

Phụ lục IX

YÊU CẦU VỀ DỮ LIỆU ĐỘ ỔN ĐỊNH, XÁC ĐỊNH TUỔI THỌ VÀ HẠN DÙNG ĐỐI VỚI THUỐC GIA CÔNG, THUỐC CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ LÀ THUỐC HÓA DƯỢC, VẮC XIN, SINH PHẨM

A. NGUYÊN TẮC CHUNG

1. Phụ lục này quy định việc phân loại theo từng công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ và yêu cầu về dữ liệu độ ổn định, xác định tuổi thọ của thuốc, hạn dùng ghi trên nhãn, điều kiện xem xét cấp phép và trách nhiệm theo dõi, báo cáo sau cấp giấy đăng ký lưu hành đối với thuốc gia công, thuốc chuyển giao công nghệ là thuốc hóa dược, vắc xin, sinh phẩm quy định tại Điều 38 Thông tư này.

2. Việc xác định mức dữ liệu độ ổn định được thực hiện trên cơ sở đồng thời các yếu tố sau đây: mức độ gia công/chuyển giao từng công đoạn; nhóm sản phẩm; mức độ tương đồng với thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ; hệ thống bao bì đóng gói sơ cấp; dữ liệu độ ổn định đã có của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ; trách nhiệm theo dõi, báo cáo sau cấp giấy đăng ký lưu hành.

3. Việc phân loại theo công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ tại Phụ lục này được thực hiện như sau:

a) Nhóm 1: Chỉ đóng gói thứ cấp, không làm thay đổi bao bì đóng gói sơ cấp tiếp xúc trực tiếp với thuốc;

b) Nhóm 2: Chỉ đóng gói sơ cấp, fill-finish hoặc chỉ thay đổi/bổ sung cơ sở, địa điểm đóng gói sơ cấp đối với bán thành phẩm ở dạng bulk product;

c) Nhóm 3: Gia công/chuyển giao một phần công đoạn của quy trình sản xuất, nhưng không phải toàn bộ hoặc gần toàn bộ quy trình;

d) Nhóm 4: Gia công/chuyển giao toàn bộ hoặc gần toàn bộ quy trình sản xuất của thuốc.

4. Tuổi thọ của thuốc gia công, thuốc chuyển giao công nghệ là căn cứ xác định hạn dùng ghi trên nhãn và được xem xét phù hợp với khoản 21 Điều 2 và khoản 2 Điều 55 Thông tư này.

5. Đối với thuốc hóa dược, dữ liệu độ ổn định được xây dựng trên cơ sở hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc thành phẩm và các nội dung thay đổi, bổ sung tương ứng tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này; trường hợp thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chưa có dữ liệu phù hợp vùng khí hậu IVb thì phải nộp dữ liệu bổ sung phù hợp vùng khí hậu IVb trước khi xem xét giữ tuổi thọ của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ.

6. Đối với vắc xin và sinh phẩm, dữ liệu độ ổn định được đánh giá theo mức độ rủi ro, đặc tính của từng sản phẩm và từng công đoạn chuyển giao; không áp dụng cùng một yêu cầu dữ liệu chung cho mọi trường hợp và không mặc định coi công đoạn phân liều/đóng gói sơ cấp là công đoạn độc lập, rủi ro thấp như đối với thuốc hóa dược.

7. Việc kế thừa dữ liệu độ ổn định và xem xét giữ tuổi thọ của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chỉ được chấp nhận khi đáp ứng các điều kiện quy định tại Mục D Phụ lục này.

