

BỘ Y TẾ**BỘ Y TẾ****CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 03/2012/TT-BYT

Hà Nội, ngày 02 tháng 02 năm 2012

THÔNG TƯ**Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng**

Căn cứ Luật Dược ngày 14/6/2005 và Nghị định số 79/2006/NĐ-CP ngày 09/8/2006 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược;

Căn cứ Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27/12/2007 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế,

Bộ Y tế hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng như sau:

Chương I**NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG****Điều 1. Phạm vi điều chỉnh**

Thông tư này hướng dẫn về thuốc phải thử lâm sàng, miễn thử lâm sàng, miễn một số giai đoạn thử lâm sàng; điều kiện thử thuốc trên lâm sàng; đăng ký, thẩm định, phê duyệt thử thuốc trên lâm sàng, các giai đoạn thử thuốc trên lâm sàng; quyền và nghĩa vụ của các đối tượng liên quan; giám sát, kiểm tra, nghiệm thu đánh giá kết quả thử thuốc trên lâm sàng ở Việt Nam phục vụ cho việc nghiên cứu, cho phép lưu hành các loại thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế, vắc xin và thuốc đông y, thuốc từ dược liệu sử dụng trong chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh trực tiếp trên người (sau đây được gọi chung là thuốc).

Điều 2. Giải thích từ ngữ

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

1. *Nước tham chiếu* là một trong các nước Anh, Pháp, Đức, Mỹ, Nhật Bản, Úc, Canada hoặc Cơ quan quản lý các sản phẩm y tế của Châu Âu (European Medicines Agency - EMA).

2. *Nghiên cứu đa trung tâm* là một thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở hai trung tâm nghiên cứu trở lên để bảo đảm tính phổ quát về số lượng người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, các yếu tố nhân khẩu học hoặc nhân chủng học đa dạng hơn.

3. *Cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng* là những cơ quan, tổ chức, cá nhân có chức năng nghiên cứu, sản xuất, nhập khẩu, xuất khẩu, phân phối thuốc có nhu cầu thử thuốc của mình trên lâm sàng.

4. *Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng* là các cơ sở y tế có chức năng nghiên cứu khoa học, có đủ điều kiện về nhân lực chuyên môn, cơ sở vật chất, trang thiết bị cho việc thực hiện thử thuốc trên lâm sàng và được Bộ Y tế thẩm định, cho phép.

5. *Người tham gia thử thuốc trên lâm sàng* là người bệnh hoặc người tình nguyện khỏe mạnh tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

6. *Tổ chức nghiên cứu lâm sàng* (Contract Research Organization: CRO) là tổ chức có tư cách pháp nhân, có năng lực chuyên môn phù hợp theo quy định của Bộ Y tế, độc lập với cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng, được tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng ký hợp đồng để thực hiện các công việc hỗ trợ cho nghiên cứu như viết đề cương nghiên cứu, giám sát nghiên cứu, phân tích dữ liệu.

7. *Tổ chức quản lý địa điểm nghiên cứu* (Site Management Organization: SMO) là tổ chức có tư cách pháp nhân, đủ năng lực theo quy định của Bộ Y tế, độc lập với cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng, tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng được tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng hoặc tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng ký hợp đồng để thực hiện các công việc hỗ trợ cho việc quản lý địa điểm nghiên cứu.

8. *Dữ liệu lâm sàng nước ngoài* là phương pháp, kết quả nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện ở nước ngoài.

9. *Yếu tố chủng tộc* là các yếu tố liên quan đến nhóm dân cư lớn có chung các đặc tính về di truyền, văn hóa, tập quán và môi trường sống.

10. *Các quy định quốc tế về thử thuốc trên lâm sàng được Bộ Y tế công nhận* là các hướng dẫn thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của khối các khu vực nằm trong Hội nghị hài hòa quốc tế về sử dụng dược phẩm trên người (ICH) và hướng dẫn thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (Good Clinical Practice - GCP) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Điều 3. Nguyên tắc thử thuốc trên lâm sàng

1. Việc thử thuốc trên lâm sàng phải theo đúng quy định của Thông tư này, các quy định của pháp luật về khoa học công nghệ, thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng và các điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên.

2. Người tham gia thử thuốc trên lâm sàng phải được tuyển chọn theo đúng các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

Điều 4. Các hành vi bị nghiêm cấm

1. Thử thuốc trên lâm sàng khi chưa được phép của Bộ Y tế.

2. Tự ý sửa đổi, bổ sung nội dung hồ sơ, đề cương nghiên cứu đã được Bộ Y tế phê duyệt.
3. Sử dụng thuốc thử lâm sàng vào các mục đích khác.
4. Ép buộc đối tượng tham gia nghiên cứu hoặc che giấu thông tin hoặc không cung cấp thông tin theo quy định dành cho người tham gia nghiên cứu.

Chương II

CÁC THUỐC PHẢI THỬ LÂM SÀNG, MIỄN THỬ LÂM SÀNG VÀ MIỄN MỘT SỐ GIAI ĐOẠN THỬ LÂM SÀNG

Điều 5. Thuốc phải thử lâm sàng đầy đủ các giai đoạn

1. Đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế:

- a) Thuốc hóa dược chứa dược chất mới, thuốc có sự kết hợp mới của các dược chất đã lưu hành;
- b) Sinh phẩm y tế lần đầu tiên được phát minh hoặc có sự kết hợp mới của các thành phần đã được lưu hành;
- c) Thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế nước ngoài đã được lưu hành hợp pháp nhưng chưa đủ 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép);
- d) Thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế đã thử lâm sàng trước thời điểm Thông tư này có hiệu lực nhưng chưa đáp ứng các quy định về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế hoặc các hướng dẫn của quốc tế về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng được Bộ Y tế công nhận.

2. Đối với vắc xin:

- a) Vắc xin mới được nghiên cứu, sản xuất và lần đầu tiên được sử dụng;
- b) Vắc xin nước ngoài đã được lưu hành hợp pháp nhưng chưa đủ 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép);
- c) Vắc xin đã thử lâm sàng trước thời điểm Thông tư này có hiệu lực nhưng chưa đáp ứng các quy định về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế hoặc các hướng dẫn của quốc tế về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng được Bộ Y tế công nhận.

3. Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

- a) Thuốc có chứa dược liệu mới lần đầu sử dụng trên người;
- b) Thuốc đã thử lâm sàng trước thời điểm Thông tư này có hiệu lực nhưng chưa đáp ứng các quy định về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế hoặc các hướng dẫn của quốc tế về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng được Bộ Y tế công nhận.

Điều 6. Thuốc miễn thử lâm sàng**1. Đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế:**

a) Thuốc hóa dược mang tên gốc (thuốc generic);

b) Thuốc nước ngoài chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) và được cơ quan nhà nước có thẩm quyền của nước đó xác nhận là an toàn và hiệu quả, có cùng đường dùng, hàm lượng và có chỉ định ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó;

c) Thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, nhưng có thay đổi hoặc bổ sung về chỉ định mới, đường dùng mới, dạng bào chế mới giống như chỉ định, đường dùng, dạng bào chế của thuốc đó đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép).

2. Đối với vắc xin:

a) Vắc xin nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam còn hiệu lực, được nhập khẩu vào Việt Nam để hoàn thành giai đoạn dán nhãn, vào hộp;

b) Vắc xin đăng ký lại tại Việt Nam do hết hiệu lực số đăng ký và không có bất kỳ thay đổi nào.

3. Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

a) Các bài thuốc đông y được Bộ Y tế công nhận;

b) Thuốc đông y, thuốc từ dược liệu nước ngoài chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) và được cơ quan nhà nước có thẩm quyền của nước đó xác nhận là an toàn và hiệu quả, có cùng đường dùng, hàm lượng và có chỉ định ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó.

Điều 7. Thuốc miễn một số giai đoạn thử lâm sàng**1. Đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế:**

Thuốc nước ngoài đã có số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng có thay đổi hoặc bổ sung về chỉ định mới, đường dùng mới, dạng bào chế mới khác với chỉ định, đường dùng, dạng bào chế của thuốc đang được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) phải thực hiện:

a) Thử lâm sàng đánh giá về tính an toàn;

b) Thử lâm sàng đánh giá về tính hiệu quả trong trường hợp chưa thử lâm sàng đánh giá về tính hiệu quả hoặc đã thử lâm sàng đánh giá về tính hiệu quả nhưng chưa đáp ứng các quy định về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế hoặc các hướng dẫn của quốc tế về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng được Bộ Y tế công nhận.

2. Đối với vắc xin:

a) Thử lâm sàng đánh giá về tính an toàn đối với:

- Vắc xin nước ngoài chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) và được cơ quan nhà nước có thẩm quyền của nước đó xác nhận là an toàn và hiệu quả, có cùng đường dùng, hàm lượng và có chỉ định ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó;

- Vắc xin sản xuất tại Việt Nam được làm từ sản phẩm chờ đóng gói nhập khẩu từ nước ngoài mà thành phẩm của vắc xin đó đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép);

- Vắc xin đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng thay đổi hoặc bổ sung tá dược, chất bảo quản, thay đổi cơ sở sản xuất (không thay đổi quy trình sản xuất).

b) Thử lâm sàng đánh giá về tính an toàn và tính sinh miễn dịch ở giai đoạn 3 đối với:

- Vắc xin nước ngoài đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam;

- Vắc xin sản xuất tại Việt Nam được làm từ sản phẩm trung gian nhập khẩu mà thành phẩm của vắc xin đó đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép);

- Vắc xin đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng thay đổi hoặc bổ sung một trong những nội dung: quy trình sản xuất, dạng bào chế, chỉ định, đối tượng sử dụng (lứa tuổi, giới tính, chủng tộc), đường dùng, liều dùng, lịch tiêm chủng.

3. Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

Thử lâm sàng đánh giá về tính an toàn đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam và các bài thuốc đông y được Bộ Y tế công nhận nhưng có thay đổi hoặc bổ sung về chỉ định, đường dùng, công thức, dạng bào chế khác với chỉ định, đường dùng, công thức, dạng bào chế của thuốc đã được lưu hành hợp pháp ít nhất 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép).

Điều 8. Thử thuốc trên lâm sàng trong một số trường hợp đặc biệt, khẩn cấp liên quan đến an ninh sức khỏe

Bộ trưởng Bộ Y tế xem xét quyết định miễn một số giai đoạn thử thuốc trên lâm sàng trên cơ sở tư vấn của Hội đồng Tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế đối với các trường hợp sau:

1. Thuốc dùng trong các trường hợp đặc biệt, khẩn cấp liên quan đến an ninh sức khỏe gồm:

a) Thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế, vắc xin đã được lưu hành hợp pháp nhưng chưa đủ 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép), đã có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm được tiến hành tại Việt Nam và Châu Á, kết quả nghiên cứu chứng minh đạt an toàn và hiệu quả, có cùng hàm lượng, chỉ định và đường dùng ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó;

b) Thuốc hóa dược, thuốc đông y, thuốc từ dược liệu đáp ứng yêu cầu điều trị đặc biệt, thuộc danh mục thuốc hiếm do Bộ Y tế ban hành, có dạng bào chế đặc biệt trong nước chưa sản xuất được, chưa có thuốc thay thế mà không có thuốc đó sẽ ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh, chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đã được lưu hành hợp pháp nhưng chưa đủ 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) và được cơ quan nhà nước có thẩm quyền của nước đó xác nhận là an toàn và hiệu quả, có cùng đường dùng, hàm lượng và có chỉ định ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó;

c) Vắc xin dùng để phòng ngừa các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm mới phát sinh chưa rõ tác nhân gây bệnh hoặc các bệnh truyền nhiễm đặc biệt nguy hiểm có khả năng lây truyền nhanh, phát tán rộng và tỷ lệ tử vong cao, chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đã được lưu hành hợp pháp nhưng chưa đủ 05 năm tại nước xuất xứ (hoặc nước tham chiếu nếu điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên cho phép) và được cơ quan nhà nước có thẩm quyền của nước đó xác nhận là an toàn và hiệu quả, có cùng đường dùng, hàm lượng và có chỉ định ở Việt Nam giống như chỉ định ở nước đó.

2. Thuốc đã có kết quả nghiên cứu từ các công trình, đề tài nghiên cứu cấp Bộ hoặc tương đương trở lên được thực hiện trước thời điểm Thông tư này có hiệu lực mà đã thực hiện theo đúng quy định của Thông tư này và các hướng dẫn về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng, được hội đồng khoa học công nghệ cấp Bộ hoặc tương đương trở lên nghiệm thu đánh giá đạt yêu cầu và đề nghị cho phép áp dụng rộng rãi.

Chương III

ĐIỀU KIỆN VỀ THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Điều 9. Điều kiện về thuốc thử lâm sàng

Thuốc thử lâm sàng phải bảo đảm các yêu cầu sau:

1. Đã được nghiên cứu ở giai đoạn tiền lâm sàng, có các tài liệu chứng minh tính an toàn để có thể thử nghiệm các giai đoạn tiếp theo.

2. Có công thức, dạng bào chế và quy trình bào chế ổn định.
3. Có kết quả nghiên cứu thử lâm sàng các giai đoạn trước nếu đề nghị thử thuốc trên lâm sàng giai đoạn tiếp theo.
4. Đạt tiêu chuẩn chất lượng theo hồ sơ đăng ký thử thuốc trên lâm sàng.
5. Nhãn thuốc thử lâm sàng có dòng chữ “Sản phẩm dùng cho thử lâm sàng. Cấm dùng cho mục đích khác”.

