bệnh nhân, thiếu thông tin đánh giá kết quả thử nghiệm sau cùng hợp lý, và sử dụng chế phẩm trong điều trị phối hợp).

- Cung cấp đánh giá về hiệu quả và nguy cơ dựa trên kết luận của các nghiên cứu lâm sàng liên quan, bao gồm giải thích các phát hiện về hiệu quả và tính an toàn hỗ trợ cho mức liều đề nghị và chỉ định điều trị như thế nào, cũng như đánh giá thông tin kê đơn và các khuyến cáo giúp tối ưu hóa hiệu quả và kiểm soát nguy cơ như thế nào.

- Trình bày các vấn đề đặc biệt về hiệu quả và tính an toàn gặp phải trong quá trình phát triển sản phẩm và nêu rõ các vấn đề đó đã được đánh giá và giải quyết như thế nào.

- Nêu ra các vấn đề còn chưa được giải quyết, giải thích tại sao những vấn đề đó không được coi là các trở ngại trong việc xem xét, cho phép đăng ký và miêu tả kế hoạch nhằm giải quyết các vấn đề đó.

- Giải thích cơ sở của các nội dung quan trọng hoặc khác thường của thông tin kê đơn.

Phần tổng quan lâm sàng nên được viết ngắn gọn (khoảng 30 trang). Tuy nhiên, mức độ dài ngắn còn phụ thuộc vào tính phức tạp của thuốc đăng ký. Nên sử dụng các hình ảnh và các bảng cô đọng trong phần tổng quan để nêu bật được vấn đề và giúp người đọc dễ hiểu hơn. Trong phần tổng quan lâm sàng, không nên nhắc lại toàn bộ các nội dung đã trình bày trong các phần khác của hồ sơ; nên có các tham chiếu đến các nội dung chi tiết trong phần Tóm Tắt Lâm Sàng và Báo Cáo Nghiên Cứu Lâm Sàng.

**Mục lục Phần Tổng Quan Lâm Sàng**

1. Cơ sở phát triển sản phẩm
2. Tổng quan về Sinh dược học
3. Tổng quan về Dược lý lâm sàng
4. Tổng quan về Hiệu quả
5. Tổng quan về Tính an toàn
6. Kết luận về Lợi ích và Nguy cơ

**Nội Dung Bàn Luận Chi Tiết Của Phần Tổng Quan Lâm Sàng**

**1. Cơ sở phát triển sản phẩm**

Phần bàn luận về cơ sở của việc phát triển sản phẩm bao gồm các nội dung chính sau đây:

+ Xác định nhóm dược lý của sản phẩm.

+ Mô tả những bệnh lý lâm sàng/sinh lý bệnh mà sản phẩm dự kiến dùng điều trị, dự phòng hoặc chẩn đoán (các chỉ định mục tiêu).

+ Nêu tóm tắt cơ sở khoa học cho việc đánh giá sản phẩm đối với các chỉ định đã được nghiên cứu.

+ Miêu tả tóm tắt chương trình phát triển sản phẩm về mặt lâm sàng, bao gồm những nghiên cứu lâm sàng đang tiến hành và dự kiến cũng như cơ sở của quyết định đăng ký sản phẩm tại thời điểm này.

+ Liệt kê và giải thích những điểm phù hợp hoặc chưa phù hợp với quy định của nghiên cứu chuẩn hiện hành về các mặt thiết kế nghiên cứu, cách tiến hành và phân tích kết quả. Cần tham khảo các tài liệu thích hợp đã công bố.

**2. Tổng quan về Sinh dược học**

Mục đích của phần này là trình bày các phân tích chủ yếu về các thông tin quan trọng có liên quan đến sinh khả dụng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và/hoặc tính an toàn của các dạng bào chế đăng ký lưu hành (thí dụ: dạng bào chế/tỷ lệ hàm lượng, sự khác biệt giữa dạng bào chế đăng ký lưu hành và dạng bào chế dùng trong các thử nghiệm lâm sàng, ảnh hưởng của thức ăn đến nồng độ thuốc trong cơ thể).

**3. Tổng quan về Dược lý lâm sàng**

Mục đích của phần này là trình bày các phân tích chủ yếu về dược động học (PK), dược lực học (PD) và các dữ liệu *in vitro* có liên quan trong hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD). Các phân tích phải xem xét đến tất cả dữ liệu có liên quan và giải thích được tại sao và làm thế nào để các dữ liệu này có thể làm cơ sở cho các kết luận đã nêu. Đặc biệt phải nhấn mạnh vào các kết quả bất thường và những vấn đề đã biết hoặc có thể xảy ra, hay chú thích lý do trong trường hợp không có. Phần này phải tập trung vào các kết quả sau:

. Dược động học (PK), thí dụ so sánh dược động học giữa những đối tượng khỏe mạnh, bệnh nhân và các dân số đặc biệt; dược động học liên quan đến các yếu tố nội tại (như tuổi, giới tính, chủng tộc, rối loạn chức năng gan, thận) và các yếu tố ngoại lai (như hút thuốc, thuốc dùng đồng thời, chế độ ăn); tỷ lệ và mức độ hấp thu, sự phân phối bao gồm khả năng gắn kết với protein huyết tương, các con đường chuyển hóa đặc hiệu, kể cả những tác động của hiện tượng đa hình thái di truyền có thể xảy ra và sự hình thành các chất chuyển hóa có và không có hoạt tính; sự thải trừ; những biến đổi về dược động học do yếu tố thời gian; các vấn đề về hóa học lập thể; các tương tác dược động học với các thuốc khác hoặc các chất khác có ý nghĩa lâm sàng.

. Dược lực học (PD), thí dụ: thông tin về cơ chế tác dụng như sự gắn kết với các thụ thể (receptor); thời gian khởi đầu tác dụng và/hoặc chấm dứt tác dụng; mối quan hệ giữa các tác dụng có lợi và bất lợi với liều dùng hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương (nghĩa là mối quan hệ dược động học/dược lực học); Các kết quả về dược lực học phục vụ cho việc đề nghị liều điều trị và khoảng thời gian giữa các liều; các tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc và hoạt chất khác, những khác biệt về gen có thể ảnh hưởng đến đáp ứng.

. Giải thích các kết quả và kết luận rút ra từ các nghiên cứu về miễn dịch di truyền, vi sinh lâm sàng hoặc các nghiên cứu dược lực học đặc hiệu khác.

**4. Tổng quan về hiệu quả**

Mục đích của phần này là trình bày các phân tích chủ yếu về các dữ liệu lâm sàng phù hợp với hiệu quả của sản phẩm trên dân số dự định điều trị. Phân tích phải bao quát mọi dữ liệu thích hợp, dù cho kết quả tích cực hay tiêu cực và phải giải thích các kết quả này phục vụ thế nào cho chỉ định điều trị và thông tin kê đơn. Cần nêu được các nghiên cứu thích hợp cho việc đánh giá hiệu quả và những lý do tại sao các nghiên cứu được kiểm soát tốt và rõ ràng là thích hợp lại không được coi là có liên quan. Cần lưu ý những nghiên cứu bị ngưng lại khi chưa hoàn thành và xem xét tác động của chúng.

***Các nội dung sau đây cần được xem xét***

. Đặc điểm liên quan của dân số bệnh nhân nghiên cứu, bao gồm cả các đặc điểm về nhân khẩu học, giai đoạn bệnh, các đồng biến số quan trọng có thể có, bất kỳ dân số bệnh nhân quan trọng nào bị loại ra khỏi các nghiên cứu chính, sự tham gia

của trẻ em và người cao tuổi (ICH E11 và E7). Phải bàn luận về sự khác nhau giữa quần thể tham gia nghiên cứu và dân số là đối tượng điều trị dự kiến khi thuốc được lưu hành.

. Hàm ý của thiết kế nghiên cứu, bao gồm việc lựa chọn bệnh nhân, thời gian nghiên cứu, lựa chọn nhóm chứng và những tiêu chí nghiên cứu. Cần đặc biệt lưu ý tới những tiêu chí nghiên cứu mới mà kinh nghiệm còn hạn chế. Cần giải thích nếu có sử dụng những tiêu chí nghiên cứu thay thế. Cần bàn luận về việc thẩm định các thang điểm đánh giá.

. Với những thử nghiệm để chứng minh hiệu quả tương đương hoặc tốt hơn phải đưa ra bằng chứng về độ nhạy của thử nghiệm và lý do lựa chọn khoảng giới hạn đánh giá tương đương hoặc tốt hơn (non-inferiority margin) (ICH E10)

. Các phương pháp thống kê và bất cứ những vấn đề nào có thể ảnh hưởng đến việc nhận định kết quả (thí dụ những thay đổi quan trọng trong việc thiết kế nghiên cứu, bao gồm cả việc đánh giá tiêu chí nghiên cứu và các phân tích theo kế hoạch, vốn đã được xác định trước trong đề cương nguyên bản; lý do ủng hộ các phân tích không có trong kế hoạch; các quy trình để xử lý các dữ liệu bị thất lạc và những điều chỉnh đối với nghiên cứu có nhiều tiêu chí).

. Sự giống nhau và khác nhau về kết quả trong các nghiên cứu hoặc sự khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân trong dân số nghiên cứu, và tác động của chúng đến việc nhận định kết quả.

. Nhận xét về mối quan hệ giữa hiệu quả, liều dùng và chế độ liều cho từng chỉ định cụ thể, trong dân số nghiên cứu chung và các nhóm bệnh nhân khác nhau (ICH4).

. Đối với sản phẩm dự định dùng cho điều trị lâu dài, cần nêu các kết quả nghiên cứu về hiệu quả phù hợp cho việc duy trì hiệu quả kéo dài và việc thiết lập liều dùng kéo dài. Cần xem xét tiến triển của hiện tượng lờn thuốc.

. Các dữ liệu gợi ý rằng kết quả điều trị sẽ được cải thiện thông qua việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương (nếu có) và các tài liệu về khoảng nồng độ thuốc tối ưu trong huyết tương.

. Ý nghĩa lâm sàng của mức tác dụng quan sát được.

. Nếu có sử dụng các tiêu chí nghiên cứu thay thế, cần nêu bản chất và mức độ của các lợi ích lâm sàng dự tính và cơ sở cho những dự tính này.

. Hiệu quả điều trị ở những đối tượng đặc biệt. Nếu chưa đủ dữ liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả đối với dân số đặc biệt, cần cung cấp các yếu tố hỗ trợ các hiệu quả ngoại suy từ hiệu quả trong dân số chung.

**5. Tổng quan về tính an toàn**

Mục đích của phần này là đưa ra các phân tích quan trọng, cô đọng đối với các dữ liệu về tính an toàn, nêu rõ các kết quả nghiên cứu hỗ trợ và chứng minh như thế nào cho các thông tin kê đơn dự kiến. Một phân tích quan trọng về an toàn cần cân nhắc những vấn đề sau:

. Các đặc tính về các biến cố ngoại ý của nhóm thuốc. Cần mô tả phương pháp giám sát các biến cố tương tự.

. Các phương pháp theo dõi các biến cố đặc biệt (thí dụ: đối với mắt, kéo dài khoảng QT)

. Các thông tin về độc tính trên động vật và thông tin về chất lượng sản phẩm có liên quan. Cần xem xét các phát hiện ảnh hưởng hoặc có thể ảnh hưởng đến việc đánh giá tính an toàn trong sử dụng thuốc trên lâm sàng.

. Bản chất của dân số bệnh nhân nghiên cứu và mức độ tiếp xúc với thuốc, cả thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng. Cần xem xét những hạn chế của cơ sở dữ liệu về độ an toàn, ví dụ như các hạn chế liên quan tới các tiêu chuẩn chọn hoặc loại trừ đối tượng nghiên cứu và nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu; cần bàn luận rõ về mối liên quan của các hạn chế đó trong việc dự đoán độ an toàn của thuốc trên thị trường.

. Những biến cố ngoại ý phổ biến và không nghiêm trọng, có tham chiếu đến bảng trình bày các biến cố ngoại ý của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng trong phần tóm tắt lâm sàng. Phần bàn luận nên ngắn gọn, tập trung vào các biến cố ngoại ý có tần suất tương đối cao, các biến cố ngoại ý xảy ra nhiều hơn so với giả dược và các biến cố ngoại ý đã biết là có xảy ra trong các nhóm chứng dùng thuốc có hoạt tính hoặc các thuốc khác thuộc cùng nhóm điều trị. Những trường hợp biến cố ngoại ý ở mức độ phổ biến hoặc phức tạp hơn, hoặc ít hơn đáng kể ở thuốc thử nghiệm so với thuốc chứng (xét về khoảng thời gian và mức độ của biến cố ghi nhận được) là nội dung được đặc biệt quan tâm.

. Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng (nên trình bày bằng bảng và có tham chiếu chéo đến phần tóm tắt lâm sàng). Phần này nên bàn luận về số lượng tuyệt đối và tần số xuất hiện các biến cố ngoại ý nghiêm trọng, như tử vong hay các biến cố ngoại ý quan trọng khác (thí dụ các biến cố đưa đến việc thay đổi liều hay ngưng thuốc), và nên bàn luận về các kết quả ghi nhận được ở nhóm thuốc nghiên cứu so với nhóm chứng. Phải đưa ra tất cả các kết luận về mối liên quan nhân quả (hoặc không có mối liên hệ nhân quả) đến sản phẩm. Cần xem xét các kết quả cận lâm sàng phản ảnh các tác dụng nghiêm trọng đã hoặc có thể xảy ra.

. Sự giống nhau và khác nhau giữa kết quả trong các nghiên cứu và ảnh hưởng của điều này đến việc giải thích các dữ liệu về tính an toàn.

. Bất cứ sự khác biệt về tỷ lệ biến cố ngọai ý giữa các nhóm nghiên cứu: ví dụ như những khác biệt bởi các yếu tố nhân học khẩu học, trọng lượng, bệnh lý đi kèm, các thuốc dùng đồng thời hoặc các đa hình chuyển hóa.

. Mối liên quan của biến cố ngoại ý với liều dùng, chế độ điều trị, và thời gian điều trị.

. Sự an toàn khi dùng kéo dài (E1a).

. Các biện pháp để ngăn ngừa, giảm nhẹ và xử trí các biến cố ngoại ý

. Phản ứng do quá liều, khả năng lệ thuộc thuốc, phản ứng dội và lạm dụng thuốc, hoặc thiếu những dữ liệu về vấn đề này.

. Kinh nghiệm lưu hành trên thế giới. Nên đề cập ngắn gọn đến:

. Phạm vi lưu hành thuốc trên thế giới.

. Các vấn đề mới hoặc khác biệt về tính an toàn đã được xác định.

. Các biện pháp quản lý liên quan đến an toàn của sản phẩm.

**6. Kết luận về lợi ích và nguy cơ**

Mục tiêu của phần này là tổng hợp tất cả các kết luận trong các phần trước về sinh dược học, dược lý lâm sàng, hiệu quả và tính an toàn của sản phẩm và đưa ra đánh giá chung về lợi ích và nguy cơ trong thực hành lâm sàng. Đồng thời, những gì không đúng với các hướng dẫn pháp lý và các hạn chế quan trọng cũng cần được bàn luận ở đây. Đánh giá này cần làm rõ các khía cạnh chủ yếu của thông tin kê đơn đề nghị. Phần này cũng phải cho nhận định rõ ràng về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng sản phẩm này so với các biện pháp điều trị thay thế khác hoặc so với không điều trị trong các trường hợp bệnh lý chưa có thuốc điều trị được chấp thuận; và cần nêu rõ vị trí mong đợi của thuốc này trong số các trị liệu cho chỉ định đề nghị. Nếu có những nguy cơ, rủi ro cho các cá thể khác không phải là người dùng thuốc điều trị, cần thảo luận các nguy cơ đó (ví dụ như nguy cơ xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc do việc sử dụng tràn lan các kháng sinh cho các bệnh lý nhẹ). Các phân tích đưa ra trong các phần trước không nên lặp lại ở đây. Phần này thường được viết ngắn lại khi không có các vấn đề gì đặc biệt và khi thuốc nằm trong nhóm dược lý quen thuộc.

Những phân tích về ích lợi và nguy cơ thường rất ngắn gọn nhưng cần đưa ra các kết luận quan trọng nhất và các vấn đề liên quan tới các điểm sau:

- Hiệu quả của thuốc đối với từng chỉ định đề nghị.

- Các phát hiện quan trọng về tính an toàn và các biện pháp có thể làm tăng độ an toàn.

- Mối tương quan giữa liều lượng - đáp ứng và liều lượng - độc tính; phạm vi liều dùng tối ưu và chế độ liều điều trị tối ưu.

- Hiệu quả và tính an toàn trong các nhóm dân số, ví dụ như các nhóm xếp theo tuổi, giới tính, chủng tộc, chức năng các cơ quan, mức độ trầm trọng của bệnh, và tính đa hình thái di truyền.

- Dữ liệu ở trẻ em trong các nhóm tuổi khác nhau (nếu có) và bất cứ các kế hoạch nghiên cứu phát triển nào trên trẻ em.

- Các nguy cơ đối với bệnh nhân đã được biết và các tương tác có thể xảy ra, bao gồm tương tác thuốc - thức ăn và tương tác thuốc - thuốc, và các khuyến cáo đối với việc sử dụng thuốc.

- Bất cứ tác dụng nào của thuốc có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc nặng.

Nêu ví dụ về các vấn đề và mối quan ngại đòi hỏi phải có bàn luận chi tiết hơn về lợi ích và nguy cơ như:

- Thuốc dùng để điều trị bệnh không gây tử vong nhưng có độc tính nghiêm trọng đã được xác định hay tiềm ẩn, ví dụ như có dấu hiệu rõ rệt về khả năng gây ung thư, gây quái thai, thúc đẩy loạn nhịp tim (ảnh hưởng lên khoảng QT), hoặc có thể gây độc cho gan.

- Sử dụng đề nghị được căn cứ trên một tiêu chí nghiên cứu thay thế và đã có ghi nhận có độc tính quan trọng.

- Việc sử dụng thuốc an toàn và/hoặc hiệu quả đòi hỏi phải có sự chọn lọc khắt khe hoặc kiểm soát nghiêm ngặt, đòi hỏi tính chuyên môn cao hoặc cần huấn luyện bệnh nhân một cách đặc biệt.

**Phần C. Tóm Tắt Lâm Sàng**

**Mở Đầu**

Hồ sơ phần này không yêu cầu đối với các thuốc generic, các sản phẩm có thay đổi nhỏ và một vài sản phẩm có thay đổi lớn so với sản phẩm gốc. Với các nước thuộc thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu lâm sàng ở phần này có thể không cần thiết đối với sản phẩm chứa dược chất mới (NCE), các sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có sự thay đổi lớn khác khi các sản phẩm gốc đã được đăng ký và đã được cấp phép lưu hành tại các nước tham chiếu. Vì thế, nếu nhà chức trách muốn xem xét các báo cáo nghiên cứu lâm sàng này thì họ sẽ đề nghị bổ sung.

Phần tóm tắt lâm sàng nhằm cung cấp bản tóm tắt những chi tiết, có căn cứ xác thực về tất cả những thông tin lâm sàng trong hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD). Phần này bao gồm các thông tin có trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng; thông tin thu được từ các phân tích gộp (meta-analysis) hay bất kỳ phân tích từ các nghiên cứu chéo (cross-study analyses) mà báo cáo toàn văn của các nghiên cứu này đã được đưa vào trong phần báo cáo nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường ở các nước khác. Những so sánh và phân tích kết quả xuyên suốt các nghiên cứu nêu trong tài liệu này cần tập trung vào các quan sát thực. Ngược lại, tài liệu tổng quan lâm sàng của ACTD lại nên trình bày những phân tích chủ yếu về chương trình nghiên cứu lâm sàng và các kết quả của nó, bao gồm bàn luận và giải thích các kết quả lâm sàng và bàn luận về vị trí của thuốc thử nghiệm trong danh mục thuốc đã có.

Độ dài của phần tóm tắt lâm sàng dao động tuỳ thuộc nội dung cần chuyển tải nhưng thường khoảng từ 50 - 400 trang (không tính đến các bảng biểu đính kèm)

## Nội Dung Phần Tóm Tắt Lâm Sàng

**1. Tóm tắt các nghiên cứu về sinh dược học và phương pháp phân tích**

1.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan

1.2. Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ

1.3. So sánh và phân tích các kết quả xuyên suốt các nghiên cứu

Phụ lục 1

**2. Tóm tắt các nghiên cứu về dược lý lâm sàng**

2.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan

2.2. Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ

2.3. So sánh và phân tích các kết quả xuyên suốt các nghiên cứu.

2.4. Các nghiên cứu đặc biệt

Ví dụ 1: Tính sinh miễn dịch

Ví dụ 2: Vi sinh học lâm sàng

Phụ lục 2

**3. Tóm tắt về hiệu quả lâm sàng**

3.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan về hiệu quả lâm sàng

3.2. Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ

3.3. So sánh và phân tích các kết quả xuyên suốt các nghiên cứu

3.4. Phân tích các thông tin lâm sàng liên quan đến các khuyến cáo về liều dùng

3.5. Sự duy trì hiệu quả và/hoặc sự lờn thuốc

Phụ lục 3

**4. Tóm tắt về tính an toàn lâm sàng**

4.1. Mức độ sử dụng thuốc

4.2. Biến cố ngoại ý

4.3. Đánh giá kết quả xét nghiệm

4.4. Dấu hiệu sinh tồn, triệu chứng thực thể và các ghi nhận khác liên quan đến sự an toàn

4.5. Sự an toàn đối với các nhóm dân số đặc biệt và tình huống đặc biệt

4.6. Các dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường

Phụ lục 4

**5. Bảng tóm tắt các nghiên cứu riêng lẻ**

## Hướng Dẫn Chi Tiết Các Mục Trong Phần Tóm Tắt Lâm Sàng

### 1. Tóm tắt các nghiên cứu về sinh dược học và phương pháp phân tích

#### *1.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan*

Phần này cung cấp cho người thẩm định một cái nhìn tổng quát về quá trình phát triển dạng bào chế, hoạt lực của dạng bào chế *in vitro* và *in vivo*, phương pháp tổng quát và cơ sở lý luận dùng trong phát triển cơ sở dữ liệu về sinh khả dụng (BA), nghiên cứu so sánh sinh khả dụng và tương đương sinh học (BE) và thử độ hoà tan *in vitro*. Cần tham khảo các hướng dẫn hoặc tài liệu trong việc lập kế hoạch và tiến hành các nghiên cứu. Phần này cũng cần cung cấp cho người thẩm định một tổng quan về các phương pháp phân tích đã sử dụng, trong đó nhấn mạnh vào các khả năng thẩm định các nghiên cứu (như phạm vi tuyến tính, độ nhạy, tính đặc hiệu) và quản lý chất lượng (như độ đúng và độ chính xác). Mục này không nên bao gồm các thông tin chi tiết về các nghiên cứu riêng lẻ.

#### *1.2. Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ*

Nhìn chung cần đưa ra một bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu về sinh dược học (xem phụ lục 1), cùng với mô tả tường thuật các đặc điểm và kết quả có liên quan của từng nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* liên quan đến sinh khả dụng (BA) và tương đương sinh học (BE) quan trọng khác. Phần mô tả tường thuật phải ngắn gọn, tương tự như phần tóm tắt của một bài báo đăng trên tạp chí, và nên mô tả những đặc điểm thiết kế chính và các kết quả chủ yếu. Có thể mô tả các nghiên cứu tương tự cùng với nhau, có lưu ý kết quả của từng nghiên cứu riêng lẻ và những điểm khác nhau quan trọng giữa các nghiên cứu. Phần tường thuật này có thể rút ra từ bản tóm tắt ICH E3. Phải dẫn tài liệu tham khảo hoặc địa chỉ liên kết điện tử để có thể tra cứu được báo cáo đầy đủ của mỗi nghiên cứu.

#### *1.3. So sánh và phân tích các kết quả qua các nghiên cứu*

Phần này cần trình bày một bản tóm tắt các dữ liệu thực của tất cả các nghiên cứu hòa tan *in vitro*, sinh khả dụng và các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng thực hiện trên dược chất hoặc trên sản phẩm thuốc đó, đặc biệt lưu ý về sự khác nhau giữa kết quả trong các nghiên cứu. Phần tổng quan này cần tập trung tóm tắt những thông tin dưới dạng văn bản và bảng biểu (xem phụ lục 1) và cần cân nhắc những điểm sau:

. Bằng chứng về ảnh hưởng của các thay đổi trong công thức bào chế và các quá trình sản xuất lên thử nghiệm độ hoà tan *in vitro*, sinh khả dụng, và các kết luận liên quan tới tương đương sinh học. Khi có thay đổi về công thức bào chế và quá trình sản xuất đối với các sản phẩm chứa thành phần phức tạp (thí dụ: một protein), cần phải tiến hành các nghiên cứu về dược động học (PK) để so sánh sản phẩm trước và sau khi có thay đổi để đảm bảo rằng sự thay đổi về sản phẩm không làm thay đổi các đặc tính dược động học. Mặc dù các nghiên cứu như vậy đôi khi

được coi là các nghiên cứu về tương đương sinh học (BE), song chúng thường không tập trung vào đánh giá sự giải phóng hoạt chất từ thành phẩm thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu như vậy cần được đưa ra trong phần này. Cũng cần lưu ý là chỉ riêng các nghiên cứu dược động học thì có khi không đủ để chứng minh sự tương đương giữa các sản phẩm thuốc. Trong nhiều trường hợp, có thể cần thêm các nghiên cứu về dược lực học hoặc các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, tùy trường hợp, có thể cần các dữ liệu về tính kháng nguyên. Kết quả các nghiên cứu thêm này, khi cần thiết, phải được báo cáo trong những phần thích hợp của hồ sơ.

