Phụ lục XII

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC THEO KHUYẾN CÁO CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (WHO-GMP) ĐỐI VỚI SẢN XUẤT THUỐC NGHIÊN CỨU, THUỐC SỬ DỤNG CHO THỬ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

(Kèm theo Thông tư số 45/2026/TT-BYT ngày 01 tháng 11 năm 2026 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Nội dung

1. Giới thiệu 2
2. Phạm vi 3
3. Bảng thuật ngữ 4
4. Quản lý chất lượng 7
5. Quản lý rủi ro chất lượng 8
6. Nhân sự 8
7. Tài liệu 9
8. Cơ sở 15
9. Thiết bị và tiện ích 15
10. Vật liệu 16
11. Sản xuất 17
12. Đơn vị Chất lượng (bao gồm cả kiểm tra chất lượng) 18
13. Đánh giá và thẩm định 20
14. Khiếu nại 20
15. Thu hồi 21
16. Hoàn trả 21
17. Vận chuyển 21
18. Tiêu hủy 22

1. Giới thiệu

1.1. Các sản phẩm đang trong giai đoạn nghiên cứu được sử dụng cho mục đích thử nghiệm; làm đối chứng trong các thử nghiệm lâm sàng và thử nghiệm thực địa; làm giả dược; cho các chỉ định chưa được phép; hoặc để thu thập thêm thông tin về dạng sản phẩm đã được cấp phép.

1.2. Trong một số trường hợp, các sản phẩm đã được lưu hành trên thị trường nhưng đã được đóng gói lại hoặc sửa đổi theo một cách nào đó được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

1.3. Tình trạng pháp lý của các sản phẩm nghiên cứu khác nhau tùy theo từng quốc gia.

1.4. Các sản phẩm này đôi khi không được điều chỉnh bởi các quy định pháp lý và quy định về thực hành tốt và thanh tra. Trong những trường hợp như vậy, rủi ro liên quan đến các sản phẩm nghiên cứu tăng lên do việc không tuân thủ các thực hành sản xuất tốt (GMP), rủi ro do tạp nhiễm và nhiễm chéo, cũng như những thiếu sót trong thiết kế thử nghiệm lâm sàng, làm mù (blinding) và ngẫu nhiên hóa. Ngoài ra, có những trường hợp kiến thức về hiệu lực và tính an toàn của sản phẩm nghiên cứu còn chưa đầy đủ.

1.5. Còn có những rủi ro khác liên quan đến sản xuất, xác nhận, thử nghiệm, kiểm soát, vận chuyển, bảo quản và sử dụng các sản phẩm đang được nghiên cứu.

1.6. Để giảm thiểu rủi ro, đảm bảo an toàn cho đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng và đảm bảo rằng kết quả của các thử nghiệm lâm sàng không bị ảnh hưởng bởi các vấn đề về an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả do quá trình sản xuất không đạt yêu cầu, các sản phẩm thử nghiệm nên được sản xuất, đóng gói, kiểm tra, xử lý, bảo quản và phân phối theo một hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả, các hướng dẫn thực hành tốt áp dụng và các khuyến nghị được nêu trong hướng dẫn này.

1.7. Các hướng dẫn và quy định thực hành tốt khác cần được xem xét, khi phù hợp, và tùy theo các giai đoạn phát triển, sản xuất và kiểm soát sản phẩm.

1.8. Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm các quy định về việc thực hiện các thay đổi bất cứ khi nào cần thiết khi kiến thức về quy trình tăng lên theo thời gian, và phù hợp với giai đoạn phát triển của sản phẩm.

1.9. Các sản phẩm đang trong giai đoạn nghiên cứu phải được sản xuất theo cách:

- Tuân thủ các tiêu chuẩn GMP, phù hợp với giai đoạn phát triển;

- Đảm bảo rằng các đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng sẽ được bảo vệ khỏi các sản phẩm chất lượng kém do quy trình sản xuất không đạt yêu cầu;

- Đảm bảo tính nhất quán giữa các lô và trong từng lô của sản phẩm đang được nghiên cứu;

- Cho phép đánh giá dữ liệu thu được từ các sản phẩm thử nghiệm được sử dụng so với sản phẩm thương mại trong tương lai.

1.10. Việc lựa chọn dạng bào chế phù hợp cho các thử nghiệm lâm sàng rất quan trọng. Mặc dù người ta chấp nhận rằng dạng bào chế được sử dụng trong các thử nghiệm ban đầu có thể rất khác so với công thức cuối cùng dự kiến (ví dụ: viên nang thay vì viên nén), nhưng trong các nghiên cứu giai đoạn III then chốt (pivotal phase III studies), dạng bào chế này phải tương tự như dạng bào chế thương mại dự kiến; nếu không, các thử nghiệm này sẽ không nhất thiết chứng minh được rằng sản phẩm được đưa ra thị trường vừa có hiệu quả vừa an toàn. Nếu có sự khác biệt giữa dạng bào chế trong thử nghiệm lâm sàng và dạng bào chế thương mại, cần nộp các bằng chứng khoa học và dữ liệu cho cơ quan đăng ký để chứng minh rằng dạng bào chế cuối cùng tương đương, về khả năng sinh khả dụng và độ ổn định, với dạng được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng.

1.11. Việc kiểm soát chất lượng của các sản phẩm nghiên cứu phải phù hợp với giai đoạn phát triển. Ví dụ, các dạng bào chế trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III phải được đặc trưng và đảm bảo ở mức độ tương tự như đối với các sản phẩm được sản xuất thương mại.

1.12. Trong trường hợp chuyển giao hoạt động sản xuất hoặc kiểm soát chất lượng từ cơ sở này sang cơ sở khác, cần xem xét các khuyến nghị trong hướng dẫn về chuyển giao công nghệ (2).

1.13. Tài liệu này cần được đọc cùng với các hướng dẫn thực hành tốt khác của WHO (3–11).

2. Phạm vi

2.1. Các khuyến nghị trong hướng dẫn này áp dụng cho các sản phẩm đang được nghiên cứu dùng cho người.

3. Bảng thuật ngữ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ được sử dụng trong hướng dẫn này. Chúng đã được điều chỉnh để phù hợp nhất có thể với thuật

ngữ trong các hướng dẫn và thực hành tốt liên quan của WHO và được đưa vào Cơ sở dữ liệu thuật ngữ Đảm bảo chất lượng thuốc của WHO: danh sách các thuật ngữ và hướng dẫn liên quan [1] nhưng có thể có ý nghĩa khác trong các bối cảnh khác.

Thử nghiệm lâm sàng. Bất kỳ nghiên cứu có hệ thống nào về các sản phẩm dược phẩm trên đối tượng người, dù là bệnh nhân hay tình nguyện viên khác, nhằm phát hiện hoặc xác minh tác dụng của, hoặc xác định bất kỳ phản ứng bất lợi nào đối với, các sản phẩm đang được nghiên cứu; và để nghiên cứu sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài tiết của các sản phẩm với mục đích xác định hiệu quả và tính an toàn của chúng.