Điều 10. Điều kiện về hồ sơ thử thuốc trên lâm sàng

Hồ sơ đăng ký thử thuốc trên lâm sàng bằng tiếng Việt (01 bản gốc có chữ ký, đóng dấu hợp pháp và 03 bản sao) gồm:

1. Đơn đề nghị thử thuốc trên lâm sàng của cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng (Phụ lục 1 ban hành kèm theo Thông tư này).
2. Hồ sơ sản phẩm dành cho nghiên cứu viên bằng tiếng Việt hoặc bằng tiếng Anh kèm theo bản tóm tắt bằng tiếng Việt (Phụ lục 2 ban hành kèm theo Thông tư này).
3. Đơn đề nghị thẩm định, xét duyệt đề cương nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng của tổ chức nhận thử (Phụ lục 3 ban hành kèm theo Thông tư này).
4. Hợp đồng hợp tác nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng giữa cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử và tổ chức nhận thử và hợp đồng hợp tác giữa cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử với tổ chức nghiên cứu lâm sàng, tổ chức quản lý địa điểm nghiên cứu nếu có (Phụ lục 4 ban hành kèm theo Thông tư này).
5. Thuyết minh đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (Phụ lục 5 ban hành kèm theo Thông tư này).
6. Lý lịch khoa học và Giấy chứng nhận về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng của nghiên cứu viên chính/chủ nhiệm đề tài do Bộ Y tế hoặc do các tổ chức được Bộ Y tế công nhận cấp.
7. Bản cung cấp thông tin về nghiên cứu và phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu (Phụ lục 6 ban hành kèm theo Thông tư này).
8. Biên bản đánh giá về mặt khoa học và đạo đức trong nghiên cứu của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở (tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng).
9. Văn bản xác nhận tham gia của các tổ chức nghiên cứu đối với nghiên cứu đa trung tâm tại Việt Nam.
10. Văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu của Ủy ban nhân dân tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương đối với các nghiên cứu tại thực địa.
11. Các tài liệu về thuốc thử lâm sàng, gồm:
 - a) Tài liệu nghiên cứu về thuốc: thành phần công thức, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phiếu kiểm nghiệm thuốc (đối với thuốc hóa dược, thuốc đông y, thuốc từ dược liệu: phiếu kiểm nghiệm của cơ quan kiểm nghiệm thuốc trung

ương hoặc của nhà sản xuất đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP); đối với vắc xin: phiếu kiểm nghiệm chất lượng của cơ quan kiểm định quốc gia hoặc chứng nhận xuất xưởng đối với lô vắc xin, sinh phẩm của cơ quan quản lý thuốc quốc gia nước sở tại);

b) Tài liệu nghiên cứu tiền lâm sàng của thuốc cần thử: các báo cáo nghiên cứu về tác dụng dược lý, độc tính, tính an toàn, đề xuất về liều dùng, đường dùng, cách sử dụng;

c) Tài liệu nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng các giai đoạn trước (nếu đề nghị thử thuốc trên lâm sàng ở giai đoạn tiếp theo).

12. Bản sao có chứng thực giấy chứng nhận sản phẩm (CPP) hoặc giấy phép lưu hành thuốc (FSC) và giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền đối với các thuốc đề nghị nghiên cứu thử lâm sàng đánh giá về tính an toàn, thử lâm sàng giai đoạn 4.

13. Nhãn thuốc nghiên cứu theo quy định tại khoản 5 Điều 9 Thông tư này và ảnh chụp mẫu thuốc nghiên cứu.

Điều 11. Điều kiện của tổ chức nhận thử, nghiên cứu viên chính và nghiên cứu viên tham gia thử thuốc trên lâm sàng

1. Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng phải đạt các tiêu chí về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (GCP); độc lập về kinh tế, tổ chức nhân sự đối với cá nhân, tổ chức có thuốc thử trên lâm sàng và cam kết thực hiện thử nghiệm lâm sàng hoàn toàn không có bất kỳ xung đột lợi ích nào giữa các bên tham gia.

2. Nghiên cứu viên chính thử thuốc trên lâm sàng phải là người có trình độ kiến thức sâu về chuyên ngành, kinh nghiệm lâm sàng, năng lực thực hành bảo đảm các nguyên tắc thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng, nắm vững các quy định thử thuốc trên lâm sàng, có khả năng triển khai thực hiện đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt đầy đủ, đúng tiến độ, có giấy chứng nhận GCP do Bộ Y tế hoặc do các tổ chức được Bộ Y tế công nhận cấp.

3. Nghiên cứu viên phải là người có kiến thức chuyên ngành phù hợp, được tập huấn về những nội dung và kỹ năng cần thiết để thực hiện nghiên cứu, có giấy chứng nhận GCP do Bộ Y tế hoặc do các tổ chức được Bộ Y tế công nhận cấp.

Điều 12. Điều kiện của người tham gia thử thuốc trên lâm sàng

1. Người tham gia thử thuốc trên lâm sàng phải là người tình nguyện, đáp ứng yêu cầu chuyên môn và phải ký cam kết với tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng, trừ trường hợp người bị hạn chế năng lực hành vi dân sự, mất năng lực hành vi dân sự hoặc không có năng lực hành vi dân sự.

2. Trường hợp người tham gia thử thuốc trên lâm sàng chưa đủ 18 tuổi, bị hạn chế năng lực hành vi dân sự, mất năng lực hành vi dân sự hoặc không có năng lực hành vi dân sự thì phải được sự đồng ý của người đại diện theo quy định của pháp luật.

3. Trường hợp người thử thuốc trên lâm sàng là phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú: Hồ sơ nghiên cứu phải nêu rõ lý do tuyển chọn đối tượng này và phải được sự phê duyệt của Bộ trưởng Bộ Y tế trên cơ sở xem xét, thẩm định đề cương nghiên cứu về tính khoa học, tính đạo đức của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế.

Điều 13. Điều kiện về kinh phí thử thuốc lâm sàng

1. Kinh phí phải được cấp đủ để hoàn thành các hoạt động trong toàn bộ quá trình thử thuốc trên lâm sàng (bao gồm các mục: kinh phí triển khai nghiên cứu; kinh phí quản lý, giám sát, thanh tra) do cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc cần thử lâm sàng cung cấp thể hiện bằng hợp đồng nghiên cứu giữa cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử và tổ chức nhận thử lâm sàng.

2. Đối với các thuốc nghiên cứu do các chương trình, đề tài sử dụng ngân sách nhà nước hoặc đề tài hợp tác với các tổ chức, cá nhân trong và ngoài nước cấp kinh phí, chủ nhiệm và tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng cần dự trù kinh phí thử nghiệm lâm sàng trong tổng kinh phí được cấp cho nghiên cứu.

3. Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng và nghiên cứu viên chính có trách nhiệm quản lý kinh phí được giao để chi cho việc nghiên cứu đúng nội dung và định mức chi theo quy định của pháp luật hoặc hợp đồng đã ký kết giữa hai bên.

Chương IV

ĐĂNG KÝ, THẨM ĐỊNH, PHÊ DUYỆT NGHIÊN CỨU THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Điều 14. Đăng ký nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng nộp hồ sơ đăng ký bao gồm các tài liệu quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều 10 Thông tư này về Bộ Y tế.

2. Trong thời hạn 15 ngày làm việc, kể từ khi nhận được hồ sơ đăng ký, Bộ Y tế có văn bản trả lời làm cơ sở cho cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng triển khai các bước tiếp theo.

Điều 15. Xây dựng hồ sơ nghiên cứu

Căn cứ vào văn bản chấp thuận của Bộ Y tế, cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng phối hợp với nghiên cứu viên chính và tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng xây dựng hồ sơ nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng bao gồm:

1. Cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng cung cấp các tài liệu quy định tại các khoản 1, 2, 7, 11, 12 và 13 Điều 10 Thông tư này cho nghiên cứu viên chính và tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng.

2. Nghiên cứu viên chính phối hợp cùng cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng và các thành viên nhóm nghiên cứu thiết kế đề cương nghiên cứu, chuẩn bị đầy đủ hồ sơ theo quy định tại Điều 10 của Thông tư này.

Điều 16. Nộp hồ sơ nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Hồ sơ nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng theo quy định tại Điều 10 Thông tư này gửi về Bộ Y tế làm cơ sở cho việc thẩm định, xem xét và phê duyệt.

2. Hồ sơ nộp về Bộ Y tế trước ngày 20 hàng tháng sẽ được xem xét thẩm định trong tháng đó. Hồ sơ nộp sau thời hạn trên sẽ chuyển sang thẩm định ở tháng tiếp theo.

3. Thông tin liên quan đến đăng ký, xây dựng và nộp hồ sơ có thể truy cập tại Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế www.moh.gov.vn hoặc qua trang điện tử của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bộ Y tế www.iecmoh.vn.

Điều 17. Thẩm định, phê duyệt các nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Thẩm định hồ sơ nghiên cứu:

Trong thời hạn 30 ngày làm việc, sau khi nhận đủ hồ sơ theo quy định tại Điều 10 Thông tư này, Bộ Y tế tổ chức họp Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

2. Thông báo kết quả:

Trong thời hạn 15 ngày làm việc, sau khi có kết quả thẩm định của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, Vụ Khoa học và Đạo tạo sẽ tổng hợp, hoàn chỉnh hồ sơ và thông báo kết quả bằng văn bản cho cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng, tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng.

3. Phê duyệt:

Trong thời hạn 15 ngày làm việc, sau khi thông báo kết quả và nhận hồ sơ bổ sung hoàn chỉnh (nếu có), Vụ Khoa học và Đạo tạo sẽ tổng hợp, trình Bộ trưởng Bộ Y tế phê duyệt.

Chương V**CÁC GIAI ĐOẠN THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG
VÀ TIẾN HÀNH THỬ NGHIỆM****Điều 18. Các giai đoạn thử thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế trên lâm sàng**

1. Giai đoạn 1:

a) Là giai đoạn lần đầu tiên thử nghiệm hoạt chất mới hay công thức mới của thuốc trên người (thường được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh).

b) Mục đích nghiên cứu giai đoạn 1: nhằm thiết lập đánh giá sơ bộ về tính an toàn và bước đầu đánh giá dược động học và dược lực học của hoạt chất trên người.

c) Cỡ mẫu: cần cân nhắc thận trọng dựa trên kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng, cỡ mẫu 10 - 30 đối tượng.

2. Giai đoạn 2:

a) Là giai đoạn thử nghiệm được tiến hành trên số lượng người bệnh hạn chế;

b) Mục đích nghiên cứu giai đoạn 2: nhằm đánh giá hiệu quả trị liệu, tính an toàn của hoạt chất trên người bệnh, xác định liều sử dụng và chế độ liều thích hợp để đưa ra trị liệu tối ưu cho thử nghiệm lâm sàng;

c) Cỡ mẫu: tối thiểu 50 người bệnh.

3. Giai đoạn 3:

a) Là giai đoạn thử nghiệm được nghiên cứu trên số lượng người bệnh lớn hơn. Các điều kiện thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn này được tiến hành gần với điều kiện sử dụng thông thường. Thường tiến hành đa trung tâm, ngẫu nhiên, có nhóm chứng;

b) Mục đích nghiên cứu giai đoạn 3: nhằm xác định tính ổn định của công thức, tính an toàn, hiệu quả ngắn hạn và dài hạn của hoạt chất, đánh giá hiệu quả trị liệu ở mức tổng thể. Nghiên cứu các phản ứng có hại thường xảy ra, phát hiện các đặc điểm đặc biệt của sản phẩm nghiên cứu;

c) Cỡ mẫu: tối thiểu 200 người bệnh.

4. Giai đoạn 4:

a) Là các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành sau khi thuốc đã được đưa vào lưu hành. Thiết kế nghiên cứu có thể khác nhau nhưng các tiêu chuẩn khoa học và đạo đức giống với tiêu chuẩn trước khi thuốc lưu hành;

b) Mục đích nghiên cứu giai đoạn 4: thử nghiệm lâm sàng giai đoạn này được tiến hành trên cơ sở của các đặc tính của sản phẩm đã được phép lưu hành, thông thường dưới hình thức giám sát sau lưu hành hay đánh giá hiệu quả trị liệu hoặc đánh giá các chiến lược điều trị;

c) Cỡ mẫu: tối thiểu 1.000 người bệnh.

Điều 19. Các giai đoạn thử vắc xin trên lâm sàng

1. Giai đoạn 1:

a) Là giai đoạn đầu tiên thử nghiệm vắc xin mới ở mức quy mô nhỏ để đánh giá sơ bộ về tính an toàn của vắc xin qua thu nhận thông tin sơ bộ về khả năng chịu đựng thuốc. Thông thường giai đoạn 1 được thực hiện trên người trưởng thành tình nguyện khỏe mạnh, có nguy cơ nhiễm bệnh và biến chứng thấp trước khi sử dụng cho đối tượng đích;

b) Giai đoạn 1 thường là nghiên cứu mở, không ngẫu nhiên với nhóm chứng giả được có thể thực hiện với một số lứa tuổi hoặc nhóm dân cư để xác định liều dùng, tính an toàn, lịch tiêm, đường tiêm chủng vắc xin;

c) Những vắc xin sống giảm độc lực (vi rút hoặc vi khuẩn) có khả năng nhiễm cho người tiếp nhận hoặc tiếp xúc phải được đánh giá và giám sát chặt chẽ về liều dùng, dấu hiệu lâm sàng nhiễm bệnh và tính gây phản ứng (tức thì, sớm và muộn). Nghiên cứu giai đoạn 1 có thể cung cấp thông tin sơ bộ về sự phát tán, đặc tính hồi độc, lây truyền cho người tiếp xúc và tính ổn định di truyền học của chủng vắc xin;

d) Cỡ mẫu: cần cân nhắc thận trọng dựa trên kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng, cỡ mẫu 30 - 50 đối tượng.

2. Giai đoạn 2:

a) Được tiến hành sau khi hoàn thành giai đoạn 1 với kết quả được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế chấp thuận. Mục đích giai đoạn 2 để chứng minh tính sinh miễn dịch của thành phần có hoạt tính, tính an toàn của vắc xin thử trên đối tượng đích. Nghiên cứu giai đoạn 2 đánh giá khả năng đáp ứng miễn dịch liên quan đến tuổi, chủng tộc, giới tính. Nghiên cứu thiết kế có nhóm chứng và ngẫu nhiên;

b) Đối với vắc xin sống giảm độc lực, ngoài việc giám sát các thông số như giai đoạn 1 cần quan tâm đến sự xuất hiện và tồn tại hiệu giá kháng thể: kháng thể trung hòa hoặc kháng thể ngưng kết chéo hoặc miễn dịch trung gian tế bào và những tương tác ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch (ví dụ: kháng thể tồn tại trước đó, việc tiêm chủng đồng thời với vắc xin hoặc thuốc khác);

c) Cỡ mẫu: tối thiểu 200 đối tượng.

