

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 phân 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 hoá 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 khoẻ 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 hoá đặc hiệu, kê cả

những tác động của hiện tượng đa hình thái di truyền có thể xảy ra và sự hình thành các chất chuyển hoá 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 hoá 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 thể 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 ánh 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 ngoại 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 hoá.

- . 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 dị 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 tùy 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 hoà 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:

. Bảng 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 hoà 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 C_{max} , 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 hoá thuốc ở gan và các tương tác giữa các thuốc dựa trên chuyển hoá. 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 hoá 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 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 vaccin hoặc các chế phẩm tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, các dữ liệu về khả năng gây đáp ứng 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 hoà). 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 hoá sử dụng nguyên liệu sinh học từ người: Các nguyên liệu sinh học đã sử dụng (thí dụ: vi lập thể (microsom), tế bào gan), các thuốc thăm dò, các kiểu chuyển hoá enzyme, tỷ lệ % đóng góp và các thông số động học liên quan (thí dụ: V_{max} , K_m).

- . 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 hoá bị ức chế, ảnh hưởng đối với chuyển hoá qua men, giới hạn nồng độ chất ức chế sử dụng, giá trị IC_{50} và K_i , 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 hoá 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 ($\pm$ 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 phân 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 hoá 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 (được 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 được 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.

Phân 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 được 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/m² 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.

Phân 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 tỉ mỉ.
- 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 khỏe 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 phân tử số và các biến cố của phân 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 hoá 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 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/m²
- 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

Đề thuận lợi cho các chuyên gia xem xét hồ sơ, 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, hoá 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 hoá 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 hoá, 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. Nghiên cứu mức độ sử dụng thuốc trên đối tượng nghiên cứu về liều trung bình hàng ngày và thời gian dùng thuốc.

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.

Bảng 1.1 Tóm tắt các nghiên cứu về sinh khả dụng

Mã số nghiên cứu	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Điều trị (liều, dạng bào chế, đường dùng) [Mã số sản phẩm]	Đối tượng nghiên cứu (số lượng (nam/nữ), phân loại, tuổi trung bình (giới hạn tuổi))	Các chỉ số trung bình (+/- độ lệch chuẩn)						Vị trí của báo cáo nghiên cứu
					Cmax (mg/L)	Tmax (giờ)	AUC* (mg/L x giờ)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (giờ)	Các chỉ số khác	
192 (Nhật)	Nghiên cứu pilot về sinh khả dụng tương đối so sánh sự hấp thu của lô viên nén 200mg với lô 200mg đối chứng	Mở, ngẫu nhiên, bắt chéo, liều đơn 200mg	200mg, viên nén, uống [17762]	20 (10/10) Người tình nguyện khỏe mạnh 27 tuổi (20-35)	83 ± 21	1	217 ± 20		3,1		
			200mg, viên nén, uống [19426]		80 ± 32	0,5	223 ± 19		2,9		
195 (Nhật)	Nghiên cứu về sinh khả dụng	Mở, ngẫu nhiên,	200mg, viên nén, uống	30 (15/15) Người tình nguyện	83 ± 21	1	217 ± 20		3,1		

	dụng tương đối của xx uống khi đói và sau khi ăn	chéo, liều đơn	[19426]	khỏe mạnh 32 tuổi (26-50)	120 ± 30	2	350 ± 40		2,9		
--	--	-------------------	---------	---------------------------------	--------------	---	--------------	--	-----	--	--

AUC*: AUC_{TAU} hoặc AUC_{inf}

Cmin**: sử dụng cho các nghiên cứu đa liều

Bảng 1.2. Tóm tắt các nghiên cứu về hoà tan in vitro

Mã số nghiên cứu	Mã sản phẩm/ Số lô	Dạng bào chế	Phương pháp thử nghiệm	Số đơn vị dùng	Thời gian thu thập kết quả Trung bình % hoà tan (giới hạn)	Vị trí của báo cáo nghiên cứu
1821	979-03	Viên nang 25mg	Sự hoà tan: bộ dụng cụ 2 (USP) Tốc độ quay: 50rpm Dung môi/ Nhiệt độ: Nước 37°	12	10 20 30 (phút) 42 (32- 71 (58- 99 (96-100) 49) 85) (%)	