B. PHÂN LOẠI THEO CÔNG ĐOẠN GIA CÔNG/CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ VÀ NHÓM SẢN PHẨM

1. Thuốc hóa dược

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
Nhóm 1. Chỉ đóng gói thứ cấp Ví dụ: đóng hộp, dán nhãn, bổ sung/bỏ bớt quy cách đóng gói thứ cấp; không thay đổi bao bì đóng gói sơ cấp, không thay đổi điều kiện bảo quản hoặc thời gian sử dụng sau mở nắp/sau pha.	Không yêu cầu nộp dữ liệu độ ổn định mới. Trường hợp thay đổi quy cách đóng gói thứ cấp có thể ảnh hưởng đến khả năng bảo vệ khỏi ánh sáng, độ ẩm hoặc làm thay đổi điều kiện bảo quản đã được phê duyệt, cơ sở đăng ký phải nộp giải trình và tài liệu kỹ thuật tương ứng.	Được giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ nếu bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng sau mở nắp/sau pha không thay đổi.	Không yêu cầu chương trình độ ổn định riêng, trừ trường hợp có thay đổi làm ảnh hưởng điều kiện bảo quản hoặc thời gian sử dụng sau mở nắp/sau pha.
Nhóm 2. Chỉ đóng gói sơ cấp/fill-finish hoặc chỉ thay đổi, bổ sung cơ sở, địa điểm đóng gói sơ cấp Ví dụ: thay đổi cơ sở đóng gói sơ cấp; đóng gói sơ cấp từ bulk product; thay đổi hệ thống đóng kín hoặc quy cách đóng gói sơ cấp.	Thực hiện theo yêu cầu dữ liệu tương ứng tại Phụ lục II đối với thay đổi bao bì đóng gói sơ cấp, hệ thống đóng kín hoặc cơ sở/địa điểm đóng gói sơ cấp. Trường hợp có lưu giữ hoặc vận chuyển bulk product trước đóng gói, phải nộp tài liệu đánh giá ảnh hưởng của thời gian lưu giữ, vận chuyển; trường hợp có thay đổi bao bì sơ cấp thì nộp dữ liệu độ ổn định trong bao bì đề nghị lưu hành.	Được xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ nếu: (i) thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đã có dữ liệu độ ổn định phù hợp; (ii) bao bì đóng gói sơ cấp/hệ thống đóng kín mới tương đương hoặc bảo vệ tốt hơn; (iii) dữ liệu tại thời điểm nộp hồ sơ không cho thấy thay đổi đáng kể. Trường hợp chưa đủ cơ sở, Cục Quản lý Dược xem xét phê duyệt tuổi thọ ngắn hơn.	Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định trên các lô đầu tiên trong bao bì lưu hành thực tế; báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.
Nhóm 3. Gia công/ chuyển giao một phần công đoạn của quy trình sản xuất Ví dụ: phối trộn, tạo hạt, dập viên, bao phim, pha dung dịch,	Cơ sở đăng ký phải nộp yêu cầu dữ liệu kỹ thuật tương ứng mức độ thay đổi theo Phụ lục II và Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc thành	Được xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ nếu: (i) thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đã có dữ liệu	Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành hoặc xu

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
<p>một phần công đoạn vô khuẩn/downstream hoặc công đoạn khác có ảnh hưởng đến chất lượng thành phẩm nhưng không phải toàn bộ/ gần toàn bộ quy trình.</p>	<p>phẩm, bao gồm tối thiểu dữ liệu độ ổn định dài hạn và tăng tốc trên các lô đại diện, dữ liệu so sánh chất lượng trước và sau chuyển giao/gia công và tài liệu về bao bì đóng gói sơ cấp nếu có ảnh hưởng.</p>	<p>phù hợp vùng IVb hoặc đã được bổ sung dữ liệu phù hợp vùng IVb;</p> <p>(ii) công thức bào chế, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu và thành phẩm, điều kiện bảo quản và bao bì đóng gói sơ cấp cơ bản tương đồng;</p> <p>(iii) dữ liệu tại thời điểm nộp hồ sơ không cho thấy thay đổi đáng kể.</p> <p>Trường hợp một trong các điều kiện trên không đáp ứng, tuổi thọ/hạn dùng được xác định theo dữ liệu thực tế của thuốc sau chuyển giao/gia công và có thể ngắn hơn.</p>	<p>hướng bất lợi.</p>
<p>Nhóm 4. Gia công/ chuyển giao toàn bộ hoặc gần toàn bộ quy trình sản xuất</p>	<p>Cơ sở đăng ký phải nộp bộ dữ liệu độ ổn định không thấp hơn yêu cầu dữ liệu áp dụng đối với thay đổi lớn theo Phụ lục II và Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc thành phẩm, kèm dữ liệu so sánh chất lượng, quy trình và bao bì lưu hành thực tế. Trường hợp công đoạn chuyển giao làm thay đổi bao bì sơ cấp, hệ thống đóng kín, quy trình sản xuất hoặc các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đáng kể đến độ ổn định, phải nộp hồ sơ tương ứng cho từng nội dung thay đổi liên quan.</p>	<p>- Không mặc định giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ. Chỉ xem xét giữ khi thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ có dữ liệu phù hợp vùng IVb, hồ sơ chứng minh được tính tương đồng về chất lượng và dữ liệu tại thời điểm nộp hồ sơ không cho thấy khác biệt có ý nghĩa về độ ổn định.</p> <p>- Trường hợp chưa đủ cơ sở, tuổi thọ/hạn dùng được phê duyệt theo dữ liệu thực tế của thuốc sau chuyển giao/ gia công và có thể ngắn hơn tuổi thọ/ hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ.</p>	<p>Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép trong toàn bộ thời gian còn lại của tuổi thọ đã được phê duyệt; trường hợp sử dụng cơ chế cam kết dữ liệu để cấp phép, cơ sở đăng ký phải nộp cập nhật khi có đủ dữ liệu theo hồ sơ cam kết.</p>

