

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: /2016/TT-BYT

Hà Nội, ngày tháng năm 2016

DỰ THẢO LẦN 3

THÔNG TƯ

BAN HÀNH DANH MỤC CÁC DƯỢC CHẤT, DẠNG BÀO CHẾ PHẢI BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC KHI ĐĂNG KÝ THUỐC VÀ HƯỚNG DẪN BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC TRONG ĐĂNG KÝ THUỐC

Căn cứ Luật dược số 105/2016/QH ngày 06/4/2016;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý dược,

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư Hướng dẫn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký thuốc.

Chương I

NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG

Điều 1. Phạm vi điều chỉnh

1. Thông tư này quy định:

- a) Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc;
- b) Dạng bào chế yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc;
- c) Các trường hợp miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký thuốc và điều kiện kèm theo.
- d) Các yêu cầu đối với báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký thuốc.

2. Quy định tại khoản 1 của điều này chỉ áp dụng đối với các thuốc hóa dược có tác dụng toàn thân sau khi hấp thu vào tuần hoàn chung.

3. Vắc xin, sinh phẩm, thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền không thuộc phạm vi điều chỉnh của Thông tư này.

Điều 2. Giải thích từ ngữ

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

1. *Tương đương bào chế* (Pharmaceutical equivalence): để chỉ các thuốc có chứa cùng loại dược chất với cùng hàm lượng tính theo mol trong cùng dạng bào chế, có cùng đường dùng và có tiêu chuẩn chất lượng tương đương nhau.

2. *Thế phẩm bào chế* (Pharmaceutical alternatives): để chỉ những thuốc có chứa cùng một dược chất nhưng khác nhau về dạng hoá học (các muối, các este, các ether, các đồng phân, hỗn hợp các đồng phân, các phức chất hoặc dẫn chất của cùng một chất...) hay khác nhau về hàm lượng hoặc dạng bào chế.

3. *Tương đương điều trị* (Therapeutic equivalence): để chỉ các thuốc tương đương bào chế hay các thế phẩm bào chế khi sử dụng trên bệnh nhân ở cùng một mức liều theo cùng một đường dùng với các điều kiện riêng quy định trên nhãn (nếu có) sẽ đạt được cùng hiệu quả điều trị (xét cả về hiệu lực và tính an toàn của thuốc).

4. *Thuốc đối chứng* (Comparator product): là thuốc mà một thuốc generic dự định sẽ thay thế nó trong điều trị. Thông thường, thuốc đối chứng là thuốc biệt dược gốc với các số liệu về chất lượng, an toàn và hiệu quả đã được thiết lập. Một thuốc bào chế ở dạng giải phóng biến đổi lần đầu tiên được cấp phép lưu hành sau thuốc bào chế ở dạng giải phóng ngay của nó trên cơ sở có đầy đủ các dữ liệu về chất lượng, an toàn, hiệu quả trên lâm sàng được coi là thuốc biệt dược gốc bào chế ở dạng giải phóng biến đổi và được công nhận là thuốc đối chứng của một thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng biến đổi.

5. *Thuốc generic* (Generic product): Trong phạm vi thông tư này, thuốc generic là một thuốc tương đương về bào chế với thuốc đối chứng hoặc là một thế phẩm bào chế của thuốc đối chứng, có thể có hoặc không có tương đương điều trị với thuốc đối chứng.

6. *Thuốc generic có khả năng thay thế* (Interchangeable generic product): là một thuốc generic có tương đương điều trị với thuốc đối chứng. Các thuốc generic có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và/ hoặc báo cáo thử tương đương độ hòa tan được thẩm định và phê duyệt theo các quy định của thông tư này được công nhận là thuốc generic có khả năng thay thế.

7. *Nghiên cứu tương đương sinh học* (Bioequivalence study) hay nghiên cứu tương đương *in vivo* là nghiên cứu so sánh sinh khả dụng được thiết kế nhằm thiết lập tương đương điều trị giữa một thuốc generic và một thuốc đối chứng, gồm 02 pha chính là pha lâm sàng và pha phân tích,.

8. *Phép thử tương đương độ hoà tan* (Equivalence dissolution test): Còn gọi là nghiên cứu tương đương *in vitro*, là nghiên cứu nhằm so sánh biểu đồ hoà tan giữa hai thuốc.

9. *Tương quan in vitro/ in vivo (In vitro in vivo correlation)*: Là mô hình toán học mô tả mối tương quan giữa đặc tính *in vitro* (đặc tính hòa tan hoặc đặc tính giải phóng dược chất) với đáp ứng *in vivo* (nồng độ thuốc hoặc tổng lượng thuốc hấp thu đạt được trong dịch sinh học) tương ứng của một dạng bào chế.

10. *Cơ sở nghiên cứu*: là tổ chức tham gia vào một phần hoặc toàn bộ quá trình nghiên cứu tương đương sinh học hoặc thử tương đương độ hòa tan.

11. *Dạng bào chế giải phóng ngay (Immediate release dosage form)*: là dạng bào chế sử dụng những tá dược và kỹ thuật bào chế kinh điển, không có chủ ý thay đổi tốc độ phóng thích dược chất ra khỏi dạng bào chế- gồm các dạng bào chế quy ước (Conventional dosage form) như các viên nén, viên nang, hỗn dịch, dung dịch dùng đường uống, các dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương dùng đường tiêm và các dạng bào chế không quy ước (Unconventional dosage form) hay còn gọi là dạng bào chế đặc biệt (Specific dosage form) như các hệ phân tán rắn viên ngậm, viên nhai, viên phân tán trong miệng, viên đặt dưới lưỡi...

12. *Dạng bào chế giải phóng biến đổi (Modified release dosage form)*: là dạng bào chế sử dụng một số tá dược và/ hoặc kỹ thuật bào chế khác với dạng bào chế giải phóng ngay nhằm tạo ra tốc độ và/ hoặc vị trí phóng thích dược chất khác với dạng bào chế giải phóng ngay khi được sử dụng theo cùng một đường dùng. Các dạng bào chế giải phóng biến đổi hay gặp bao gồm: dạng bào chế bao tan trong ruột (delayed release), dạng bào chế giải phóng kéo dài (prolonged release), dạng bào chế giải phóng nhiều pha (multiphasic release), thuốc tiêm bắp/ tiêm dưới da tạo túi dự trữ thuốc (intramuscular/ subcutaneous depot), hệ trị liệu qua da (transdermal drug delivery system)...

13. *Thuốc phối hợp cố định liều (Fixed-dose combination finished pharmaceutical products)*: là thuốc trong công thức có sự phối hợp theo một tỷ lệ cố định các liều của từ hai dược chất trở lên. Các thuốc đơn thành phần được đóng gói phối hợp trong cùng một đơn vị đóng gói để sử dụng cùng một lúc với nhau không thuộc loại này.

14. *Hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics classification system)*: là hệ thống phân loại dược chất căn cứ theo tính tan của dược chất trong nước và tính thấm của dược chất qua biểu mô đường tiêu hóa.

15. *Miễn nghiên cứu tương đương sinh học (Biowaver)*: Quy trình phê duyệt một thuốc generic có khả năng thay thế dựa trên các số liệu nghiên cứu tương đương *in vitro*.