3. Giai đoạn 3:

a) Nghiên cứu giai đoạn 3 được thực hiện trên quy mô lớn, đa trung tâm để đánh giá hiệu quả bảo vệ (efficacy) và tính an toàn của các thành phần có hoạt tính miễn dịch trong vắc xin trên các đối tượng đích;

b) Cỡ mẫu: tối thiểu 500 đối tượng.

4. Giai đoạn 4:

a) Nghiên cứu giai đoạn 4 được tiến hành sau khi vắc xin được phép cấp lưu hành. Giai đoạn 4 được coi như giám sát sau cấp phép hoặc nghiên cứu sau cấp phép với mục đích xác định phản ứng có hại và theo dõi hiệu quả bảo vệ sau khi vắc xin được dùng rộng rãi trong cộng đồng dân cư dưới điều kiện sử dụng. Giai đoạn 4 có thể được tổ chức để đánh giá:

- Điều kiện tối ưu để sử dụng vắc xin (tuổi tối ưu để tiêm chủng, sử dụng đồng thời với một vắc xin khác và các điều kiện khác);

- Hiệu quả bảo vệ trong nhóm nguy cơ (người cao tuổi, người bệnh tổn thương miễn dịch, người bị bệnh nhất định);

- Duy trì mức độ bảo vệ và tính an toàn lâu dài.

b) Cỡ mẫu: tối thiểu 10.000 đối tượng.

Điều 20. Các giai đoạn thử thuốc đông y, thuốc từ dược liệu trên lâm sàng

1. Giai đoạn 1:

a) Nghiên cứu thường được tiến hành trên người tình nguyện đáp ứng đủ tiêu chuẩn thử nghiệm lâm sàng với mục đích xác định liều an toàn (là liều tối đa mà với liều đó không gây ra những tác dụng phụ nghiêm trọng), cụ thể:

b) Liều đầu tiên phải bằng $1/3 - 1/5$ liều dự kiến từ nghiên cứu tiền lâm sàng. Từ liều đầu tiên đến liều tối đa có thể chia làm nhiều liều. Giai đoạn này kết thúc khi xác định được liều an toàn;

c) Cỡ mẫu: cần cân nhắc thận trọng dựa trên kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng, cỡ mẫu 10 - 30 đối tượng.

2. Giai đoạn 2:

a) Nghiên cứu đánh giá về tính an toàn và hiệu lực của thuốc. Thiết kế nghiên cứu có nhóm chứng, ngẫu nhiên, mỗi nhóm tối thiểu là 25 người bệnh;

b) Liều điều trị: liều lượng thuốc dùng trong giai đoạn này phải căn cứ vào kết quả của nghiên cứu giai đoạn 1;

c) Cỡ mẫu: tối thiểu 50 người bệnh.

3. Giai đoạn 3:

a) Để khẳng định lại tính an toàn và hiệu lực của thuốc trong điều kiện mở rộng. Đối tượng nghiên cứu được chọn theo phương pháp ngẫu nhiên có đối chứng hoặc tự đối chứng;

b) Cỡ mẫu: tối thiểu 100 người bệnh.

4. Giai đoạn 4:

a) Áp dụng như đối với thuốc hóa dược;

b) Cỡ mẫu: tối thiểu 200 người bệnh.

Điều 21. Thử thuốc trên lâm sàng tại nhiều cơ sở khác nhau

1. Khi triển khai nghiên cứu tại nhiều cơ sở khác nhau, tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng cần thành lập ban chỉ đạo chung bao gồm nghiên cứu viên chính, các nghiên cứu viên chính các nhánh và đại diện các đơn vị chủ trì nghiên cứu để thống nhất mục tiêu, nội dung, các tiêu chí đánh giá, kế hoạch và tiến độ nghiên cứu.

2. Đối với những nghiên cứu lâm sàng đa quốc gia, trong đó có Việt Nam là thành viên tham gia thì thủ tục hồ sơ phải theo đúng các quy định của Thông tư này. Mục tiêu, nội dung nghiên cứu thử nghiệm tại Việt Nam, các hoạt động phối hợp triển khai nghiên cứu với các quốc gia phải được thể hiện chi tiết trong đề cương nghiên cứu.

Điều 22. Mục tiêu, nội dung và cỡ mẫu nghiên cứu

Bộ trưởng Bộ Y tế quyết định cụ thể mục tiêu, nội dung và cỡ mẫu nghiên cứu được quy định tại Điều 18, 19, 20, 21 của Thông tư này trên cơ sở ý kiến tư vấn của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đối với từng trường hợp hồ sơ, đề cương nghiên cứu.

Điều 23. Xử lý các trường hợp tai biến trong thời gian thử thuốc trên lâm sàng

Xử lý các bất thường trong quá trình nghiên cứu được thực hiện như sau:

1. Trường hợp xảy ra tai biến gây nguy hiểm, đe dọa đến tính mạng người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, nghiên cứu viên chính và tổ chức nhận thử lâm sàng phải dừng ngay thử nghiệm trên người tham gia thử đó, tổ chức cấp cứu, khắc phục và giải quyết hậu quả, lập biên bản, đồng thời báo cáo khẩn cho Hội đồng đạo đức cấp cơ sở, Hội đồng đạo đức - Bộ Y tế, Vụ Khoa học Đào tạo, Bộ Y tế.

2. Trường hợp thử nghiệm dẫn đến tổn thương về sức khỏe người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, nghiên cứu viên chính phải dừng nghiên cứu để điều trị và theo dõi diễn biến sức khỏe của người tham gia thử lâm sàng và xem xét, quyết định tiếp tục hoặc dừng thử lâm sàng.

3. Trường hợp bất thường đã được dự kiến trước và đã áp dụng biện pháp xử lý có hiệu quả thì vẫn tiếp tục tiến hành thử thuốc trên lâm sàng.

Điều 24. Thu thập thông tin, số liệu

1. Các thông tin ghi nhận trong quá trình nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng phải ghi trong bệnh án nghiên cứu (CRFs). Bệnh án nghiên cứu được coi là tài liệu gốc, bảo quản lưu trữ theo đúng quy định làm căn cứ cho việc giám sát, nghiệm thu đánh giá kết quả thử nghiệm.

2. Các tài liệu liên quan cần thiết cho quá trình đánh giá lâm sàng (phiếu xét nghiệm, kết quả chẩn đoán hình ảnh, đơn thuốc) phải được sao chụp từ bản gốc ghi rõ họ tên người kiểm tra đối chiếu, nêu rõ nguồn gốc và phải được quản lý, lưu trữ theo quy định.

Điều 25. Xử lý số liệu

1. Các số liệu nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng phải được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học và phải do một cơ quan, tổ chức độc lập với cơ quan, tổ chức nhận thử chịu trách nhiệm xử lý số liệu nhằm đảm bảo tính khách quan, trung thực và tin cậy.

2. Kết quả phân tích thống kê phải được trình bày rõ ràng để giúp cho việc nhận định sự khác biệt về kết quả lâm sàng; khi đánh giá hiệu quả điều trị, phải dựa vào mức độ tin cậy và các kết quả đạt được từ phân tích thống kê. Báo cáo kết luận cuối cùng của nghiên cứu lâm sàng phải nhất quán với kết quả phân tích thống kê.

Điều 26. Lưu trữ tài liệu về thử thuốc trên lâm sàng

1. Các số liệu, tài liệu gốc, phiếu xét nghiệm, kết quả chẩn đoán hình ảnh, các tài liệu thu thập có liên quan đến thử thuốc trên lâm sàng, biên bản họp các hội đồng, biên bản giám sát, báo cáo tiến độ, hồ sơ đăng ký thử nghiệm và các tài liệu khác liên quan đến nghiên cứu phải được bảo quản đầy đủ, lưu trữ ít nhất 15 năm tại cơ sở nghiên cứu, tính từ thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2. Nghiên cứu viên chính chịu trách nhiệm về toàn bộ quá trình bảo quản lưu trữ tài liệu của nghiên cứu và có trách nhiệm xuất trình khi có yêu cầu của các đoàn thanh tra, giám sát và của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền.

Điều 27. Báo cáo kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Báo cáo kết quả thử thuốc trên lâm sàng tuân thủ theo đúng mẫu quy định (Phụ lục 7 ban hành kèm theo Thông tư này), bao gồm đầy đủ các thông tin về thuốc, mô tả phương pháp nghiên cứu, quá trình thử, phân tích các số liệu, đánh giá kết quả, so sánh với mục tiêu nghiên cứu và nhiệm vụ nghiên cứu; đưa ra được kết luận chính xác, trung thực và khách quan. Nội dung báo cáo phải phù hợp với mục tiêu và nội dung nghiên cứu trong đề cương đã được phê duyệt.

2. Nghiên cứu viên chính chịu trách nhiệm về tính khoa học, tính chính xác, trung thực của các số liệu, kết luận, nhận định và các nội dung khác của báo cáo.

Điều 28. Quản lý thuốc thử lâm sàng

1. Việc xuất, nhập khẩu thuốc thử lâm sàng cần thực hiện theo quy định hiện hành về xuất, nhập khẩu thuốc.

2. Việc quản lý thuốc thử lâm sàng phải được thực hiện đúng các quy định hiện hành từ các khâu lấy mẫu, kiểm nghiệm chất lượng, đóng gói, vận chuyển, giao nhận, bảo quản, ghi nhãn và phân phối.

3. Phải có sổ ghi chép để theo dõi việc sử dụng thuốc cho thử lâm sàng kèm theo các thông tin về số lượng, chất lượng của thuốc.

4. Thuốc chưa dùng hết và thuốc lưu phải được quản lý chặt chẽ, để riêng và bảo quản theo đúng quy định. Thuốc không sử dụng hết phải được bàn giao cho tổ chức, cá nhân có thuốc thử.

5. Thuốc không bảo đảm chất lượng phải lập biên bản xử lý theo đúng quy định của Bộ Y tế.

6. Mẫu thuốc lưu (03 đơn vị đóng gói nhỏ nhất) phải được bảo quản ít nhất ba năm (36 tháng) tại tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng sau khi kết thúc nghiên cứu.

Chương VI**QUYỀN VÀ NGHĨA VỤ CỦA NGƯỜI THAM GIA, NGƯỜI CÓ THUỐC VÀ TỔ CHỨC NHẬN THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG****Điều 29. Quyền của người tham gia thử thuốc trên lâm sàng**

1. Được cung cấp thông tin đầy đủ và trung thực trước khi thử lâm sàng về quá trình thử nghiệm và những rủi ro có thể xảy ra.

2. Được cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng bồi thường thiệt hại nếu do thử lâm sàng gây ra.

3. Được giữ bí mật về những thông tin cá nhân có liên quan.

4. Không phải chịu trách nhiệm khi đơn phương chấm dứt hợp đồng tham gia thử thuốc trên lâm sàng.

5. Khiếu nại, tố cáo những vi phạm pháp luật của tổ chức, cá nhân có thuốc thử trên lâm sàng và nhận thử thuốc trên lâm sàng.

6. Được chăm sóc sức khỏe trong quá trình thử nghiệm theo đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt.

Điều 30. Quyền của cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng

1. Lựa chọn và đề xuất tổ chức đáp ứng quy định về cơ sở vật chất và cán bộ chuyên môn để thử thuốc trên lâm sàng.

2. Được sở hữu toàn bộ kết quả nghiên cứu của thuốc thử trên lâm sàng.

3. Được quyền đề nghị chấm dứt nghiên cứu nếu tổ chức nhận thử thuốc vi phạm nghiêm trọng đề cương.

Điều 31. Nghĩa vụ của cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng

1. Xin phép và được Bộ trưởng Bộ Y tế đồng ý bằng văn bản trước khi thử lâm sàng.

2. Bồi thường thiệt hại cho người tham gia thử thuốc trên lâm sàng nếu rủi ro xảy ra do thử thuốc trên lâm sàng theo quy định của pháp luật hiện hành.

3. Ký kết hợp đồng về thử thuốc trên lâm sàng với tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng và tổ chức nghiên cứu lâm sàng (nếu có).

4. Chịu trách nhiệm trước pháp luật về chất lượng và tính an toàn của thuốc do mình cung cấp.

Điều 32. Quyền của tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng

1. Được cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng cung cấp thuốc, kinh phí để tiến hành thử lâm sàng theo quy định của pháp luật.

2. Được sử dụng kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng theo thỏa thuận với cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng.

Điều 33. Nghĩa vụ của tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng

1. Tuân thủ các quy định thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng, báo cáo với Bộ Y tế về quá trình, kết quả thử nghiệm lâm sàng và báo cáo đột xuất trong trường hợp cần thiết.

2. Ký kết hợp đồng về việc thử thuốc trên lâm sàng với cơ quan, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng và với người tham gia thử lâm sàng.

3. Tiếp tục theo dõi sức khỏe và bệnh tật của người tham gia thử lâm sàng theo thỏa thuận trong hợp đồng hoặc đề cương nghiên cứu.

Chương VII

GIÁM SÁT, KIỂM TRA ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG NGHIÊN CỨU

Điều 34. Giám sát, kiểm tra quá trình thử thuốc trên lâm sàng

1. Giám sát, kiểm tra nhằm bảo đảm quyền, lợi ích, sức khỏe của người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, bảo đảm các số liệu ghi chép của nghiên cứu được tiến

hành đầy đủ, chính xác, kịp thời, đúng quy định theo đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt.

2. Bộ Y tế thành lập đoàn giám sát, kiểm tra định kỳ và đột xuất đối với từng trường hợp cụ thể.

3. Cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền, tổ chức, cá nhân có thuốc thử lâm sàng, tổ chức nghiên cứu lâm sàng (CRO) hoặc tổ chức quản lý địa điểm nghiên cứu (SMO) được Bộ Y tế chấp thuận bằng văn bản có thể đề xuất cử người theo dõi, giám sát quá trình nghiên cứu một cách có hệ thống. Người được giao nhiệm vụ giám sát không được là thành viên của nhóm nghiên cứu, thực hiện đúng các quy định về bảo mật số liệu nghiên cứu và các thông tin liên quan đến người tham gia thử lâm sàng và chịu trách nhiệm trước cơ quan quản lý về công việc của mình.