Các thử nghiệm lâm sàng thường được chia thành các giai đoạn I–IV. Không thể phân biệt rõ ràng giữa các giai đoạn này, và có nhiều ý kiến khác nhau về các chi tiết và phương pháp luận. Tuy nhiên, các giai đoạn riêng lẻ, dựa trên mục đích của chúng liên quan đến sự phát triển lâm sàng của các sản phẩm dược phẩm, có thể được định nghĩa ngắn gọn như sau:

- **Giai đoạn I.** Đây là những thử nghiệm đầu tiên về một hoạt chất mới hoặc một công thức mới trên người, thường được thực hiện trên các tình nguyện viên khỏe mạnh. Mục đích của các thử nghiệm này là đánh giá sơ bộ về tính an toàn, cũng như xác định hồ sơ dược động học và dược lực học ban đầu (initial pharmacokinetic and pharmacodynamic profile) của hoạt chất.

- **Giai đoạn II.** Mục đích của các nghiên cứu thử nghiệm điều trị này là xác định hoạt tính và đánh giá tính an toàn ngắn hạn của hoạt chất trên bệnh nhân mắc bệnh hoặc tình trạng mà hoạt chất đó được chỉ định điều trị. Các thử nghiệm được thực hiện trên một số lượng đối tượng hạn chế và thường, ở giai đoạn sau, có thiết kế so sánh (ví dụ: đối chứng giả dược). Giai đoạn này cũng liên quan đến việc xác định phạm vi liều lượng và phác đồ điều trị thích hợp và (nếu có thể) làm rõ mối quan hệ giữa liều lượng và phản ứng để cung cấp nền tảng tối ưu cho việc thiết kế các thử nghiệm điều trị quy mô lớn.

- **Giai đoạn III.** Giai đoạn này bao gồm các thử nghiệm trên các nhóm bệnh nhân lớn (và có thể đa dạng) nhằm xác định sự cân bằng giữa tính an toàn và hiệu quả ngắn hạn và dài hạn của các dạng bào chế hoạt chất, đồng thời đánh giá giá trị điều trị tổng thể và tương đối của nó. Mô hình và đặc điểm của các phản ứng bất lợi thường gặp phải được điều tra, và các đặc điểm đặc biệt của sản phẩm phải được khám phá (ví dụ: tương tác thuốc có

[1] https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/mqa- terminology-sept-2020.pdf?sfvrsn=48461cfc_5.

ý nghĩa lâm sàng và các yếu tố dẫn đến sự khác biệt về hiệu quả, như tuổi tác). Các thử nghiệm nên ưu tiên là các thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, nhưng các thiết kế khác có thể được chấp nhận, như các nghiên cứu an toàn dài hạn. Nói chung, các điều kiện tiến hành thử nghiệm phải càng gần với điều kiện sử dụng bình thường càng tốt.

- **Giai đoạn IV.** Trong giai đoạn này, các nghiên cứu được thực hiện sau khi sản phẩm dược phẩm đã được đưa ra thị trường. Các nghiên cứu này dựa trên các đặc tính của sản phẩm làm cơ sở để cấp phép lưu hành và thường có hình thức giám sát sau khi đưa ra thị trường và đánh giá giá trị điều trị hoặc các chiến lược điều trị. Mặc dù các phương pháp có thể khác nhau, nhưng các tiêu chuẩn khoa học và đạo đức cần được áp dụng cho các nghiên cứu giai đoạn IV giống như trong các nghiên cứu trước khi đưa ra thị trường. Sau khi sản phẩm đã được đưa ra thị trường, các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế nhằm khám phá các chỉ định mới, phương pháp dùng thuốc mới hoặc các phác đồ kết hợp mới thường được coi là thử nghiệm đối với các sản phẩm dược phẩm mới.

Ngày hết hạn. Ngày được ghi trên bao bì hoặc nhãn của sản phẩm nghiên cứu, chỉ định khoảng thời gian mà sản phẩm nghiên cứu dự kiến sẽ duy trì trong các thông số về thời hạn sử dụng đã được thiết lập nếu được bảo quản trong các điều kiện xác định, và sau đó sản phẩm không nên được sử dụng nữa.

Sản phẩm đang được nghiên cứu. Bất kỳ sản phẩm dược phẩm nào, bao gồm sản phẩm mới, sản phẩm hiện có được chỉ định cho một chỉ định mới, sản phẩm đối chứng hoặc giả dược, đang được thử nghiệm hoặc sử dụng làm đối chứng trong một thử nghiệm lâm sàng.

Nhà nghiên cứu. Người chịu trách nhiệm về thử nghiệm và bảo vệ quyền, sức khỏe và phúc lợi của các đối tượng tham gia thử nghiệm. Nhà nghiên cứu phải là người có trình độ chuyên môn phù hợp, được pháp luật cho phép hành nghề y hoặc nha khoa.

Người giám sát. Người được nhà tài trợ chỉ định, chịu trách nhiệm giám sát và báo cáo tiến trình thử nghiệm cũng như xác minh dữ liệu.

Đơn đặt hàng. Một chỉ thị để xử lý, đóng gói và vận chuyển một số lượng nhất định của một sản phẩm nghiên cứu.

Sản phẩm dược phẩm. Đối với mục đích của tài liệu này, thuật ngữ này được định nghĩa giống như trong cẩm nang của WHO về thực hành nghiên cứu lâm sàng tốt (4), tức là bất kỳ chất hoặc hỗn hợp chất nào có mục đích điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán, hoặc nhằm thay đổi các chức năng

sinh lý, và được trình bày dưới dạng liều lượng thích hợp để sử dụng cho người.

Tài liệu mô tả (đặc tả) sản phẩm. Tài liệu mô tả sản phẩm tập hợp, bao gồm hoặc tham chiếu đến tất cả các tài liệu tham khảo cần thiết nhằm đảm bảo rằng các sản phẩm thử nghiệm được sản xuất theo các nguyên tắc thực hành sản xuất tốt dành cho sản phẩm thử nghiệm và giấy phép thử nghiệm lâm sàng. Tài liệu này cần được cập nhật liên tục theo tiến trình phát triển sản phẩm, đồng thời đảm bảo khả năng truy xuất nguồn gốc thích hợp đối với các phiên bản trước đó.

Đề cương nghiên cứu (protocol). Một tài liệu trình bày bối cảnh, cơ sở lý luận và mục tiêu của thử nghiệm, đồng thời mô tả thiết kế, phương pháp và tổ chức của thử nghiệm, bao gồm các cân nhắc về thống kê và các điều kiện để thực hiện và quản lý. Giao thức phải được ghi ngày tháng và ký bởi nhà nghiên cứu hoặc tổ chức liên quan và nhà tài trợ, và ngoài ra, có thể đóng vai trò như một hợp đồng.

Mẫu tham chiếu. Một mẫu của một lô nguyên liệu ban đầu, vật liệu đóng gói, sản phẩm chứa trong bao bì cấp 1 hoặc sản phẩm hoàn chỉnh được lưu trữ để phân tích khi cần thiết. Điều này có thể bao gồm việc lưu trữ trong một thùng chứa số lượng lớn phù hợp.