16. *Nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng đói*: Nghiên cứu được thực hiện khi dùng thuốc trong tình trạng nhịn ăn và không dùng đồ uống có cồn và xanthin trong ít nhất 8 giờ.

17. *Nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng no*: Nghiên cứu được thực hiện khi dùng thuốc ngay sau khi ăn hoặc theo đúng hướng dẫn về thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn được nêu trong tóm tắt đặc tính thuốc.

18. *Nghiên cứu thiết kế đơn liều*: Nghiên cứu khi dùng thuốc một liều duy nhất.

19. *Nghiên cứu thiết kế đa liều*: Nghiên cứu khi dùng thuốc nhiều liều để đạt được nồng độ thuốc ổn định trong máu.

20. *Chủ sở hữu thuốc*: Là tổ chức, cá nhân có quyền sở hữu hợp pháp đối với công thức bào chế và/ hoặc quy trình sản xuất của một thuốc mà nếu muốn đăng ký thuốc, cơ sở đăng ký phải được sự ủy quyền của tổ chức, cá nhân này.

21. *Nhà sản xuất*: là cơ sở tham gia vào một hoặc nhiều công đoạn của quy trình sản xuất, bao gồm cả đóng gói và dán nhãn thuốc thành phẩm.

22. *Nhà sản xuất theo hợp đồng*: là nhà sản xuất một thuốc theo hợp đồng với một tổ chức, cá nhân đã có giấy phép sản xuất thuốc này.

23. *Các nước tham chiếu*: Là các nước có cơ quan quản lý dược phẩm với năng lực quản lý mạnh, trình độ quản lý cao, quy chế quản lý nghiêm ngặt, theo đó các kết quả đánh giá về chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc tại các nước này có thể được sử dụng để tham chiếu trong quá trình thẩm định và cấp phép lưu hành thuốc tại Việt Nam. Trong phạm vi thông tư này, các nước tham chiếu bao gồm: Anh, Pháp, Đức, Bỉ, Đan Mạch, Thụy Điển, Thụy Sĩ, Na Uy, Mỹ, Nhật, Canada, Úc.

Điều 3. Các thuốc generic không cần báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học/ thử tương đương độ hòa tan để chứng minh là thuốc generic có khả năng thay thế

1. Các thuốc tiêm thuộc một trong các trường hợp sau được công nhận là sẵn có khả năng thay thế thuốc đối chứng:

a) Thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch là dung dịch trong nước có chứa cùng các dược chất ở cùng nồng độ tính theo mol như thuốc đối chứng, cùng không chứa các tá dược có tương tác với dược chất (ví dụ tạo phức với dược chất) hoặc có ảnh hưởng đến sự phân bố của dược chất như thuốc đối chứng. Khi công thức bào chế phải sử dụng các tá dược có tương tác với dược chất hoặc có ảnh hưởng đến sự phân bố của dược chất, loại và lượng các tá dược này phải tương tự nhau giữa thuốc generic và thuốc đối chứng.

b) Thuốc dùng đường tiêm khác đường tiêm tĩnh mạch, ở dạng dung dịch trong nước khi tiêm hoặc dung dịch trong dầu khi tiêm, có chứa cùng các dược chất ở cùng các nồng độ tính theo mol và chứa cùng các tá dược với nồng độ tương tự khi so với thuốc đối chứng. Đối với thuốc tiêm là dung dịch trong nước, các tá dược trong công thức có thể khác nhau về loại nhưng phải có cùng chức năng với nồng độ tương tự như các tá dược có trong thuốc đối chứng và sự khác nhau về tá dược này phải được chứng minh là không làm ảnh hưởng đến độ nhớt của dung dịch.

2. Các thuốc không dùng đường tiêm đáp ứng các điều kiện sau được công nhận là sẵn có khả năng thay thế thuốc đối chứng:

a) Là dung dịch khi sử dụng (bao gồm cả các thuốc ở dạng rắn nhưng được pha thành dung dịch trước khi dùng);

b) Có tương đương bào chế với thuốc đối chứng, cùng không chứa các tá dược có thể gây ảnh hưởng đến sự vận chuyển, sự hấp thu hoặc tính ổn định trong cơ thể của dược chất như thuốc đối chứng.

c) Khi công thức bào chế phải sử dụng các tá dược có thể gây ảnh hưởng đến sự vận chuyển, sự hấp thu hoặc tính ổn định trong cơ thể của dược chất, loại và lượng các tá dược này phải tương tự nhau giữa thuốc generic và thuốc đối chứng.

3. Các thuốc ở dạng khí khi sử dụng có tương đương bào chế với thuốc đối chứng được công nhận là sẵn có khả năng thay thế thuốc đối chứng.

Điều 4. Các nguyên tắc chung trong báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc

1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phù hợp nhất để thiết lập khả năng thay thế lẫn nhau của các thuốc generic có tác dụng toàn thân là báo cáo nghiên cứu có thiết kế đơn liều thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh, đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của dược chất có trong thuốc (còn gọi là chất mẹ) được hấp thu vào tuần hoàn chung.

2. Chỉ chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học thực hiện trên người tình nguyện là bệnh nhân thay cho người tình nguyện khỏe mạnh khi thuốc chứa dược chất có tác dụng rất mạnh hoặc rất độc ngay cả khi sử dụng ở liều thấp hơn liều cao nhất trên người tình nguyện khỏe mạnh, gây ảnh hưởng dược lý nghiêm trọng trên người tình nguyện khỏe mạnh.

3. Chỉ chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học với thiết kế nghiên cứu đa liều thay thế cho thiết kế nghiên cứu đơn liều đối với một trong các trường hợp sau:

a) Khi không thể tiến hành nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh như đã nêu tại khoản 1 Điều này, nghiên cứu phải thực hiện trên bệnh nhân là đối tượng không phù hợp để thực hiện các nghiên cứu đơn liều (vì lý do tuân thủ điều trị).

b) Khi độ nhạy của các kỹ thuật phân tích trong dịch sinh học hiện tại không cho phép đo được chính xác nồng độ thuốc trong dịch sinh học sau khi dùng một liều đơn trong khi lại có thể đo được nồng độ thuốc trong dịch sinh học ở trạng thái ổn định sau khi dùng đa liều.

4. Chỉ chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của chất chuyển hoá đối với một trong các trường hợp sau:

a) Dược chất có trong thuốc (chất mẹ) là chất không có hoạt tính trước khi được chuyển hoá thành chất có hoạt tính trong cơ thể với điều kiện khi nồng độ chất mẹ trong dịch sinh học thấp và bị thải trừ rất nhanh gây khó khăn trong việc chứng minh tương đương sinh học dựa vào các thông số dược động học của chất mẹ. Trong trường hợp này chấp nhận đánh giá tương đương sinh học dựa trên các thông số đo được từ chất chuyển hoá có hoạt tính chính.

b) Khi độ nhạy của các kỹ thuật phân tích trong dịch sinh học hiện tại không cho phép đo được chính xác nồng độ của chất mẹ trong dịch sinh học ngay cả khi nếu lựa chọn thực hiện nghiên cứu trên một liều cao hơn một liều đơn, nhưng lại có thể đo được chính xác nồng độ chất chuyển hoá. Tuy nhiên, trong trường hợp này, công ty đăng ký/ nhà sản xuất cần cung cấp các số liệu sẵn có nhằm chứng minh rằng dược động học của chất mẹ có thể được phản ánh chính xác qua các thông số đo được từ chất chuyển hoá trong dịch sinh học và sự hình thành chất chuyển hoá không bị bão hoà ở các liều điều trị.