4. Nghiên cứu viên chính và các nghiên cứu viên có trách nhiệm tạo điều kiện cho người giám sát tham khảo các số liệu nghiên cứu khi có yêu cầu.

5. Đoàn giám sát, kiểm tra có trách nhiệm báo cáo, đề xuất bằng biên bản giám sát, kiểm tra các nội dung giám sát với cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền làm cơ sở cho việc xem xét, xử lý theo đúng các quy định của pháp luật.

Điều 35. Bảo đảm độ tin cậy kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Để bảo đảm nghiên cứu có đủ độ tin cậy, các phân tích, nhận định kết luận về kết quả phải xuất phát từ số liệu gốc. Trong mỗi giai đoạn nghiên cứu cần phải thẩm tra tất cả các số liệu lâm sàng và chỉ tiêu xét nghiệm.

2. Trong trường hợp cần thiết, hội đồng nghiệm thu các cấp sẽ mời chuyên gia đánh giá kết quả, kiểm tra số liệu, kiểm định sản phẩm của nghiên cứu hoặc thành lập Ban giám sát số liệu (DSMB) theo yêu cầu của cơ quan quản lý.

Chương VIII

NGHIỆM THU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Điều 36. Thủ tục nghiệm thu kết quả thử thuốc trên lâm sàng

1. Nghiệm thu kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng được thực hiện theo các quy định hiện hành về đánh giá, nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ và hướng dẫn thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng.

2. Việc nghiệm thu được tiến hành ở hai cấp: cấp cơ sở và cấp Bộ Y tế. Khi kết thúc nghiên cứu, nghiên cứu viên chính có trách nhiệm báo cáo với tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng để đánh giá kết quả nghiên cứu ở cấp cơ sở và hoàn thiện hồ sơ báo cáo Bộ Y tế để nghiệm thu cấp Bộ.

Điều 37. Hồ sơ nghiệm thu cấp Bộ Y tế

Hồ sơ báo cáo nghiệm thu cấp Bộ (01 bộ gốc có chữ ký, đóng dấu hợp pháp và 03 bản sao) gồm:

1. Công văn của tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng đề nghị nghiệm thu cấp Bộ.

2. Bản sao đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt.

3. Quyết định phê duyệt đề cương nghiên cứu.

4. Quyết định thành lập hội đồng nghiệm thu cấp cơ sở.

5. Biên bản họp hội đồng nghiệm thu cấp cơ sở.

6. Báo cáo toàn văn kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng theo quy định và có thể bổ sung những thông tin có liên quan khác khi thấy cần thiết.

Điều 38. Kết thúc nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng

1. Trong thời hạn 30 ngày làm việc, kể từ ngày nhận đủ hồ sơ đề nghị nghiệm thu, Bộ Y tế sẽ tổ chức họp hội đồng nghiệm thu kết quả nghiên cứu theo quy định hiện hành.

2. Nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng chỉ được coi là hoàn thành khi báo cáo kết quả cuối cùng được hội đồng đánh giá nghiệm thu và chấp nhận những bổ sung của nghiên cứu viên chính theo các ý kiến góp ý của hội đồng (nếu có).

3. Các số liệu và kết quả thử lâm sàng chỉ được công bố khi đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế đánh giá nghiệm thu.

Chương IX

TỔ CHỨC THỰC HIỆN

Điều 39. Trách nhiệm thực hiện

Vụ Khoa học và Đào tạo chủ trì, phối hợp với các Vụ, Cục có liên quan:

1. Tiếp nhận, kiểm tra hồ sơ đăng ký, hướng dẫn tổ chức, cá nhân có thuốc thử và tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng thực hiện đúng các quy định của Thông tư này và các quy định khác của pháp luật có liên quan.

2. Tổ chức thẩm định các điều kiện về hồ sơ thử thuốc trên lâm sàng, năng lực chuyên môn, cơ sở vật chất và tính pháp lý của tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng, tổ chức nghiên cứu lâm sàng (CRO), tổ chức quản lý địa điểm nghiên cứu (SMO) báo cáo Lãnh đạo Bộ cho phép tiến hành thử nghiệm.

3. Tổ chức các phiên họp của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế xét duyệt đề cương nghiên cứu, thẩm định các nội dung về đạo đức trong nghiên cứu và khoa học chuyên ngành, đánh giá nghiệm thu kết quả nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng, tổng hợp trình Lãnh đạo Bộ phê duyệt.

4. Tổ chức giám sát, kiểm tra định kỳ hoặc đột xuất quá trình nghiên cứu.

5. Tổ chức phổ biến, hướng dẫn thực hiện nội dung Thông tư này, hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cho các đơn vị, tổ chức, cá nhân có liên quan.

Điều 40. Điều khoản chuyển tiếp

Các hồ sơ đăng ký thử thuốc trên lâm sàng nộp trước ngày Thông tư này có hiệu lực thi hành được xem xét và thẩm định theo “Quy định về thử thuốc trên lâm sàng” được ban hành theo Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT ngày 11/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Điều 41. Hiệu lực thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 20/3/2012.
2. Bãi bỏ Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT ngày 11/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành “Quy định về thử thuốc trên lâm sàng” kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực.
3. Thủ trưởng các cơ quan, tổ chức, đơn vị liên quan có trách nhiệm tổ chức tuyên truyền, phổ biến, triển khai thực hiện Thông tư cho các đối tượng biết và thực hiện.

Trong quá trình thực hiện nếu có vướng mắc, đề nghị phản ánh kịp thời về Bộ Y tế để xem xét sửa đổi, bổ sung cho phù hợp./.

BỘ TRƯỞNG

Nguyễn Thị Kim Tiến

Phụ lục

*(Kèm theo Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02 tháng 02 năm 2012
của Bộ trưởng Bộ Y tế)*

Phụ lục 1

MẪU ĐƠN ĐỀ NGHỊ THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Phụ lục 2a

HỒ SƠ SẢN PHẨM DÀNH CHO NGHIÊN CỨU VIÊN

(Đối với thuốc tân dược, thuốc đông dược)

Phụ lục 2b

HỒ SƠ SẢN PHẨM DÀNH CHO NGHIÊN CỨU VIÊN

(Đối với vắc xin, sinh phẩm y tế)

Phụ lục 3

**MẪU ĐƠN ĐỀ NGHỊ THẨM ĐỊNH, XÉT DUYỆT ĐỀ CƯƠNG
THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG**

Phụ lục 4

MẪU HỢP ĐỒNG NGHIÊN CỨU THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Phụ lục 5

**THUYẾT MINH ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM
SÀNG**

Phụ lục 6

**BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU
VÀ PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

(Dành cho người tham gia thử thuốc trên lâm sàng)

Phụ lục 7

**MẪU BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG**

Phụ lục 1
Mẫu Đơn đề nghị thử thuốc trên lâm sàng
CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

....., ngày... tháng... năm...

ĐƠN ĐỀ NGHỊ THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Kính gửi: Bộ Y tế
(Vụ Khoa học và Đào tạo)

Đơn vị/cá nhân có sản phẩm nghiên cứu:

Số chứng minh thư hoặc hộ chiếu (*đối với cá nhân*):

Địa chỉ giao dịch:

Điện thoại:

Fax:

Email:

Tài khoản:

Làm đơn đề nghị Bộ Y tế xem xét cho phép thử nghiệm trên lâm sàng:

◇ Tên thuốc:

◇ Lô số:

◇ Nồng độ:

◇ Hàm lượng:

◇ Dạng bào chế:

◇ Đường dùng:

◇ Hạn dùng:

Phân loại:

◇ Thuốc tân dược:

◇ Thuốc đông dược:

◇ Vắc xin:

◇ Sinh phẩm y tế dùng cho điều trị:

Đề nghị thử nghiệm trên lâm sàng giai đoạn:

hoặc đề nghị thử nghiệm lâm sàng từ giai đoạn:

đến giai đoạn:

hoặc đánh giá tính dung nạp trên người Việt Nam

Thuốc đã hoàn thành nghiên cứu ở giai đoạn:

Đề xuất chủ nhiệm đề tài:

Đề xuất cơ quan nhận thử:

Hồ sơ kèm theo gồm:

Đề nghị Bộ Y tế xem xét và cho phép nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sản phẩm nêu trên.

Đại diện Đơn vị có sản phẩm
đăng ký thử thuốc trên lâm sàng
Ký tên đóng dấu

Phụ lục 2a
HỒ SƠ SẢN PHẨM DÀNH CHO NGHIÊN CỨU VIÊN
(Đối với thuốc tân được, thuốc đông được)

1. Giới thiệu

Bản thông tin sản phẩm thử nghiệm (IB) là tài liệu biên soạn các dữ liệu lâm sàng và phi lâm sàng về (các) sản phẩm thử nghiệm có liên quan tới việc nghiên cứu (các) sản phẩm trên các đối tượng thử nghiệm là con người. Mục đích của việc này là cung cấp cho những nghiên cứu viên và những người khác tham gia vào thử nghiệm thông tin tạo thuận lợi cho họ hiểu sự hợp lý và tuân thủ theo các điểm mấu chốt của đề cương như liều dùng, tần suất/khoảng đưa liều, cách dùng sản phẩm và các quy trình theo dõi an toàn. IB cũng cung cấp hiểu biết sâu nhằm hỗ trợ cho việc quản lý lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu trong quá trình thử nghiệm lâm sàng. Thông tin cần được thể hiện dưới dạng cô đọng, đơn giản, có chủ đích, cân bằng và không có tính quảng bá, cho phép bác sỹ lâm sàng hoặc nghiên cứu viên hiểu và tự cân nhắc đúng đắn về rủi ro/lợi ích không thiên lệch của thử nghiệm được đề xuất. Vì lý do đó, người có trình độ y tế cần tham gia vào việc biên soạn IB, nhưng các nội dung của IB cần được cho phép tạo lập theo nguyên tắc mô tả dữ liệu.

Hướng dẫn này phác họa thông tin tối thiểu cần được đưa vào IB và cung cấp các gợi mở dần ý. Hy vọng rằng loại và cấp độ thông tin có được sẽ thay đổi theo từng giai đoạn phát triển của sản phẩm thử nghiệm. Nếu sản phẩm thử nghiệm đã được đưa ra thị trường và các vấn đề được lý được các bác sỹ thực hành hiểu biết rộng rãi, một IB đầy đủ có thể sẽ không cần thiết. Trong chừng mực các yêu cầu của pháp luật cho phép, một bản thông tin sản phẩm cơ bản, một cuốn sách nhỏ hoặc nhãn sản phẩm có thể là một phương án phù hợp miễn là nó bao gồm thông tin cập nhật đầy đủ và chi tiết về các khía cạnh của sản phẩm thử nghiệm mà có thể quan trọng đối với nghiên cứu viên. Nếu sản phẩm đã được đưa ra thị trường và được nghiên cứu cho việc sử dụng mới (thí dụ như chỉ định mới) thì một IB chuyên về sử dụng mới này cần được chuẩn bị. IB cần được xem xét lại ít nhất là hàng năm và sửa đổi nếu cần để phù hợp với các quy trình bằng văn bản của nhà tài trợ. Việc sửa đổi mau hơn có thể thích hợp tùy theo giai đoạn phát triển liên quan tới thông tin mới. Tuy nhiên, phù hợp với GCP, thông tin mới liên quan có thể quan trọng đến mức nó cần được chuyển tới các những nghiên cứu viên, có thể là tới các IRB/IEC và/hoặc các cơ quan chức năng trước khi được đưa vào một IB được sửa đổi.

Nói chung, nhà tài trợ chịu trách nhiệm bảo đảm rằng IB được cập nhật sẽ tới tay (những) nghiên cứu viên và họ chịu trách nhiệm cung cấp IB được cập nhật tới các IRB/IEC. Trong trường hợp thử nghiệm được một nghiên cứu viên tài trợ thì nhà tài trợ - nghiên cứu viên đó cần xác định liệu Bản thông tin sản phẩm đó có thể có được từ nhà sản xuất thương mại không. Nếu sản phẩm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà tài trợ - nghiên cứu viên thì họ sẽ cung cấp thông tin cần thiết cho

nhân viên thử nghiệm. Trong trường hợp khi việc chuẩn bị một IB chính thức không thực hiện được thì nhà tài trợ - nghiên cứu viên cần cung cấp, như một giải pháp thay thế, mục thông tin cơ bản đầy đủ trong đề cương thử nghiệm có chứa thông tin hiện thời tối thiểu được mô tả trong hướng dẫn này.

2. Các vấn đề chung

IB cần bao gồm:

. *Trang tên*

Trang này cần cung cấp tên nhà tài trợ, dữ liệu xác định từng sản phẩm thử nghiệm (thí dụ như số nghiên cứu, tên hóa chất và tên chung đã được phê duyệt, và (các) tên thương mại nếu luật pháp cho phép và nhà tài trợ mong muốn) và ngày phát hành. Nên đưa vào số lần xuất bản và danh sách tham chiếu lần và ngày xuất bản được thay thế. Ví dụ có trong Phụ lục 1.

. *Tuyên bố về tính bảo mật*

Có thể nhà tài trợ muốn đưa vào một tuyên bố chỉ dẫn những nghiên cứu viên/người nhận hãy coi IB như là một tài liệu cần bảo mật chỉ nhằm mục đích đưa thông tin và sử dụng trong nhóm của nghiên cứu viên và IRB/IEC.

3. Nội dung của IB

IB cần bao gồm các mục sau, có kèm tài liệu tham khảo nếu cần:

. *Mục lục*

. *Tóm tắt*

Một bản tóm tắt (tốt nhất không quá 2 trang) cần làm rõ thông tin quan trọng về đặc tính vật lý, hóa học, bào chế, dược lý, độc tính, dược động học, chuyển hóa và thông tin lâm sàng có liên quan tới giai đoạn phát triển lâm sàng hiện nay của sản phẩm thử nghiệm.