. Bằng chứng về mức độ ảnh hưởng của thức ăn đến sinh khả dụng và các kết luận về tương đương sinh học liên quan đến dạng thức ăn và thời gian dùng bữa ăn (nếu phù hợp).

. Bằng chứng về mối tương quan giữa độ hoà tan *in vitro* và sinh khả dụng, bao gồm ảnh hưởng của pH đến độ hoà tan, và các kết luận về tiêu chuẩn chất lượng, về độ hoà tan của sản phẩm.

. So sánh sinh khả dụng, gồm cả kết luận về tương đương sinh học của các dạng bào chế có hàm lượng khác nhau.

. So sánh sinh khả dụng của các dạng bào chế sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng (đối với các nghiên cứu lâm sàng cho bằng chứng đáng kể về hiệu quả) với dạng bào chế sẽ đưa ra lưu hành.

. Nguồn gốc và mức độ của các thay đổi giữa các đối tượng nghiên cứu, và trong bản thân từng đối tượng nghiên cứu của mỗi dạng bào chế trong nghiên cứu so sánh sinh khả dụng.

**Phụ lục 1**

Các bảng và hình minh họa nên được đưa vào tài liệu ở vị trí thích hợp để giúp người đọc dễ hiểu. Những bảng dài phức tạp có thể để ở phần phụ lục cuối mục tóm tắt các nghiên cứu về sinh dược học.

Các bảng 1.1 và 1.2 đưa ra thí dụ về cách trình bày bảng báo cáo về các thông tin và kết quả liên quan đến các nghiên cứu đánh giá sinh khả dụng và thử độ hòa tan trong ống nghiệm (*in vitro*). Các ví dụ này đưa ra các kết quả cũng như xác định dạng và thiết kế nghiên cứu. Các bảng được chuẩn bị để báo cáo kết quả các nghiên cứu tương đương sinh học cũng có thể bao gồm các tỷ số trung bình (nhóm thử/nhóm chứng) của Cmax, AUC với khoảng tin cậy 90%, hoặc các khuyến cáo hiện hành áp dụng cho việc thẩm định về tương đương sinh học.

Những bảng này không phải là các mẫu cố định, chúng chỉ dùng để minh họa những thông tin mà cơ sở đăng ký nên cân nhắc khi thiết kế các bảng báo cáo nghiên cứu sinh dược học. Các cơ sở đăng ký cũng cần quyết định xem các kết quả và thông tin về những nghiên cứu này nên được trình bày ở dạng nào rõ ràng nhất: bảng biểu, văn bản hay hình ảnh. Ví dụ nếu như kết quả tốt nhất nên được trình bày ở dạng văn bản và hình, thì bảng biểu chỉ nên dùng để liệt kê các nghiên cứu.

## 2. Tóm Tắt Các Nghiên Cứu Về Dược Lý Lâm Sàng

### *2.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan*

Phần này nên cung cấp cho người thẩm định một tổng quan chung về các nghiên cứu dược lý lâm sàng. Các nghiên cứu này bao gồm các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá dược động học và dược lực học ở người, và các nghiên cứu *in vitro* thực hiện trên các tế bào, mô người, hoặc các nguyên liệu từ người (từ đây gọi là nguyên liệu sinh học từ người) thích hợp với các quá trình dược động học. Đối với vaccin, phần này phải trình bày cho người thẩm định các dữ liệu về đáp ứng miễn dịch là cơ sở cho việc chọn liều, phác đồ liều và dạng bào chế của thành phẩm. Nếu thích hợp, có thể tham khảo các dữ liệu được tóm tắt trong mục 1, 3, 4 của phần C để cung cấp một cách nhìn toàn diện về phương pháp và cơ sở lý luận trong việc phát triển cơ sở dữ liệu về dược động học, dược lực học, quan hệ dược động học/dược lực học và nguyên liệu sinh học từ người. Phần này không cần nêu chi tiết thông tin của các nghiên cứu riêng lẻ. Nên bắt đầu bằng việc nêu tổng quan ngắn gọn các nghiên cứu trên nguyên liệu sinh học từ người đã được hiện với mục đích phục vụ cho việc diễn giải các dữ liệu về dược động học hoặc dược lực học. Đặc biệt cần nêu lên các nghiên cứu về tính thấm qua màng (như hấp thu thuốc qua ruột, vận chuyển thuốc qua hàng rào máu - não), sự gắn kết với protein huyết tương, sự chuyển hóa thuốc ở gan và các tương tác giữa các thuốc dựa trên chuyển hóa. Sau đó trình bày một tổng quan ngắn gọn về các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành để xác định các đặc điểm về dược động học và dược lực học của thuốc, kể cả các nghiên cứu về mối quan hệ dược động học/dược lực học trên người khoẻ mạnh và trên bệnh nhân. Cần lưu ý những khía cạnh then chốt của thiết kế nghiên cứu và phân tích dữ liệu, thí dụ: việc lựa chọn liều duy nhất hay liều lặp lại, dân số nghiên cứu, sự lựa chọn tiêu chí nghiên cứu về dược lực học, phương pháp tiếp cận truyền thống hay tiếp cận dựa trên dân số trong thu thập và phân tích dữ liệu nhằm đánh giá dược động học và dược lực học.

### 2.2. *Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ*

Thông thường cần đưa ra một bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu về dược lý lâm sàng (xem phụ lục 2) cùng với mô tả tường thuật các đặc điểm và kết quả có liên quan của từng nghiên cứu then chốt cung cấp các dữ liệu *in vitro* và *in vivo* liên quan đến dược động học, dược lực học và mối liên hệ dược động học/dược lực học. Phần mô tả tường thuật phải ngắn gọn như phần tóm tắt của các bài báo, và cần mô tả đặc điểm thiết kế nghiên cứu và các kết quả chủ yếu. Các nghiên cứu tương tự có thể trình bày cùng nhau song cần nêu các kết quả của từng nghiên cứu riêng lẻ và các điểm khác nhau quan trọng giữa các nghiên cứu. Phải dẫn đầy đủ các nguồn tài liệu tham khảo hoặc trang liên kết mạng trong phần mô tả để có thể tra cứu được báo cáo đầy đủ của mỗi nghiên cứu.

Trong phần này thường nêu tóm tắt các nghiên cứu về đáp ứng với liều dùng hay đáp ứng với nồng độ (dược động học/dược lực học) cùng với các tiêu chí

nghiên cứu về dược lực học. Tuy nhiên, những nghiên cứu chặt chẽ về sự tương quan giữa đáp ứng dược lực học với liều lượng hoặc sự tương quan dược động học/dược lực học nhằm cung cấp những bằng chứng quan trọng về hiệu quả hoặc tính an toàn thì nên được trình bày trong mục 3 hoặc 4, chứ không trình bày ở phần tóm tắt này.

***2.3. So sánh và phân tích kết quả qua các nghiên cứu***

Phần này sử dụng kết quả của tất cả các nghiên cứu *in vitro* trên nguyên liệu sinh học từ người và các nghiên cứu về dược động học, dược lực học và sự tương quan dược động học/dược lực học để nêu lên được đặc tính dược động học, dược lực học và sự tương quan dược động học/dược lực học của chế phẩm. Cần có bàn luận về những kết quả nghiên cứu liên quan đến sự thay đổi giữa các đối tượng nghiên cứu và trong từng đối tượng nghiên cứu, ảnh hưởng tới sự tương quan dược động học này.

Phần này (thường được trình bày dưới dạng văn bản và bảng biểu), cần trình bày tất cả các dữ liệu qua các nghiên cứu liên quan tới các nội dung:

. Các nghiên cứu về chuyển hóa thuốc *in vitro*, tương tác thuốc - thuốc *in vitro* và các ảnh hưởng đến lâm sàng của chúng.

. Các nghiên cứu về dược động học trên người, bao gồm những ước lượng tốt nhất về các thông số chuẩn và nguồn gốc của sự biến thiên. Cần tập trung vào các bằng chứng hỗ trợ liều dùng và việc cá nhân hóa liều dùng trong dân số bệnh nhân mục tiêu cũng như trong dân số bệnh nhân đặc biệt như: người già, trẻ em, người suy giảm chức năng gan hoặc thận.

. So sánh dược động học khi dùng liều đơn và liều lặp lại

. Phân tích trị số dược động học của dân số, ví dụ như phân tích kết quả dựa trên việc lấy mẫu rải rác qua các nghiên cứu để làm rõ sự biến thiên thay đổi giữa các cá thể về dược động học hoặc dược lực học của các hoạt chất.

. Sự tương quan giữa đáp ứng - liều lượng hoặc đáp ứng - nồng độ. Phần này cần nhấn mạnh các bằng chứng làm cơ sở cho việc lựa chọn liều và khoảng cách liều trong các thử nghiệm lâm sàng quan trọng. Ngoài ra, những thông tin làm cơ sở cho các hướng dẫn về liều sử dụng đề nghị nêu trên nhãn nên được bàn luận ở mục 3.4.

. Những điểm không nhất quán chính trong cơ sở dữ liệu về dược động học, dược lực học và nghiên cứu trên nguyên liệu sinh học từ người.

***2.4. Các nghiên cứu đặc biệt***

Phần này nên bao gồm các nghiên cứu cung cấp các số liệu liên quan đặc biệt đến những loại chế phẩm thuốc đặc biệt. Đối với các nghiên cứu về sự gây đáp ứng miễn dịch và các nghiên cứu khác có thể liên quan đến các dữ liệu về dược động học, dược lực học, tính an toàn và/hoặc hiệu quả của thuốc, cần đưa ra những lý giải tóm tắt về mối tương quan đó ở đây. Tất cả các tác dụng quan sát được hoặc có thể ảnh hưởng đến dược động học, dược lực học, tính an toàn và/hoặc hiệu quả

cũng cần được xem xét trình bày ở những mục thích hợp khác của phần tóm tắt lâm sàng cùng với tham khảo chéo vào mục này. Không nên trình bày các nghiên cứu chuyên biệt về độ an toàn trên người ở đây, mà nên trình bày ở mục 4 - tóm tắt về an toàn lâm sàng.

***Thí dụ 1. Nghiên cứu về sự gây đáp ứng miễn dịch***

Với các sản phẩm có bản chất là protein hoặc các chế phẩm khác có thể gây phản ứng miễn dịch đặc hiệu, các dữ liệu về sự gây đáp ứng miễn dịch cần được tóm tắt trong phần này. Với vắccin hoặc các chế phẩm tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, các dữ liệu về khả năng gây đáp ứng miễn miễn dịch nên được mô tả trong phần hiệu quả. Cần mô tả tóm tắt các thử nghiệm định lượng và các thông tin khi tiến hành định lượng (ví dụ độ nhạy, tính đặc hiệu, độ tin cậy, hiệu lực). Cần có chỉ dẫn tham khảo chéo về vị trí của thông tin chi tiết ở trong hồ sơ đăng ký.

Nên tóm tắt các số liệu liên quan đến tần suất xuất hiện, độ chuẩn, thời điểm khởi phát tác dụng và thời gian duy trì kháng thể cho từng loại thử nghiệm kháng thể đã sử dụng (ví dụ: IgG trong thử nghiệm ELISA, phản ứng trung hòa). Cần khảo sát và tóm tắt mối liên quan giữa sự hình thành kháng thể với bệnh đang mắc, thuốc phối hợp, liều lượng, thời gian điều trị, phác đồ điều trị và dạng bào chế. Đối với thuốc dự định dùng cho điều trị dài hạn, liên tục, tất cả các dữ liệu về ảnh hưởng của sự gián đoạn điều trị lên sự sinh kháng thể cần được phân tích và tóm tắt lại.

Điều đặc biệt quan trọng là phải tóm tắt các phân tích về khả năng gây đáp ứng miễn dịch trên lâm sàng, thí dụ xác định mức độ hiện diện một loại kháng thể liên quan tới sự thay đổi các thông số dược động học, dược lực học, sự mất hiệu quả, sự mất hoặc phát triển các biến cố ngoại ý. Cần đặc biệt lưu ý đến các hiện tượng có thể xảy ra qua trung gian miễn dịch (ví dụ: bệnh huyết thanh) và các hiện tượng có thể là hậu quả của sự gắn kết của các chất nội sinh phản ứng chéo (bởi kháng thể) với thuốc.