Ghi chú áp dụng đối với thuốc hóa dược:

- Nhóm 1 chủ yếu tham chiếu các nội dung thay đổi liên quan đến đóng gói thứ cấp tại Phụ lục II.

- Nhóm 2 tham chiếu các mục MiV-PA43, MiV-PA28, MiV-PA30; đối với thuốc vô khuẩn tham chiếu các mục MaV-5, MaV-12, MaV-13 và các mục liên quan khác tại Phụ lục II.

- Nhóm 3 và Nhóm 4 tham chiếu các mục MaV-4, MaV-7, MaV-8, MaV-9, MaV-10, MiV-PA13, MiV-PA15, MiV-PA20, MiV-PA28, MiV-PA30 và các mục liên quan khác tại Phụ lục II tùy nội dung thay đổi cụ thể.

- Đối với thuốc hóa dược áp dụng Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc thành phẩm, điều kiện nghiên cứu dài hạn tại vùng khí hậu IVb là $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$.

- Đối với trường hợp hồ sơ được xây dựng theo mức tương đương thay đổi lớn: dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ là dữ liệu dài hạn 06 tháng và dữ liệu tăng tốc 06 tháng; số lô tối thiểu là 02 lô đối với dạng bào chế thông thường, dược chất ổn định và 03 lô đối với dạng bào chế tới hạn hoặc dược chất không ổn định.

- Đối với trường hợp hồ sơ được xây dựng theo mức tương đương thay đổi nhỏ cần phê duyệt trước khi thực hiện: dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ là dữ liệu dài hạn 03 tháng và dữ liệu tăng tốc 03 tháng đối với dạng bào chế thông thường, dược chất ổn định, trừ trường hợp Phụ lục II hoặc hướng dẫn ASEAN quy định khác; đối với dạng bào chế tới hạn hoặc dược chất không ổn định, dữ liệu tối thiểu là 06 tháng dài hạn và 06 tháng tăng tốc trên 03 lô.