. *Lời giới thiệu*

Giới thiệu tóm tắt cần bao gồm tên hóa chất (các tên chung và tên thương mại khi được phê duyệt) của (các) sản phẩm thử nghiệm, các thành phần hoạt tính, phân nhóm dược lý của (các) sản phẩm thử nghiệm và vị trí dự kiến của chúng trong nhóm này (ví dụ như các ưu điểm), và (các) chỉ định được dự tính trước về điều trị và chẩn đoán. Cuối cùng lời giới thiệu cần cung cấp cách tiếp cận chung trong việc đánh giá tiếp theo của sản phẩm thử nghiệm.

. *Các đặc tính vật lý, hóa học, bào chế và công thức*

Cần cung cấp mô tả về (các) chất của sản phẩm thử nghiệm (bao gồm công thức hóa học và/hoặc cấu trúc) và tóm lược về các tính chất vật lý, hóa học và bào chế.

Để cho phép có các biện pháp an toàn thích hợp trong quá trình thử nghiệm, cần có mô tả (các) công thức, bao gồm các tá dược và được biện giải nếu có liên quan về lâm sàng. Các chỉ dẫn về bảo quản và vận chuyển (các) các dạng bào chế cũng cần có.

Mọi vấn đề tương tự cấu trúc với các thành phần đã biết cần được nêu ra.

. Các nghiên cứu tiền lâm sàng

Lời giới thiệu

Các kết quả các nghiên cứu liên quan phi lâm sàng về dược lý, độc tính, dược động học và chuyển hóa của sản phẩm thử nghiệm cần được đưa vào dưới dạng tóm lược. Phần tóm lược này cần nêu phương pháp luận đã được sử dụng và có bàn luận các vấn đề liên quan tới các phát hiện tới tác dụng trị liệu được khảo sát và các tác dụng không lợi, không dự kiến đối với con người.

Thông tin được cung cấp có thể gồm những điều đã biết sau đây:

- Các chủng loại đã được thử nghiệm
- Số và giới tính các con vật trong từng nhóm
- Đơn vị liều lượng (thí dụ như mg/kg)
- Khoảng cách giữa các liều
- Đường dùng
- Thời gian mỗi liều
- Thông tin về phân bố trong cơ thể
- Thời hạn theo dõi sau khi phơi nhiễm
- Các kết quả bao gồm các khía cạnh sau đây:
 - Bản chất và tần xuất các tác dụng dược lý hoặc độc tính
 - Sự nghiêm trọng hoặc cường độ các tác dụng dược lý hoặc độc tính
 - Thời gian xuất hiện tác dụng
 - Tính đảo ngược của các tác dụng
 - Thời gian kéo dài tác dụng
 - Liều đáp ứng

Bảng và danh mục cần được sử dụng, nếu có thể, để nhấn mạnh và trình bày rõ ràng.

Các mục tiếp sau cần bàn luận về các phát hiện quan trọng nhất có được từ nghiên cứu bao gồm liều đáp ứng của các tác dụng quan sát được, các liên quan tới con người và các khía cạnh cần được nghiên cứu trong con người. Nếu được áp dụng, cũng nên so sánh các phát hiện liều tác dụng và liều không độc có trong cùng loại động vật đó (thí dụ như chỉ số trị liệu cần được bàn luận). Sự liên quan của thông tin này tới việc định liều lượng cho người cần được giải quyết. Nếu có thể, nên có các so sánh về mức độ trong máu/mô hơn là trên cơ sở mg/kg.

(a) Dược lý tiền lâm sàng

Tóm tắt về các khía cạnh dược lý của sản phẩm thử nghiệm và các chuyển hóa đáng kể của nó (nếu có thể) đã được nghiên cứu ở động vật cần đưa vào. Tóm tắt

như vậy cần bao hàm các nghiên cứu đánh giá tác dụng điều trị có thể có (thí dụ như các mô hình tác dụng, liên kết receptor, tính đặc hiệu) cũng như các nghiên cứu về sự an toàn (thí dụ như các nghiên cứu chuyên biệt đánh giá các tác dụng dược lý khác với các tác dụng trị liệu được dự kiến).

(b) Dược động học và chuyển hóa sản phẩm ở động vật

Tóm tắt về dược động học và chuyển hóa sinh học và phân bố của sản phẩm thử nghiệm trong các loài được nghiên cứu. Bàn luận về các phát hiện về sự hấp thu, sinh khả dụng tại chỗ và hệ thống của sản phẩm thử nghiệm, các chuyển hóa của chúng, mối quan hệ với các phát hiện về dược lý và độc tính trong các loài động vật.

(c) Độc tính

Tóm tắt về các độc tính tìm thấy trong các nghiên cứu liên quan đã được tiến hành ở các loài động vật khác nhau cần được mô tả dưới các tiêu đề sau đây:

- Liều đơn
- Liều lặp lại
- Khả năng gây ung thư
- Các nghiên cứu chuyên biệt (thí dụ như gây mãn, gây ngứa)
- Độc tính sinh sản
- Biến đổi gen

1.1.1. Các tác dụng ở người

Lời giới thiệu:

Bàn luận kỹ về các tác dụng đã được biết của (các) sản phẩm thử nghiệm ở người cần phải có, bao gồm thông tin về dược động học, chuyển hóa, dược lực học, liều đáp ứng, an toàn, tác dụng và các tác dụng dược lý khác. Nếu có thể cần có tóm tắt về từng thử nghiệm lâm sàng đã hoàn tất. Cần cung cấp thông tin về các kết quả sử dụng (các) sản phẩm thử nghiệm khác với các kết quả có được trong các thử nghiệm lâm sàng như kinh nghiệm trong việc tiếp thị.

(a) Dược động học và chuyển hóa sản phẩm ở động vật

- Cần trình bày tóm tắt thông tin về dược động học của (các) sản phẩm thử nghiệm bao gồm các thông tin sau đây, nếu có:
 - Dược động học (bao gồm chuyển hóa và hấp thu, gắn protein huyết tương, phân bố và thải trừ)
 - Sinh khả dụng của sản phẩm thử nghiệm (tuyệt đối, nếu có thể, và/hoặc tương đối) có sử dụng các dạng bào chế đối chiếu
 - Các nhóm quần thể dưới nhóm (thí dụ như giới, tuổi, suy giảm chức năng cơ quan)
 - Tương tác (thí dụ như tương tác sản phẩm - sản phẩm và các ảnh hưởng của thức ăn)

- Các dữ liệu được động học khác (thí dụ như các kết quả nghiên cứu quần thể được thực hiện trong khuôn khổ (các) thử nghiệm lâm sàng).

(b) An toàn và Hiệu lực

Cần cung cấp tóm tắt thông tin về sự an toàn của các sản phẩm thử nghiệm/sản phẩm (bao gồm sự chuyển hóa nếu có), dược lực học, tác dụng, và liều đáp ứng có được trong các thử nghiệm trước ở người (những người tình nguyện khỏe mạnh và/hoặc các bệnh nhân). Các vấn đề phát sinh từ thông tin này cần được bàn luận. Trong trường hợp khi một số thử nghiệm lâm sàng đã được hoàn tất, việc sử dụng các tóm tắt về an toàn và tác dụng trong các thử nghiệm nhiều lần thông qua các chỉ định trong các dưới nhóm có thể làm trình bày rõ ràng các dữ liệu. Tóm tắt bằng bảng biểu về phản ứng có hại của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng (bao gồm các chỉ định đã được nghiên cứu cũng có ích).

Các khác biệt quan trọng trong tỷ lệ phản ứng có hại của thuốc trong các chỉ định hoặc các nhóm cần được bàn luận.

IB cần mô tả về các nguy cơ và các phản ứng có hại của thuốc có thể để dự tính trước trên cơ sở các kinh nghiệm trước với sản phẩm đang được khảo sát và với các sản phẩm liên quan. Cần mô tả về các thận trọng hoặc theo dõi đặc biệt cần thực hiện như một phần trong khảo sát (các) sản phẩm.

(c) Kinh nghiệm tiếp thị

IB cần nêu rõ các nước mà sản phẩm thử nghiệm đã được bán trên thị trường hoặc đã được phê duyệt. Mọi thông tin đáng kể nảy sinh từ việc sử dụng trên thị trường cần được tóm tắt (thí dụ như các công thức, liều lượng, cách thức sử dụng, và các phản ứng có hại của sản phẩm). IB cần nói rõ tất cả các nước mà sản phẩm thử nghiệm không được phê duyệt/đăng ký để đưa ra thị trường hoặc bị rút khỏi thị trường/đăng ký.

. Tóm tắt các dữ liệu và Chỉ dẫn đối với nghiên cứu viên

Mục này cần cung cấp bàn luận tổng thể các dữ liệu phi lâm sàng và lâm sàng và cần tóm tắt thông tin từ các nguồn khác nhau về các khía cạnh khác nhau của (các) sản phẩm thử nghiệm, nếu có thể. Theo cách này, nghiên cứu viên được cung cấp các lý giải mang tính thông tin nhất của các dữ liệu có được và đánh giá các phát sinh từ các thông tin cho các thử nghiệm lâm sàng tương lai.

Nếu phù hợp, các báo cáo đã được phát hành về các sản phẩm liên quan cần được bàn luận. Việc này giúp nghiên cứu viên biết trước về các phản ứng có hại hoặc các vấn đề khác trong các thử nghiệm lâm sàng.

Mục đích tổng thể của mục này là cung cấp cho nghiên cứu viên sự hiểu biết rõ ràng về các rủi ro và các phản ứng có hại có thể, về các thử nghiệm cụ thể, các quan sát và các thận trọng có thể cần đến trong thử nghiệm lâm sàng. Hiểu biết này cần dựa trên cơ sở thông tin có sẵn về vật lý, hóa học, bào chế, dược lý, độc tính và lâm sàng về (các) sản phẩm thử nghiệm. Cũng cần có hướng dẫn cho nghiên cứu viên lâm sàng về cách nhận biết và điều trị quá liều và phản ứng có hại của thuốc có thể xảy ra dựa trên kinh nghiệm trước đây ở người và về dược lý học của sản phẩm thử nghiệm.

Phụ lục 2b
HỒ SƠ SẢN PHẨM DÀNH CHO NGHIÊN CỨU VIÊN
(Đối với vắc xin, sinh phẩm y tế)

1. Giới thiệu

Bản thông tin sản phẩm nghiên cứu (IB) là tài liệu biên soạn các dữ liệu lâm sàng và phi lâm sàng về (các) sản phẩm thử nghiệm có liên quan tới việc nghiên cứu (các) sản phẩm trên các đối tượng thử nghiệm là con người. Mục đích của việc này là cung cấp cho những nghiên cứu viên và những người khác tham gia vào thử nghiệm thông tin tạo thuận lợi cho họ hiểu sự hợp lý và tuân thủ theo các điểm mấu chốt của đề cương như liều dùng, tần suất/khoảng đưa liều, cách dùng sản phẩm và các quy trình theo dõi an toàn. IB cũng cung cấp hiểu biết sâu nhằm hỗ trợ cho việc quản lý lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu trong quá trình thử nghiệm lâm sàng. Thông tin cần được thể hiện dưới dạng cô đọng, đơn giản, có chủ đích, cân bằng và không có tính quảng bá, cho phép bác sỹ lâm sàng hoặc nghiên cứu viên hiểu và tự cân nhắc đúng đắn về rủi ro/lợi ích không thiên lệch của thử nghiệm được đề xuất. Vì lý do đó, người có trình độ y tế cần tham gia vào việc biên soạn IB, nhưng các nội dung của IB cần được cho phép tạo lập theo nguyên tắc mô tả dữ liệu.

Hướng dẫn này phác họa thông tin tối thiểu cần được đưa vào IB và cung cấp các gợi mở dần ý. Hy vọng rằng loại và cấp độ thông tin có được sẽ thay đổi theo từng giai đoạn phát triển của sản phẩm thử nghiệm. Nếu sản phẩm thử nghiệm đã được đưa ra thị trường và các vấn đề được lý được các bác sỹ thực hành hiểu biết rộng rãi, một IB đầy đủ có thể sẽ không cần thiết. Trong chừng mực các yêu cầu của pháp luật cho phép, một bản thông tin sản phẩm cơ bản, một cuốn sách nhỏ hoặc nhãn sản phẩm có thể là một phương án phù hợp miễn là nó bao gồm thông tin cập nhật đầy đủ và chi tiết về các khía cạnh của sản phẩm thử nghiệm mà có thể quan trọng đối với nghiên cứu viên. Nếu sản phẩm đã được đưa ra thị trường và được nghiên cứu cho việc sử dụng mới (thí dụ như chỉ định mới) thì một IB chuyên về sử dụng mới này cần được chuẩn bị. IB cần được xem xét lại ít nhất là hàng năm và sửa đổi nếu cần để phù hợp với các quy trình bằng văn bản của nhà tài trợ. Việc sửa đổi mau hơn có thể thích hợp tùy theo giai đoạn phát triển liên quan tới thông tin mới. Tuy nhiên, phù hợp với GCP, thông tin mới liên quan có thể quan trọng đến mức nó cần được chuyển tới các những nghiên cứu viên, có thể là tới các IRB/IEC và/hoặc các cơ quan chức năng trước khi được đưa vào một IB được sửa đổi.

Nói chung, nhà tài trợ chịu trách nhiệm bảo đảm rằng IB được cập nhật sẽ tới tay (những) nghiên cứu viên và họ chịu trách nhiệm cung cấp IB được cập nhật tới các IRB/IEC. Trong trường hợp thử nghiệm được một nghiên cứu viên tài trợ thì nhà tài trợ - nghiên cứu viên đó cần xác định liệu Bản thông tin sản phẩm đó có thể có được từ nhà sản xuất thương mại không. Nếu sản phẩm thử nghiệm được cung

cấp bởi nhà tài trợ - nghiên cứu viên thì họ sẽ cung cấp thông tin cần thiết cho nhân viên thử nghiệm. Trong trường hợp khi việc chuẩn bị một IB chính thức không thực hiện được thì nhà tài trợ - nghiên cứu viên cần cung cấp, như một giải pháp thay thế, mục thông tin cơ bản đầy đủ trong đề cương thử nghiệm có chứa thông tin hiện thời tối thiểu được mô tả trong hướng dẫn này.