***Thí dụ 2. Vi sinh lâm sàng***

Với các sản phẩm là thuốc kháng vi khuẩn hoặc kháng virus, các nghiên cứu *in vitro* về phổ tác dụng là một phần quan trọng trong chương trình nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng. Các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng về độ nhạy cảm của các chủng vi khuẩn phân lập được trên lâm sàng là một phần của việc xác định hiệu quả của thuốc nên được trình bày ở mục 3 - Tóm Tắt Hiệu Quả Lâm Sàng. Tuy nhiên, các nghiên cứu để đánh giá về tính nhạy cảm của một số chủng vi khuẩn *in vitro* ở nhiều khu vực trên thế giới (không thuộc khuôn khổ của nghiên cứu hiệu quả lâm sàng) có thể đưa vào mục này.

***Phụ lục 2.***

Bảng và hình minh họa có thể đưa vào tài liệu ở vị trí thích hợp nếu giúp cho người đọc dễ hiểu. Những bảng số liệu dài có thể để ở phần phụ lục cuối mục tóm tắt các nghiên cứu về dược lý lâm sàng.

Bảng 2.1. cho ví dụ về cách trình bày bảng biểu dùng để báo cáo các thông tin và kết quả liên quan đến các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc về dược động học. Có thể dùng các bảng tương tự để trình bày kết quả nghiên cứu về dược động học/dược lực học, nghiên cứu về đáp ứng - liều, nghiên cứu về tác dụng trên nguyên liệu sinh học từ người, nghiên cứu về dược động học trên dân số. Các bảng này chỉ dùng để minh họa những thông tin mà các nhà tài trợ nghiên cứu cần lưu ý khi thiết kế bảng biểu của mình. Cơ sở đăng ký thuốc cũng cần quyết định xem nên trình bày các thông tin và kết quả của những nghiên cứu dược lý học lâm sàng như thế nào là tốt nhất: bảng biểu, văn bản hay hình ảnh để làm rõ nội dung. Ví dụ, nếu trình bày các kết quả bằng văn bản và hình ảnh là tốt nhất, thì chỉ dùng các bảng đơn thuần vào việc liệt kê các nghiên cứu.

Khi thiết kế các bảng cho các loại nghiên cứu dược lý học lâm sàng khác nhau được liệt kê ở dưới đây (nếu có), cơ sở đăng ký cần lưu ý nêu các thông tin sau đây. Các ví dụ này chỉ có mục đích minh họa và cơ sở đăng ký cần quyết định nên trình bày thông tin nào.

. Các nghiên cứu về chuyển hóa sử dụng nguyên liệu sinh học từ người: Các nguyên liệu sinh học đã sử dụng (thí dụ: vi lạp thể (microsom), tế bào gan), các thuốc thăm dò, các kiểu chuyển hóa enzyme, tỷ lệ % đóng góp và các thông số động học liên quan (thí dụ: Vmax, Km).

. Các nghiên cứu *in vitro* về tương tác thuốc - thuốc sử dụng nguyên liệu sinh học từ người: đối với các nghiên cứu sự ức chế của các thuốc khác đối với thuốc mới, phải nêu được các chất chuyển hóa bị ức chế, ảnh hưởng đối với chuyển hóa qua men, giới hạn nồng độ chất ức chế sử dụng, giá trị $IC_{50}$ và Ki, giả thuyết về cơ chế ức chế. Với các nghiên cứu về sự ức chế của thuốc mới đối với các thuốc khác, phải nêu được các thuốc và các chuyển hóa bị ức chế, cùng với các thông tin như nêu ở trên.

. Các nghiên cứu về dược động học trên dân số: các đồng biến được nghiên cứu, số lượng và dạng đối tượng nghiên cứu hay bệnh nhân nghiên cứu, tóm tắt các thông số thống kê và ước lượng giá trị trung bình (± độ lệch chuẩn) của các thông số dược động học.

**3. Tóm Tắt Hiệu Quả Lâm Sàng**

Trong trường hợp một thuốc có hiệu quả với nhiều chỉ định thì hiệu quả lâm sàng cho từng chỉ định cần được trình bày thành một phần riêng biệt (phần 3), tuy nhiên các chỉ định liên quan mật thiết đến nhau có thể trình bày cùng nhau. Khi có nhiều phần 3 như vậy, phải viết thành các phần 3A, 3B, 3C...

***3.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan về hiệu quả lâm sàng.***

Phần này nên mô tả chương trình của các nghiên cứu có đối chứng và các nghiên cứu phù hợp khác để đánh giá các tác dụng đặc hiệu cho các chỉ định đề nghị. Tất cả các kết quả của những nghiên cứu này mà thích hợp cho việc đánh giá tính an toàn của thuốc cần được bàn luận ở mục 4: Tóm tắt về an toàn lâm sàng.

Phần này nên mở đầu với tổng quan ngắn gọn về thiết kế của các nghiên cứu có đối chứng tiến hành để đánh giá hiệu quả của thuốc. Những nghiên cứu này bao gồm đáp ứng với liều dùng, so sánh hiệu quả điều trị, các nghiên cứu hiệu quả trong điều trị kéo dài và hiệu quả trên các phân nhóm dân số. Cần bàn luận về các đặc điểm chủ yếu của thiết kế nghiên cứu: ví dụ tính ngẫu nhiên, chế độ mù, chọn điều trị đối chứng, chọn dân số bệnh nhân, các đặc điểm bất thường trong thiết kế nghiên cứu: ví dụ thiết kế chéo (crossover) hoặc thiết kế rút khỏi nghiên cứu ngẫu nhiên, thiết kế có trải qua giai đoạn dẫn (run-in), các phương pháp tăng lượng mẫu (enrichment) khác, các tiêu chí nghiên cứu, thời gian nghiên cứu và các kế hoạch phân tích kết quả dự kiến. Mặc dù phần này nhằm tập trung vào các đánh giá lâm sàng nhưng các dữ liệu tiền lâm sàng và dược lý lâm sàng cũng có thể được đề cập đến để giúp phần tóm tắt về hiệu quả lâm sàng trên người dễ hiểu hơn. Phần này không nên bao gồm các thông tin chi tiết về các nghiên cứu riêng lẻ.

***3.2. Tóm tắt kết quả của các nghiên cứu riêng lẻ.***

Nhìn chung trong phần này nên lập bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu nhằm cung cấp (hoặc được thiết kế để cung cấp) các thông tin liên quan đến hiệu quả của thuốc (xem phụ lục 3) cùng với mô tả tường thuật các nghiên cứu quan trọng. Phần mô tả tường thuật nên ngắn gọn như phần tóm tắt trong các bài báo khoa học, có mô tả các đặc điểm thiết kế chủ yếu và các kết quả chính. Các nghiên cứu tương tự nhau có thể đề cập cùng nhau song cần nêu lên các kết quả của từng nghiên cứu riêng lẻ cũng như tất cả các điểm khác nhau quan trọng giữa các nghiên cứu. Đối với các nghiên cứu cũng đóng góp có ý nghĩa cho đánh giá phân tích tính an toàn, tóm tắt nghiên cứu cần bao gồm các thông tin về mức độ phơi nhiễm (tiếp xúc) của đối tượng nghiên cứu với thuốc thử nghiệm hoặc chất đối chứng, và cách thu thập số liệu về tính an toàn. Phần này có thể trích từ phần tóm tắt của các báo cáo nghiên cứu lâm sàng (ICH E3). Phải nêu đầy đủ tài liệu tham khảo hoặc kết nối điện tử để có thể tra cứu được báo cáo đầy đủ của mỗi nghiên cứu.

***3.3. So sánh và phân tích các kết quả qua các nghiên cứu.***

Có thể sử dụng văn bản, hình ảnh và các bảng biểu phù hợp để trình bày (xem phụ lục 3); mục 3.3. nên tóm tắt tất cả dữ liệu sẵn có đặc trưng cho hiệu quả của thuốc nghiên cứu. Phần tóm tắt này nên có sự phân tích tất cả các dữ liệu, bất kể chúng có hỗ trợ cho kết luận tổng thể hay không và do đó nên bàn luận mức độ hỗ trợ lẫn nhau giữa các kết quả của các nghiên cứu có liên quan. Nên đề cập đến những điểm không nhất quán chính trong dữ liệu về hiệu quả và chỉ ra những phần cần được nghiên cứu thêm.

Phần này thường được sử dụng 2 loại phân tích: so sánh kết quả giữa các nghiên cứu riêng lẻ và phân tích các số liệu kết hợp lại từ nhiều nghiên cứu. Những chi tiết phân tích quá rộng nên được trình bày riêng thành một báo cáo tóm tắt trong phần "Báo cáo nghiên cứu lâm sàng".

Phần này cũng nên tham chiếu chéo những bằng chứng quan trọng từ mục 2, ví dụ như các dữ liệu hỗ trợ cho phần liều lượng và cách sử dụng ghi trên nhãn thuốc. Các dữ liệu này bao gồm: liều lượng và khoảng cách liều khuyến cáo, các bằng chứng thích hợp liên quan tới việc cá nhân hóa liều dùng, và nhu cầu điều chỉnh liều dùng cho các nhóm bệnh nhân đặc biệt (như trẻ em hoặc người cao tuổi, người suy giảm chức năng gan, thận), và các dữ liệu liên quan đến mối tương quan giữa đáp ứng - liều lượng hoặc đáp ứng - nồng độ (dược động học/dược lực học).

*3.3.1. Dân số nghiên cứu*

Cần mô tả các đặc điểm về nhân khẩu học và đặc điểm của các bệnh nhân khi bắt đầu tham gia nghiên cứu trong tất cả các nghiên cứu về hiệu quả. Cần nêu các nội dung sau:

• Các đặc điểm về bệnh (như mức độ trầm trọng, thời gian mắc bệnh) và các điều trị trước đó của đối tượng thử nghiệm, và tiêu chuẩn chọn/loại trừ bệnh nhân.

• Những điểm khác nhau về các đặc tính khi bắt đầu tham gia thử nghiệm của dân số nghiên cứu trong các nghiên cứu hoặc trong các nhóm nghiên cứu.

• Phải nêu rõ những điểm khác nhau giữa nhóm dân số nghiên cứu trong các phân tích quan trọng về hiệu quả với toàn bộ dân số bệnh nhân dự kiến điều trị khi chế phẩm được lưu hành.

• Đánh giá số lượng bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu, thời gian (ngày đã tham gia nghiên cứu hoặc ngày đến khám trong đợt điều trị hoặc giai đoạn theo dõi), nguyên nhân ngưng tham gia nghiên cứu.

Có thể có ích nếu trình bày bằng bảng tổng hợp và so sánh các dân số nghiên cứu qua các nghiên cứu.

*3.3.2. So sánh kết quả về hiệu quả qua các nghiên cứu.*

Các kết quả từ tất cả các nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hiệu quả của thuốc, nên được tổng hợp và so sánh, kể cả các nghiên cứu không đi đến kết luận hoặc cho kết quả âm tính. Những điểm khác nhau quan trọng trong thiết kế nghiên cứu như tiêu chí nghiên cứu, nhóm đối chứng, thời gian nghiên cứu, phương pháp thống kê, dân số bệnh nhân nghiên cứu, liều dùng phải được nêu ra.

So sánh kết quả giữa các nghiên cứu nên tập trung vào các tiêu chí nghiên cứu chủ yếu đã được xác định từ trước. Tuy nhiên, khi các tiêu chí nghiên cứu chủ yếu bao gồm nhiều biến số khác nhau hoặc được ghi nhận ở các các thời điểm khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau về hiệu quả, thì việc so sánh chéo giữa các nghiên cứu về các yếu tố dữ liệu quan trọng thu được trong tất cả các nghiên cứu sẽ có ích. Nếu kết quả thu được theo yếu tố thời gian có tính chất quan trọng thì cần phải trình bày một dạng biểu đồ minh họa sự thay đổi theo thời gian của mỗi nghiên cứu.

Phải nêu rõ khoảng tin cậy của hiệu quả điều trị để giúp cho việc diễn giải các kết quả ước lượng. Nếu giữa thuốc nghiên cứu và giả dược (placebo) có sự tác động

khác nhau trên các trị số gốc ban đầu, thì cần trình bày các trị số này và mức độ tác dụng của tất cả các nhóm điều trị, kể cả nhóm dùng placebo và nhóm chứng sử dụng chất đối chứng có hoạt tính (nếu có dùng) ở dạng bảng biểu hoặc văn bản kèm theo hình minh họa. Nếu mục tiêu của thử nghiệm có so sánh với chất đối chứng có hoạt tính nhằm để chứng minh hiệu quả tương đương hoặc tốt hơn giữa thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng thì sự khác nhau hoặc tỉ số của kết quả thu được giữa các nhóm điều trị cần được đưa ra kèm theo khoảng tin cậy. Các kết quả cần được đánh giá bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn định trước để xác định sự tương đương và cần phải nêu cơ sở hợp lý của các tiêu chuẩn đó cũng như cơ sở xác định (các) nghiên cứu có đủ độ nhạy cho việc đánh giá (xem ICH E10).

Cần nêu và bàn luận về những điểm khác nhau quan trọng trong kết quả giữa các nghiên cứu có thiết kế tương tự. Phải nêu rõ các so sánh chéo giữa các nghiên cứu về những yếu tố có thể gây ra sự khác nhau trong kết quả nghiên cứu.