Bảng 2.1 Tóm tắt nghiên cứu dược động học tương tác thuốc-thuốc về dược động học

NC/ Đề cương số (nước)	Mã sản phẩm/ số lô (NME)	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng đối tượng tham gia/ hoàn tất nghiên cứu (Nam/Nữ)	Người tình nguyên khỏe mạnh/ Bệnh nhân ¹ (Tuổi: trung bình, khoảng giới hạn)	Tri liệu		Trung bình các thông số dược động học (%CV) của thuốc NC					Trung bình tỷ lệ khoảng tin cậy		Vị trí
						Thuốc NC	Thuốc tương tác	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	Độ thanh thải/kg	Cmax	AUC	

1 Người tình nguyện khỏe mạnh= HV (Healthy Volunteers), Bệnh nhân= BN

2 Tỷ lệ giữa khoảng tin cậy của nhóm dùng thuốc nghiên cứu và nhóm sử dụng thuốc tương tác/ giả dược

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

[illegible]

Bảng 3.2 Kết quả của nghiên cứu về hiệu quả

Nghiên cứu	Mục tiêu điều trị	Số lượng đối tượng tham gia/ hoàn tất nghiên cứu	Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình			Tiêu chí NC chính Sự khác nhau về HA tâm trương giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ở tuần 40	Phương pháp thống kê	Các tiêu chí NC phụ	Các nhận xét khác
							Giá trị p		
			Khi bắt đầu NC	20 tuần	40 tuần			% bình thường hoá ** (phân tích ITT)	

** Định nghĩa về % bình thường hoá (normalised)

Bảng 4.1 Mức độ sử dụng thuốc của đối tượng nghiên cứu qua liều trung bình hàng ngày và thời gian sử dụng thuốc sử dụng đường tĩnh mạch

N=		Ngày kết thúc nghiên cứu:						
Thời gian (tuần)	Liều trung bình hàng ngày (mg)							
	0-5mg	5-10mg	10-20mg	20-30mg	30-50mg	>50mg	Tổng liều	Phần trăm
0-1								
1-2								
2-4								
4-12								
12-24								
24-48								
48-96								
>96								
Tổng thời gian								
Phần trăm								

Có thể sử dụng các bảng tương tự để trình bày về liều trung vị, phương thức liều và liều tối đa hoặc liều sử dụng lâu nhất. Có thể dùng cùng bảng như vậy để gộp các nghiên cứu và phân nhóm theo tuổi, giới, chủng tộc, bệnh đồng thời, thuốc dùng đồng thời hoặc sự kết hợp các yếu tố này.

Liều dùng có thể tính theo mg/kg, mg/m², hoặc dưới dạng nồng độ trong huyết tương nếu có dữ liệu này.

Bảng 4.2 Các đặc điểm về nhân khẩu học của bệnh nhân trong các nghiên cứu có đối chứng Ngày kết thúc nghiên cứu			
	Nhóm điều trị		
	Thuốc nghiên cứu N=	Giả dược N=	Thuốc đối chứng có hoạt tính N=
Tuổi Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn Giới hạn			
Nhóm <18 18-40 40-64 65-75 >75			
Giới Nữ Nam			
Chủng tộc Châu á Người da đen Người da trắng Các chủng tộc khác			
Các yếu tố khác			

Bảng 4.3 Tần suất các biến cố ngoại ý qua tổng hợp các dữ liệu từ các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và đối chứng với thuốc có hoạt tính

Hệ cơ quan/ biến cố ngoại ý	Thuốc nghiên cứu			Giả dược	Chất đối chứng có hoạt tính 1	Chất đối chứng có hoạt tính 2	
	Tất cả các liều n= 1685	10mg n= 968	20mg n=717			50mg n=334	100mg n= 546
Tổng thể							
Chóng mặt							
...							
Tim mạch							
Hạ HA thể đứng							
...							
Tiêu hóa							
Táo bón							

Bảng 4.4 Tần suất các biến cố ngoại ý của từng nghiên cứu								
	Tần suất biến cố ngoại ý của các nhóm điều trị được báo cáo							
Hệ cơ quan/ biến cố ngoại ý	Nghiên cứu 95-0403			Nghiên cứu 96- 0011		Nghiên cứu 97-0007		Nghiên cứu 98-0102s
	Thuốc x 60mg bid N=104	Thuốc x 30mg bid N=102	Giả dược N=100	Thuốc x 60mg bid N=500	Giả dược n= 495	Thuốc x 60mg bid N=200	Thuốc y 100mg qd N=200	Thuốc x 60mg bid N=800
Tổng thể								
Chóng mặt								
...								
Tim mạch								
Hạ HA thể đứng								
...								
Tiêu hóa								
Táo bón								

Bảng 4.5 Đối tượng rút khỏi nghiên cứu¹: Nghiên cứu có đối chứng**Ngày kết thúc nghiên cứu:**