2. Các vấn đề chung

IB cần bao gồm:

- *Trang tên*

Trang này cần cung cấp tên nhà tài trợ, dữ liệu xác định từng sản phẩm nghiên cứu (thí dụ như số nghiên cứu, tên vắc xin nghiên cứu và tên thương mại), và ngày phát hành. Cần đưa vào số xuất bản và số tham chiếu. Mẫu thông tin về sản phẩm được nêu trong mục 4 được xem như một ví dụ.

- *Tuyên bố về tính bảo mật*

Có thể nhà tài trợ muốn đưa vào một tuyên bố chỉ dẫn những nhà nghiên cứu/người nhận hãy coi IB như là một tài liệu cần bảo mật chỉ nhằm mục đích đưa thông tin và sử dụng trong nhóm của người nghiên cứu và của IRB/IEC.

3. Nội dung của IB

IB cần bao gồm các mục sau và kèm tài liệu tham khảo nếu có:

3.1. Tóm tắt

Một bản tóm tắt (tốt nhất không quá 2 trang) cần cung cấp các thông tin quan trọng về vắc xin nghiên cứu như quy trình và công nghệ sản xuất, tính chất vật lý, hóa học và thông tin có liên quan tới giai đoạn triển khai lâm sàng hiện nay.

3.2. Lời giới thiệu

Lời giới thiệu phải bao gồm các thông tin sau:

- Tên vắc xin nghiên cứu (các tên gốc và tên thương mại đã được phê duyệt).
- Tính chất vật lý.
- Thành phần trong một liều đơn sử dụng cho người:
 - + Thành phần hoạt tính và bản chất;
 - + Thành phần tá chất (nếu có);
 - + Chất bảo quản (nếu có);
 - + Chất ổn định (nếu có);
- Các chỉ định.
- Chỉ định cân nhắc (nếu có).
- Chống chỉ định (nếu có).
- Sự tương tác vắc xin (nếu có).
- Cách trình bày.

- Cách bảo quản và vận chuyển.
- Hạn dùng.

Cuối cùng lời giới thiệu cần nêu ra cách tiếp cận chung để đánh giá sản phẩm nghiên cứu trong TTTL.

3.3. Các nghiên cứu tiền lâm sàng

Các kết quả nghiên cứu liên quan về tiền lâm sàng như an toàn đặc hiệu, an toàn chung, công hiệu đáp ứng tính sinh miễn dịch, chất gây sốt... của vắc xin nghiên cứu cần được đưa vào dưới dạng tóm lược. Tuy nhiên, việc áp dụng các thử nghiệm trong giai đoạn tiền lâm sàng phải tùy thuộc vào bản chất của từng vắc xin.

Phần tóm lược này cần nêu phương pháp đã được sử dụng, và kết quả và cần được so sánh với tiêu chuẩn cho phép (nếu có).

có trao đổi các vấn đề liên quan tới các phát hiện về tính năng trị liệu được nghiên cứu và các hiệu quả không lợi, không dự kiến đối với con người.

- Các yêu cầu chung cho tất cả các thử nghiệm tiền lâm sàng:

- + Các chủng loại đã được thử nghiệm
- + Chủng loại động vật thí nghiệm
- + Số lượng, và giới tính các con vật trong từng nhóm và tuần tuổi hoặc trọng lượng
- + Đơn vị liều dùng Liều miễn dịch, đường miễn dịch
- + Tổng liều miễn dịch
- + Khoảng cách giữa các liều (đối với vắc xin có số tổng liều ≥ 2)...
- + Cách thức tiếp nhận.
- + Thời gian mỗi liều.
- + Thông tin về phân bố trong cơ thể.
- + Thời gian theo dõi sau của khi dùng thuốc thử nghiệm
- + Kết quả thử nghiệm được + báo cáo phải bao gồm các khía cạnh sau:

• Cách đánh giá kết quả: tùy thuộc vào từng thử nghiệm mà các tiêu chí đánh giá kết quả khác nhau. Ví dụ: tình trạng sức khỏe, cân nặng, thân nhiệt, các triệu chứng đặc hiệu,....

- Thời gian bắt đầu xuất hiện và thời gian kéo dài của các biểu hiện thay đổi.
- Kết quả cụ thể của sản phẩm nghiên cứu.
 - Các thông tin trên nên trình bày Bản chất và tần xuất các tác dụng được lý hoặc độc tính.
 - Sự nghiêm trọng hoặc cường độ các tác dụng được lý và độc tính.
 - Thời gian cho tới khi phát huy tác dụng.
 - Tính đảo ngược của các tác dụng.
 - Thời gian kéo dài tác dụng.

- Liều đáp ứng.

trong bảng đề nêu bật được nội dung cần báo cáo và dễ dàng trong việc xem xét.

- *Một số thử nghiệm tiền lâm sàng*

Các mục tiêu sau cần trao đổi về các phát hiện quan trọng nhất có được từ nghiên cứu bao gồm phản ứng liều lượng của các hiệu ứng quan sát được, các liên quan tới con người và các khía cạnh cần được nghiên cứu trong con người. Nếu được áp dụng, cũng nên so sánh các phát hiện liều lượng hiệu quả và liều không độc có trong cùng loại động vật đó (thí dụ như chỉ số trị liệu cần được trao đổi). Sự liên quan của thông tin này tới việc định liều lượng cho người cần được giải quyết.

- a) Dược lý tiền lâm sàng

Cần có bản tóm tắt các đặc tính dược lý của sản phẩm thử nghiệm và các chất chuyển hóa của nó (nếu có thể) đã được nghiên cứu trên động vật. Tóm tắt này cần bao gồm các nghiên cứu đánh giá tác dụng điều trị tiềm tàng (ví dụ mô hình tác dụng, liên kết receptor, tính đặc hiệu, cũng như các nghiên cứu về độ an toàn (ví dụ nghiên cứu chuyên biệt đánh giá các tác dụng dược lý bên cạnh các tác dụng điều trị dự kiến).

- b) Dược động học và chuyển hóa sản phẩm ở động vật

Cần cơ bản tóm tắt về dược động học và chuyển hóa sinh học và phân bố của sản phẩm thử nghiệm trong tất cả các động vật nghiên cứu. Cần giải quyết trao đổi về các phát hiện như sự hấp thụ và sinh khả dụng của sản phẩm thử nghiệm và sự chuyển hóa của chúng, mối quan hệ với các phát hiện về dược lý và độc tính trong các loài vật

- ca) Thử nghiệm an toàn đặc hiệu

- Xác định khả năng hồi độc của chủng vắc xin sống giảm độc lực.
- Kiểm tra bất hoạt đối với vắc xin bất hoạt.
- Kiểm tra bất hoạt cũng như khả năng hồi độc của giải độc tố.

Khi vắc xin nghiên cứu được đề nghị các đường sử dụng khác nhau thì các nghiên cứu về tính an toàn và độc tính trên các mô hình động vật thích hợp khác nhau cần được tiến hành. Tính an toàn của từng đường sử dụng nên được đánh giá riêng biệt.

- b) Thử nghiệm an toàn chung

Các thử nghiệm an toàn chung tiến hành theo quy định chung của WHO cho từng loại vắc xin có nguồn gốc từ vi khuẩn và virus.

- c) Thử nghiệm công hiệu và tính sinh miễn dịch

- Thử nghiệm công hiệu Tóm tắt về các hiệu ứng độc học tìm thấy trong các nghiên cứu liên quan đã được tiến hành ở các loài động vật khác nhau cần được mô tả dưới các tiêu đề sau đây:

- Liều đơn

- Liều lặp lại
- Khả năng gây ung thư
- Các nghiên cứu chuyên biệt (thí dụ như gây miễn cảm, gây ngứa)
- Độc tính đối với sinh sản
- Biến đổi gen
- Các tác dụng trên người

Lời giới thiệu về sản phẩm nghiên cứu trong IB:

Trao đổi kỹ về các tác dụng đã biết của (các) sản phẩm nghiên cứu ở người cần phải có, bao gồm thông tin về dược động học, dược lực học, đáp ứng liều lượng, an toàn, hiệu lực và các tác dụng dược lý khác. Nếu có thể cần có tóm tắt về từng thử nghiệm lâm sàng thuốc đã hoàn tất. Cần cung cấp thông tin về các kết quả thử nghiệm lâm sàng thuốc cũng như những kinh nghiệm trong việc tiếp thị.

Nếu có thể thì thử nghiệm công hiệu nên tiến hành ngay từ khi phát triển vắc xin. Thử nghiệm công hiệu có thể được tiến hành bằng nhiều phương pháp khác nhau. Lý tưởng nhất là thử nghiệm công hiệu bằng phương pháp thử thách (ví dụ như đối với vắc xin đại, vắc xin ho gà...). Một phương pháp lựa chọn khác là đánh giá sự chuyển dịch huyết thanh. Tuy nhiên, đối với vắc xin mà bản chất thành phần kháng nguyên là polysaccarit thì các đánh giá đặc tính hóa học là chấp nhận được. Theo xu hướng hiện nay, với sự hiểu biết ngày càng tăng về cơ chế bảo vệ và miễn dịch của vắc xin, thử nghiệm công hiệu trên cơ thể sống dần dần được thay thế bằng các thử nghiệm phòng thí nghiệm được thẩm định dựa trên các hoạt tính sinh học của sản phẩm, các hệ thống thử nghiệm và các phương pháp phòng thí nghiệm mới.

- Tính sinh miễn dịch

Các dữ liệu về tính sinh miễn dịch từ mô hình động vật có thể hỗ trợ cho việc lựa chọn liều miễn dịch, lịch miễn dịch, và đường miễn dịch mà sẽ được đánh giá trên thực địa lâm sàng. Nghiên cứu tiền lâm sàng phải được thiết kế để đánh giá đáp ứng miễn dịch liên quan, ví dụ như tỷ lệ chuyển dịch huyết thanh, hiệu giá kháng thể trung bình nhân, hoặc miễn dịch qua trung gian tế bào trên động vật thử nghiệm. Nếu vắc xin chứa nhiều kháng nguyên, tính sinh miễn dịch với từng kháng nguyên phải được đánh giá riêng. Mặc dù đánh giá tính sinh miễn dịch trên động vật cần thiết trong quá trình phát triển vắc xin, nhưng thử nghiệm này có thể không phải luôn là tiêu chuẩn dùng trong xuất xưởng các vắc xin đã được phê duyệt. (ví dụ vắc xin Hib cộng hợp).

d) Thử nghiệm chất gây sốt

Thử nghiệm chất gây sốt tiến hành theo quy định chung của WHO cho vắc xin.

e) Một số các chú ý đặc biệt

- **Chất hấp phụ:** Chất hấp phụ sử dụng phải phù hợp với yêu cầu dược điển quốc gia và không gây các phản ứng không chấp nhận. Phải chứng minh được tính

tương thích giữa chất hấp phụ và thành phần kháng nguyên (có thể thừa kế các kết quả nghiên cứu trước). Nếu chất hấp phụ mới được sử dụng không có các dữ liệu về độc tính trước đó thì trước hết cần phải nghiên cứu thử nghiệm độc tính cho riêng chất hấp phụ đó. Nghiên cứu tiền lâm sàng phải đánh giá sự phối hợp của chất hấp phụ và kháng nguyên khi pha chế vắc xin sử dụng trên thực địa.

- Tá chất và chất bảo quản: Nếu tá chất hoặc chất bảo quản mới được sử dụng cần phải nghiên cứu thử nghiệm độc tính cho riêng tá chất và chất bảo quản đó.

- Một số loại vắc xin cần phải chú ý đặc biệt:

- Vắc xin phối hợp: Sự phối hợp mới của kháng nguyên hoặc tuýp huyết thanh cần được nghiên cứu tính sinh miễn dịch phù hợp trên mô hình động vật trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng. Tốt hơn cả là nghiên cứu sự phối hợp mới bằng cách so sánh từng kháng nguyên riêng biệt trên động vật để xác định đáp ứng miễn dịch tăng hay giảm.

Sự giao thoa giữa các chủng vắc xin sống cũng cần được nghiên cứu tính sinh miễn dịch trên động vật.

- Vắc xin ADN: Dựa theo hướng dẫn của WHO về đánh giá chất lượng vắc xin ADN để tiến hành đánh giá tiền lâm sàng.

- Vắc xin tái tổ hợp: Dựa theo hướng dẫn của WHO về đánh giá chất lượng vắc xin tái tổ hợp để tiến hành đánh giá tiền lâm sàng.

- Vắc xin tổng hợp peptit: Dựa theo hướng dẫn của WHO về đánh giá chất lượng vắc xin tổng hợp peptit để tiến hành đánh giá tiền lâm sàng.

- Vắc xin sống giảm độc lực: Mỗi quan tâm chủ yếu đối với loại vắc xin này là khả năng hồi độc, khả năng lan truyền và trao đổi thông tin di truyền với chủng hoang dại hoặc các vi sinh vật khác. Các kết quả dùng để nhận biết chủng đã giảm độc lực cần phải được chỉ ra (trình tự gen). Nó tiếp tục được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng để giám sát kết quả nghiên cứu chất bài tiết và trong suốt các giai đoạn của quá trình đánh giá lâm sàng. Vắc xin bại liệt uống (OPV) là một ví dụ điển hình cho vắc xin sống giảm độc lực.

a) Dược động học và chuyển hóa sản phẩm ở động vật

Cần trình bày tóm tắt thông tin về dược động học của (các) sản phẩm nghiên cứu bao gồm các thông tin sau đây, nếu có:

Dược động học (bao gồm chuyển hóa và hấp thu liên kết protein huyết tương, phân bố và thải trừ).

Sinh khả dụng của sản phẩm nghiên cứu (tuyệt đối, tương đối) có sử dụng các dạng bào chế đối chiếu.

Các nhóm quần thể con (thí dụ như giới, tuổi, chức năng cơ quan bị suy giảm).

Tương tác (thí dụ như tương tác giữa các sản phẩm và các ảnh hưởng từ thức ăn).