Mẫu lưu trữ. Một mẫu của đơn vị đóng gói được lấy từ một lô sản phẩm hoàn thiện cho mỗi đợt đóng gói hoặc giai đoạn thử nghiệm. Mẫu này được lưu trữ để phục vụ mục đích xác định – ví dụ: hình thức trình bày, bao bì, nhãn mác, tờ hướng dẫn sử dụng, số lô và hạn sử dụng – trong trường hợp cần thiết.

Vận chuyển/gửi hàng. Việc đóng gói để vận chuyển và gửi các sản phẩm đã đặt hàng cho các thử nghiệm lâm sàng.

Nhà tài trợ. Một cá nhân, công ty, tổ chức hoặc cơ quan chịu trách nhiệm khởi xướng, quản lý và tài trợ cho một thử nghiệm lâm sàng. Khi một nhà nghiên cứu độc lập khởi xướng và chịu trách nhiệm hoàn toàn cho một thử nghiệm, nhà nghiên cứu đó cũng đảm nhận vai trò của nhà tài trợ.

4. Quản lý chất lượng

4.1. Cần có một hệ thống quản lý chất lượng được thiết kế toàn diện, xác định rõ ràng, được lập thành văn bản và thực hiện chính xác. Ban lãnh đạo cấp cao phải chịu trách nhiệm về vấn đề này, cũng như về chất lượng của sản phẩm nghiên cứu.

4.2. Tất cả các bộ phận của hệ thống chất lượng phải được cung cấp đủ nguồn lực và duy trì.

4.3. Hệ thống chất lượng phải kết hợp các nguyên tắc GMP, được áp dụng phù hợp cho từng giai đoạn phát triển, bao gồm chuyển giao công nghệ và sự liên kết giữa nhà sản xuất và các cơ sở thử nghiệm (ví dụ: liên quan đến vận chuyển, bảo quản và dán nhãn).

4.4. Hệ thống quản lý chất lượng phải đảm bảo rằng:

- Các sản phẩm được thiết kế và phát triển theo các yêu cầu của tài liệu này và các hướng dẫn liên quan khác, chẳng hạn như các Nguyên tắc thực hành phòng thí nghiệm tốt (3), các Nguyên tắc thực hành lâm sàng tốt (4), GMP (5, 6) và các Nguyên tắc thực hành bảo quản và phân phối tốt (7), khi phù hợp;

- Các trách nhiệm được xác định rõ ràng trong mô tả công việc;

- Các hoạt động được mô tả rõ ràng bằng văn bản;

- Các biện pháp được thực hiện để sản xuất, cung cấp và sử dụng các nguyên liệu ban đầu và vật liệu đóng gói phù hợp;

- Cần phải có đầy đủ các biện pháp kiểm soát cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, sản phẩm thành phẩm và các biện pháp kiểm soát khác trong quá trình sản xuất;

- Các hoạt động bảo trì, hiệu chuẩn, xác nhận và xác thực được thực hiện khi cần thiết;

- Sản phẩm thành phẩm được xử lý và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định;

- Các thay đổi được quản lý và ghi chép một cách thích hợp, và hồ sơ được lưu giữ;

- Các sai lệch được điều tra và ghi chép kèm theo phân tích nguyên nhân gốc rễ ở mức độ phù hợp, đồng thời các biện pháp khắc phục và phòng ngừa thích hợp được xác định và thực hiện;

- Sản phẩm nghiên cứu được lưu trữ, phân phối và xử lý sau đó theo các hướng dẫn thực hành tốt có liên quan.

5. Quản lý rủi ro chất lượng

5.1. Cần có một hệ thống quản lý rủi ro chất lượng (8).

5.2. Hệ thống quản lý rủi ro chất lượng cần bao gồm một quy trình có hệ thống nhằm đánh giá, kiểm soát, thông báo và rà soát các rủi ro đối với

chất lượng sản phẩm, và quan trọng nhất, là nhằm bảo vệ đối tượng tham gia thử nghiệm và bệnh nhân.

5.3. Hệ thống quản lý rủi ro chất lượng phải đảm bảo rằng:

- Việc đánh giá rủi ro dựa trên kiến thức khoa học và kinh nghiệm về quy trình và sản phẩm;

- Các thủ tục và hồ sơ về quản lý rủi ro chất lượng được lưu giữ;

- Mức độ nỗ lực, tính chính thức và tài liệu hóa của quy trình quản lý rủi ro chất lượng phải tương xứng với mức độ rủi ro.

5.4. Quản lý rủi ro chất lượng phải được áp dụng cả theo hướng dự báo và hồi cứu, tùy theo từng trường hợp cụ thể.

6. Nhân sự

6.1. Phải có đủ số lượng nhân sự có trình độ phù hợp để thực hiện tất cả các nhiệm vụ mà nhà sản xuất sản phẩm nghiên cứu chịu trách nhiệm.

6.2. Trách nhiệm cá nhân phải được xác định rõ ràng, ghi lại dưới dạng các mô tả bằng văn bản và được những người có liên quan hiểu rõ.

6.3. Một người được chỉ định, có kiến thức rộng về quá trình phát triển sản phẩm và thử nghiệm lâm sàng, phải đảm bảo rằng có các hệ thống đáp ứng các yêu cầu của hướng dẫn này và các hướng dẫn thực hành tốt có liên quan khác.

6.4. Nhân viên tham gia vào quá trình phát triển, sản xuất và kiểm soát các sản phẩm đang trong giai đoạn thử nghiệm phải có trình độ chuyên môn phù hợp. Họ phải được đào tạo về các thực hành tốt liên quan và các yêu cầu cụ thể đối với các sản phẩm đang trong giai đoạn thử nghiệm. Tất cả nhân viên, trước và trong thời gian làm việc (tùy theo từng trường hợp), phải trải qua các cuộc kiểm tra sức khỏe. Bất kỳ người nào được phát hiện có bệnh rõ ràng hoặc vết thương hở có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm tại bất kỳ thời điểm nào đều không được phép xử lý nguyên liệu ban đầu, vật liệu đóng gói, nguyên liệu trong quá trình sản xuất hoặc sản phẩm cho đến khi tình trạng đó không còn được đánh giá là rủi ro. Phải lưu giữ hồ sơ. Không được đeo trang sức hoặc trang điểm.

6.5. Những người chịu trách nhiệm về sản xuất và chất lượng phải được xác định rõ ràng và độc lập với nhau, nếu có thể.

6.6. Cần chỉ định một người chịu trách nhiệm về việc xuất xưởng các lô sản phẩm.

6.7. Cần mặc trang phục bảo hộ phù hợp, tùy theo hoạt động và mức độ rủi ro.

6.8. Không được phép hút thuốc, ăn, uống, nhai kẹo cao su và để cây trồng, thực phẩm, đồ uống, vật dụng hút thuốc và thuốc cá nhân tại bất kỳ khu vực nào có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm.

6.9. Thông thường, khách tham quan và những người chưa được đào tạo không được phép vào khu vực sản xuất và kiểm soát chất lượng. Khi cần phải vào, họ phải tuân theo hướng dẫn và được giám sát chặt chẽ.