2. Vắc xin

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
Nhóm 1. Chỉ đóng gói thứ cấp	Không yêu cầu nộp dữ liệu độ ổn định mới nếu không thay đổi bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản hoặc thời gian sử dụng sau mở nắp/sau hoàn nguyên/sau pha loãng.	Được giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ nếu không có thay đổi nào ảnh hưởng đến bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thông tin sử dụng sau mở nắp/sau hoàn nguyên/sau pha loãng.	Không yêu cầu chương trình độ ổn định riêng, trừ trường hợp có thay đổi làm ảnh hưởng điều kiện bảo quản hoặc thông tin sử dụng.
Nhóm 2. Tiếp nhận kháng nguyên đậm đặc hoặc bán thành phẩm vô khuẩn trong bao bì kín, sau đó pha chế/phối trộn theo công thức đã được phê duyệt và phân liều/đóng gói sơ cấp Ví dụ: tiếp nhận kháng nguyên nồng độ cao hoặc bán thành	<ul style="list-style-type: none"> - Phải nộp bộ hồ sơ so sánh chất lượng (comparability) đối với kháng nguyên/bán thành phẩm trước và sau công đoạn pha chế, phối trộn, phân liều; - Dữ liệu độ ổn định hiện có của thuốc sau công đoạn này trong bao bì dự kiến lưu hành; - Dữ liệu hoặc đề cương nghiên 	Chỉ được xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ khi hồ sơ chứng minh được rằng việc tiếp nhận kháng nguyên đậm đặc/bán thành phẩm và các bước pha chế, phối trộn, phân liều không làm phát sinh ảnh hưởng bất lợi tới các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu, điều kiện vô khuẩn,	Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép trong bao bì lưu hành thực tế và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
<p>phẩm vô khuẩn; bổ sung chất bổ trợ, hệ đệm, chất ổn định, nước pha tiêm hoặc thành phần khác theo hồ sơ đã được phê duyệt; sau đó phân liều, đóng ống/lọ/bom tiêm đóng sẵn.</p>	<p>cứu về thời gian lưu giữ bán thành phẩm, điều kiện bảo quản, vận chuyển nội bộ trước khi phân liều;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trường hợp có hoàn nguyên, pha loãng hoặc sử dụng nhiều liều, phải nộp thêm dữ liệu sau hoàn nguyên, sau pha loãng hoặc sau mở nắp/sau chọc kim đầu tiên (nếu có). - Không quy định cụ thể số lô, số tháng dữ liệu áp dụng chung cho mọi vắc xin. Yêu cầu dữ liệu được xác định theo đặc tính từng sản phẩm, mức độ can thiệp vào quy trình và hướng dẫn quốc tế được Bộ Y tế chấp nhận. 	<p>bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thông tin sử dụng sau hoàn nguyên/sau pha loãng/sau mở nắp (nếu có).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trường hợp chưa đủ cơ sở, tuổi thọ/hạn dùng được xác định theo dữ liệu thực tế của thuốc sau chuyển giao và có thể ngắn hơn thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ. 	
<p>Nhóm 3. Gia công/chuyển giao một phần công đoạn của quy trình sản xuất vắc xin ngoài trường hợp quy định tại Nhóm 2.</p> <p>Ví dụ: chuyển giao một phần công đoạn upstream/downstream, công đoạn tinh sạch, hấp phụ, bất hoạt, phối hợp đa giá, hoặc công đoạn khác có ảnh hưởng đến các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu nhưng không phải toàn bộ/gần toàn bộ quy trình.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Phải nộp bộ hồ sơ so sánh chất lượng tương ứng với công đoạn chuyển giao, dữ liệu độ ổn định hiện có trên các lô đại diện của thuốc sau chuyển giao trong bao bì lưu hành thực tế, dữ liệu hoặc đề cương nghiên cứu về bán thành phẩm liên quan và hồ sơ biện giải về ảnh hưởng của công đoạn thay đổi tới các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu. - Trường hợp liên quan đến hoàn nguyên, pha loãng hoặc sử dụng nhiều liều, phải nộp thêm dữ liệu liên quan. 	<ul style="list-style-type: none"> - Việc giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chỉ được xem xét khi hồ sơ chứng minh được tính tương đồng về chất lượng và dữ liệu ổn định cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi tới các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu. - Trường hợp chưa đủ cơ sở, tuổi thọ/hạn dùng được xác định theo dữ liệu thực tế của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ. 	<p>Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.</p>

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
Nhóm 4. Gia công/ chuyển giao toàn bộ hoặc gần toàn bộ quy trình sản xuất	Phải nộp bộ dữ liệu so sánh chất lượng và dữ liệu độ ổn định đầy đủ, phù hợp với đặc tính sản phẩm, công đoạn chuyển giao và hướng dẫn quốc tế được Bộ Y tế chấp nhận, trên các lô đại diện của quy trình sau chuyển giao trong bao bì dự kiến lưu hành.	Không mặc nhiên giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ. Việc xác định tuổi thọ/hạn dùng thực hiện trên cơ sở hồ sơ so sánh chất lượng và dữ liệu độ ổn định thực tế của thuốc sau chuyển giao.	Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép; nộp cập nhật khi đủ dữ liệu theo hồ sơ cam kết và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.