Nghiên cứu		Tổng số bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu				Lý do rút khỏi nghiên cứu			Số lượng bệnh nhân được đưa vào dữ liệu về hiệu quả
		Tổng số	Nữ/ nam	Tuổi >65	Chủng tộc (xác định nhóm) ///	Biến cố ngoại ý N (%)	Không hiệu quả N (%)	Các lý do khác N (%)	N (%)
Nghiên cứu	Thuốc X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%)				
XXX	Giả dược								
Nghiên cứu	Thuốc X								
AAA	Chất đối chứng A								
Nghiên cứu	Thuốc X								
BBB	Chất đối chứng B								
Nghiên cứu	Thuốc X								
CCC	Chất đối chứng C								
Tất cả NC									

Ghi chú: Dữ liệu về đối tượng rút khỏi nghiên cứu có thể chia nhóm theo liều dùng nếu như thấy hữu ích.

¹ Đối tượng rút khỏi nghiên cứu là tất cả các đối tượng nghiên cứu đã được tuyển vào nghiên cứu nhưng không hoàn tất đợt điều trị theo kế hoạch (kể cả các đối tượng ngưng thuốc hoặc chuyển sang trị liệu khác sớm hơn dự kiến và/hoặc không được theo dõi).

Bảng 4.6 Danh sách các bệnh nhân tử vong										
Trị liệu: thuốc nghiên cứu					Ngày kết thúc nghiên cứu					
NC/ nguồn khác¹	Trung tâm	Mã số bệnh nhân	Tuổi	Giới	Thời gian sử dụng thuốc (ngày)	Chẩn đoán	Nguyên nhân tử vong	Các thuốc sử dụng khác	Các bệnh lý khác	Vị trí của bản mô tả chi tiết

¹ PM= tử vong ghi nhận được sau khi đưa thuốc ra thị trường

Danh sách này nên bao gồm tất cả các bệnh nhân tử vong trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc ghi nhận được từ các nguồn khác như thông tin sau khi đưa thuốc ra thị trường. Đối với các hồ sơ điện tử cần cung cấp đường kết nối vào bản tường thuật tóm tắt về tử vong hoặc các tài liệu khác về biến cố này.

Cần có chú thích ở cuối trang mô tả nguyên tắc đưa các trường hợp tử vong vào trong bảng, ví dụ tất cả các trường hợp tử vong xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc hoặc cho đến 30 ngày sau khi ngưng thuốc và cũng có thể bao gồm các trường hợp tử vong xảy ra trễ hơn nhưng do biến cố ngoại ý đã xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc hoặc trong vòng 30 ngày của quá trình theo dõi. Các nguyên tắc khác cũng có thể thích hợp.

Cũng cần cung cấp bảng danh sách các bệnh nhân sử dụng giả dược hoặc các thuốc đối chứng có hoạt tính.

Phần D. Bảng danh sách tất cả các nghiên cứu lâm sàng

Cần trình bày một bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng và các thông tin liên quan. Đối với từng nghiên cứu, bảng liệt kê thường trình bày những thông tin đã được xác định trong bảng 1 của hướng dẫn này. Có thể thêm các thông tin khác vào bảng nếu cơ sở đăng ký thấy hữu ích. Trình tự liệt kê các nghiên cứu nên theo trình tự mô tả trong phần E: Báo Cáo Nghiên Cứu Lâm Sàng.

Bảng 1. Danh sách các nghiên cứu lâm sàng

[illegible]

Phần E. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng

Mở Đầu

Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này có thể không quy định đối với sản phẩm chứa hoạt chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học và những sản phẩm có thay đổi lớn nếu các sản phẩm gốc đã được đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Do đó, nếu như cơ quan quản lý nào yêu cầu báo cáo nghiên cứu cụ thể nào thì có thể yêu cầu nộp tài liệu cần thiết đó. Hướng dẫn ICH E3 có các chỉ dẫn về bố cục các báo cáo nghiên cứu lâm sàng, các dữ liệu lâm sàng khác và tài liệu tham khảo trong hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) cho đăng ký được phẩm dùng cho người. Trong trường hợp này, cơ sở đăng ký sẽ nộp hồ sơ ở phần A,B,C,D và F.