Nếu thực hiện một phân tích gộp (meta-analysis) của các nghiên cứu lâm sàng, cần phải nêu rõ xem phân tích này được thực hiện theo thiết kế nghiên cứu đã được định trước hay một phân tích ngẫu nhiên. Bất kỳ một sự khác nhau nào về thiết kế thử nghiệm hay dân số thử nghiệm, hoặc khác nhau về việc đo lường hiệu quả trong các thử nghiệm đều phải được trình bày để có thể đánh giá được mối liên quan và tính thích hợp và giữa kết quả và kết luận (xem ICH E9). Mô tả chi tiết về phương pháp và kết quả của phân tích gộp (meta-analysis) nói chung nên được trình bày trong một báo cáo riêng (các báo cáo nghiên cứu lâm sàng).

*3.3.3. So sánh kết quả của các phân nhóm dân số nghiên cứu*

Kết quả của các nghiên cứu riêng rẽ hoặc phân tích tổng quan về hiệu quả trên các nhóm dân số đặc biệt nên được nêu tóm tắt trong phần này. Mục đích của các so sánh này nhằm cho thấy các tác dụng điều trị quan sát được là chắc chắn ở tất cả các phân nhóm dân số nghiên cứu liên quan, đặc biệt các nhóm có lý do cụ thể cần quan tâm. Các so sánh này cần nêu rõ những khác biệt rõ ràng về hiệu quả đòi hỏi phải nghiên cứu và bàn luận thêm. Tuy nhiên, cần nhận ra các hạn chế của các phân tích (ICH E9) và điều quan trọng cần lưu ý là mục đích của các so sánh không nhằm đưa ra cơ sở cho các kết luận cụ thể cũng như không nhằm củng cố các bằng chứng về hiệu quả khi mà các kết quả tổng quát không tốt.

Nếu từng nghiên cứu riêng lẻ tiến hành với cỡ mẫu nhỏ, nên có phân tích gộp nhiều nghiên cứu để đánh giá được ảnh hưởng của các yếu tố nhân khẩu học chủ yếu (như tuổi, giới, chủng tộc) lên hiệu quả của thuốc. Một số yếu tố cần đặc biệt quan tâm có thể xuất phát từ những mối quan ngại chung (như người cao tuổi) hoặc từ những vấn đề liên quan đến dược lý của thuốc, hay từ giai đoạn phát triển thuốc ban đầu. Hiệu quả của thuốc trên trẻ em trong các hồ sơ đăng ký thường được phân tích theo các chỉ định đề nghị cho đối tượng này. Tuỳ theo dữ liệu, nếu rộng, thì thực hiện các phân tích chi tiết về hiệu quả và trình bày trong phần "Báo cáo nghiên cứu lâm sàng" còn các kết quả phân tích thì báo cáo trong phần này.

***3.4. Phân tích các thông tin lâm sàng liên quan đến các khuyến cáo về liều***

Phần này cần cung cấp một tóm tắt và phân tích tổng hợp tất cả các dữ liệu liên quan đến mối tương quan giữa đáp ứng - liều lượng hay giữa đáp ứng với nồng độ thuốc trong máu (bao gồm cả mối liên quan liều dùng - nồng độ thuốc trong máu), và do vậy góp phần vào việc chọn liều và khoảng cách giữa các liều. Có thể tham khảo các số liệu của các nghiên cứu tiền lâm sàng, và cần tóm tắt các dữ liệu liên quan từ các nghiên cứu dược động học, các nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, và các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng hoặc không có đối chứng để minh họa cho các mối tương quan giữa đáp ứng - liều lượng hoặc đáp ứng - nồng độ thuốc trong máu. Trong phần tóm tắt này có thể sử dụng các số liệu về dược động học và dược lực học đã tổng hợp ở mục 2.2, đồng thời có tham chiếu chéo với các tóm tắt ở mục 2.2 nhưng không trình bày lặp lại.

Phần giải thích về việc các dữ liệu này phục vụ như thế nào cho các khuyến cáo về liều dùng nên được nêu trong tài liệu tổng quan lâm sàng, nhưng trong phần này nên tóm tắt kết quả của từng nghiên cứu và các phân tích tổng hợp qua các nghiên cứu dùng để giải thích cho các khuyến cáo liều dùng (trong đó có cả liều khởi đầu và liều tối đa khuyến cáo, phương pháp chuẩn liều, và các hướng dẫn liên quan đến việc xác định liều cho từng cá thể). Cần trình bày tất cả những thay đổi ghi nhận được về sự liên quan tương đối đơn giản giữa đáp ứng - liều hoặc giữa đáp ứng - nồng độ thuốc trong máu do sự không tuyến tính về mặt dược động, do tác dụng bị làm chậm lại, do lờn thuốc, hay do cảm ứng men gây ra.

Cần mô tả bất kỳ sự khác biệt nào về sự tương quan đáp ứng - liều lượng do tuổi tác, do giới, do chủng tộc, do bệnh lý của bệnh nhân hay những yếu tố khác gây ra. Cũng cần phải bàn luận về tất cả những khác biệt về các đáp ứng dược động học và dược lực học, hoặc tham khảo chéo đến phần bàn luận ở mục 2. Cần mô tả phương pháp để tìm những sự khác biệt như vậy, dù cho không có sự khác biệt nào được tìm thấy (ví dụ các nghiên cứu đặc trưng trong các phân nhóm dân số nghiên cứu, phân tích về hiệu quả của thuốc theo phân nhóm dân số nghiên cứu, hay xác định nồng độ thuốc thử nghiệm trong máu).

***3.5. Sự duy trì tác dụng và/hoặc sự lờn thuốc***

Nên tóm tắt các thông tin hiện có về sự duy trì tác dụng của thuốc theo thời gian. Phải nêu rõ số lượng bệnh nhân có dữ liệu về hiệu quả trong điều trị kéo dài và thời gian dùng thuốc. Nên trình bày tất cả các trường hợp lờn thuốc (sự mất hiệu quả điều trị theo thời gian) ghi nhận được. Việc xem xét mối liên quan rõ ràng giữa việc thay đổi liều theo thời gian và hiệu quả trong điều trị kéo dài có thể có ích.

Phần này cần tập trung chủ yếu vào các nghiên cứu có đối chứng được thiết kế đặc biệt dành cho thu thập dữ liệu về hiệu quả trong điều trị kéo dài, các nghiên cứu như vậy cần được phân biệt rõ ràng với các nghiên cứu khác không nghiêm ngặt bằng, các nghiên cứu mở rộng. Cần áp dụng sự phân biệt này đối với các nghiên cứu đặc hiệu được thiết kế để đánh giá sự lờn thuốc và phản ứng cai thuốc.

Các dữ liệu về phản ứng cai thuốc hoặc phản ứng dội liên quan đến tính an toàn của thuốc nên được trình bày ở mục an toàn lâm sàng (xem mục 4).

Trong các thử nghiệm về hiệu quả trong điều trị kéo dài, cần xem xét đến các tác động khi ngưng điều trị sớm hoặc chuyển sang các trị liệu khác khi đánh giá kết quả. Các tác động này cũng quan trọng đối với các thử nghiệm ngắn hạn và nên đề cập đến khi bàn luận kết quả của các thử nghiệm này, nếu phù hợp.

**Phụ lục 3**

Có thể sử dụng bảng và hình ảnh trong bản trình bày ở vị trí thích hợp nếu chúng giúp người đọc dễ hiểu hơn. Những bảng dài nên đưa vào phần phụ lục mục tóm tắt về hiệu quả lâm sàng.

Các bảng cần phải nêu ra tất cả các nghiên cứu phù hợp với việc đánh giá hiệu quả (bao gồm cả các nghiên cứu đã hoàn thành và chưa hoàn thành, nghiên cứu không chứng minh được hiệu quả vì bất kỳ lý do gì, các nghiên cứu đăng trên các ấn phẩm, các nghiên cứu được trình bày dưới dạng báo cáo kỹ thuật toàn văn (ICH E3), các nghiên cứu được mô tả dưới dạng báo cáo tóm tắt); và cần nêu những kết quả quan trọng nhất của các nghiên cứu này. Tuy nhiên cần chú ý là các phân tích tạm thời không có kế hoạch trước về các nghiên cứu đang diễn ra thường không cần thiết và không được khuyến khích. Khi có nhiều phần 3 được trình bày khi xin đăng ký một thuốc với nhiều chỉ định, thì mỗi phần nên trình bày riêng rẽ và đi kèm với phụ lục và bảng riêng.

Chúng tôi cung cấp kèm theo đây các bảng biểu minh họa cho một thuốc chống tăng huyết áp, nhưng những ví dụ này không phải thích hợp cho tất cả các thuốc. Nói chung, hồ sơ đăng ký cần các bảng và/hoặc hình ảnh riêng cho nhóm thuốc đó và cho các nghiên cứu thực hiện.

Bảng 3.1. Mô tả về các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng và an toàn lâm sàng

Bảng 3.2. Các kết quả về nghiên cứu hiệu quả điều trị

**4. Tóm tắt về an toàn lâm sàng**

Phần này tóm tắt các dữ liệu liên quan đến tính an toàn của thuốc đối với dân số bệnh nhân dự kiến, tổng hợp kết quả của các báo cáo nghiên cứu lâm sàng riêng lẻ cũng như các báo cáo phù hợp khác, thí dụ các phân tích tổng hợp về an toàn được nộp thường xuyên ở một số nước.

Các số liệu liên quan đến sự an toàn được xếp theo 3 mức độ (ICH E3):

- Cần xem xét mức độ sử dụng (liều lượng, thời gian điều trị, số lượng bệnh nhân, nhóm bệnh nhân) để xác định mức độ an toàn từ cơ sở dữ liệu.

- Cần xác định và phân loại các biến cố ngoại ý thường gặp và các thay đổi chỉ số xét nghiệm, và tóm tắt các biến cố xảy ra.

- Cần xác định các biến cố ngoại ý nghiêm trọng (theo định nghĩa trong ICH E2A) và các biến cố ngoại ý đáng chú ý khác (theo định nghĩa trong ICH E3), và tóm tắt

các biến cố xảy ra. Nên kiểm tra tần suất xuất hiện, đặc biệt với các thuốc có thể phải dùng mạn tính.

Hồ sơ về tính an toàn của thuốc được mô tả trên cơ sở phân tích tất cả các dữ liệu về an toàn lâm sàng và cần được trình bày chi tiết, rõ ràng, khách quan, kết hợp với việc sử dụng các bảng và hình ảnh để minh họa.

***4.1. Mức độ sử dụng thuốc***

*4.1.1. Kế hoạch đánh giá tổng thể về tính an toàn và mô tả các nghiên cứu về tính an toàn.*

Nên mô tả ngắn gọn kế hoạch đánh giá tổng thể về an toàn, bao gồm những điểm lưu ý và ghi nhận đặc biệt về các dữ liệu tiền lâm sàng, mọi tác dụng theo nhóm dược lý liên quan, nguồn gốc của các dữ liệu về an toàn (các thử nghiệm có đối chứng, các nghiên cứu mở,...). Cần đưa ra một bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu cung cấp dữ liệu về tính an toàn, có chia nhóm một cách thích hợp (xem phụ lục 4). Bên cạnh các nghiên cứu đánh giá tính an toàn và hiệu quả và các nghiên cứu không có đối chứng để cung cấp những thông tin về an toàn, phần này còn bao gồm các nghiên cứu xem xét những vấn đề đặc biệt về tính an toàn của thuốc. Ví dụ các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ biến cố ngoại ý chuyên biệt giữa hai trị liệu, đánh giá an toàn trên các nhóm dân số đặc biệt, đánh giá hiện tượng cai thuốc hoặc phản ứng dội, hay để đánh giá các biến cố ngoại ý đặc biệt (thí dụ: an thần, chức năng tình dục, ảnh hưởng đối với lái tàu - xe, hoặc không có tác dụng phụ nào đó như thuốc cùng nhóm). Có thể nêu các nghiên cứu đối với các chỉ định không được đăng ký ở hồ sơ này và các nghiên cứu đang tiến hành nếu chúng có cung cấp thông tin cho việc phân tích độ an toàn.

Trong phần này cũng nên trình bày các tường thuật mô tả những nghiên cứu nêu ở trên, trừ những nghiên cứu cung cấp các thông tin về cả tính an toàn và hiệu quả của thuốc nên đưa vào mục 3.2 và có tham chiếu chéo ở đây. Nên mô tả đủ chi tiết giúp cho cán bộ thẩm định hồ sơ hiểu được mức độ sử dụng của các đối tượng nghiên cứu với thuốc thử hay chất đối chứng, cách thu nhập số liệu về an toàn (bao gồm cả các phương pháp đã sử dụng và mức độ theo dõi về tính an toàn đối với các đối tượng tham gia trong các nghiên cứu riêng lẻ). Nếu một số nghiên cứu không được phân tích riêng mà nhóm lại để phân tích về tính an toàn thì cần có ghi chú rõ và đưa ra một mô tả tường thật chung.