Ghi chú áp dụng đối với vắc xin:

- Đối với vắc xin, công đoạn phân liều/đóng gói sơ cấp không mặc nhiên được hiểu là công đoạn độc lập, rủi ro thấp như đối với thuốc hóa dược. Trường hợp việc phân liều đi kèm pha chế, phối trộn từ kháng nguyên đậm đặc hoặc bán thành phẩm vô khuẩn thì áp dụng tối thiểu theo Nhóm 2, tùy mức độ can thiệp có thể xem xét theo Nhóm 3.

- Không quy định cụ thể số lô, số tháng dữ liệu áp dụng chung cho mọi vắc xin; yêu cầu dữ liệu cụ thể được xác định theo đặc tính từng sản phẩm, chỉ tiêu chất lượng trọng yếu, công đoạn chuyển giao, hệ thống bao bì tiếp xúc trực tiếp và hướng dẫn của WHO, EMA, US FDA hoặc hướng dẫn quốc tế khác được Bộ Y tế chấp nhận.

- Việc thẩm định tham chiếu hướng dẫn của WHO, EMA, US FDA hoặc hướng dẫn quốc tế khác được Bộ Y tế chấp nhận.

3. Sinh phẩm

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
Nhóm 1. Chỉ đóng gói thứ cấp	Không yêu cầu nộp dữ liệu độ ổn định mới nếu không thay đổi bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản hoặc thời gian sử dụng sau mở nắp/sau pha loãng.	Được giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ nếu không có thay đổi nào ảnh hưởng đến bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thông tin sử dụng.	Không yêu cầu chương trình độ ổn định riêng, trừ trường hợp có thay đổi làm ảnh hưởng điều kiện bảo quản hoặc thông tin sử dụng.
Nhóm 2. Công đoạn vô khuẩn ở giai đoạn cuối (nếu có), bao gồm tiếp nhận bán thành phẩm	- Phải nộp bộ hồ sơ so sánh chất lượng và dữ liệu độ ổn định hiện có của thuốc sau công đoạn đề	- Chỉ được xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ	Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép trong bao bì lưu hành

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
<p>vô khuẩn hoặc dung dịch đậm đặc trong bao bì kín để pha chế, pha loãng/ phối trộn và đóng gói sơ cấp</p> <p>Ví dụ: tiếp nhận bán thành phẩm vô khuẩn hoặc dung dịch đậm đặc để pha chế/ pha loãng/ phối trộn theo hồ sơ đã được phê duyệt, sau đó đóng gói sơ cấp. Trường hợp công đoạn đề nghị không phù hợp với mô hình này, việc phân loại thực hiện theo Nhóm 3 hoặc Nhóm 4 tùy mức độ can thiệp.</p>	<p>ngiht chuyển giao trong bao bì dự kiến lưu hành, kèm dữ liệu hoặc đề cương nghiên cứu về thời gian lưu giữ, điều kiện bảo quản và vận chuyển nội bộ của bán thành phẩm/dung dịch đậm đặc.</p> <p>- Trường hợp có pha loãng, hoàn nguyên hoặc sử dụng nhiều lần, phải nộp thêm dữ liệu liên quan. Không quy định cụ thể số lô, số tháng dữ liệu áp dụng chung cho mọi sinh phẩm; hồ sơ được đánh giá theo từng trường hợp.</p>	<p>khi hồ sơ chứng minh được rằng việc tiếp nhận bán thành phẩm vô khuẩn hoặc dung dịch đậm đặc và các bước pha chế, pha loãng/phối trộn, đóng gói sơ cấp không làm phát sinh ảnh hưởng bất lợi đến các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu, điều kiện vô khuẩn, bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thông tin sử dụng sau pha loãng/sau hoàn nguyên/sau mở nắp (nếu có).</p> <p>- Trường hợp chưa đủ cơ sở, tuổi thọ/hạn dùng được xác định theo dữ liệu thực tế của thuốc sau chuyển giao và có thể ngắn hơn thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ.</p>	<p>thực tế và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.</p>
<p>Nhóm 3. Gia công/ chuyển giao một phần công đoạn của quy trình sản xuất sinh phẩm ngoài trường hợp quy định tại Nhóm 2</p> <p>Ví dụ: chuyển giao một phần công đoạn upstream/downstream, tinh sạch, biến đổi sau dịch mã, phối hợp, pha chế hoặc công đoạn khác có ảnh hưởng đến các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu nhưng không phải toàn bộ/gần toàn bộ quy trình.</p>	<p>Phải nộp bộ hồ sơ so sánh chất lượng đối với công đoạn chuyển giao, dữ liệu độ ổn định hiện có trên các lô đại diện của thuốc sau chuyển giao trong bao bì lưu hành thực tế, dữ liệu hoặc đề cương nghiên cứu về bán thành phẩm liên quan và hồ sơ biện giải về ảnh hưởng của công đoạn thay đổi tới các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu.</p>	<p>- Việc giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chỉ được xem xét khi hồ sơ chứng minh được tương đồng về chất lượng và dữ liệu độ ổn định cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi tới các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu.</p> <p>- Trường hợp chưa đủ cơ sở, tuổi thọ/hạn dùng được xác định theo dữ liệu thực tế của thuốc sau chuyển giao.</p>	<p>Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.</p>
<p>Nhóm 4. Gia công/chuyển giao</p>	<p>Phải nộp bộ dữ liệu so sánh chất</p>	<p>Không mặc nhiên giữ tuổi thọ và hạn</p>	<p>Phải tiếp tục theo dõi độ ổn định</p>