7. Tài liệu

7.1. Hồ sơ tốt là một phần thiết yếu của hệ thống quản lý chất lượng. Các tài liệu phải được thiết kế, chuẩn bị, xem xét và phân phối một cách thích hợp. Chúng cũng phải phù hợp với mục đích sử dụng (12).

7.2. Các tài liệu phải được phê duyệt, ký tên và ghi ngày tháng bởi những người có trách nhiệm thích hợp. Không được thay đổi bất kỳ tài liệu nào đã được phê duyệt mà không có sự cho phép và phê duyệt trước.

7.1. Thông số kỹ thuật

7.3. Các thông số kỹ thuật với giới hạn về tạp chất và sản phẩm phân hủy, nếu có, phải được cung cấp (ví dụ: đối với nguyên liệu thô, nguyên liệu ban đầu, giả dược, sản phẩm trung gian, sản phẩm số lượng lớn và thành phẩm). Phải có thông số kỹ thuật cho vật liệu đóng gói.

7.4. Khi xây dựng các tiêu chuẩn kỹ thuật, cần chú ý đến các đặc tính ảnh hưởng đến hiệu quả và an toàn của sản phẩm, chẳng hạn như:

- Độ vô trùng, hiệu lực, hàm lượng và các thuộc tính chất lượng khác của sản phẩm (độ đồng đều về hàm lượng có thể được sử dụng để định lượng hàm lượng dược phẩm hoặc liều đơn, nếu thích hợp);
- Sự giải phóng các hoạt chất từ dạng bào chế (ví dụ: biểu đồ hòa tan) (dissolution profile);
- Sự phù hợp của kích thước bao bì với các yêu cầu của thử nghiệm, nếu có;
- Độ ổn định của sản phẩm, bao gồm độ ổn định dự kiến khi có dữ liệu thu được từ các điều kiện gia tốc, nếu cần;
- Điều kiện bảo quản ban đầu;
- Thời hạn sử dụng của sản phẩm.

7.5. Do kinh nghiệm mới trong quá trình phát triển sản phẩm thử nghiệm, các thông số kỹ thuật có thể được thay đổi theo một quy trình được ghi chép đầy đủ. Các thay đổi phải được người chịu trách nhiệm phê duyệt. Mỗi phiên bản mới phải tính đến dữ liệu và thông tin mới nhất, công nghệ hiện tại, cũng như các yêu cầu về quy định và dược điển. Cần có khả năng truy xuất nguồn gốc của phiên bản hoặc các phiên bản trước đó. Lý do thay đổi phải được ghi lại. Tác động của thay đổi đối với bất kỳ thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra, chất lượng sản phẩm, độ ổn định, khả dụng sinh học và tương đương sinh học (nếu có) phải được xem xét, dựa trên rủi ro.

7.2. Đơn đặt hàng

7.6. Phải có đơn đặt hàng để yêu cầu một số lượng đơn vị nhất định để xử lý, đóng gói, lưu trữ và vận chuyển.

7.7. Yêu cầu này phải được nhà tài trợ hoặc người đại diện cho nhà tài trợ gửi đến nhà sản xuất sản phẩm đang được nghiên cứu.

7.8. Đơn đặt hàng phải được lập thành văn bản (ví dụ: bằng giấy hoặc phương tiện điện tử, hoặc kết hợp cả hai), được ủy quyền và chứa đủ chi tiết, bao gồm tham chiếu đến hồ sơ đặc tính kỹ thuật sản phẩm đã được phê duyệt (xem bên dưới) và phác đồ thử nghiệm lâm sàng có liên quan, tùy theo trường hợp.

7.9. Trong trường hợp các sản phẩm có bán trên thị trường được mua để sử dụng làm sản phẩm tham chiếu (ví dụ: để sử dụng trong các nghiên cứu tương đương sinh học), các tài liệu liên quan, ví dụ đơn đặt hàng, hóa đơn, hồ sơ lưu trữ và vận chuyển, phải được lưu giữ và sẵn sàng để kiểm tra.

7.3. Hồ sơ tài liệu kỹ thuật sản phẩm

7.10. Hồ sơ thông số kỹ thuật sản phẩm (hoặc các hồ sơ) phải chứa hoặc tham chiếu đến các hồ sơ chứa tất cả thông tin cần thiết để chuẩn bị các hướng dẫn chi tiết bằng văn bản về xử lý, đóng gói, kiểm tra kiểm soát chất lượng, xuất xưởng lô, điều kiện bảo quản và vận chuyển.

7.11. Thông tin này phải là cơ sở để người chịu trách nhiệm được chỉ định đánh giá tính phù hợp để chứng nhận và phát hành một lô hàng cụ thể. Thông tin này phải bao gồm hoặc tham chiếu đến các tài liệu sau (13):

- Các tiêu chuẩn kỹ thuật và phương pháp phân tích đối với nguyên liệu ban đầu, vật liệu đóng gói, sản phẩm trung gian, sản phẩm thô và sản phẩm thành phẩm;

- Phương pháp sản xuất;

- Kiểm tra và các phương pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất;

- Nội dung nhãn đã được phê duyệt;

- Các giấy phép thử nghiệm lâm sàng liên quan và các sửa đổi của chúng, quy trình thử nghiệm lâm sàng và mã ngẫu nhiên hóa, nếu có;

- Các thỏa thuận kỹ thuật liên quan với bên giao và bên nhận hợp đồng, nếu có;

- Kế hoạch và báo cáo về độ ổn định;

- Điều kiện bảo quản và phân phối;

- Chi tiết về chuỗi cung ứng, bao gồm các cơ sở sản xuất, đóng gói, dán nhãn và thử nghiệm cho các sản phẩm đang được nghiên cứu, tốt nhất là dưới dạng sơ đồ tổng thể.

Lưu ý: Nội dung sẽ thay đổi tùy thuộc vào sản phẩm và giai đoạn phát triển. Trong trường hợp các bước sản xuất khác nhau được thực hiện tại các địa điểm khác nhau, có thể duy trì các tệp riêng biệt chỉ bao gồm thông tin liên quan đến các hoạt động tại các địa điểm tương ứng.

7.4. Công thức sản xuất và hướng dẫn xử lý

7.12. Mỗi quy trình sản xuất hoặc hoạt động cung ứng phải có hướng dẫn bằng văn bản rõ ràng dành cho nhân viên, dựa trên hồ sơ thông số kỹ thuật sản phẩm và chi tiết thử nghiệm liên quan, cùng với các hồ sơ ghi chép bằng văn bản để có thể tái hiện chi tiết các hoạt động.