5. Chỉ chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học sử dụng số liệu nồng độ thuốc thải trừ qua nước tiểu thay thế cho nồng độ thuốc trong máu để xác định mức độ hấp thu thuốc vào tuần hoàn chung khi không có khả năng đo được chính xác nồng độ thuốc hấp thu theo thời gian, với điều kiện đã có các số liệu nghiên cứu chứng minh sự thải trừ của thuốc qua nước tiểu phản ánh được mức độ hấp thu thuốc vào tuần hoàn chung và trong trường hợp có thể xác định được, cần bổ sung thêm kết quả so sánh nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}).

6. Chỉ chấp nhận sử dụng các báo cáo nghiên cứu tương đương khác thay thế báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để thiết lập tương đương điều trị giữa thuốc generic và thuốc đối chứng khi các kỹ thuật phân tích hiện tại không đủ độ nhạy và độ chính xác để xác định được chính xác nồng độ thuốc và/ hoặc chất chuyển hóa trong dịch sinh học (máu, huyết thanh, huyết tương hoặc nước tiểu). Trong các trường hợp này, công ty đăng ký/ nhà sản xuất phải cung cấp đầy đủ các bằng chứng khoa học thuyết phục nhằm chứng minh việc sử dụng các kết quả nghiên cứu khác thay thế kết quả nghiên cứu tương đương sinh học để chứng minh khả năng thay thế lẫn nhau của thuốc đăng ký là phù hợp.

7. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc có chứa dược chất ở dạng hỗn hợp các đồng phân quang học:

a) Nếu đã biết chỉ một đồng phân có tác dụng dược lý, đồng phân còn lại không có tác dụng dược lý, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của đồng phân có tác dụng dược lý, sử dụng phương pháp phân tích có chọn lọc đồng phân.

b) Nếu chưa xác định được hoặc đã biết giữa các đồng phân có sự khác nhau về dược động học và/ hoặc dược lực học và/ hoặc tỷ lệ mức độ hấp thu giữa các đồng phân bị thay đổi khi có sự thay đổi về tốc độ hấp thu, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc dựa trên sự so sánh các thông số dược động học đối với cả hai đồng phân, sử dụng phương pháp phân tích có chọn lọc đồng phân.

c) Nếu đã biết không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học giữa các đồng phân, chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc trên dược chất không cần phân biệt từng đồng phân.

8. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc phối hợp cố định liều phải thiết lập được tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc.

9. Nghiên cứu tương đương sinh học đã báo cáo cần được thiết kế và thực hiện tham chiếu theo các hướng dẫn kỹ thuật có liên quan được chính thức công nhận quy định tại Phụ lục 1 của Thông tư, tuân thủ các nguyên tắc về thực hành tốt lâm sàng (GCP), trong đó pha phân tích của nghiên cứu phải được thực hiện tuân thủ các nguyên tắc thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) áp dụng cho phân tích dịch sinh học. Việc thanh tra báo cáo nghiên cứu tại các cơ sở nghiên cứu sẽ được thực hiện khi có các bằng chứng về việc nghiên cứu chưa tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc GCP và GLP trên.

Điều 5. Yêu cầu về tính đại diện cho thuốc đăng ký của thuốc thử dùng trong nghiên cứu

· Thuốc thử dùng trong nghiên cứu phải đáp ứng các điều kiện sau để đảm bảo mang tính đại diện cho thuốc đăng ký:

- a) Được sản xuất tuân thủ các nguyên tắc thực hành tốt sản xuất (GMP) theo quy định hiện hành.
- b) Được sản xuất bởi cùng một địa điểm sản xuất, theo cùng một công thức bào chế và quy trình sản xuất với thuốc đăng ký.
- c) Cỡ lô sản xuất của thuốc thử tối thiểu phải bằng cỡ lô sản xuất ở quy mô thử nghiệm (cỡ lô pilot) quy định tại Phụ lục 2 của Thông tư.

Cơ sở đăng ký phải phối hợp với nhà sản xuất cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học/ tương đương độ hòa tan và thuốc đăng ký theo Biểu mẫu A quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư.

2. Nếu từ thời điểm tiến hành nghiên cứu đến thời điểm nộp hồ sơ đăng ký thuốc, thuốc đăng ký có các thay đổi liên quan đến địa điểm sản xuất, công thức bào chế, quy trình sản xuất (bao gồm cả trang thiết bị dùng trong sản xuất), cỡ lô sản xuất so với thời điểm nghiên cứu được thực hiện dẫn đến thuốc thử dùng trong nghiên cứu không đáp ứng đầy đủ các điều kiện nêu tại các điểm b, c khoản 1 Điều này, cơ sở đăng ký thuốc phải phối hợp với nhà sản xuất thuốc liệt kê đầy đủ, chi tiết sự khác nhau giữa thuốc đăng ký và thuốc thử theo quy định tại Biểu mẫu A. Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học/ tương đương độ hòa tan và thuốc đăng ký quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư và cung cấp kèm theo các tài liệu nhằm chứng minh các sự khác nhau này không làm ảnh hưởng đến tính đại diện cho thuốc đăng ký của thuốc thử dùng trong nghiên cứu.

3. Sự khác nhau về địa điểm sản xuất, công thức bào chế, quy trình sản xuất và/ hoặc cỡ lô sản xuất giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký được coi là không làm ảnh hưởng đến tính đại diện cho thuốc đăng ký của thuốc thử nếu các tài liệu cung cấp kèm theo liên quan đến mỗi sự khác nhau này đáp ứng các điều kiện và hồ sơ cần nộp theo quy định đối với các thay đổi tương ứng theo Hướng dẫn ASEAN về thay đổi, bổ sung đối với thuốc hóa dược đã được cấp số đăng ký lưu hành- Phần A, Phụ lục II, Thông tư 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc và các quy định này không bao gồm việc phải nộp một báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học mới của thuốc sau khi có thay đổi.

Điều 6. Yêu cầu về tài liệu liên quan đến cơ sở nghiên cứu.

1. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học, yêu cầu cung cấp kèm theo báo cáo nghiên cứu một trong các tài liệu sau:

a) Giấy phép hoặc giấy chứng nhận cơ sở nghiên cứu đủ điều kiện tiến hành các nghiên cứu tương đương sinh học do Bộ Y tế hoặc cơ quan quản lý dược nước sở tại cấp. Trường hợp không cung cấp được giấy phép hoặc giấy chứng nhận này, có thể cung cấp thông tin về việc cơ sở nghiên cứu có tên trong danh sách các cơ sở nghiên cứu được Bộ Y tế hoặc cơ quan quản lý dược có thẩm quyền nước sở tại công nhận, đã được công bố trên website của Bộ Y tế hoặc cơ quan quản lý dược nước sở tại kèm theo thông tin về địa chỉ truy cập website này.

b) Các giấy chứng nhận GCP và GLP do cơ quan có thẩm quyền cấp cho các cơ sở nghiên cứu.

c) Trường hợp trong nghiên cứu, các pha lâm sàng và pha phân tích được thực hiện tại 02 cơ sở riêng biệt, mỗi cơ sở nghiên cứu cần có một trong hai loại tài liệu quy định tại điểm a hoặc điểm b trên.

d) Báo cáo tóm tắt kết quả thanh tra hoặc giấy chứng nhận kết quả thanh tra nghiên cứu tại các cơ sở thực hiện nghiên cứu do cơ quan quản lý dược nước sở tại hoặc cơ quan quản lý dược của một trong các nước tham chiếu cấp.

Các tài liệu nêu tại các điểm a, b, c của khoản này phải có hiệu lực trong thời gian nghiên cứu được thực hiện.

2. Đối với các phép thử tương đương độ hòa tan trong các báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc trong các hồ sơ đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học, yêu cầu cung cấp kèm theo báo cáo nghiên cứu giấy chứng nhận thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) hoặc giấy chứng nhận thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) của cơ sở thử nghiệm có hiệu lực trong thời gian phép thử được thực hiện.

3. Miễn áp dụng quy định tại khoản 1 của điều này đối với một trong các trường hợp sau:

a) Nghiên cứu tương đương sinh học được thực hiện tại cơ sở nghiên cứu có tên trong danh sách các cơ sở nghiên cứu được công nhận của ASEAN (**được đăng tải trên trang thông tin điện tử ASEAN**);

b) Nghiên cứu tương đương sinh học là của một thuốc đã được cấp phép và đang được lưu hành tại một trong các nước tham chiếu (có CPP do cơ quan quản lý dược của một trong các nước tham chiếu cấp xác nhận thuốc đã được cấp phép và đang được lưu hành tại thị trường nước tham chiếu này).

Điều 7. Dạng bào chế và danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc.

1. Dạng bào chế phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc gồm:

a) Dạng bào chế giải phóng biến đổi: Yêu cầu đối với tất cả các thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi.

b) Dạng bào chế giải phóng ngay: Chỉ yêu cầu đối với các thuốc có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc quy định tại Phụ lục 3 của Thông tư.

2. Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc gồm các dược chất được lựa chọn theo các nguyên tắc, tiêu chí sau:

a) Nguyên tắc: Chỉ lựa chọn các dược chất có nguy cơ cao không đạt tương đương sinh học dựa trên các đặc tính sinh dược học đã biết của dược chất, có nhu cầu sử dụng cao trong điều trị các bệnh phổ biến hoặc các bệnh được đưa vào các chương trình quốc gia về y tế.

b) Tiêu chí: Ưu tiên lựa chọn các dược chất đáp ứng một trong các tiêu chí sau:

- Có khoảng điều trị hẹp.

- Có sinh khả dụng thấp và/ hoặc khác nhau nhiều giữa các cá thể.

- Thuộc một trong các nhóm tác dụng dược lý được ưu tiên gồm nhóm các thuốc tim mạch – huyết áp, nhóm các thuốc hạ đường huyết, nhóm các thuốc kháng sinh, nhóm các thuốc chống rối loạn tâm thần/ điều trị động kinh, nhóm các thuốc kháng virus.

- Có trong danh mục các thuốc được sử dụng trong các chương trình Quốc gia gồm: Dự án phòng chống HIV-AIDS; Dự án bảo vệ sức khỏe tâm thần cộng đồng; Dự án phòng chống bệnh lao; Dự án phòng chống bệnh sốt rét.

Điều 8. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học/ tương đương độ hòa tan khi phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc do có thay đổi nhà sản xuất

· Quy định này áp dụng cho các thuốc đã được cấp số đăng ký theo quy trình đăng ký thuốc mới hoặc thuốc generic có khả năng thay thế, sau đó phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc do có thay đổi nhà sản xuất tham gia sản xuất ra dạng bào chế (đối với thuốc không vô khuẩn) hoặc nhà sản xuất tham gia sản xuất ra dạng bào chế và/ hoặc đóng gói sơ cấp (đối với thuốc vô khuẩn) theo một trong các trường hợp sau:

· thay đổi từ nhà sản xuất của chủ sở hữu thuốc sang một nhà sản xuất theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc;

· thay đổi từ nhà sản xuất theo hợp đồng này sang nhà sản xuất theo hợp đồng khác của chủ sở hữu thuốc,

với điều kiện nhà sản xuất mới phải có EU GMP hoặc PIC/S GMP hoặc GMP do Bộ Y tế Việt Nam cấp.

Trong các trường hợp trên, hồ sơ phải bao gồm thư của chủ sở hữu thuốc chỉ định nhà sản xuất mới là nhà sản xuất thuốc theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc và thư chấp nhận tham gia sản xuất thuốc theo hợp đồng của nhà sản xuất theo hợp đồng được chỉ định. Nếu có thay đổi từ nhà sản xuất theo hợp đồng này sang nhà sản xuất theo hợp đồng khác, chủ sở hữu thuốc phải giải trình về lý do cần có sự thay đổi này.

2. Các điều kiện khác kèm theo là thuốc phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc do có thay đổi nhà sản xuất phải không có bất cứ thay đổi nào so với thuốc đã được cấp số đăng ký liên quan đến:

- a) Công thức bào chế thuốc;
- b) Nguồn nguyên liệu và nhà cung cấp các nguyên liệu dùng trong sản xuất thuốc;
- c) Tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích các nguyên liệu dùng trong sản xuất thuốc;
- d) Quy trình sản xuất thuốc và các quy trình thao tác chuẩn;
- đ) Loại trang thiết bị dùng trong sản xuất thuốc;
- e) Điều kiện môi trường trong quá trình sản xuất thuốc;
- f) Tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích thuốc thành phẩm

3. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học/ tương đương độ hòa tan của thuốc phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc do có thay đổi nhà sản xuất theo các điều kiện quy định tại các khoản 1 và 2 điều này được thực hiện như sau:

· Đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay: Yêu cầu báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc đã được cấp số đăng ký và thuốc phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc.

· Đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi đã thiết lập được tương quan *in vitro- in vivo* của thuốc: Áp dụng như đối với thuốc bào chế ở dạng giải phóng ngay quy định tại điểm a khoản này.

c) Đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi chưa thiết lập được tương quan *in vitro- in vivo* của thuốc: Yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc đã được cấp số đăng ký và thuốc phải nộp lại hồ sơ đăng ký thuốc.

· Phép thử tương đương độ hòa tan quy định tại các điểm a, b khoản 3 điều này phải được thiết kế và thực hiện theo hướng dẫn tại Phụ lục I. Phép thử độ hòa tan và sự tương đồng của các biểu đồ hòa tan- Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN.

· Báo cáo thử tương đương độ hòa tan phải bao gồm: Đề cương thử; Báo cáo thẩm định các quy trình phân tích dùng trong thử nghiệm và Báo cáo kết quả thử nghiệm. Báo cáo kết quả thử nghiệm phải bao gồm các bảng số liệu, các biểu đồ, phân tích thống kê và biện luận kết quả.