*4.1.2. Mức độ sử dụng thuốc tổng thể*

Nên tóm tắt mức độ sử dụng thuốc tổng thể ở tất cả các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng trong một bảng (xem ví dụ ở phụ lục 4) và văn bản thích hợp. Bảng cần có mục nêu rõ số lượng bệnh nhân tham gia các nghiên cứu khác nhau với các liều dùng, đường dùng và thời gian dùng thuốc khác nhau. Nếu sử dụng nhiều mức liều và khoảng thời gian dùng thuốc khác nhau thì nên chia nhóm phù hợp với thuốc thử nghiệm. Theo cách đó, đối với mỗi liều dùng hoặc khoảng liều, thời gian dùng thuốc có thể được tóm tắt bằng số lượng các đối tượng nghiên cứu

dùng thuốc trong những khoảng thời gian nhất định, ví dụ như 1 ngày trở xuống, từ 2 ngày đến 1 tuần, 1 tuần đến 1 tháng, 1 tháng đến 6 tháng, 6 tháng đến 1 năm, trên 1 năm (ICH3). Trong một số hồ sơ đăng ký, có thể rất cần phải xác định phân nhóm theo chẩn đoán và/hoặc các nhóm sử dụng các trị liệu đồng thời cụ thể được cho là có liên quan đặc biệt đến việc đánh giá tính an toàn đối với chỉ định dự kiến.

Các mức liều dùng ở đây có thể là liều tối đa dùng cho đối tượng nghiên cứu đó, liều dùng lâu nhất và/hoặc liều hàng ngày trung bình tùy trường hợp. Trong đó một số trường hợp có thể tính đến liều tích lũy. Liều có thể được tính theo liều thực tế hàng ngày hoặc theo mg/kg hoặc mg/$m^2$ cơ thể. Nên trình bày các dữ liệu về nồng độ thuốc (nồng độ lúc xảy ra biến cố ngoại ý, nồng độ tối đa trong huyết tương, diện tích dưới đường cong - AUC) nếu có, vì chúng có thể có ích đối với từng đối tượng về mối liên quan với các biến cố ngoại ý hoặc các biến đổi trong chỉ số xét nghiệm.

Khi phân tích, ta giả định rằng tất cả đối tượng được lựa chọn tham gia nghiên cứu và đã dùng ít nhất 1 liều thuốc điều trị đều được đưa vào phân tích về độ an toàn. Nếu không làm được như vậy thì phải giải thích.

*4.1.3. Các đặc điểm về nhân khẩu học và các đặc điểm khác của dân số nghiên cứu*

Cần có một bảng tóm tắt để người đọc có được một khái niệm tổng quan về đặc điểm nhân khẩu học (bảng 4.2) của dân số nghiên cứu đã được sử dụng thuốc điều trị trong quá trình phát triển thuốc. Khi lựa chọn giới hạn tuổi thử nghiệm cần xem xét đến những vấn đề được nêu trong ICH E7 [Các nghiên cứu trên các dân số đặc biệt: người cao tuổi] và ICH E11 [Đánh giá lâm sàng chế phẩm thuốc trên trẻ em]. Nếu mức độ sử dụng tương đối của các nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng khác với mức độ sử dụng chung, thì cần trình bày trong các bảng riêng.

Ngoài ra, cần một hoặc một số bảng để trình bày các đặc điểm thích hợp của dân số nghiên cứu, số lượng các đối tượng nghiên cứu có các đặc tính đặc biệt. Các đặc tính này có thể gồm:

- Mức độ nghiêm trọng của bệnh
- Sự nhập viện
- Suy chức năng thận
- Bệnh mắc kèm
- Thuốc dùng đồng thời
- Vị trí địa lý cư trú

Nếu có những đặc điểm trên được phân bố khác nhau trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so với cơ sở dữ liệu chung thì nên trình bày bảng số liệu cho cả 2 nhóm.

Phần diễn giải đi kèm với bảng cần nêu tất cả những điểm mất cân đối về đặc điểm nhân khẩu học giữa nhóm dùng thuốc thử nghiệm và nhóm sử dụng placebo

và/hoặc dùng thuốc so sánh, đặc biệt nếu chúng có thể dẫn đến sự khác nhau trong kết quả an toàn.

Nếu có các đối tượng bị loại khỏi nghiên cứu (do có bệnh mắc kèm, mức độ bệnh, thuốc dùng kèm) thì cần nêu rõ điều này.

Mỗi chỉ định điều trị được nghiên cứu cần có một bảng riêng về nhân khẩu học, dù vậy những chỉ định gần nhau có thể xem xét cùng với nhau nếu các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu cho thấy họ có cùng nguy cơ.

***4.2. Biến cố ngoại ý***

*4.2.1. Phân tích các biến cố ngoại ý*

Các số liệu về tần số xuất hiện các biến cố ngoại ý nên được trình bày dưới dạng văn bản và bảng biểu. Phần văn bản cần được trình bày trong mục 4.2.1 và các bảng biểu không nên chèn vào phần văn bản, chỉ nên trình bày ở phần phụ lục 4.

Tất cả các biến cố ngoại ý đã xảy ra hoặc trở nên xấu hơn sau khi bắt đầu trị liệu ("các dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện trong quá trình điều trị", các biến cố ngoại ý không thấy trước khi bắt đầu dùng thuốc và các biến cố ngoại ý diễn biến xấu hơn so với trước khi dùng thuốc) cần được tóm tắt thành các bảng liệt kê từng tác dụng, số lượng đối tượng có biến cố đó, và tần suất xuất hiện biến cố ở đối tượng được điều trị bằng thuốc nghiên cứu, ở nhóm dùng thuốc so sánh hoặc nhóm dùng placebo. Các bảng đó nên trình bày kết quả theo mỗi liều và có thể điều chỉnh để phản ánh được tỷ lệ biến cố ngoại ý theo mức độ bệnh, theo thời gian bắt đầu trị liệu hoặc theo đánh giá nguyên nhân.

Khi hầu hết các dữ liệu về tính an toàn thích hợp đều xuất phát từ một số ít các nghiên cứu (thí dụ trên 1 hoặc 2 nghiên cứu), hoặc khi nghiên cứu tiến hành trên những đối tượng rất khác nhau thì việc trình bày rõ dữ liệu theo từng nghiên cứu thường rất cần thiết. Tuy nhiên, nếu dữ liệu về mức độ sử dụng thuốc không tập trung trong một số ít nghiên cứu thì nên nhóm các nghiên cứu lại và phân tích gộp các kết quả để cải thiện tính chính xác của các ước lượng qua nghiên cứu và cần xem xét đến độ nhạy đối với những khác biệt.

Phân tích gộp các dữ liệu an toàn của các nghiên cứu thường là rất hữu ích nhưng nên được tiến hành thận trọng vì trong một số trường hợp việc diễn giải kết quả rất khó, và có thể che lấp những khác biệt thật sự. Trong các trường hợp mà sự khác biệt là rõ ràng, thì trình bày dữ liệu theo từng nghiên cứu sẽ thích hợp hơn. Các vấn đề sau cần được xem xét:

- Thích hợp nhất là kết hợp các dữ liệu của các nghiên cứu có thiết kế tương tự nhau, thí dụ tương tự về liều lượng, thời gian điều trị, phương pháp xác định biến cố ngoại ý và dân số nghiên cứu.
- Nếu tần suất của một biến cố ngoại ý khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu riêng lẻ trong một nhóm phân tích gộp, thì giá trị ước lượng từ phân tích gộp thường ít có giá trị.

• Bất kỳ nghiên cứu nào có một kiểu biến cố ngoại ý bất thường cần được trình bày riêng.

• Mức độ phân tích phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của biến cố ngoại ý, độ mạnh của bằng chứng về quan hệ nhân quả với thuốc. Cần nghiên cứu kỹ hơn khi có sự khác biệt trong tỷ lệ các biến cố ngoại ý nghiêm trọng liên quan tới thuốc, hoặc các biến cố ngoại ý dẫn tới việc ngừng thuốc hay phải thay đổi liều lượng, trong khi những tác dụng phụ khác có thể không đòi hỏi phải phân tích tỷ mỷ.

• Việc kiểm tra các đối tượng có những bất thường quá mức về trị số xét nghiệm ("các giá trị nằm ngoài giới hạn thông thường") có thể hữu ích trong việc xác định các phân nhóm dân số có nguy cơ đặc biệt đối với các biến cố ngoại ý nào đó.

Nhóm các nghiên cứu để đánh giá gộp về tính an toàn bao gồm:

• Tất cả các nghiên cứu có đối chứng hay các phần của nghiên cứu có đối chứng, ví dụ như tất cả các nghiên cứu có đối chứng với placebo, nghiên cứu có đối chứng với bất kỳ chất có hoạt tính hoặc với chất có hoạt tính đặc biệt, các nghiên cứu về những chỉ định đặc biệt (và vì thế tiến hành trên các dân số nghiên cứu khác nhau). Việc nhóm các nghiên cứu như thế này được coi là nguồn thông tin tốt nhất về các biến cố ngoại ý thường gặp hơn và có thể phân biệt được các biến cố ngoại ý liên quan đến thuốc với các biến cố tự phát. Phải so sánh tỷ lệ giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

• Tất cả các nghiên cứu trừ các nghiên cứu ngắn hạn trên người tình nguyện khoẻ mạnh. Cách phân nhóm này hữu ích nhất cho việc đánh giá các biến cố ngoại ý hiếm gặp hơn.

• Tất cả các nghiên cứu sử dụng một đường dùng đặc biệt hay phác đồ liều đặc biệt, hay dùng một trị liệu đồng thời đặc biệt.

• Các nghiên cứu trong đó việc báo cáo các biến cố ngoại ý được tiến hành bằng việc đánh dấu vào bảng liệt kê hoặc hỏi trực tiếp, hoặc các nghiên cứu mà trong đó việc báo cáo các biến cố ngoại ý là tự nguyện.

• Nhóm các nghiên cứu theo vùng.

Thường sẽ là rất hữu ích khi thực hiện 2 cách phân nhóm đầu tiên, các cách phân nhóm khác có thể được lựa chọn tùy thuộc vào thuốc và vào việc kiểm tra kết quả của từng nghiên cứu. Dù cho dùng bất cứ phương pháp nào, cũng đều cần công nhận rằng, tỷ lệ qua kết quả phân tích thường chỉ là ước lượng thô của tỷ lệ thực tế, tương tự như các kết quả của các nghiên cứu đơn lẻ.

Khi quyết định gộp dữ liệu của nhiều nghiên cứu để phân tích, cần mô tả lý luận cho việc lựa chọn phương pháp sử dụng để gộp số liệu. Thông thường, người ta hay gộp các biến cố của phần tử số và các biến cố của phần mẫu số của các nghiên cứu được chọn. Các phương pháp khác để gộp kết quả các nghiên cứu hiện nay có thể sử dụng như: gia trọng cho các dữ liệu từ các nghiên cứu dựa trên cỡ mẫu hoặc nghịch đảo phương sai của chúng.

Nếu thấy có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ các biến cố ngoại ý giữa các thử nghiệm lâm sàng thì phải nêu rõ những khác biệt này và phải bàn luận về các nguyên nhân có thể có (thí dụ: sự khác nhau về dân số nghiên cứu, về liều dùng, về phương pháp thu thập các thông tin về biến cố ngoại ý).

Các biến cố ngoại ý cần được mô tả như đã nêu trong báo cáo nghiên cứu riêng lẻ (ICH E3). Khi kết hợp dữ liệu từ nhiều nghiên cứu, vấn đề quan trọng là phải sử dụng các thuật ngữ được chuẩn hóa để mô tả các biến cố và dùng một thuật ngữ được ưa thích cho tất cả các thuật ngữ đồng nghĩa. Điều này có thể thực hiện bằng một từ điển tiêu chuẩn quốc tế và cần xác định rõ thuật ngữ nào sẽ được sử dụng. Cần nêu tần số sử dụng thuật ngữ ưa dùng và các thuật ngữ thích hợp thuộc nhóm đó. Việc kiểm tra xem các biến cố ngoại ý nào dẫn đến thay đổi điều trị (như ngưng sử dụng thuốc, thay đổi liều dùng, cần phải bổ sung trị liệu) có thể giúp cho việc đánh giá tầm quan trọng lâm sàng của biến cố ngoại ý đó. Có thể bổ sung các tỷ lệ này vào bảng tỷ lệ các biến cố ngoại ý, hoặc trình bày trong một bảng riêng. Tỷ lệ ngưng trị liệu chung của từng nghiên cứu có thể hữu ích nhưng quan trọng là phải xác định các biến cố ngoại ý nào dẫn đến ngưng trị liệu trong một bảng riêng. Các thuật ngữ ưa dùng cần được nhóm lại theo hệ cơ quan trong cơ thể và sắp xếp theo tần suất giảm dần.