7.13. Do kinh nghiệm mới trong quá trình phát triển sản phẩm thử nghiệm, công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến có thể được thay đổi bằng cách tuân theo một quy trình được lập thành văn bản. Mỗi phiên bản mới phải tính đến dữ liệu và thông tin mới nhất, công nghệ hiện tại, cũng như các yêu cầu quy định và các yêu cầu khác. Phải có khả năng truy xuất nguồn gốc đến các phiên bản trước đó. Lý do thay đổi phải được ghi lại. Tác động của thay đổi đối với bất kỳ thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra nào, chất lượng sản phẩm, độ ổn định, khả dụng sinh học và tương đương sinh học (nếu có) phải được xem xét, dựa trên rủi ro. Các thay đổi phải được người chịu trách nhiệm phê duyệt.

7.14. Các hồ sơ về quá trình xử lý và đóng gói theo lô, cũng như các tệp thông số kỹ thuật của sản phẩm, phải được lưu giữ trong một khoảng thời gian nhất định.

7.15. Trong trường hợp dữ liệu được sử dụng để nộp đơn đăng ký sản phẩm (giấy phép lưu hành), các hồ sơ phải được lưu giữ trong vòng 30 năm

kể từ ngày cấp phép hoặc cho đến khi kết thúc vòng đời của sản phẩm, tùy theo thời gian nào ngắn hơn.

7.5. Hướng dẫn đóng gói

7.16. Số lượng đơn vị lý thuyết cần đóng gói phải được xác định trước khi bắt đầu hoạt động đóng gói. Con số này phải bao gồm số lượng đơn vị cần thiết để thực hiện kiểm soát chất lượng và số lượng mẫu từ mỗi lô được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng để lưu giữ làm mẫu dự trữ. Việc đối chiếu số lượng đơn vị đã đóng gói và nhãn chính phải được thực hiện theo các khoảng thời gian xác định, khi cần thiết, và vào cuối quá trình đóng gói và dán nhãn.

7.17. Các sản phẩm nghiên cứu thường phải được đóng gói riêng cho từng đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng.

7.6. Hướng dẫn dán nhãn

7.18. Việc dán nhãn phải được thực hiện bởi một cơ sở được nhà tài trợ ủy quyền, dưới sự giám sát của một cá nhân có trình độ phù hợp (ví dụ: chuyên gia y tế hoặc giám sát viên thử nghiệm lâm sàng) và được kiểm tra bởi một người thứ hai, theo các nguyên tắc GMP và quy trình vận hành tiêu chuẩn. Việc dán nhãn bổ sung này phải được ghi lại trong cả tài liệu thử nghiệm và hồ sơ lô.

7.19. Các sản phẩm nghiên cứu phải được dán nhãn theo luật pháp có liên quan hoặc các thực hành tốt nhất. Ví dụ về thông tin mà nhãn phải bao gồm như sau:

- Tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà tài trợ, tổ chức nghiên cứu hợp đồng hoặc nhà nghiên cứu;
- Câu "Chỉ dùng cho nghiên cứu lâm sàng" hoặc nội dung tương tự;
- Một số tham chiếu chỉ định thử nghiệm, địa điểm, nhà nghiên cứu và nhà tài trợ, nếu không được nêu ở nơi khác;
- Số lô hoặc mã số;
- Đối tượng thử nghiệm, số nhận dạng bệnh nhân và mã điều trị;
- Tham chiếu đến hướng dẫn hoặc chỉ dẫn sử dụng;
- Thông tin về điều kiện bảo quản;
- Ngày hết hạn, ngày sử dụng hoặc ngày kiểm tra lại (tháng và năm) hoặc tương tự, nếu thích hợp;
- Dạng bào chế và đường dùng;

- Dùng một lần hay nhiều lần (nếu có);

- Số lượng đơn vị liều và, trong trường hợp thử nghiệm mở (open trials), tên hoặc mã định danh cùng với hàm lượng hoặc hoạt lực.

7.20. Thông tin bổ sung có thể được hiển thị theo thứ tự (chẳng hạn như thời gian điều trị, các cảnh báo tiêu chuẩn).

7.21. Khi cần thiết cho mục đích làm mù, số lô có thể được cung cấp riêng (xem thêm mục 11.3 dưới đây).

7.22. Một bản sao hoặc bản ghi điện tử của từng loại nhãn phải được lưu giữ trong hồ sơ đóng gói lô.

7.23. Địa chỉ và số điện thoại của người liên hệ chính để cung cấp thông tin về sản phẩm hoặc thử nghiệm lâm sàng, và để mở mù khẩn cấp (emergency unblinding), không cần phải xuất hiện trên nhãn nếu đối tượng đã được cung cấp tờ rơi hoặc thẻ cung cấp các chi tiết đó và đã được hướng dẫn giữ thông tin đó bên mình mọi lúc.

7.24. Các chi tiết phải được trình bày bằng ngôn ngữ chính thức của quốc gia nơi sản phẩm nghiên cứu sẽ được sử dụng. Thông tin này có thể được cung cấp dưới dạng điện tử.

7.25. Trong trường hợp không thể hiển thị đầy đủ các thông tin bắt buộc trên bao bì chính, cần cung cấp bao bì phụ có dán nhãn ghi rõ các chi tiết đó. Tuy nhiên, bao bì chính vẫn phải chứa các thông tin như tên của nhà tài trợ, tổ chức nghiên cứu hợp đồng hoặc nhà nghiên cứu; đường dùng; số lô hoặc mã số; mã tham chiếu thử nghiệm; và số nhận dạng đối tượng thử nghiệm hoặc mã điều trị. Trong trường hợp cần thiết, ví dụ như trong các thử nghiệm mở nhãn (open label trials), tên sản phẩm và hàm lượng của sản phẩm phải được hiển thị.

7.26. Các ký hiệu hoặc hình tượng trưng cũng có thể được sử dụng hoặc bao gồm để làm rõ một số thông tin nhất định. Các cảnh báo và hướng dẫn xử lý có thể được hiển thị.

7.27. Nếu cần thiết phải thay đổi ngày hết hạn sử dụng, cần dán thêm nhãn lên sản phẩm thử nghiệm. Nhãn bổ sung này phải ghi rõ ngày hết hạn sử dụng mới và lặp lại số lô. Số lô ban đầu phải vẫn còn nhìn thấy được. Hoạt động dán nhãn này phải được thực hiện theo các nguyên tắc GMP và quy trình vận hành tiêu chuẩn, đồng thời phải được kiểm tra bởi một người thứ hai. Việc dán nhãn bổ sung này phải được ghi chép cả trong tài liệu thử nghiệm và trong hồ sơ lô.

7.7. Hồ sơ sản xuất, đóng gói và thử nghiệm theo lô

7.28. Các hồ sơ về quá trình chế biến, đóng gói và kiểm tra cần được lưu giữ với mức độ chi tiết đủ để có thể theo dõi chính xác trình tự các thao tác.

7.8. Hệ thống mã hóa (hoặc ngẫu nhiên hóa)

7.29. Cần thiết lập các quy trình để tạo, bảo mật, phân phối, xử lý và lưu giữ bất kỳ mã ngẫu nhiên nào được sử dụng trong việc đóng gói các sản phẩm nghiên cứu và các cơ chế giải mã. Cần lưu giữ các hồ sơ thích hợp.

7.30. Hệ thống mã hóa phải cho phép xác định danh tính của sản phẩm điều trị thực tế mà từng đối tượng nhận được, mà không bị chậm trễ, trong tình huống khẩn cấp.