Chương II

THUỐC ĐỐI CHỨNG

Điều 9. Nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng

Thuốc đối chứng phải được lựa chọn theo thứ tự ưu tiên sau:

1. Thuốc đối chứng là thuốc biệt dược gốc với đầy đủ các số liệu đã được thiết lập về chất lượng, an toàn và hiệu quả, đã được cấp phép và đang được lưu hành tại Việt Nam, có trong danh mục các thuốc đối chứng đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam do Bộ Y tế ban hành.
2. Thuốc đối chứng là thuốc biệt dược gốc với đầy đủ các số liệu đã được thiết lập về chất lượng, an toàn và hiệu quả, đã được cấp phép và đang được lưu hành tại một trong các nước tham chiếu.
3. Khi không thể xác định được thuốc biệt dược gốc theo các tiêu chí nêu tại khoản 1 và khoản 2 của Điều này, tiêu chuẩn lựa chọn thuốc đối chứng được sắp xếp theo thứ tự ưu tiên sau:
 - a) Thuốc đã được cấp phép và đang được lưu hành tại một trong các nước tham chiếu. Ưu tiên lựa chọn thuốc đáp ứng điều kiện này đã được cấp phép và đang được lưu hành tại Việt Nam.
 - b) Thuốc đã được tiền thẩm định bởi Tổ chức Y tế Thế giới.
 - c) Đối với cả hai trường hợp a và b trên, thuốc phải đạt các tiêu chuẩn của một trong các Dược điển tham chiếu gồm Dược điển Việt Nam, Dược điển Anh, Dược điển Mỹ, Dược điển Nhật, Dược điển Quốc tế- nếu có tồn tại các tiêu chuẩn này.

Trong trường hợp này, Cục Quản lý Dược sẽ xác định một thuốc không phải là thuốc biệt dược gốc đáp ứng các tiêu chí nêu tại các điểm a, b, c khoản 3 điều này, trình Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc- Bộ Y tế công nhận là thuốc đối chứng tại Việt Nam.

Điều 10. Quy định đối với thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu.

1. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc generic đơn thành phần ở dạng bào chế giải phóng ngay có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc, thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu được quy định kèm theo trong Danh mục.

Chấp nhận thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu cũng là một thuốc biệt dược gốc với thuốc đối chứng quy định kèm theo trong danh mục nhưng được sản xuất tại các nhà máy khác của chủ sở hữu thuốc biệt dược gốc hoặc tại các nhà sản xuất khác theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc biệt dược gốc. Trong trường hợp này, yêu cầu bổ sung số liệu nghiên cứu tương đương độ hòa tan giữa thuốc đối chứng đã sử dụng trong nghiên cứu và thuốc đối chứng quy định trong danh mục.

2. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc còn lại không thuộc quy định tại khoản 1 của điều này, thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu phải được lựa chọn theo nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại Điều 9.

Chấp nhận thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu cũng là một thuốc biệt dược gốc với thuốc đối chứng quy định trong danh mục các thuốc đối chứng đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam do Bộ Y tế công bố nhưng được sản xuất tại các nhà máy khác của chủ sở hữu thuốc biệt dược gốc hoặc tại các nhà sản xuất khác theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc biệt dược gốc. Trong trường hợp này, yêu cầu bổ sung số liệu nghiên cứu tương đương độ hòa tan giữa thuốc đối chứng đã sử dụng trong nghiên cứu và thuốc đối chứng quy định trong danh mục.

3. Đối với nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc phối hợp cố định liều, thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu phải là thuốc có phối hợp cố định liều tương tự, được lựa chọn theo các nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại Điều 9. Chỉ sử dụng các thuốc đối chứng đơn thành phần tương ứng khi không lựa chọn được thuốc đối chứng có phối hợp cố định liều tương tự với thuốc thử theo các nguyên tắc nêu tại Điều 9. Trong trường hợp này, các thuốc đối chứng đơn thành phần sẽ là thuốc đối chứng quy định kèm theo trong Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc (nếu dược chất đang xem xét thuộc Danh mục các dược chất này) hoặc là thuốc được lựa chọn theo các nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại Điều 9.

4. Đối với nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc có dạng bào chế giải phóng biến đổi, thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu là thuốc có cùng tốc độ phóng thích dược chất với thuốc thử, được lựa chọn theo các nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại Điều 9.

5. Các thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu phải có nguồn gốc, xuất xứ rõ ràng. Các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng cần nộp kèm theo báo cáo nghiên cứu gồm:

- Bản sao nhãn thuốc thể hiện đầy đủ, rõ ràng các thông tin: tên thuốc, tên và địa chỉ nhà sản xuất thuốc, số lô sản xuất, hạn dùng.

- Bản sao hoá đơn mua thuốc từ nhà cung cấp hoặc từ công ty nơi thuốc được mua có thể hiện rõ địa chỉ nhà cung cấp hoặc công ty bán thuốc.

- Bản cam kết có chữ ký của giám đốc công ty đăng ký/ nhà sản xuất về tính xác thực của các tài liệu đã cung cấp trên, cam kết thuốc đối chứng đã được mua từ đúng thị trường nước nơi thuốc được cấp phép lưu hành, được bảo quản theo đúng điều kiện bảo quản thuốc ghi trên nhãn từ thời điểm mua đến thời điểm bắt đầu thực hiện nghiên cứu.

Chương III

HƯỚNG DẪN BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC THEO ĐẶC TÍNH GIẢI PHÓNG DƯỢC CHẤT CỦA THUỐC

Điều 11. Thuốc ở dạng bào chế quy ước giải phóng ngay

1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc ở dạng bào chế quy ước giải phóng ngay phải đáp ứng các nguyên tắc chung nêu tại Điều 4, phù hợp với Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành, được chuẩn bị theo Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn này hoặc theo Mẫu báo cáo thử nghiệm lâm sàng của ICH (Structure and Content of Clinical Study Report- E3 Guideline). Ngoài Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN, có thể tham khảo các hướng dẫn kỹ thuật có liên quan khác quy định tại Phụ lục 1 của Thông tư trong quá trình thiết kế, tiến hành và xử lý thống kê các kết quả nghiên cứu.

2. Đối với các thuốc quy ước giải phóng ngay dùng đường uống, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng đói hay tình trạng no được quy định cụ thể như sau:

a) Nếu thông tin trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng có chỉ dẫn rõ phải uống thuốc trong tình trạng đói hoặc không chỉ dẫn rõ phải uống thuốc trong tình trạng đói hay tình trạng no, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc trong tình trạng đói.

b) Nếu thông tin trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng có chỉ dẫn rõ phải uống thuốc trong tình trạng no, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc trong tình trạng no.

c) Trường hợp thuốc đăng ký có các đặc tính bào chế đặc biệt như hệ phân tán rắn, vi nhũ tương, nếu thông tin trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng không quy định phải uống thuốc trong tình trạng đói hay tình trạng no (có thể dùng thuốc cả khi đói và khi no), yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc cả trong tình trạng đói và trong tình trạng no.