*4.2.1.1. Các biến cố ngoại ý thường gặp*

Cần sử dụng các bảng trình bày về tỷ lệ các biến cố ngoại ý (xem phụ lục 4) để so sánh các tỷ lệ giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Đối với các phân tích này, có thể kết hợp các biến cố ngoại ý theo mức độ và theo nguyên nhân; nếu kết hợp nêu trên được sử dụng, sẽ có một so sánh đơn giản hơn từng cặp một giữa các nhóm điều trị. Cũng cần chú ý rằng, khi báo cáo các biến cố ngoại ý theo nguyên nhân, nếu có, thì dữ liệu trình bày cần nêu tất cả các biến cố ngoại ý (cho dù có liên quan hoặc không liên quan đến trị liệu); việc đánh giá nguyên nhân vốn mang tính chủ quan và có thể bỏ qua những biến cố ngoại ý không dự kiến mà trong thực tế liên quan đến trị liệu. Ngoài ra, nên tóm tắt phần so sánh tỷ lệ các biến cố ngoại ý giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng trong từng nghiên cứu riêng lẻ. Việc sử dụng bảng tỷ lệ cho các nghiên cứu được lựa chọn thường rất có ích (xem thí dụ bảng 4.4, trong phụ lục 4).

Thường rất có ích nếu kiểm tra kỹ hơn các biến cố ngoại ý thường gặp mà dường như có liên quan đến thuốc (thí dụ: những biến cố ngoại ý có tỷ lệ đáp ứng với liều và/hoặc những tỷ lệ khác khác nhau rõ rệt giữa nhóm dùng thuốc và nhóm placebo) về sự liên quan với các yếu tố sau:

- Liều dùng
- Liều mg/kg hoặc mg/$m^2$
- Chế độ liều
- Thời gian điều trị

- Tổng liều
- Đặc tính nhân khẩu học như tuổi, giới tính, chủng tộc
- Thuốc điều trị đồng thời
- Các đặc điểm trước khi dùng thuốc như chức năng thận
- Kết quả về hiệu quả
- Nồng độ thuốc (nếu có)

Sẽ rất có ích nếu tóm tắt các kết quả đánh giá thời gian xuất hiện và khoảng thời gian kéo dài của các biến cố liên quan đến thuốc.

Các đánh giá thống kê nghiêm ngặt về mối quan hệ có thể có giữa các biến cố ngoại ý đặc trưng với các yếu tố nêu trên thường không cần thiết. Có thể rõ ràng ngay từ biểu hiện ban đầu là không có bằng chứng về mối quan hệ có ý nghĩa đến các đặc điểm nhân khẩu học hay đặc điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc khác. Trong trường hợp như vậy, không cần phải phân tích thêm về các yếu tố này. Hơn nữa, không cần thiết phải trình bày tất cả các phân tích như vậy ở đây. Khi các phân tích về tính an toàn quá sâu rộng để có thể trình bày chi tiết ở phần này, chúng có thể được trình bày ở một báo cáo riêng trong phần báo cáo nghiên cứu lâm sàng và chỉ tóm tắt ở đây.

Trong một số trường hợp nhất định, nên có bảng thống kê tỷ lệ sống còn (life table) hoặc những phân tích tương tự vì điều này sẽ có ý nghĩa hơn so với việc chỉ báo cáo tỷ lệ các biến cố ngoại ý đơn thuần.

*4.2.1.2. Tử vong*

Bảng ở phụ lục 4 nên liệt kê tất cả các trường hợp tử vong xảy ra trong nghiên cứu (bao gồm cả các trường hợp tử vong sau khi ngừng điều trị một thời gian ngắn, thí dụ khoảng 30 ngày hoặc trong khoảng thời gian đã xác định trong đề cương nghiên cứu, cũng như các trường hợp tử vong muộn hơn nhưng có thể do một quá trình bệnh lý khởi đầu trong quá trình nghiên cứu). Chỉ không đưa vào danh mục này những trường hợp tử vong rõ ràng là do bệnh theo định nghĩa trong đề cương nghiên cứu mà không liên quan đến sản phẩm thuốc đang nghiên cứu, có thể trong các nghiên cứu đối với những bệnh có tỷ lệ tử vong cao như ung thư tiến triển hay trong các nghiên cứu mà tử vong do bệnh là một tiêu chí nghiên cứu chính (tuy nhiên, những trường hợp tử vong này vẫn cần được báo cáo trong phần báo cáo nghiên cứu riêng lẻ ICH E3). Thậm chí những trường hợp tử vong này cần được nghiên cứu xem xét có sự khác biệt ngoài dự định giữa các nhánh nghiên cứu và cần phân tích sâu hơn nếu nhận thấy có các khác biệt mà không giải thích được. Các trường hợp tử vong cần được xem xét riêng và phân tích dựa trên tỷ lệ của các nghiên cứu riêng lẻ hoặc tỷ lệ phân tích gộp hợp lý của các nghiên cứu, về tổng số tử vong và theo nguyên nhân gây tử vong. Cũng nên xem xét mối liên quan tiềm tàng với các yếu tố đã liệt kê trong mục 4.2.1.1. Mặc dù tỷ lệ tử vong cụ thể theo nguyên nhân thường khó xác định, song một số trường hợp tử vong tương đối dễ

giải thích. Theo đó, những trường hợp tử vong do những nguyên nhân tiên liệu trước trong dân số bệnh nhân (như do cơn đau tim, đột tử ở các bệnh nhân bị đau thắt ngực) thì về mặt cá thể không được xem là có giá trị, nhưng thậm chí chỉ một ca tử vong do loạn nhịp tim liên quan đến kéo dài quãng QT, do thiếu máu bất sản, hay do tổn thương gan lại có thể có giá trị. Cần đặc biệt lưu ý đến trường hợp tử vong được quy cho bệnh lý phối hợp.

*4.2.1.3. Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng khác.*

Cần trình bày tóm tắt tất cả các biến cố ngoại ý nghiêm trọng (không kể tử vong nhưng có thể liên quan về thời gian hoặc xuất hiện trước khi tử vong). Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng xảy ra sau khi ngừng thuốc cũng cần đưa vào phần này. Phần trình bày cần bao gồm những bất thường về chỉ số xét nghiệm, bất thường về các dấu hiệu sống còn và các bất thường về các dấu hiệu lâm sàng được xếp vào nhóm biến cố ngoại ý nghiêm trọng theo định nghĩa từ ICH E2A. Phải trình bày kết quả phân tích hoặc đánh giá về biến cố ngoại ý nghiêm trọng qua tất cả các nghiên cứu. Cần xem xét tần suất các biến cố ngoại ý nghiêm trọng theo thời gian, đặc biệt đối với những thuốc dùng kéo dài. Nên xem xét khả năng liên quan với các yếu tố đã liệt kê ở mục 4.2.1.1.

*4.2.1.4. Các biến cố ngoại ý đáng chú ý khác:*

Cần trình bày những bất thường về xét nghiệm huyết học và các xét nghiệm khác (ngoài những bất thường được định nghĩa là nghiêm trọng) và bất kỳ biến cố nào dẫn tới những can thiệp đáng kể (ngừng dùng thuốc nghiên cứu trước thời hạn, giảm liều, hoặc bổ sung thêm trị liệu đồng thời) ngoài những biến cố ngoại ý đã được báo cáo ở phần biến cố ngoại ý nghiêm trọng.

Những biến cố dẫn tới ngừng thuốc nghiên cứu trước thời hạn cho thấy có vấn đề quan trọng về an toàn và cần được chú ý đặc biệt trong phân tích về tính an toàn của thuốc vì 2 lý do. Một là, ngay cả với những biến cố đã được tiên lượng (dựa trên tác động dược lý), việc cần phải dừng điều trị (hoặc thay thế thuốc) phản ánh sự nghiêm trọng và tầm quan trọng của biến cố đối với bệnh nhân và thầy thuốc. Thứ hai, việc dừng thuốc có thể thể hiện một biến cố ngoại ý liên quan đến thuốc nhưng chưa được công nhận là có liên quan đến thuốc. Các biến cố ngoại ý dẫn đến việc ngừng điều trị cần được coi là có thể liên quan đến thuốc ngay cả khi điều này không được công nhận từ đầu và ngay cả khi biến cố này được coi là biểu hiện của bệnh gian phát. Cần bàn luận về nguyên nhân dừng điều trị trước thời hạn và cần so sánh tỷ lệ dừng thuốc giữa các nghiên cứu và so sánh với tỷ lệ ở nhóm dùng placebo và/hoặc điều trị với chất đối chứng có hoạt tính. Ngoài ra, cần đánh giá các dữ liệu nghiên cứu về mối quan hệ có thể có với các yếu tố được liệt kê ở mục 4.2.1.1.

*4.2.1.5. Phân tích các biến cố ngoại ý theo hệ cơ quan hoặc hội chứng*

Việc đánh giá nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ gây tử vong, gây các biến cố ngoại ý nghiêm trọng, hoặc các biến cố ngoại ý đáng chú ý khác thường phức tạp vì đây là các biến cố không thường gặp. Vì vậy, khi xem xét các biến cố liên quan

đến nhau trong một nhóm, bao gồm cả những biến cố ít quan trọng hơn có thể liên quan đến sinh lý bệnh có thể có giá trị đáng kể giúp hiểu được về tính an toàn của thuốc. Thí dụ: mối quan hệ của một trường hợp đột tử riêng biệt với điều trị có thể rõ ràng hơn khi được xem xét trong bối cảnh của các trường hợp ngất, tăng nhịp tim hoặc loạn nhịp không triệu chứng.

Nhìn chung sẽ có ích nếu tóm tắt các biến cố ngoại ý theo các hệ cơ quan để cho chúng được xem xét trong phạm vi các biến cố có thể liên quan, kể cả các bất thường về chỉ số xét nghiệm. Nên trình bày các biến cố ngoại ý theo hệ cơ quan ở mục 4.2.1.5 và đánh số 4.2.1.5.1, 4.2.1.5.2 với tiêu đề là hệ cơ quan đang xem xét. Danh sách các hệ cơ quan cần được đề cập và phương pháp nhóm các biến cố ngoại ý nên được lựa chọn thích hợp để trình bày tối ưu các dữ liệu về biến cố ngoại ý của thuốc. Nếu một số biến cố ngoại ý có khuynh hướng xảy ra theo hội chứng (ví dụ hội chứng giống cúm, hội chứng giải phóng cytokin), cơ sở tài trợ nghiên cứu có thể tạo thêm một số phần 4.2.1.5 để trình bày theo hội chứng thay vì theo hệ cơ quan.

Các dữ liệu và tóm tắt trùng nhau không nên trình bày lặp lại trong các phần khác nhau của mục 4.2.1. Thay vào đó, có thể đưa một trình bày tóm tắt vào một tiểu mục và nêu tham chiếu chéo ở phần khác nếu cần thiết.

*4.2.2. Tường thuật*

Để thuận lợi cho các chuyên gia xem xét hồ sở, ở phần này, cần chỉ rõ vị trí tham khảo trong hồ sơ đăng ký thuốc cho những bản mô tả các trường hợp bệnh nhân tử vong, các biến cố ngoại ý nghiêm trọng khác hoặc các biến cố ngoại ý đáng chú ý khác thường được quan tâm đặc biệt do tầm quan trọng lâm sàng (như đã nêu trong các báo cáo nghiên cứu riêng lẻ ICH E3). Bản thân các phần tường thuật đã là một phần của các báo cáo nghiên cứu riêng lẻ, nếu có báo cáo như vậy. Trong trường hợp không có báo cáo nghiên cứu riêng (ví dụ nếu nhiều nghiên cứu mở được gộp lại trong phần phân tích tính an toàn và không có mô tả riêng từng nghiên cứu) thì phần tường thuật có thể được trình bày ở mục 5.3."Báo cáo nghiên cứu lâm sàng". Không nên đưa vào đây phần tường thuật trừ khi tường thuật tóm tắt các biến cố ngoại ý đặc biệt được coi là tối quan trọng đối với đánh giá tóm tắt về thuốc.

***4.3. Đánh giá các kết quả xét nghiệm (KQXN)***

Phần này cần trình bày những thay đổi về kết quả xét nghiệm khi có sử dụng thuốc. Những bất thường đáng chú ý về KQXN và những bất thường dẫn đến can thiệp quan trọng cần được trình bày trong mục 4.2.1.3 hoặc 4.2.1.4. Nếu các số liệu đó cũng được trình bày trong phần này thì việc lặp lại đó phải được nêu rõ để cán bộ thẩm định hồ sơ được biết. Những đánh giá thích hợp về kết quả xét nghiệm sẽ được xác định một phần bởi các kết quả quan sát được, song nhìn chung cần cung cấp những phân tích mô tả dưới đây. Đối với từng phân tích, cần có so sánh giữa nhóm nghiên cứu với nhóm chứng, khi thích hợp và khi có tương thích

về cỡ mẫu nghiên cứu. Ngoài ra, cần đưa ra khoảng giới hạn chỉ số xét nghiệm bình thường cho mỗi phân tích (ICH E3). Nếu có thể, cần cung cấp các giá trị xét nghiệm theo đơn vị quốc tế chuẩn.