Nhóm công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ	Dữ liệu tối thiểu tại thời điểm nộp hồ sơ	Điều kiện xem xét cấp phép, xác định tuổi thọ và hạn dùng	Theo dõi, báo cáo sau cấp phép
toàn bộ hoặc gần toàn bộ quy trình sản xuất	lượng và dữ liệu độ ổn định đầy đủ, phù hợp với đặc tính sản phẩm, công đoạn chuyển giao và hướng dẫn quốc tế được Bộ Y tế chấp nhận, trên các lô đại diện của quy trình sau chuyển giao trong bao bì dự kiến lưu hành.	dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ. Việc xác định tuổi thọ/hạn dùng thực hiện trên cơ sở hồ sơ so sánh chất lượng và dữ liệu độ ổn định thực tế của thuốc sau chuyển giao.	tối thiểu 03 lô sản xuất đầu tiên sau cấp phép; nộp cập nhật khi đủ dữ liệu theo hồ sơ cam kết và báo cáo ngay nếu có kết quả không đạt hoặc xu hướng bất lợi.

Ghi chú áp dụng đối với sinh phẩm:

- Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc thành phẩm không áp dụng cho biologicals; hồ sơ đối với sinh phẩm được đánh giá theo mức độ rủi ro, đặc tính sản phẩm và hướng dẫn của WHO, EMA, US FDA hoặc hướng dẫn quốc tế khác được Bộ Y tế chấp nhận.
- Đối với sinh phẩm, không mặc nhiên tách fill-finish như một tình huống độc lập, rủi ro thấp; nếu công đoạn đề nghị bao gồm pha chế, pha loãng, phối trộn từ bán thành phẩm hoặc dung dịch đậm đặc thì đánh giá tối thiểu theo Nhóm 2, tùy mức độ can thiệp có thể xem xét theo Nhóm 3 hoặc Nhóm 4.
- Không quy định cụ thể số lô, số tháng dữ liệu áp dụng chung cho mọi sinh phẩm; bộ dữ liệu cụ thể được xác định theo đặc tính từng sản phẩm, chỉ tiêu chất lượng trọng yếu, công đoạn chuyển giao, hệ thống bao bì tiếp xúc trực tiếp và hồ sơ biện giải của cơ sở đăng ký.

C. THAM CHIẾU CÁC YÊU CẦU TẠI PHỤ LỤC II

1. Đối với thuốc hóa dược, khi xác định yêu cầu dữ liệu độ ổn định tương ứng với từng công đoạn gia công/chuyển giao công nghệ, cơ sở đăng ký đối chiếu với các nội dung thay đổi, bổ sung tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này.