Điều 12. Thuốc ở dạng bào chế không quy ước giải phóng ngay gồm viên nén, phim phân tán trong miệng; viên nén, phim ngậm trong miệng; viên nhai; viên đặt dưới lưỡi:

1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc không quy ước giải phóng ngay phải đáp ứng các nguyên tắc chung nêu tại Điều 4, phù hợp với Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành, được chuẩn bị theo Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn này hoặc theo Mẫu báo cáo thử nghiệm lâm sàng của ICH (Structure and Content of Clinical Study Report- E3 Guideline). Ngoài Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN, có thể tham khảo các hướng dẫn kỹ thuật có liên quan khác quy định tại Phụ lục 1 của Thông tư trong quá trình thiết kế, tiến hành và xử lý thống kê các kết quả nghiên cứu.

2. Nếu thuốc đăng ký dự định để thay thế một thuốc đối chứng bào chế ở dạng quy ước giải phóng ngay dùng đường uống (thuốc đăng ký và thuốc đối chứng là các thể phẩm bào chế), yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử được dùng theo cách dùng đăng ký với thuốc đối chứng dùng đường uống. Tùy thuộc vào hướng dẫn dùng thuốc dự định đăng ký là dùng cùng nước hay không dùng cùng nước hay theo cả hai cách này, báo cáo nghiên cứu tương

đương sinh học phải được thực hiện giữa thuốc thử được dùng theo cách dùng đăng ký hoặc được dùng theo cả hai cách dùng đăng ký với thuốc đối chứng dùng đường uống. Tuy nhiên, nếu đã có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử không dùng cùng nước (là cách dùng có nguy cơ không đạt tương đương sinh học hơn) với thuốc đối chứng dùng đường uống, có thể ngoại suy ra tương đương sinh học giữa thuốc thử dùng cùng nước với thuốc đối chứng dùng đường uống.

3. Nếu thuốc đăng ký dự định để thay thế một thuốc đối chứng bào chế ở dạng không quy ước giải phóng ngay cùng kiểu, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải thiết lập được tương đương sinh học giữa thuốc thử và thuốc đối chứng khi dùng thuốc theo đúng cách dùng thuốc đăng ký, có lưu ý đến cách dùng thuốc cùng với nước hay không, cụ thể như sau:

- Nếu thuốc đối chứng có thể dùng theo cả hai cách có và không dùng cùng với nước, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử không dùng cùng với nước và thuốc đối chứng không dùng cùng với nước.
- Nếu thuốc đối chứng chỉ dùng theo một trong hai cách có hoặc không dùng cùng nước, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc thử và thuốc đối chứng theo đúng cách dùng của thuốc đối chứng.
- Nếu thuốc đối chứng chỉ dùng theo một trong hai cách có hoặc không dùng cùng với nước nhưng thuốc thử muốn đăng ký cả hai cách dùng thuốc này, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học so sánh thuốc thử được dùng theo cả hai cách dùng đăng ký (có và không dùng cùng với nước) với thuốc đối chứng được dùng theo đúng cách dùng của thuốc đối chứng.

Điều 13. Thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi (Thuốc giải phóng biến đổi)

- Đối với thuốc giải phóng biến đổi được thiết kế với mục đích để đạt được tốc độ phóng thích được chất tương tự thuốc đối chứng:
- Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải đáp ứng các nguyên tắc chung nêu tại Điều 4, phù hợp với Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi (Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms) phiên bản hiện hành của Hội đồng thuốc Châu Âu- phần Đăng ký bắt buộc đối với các thuốc giải phóng biến đổi tham chiếu theo một thuốc giải phóng biến đổi đã được lưu hành (Abridged application for modified release forms referring to a marketed modified release form), được chuẩn bị theo Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn này hoặc theo Mẫu báo cáo thử nghiệm lâm sàng của ICH (Structure and Content of Clinical Study Report- E3 Guideline)- với các thông số dược động học cần đánh giá và phân tích thống kê đáp ứng các quy định riêng đối với thuốc giải phóng biến đổi tùy thuộc vào đặc tính giải phóng dược chất biến đổi của thuốc. Có thể tham khảo các hướng dẫn kỹ thuật có liên quan khác quy định tại Phụ lục 1 của Thông tư trong quá trình thiết kế, tiến hành và xử lý thống kê kết quả nghiên cứu.
- Trừ các thuốc bào chế ở dạng bao tan trong ruột, đối với các thuốc giải phóng biến đổi còn lại: khi kết quả nghiên cứu tương đương sinh học thiết kế đơn liều cho thấy thuốc có tích lũy (tỷ lệ

AUC (0- τ)/ AUC (0- ∞) < 90%), yêu cầu bổ sung thêm báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học thiết kế đa liều.

- Khi thuốc giải phóng biến đổi theo cơ chế giải phóng nhiều pha (giải phóng hai pha, giải phóng theo nhịp), báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải thể hiện thuốc thử tương đương sinh học với thuốc đối chứng ở tất cả các pha.

- Khi thuốc giải phóng biến đổi được dùng đường uống, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử và thuốc đối chứng cả khi dùng thuốc trong tình trạng đói và khi dùng thuốc trong tình trạng no.

- Khi thuốc giải phóng biến đổi là hệ trị liệu qua da, để đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế, ngoài báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử và thuốc đối chứng, phải báo cáo nghiên cứu so sánh khả năng bám dính trên da, tính kích ứng tại chỗ, tính nhạy cảm ánh sáng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng nhằm chứng minh thuốc thử có khả năng bám dính trên da tương đương hoặc tốt hơn thuốc đối chứng và có tính kích ứng tại chỗ và nhạy cảm với ánh sáng tương đương hoặc thấp hơn thuốc đối chứng. Tham khảo Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi (Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms) phiên bản hiện hành của Hội đồng thuốc Châu Âu (EMA)- phần Phụ lục I. Phép thử độ nhạy cảm và tính kích ứng của hệ trị liệu qua da (Appendix I. Sensitisation and irritation tests for transdermal products) và Phụ lục II. Phép thử tính bám dính *in vivo* (Appendix II. *In vivo* skin adhesion) để thiết kế và thực hiện các nghiên cứu so sánh này.

- Đối với thuốc giải phóng biến đổi có tốc độ phóng thích dược chất khác thuốc đối chứng:

- Yêu cầu báo cáo nghiên cứu dược động học của thuốc đăng ký kèm theo báo cáo nghiên cứu so sánh an toàn và hiệu quả trên lâm sàng giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng bào chế ở dạng giải phóng ngay.

- Tham khảo Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi (Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms) phiên bản hiện hành của Hội đồng thuốc Châu Âu (EMA)- phần Đăng ký thuốc giải phóng biến đổi có tốc độ phóng thích dược chất khác thuốc đã được lưu hành (Application for modified release formulation of a drug that is authorized in a formulation with a different release rate) để thiết kế và thực hiện các nghiên cứu dược động học của thuốc đăng ký và nghiên cứu so sánh an toàn và hiệu quả trên lâm sàng giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng bào chế ở dạng giải phóng ngay.

- Các thuốc giải phóng biến đổi được cấp phép lưu hành theo các quy định tại các điểm a và b khoản 2 của điều này được coi là thuốc biệt dược gốc bào chế ở dạng giải phóng biến đổi và được sử dụng làm thuốc đối chứng cho các thuốc generic được phát triển với mục đích để thay thế nó trong điều trị.