Bố cục của các báo cáo lâm sàng và các thông tin liên quan

A. Mục lục các báo cáo nghiên cứu lâm sàng

B. Bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng

C. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng

1. Báo cáo nghiên cứu sinh dược học

1.1. Báo cáo nghiên cứu sinh khả dụng (BA)

1.2. Báo cáo nghiên cứu so sánh sinh khả dụng (BA) và tương đương sinh học (BE)

1.3. Báo cáo nghiên cứu tương quan *in vitro* - *in vivo*

1.4. Báo cáo các phương pháp phân tích sinh học và phân tích sử dụng cho các nghiên cứu ở người

2. Báo cáo các nghiên cứu liên quan đến dược động học (PK) sử dụng nguyên liệu sinh học từ người

2.1. Các báo cáo nghiên cứu sự gắn kết với protein huyết tương

2.2. Các báo cáo nghiên cứu chuyển hoá ở gan và tương tác thuốc

2.3. Các báo cáo nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác

3. Báo cáo các nghiên cứu về dược động học (PK) trên người

3.1. Các báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên người khoẻ mạnh

3.2. Các báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân.

3.3. Các báo cáo nghiên cứu về PK trên dân số

4. Các báo cáo nghiên cứu về dược lực học (PD) trên người

4.1. Các báo cáo nghiên cứu về PD và PK/PD trên người khoẻ mạnh

4.2. Các báo cáo nghiên cứu về PD và PK/PD trên bệnh nhân

5. Các báo cáo nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn

5.1. Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng liên quan đến chỉ định đề nghị

5.2. Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng

5.3. Báo cáo phân tích các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu, bao gồm tất cả các phân tích tích hợp chính thức (formal integrated analysis), phân tích gộp (meta-analysis) và phân tích bắc cầu (bridging analysis)

5.4. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng khác

6. Báo cáo các kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

7. Mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách các bệnh nhân

Hướng Dẫn Về Bố Cục Các Báo Cáo Nghiên Cứu Lâm Sàng Và Các Thông Tin Có Liên Quan

Hướng dẫn này khuyến nghị cách bố cục cụ thể để trình bày các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và các thông tin có liên quan nhằm đơn giản hoá việc chuẩn bị và thẩm định các hồ sơ tài liệu và đảm bảo chúng đầy đủ. Vị trí của một báo cáo phải được xác định bởi mục tiêu chủ yếu của nghiên cứu. Mỗi báo cáo nghiên cứu chỉ nên xuất hiện ở một phần. Nếu nghiên cứu có nhiều mục tiêu, thì cần nêu tham chiếu chéo ở các phần khác nhau.

Cần có lời chú giải ví dụ "không áp dụng" hoặc "không có nghiên cứu" khi không có báo cáo hoặc thông tin nào cho 1 phần hay mục nào đó.

A. Mục lục các báo cáo nghiên cứu

Cần có mục lục cho tất cả các báo cáo nghiên cứu.

B. Bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng

Cần có bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng và thông tin có liên quan. Với mỗi nghiên cứu, bảng liệt kê thường chỉ nêu các thông tin đã được xác định ở bảng 1 của hướng dẫn này. Những thông tin khác có thể đưa vào trong bảng này nếu cơ sở đăng ký thấy hữu ích. Trình tự các báo cáo được liệt kê cần thực hiện theo trình tự nêu ở phần C dưới đây. Nếu trình bày theo thứ tự khác thì cần có chú thích và giải thích ở phần giới thiệu của bảng.

C. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng

1. Các báo cáo nghiên cứu sinh dược học

Các nghiên cứu sinh khả dụng (BA) đánh giá tỷ lệ và mức độ phóng thích hoạt chất từ sản phẩm thuốc. Các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học có thể dùng các tiêu chí được động học, dược lực học, lâm sàng hoặc tiêu chí hoà tan *in vitro*, và có thể là nghiên cứu đơn liều hay đa liều. Nếu như mục tiêu chủ yếu của nghiên cứu là đánh giá được động học của thuốc, nhưng bao gồm cả những thông tin về sinh khả dụng thì báo cáo nghiên cứu này nên được trình bày trong mục 3.1 và nêu tham chiếu trong các phần 1.1 và/hoặc 1.2.

1.1 Các báo cáo nghiên cứu về sinh khả dụng

Các báo cáo nghiên cứu về sinh khả dụng trong phần này cần bao gồm: 1/ các nghiên cứu so sánh độ phóng thích dược chất và tỷ lệ dược chất trong tuần hoàn toàn thân của dạng bào chế rắn dùng đường uống, và sự có mặt trong tuần hoàn toàn thân của dược chất dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc là dạng bào chế lỏng dùng đường uống, 2/ các nghiên cứu về tỷ lệ thành phần của thuốc và 3/ các nghiên cứu về tác động của thức ăn.