8. Cơ sở

8.1. Cơ sở sản xuất sản phẩm thử nghiệm phải được đặt tại vị trí, thiết kế, xây dựng và bảo trì phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện.

8.2. Bố trí và thiết kế cơ sở phải nhằm mục đích giảm thiểu rủi ro sai sót và nhầm lẫn, đồng thời cho phép vệ sinh và bảo trì hiệu quả để tránh nhiễm bẩn, nhiễm chéo và nói chung là bất kỳ tác động bất lợi nào đối với chất lượng sản phẩm. Nếu có thể, cần thiết lập và duy trì luồng di chuyển một chiều cho nhân viên, nguyên liệu, sản phẩm và chất thải.

8.3. Cần chú ý đến khoảng trống giữa các dây chuyền để tránh nhầm lẫn.

8.4. Cần tuân thủ các quy trình làm sạch và khử trùng đã được xác nhận hoặc thẩm định, tùy theo từng trường hợp, nhằm ngăn ngừa ô nhiễm chéo. Do đặc tính và độc tính của một số vật liệu nghiên cứu có thể chưa được biết rõ hoàn toàn, việc làm sạch có ý nghĩa đặc biệt quan trọng để tránh ô nhiễm chéo. Việc kiểm tra bằng mắt thường sau khi làm sạch, lấy mẫu và các quy trình thử nghiệm phải phù hợp, đồng thời các giới hạn chấp nhận được áp dụng phải có cơ sở khoa học. Các chất tẩy rửa và khử trùng không được trở thành nguồn gây ô nhiễm.

8.5. Nếu được xác định thông qua đánh giá rủi ro, nên xem xét sản xuất theo đợt. Trong các trường hợp khác dựa trên rủi ro, nên xem xét các cơ sở chuyên dụng và khép kín.

8.6. Cần tránh sự xâm nhập của các chất gây ô nhiễm và thực hiện các biện pháp kiểm soát để ngăn ngừa ô nhiễm môi trường, theo yêu cầu.

9. Thiết bị và tiện ích

9.1. Thiết bị và tiện ích phải được lựa chọn, bố trí, xây dựng, kiểm định (nếu thích hợp) và bảo trì để phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện.

9.2. Bố trí, thiết kế, lắp đặt và sử dụng thiết bị và tiện ích phải nhằm mục đích giảm thiểu rủi ro sai sót và cho phép vệ sinh và bảo trì hiệu quả để tránh ô nhiễm chéo, tích tụ bụi bẩn và, nói chung, bất kỳ tác động bất lợi nào đến chất lượng sản phẩm, đồng thời phải hỗ trợ khả năng tái tạo và độ bền vững của quy trình.

9.3. Các hệ thống máy tính được sử dụng để thu thập, xử lý và lưu trữ dữ liệu GMP phải được xác nhận. Mức độ xác nhận phải dựa trên đánh giá rủi ro (8).

10. Vật liệu

10.1. Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu đóng gói

10.1. Tính nhất quán trong sản xuất các sản phẩm đang được nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng bởi chất lượng của nguyên liệu ban đầu. Do đó, các tính chất vật lý, hóa học và, khi thích hợp, tính chất vi sinh của chúng phải được xác định, ghi chép trong các thông số kỹ thuật và được kiểm soát.

10.2. Nên sử dụng các tiêu chuẩn dược điển hiện có, nếu có.

10.3. Các thông số kỹ thuật cho cả hoạt chất và tá dược phải càng toàn diện càng tốt, dựa trên trình độ hiểu biết hiện tại.

10.4. Thông số kỹ thuật cho cả hoạt chất và tá dược nên được đánh giá lại và cập nhật khi cần thiết.

10.5. Ngoài các thông số kỹ thuật, cần có thông tin chi tiết về các thành phần hoạt chất, tá dược và vật liệu đóng gói. Điều này bao gồm cả các vật liệu có nguồn gốc động vật.

10.2. Tiêu chuẩn tham chiếu hóa học và sinh học cho mục đích phân tích

10.6. Nên sử dụng các tiêu chuẩn tham chiếu (tiêu chuẩn của WHO hoặc quốc gia), nếu có. Nếu không, các chất tham chiếu cho các thành phần hoạt chất phải được chuẩn bị, thử nghiệm và cho phép sử dụng làm vật liệu tham chiếu bởi nhà sản xuất sản phẩm đang được nghiên cứu, hoặc bởi nhà sản xuất các thành phần hoạt chất được sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm đó (10).

10.3. Các nguyên tắc áp dụng cho các sản phẩm tham chiếu trong các thử nghiệm lâm sàng

10.7. Trong một nghiên cứu so sánh sản phẩm đang được nghiên cứu với một sản phẩm đã được bán trên thị trường, tính toàn vẹn và chất lượng của sản phẩm tham chiếu (chẳng hạn như dạng bào chế cuối cùng, vật liệu đóng gói hoặc điều kiện bảo quản) phải được đảm bảo.

10.8. Nếu có những thay đổi đáng kể đối với sản phẩm, cần có dữ liệu (ví dụ: về độ ổn định và độ hòa tan so sánh) chứng minh rằng những thay đổi đó không ảnh hưởng đến các đặc tính chất lượng ban đầu của sản phẩm.

11. Sản xuất

11.1. Các sản phẩm dành cho sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng phải được sản xuất theo các yêu cầu của hướng dẫn này và, nếu luật pháp quốc gia có quy định, phải được sản xuất tại các cơ sở đã được cấp phép. Các hoạt động sản xuất phải được kiểm soát phù hợp với giai đoạn phát triển và quy mô sản xuất.

11.2. Trong trường hợp các hoạt động được gia công cho các cơ sở hợp đồng và các sản phẩm được sản xuất hoặc kiểm soát được dự định sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, hợp đồng phải nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên theo hướng dẫn này và GMP WHO (5). Sự hợp tác chặt chẽ giữa các bên ký kết là điều cần thiết.

11.1. Hoạt động sản xuất

11.3. Vì việc thẩm định quy trình có thể không luôn hoàn tất trong giai đoạn phát triển sản phẩm, các thuộc tính chất lượng tạm thời, các thông số quy trình và các biện pháp kiểm soát trong quá trình sản xuất cần được xác định, dựa trên các nguyên tắc quản lý rủi ro và kinh nghiệm với sản phẩm hoặc các sản phẩm tương tự.

11.4. Các hướng dẫn xử lý cần thiết phải được xác định và có thể được điều chỉnh dựa trên kinh nghiệm thu được trong quá trình sản xuất.

11.5. Trong trường hợp các quy trình, ví dụ như trộn, chưa được thẩm định, có thể cần phải thực hiện thêm các thử nghiệm kiểm soát chất lượng.

11.6. Đối với các sản phẩm nghiên cứu vô trùng, việc đảm bảo vô trùng phải không kém hơn so với các sản phẩm thương mại (11).