Chương IV

MIỄN BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC IN VIVO TRONG ĐĂNG KÝ THUỐC GENERIC CÓ KHẢ NĂNG THAY THẾ

Điều 14. Miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học in vivo cho các công thức bào chế theo tỷ lệ khi đăng ký một thuốc generic với nhiều hàm lượng khác nhau:

1. Các hàm lượng khác nhau của cùng một thuốc được coi là có công thức bào chế theo tỷ lệ nếu đáp ứng các điều kiện sau:

a) Có cùng dạng bào chế và được sản xuất tại cùng một nhà sản xuất.

b) Đối với thuốc giải phóng ngay: Công thức bào chế của các hàm lượng khác nhau có cùng các thành phần dược chất và tá dược (không tính đến các tá dược bao, vỏ nang, tá dược tạo màu, tạo mùi, các chất bảo quản là những thành phần không có khả năng làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc) với cùng tỷ lệ phối hợp giữa các dược chất và các tá dược này hoặc khi một dược chất chiếm một tỷ lệ bằng hoặc thấp hơn 5% khối lượng trong công thức thì tổng các tá dược trong công thức của các hàm lượng khác nhau là như nhau hoặc chỉ có lượng tá dược độn thay đổi theo sự thay đổi hàm lượng dược chất còn tổng lượng các tá dược còn lại trong công thức của các hàm lượng khác nhau là như nhau. (Khối lượng trong công thức được tính theo khối lượng viên nhân nếu thuốc là viên nén bao và được tính theo khối lượng thuốc đóng trong nang nếu thuốc là viên nang).

c) Đối với thuốc bao tan trong ruột:

- Khi thuốc là viên nén bao tan trong ruột: Công thức bào chế của các hàm lượng khác nhau này có cùng các thành phần dược chất và tá dược (không tính đến các tá dược tạo màu, tạo mùi, các chất bảo quản là những thành phần không có khả năng làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc) với cùng tỷ lệ phối hợp giữa các dược chất và các tá dược này hoặc khi một dược chất chiếm một tỷ lệ bằng hoặc thấp hơn 5% khối lượng trong công thức thì tổng các tá dược trong công thức viên nhân của các hàm lượng khác nhau là như nhau và tỷ lệ khối lượng màng bao kháng acid/ diện tích bề mặt viên giữa các viên có hàm lượng khác nhau (mg/cm^2) phải như nhau.

- Khi thuốc là viên nang chứa các hạt bao tan trong ruột: Các hàm lượng khác nhau sử dụng cùng một loại hạt bao tan trong ruột (được sản xuất từ cùng một quy trình sản xuất) và sự khác nhau về hàm lượng dược chất trong nang đạt được bằng cách điều chỉnh số lượng (hay khối lượng) hạt đóng trong nang.

d) Đối với thuốc giải phóng kéo dài: Các hàm lượng khác nhau có cùng cơ chế giải phóng hoạt chất và công thức bào chế của các hàm lượng khác nhau này có cùng các thành phần dược chất và tá dược với cùng tỷ lệ phối hợp giữa các dược chất và các tá dược này hoặc khi một dược chất chiếm một tỷ lệ bằng hoặc thấp hơn 5% khối lượng trong công thức thì tổng các tá dược còn lại trong công thức của các hàm lượng khác nhau là như nhau hoặc chỉ có lượng tá dược độn thay đổi theo sự thay đổi hàm lượng dược chất còn tổng lượng các tá dược còn lại trong công thức của các hàm lượng khác nhau là như nhau (Khi dược chất chiếm tỷ lệ bằng hoặc thấp hơn 5% khối lượng trong công thức, khối lượng trong công thức được tính theo khối lượng viên nhân nếu thuốc là viên nén bao và được tính theo khối lượng thuốc đóng trong nang nếu thuốc là viên

nang). Khi thuốc là viên nang chứa các hạt giải phóng kéo dài: Các hàm lượng khác nhau sử dụng cùng một loại hạt giải phóng kéo dài (được sản xuất từ cùng một quy trình sản xuất) và sự khác nhau về hàm lượng dược chất trong nang đạt được bằng cách điều chỉnh số lượng (hay khối lượng) hạt đóng trong nang.

đ) Đối với hệ trị liệu qua da: Các hàm lượng khác nhau có cùng các thành phần dược chất và tá dược, sự khác nhau về hàm lượng tỷ lệ với sự khác nhau về diện tích bề mặt có tác dụng của miếng dán, theo đó các hàm lượng thấp hơn là các phần diện tích nhỏ hơn của hàm lượng cao nhất.

e) Đối với thuốc có công thức phối hợp cố định liều: Các điều kiện để các hàm lượng khác nhau của thuốc được coi là có công thức bào chế theo tỷ lệ phải được thỏa mãn với tất cả các dược chất có trong thuốc, theo đó khi xem xét đối với mỗi dược chất, các dược chất còn lại được coi là các thành phần tá dược trong công thức, trừ khi cung cấp được các bằng chứng khoa học chứng minh có thể chấp nhận sự khác nhau về tỷ lệ phối hợp đối với các dược chất còn lại này.

2. Khi đăng ký một thuốc generic với nhiều hàm lượng khác nhau có công thức bào chế theo tỷ lệ, có thể sử dụng báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của một hoặc hai hàm lượng được cho là có nguy cơ không đạt được tương đương sinh học nhất theo quy định tại khoản 3 Điều này để xem xét miễn báo cáo tương đương sinh học cho các hàm lượng còn lại nếu các hàm lượng khác nhau của thuốc đăng ký đáp ứng đầy đủ các điều kiện sau:

a) Các hàm lượng đang xem xét miễn nộp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học được sản xuất theo cùng một quy trình sản xuất với các hàm lượng dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học.

b) Biểu đồ hoà tan của các hàm lượng đang xem xét phải tương đồng với biểu đồ hoà tan của một trong các hàm lượng dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học (căn cứ vào phần trăm dược chất được giải phóng so với hàm lượng trên nhãn theo thời gian).

3. Các hàm lượng cần phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để được xem xét miễn báo cáo tương đương sinh học cho các hàm lượng còn lại được lựa chọn như sau:

a) Đối với thuốc có dược động học tuyến tính theo liều (mức độ hấp thu tăng tỷ lệ theo liều dùng): Chỉ yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở một hàm lượng, thông thường là hàm lượng cao nhất (trừ trường hợp không thể nghiên cứu trên hàm lượng cao nhất vì lý do an toàn hay dung nạp thuốc).

b) Đối với thuốc có dược động học không tuyến tính theo liều:

- Khi mức độ hấp thu thuốc tăng cao hơn sự tăng liều dùng trong khoảng liều điều trị, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở ít nhất một hàm lượng cao nhất.

- Khi mức độ hấp thu thuốc tăng thấp hơn sự tăng liều dùng trong khoảng liều điều trị mà nguyên nhân đã biết không phải do khả năng hòa tan kém của dược chất mà do có hiện tượng bão hòa các chất vận chuyển thuốc vào tế bào và cả thuốc thử và thuốc đối chứng đều không có chứa bất

cứ một tá dược nào có khả năng ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hóa hoặc protein vận chuyển, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở hàm lượng thấp nhất hoặc một hàm lượng nằm trong khoảng liều có dược động học tuyến tính.