1.2 Các báo cáo nghiên cứu so sánh sinh khả dụng và tương đương sinh học

Các nghiên cứu trong phần này so sánh tỷ lệ và mức độ phóng thích dược chất từ các sản phẩm thuốc tương tự nhau (ví dụ viên nén so với viên nén, viên nén so với viên nang). Các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học có thể bao gồm các so sánh giữa: 1) sản phẩm thuốc dùng trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của thuốc và sản phẩm thuốc dự kiến đưa ra thị trường, 2) sản phẩm

thuốc dùng trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của thuốc và sản phẩm thuốc được sử dụng trong các lô nghiên cứu độ ổn định và 3) các sản phẩm thuốc tương tự của các nhà sản xuất khác nhau.

1.3. Các báo cáo nghiên cứu tương quan *in vitro-in vivo*

Cần trình bày các nghiên cứu độ hoà tan *in vitro* cung cấp thông tin về sinh khả dụng, kể cả các nghiên cứu nhằm đánh giá tương quan giữa các dữ liệu *in vitro* với các dữ liệu *in vivo* trong mục 1.3.

Các báo cáo về thử nghiệm hoà tan *in vitro* dùng để kiểm tra chất lượng lô sản phẩm và/hoặc để xuất lô thì trình bày trong phần hồ sơ chất lượng của ACTD.

1.4 Các báo cáo về phương pháp phân tích sinh học và phân tích dùng trong các nghiên cứu trên người

Thường thì nên cung cấp các phương pháp phân tích sinh học và/hoặc phân tích sử dụng trong các nghiên cứu sinh dược học hoặc các nghiên cứu độ hoà tan *in vitro* trong từng báo cáo nghiên cứu riêng rẽ. Khi một phương pháp được sử dụng trong nhiều nghiên cứu, thì nên trình bày một lần phương pháp này và kết quả thẩm định phương pháp ở trong mục 1.4. và đưa tham chiếu vào từng báo cáo nghiên cứu thích hợp.

2. Các báo cáo nghiên cứu liên quan đến sinh dược học sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người

Nguyên liệu sinh học từ người là một thuật ngữ dùng để chỉ các protein, tế bào, mô và các mẫu sinh học khác có nguồn gốc từ con người dùng trong các nghiên cứu *in vitro* hoặc *ex vivo* nhằm đánh giá các đặc tính dược động học của dược chất. Ví dụ các tế bào kết tràng người được nuôi cấy dùng để đánh giá khả năng thẩm qua màng sinh học và các quá trình vận chuyển, albumin người dùng để đánh giá sự gắn kết với protein huyết tương. Đặc biệt quan trọng là việc sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người như các tế bào gan và/hoặc các vi lập thể (microsome) của gan để nghiên cứu các đường chuyển hoá và đánh giá tương tác giữa các thuốc trong quá trình chuyển hoá này.

Các nghiên cứu có sử dụng nguyên liệu sinh học từ người để đánh giá những đặc tính khác (ví dụ như độ vô trùng hay dược lực học) không nên trình bày trong phần các báo cáo nghiên cứu lâm sàng, mà nên trình bày trong phần nghiên cứu tiền lâm sàng (Phần III).

2.1 Các báo cáo nghiên cứu về sự gắn kết với protein huyết tương

Cần cung cấp các báo cáo nghiên cứu về sự gắn kết với protein *ex vivo* ở phần này.

Cần cung cấp các dữ liệu về sự gắn kết với protein từ các nghiên cứu PK trong máu và/ hoặc huyết tương trong mục 3.

2.2 Các báo cáo nghiên cứu chuyển hoá ở gan và tương tác thuốc

Các báo cáo nghiên cứu về chuyển hoá ở gan và tương tác thuốc trong chuyển hoá sử dụng các mô gan cần được trình bày ở phần này.

2.3 Các nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác

Trong phần này cần trình bày các báo cáo nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác.

3. Các báo cáo nghiên cứu dược động học (PK) trên người

Việc đánh giá PK của một thuốc trên người khoẻ mạnh và/hoặc bệnh nhân được coi là hết sức quan trọng trong việc thiết kế một chiến lược xác định liều lượng và các bước chuẩn liều, trong tiên đoán các tác động của các thuốc dùng đồng thời, trong việc diễn giải những khác biệt về dược lực học quan sát được. Những đánh giá này nên gồm mô tả vận mệnh của thuốc trong cơ thể theo thời gian, tập trung vào việc xác định nồng độ tối đa trong huyết tương (nồng độ đỉnh), diện tích dưới đường cong, sự thanh thải, và sự tích lũy thuốc chưa chuyển hoá và chất chuyển hoá của nó, đặc biệt là những chất chuyển hoá có hoạt tính dược lý. Các nghiên cứu PK cần có báo cáo trình bày trong mục 3.1 và 3.2, nhìn chung được thiết kế để: (1) đo lường nồng độ thuốc và chất chuyển hoá trong huyết tương theo thời gian, (2) đo lường nồng độ thuốc và chất chuyển hoá trong nước tiểu hoặc trong phân khi phép đo lường này là cần thiết hoặc có ích, và /hoặc (3) đo lường sự gắn kết của thuốc và chất chuyển hoá với hồng cầu hoặc protein.