Các dữ liệu dược động học khác (thí dụ như các kết quả nghiên cứu quần thể được thực hiện trong khuôn khổ (các) thử nghiệm lâm sàng).

b) An toàn và hiệu lực

Cần cung cấp tóm tắt thông tin về sự an toàn của các sản phẩm nghiên cứu (bao gồm sản phẩm chuyển hóa nếu có), được động học, hiệu lực, và đáp ứng liều lượng có được trong các thử nghiệm trước ở người (những người tình nguyện khỏe mạnh và/hoặc các bệnh nhân). Các vấn đề phát sinh từ thông tin này cần được trao đổi. Trong trường hợp khi một số thử nghiệm lâm sàng thuốc đã được hoàn tất, việc sử dụng các tóm tắt về an toàn và hiệu lực trong các thử nghiệm nhiều lần thông qua các chỉ định trong các nhóm con có thể mang lại trình bày rõ ràng các dữ liệu. Tóm tắt bằng bảng biểu về phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng thuốc (bao gồm các chỉ định đã được nghiên cứu).

Các khác biệt quan trọng các mẫu/tai nạn phản vệ thuốc trong các chỉ định hoặc các nhóm con cần trao đổi.

IB cần cung cấp mô tả về các rủi ro và các phản vệ có thể xảy ra để lường trước dựa trên cơ sở các kinh nghiệm trước với sản phẩm đang được nghiên cứu và với các sản phẩm liên quan. Cũng cần cung cấp các mô tả về các thận trọng hoặc theo dõi đặc biệt cần thực hiện như một phần trong vắc xin nghiên cứu.

c) Tiếp thị sản phẩm

IB cần nêu rõ các nước mà vắc xin nghiên cứu đã được tiếp thị trên thị trường hoặc đã được phê duyệt. Mọi thông tin đáng kể nảy sinh từ việc sử dụng trên thị trường cần được tóm tắt (thí dụ như cách pha chế, liều dùng, đường dùng và các phản ứng bất lợi đối với sản phẩm). IB cần chỉ rõ tất cả các nước mà vắc xin nghiên cứu không được phê duyệt/đăng ký để đưa ra thị trường hoặc bị rút khỏi thị trường/đăng ký.

- Tóm tắt các dữ liệu và chỉ dẫn đối với nhà nghiên cứu

Mục này cần cung cấp trao đổi tổng thể các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng và cần tóm tắt thông tin từ các nguồn khác nhau về các khía cạnh khác nhau của (các) sản phẩm nghiên cứu. Theo cách này, nhà nghiên cứu cần được cung cấp các lý giải mang tính thông tin nhất của các dữ kiện có được và với việc xử lý các phát sinh từ các thông tin cho các thử nghiệm lâm sàng thuốc tương lai.

Nếu có thể, các tài liệu đã công bố về sản phẩm liên quan cần được trao đổi. Việc này giúp nhà nghiên cứu biết trước về phản ứng phản vệ thuốc hoặc các vấn đề khác trong các thử nghiệm lâm sàng thuốc.

Mục đích tổng thể của mục này là cung cấp cho nhà nghiên cứu sự hiểu biết rõ ràng về các rủi ro và phản vệ có thể, và về các thử nghiệm cụ thể, các quan sát và các thận trọng có thể cần đến trong thử nghiệm lâm sàng thuốc. Cũng cần có hướng dẫn cho nhà nghiên cứu lâm sàng về cách nhận biết và xử lý khi quá liều lượng và các phản ứng bất lợi có thể xảy ra ở người dựa trên kinh nghiệm và về đặc tính của sản phẩm nghiên cứu.

Phụ lục 3**Mẫu Đơn đề nghị thẩm định, xét duyệt đề cương thử thuốc trên lâm sàng****CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

....., ngày... tháng... năm...

ĐƠN ĐỀ NGHỊ THẨM ĐỊNH, XÉT DUYỆT
ĐỀ CƯƠNG THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG***Kính gửi: Bộ Y tế*****(Vụ Khoa học và Đào tạo)**

Họ và tên chủ nhiệm đề tài:

Số chứng minh thư hoặc hộ chiếu:

Đơn vị chủ trì đề tài:

Địa chỉ cơ quan:

Điện thoại:

Fax:

Email:

Tài khoản:

Làm đơn đề nghị Bộ Y tế xem xét cho phép thử nghiệm trên lâm sàng:

◇ Tên thuốc:

◇ Lô số:

◇ Nồng độ:

◇ Hàm lượng:

◇ Dạng bào chế:

◇ Đường dùng:

◇ Hạn dùng:

Phân loại:

◇ Thuốc tân dược:

◇ Thuốc đông dược:

◇ Vắc xin:

◇ Sinh phẩm y tế:

Đề nghị thử nghiệm trên lâm sàng giai đoạn:

hoặc đề nghị thử nghiệm lâm sàng từ giai đoạn: đến giai đoạn:

Thuốc đã hoàn thành nghiên cứu ở giai đoạn:

Hồ sơ kèm theo gồm:

Đề nghị Bộ Y tế xem xét và phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sản phẩm nêu trên.

Nghiên cứu viên chính và Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng cam kết thử nghiệm lâm sàng này hoàn toàn không có bất kỳ xung đột lợi ích nào giữa các bên tham gia và thực hiện đúng các nguyên tắc về đạo đức đã được ghi trong đề cương nghiên cứu được Bộ Y tế phê duyệt.

Chủ nhiệm đề tài

Ký tên

Thủ trưởng Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng

Ký tên, đóng dấu

Phụ lục 4**Mẫu Hợp đồng nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng****CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

....., ngày... tháng... năm...

HỢP ĐỒNG NGHIÊN CỨU THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG*Căn cứ pháp lý:.....**Căn cứ nhu cầu, khả năng của các bên:....***Đại diện bên A (Cơ quan, tổ chức, cá nhân) có thuốc thử trên lâm sàng:***Họ và tên (cá nhân hoặc đại diện cơ quan đăng ký thử thuốc trên lâm sàng):**Chức vụ:**Địa chỉ (cơ quan hoặc nhà riêng đối với cá nhân):**Số điện thoại:**Số Fax:**Email:**Số chứng minh thư nhân dân hoặc hộ chiếu:***Đại diện bên B (Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng):***Họ và tên (cá nhân hoặc đại diện cơ quan nhận thử thuốc):**Chức vụ:**Địa chỉ (cơ quan, tổ chức):**Số điện thoại:**Số Fax:**Email:*

Cùng nhau thỏa thuận ký hợp đồng nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng sản phẩm: *(Tên, nồng độ, hàm lượng, dạng bào chế, đường dùng, phân loại, chỉ định điều trị, sử dụng).*

*Đề nghị thử nghiệm trên lâm sàng giai đoạn:**hoặc đề nghị thử nghiệm lâm sàng từ giai đoạn: đến giai đoạn:**hoặc đánh giá tính dung nạp trên người Việt Nam**với các nội dung sau đây:*

1. Nội dung hợp đồng:

2. Thời gian và tiến độ:

3. Kinh phí:

4. Trách nhiệm của các bên:

5. Quyền lợi của các bên:

6. Các điều khoản chung:

Đại diện bên A

*(Ký tên, đóng dấu hoặc xác nhận của UBND
phường, xã nơi cư trú đối với cá nhân)*

Đại diện bên B

(Ký tên và đóng dấu)

Phụ lục 5**BỘ Y TẾ****THUYẾT MINH ĐỀ CƯƠNG
NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG****I. Thông tin chung về nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS)**

1. Tên nghiên cứu	2. Mã số
3. Thời gian thực hiện: (Từ tháng..../20.... đến tháng..../20....)	4. Cấp quản lý NN <input type="checkbox"/> Bộ/ <input type="checkbox"/> CS. <input type="checkbox"/> Tỉnh
5. Kinh phí Tổng số: Trong đó, từ Ngân sách SNKH: Từ nguồn khác (ghi rõ nguồn):	
6. Đề nghị được NC TNLS giai đoạn (ghi rõ): <input type="checkbox"/> Hoặc đề nghị được NC TNLS các giai đoạn (ghi rõ): <input type="checkbox"/>	
7. Nghiên cứu viên chính Họ và tên: Học hàm/học vị: Chức danh khoa học: Điện thoại: (CQ)/ (NR) Fax: Mobile: E-mail: Địa chỉ cơ quan: Địa chỉ nhà riêng:	
8. Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng Tên cơ quan, tổ chức: Điện thoại: Fax: E-mail: Địa chỉ:	

- 9** Cơ quan hoặc cá nhân đặt hàng thử thuốc trên lâm sàng (là cơ quan được sử dụng bản quyền về sản phẩm đưa ra TNLS và sử dụng kết quả TNLS để có thể đưa sản phẩm vào sản xuất hoặc đưa ra sử dụng trong thực tế, hoặc đưa vào nghiên cứu ở giai đoạn tiếp theo)

Tên tổ chức:

Điện thoại:

Fax:

E-mail:

Địa chỉ cơ quan:

Họ và tên (nếu là cá nhân đặt hàng):

Học hàm/học vị:

Chức danh khoa học:

Điện thoại:

(CQ)/

(NR)

Fax:

Mobile:

E-mail:

Địa chỉ cơ quan:

Địa chỉ nhà riêng:

*** Ghi chú:**

Trong trường hợp tổ chức và cá nhân thấy cần trình bày, bổ sung cho rõ hơn một số mục nào đó của bản Thuyết minh này, có thể trình bày dài hơn, với số trang của Thuyết minh không hạn chế.

II. Nội dung KH&CN của nghiên cứu

(Diễn giải các mục theo yêu cầu của Quy định Thử thuốc trên lâm sàng với các nội dung theo các giai đoạn thử nghiệm)

10 Mục tiêu của nghiên cứu

11 Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

- Tổng quan về sản phẩm nghiên cứu

- Tổng quan về nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng:

Ngoài nước:

Trong nước:

- 12** *Cách tiếp cận, phương pháp và nội dung nghiên cứu, kỹ thuật sẽ sử dụng: Đề nghị trình bày luận cứ rõ cách tiếp cận, thiết kế nghiên cứu, cách chọn mẫu, cỡ mẫu, tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, kỹ thuật sẽ sử dụng, các quy trình kỹ thuật thao tác chuẩn (SOPs) đối với từng kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu - so sánh với các phương thức giải quyết tương tự khác, các chỉ tiêu nghiên cứu, phương tiện kỹ thuật, trang thiết bị để xác định các chỉ tiêu đánh giá nghiên cứu)*

12.1. Địa điểm nghiên cứu:

12.2. Thời gian nghiên cứu:

12.3. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loại của thử nghiệm (ngẫu nhiên, mù, mở), thiết kế của thử nghiệm (các nhóm song song, kỹ thuật ghép cặp), kỹ thuật làm mù (mù đôi, mù đơn), và phương pháp và quy trình lựa chọn ngẫu nhiên.

12.4. Đối tượng nghiên cứu: Mô tả đối tượng nghiên cứu (tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của đối tượng tiềm tàng), quy trình thao tác chuẩn (SOPs) đối với việc tuyển chọn đối tượng tham gia nghiên cứu: phương pháp, tiêu chuẩn và thời điểm chỉ định đối tượng vào các nhóm nghiên cứu.

12.5. Cỡ mẫu: Số lượng đối tượng cần để đạt được mục tiêu thử nghiệm, dựa vào các tính toán thống kê.

12.6. Phác đồ dùng thuốc nghiên cứu: Xây dựng quy trình chuẩn: (SOPs): Mô tả và trình bày rõ đường dùng, liều dùng, khoảng cách dùng và khoảng thời gian điều trị đối với sản phẩm nghiên cứu và sản phẩm so sánh. Người chịu trách nhiệm, kỹ thuật, thao tác cho uống thuốc. Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá. Mỗi liên quan liều đáp ứng cần được quan tâm.

12.7. Điều trị đồng thời: Bất kỳ điều trị nào khác có thể đã được xác định hoặc cho phép dùng đồng thời.

12.8. Các xét nghiệm được sử dụng: Xây dựng quy trình kỹ thuật chuẩn (SOPs): Các xét nghiệm lâm sàng và labo, phân tích dược lý, vv..., những test được thực hiện. Người chịu trách nhiệm, quy trình lấy mẫu, bảo quản, kỹ thuật. Các chỉ tiêu đánh giá, so sánh kết quả.

12.9. Đánh giá mức độ phản ứng phụ: Mô tả đáp ứng như thế nào thì được ghi chép (mô tả và đánh giá phương pháp và tần suất của sự đo lường), quy trình theo dõi và đo lường để xác định mức độ tuân thủ điều trị trong số các đối tượng nghiên cứu.

12.10. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng trong quá trình nghiên cứu: Tiêu chuẩn loại trừ cho đối tượng nghiên cứu và chỉ dẫn về kết thúc toàn bộ nghiên cứu hoặc một phần của nghiên cứu.

12.11. Ghi chép và báo cáo phản ứng phụ: Phương pháp ghi chép và báo cáo các trường hợp phản ứng hoặc sự cố, và các điều khoản liên quan đến việc tuân thủ.

12.12. Kỹ thuật làm mù và bảo vệ danh tính của đối tượng nghiên cứu: Các thủ tục để duy trì các danh sách xác định đối tượng, hồ sơ điều trị, danh sách lựa chọn ngẫu nhiên đối tượng và/hoặc mẫu báo cáo trường hợp (CRFs). Các hồ sơ phải cho phép xác định riêng rẽ các bệnh nhân hoặc người tham gia cũng như kiểm tra và dựng lại dữ liệu.

12.13. Quy định về việc mở mã: Thông tin về việc thiết lập mã số thử nghiệm, nơi bảo quản danh sách và ai, khi nào, như thế nào được mở mã trong trường hợp khẩn cấp.

12.14. Bảo quản sản phẩm nghiên cứu: Biện pháp được thực hiện để đảm bảo đóng gói và bảo quản an toàn sản phẩm nghiên cứu và sản phẩm so sánh nếu sử dụng, và để đầy mạnh và xác định mức độ tuân thủ với quy định điều trị và các hướng dẫn khác.

12.15. Phương pháp đánh giá kết quả: Mô tả phương pháp được sử dụng để đánh giá kết quả, (bao gồm các phương pháp thống kê) và báo cáo về bệnh nhân hoặc đối tượng tham gia bỏ cuộc khỏi thử nghiệm.