11.2. Đóng gói và ghi nhãn

11.7. Việc đóng gói và dán nhãn các sản phẩm đang được nghiên cứu có khả năng phức tạp hơn và dễ xảy ra sai sót hơn (cũng như khó phát hiện

hơn) khi sử dụng nhãn “mù” so với các sản phẩm thương mại. Các thủ tục giám sát, chẳng hạn như đối chiếu nhãn, kiểm tra dây chuyền và các biện pháp kiểm soát khác, bao gồm cả việc kiểm tra độc lập của nhân viên bộ phận chất lượng, cần được tăng cường tương ứng.

11.8. Việc đóng gói phải đảm bảo rằng sản phẩm đang được nghiên cứu vẫn ở trong tình trạng tốt trong quá trình vận chuyển và bảo quản, trong giới hạn nhiệt độ, độ ẩm tương đối và ánh sáng quy định, nếu thích hợp. Bất kỳ hành vi mở hoặc can thiệp nào vào bao bì bên ngoài trong quá trình vận chuyển phải được dễ dàng nhận thấy.

11.3. Hoạt động làm mù (Blinding Operations)

11.9. Trong quá trình chuẩn bị các sản phẩm "mù", việc che giấu phải được duy trì cho đến khi cần thiết để xác định sản phẩm.

11.10. Cần áp dụng hệ thống mã hóa để cho phép nhận diện các sản phẩm được che giấu, kể cả trong trường hợp khẩn cấp. Mã này, cùng với danh sách ngẫu nhiên hóa, phải cho phép nhận diện sản phẩm, bao gồm khả năng truy xuất nguồn gốc cần thiết đến các mã và số lô của sản phẩm trước khi thực hiện thao tác che giấu.

11.11. Cần áp dụng các biện pháp kiểm soát để xác minh sự tương đồng về ngoại hình và các đặc tính vật lý khác, chẳng hạn như mùi và màu sắc của các sản phẩm nghiên cứu được che giấu. Việc duy trì việc che giấu trong suốt quá trình nghiên cứu được đảm bảo và việc xác minh hiệu quả của việc mù cần được thực hiện và ghi chép lại.

12. Đơn vị Chất lượng (bao gồm cả kiểm tra chất lượng)

12.1. Kiểm soát chất lượng nên bao gồm, ví dụ, việc lấy mẫu và thử nghiệm nguyên liệu và sản phẩm. Các quy trình phân tích phải phù hợp với mục đích dự kiến, đảm bảo rằng nguyên liệu và sản phẩm không được đưa vào sử dụng hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng được đánh giá là tuân thủ các tiêu chuẩn kỹ thuật.

12.2. Mỗi lô sản phẩm phải được kiểm tra theo các thông số kỹ thuật có trong hồ sơ thông số kỹ thuật sản phẩm và phải đáp ứng các tiêu chí chấp nhận.

12.3. Việc xuất xưởng bán thành phẩm phải bao gồm tất cả các yếu tố liên quan, bao gồm điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, việc xem xét tài liệu sản xuất và việc tuân thủ hồ sơ đặc điểm kỹ thuật sản phẩm và đơn đặt hàng. Việc xuất xưởng thành phẩm phải bao gồm, ngoài việc đánh giá bán thành phẩm, tất cả các yếu tố liên quan, bao gồm điều kiện

đóng gói, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, việc xem xét tài liệu đóng gói và việc tuân thủ hồ sơ đặc điểm kỹ thuật sản phẩm và đơn đặt hàng.

12.4. Cần lưu giữ các mẫu đối chiếu và mẫu lưu trữ (mẫu đối chứng) của từng lô sản phẩm.

12.5. Các mẫu lưu giữ phải được bảo quản cho đến khi báo cáo lâm sàng được nộp cho cơ quan quản lý hoặc ít nhất hai năm sau khi kết thúc hoặc hoàn thành thử nghiệm lâm sàng liên quan, tùy theo thời gian nào dài hơn. Điều này nhằm mục đích xác nhận danh tính sản phẩm trong trường hợp và như một phần của cuộc điều tra về kết quả thử nghiệm không nhất quán.

12.6. Vị trí lưu trữ các mẫu tham chiếu và mẫu lưu giữ phải được quy định trong thỏa thuận kỹ thuật giữa nhà tài trợ và nhà sản xuất và phải cho phép các cơ quan có thẩm quyền tiếp cận kịp thời.

12.7. Mẫu lưu giữ phải có kích thước đủ để thực hiện đầy đủ các kiểm soát phân tích ít nhất hai lần trên lô sản phẩm theo hồ sơ sản phẩm nghiên cứu được nộp để xin phép tiến hành thử nghiệm lâm sàng.

12.8. Trong trường hợp dữ liệu và thông tin được lưu trữ dưới dạng hồ sơ điện tử, các hệ thống đó phải tuân thủ các yêu cầu của hướng dẫn của WHO về hệ thống máy tính (9).

12.9. Việc phát hành một lô sản phẩm nghiên cứu chỉ được thực hiện sau khi người chịu trách nhiệm được chỉ định và nhà tài trợ, theo yêu cầu, đã xác nhận rằng sản phẩm đáp ứng các yêu cầu có liên quan. Các yêu cầu này bao gồm việc đánh giá, nếu thích hợp:

- Hồ sơ lô, bao gồm báo cáo kiểm soát, báo cáo thử nghiệm trong quá trình sản xuất, các thay đổi, sai lệch và báo cáo phát hành chứng minh sự tuân thủ với hồ sơ đặc tính kỹ thuật của sản phẩm, đơn đặt hàng và mã ngẫu nhiên hóa;

- Điều kiện sản xuất;

- Tình trạng chứng nhận của các cơ sở và tình trạng xác nhận của các quy trình và phương pháp, tùy theo từng trường hợp;

- Việc kiểm tra các bao bì thành phẩm;

- Nếu có liên quan, kết quả của bất kỳ phân tích hoặc thử nghiệm nào được thực hiện sau khi nhập khẩu;

- Báo cáo ổn định;

- Nguồn gốc và việc xác minh các điều kiện bảo quản và vận chuyển;

- Các báo cáo đánh giá liên quan đến hệ thống chất lượng của nhà sản xuất, trong trường hợp áp dụng;

- Các tài liệu chứng nhận rằng nhà sản xuất được cơ quan có thẩm quyền tại quốc gia xuất khẩu cấp phép sản xuất các sản phẩm thử nghiệm hoặc sản phẩm so sánh để xuất khẩu;

- Nếu có liên quan, các yêu cầu quy định về giấy phép lưu hành, các tiêu chuẩn GMP áp dụng và bất kỳ xác minh chính thức nào về việc tuân thủ GMP.

Lưu ý: Tính phù hợp của các yếu tố trên phụ thuộc vào quốc gia xuất xứ của sản phẩm, nhà sản xuất và tình trạng lưu hành của sản phẩm.