Đôi khi, các nghiên cứu PK có thể bao gồm phép đo lường sự phân bố của thuốc trong các mô khác, các cơ quan khác hoặc dịch khác của cơ thể (như hoạt dịch hoặc dịch não tủy), và kết quả của các nghiên cứu về sự phân bố trong mô này cần được đưa vào trong mục 3.1 đến 3.2, nếu thích hợp. Những nghiên cứu này cần xác định đặc tính PK của thuốc và cung cấp các thông tin về sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ của một thuốc và bất kỳ chất chuyển hoá nào ở người khoẻ mạnh và/hoặc bệnh nhân. Cần đặc biệt quan tâm đến các nghiên cứu về sự cân bằng khối lượng và những thay đổi trong PK liên quan đến liều lượng (ví dụ xác định tỷ lệ liều lượng) hoặc thời gian (ví dụ do sự cảm ứng men hoặc sự hình thành kháng thể) và nên đưa vào mục 3.1 và hoặc 3.2. Ngoài việc mô tả PK trung bình ở những bệnh nhân và người tình nguyện khoẻ mạnh, các nghiên cứu PK còn cần mô tả khoảng biến thiên ở các cá thể.

3.1. Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên người khoẻ mạnh

Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên người khoẻ mạnh nên được đưa vào phần này.

3.2. Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân

Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân nên được đưa vào phần này.

3.3 Các báo cáo nghiên cứu PK trên dân số

Các báo cáo nghiên cứu PK trên dân số dựa trên các mẫu rãi rác thu được qua các thử nghiệm lâm sàng, kể cả các thử nghiệm đánh giá hiệu quả và tính an toàn cần được đưa vào phần này.

4. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học (PD) trên người

Các báo cáo nghiên cứu có mục tiêu chủ yếu là xác định tác dụng dược lực học của một sản phẩm thuốc trên người nên được trình bày trong phần này. Tuy nhiên, các báo cáo về các nghiên cứu với mục tiêu chủ yếu là xác lập hiệu quả hoặc thu thập các dữ liệu về an toàn thì nên được trình bày trong mục 5.

Phần này nên trình bày các báo cáo về 1) các nghiên cứu về đặc tính dược lý đã biết hoặc được cho là có liên quan đến các tác dụng lâm sàng mong đợi (các dấu hiệu sinh học), 2) các nghiên cứu ngắn hạn về tác dụng lâm sàng chính, và 3) các nghiên cứu dược lực học

về các đặc tính khác không liên quan đến tác dụng lâm sàng mong đợi. Vì mỗi quan hệ định lượng giữa các tác dụng dược lý này với liều dùng và/hoặc nồng độ thuốc và chất chuyển hoá trong huyết tương thường rất được quan tâm, cho nên các thông tin về dược lực học thường được thu thập trong các nghiên cứu về đáp ứng với liều dùng, hoặc cùng với các thông tin về nồng độ thuốc trong các nghiên cứu dược động học (các nghiên cứu đáp ứng-nồng độ hoặc nghiên cứu dược động học/dược lực học). Mỗi quan hệ giữa tác dụng dược động học và dược lực học không thu được từ các nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ thường được đánh giá bằng phương pháp thích hợp và dùng làm cơ sở cho việc thiết kế các nghiên cứu tiếp theo về liều- đáp ứng, hoặc trong một số trường hợp dùng để diễn giải sự khác nhau về nồng độ trong các nhóm dân số.

Các nghiên cứu xác định liều lượng, dược lực học và/hoặc dược động-dược lực học có thể tiến hành trên những người khoẻ mạnh và/hoặc bệnh nhân, và cũng có thể kết hợp trong các nghiên cứu đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong một chỉ định lâm sàng. Các báo cáo về các nghiên cứu xác định liều lượng, dược lực học và/hoặc dược động- dược lực học tiến hành trên người khoẻ mạnh nên trình bày trong mục 4.1, và các báo cáo của các nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân nên trình bày trong mục 4.2.