Nên có tổng quan tóm tắt những thay đổi chính về KQXN qua các nghiên cứu lâm sàng. Các số liệu xét nghiệm bao gồm: huyết học, hóa lâm sàng (clinical chemistry), phân tích nước tiểu và các số liệu thích hợp khác. Mỗi thông số tại từng thời điểm qua quá trình nghiên cứu (thí dụ mỗi lần bệnh nhân đến khám) nên được trình bày theo ba mức độ sau đây:

• Khuynh hướng trung tâm, thí dụ: các giá trị trung bình và giá trị trung vị của nhóm.

• Giới hạn của trị số và số đối tượng có trị số bất thường hoặc có trị số bất thường theo mức độ nhất định (thí dụ: gấp 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường hoặc gấp 5 lần giới hạn trên; cần giải thích sự lựa chọn). Khi số liệu được gộp lại từ các trung tâm với các giới hạn giá trị xét nghiệm bình thường khác nhau, cần mô tả phương pháp gộp sử dụng. Việc phân tích các thay đổi của từng đối tượng nghiên cứu riêng lẻ theo nhóm điều trị có thể trình bày theo nhiều cách khác nhau (ví dụ: bảng biểu diễn sự thay đổi các giá trị xét nghiệm so với ban đầu (shift table), xem ICH E3 để minh họa).

• Những bất thường nghiêm trọng về lâm sàng của cá thể, kể cả những bất thường dẫn đến ngừng điều trị. Nên đánh giá ý nghĩa của những thay đổi về xét nghiệm và mối liên quan đến điều trị (thí dụ: qua phân tích các đặc điểm như mối quan hệ với liều dùng, liên hệ với nồng độ thuốc, sự biến mất khi điều trị tiếp tục, sự xuất hiện lại và bản chất của điều trị phối hợp). Cũng cần phải xem xét liên quan của các bất thường này với các yếu tố được liệt kê trong mục 4.2.1.1.

***4.4. Dấu hiệu sinh tồn, các triệu chứng thực thể và các ghi nhận khác liên quan đến tính an toàn.***

Cách trình bày các quan sát qua các nghiên cứu và cách so sánh các dấu hiệu sinh tồn (như nhịp tim, huyết áp, thân nhiệt, nhịp thở), thể trọng và các dữ liệu khác (như điện tâm đồ, X-quang) liên quan đến tính an toàn nên tương tự như cách trình bày so sánh đối với các KQXN. Nếu có bằng chứng về tác dụng của thuốc, cần chỉ ra tất cả sự tương quan giữa đáp ứng - liều lượng, sự tương quan giữa đáp ứng - nồng độ thuốc, hay các mối liên quan tới các đặc tính của cá thể (bệnh, nhân khẩu học, điều trị phối hợp) cũng như sự tương thích về lâm sàng của các quan sát đó. Cần lưu ý đặc biệt đến những thay đổi mà không được đánh giá là các thay đổi về hiệu quả của thuốc, và chú ý đến những thay đổi được xem là biến cố ngoại ý. Phải chú trọng đến những nghiên cứu được thiết kế để đánh giá những vấn đề về an toàn đặc biệt, ví dụ như nghiên cứu về kéo dài khoảng QT.

***4.5. Tính an toàn đối với các nhóm dân số đặc biệt và trong tình huống đặc biệt.***

***4.5.1. Các nhóm bệnh nhân***

Phần này tổng hợp các dữ liệu về tính an toàn thích hợp cho việc cá thể hóa điều trị hay quản lý bệnh nhân trên cơ sở nhân khẩu học, tuổi, giới, chiều cao, thể trọng,

khối lượng gầy (lean body mass), đa hình thái di truyền, cấu trúc cơ thể, sự suy giảm chức năng cơ quan hay bệnh lý khác. Độ an toàn trên đối tượng trẻ em cần được đánh giá thường xuyên nếu trong hồ sơ có đăng ký các chỉ định đề nghị cho trẻ em. Phần phân tích về tác động lên độ an toàn được trình bày ở mục khác nhưng cần tóm tắt ở đây, cùng với những thông tin thích hợp về dược động học (PK) hoặc các thông tin khác, thí dụ ở bệnh nhân với bệnh lý gan hoặc bệnh lý thận, môi trường y tế, sử dụng thuốc khác (xem 4.5.2: Tương tác thuốc), hút thuốc lá, uống rượu, thói quen ăn uống. Ví dụ, nếu các số liệu về chuyển hóa, các kết quả nghiên cứu, các kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, hoặc qua các thông tin về các thuốc tương tự gợi ý thấy có tương tác tiềm tàng với rượu thì cần cung cấp thông tin này ở đây. Nếu trong mẫu nghiên cứu có một lượng đủ lớn các đối tượng có một bệnh đi kèm nhất định như tăng huyết áp, bệnh tim hoặc đái tháo đường thì nên phân tích đánh giá ảnh hưởng của các bệnh đồng mắc đến tính an toàn của thuốc nghiên cứu. Cần đưa ra các tham chiếu chéo đến các bảng hoặc mô tả các biến cố ngoại ý khi phân tích các phân nhóm này.

***4.5.2. Tương tác thuốc***

Các nghiên cứu tương tác tiềm tàng thuốc - thuốc hoặc tương tác thuốc - thức ăn nên được tóm tắt trong phần "Tóm tắt nghiên cứu dược lý lâm sàng" của ACTD. Tác động tiềm tàng đến tính an toàn của những tương tác như vậy cần được tóm tắt ở đây, căn cứ trên những kết quả về dược động học, dược lực học, hoặc các quan sát lâm sàng. Bất kỳ thay đổi nào về biến cố ngoại ý, thay đổi về các nồng độ trong máu được cho là có liên quan đến nguy cơ, hoặc các thay đổi tác dụng của thuốc liên quan đến trị liệu khác cần được trình bày ở đây.

***4.5.3. Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú***

Bất cứ các thông tin về tính an toàn khi sử dụng thuốc trong quá trình mang thai hoặc cho con bú có được trong quá trình phát triển chế phẩm hoặc thu được từ các nguồn khác cần được trình bày ở đây.

***4.5.4. Quá liều***

Tất cả thông tin lâm sàng liên quan đến quá liều bao gồm các dấu hiệu/triệu chứng, KQXN, biện pháp điều trị, xử lý hoặc chất giải độc (nếu có) cần được trình bày và bàn luận ở đây. Thông tin về hiệu quả của chất giải độc và thẩm phân cũng trình bày ở đây nếu có.

***4.5.5. Lạm dụng thuốc***

Các nghiên cứu/thông tin về sự lạm dụng vào một thuốc mới trên động vật và trên người nên được tổng hợp lại và tham khảo chéo đến phần tóm tắt tiền lâm sàng. Chú ý xác định các dân số bệnh nhân nhạy cảm đặc biệt.

***4.5.6. Cai thuốc và phản ứng dội (rebound)***

Bất cứ các thông tin hoặc nghiên cứu liên quan tới phản ứng dội cần được trình bày ở đây. Các biến cố xảy ra, hoặc sự gia tăng độ nặng của bệnh sau khi ngừng thuốc trong các nghiên cứu mù đôi hay trong các nghiên cứu có sử dụng chất đối

chứng có hoạt tính phải được xem xét để tìm hiểu có phải do ngừng thuốc không. Cần đặc biệt nhấn mạnh các nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hiện tượng cai thuốc và/hoặc phản ứng dội.

Các dữ liệu liên quan đến sự lờn thuốc nên được tổng hợp trong mục 3.5 trong phần "Tóm tắt hiệu quả lâm sàng"

***4.5.7. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc suy giảm năng lực tâm thần***

Cần tóm tắt các dữ liệu an toàn liên quan đến sự suy giảm cảm giác, khả năng phối hợp hoặc các yếu tố khác mà có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc làm giảm năng lực tinh thần. Các thông tin bao gồm các biến cố ngoại ý đã nêu trong phần theo dõi tính an toàn (thí dụ: buồn ngủ) và các nghiên cứu đặc hiệu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc hoặc suy giảm năng lực tâm thần.

***4.6. Các dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường***

Nếu thuốc đã được lưu hành trên thị trường, cần tóm tắt tất cả các dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường thích hợp sẵn có (đã công bố hoặc chưa công bố, bao gồm cả các báo cáo cập nhật định kỳ về độ an toàn nếu có). Các báo cáo cập nhật định kỳ về độ an toàn có thể đưa vào phần "Báo cáo nghiên cứu lâm sàng". Chi tiết về số lượng các đối tượng ước lượng đã dùng thuốc phải được nêu và phân loại theo chỉ định, liều dùng, đường dùng, thời gian điều trị và vị trí địa lý. Phương pháp đã dùng để ước lượng số lượng đối tượng đã dùng thuốc cần được mô tả. Nên cung cấp các ước lượng về nhân khẩu học có sẵn từ bất cứ nguồn nào.

Cần đưa ra một bảng tập hợp tất cả các biến cố nghiêm trọng đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường kể cả các tương tác thuốc nghiêm trọng có thể xảy ra.

Bất kỳ một phát hiện nào ở các phân nhóm bệnh nhân sau khi đưa thuốc ra thị trường đều cần được mô tả.

***Phụ lục 4***

Cần trình bày bảng tổng hợp các kết quả quan trọng từ tất cả các nghiên cứu đánh giá về tính an toàn, đặc biệt để hỗ trợ cho việc ghi nhãn. Có thể đưa bảng biểu và hình ảnh vào phần văn bản trình bày nếu giúp cho người đọc dễ hiểu hơn. Những bảng dài nên đưa vào phụ lục ở cuối phần tóm tắt về an toàn lâm sàng.

Nên có một số bảng minh họa nhưng một tóm tắt lâm sàng thường cần có bảng và hình ảnh đã được xây dựng đối với một thuốc, nhóm thuốc hoặc các chỉ định lâm sàng đặc biệt.

Xem mục 4.2.1., 4.2.2.3. và 4.3 của hướng dẫn này để thảo luận thêm về nội dung của các bảng trong phần 4

Bảng 4.1. <u>Nghiên cứu mức độ sử dụng thuốc trên đối tượng nghiên cứu về liều trung bình hàng ngày và thời gian dùng thuốc.</u>

Bảng 4.2. Các đặc điểm về nhân khẩu học của dân số bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng.

Bảng 4.3. Tỷ lệ biến cố ngoại ý qua phân tích gộp các thử nghiệm có đối chứng với placebo và chất đối chứng có hoạt tính.

Bảng 4.4. Tỷ lệ biến cố ngoại ý trong các thử nghiệm lớn nhất.

Bảng 4.5. Bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu: các thử nghiệm có đối chứng

Bảng 4.6. Danh sách bệnh nhân tử vong

**5. Tóm tắt các nghiên cứu riêng lẻ**

Hướng dẫn ICH E3 (Cấu trúc và Nội dung của Báo cáo nghiên cứu lâm sàng") gợi ý về nội dung của tóm tắt nghiên cứu của mỗi báo cáo nghiên cứu lâm sàng và cho ví dụ về cách trình bày đối với các tóm tắt như vậy.

Phần này nên bao gồm bảng với tiêu đề "Danh sách các nghiên cứu lâm sàng" như đã nêu ở phần hướng dẫn "báo cáo nghiên cứu lâm sàng", tiếp theo sau là các tóm tắt nghiên cứu riêng lẻ được bố cục theo một trật tự giống như trong các báo cáo nghiên cứu lâm sàng.

Mỗi nghiên cứu nên có một bản tóm tắt sử dụng chung cho tất cả các nước và bản tóm tắt đó sẽ được nêu trong phần này như một phần của báo cáo nghiên cứu lâm sàng. Độ dài của tóm tắt thường tối đa là 3 trang, tuy nhiên nếu nội dung phức tạp và nghiên cứu quan trọng thì có thể dài hơn, thí dụ 10 trang. Với từng bản tóm tắt riêng lẻ, nên sử dụng bảng biểu và hình ảnh phù hợp giúp phần trình bày rõ ràng hơn.

(Xem tiếp Công báo số 13 + 14)

**VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN**

| | |
|---|---|
| Địa chỉ: | Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội |
| Điện thoại liên hệ: | |
| - Nội dung: | 080.44417; Fax: 080.44517 |
| - Phát hành: | 080.48543 |
| Email: | congbao@chinhphu.vn |
| Website: | http://congbao.chinhphu.vn |
| In tại: | Xí nghiệp Bản đồ 1- Bộ Quốc phòng |

Giá: 10.000 đồng