2. Trường hợp chỉ thay đổi/bổ sung cơ sở, địa điểm đóng gói sơ cấp hoặc quy cách đóng gói, hệ thống đóng kín, thực hiện theo các mục thay đổi liên quan đến đóng gói sơ cấp, bao bì đóng gói sơ cấp, quy cách đóng gói và hệ thống đóng kín tại Phụ lục II.

3. Trường hợp thay đổi một phần công đoạn hoặc toàn bộ/gần toàn bộ quy trình sản xuất, thực hiện theo các mục thay đổi liên quan đến cơ sở/địa điểm sản xuất, cỡ lô, quy trình sản xuất, loại và lượng tá dược, bao bì đóng gói sơ cấp và các nội dung kỹ thuật có liên quan tại Phụ lục II.

D. ĐIỀU KIỆN XEM XÉT GIỮ TUỔI THỌ CỦA THUỐC ĐẶT GIA CÔNG, THUỐC TRƯỚC CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ

1. Đối với thuốc hóa dược, việc xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chỉ được thực hiện khi đáp ứng đồng thời các điều kiện sau đây:

a) Thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đã có dữ liệu độ ổn định phù hợp với điều kiện bảo quản được phê duyệt; trường hợp dữ liệu trước đây chưa phù hợp vùng khí hậu IVb, cơ sở đăng ký phải nộp dữ liệu bổ sung phù hợp vùng khí hậu IVb;

b) Công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm, điều kiện bảo quản và bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc sau gia công/chuyển giao cơ bản tương đồng với thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ hoặc có giải trình khoa học chứng minh không ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định;

c) Dữ liệu tại thời điểm nộp hồ sơ không cho thấy thay đổi đáng kể về các chỉ tiêu chất lượng có liên quan đến độ ổn định.

2. Đối với vắc xin và sinh phẩm, việc xem xét giữ tuổi thọ và hạn dùng của thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chỉ được thực hiện khi hồ sơ so sánh chất lượng và dữ liệu độ ổn định chứng minh được rằng việc tiếp nhận kháng nguyên đậm đặc, bán thành phẩm hoặc dung dịch đậm đặc và các bước pha chế, phối trộn, pha loãng, phân liều, đóng gói sơ cấp (nếu có) không làm phát sinh ảnh hưởng bất lợi đến các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu, bao bì đóng gói sơ cấp, điều kiện bảo quản và thông tin sử dụng sau mở nắp, sau hoàn nguyên hoặc sau pha loãng (nếu có).

3. Trường hợp không đáp ứng đủ các điều kiện nêu trên, tuổi thọ của thuốc sau gia công/chuyển giao công nghệ được xác định theo dữ liệu độ ổn định thực tế của thuốc sau thay đổi; hạn dùng ghi trên nhãn không được dài hơn tuổi thọ đã được phê duyệt.

E. THEO DÕI, BÁO CÁO SAU CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH

1. Đối với các trường hợp thuộc Nhóm 2, Nhóm 3 và Nhóm 4, cơ sở đăng ký phải tiếp tục theo dõi độ ổn định trên các lô sản xuất đầu tiên sau cấp giấy đăng ký lưu hành theo nội dung đã cam kết trong hồ sơ; đối với Nhóm 3 và Nhóm 4, tối thiểu theo dõi 03 lô sản xuất đầu tiên.

2. Cơ sở đăng ký phải báo cáo ngay về Cục Quản lý Dược khi có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, có xu hướng bất lợi hoặc có bằng chứng cho thấy

tuổi thọ đã được phê duyệt không còn phù hợp; đồng thời phải đề xuất biện pháp xử lý tương ứng.

3. Khi có đủ dữ liệu độ ổn định theo hồ sơ cam kết để đề nghị giữ nguyên hoặc điều chỉnh tuổi thọ, hạn dùng hoặc điều kiện bảo quản của thuốc, cơ sở đăng ký thực hiện thủ tục thay đổi, bổ sung theo quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này.