13. Đánh giá và thẩm định

13.1. Phạm vi đánh giá và thẩm định cần thiết phải được xác định dựa trên đánh giá rủi ro.

13.2. Đối với các sản phẩm vô trùng, không được giảm mức độ thẩm định đối với thiết bị tiệt trùng theo yêu cầu. Việc thẩm định quy trình vô trùng gặp phải những khó khăn đặc biệt khi quy mô lô sản xuất nhỏ do số lượng đơn vị được đóng gói cho hoạt động thẩm định là thấp. Quá trình đóng gói và hàn kín, thường được thực hiện thủ công, có thể làm ảnh hưởng đến việc duy trì tính vô trùng. Cần đào tạo nhân viên và việc đánh giá năng lực thao tác vô trùng của họ. Các phương pháp kiểm tra vô trùng cần được xác nhận.

13.3. Cũng cần chú ý đến việc giám sát môi trường.

14. Khiếu nại

14.1. Cần có quy trình bằng văn bản mô tả việc xử lý khiếu nại.

14.2. Mọi khiếu nại liên quan đến lỗi sản phẩm cần được ghi chép lại với đầy đủ thông tin gốc và được điều tra kỹ lưỡng.

14.3. Khi cần thiết, cần thực hiện các biện pháp tiếp tục xử lý phù hợp, có thể bao gồm cả việc thu hồi sản phẩm, sau khi điều tra và đánh giá khiếu nại.

14.4. Tất cả các quyết định được đưa ra và các biện pháp được thực hiện do khiếu nại gây ra đều phải được ghi chép lại.

14.5. Cần thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền nếu nhà sản xuất đang xem xét thực hiện các biện pháp sau khi xác định được các vấn đề chất

lượng nghiêm trọng đối với sản phẩm có thể ảnh hưởng đến đối tượng tham gia thử nghiệm hoặc bệnh nhân.

14.6 Kết luận của các cuộc điều tra được thực hiện để giải quyết khiếu nại phải được thảo luận giữa nhà sản xuất và nhà tài trợ (nếu khác nhau) hoặc giữa những người chịu trách nhiệm sản xuất và những người chịu trách nhiệm về thử nghiệm lâm sàng có liên quan nhằm đánh giá bất kỳ tác động tiềm ẩn nào đối với thử nghiệm và quá trình phát triển sản phẩm, đồng thời xác định nguyên nhân và thực hiện các biện pháp khắc phục cần thiết.

15. Thu hồi

15.1. Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả việc quản lý việc thu hồi các sản phẩm đang được nghiên cứu.

15.2. Các quy trình thu hồi phải được nhà tài trợ, nhà nghiên cứu và người giám sát hiểu rõ, ngoài những người chịu trách nhiệm về việc thu hồi.

15.3. Việc thu hồi sản phẩm phải được ghi chép lại và phải lưu giữ hồ sơ kho.

15.4. Quy trình thu hồi phải được kiểm tra định kỳ và kết quả của việc thu hồi giả định (mock recall) phải được ghi lại để chứng minh tính hiệu quả.

16. Hoàn trả

16.1. Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả việc quản lý việc hoàn trả lại các sản phẩm nghiên cứu. Việc trả lại phải tuân theo các điều kiện đã thỏa thuận, theo quy định của nhà tài trợ.

16.2. Các sản phẩm nghiên cứu được trả lại phải được xác định rõ ràng và lưu trữ tại một khu vực chuyên dụng theo cách thức được kiểm soát.

16.3. Cần lưu giữ hồ sơ kho hàng của các sản phẩm được trả lại.

17. Vận chuyển

17.1. Việc vận chuyển các sản phẩm đang trong giai đoạn nghiên cứu phải được thực hiện theo các quy trình bằng văn bản được quy định trong đề cương hoặc theo lệnh vận chuyển do nhà tài trợ ban hành.

17.2. Phải tuân thủ các điều kiện vận chuyển chấp nhận được, bao gồm bảo vệ nhiệt độ và ánh sáng, dựa trên các đặc tính của sản phẩm, dữ liệu ổn định phù hợp với giai đoạn nghiên cứu và đánh giá rủi ro. Nếu cần thiết, nên đặt một thiết bị theo dõi nhiệt độ đã được hiệu chuẩn gần sản phẩm, và lô hàng sản phẩm phải được đóng gói phù hợp để đảm bảo rằng sản phẩm sẽ

đến nơi nguyên vẹn và duy trì được nhiệt độ thích hợp trong suốt thời gian vận chuyển.

17.3. Lô hàng được gửi đến nhà nghiên cứu sau khi tuân thủ các quy trình về phóng thích (release), ví dụ như kiểm soát chất lượng, chứng nhận và ủy quyền của nhà tài trợ và người chịu trách nhiệm, tùy theo trường hợp cụ thể. Việc phóng thích (release) phải được ghi lại.

17.4. Nhà tài trợ phải đảm bảo rằng lô hàng sẽ được nhận và xác nhận bởi người nhận đúng địa chỉ, như đã nêu trong đề cương.

17.5. Cần duy trì một danh sách chi tiết về các lô hàng do nhà sản xuất thực hiện và cần ghi rõ thông tin nhận dạng của người nhận.

17.6. Việc chuyển giao các sản phẩm đang trong giai đoạn thử nghiệm từ một cơ sở thử nghiệm sang cơ sở khác chỉ nên thực hiện trong những trường hợp đặc biệt. Các hoạt động chuyển giao này phải có lý do chính đáng, được ghi chép đầy đủ và thực hiện theo quy trình bằng văn bản. Việc đóng gói lại hoặc dán nhãn lại thông thường phải do nhà sản xuất thực hiện hoặc do nhân viên được ủy quyền tại bệnh viện, trung tâm y tế hoặc phòng khám đáp ứng các yêu cầu thực hiện. Phải lưu giữ hồ sơ và đảm bảo khả năng truy xuất nguồn gốc đầy đủ đối với sản phẩm, lô hàng và các hoạt động liên quan.

18. Tiêu hủy

18.1. Nhà tài trợ chịu trách nhiệm tiêu hủy các sản phẩm nghiên cứu chưa sử dụng, đã sử dụng một phần hoặc bị trả lại. Thông thường, các sản phẩm này không được nhà sản xuất tiêu hủy mà không có sự cho phép trước của nhà tài trợ.

18.2. Các hoạt động tiêu hủy phải được thực hiện theo các quy trình bằng văn bản và các yêu cầu về an toàn môi trường.

18.3. Số lượng sản phẩm đã giao, đã sử dụng và đã thu hồi phải được ghi chép, đối chiếu và xác minh bởi hoặc thay mặt nhà tài trợ đối với từng cơ sở thử nghiệm và từng giai đoạn thử nghiệm. Việc tiêu hủy chỉ được tiến hành sau khi mọi sự chênh lệch đã được điều tra và giải thích thỏa đáng, đồng thời việc đối chiếu đã được chấp nhận.

18.4. Các hoạt động tiêu hủy phải được ghi chép sao cho tất cả các hoạt động đều được ghi nhận. Các hồ sơ này phải được nhà tài trợ lưu giữ.

18.5. Phải có giấy chứng nhận tiêu hủy chứa các chi tiết cần thiết để đảm bảo khả năng truy xuất nguồn gốc của sản phẩm, lô hàng và các thông tin liên quan.