12.16. Phương pháp xử lý các sự cố bất lợi

12.17. Cách thức cung cấp thông tin cho đối tượng: Thông tin được trình bày cho các đối tượng thử nghiệm, bao gồm họ sẽ được thông tin như thế nào về thử nghiệm, và bản đồng ý của họ được thu thập khi nào và như thế nào.

12.18. Tập huấn cho Nhóm nghiên cứu: Tập huấn cho đội ngũ nghiên cứu viên tham gia vào nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (bao gồm: Chủ nhiệm đề tài, Chủ nhiệm đề tài nhánh, điều phối viên, các nghiên cứu viên, Dược sỹ, Điều dưỡng, Kỹ thuật viên) bao gồm: Nội dung cơ bản về nghiên cứu, thông tin về cách tiến hành thử nghiệm, các quy trình thao tác chuẩn (SOPs) và về thủ tục quản lý và sử dụng thuốc.

12.19. Các vấn đề về đạo đức: Các cân nhắc và các biện pháp về đạo đức liên quan đến thử nghiệm.

12.20. Chăm sóc y tế sau thử nghiệm: Chăm sóc y tế được cung cấp sau thử nghiệm, phương thức điều trị sau thử nghiệm.

12.21. Kế hoạch thực hiện

12.22. Kế hoạch theo dõi, giám sát, thanh tra, kiểm tra:

- Giám sát của Nghiên cứu viên chính và nhóm nghiên cứu
- Giám sát của nhà tài trợ
- Giám sát, kiểm tra, thanh tra của cơ quan quản lý, Hội đồng Đạo đức.

Các nội dung về đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học:

(Bao gồm: Thông tin về nghiên cứu, Phiếu chấp thuận tình nguyện tham gia vào nghiên cứu, Bản cam kết thực hiện các hướng dẫn về đạo đức trong nghiên cứu)

13	Hợp tác quốc tế			
Nội dung hợp tác			Tên đối tác	
14	Tiến độ thực hiện			
TT	Các nội dung, công việc thực hiện chủ yếu (Các mốc đánh giá chủ yếu)	Sản phẩm phải đạt	Thời gian (BD-KT)	Người, cơ quan thực hiện
1	2	3	4	5

III. Kết quả của nghiên cứu

15	Dạng kết quả dự kiến của nghiên cứu		
	I	II	III
♦		♦	♦ Sơ đồ
♦		♦	♦ Bảng số liệu
♦		♦	♦ Báo cáo phân tích
♦		♦	♦ Tài liệu dự báo
♦			♦ Quy trình điều trị
♦			♦
♦			♦

IV. Các tổ chức/cá nhân tham gia thực hiện nghiên cứu

16	Hoạt động của các tổ chức phối hợp tham gia thực hiện nghiên cứu (Ghi tất cả các tổ chức phối hợp thực hiện nghiên cứu và phần nội dung công việc tham gia trong nghiên cứu)		
TT	Tên tổ chức	Địa chỉ	Hoạt động/đóng góp cho nghiên cứu
1			
2			
3			

17	Đội ngũ Nghiên cứu viên - Cộng tác viên - Điều phối nghiên cứu		
TT	Họ và tên	Chức danh khoa học - Cơ quan công tác	Chứng nhận đã được đào tạo về GCP
A	Nghiên cứu viên chính		
B	Cán bộ tham gia nghiên cứu		
1			
2			
3...			

V. Kinh phí thực hiện nghiên cứu và nguồn kinh phí (giải trình chi tiết xin xem phụ lục kèm theo)

Đơn vị tính: Triệu đồng

18	Kinh phí thực hiện nghiên cứu phân theo các khoản chi						
TT	Nguồn kinh phí	Tổng số	Trong đó				
			Thuê khoán chuyên môn	Nguyên, vật liệu, năng lượng	Thiết bị, máy móc	Xây dựng, sửa chữa nhỏ	Chi khác
1	2	3	4	5	6	7	8
	Tổng kinh phí Trong đó:						
1	Ngân sách SNKH						
2	Các nguồn vốn khác (ghi rõ) - Tài trợ, đặt hàng của tổ chức, cá nhân - Khác (vốn huy động, tự có...)						

....., ngày... tháng... năm 20....

Thủ trưởng
Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng
(Họ, tên, chữ ký và đóng dấu)

Nghiên cứu viên chính
(Họ, tên và chữ ký)

....., ngày... tháng... năm 20....

TL. Bộ trưởng
Vụ trưởng vụ khoa học và đào tạo

Khoản 3. Thiết bị, máy móc chuyên dùng

TT	Nội dung	Đơn vị đo	Số lượng	Đơn giá	Thành tiền	Nguồn vốn		
						NSSNKH	Tài trợ	Khác
3.1	Mua thiết bị công nghệ							
3.2	Mua thiết bị thử nghiệm, đo lường							
3.3	Khấu hao thiết bị							
3.4	Thuê thiết bị							
3.5	Vận chuyển lắp đặt							
Cộng								

Khoản 4. Xây dựng, sửa chữa nhỏ

TT	Nội dung	Kinh phí	Nguồn vốn		
			NSSNKH	Tài trợ	Khác
4.1	Chi phí xây dựng..... m ² nhà xưởng, PTN				
4.2	Chi phí sửa chữa..... m ² nhà xưởng, PTN				
4.3	Chi phí lắp đặt hệ thống điện, hệ thống nước				
4.4	Chi phí khác				
	Cộng				

Khoản 5. Chi khác

TT	Nội dung	Kinh phí	Nguồn vốn		
			NSSNKH	Tài trợ	Khác
5.1	Công tác phí				
5.2	Quản lý cơ sở				
5.3	Chi phí đánh giá, kiểm tra, nghiệm thu				
	- Chi phí thẩm định				
	- Chi phí xét duyệt hồ sơ				
	- Chi phí giám sát				
	- Chi phí kiểm tra, nghiệm thu trung gian				
	- Chi phí nghiệm thu nội bộ				
	- Chi phí nghiệm thu chính thức				
5.4	Chi khác				
	- Đào tạo				
	- Hội nghị				
	- Ấn loát tài liệu, văn phòng phẩm				
	- Dịch tài liệu				
				
5.5	Phụ cấp nghiên cứu viên				
	Cộng				

Phụ lục 6
BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU
VÀ PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU
(Dành cho người tham gia thử thuốc trên lâm sàng)

Tên nghiên cứu:

Phiên bản: ICF

Ngày...../...../.....

Tên nhà tài trợ:

Mã đối tượng:.....

Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này cần phải được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.

1. Trình bày các vấn đề liên quan đến nghiên cứu
 - Mục đích của nghiên cứu
 - Khoảng thời gian dự kiến
 - Phương pháp tiến hành (nêu cụ thể những gì được thử nghiệm)
 2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu:
 3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu
 4. Ai sẽ là người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc bạn tham gia vào nghiên cứu này ?
 5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu
 6. Miêu tả những rủi ro hoặc bất lợi
 7. Miêu tả lợi ích của đối tượng hoặc những người khác
 8. Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu
 9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế
 10. Trình bày lưu giữ mật các hồ sơ nhưng có thể nhận dạng được chủ thể
 11. Chỉ rõ rằng cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng
 12. Vấn đề bồi thường/hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra (Ở đâu có thể có các thông tin khác)
 13. Người để liên hệ khi có câu hỏi
 - Về nghiên cứu
 - Về quyền của đối tượng nghiên cứu
 - Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu
- Nêu rõ rằng sự tham gia là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và chủ thể có thể thôi không tham gia nữa vào bất kỳ thời điểm nào mà không bị mất quyền lợi
- Chữ ký của đối tượng tình nguyện
- Ngày ký phiếu tình nguyện

Đơn tình nguyện

Tôi,

Xác nhận rằng

• Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu thực địa lâm sàng..... tại....., phiên bản ICF....., ngày...../...../....., (trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

• Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.

• Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.

• Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.

• Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia	Ngày/tháng/năm
Nếu cần,	
*Ký tên của người làm chứng	Ngày/tháng/năm
*Viết tên của người làm chứng	
Ký tên của người hướng dẫn	Ngày/tháng/năm
Viết tên của người hướng dẫn	

Phụ lục 7
Mẫu Báo cáo kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Trang bìa 1

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Tên đề tài:

Nghiên cứu viên chính

Tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng

Cấp quản lý: Bộ Y tế

Thời gian thực hiện: từ tháng... năm... đến tháng... năm...

Tổng kinh phí thực hiện nghiên cứu..... triệu đồng

Trong đó: kinh phí SNKH..... triệu đồng

Nguồn khác (nếu có)..... triệu đồng

Năm 20...

Trang tiêu đề

**BÁO CÁO
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG**

1. Tên nghiên cứu
2. Tên sản phẩm dùng trong nghiên cứu
3. Nội dung nghiên cứu (nếu tên nghiên cứu chưa thể hiện, mô tả ngắn gọn (1 - 2 câu) về thiết kế, cách so sánh, thời gian dùng thuốc, liều và quần thể bệnh nhân..
4. Tên nhà tài trợ.
5. Mã số nghiên cứu
6. Pha lâm sàng của nghiên cứu.
7. Ngày bắt đầu nghiên cứu
8. Ngày kết thúc nghiên cứu
9. Tên và chức danh của nghiên cứu viên chính
10. Tên người giám sát của nhà tài trợ.
11. Cam kết nghiên cứu tuân thủ theo thực hành lâm sàng tốt (GCP).
12. Ngày báo cáo

Trang 3

BẢNG TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Trang 4

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

Trang 5

MỤC LỤC

CÁC NỘI DUNG CẦN CÓ TRONG BÁO CÁO TỔNG KẾT

1. Đặt vấn đề (Giới thiệu nghiên cứu)

2. Mục tiêu nghiên cứu

3. Kế hoạch nghiên cứu

3.1. Kế hoạch và thiết kế nghiên cứu

3.2. Bàn luận về thiết kế nghiên cứu, việc chọn đối chứng

3.3. Lựa chọn đối tượng (quần thể) nghiên cứu (tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ, loại bỏ bệnh nhân ra khỏi điều trị hoặc đánh giá)

3.4. Thuộc nghiên cứu

3.5. Đảm bảo chất lượng dữ liệu

3.6. Phương pháp thống kê đã nêu trong đề cương và xác định cỡ mẫu

3.7. Những thay đổi khi thực hiện nghiên cứu và phân tích theo kế hoạch.

4. Đối tượng tham gia nghiên cứu (bệnh nhân/người tình nguyện)

a) Tình hình bệnh nhân tham gia nghiên cứu

b) Những sai số khác so với đề cương

5. Đánh giá hiệu quả

5.1. Dữ liệu phân tích

Phải xác định chính xác những bệnh nhân được dùng trong phân tích hiệu quả, và những trường hợp loại trừ, lý do.

5.2. Đặc điểm về nhân chủng học và các đặc điểm cơ bản khác

Lập bảng tóm tắt các đặc điểm nhân chủng học của từng bệnh nhân

5.3. Xác định sự phù hợp của thuốc

Tóm tắt và phân tích bất kỳ một kết quả nào đánh giá sự phù hợp của từng bệnh nhân với chế độ liều dùng trong nghiên cứu như nồng độ thuốc trong dịch sinh học theo thời gian.

5.4. Hiệu quả điều trị và bảng số liệu từng bệnh nhân

i) Phân tích hiệu quả

ii) Phân tích/thống kê

iii) Lập bảng số liệu đáp ứng của từng bệnh nhân

iv) Liều thuốc, nồng độ thuốc và mối quan hệ với đáp ứng.

v) Tương tác thuốc - thuốc, thuốc - bệnh

vi) Trình bày số liệu của từng bệnh nhân

vii) Kết luận về hiệu quả

6. Đánh giá an toàn

Phân tích số liệu liên quan đến độ an toàn được xem xét ở 3 mức:

- Mức độ phơi nhiễm (liều, thời gian dùng thuốc, số lượng bệnh nhân) cần kiểm tra để xác định mức an toàn của nghiên cứu.

- Những tác dụng không mong muốn thường gặp hơn và những xét nghiệm hay thay đổi cần được xác định, cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến tần xuất của ADR và sự cố không mong muốn.

- Những sự cố không mong muốn nghiêm trọng, và những sự cố không mong muốn đáng kể, thường xảy ra ở những người phải rút khỏi nghiên cứu trước thời hạn, hoặc những người chết, dù tác dụng nghiêm trọng đó có liên quan đến thuốc hay không.

7. Mức độ phơi nhiễm

Mức độ phơi nhiễm với thuốc nghiên cứu (và thuốc đối chứng hay placebo) cần được đánh giá theo số lượng bệnh nhân đã dùng thuốc, khoảng thời gian dùng thuốc và mức liều sử dụng.

8. Sự cố không mong muốn (AE)

Tóm tắt về AE

Trình bày các AE

Phân tích các AE

Liệt kê AE theo bệnh nhân

9. Trường hợp tử vong và các AE nghiêm trọng khác

Danh sách tử vong và các AE nghiêm trọng

Tường trình trường hợp tử vong, AE nghiêm trọng và những biểu hiện AE khác

Phân tích và thảo luận về tử vong, các AE nghiêm trọng khác

10. Đánh giá xét nghiệm

Liệt kê giá trị xét nghiệm của từng bệnh nhân (phụ lục) và các giá trị bất thường.

Đánh giá từng thông số xét nghiệm

11. Những dấu hiệu sống, những biểu hiện sinh lý và những quan sát khác liên quan đến độ an toàn

Phân tích những dấu hiệu sống, biểu hiện về sinh lý và những thay đổi quan sát được.

12. Kết luận độ an toàn

Tổng kết lại về độ an toàn của thuốc, đặc biệt chú ý đến sự thay đổi do liều dùng, những AE dẫn đến ngừng dùng thuốc, phải có can thiệp y tế hay tử vong...

13. Thảo luận và Kết luận chung

Đánh giá chung về hiệu quả và an toàn của thuốc, mối tương quan giữa lợi ích và nguy cơ.

14. Bảng, biểu đồ, đồ thị có liên quan**15. Danh mục tài liệu tham khảo****16. Phụ lục**

Liệt kê danh mục phụ lục có trong báo cáo.