Trong một số trường hợp, những thông tin về dược lực học ngắn hạn, xác định liều và/hoặc dược động- dược lực học có được từ các nghiên cứu dược lực học tiến hành trên bệnh nhân sẽ cung cấp các số liệu đóng góp vào việc đánh giá hiệu quả, có thể vì chúng cho thấy một tác dụng trên một dấu hiệu thay thế chấp nhận được (ví dụ: huyết áp) hoặc trên một tiêu chí về lợi ích lâm sàng (ví dụ: giảm đau). Tương tự như vậy, một nghiên cứu dược lực học có thể bao gồm các thông tin về an toàn lâm sàng quan trọng. Khi những nghiên cứu này được dùng làm một phần minh họa cho hiệu quả và tính an toàn, thì chúng được coi là các nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn nên được trình bày trong mục 5, chứ không phải là mục 4.

4.1. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên người khoẻ mạnh

Các nghiên cứu dược lực học và/hoặc dược động/dược lực học có mục đích phi điều trị trên người khoẻ mạnh cần được trình bày ở phần này.

4.2. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên bệnh nhân

Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên bệnh nhân cần được trình bày trong phần này.

5. Các báo cáo nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn

Phần này nên có các báo cáo của tất cả các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả và/hoặc tính an toàn đã tiến hành với thuốc, được thực hiện bởi cơ sở tài trợ hay có được bằng cách nào đó, bao gồm tất cả các nghiên cứu đã hoàn thành và các nghiên cứu đang tiến hành trên thuốc đó cho các chỉ định đề nghị hoặc không đề nghị phê duyệt. Báo cáo nghiên cứu cần cung cấp các chi tiết thích hợp với nghiên cứu và nêu rõ vai trò của chúng. Hướng dẫn ICH E3 mô tả nội dung một báo cáo nghiên cứu đầy đủ để đưa ra các bằng chứng về cả tính an toàn và hiệu quả. Có thể cung cấp báo cáo tóm tắt cho một số nghiên cứu (xem ICH E3 và các hướng dẫn riêng của từng nước).

Trong mục 5, các nghiên cứu nên được bố cục theo thiết kế (có đối chứng, không có đối chứng) và trong số các nghiên cứu có đối chứng thì trình bày theo dạng đối chứng. Trong mỗi phần, các nghiên cứu nên được phân nhóm nhỏ hơn theo loại nghiên cứu có báo cáo đầy đủ hoặc báo cáo tóm tắt (ICH E3), trong đó các nghiên cứu có báo cáo đầy đủ trình bày trước. Các báo cáo đã công bố mà không có hoặc chỉ có rất giới hạn dữ liệu bổ sung cho các báo cáo của cơ sở tài trợ thì nên được trình bày cuối cùng trong phần này.

Trong trường hợp hồ sơ nộp xin đăng ký nhiều chỉ định, thì các báo cáo phải được bố cục gồm nhiều mục 5 riêng cho mỗi chỉ định. Trong trường hợp đó, nếu một nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng chỉ liên quan đến một trong những chỉ định đăng ký, thì nó nên được trình bày trong tiểu mục thích hợp ở mục 5; nếu một nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng liên quan đến nhiều chỉ định thì báo cáo nghiên cứu nên được đưa vào trong mục 5 phù hợp nhất và nêu tham chiếu khi cần ở các mục khác, ví dụ mục 5A, mục 5B.

5.1. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng có đối chứng liên quan đến chỉ định đăng ký

Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng có đối chứng cần được sắp xếp theo dạng đối chứng:

- Đối chứng với giả dược (placebo) (có thể bao gồm các nhóm chứng khác, ví dụ như nhóm so sánh dùng thuốc có hoạt lực hoặc các liều dùng khác)
- Đối chứng với nhóm không điều trị
- Liều-đáp ứng (không dùng placebo)
- Chất đối chứng có hoạt tính (không dùng placebo)
- Đối chứng với nghiên cứu khác (đã thực hiện), bất kể có điều trị hay không.

Trong mỗi dạng đối chứng, để thích hợp với việc đánh giá tác dụng của thuốc, các nghiên cứu cần được bố cục theo thời gian điều trị. Các nghiên cứu về các chỉ định khác ngoài các chỉ định đăng ký, nhưng có hỗ trợ cho hiệu quả và cách dùng dự kiến thì cũng nên trình bày ở mục 5.1.

Một nghiên cứu dược lực học đóng góp bằng chứng về hiệu quả thì nó nên được đưa vào mục 5.1. Thứ tự mà các nghiên cứu này được tiến hành không liên quan đến việc trình bày chúng. Vì thế, các thử nghiệm có đối chứng với placebo dù ở giai đoạn nào của nghiên cứu cũng nên được trình bày trong mục 5.1. Các nghiên cứu về tính an toàn có đối chứng kể cả các nghiên cứu trong các điều kiện không liên quan đến mục đích của việc xin đăng ký, cũng phải được báo cáo trong mục 5.1.

5.2. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng

Các báo cáo nghiên cứu của các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng (ví dụ các báo cáo từ các nghiên cứu an toàn mở) cần được đưa vào phần này. Nó bao gồm cả các nghiên cứu trong những điều kiện không liên quan đến mục đích xin phép lưu hành.

5.3. Các báo cáo phân tích dữ liệu có được từ nhiều nghiên cứu

Nhiều vấn đề lâm sàng trong một hồ sơ đăng ký có thể được đề cập đến bằng việc phân tích các dữ liệu có được từ nhiều nghiên cứu. Kết quả của việc phân tích như vậy nhìn chung có thể tóm tắt trong các tài liệu tóm tắt lâm sàng, nhưng việc mô tả và trình bày chi tiết các kết quả phân tích đó lại được coi là cực kỳ quan trọng giúp cho việc diễn giải kết quả phân tích. Khi các phân tích đó gồm quá nhiều chi tiết không thể tóm lược vào trong một tài liệu tóm tắt, thì chúng cần phải được trình bày trong một báo cáo riêng. Những báo cáo như vậy cần được trình bày ở mục 5.3. Ví dụ về các báo cáo trong phần này gồm: một

báo cáo về một phân tích gộp (meta-analysis) chính thức hoặc một phân tích thăm dò hiệu quả trên diện rộng nhằm xác định một ước đoán tổng thể về mức hiệu quả trên tất cả bệnh nhân và/hoặc trong một nhóm dân số đặc biệt, và một báo cáo phân tích tích hợp (integrated analysis) về tính an toàn trong đó đánh giá những yếu tố ví dụ như cơ sở dữ liệu về tính an toàn đã đầy đủ hay chưa, ước đoán tỷ lệ biến cố ngoại ý, và độ an toàn đối với những thay đổi, ví dụ thay đổi về liều dùng, về nhân khẩu học, và về các thuốc dùng đồng thời.

5.4. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng khác

Phần này có thể bao gồm:

- Các báo cáo phân tích tạm thời về các nghiên cứu liên quan đến chỉ định đăng ký.
- Các báo cáo từ các nghiên cứu có đối chứng về tính an toàn chưa trình bày ở những phần khác.
- Các báo cáo các nghiên cứu có hoặc không có đối chứng không liên quan đến chỉ định đăng ký.
- Các báo cáo đã công bố về các kinh nghiệm lâm sàng của sản phẩm thuốc này mà chưa được đưa vào mục 5.1. Tuy nhiên, khi các tài liệu khoa học có giá trị quan trọng trong việc minh họa hoặc là chứng minh về hiệu quả, thì chúng cần phải được trình bày trong phần 5.1.
- Các báo cáo về các nghiên cứu đang tiến hành.

6. Báo cáo về những kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Đối với những sản phẩm hiện đang được lưu hành, thì trong mục 6 cần trình bày các báo cáo tóm tắt những kinh nghiệm thu thập được trong quá trình lưu hành thuốc (kể cả những ghi nhận đáng chú ý về an toàn).

7. Mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách dữ liệu của từng bệnh nhân

Các mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách dữ liệu của từng bệnh nhân như mô tả trong phụ lục 16.3 và 16.4 trong hướng dẫn báo cáo nghiên cứu lâm sàng của ICH khi được nộp thì phải để ở phần này, theo thứ tự như các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và chú dẫn theo nghiên cứu.

Phần F: Danh Mục Các Tài Liệu Tham Khảo Chủ Yếu

Phần này cần trình bày danh mục các tài liệu tham khảo, bao gồm các bài báo quan trọng đã công bố, biên bản các cuộc họp chính thức hoặc các hướng dẫn hay các thông báo về quản lý khác. Trong đó bao gồm tất cả các tài liệu tham khảo trích dẫn trong phần tổng quan lâm sàng và các tài liệu tham khảo trích dẫn trong phần tóm tắt lâm sàng hay trong từng báo cáo kỹ thuật có trong phần báo cáo nghiên cứu lâm sàng. Điểm cuối cùng cần lưu ý là phải có bản chụp các tài liệu tham khảo đó để trình nộp khi có yêu cầu.