- Khi mức độ hấp thu thuốc tăng ít hơn sự tăng liều dùng mà nguyên nhân đã biết là do khả năng hòa tan kém của dược chất, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở hai hàm lượng gồm hàm lượng cao nhất và hoặc hàm lượng thấp nhất hoặc một hàm lượng nằm trong khoảng liều có dược động học tuyến tính.

Tham khảo Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành, phần 3.6.1. Hàm lượng nghiên cứu (Strength to be investigated) để cân nhắc các trường hợp ngoại lệ khác có thể áp dụng trong việc lựa chọn hàm lượng báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho các hàm lượng còn lại đối với từng trường hợp nêu trên.

c) Các trường hợp đặc biệt:

- Đối với các thuốc tiêm bắp/ tiêm dưới da tạo túi dự trữ thuốc: Nếu các hàm lượng khác nhau đạt được chỉ do sự khác nhau tổng thể tích thuốc chứa trong một đơn vị liều (tổng thể tích thuốc được tiêm), có thể báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của một hàm lượng bất kỳ. Trong trường hợp không thể sử dụng các liều trong khoảng điều trị để nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh vì lý do an toàn, chấp nhận báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở liều thấp hơn liều điều trị.

- Đối với thuốc bao tan trong ruột chứa nhiều tiểu đơn vị: Nếu các thuốc có hàm lượng khác nhau có chứa cùng một loại hạt bao tan trong ruột (được sản xuất từ cùng một quy trình sản xuất) và có công thức bào chế theo tỷ lệ: có thể báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở hàm lượng cao nhất hoặc hàm lượng được coi là có nguy cơ không đạt được tương đương sinh học nhất.

- Đối với thuốc giải phóng kéo dài chứa nhiều tiểu đơn vị: Nếu các thuốc có hàm lượng khác nhau có chứa cùng một loại hạt giải phóng kéo dài (được sản xuất từ cùng một quy trình sản xuất) và có công thức bào chế theo tỷ lệ: có thể báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở hàm lượng cao nhất hoặc hàm lượng được coi là có nguy cơ không đạt được tương đương sinh học nhất.

4. Cách thiết lập tính tương đồng của biểu đồ hòa tan giữa các hàm lượng đang xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học với hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc đăng ký được quy định tại Phụ lục I. Phép thử độ hòa tan và sự tương đồng của các biểu đồ hòa tan- Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN.

5. Hồ sơ đề nghị xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho các công thức bào chế theo tỷ lệ gồm:

a) Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của hàm lượng hoặc các hàm lượng đã nghiên cứu.

b) Bảng so sánh công thức bào chế của các hàm lượng đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học với công thức bào chế của các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

d) Bảng so sánh quy trình sản xuất của các hàm lượng đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học với quy trình sản xuất của các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

d) Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học bao gồm:

- Đề cương thử nghiệm.

- Báo cáo thẩm định các quy trình phân tích dùng trong thử nghiệm.

- Báo cáo kết quả thử nghiệm (gồm: các bảng số liệu, các biểu đồ, phân tích thống kê, biện luận kết quả).

- Bản cam kết các thuốc thử đã dùng trong phép thử tương đương độ hòa tan (các thuốc có hàm lượng đang được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học) đáp ứng các điều kiện nêu tại khoản 1- Điều 5 theo Biểu mẫu A quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư.

đ) Thông tin về dược động học tuyến tính theo liều của thuốc đăng ký (nếu có áp dụng).

e) Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng để báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

Điều 15. Miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học in vivo dựa trên thiết kế phân cực khi đăng ký một thuốc generic với nhiều hàm lượng khác nhau:

1. Nếu các điều kiện để được miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học quy định tại các khoản 1 (trừ điểm a) và khoản 2 Điều 14 không được đáp ứng dẫn đến việc phải tiến hành nhiều nghiên cứu tương đương sinh học cho các hàm lượng khác nhau của cùng một thuốc, có thể lựa chọn 02 hàm lượng được xác định là có nhiều khác biệt nhất (hàm lượng cao nhất và hàm lượng thấp nhất, hai hàm lượng khác nhau nhiều nhất về tỷ lệ các thành phần trong công thức hoặc khác nhau nhiều nhất về biểu đồ hòa tan) sao cho bất cứ sự khác biệt nào của các hàm lượng còn lại đều nằm trong khoảng khác biệt của hai hàm lượng này để báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho các hàm lượng còn lại.

2. Đối với thuốc bào chế ở dạng giải phóng kéo dài và thuốc bao tan trong ruột, chỉ xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên thiết kế phân cực như đã nêu tại khoản 1 của điều này với điều kiện các hàm lượng khác nhau của thuốc đăng ký phải có cùng cơ chế giải phóng dược chất và sử dụng cùng các tá dược có vai trò kiểm soát giải phóng dược chất trong công thức (đối với thuốc giải phóng kéo dài) hoặc phải có cùng các lớp bao kiểm soát giải phóng dược chất (đối với thuốc bao tan trong ruột).

3. Trong trường hợp cần báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cả khi dùng thuốc trong tình trạng đói và khi dùng thuốc trong tình trạng no (như quy định đối với các thuốc giải phóng biến đổi dùng đường uống) của từ hai hàm lượng trở lên do mức độ hấp thu của thuốc không tuyến tính theo liều hoặc do có sự khác nhau về tỷ lệ phối hợp giữa các thành phần trong công thức, có thể xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho một trong hai điều kiện nghiên cứu (dùng thuốc trong tình trạng đói hoặc dùng thuốc trong tình trạng no) được coi là kém nhạy cảm hơn để phát hiện ra sự không tương đương giữa thuốc thử và thuốc đối chứng đối với hàm lượng/ các hàm lượng còn lại, cụ thể như sau:

a) Nếu thông tin trong tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng quy định dùng thuốc khi đói hoặc không quan tâm đến tình trạng no hay đói khi dùng thuốc (có thể dùng thuốc cả khi no và khi đói): Điều kiện thử nghiệm được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho hàm lượng/ các hàm lượng còn lại là dùng thuốc khi no.

b) Nếu thông tin trong tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng quy định dùng thuốc khi no: Điều kiện thử nghiệm được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho hàm lượng/ các hàm lượng còn lại là dùng thuốc khi đói.

4. Hồ sơ đề nghị xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên thiết kế phân cực gồm:

a) Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cho các hàm lượng nghiên cứu.

b) Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học kèm theo các số liệu chứng minh hai hàm lượng đã chọn để báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học là hai hàm lượng khác biệt nhất, theo đó các hàm lượng còn lại đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học đều nằm trong khoảng khác biệt của hai hàm lượng này. Đối với thuốc giải phóng kéo dài và thuốc bao tan trong ruột, bổ sung bảng so sánh công thức bào chế của tất cả các hàm lượng của thuốc đăng ký bao gồm cả các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và các hàm lượng đề nghị xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

Điều 16. Miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học

1. Các thuốc generic bào chế ở dạng quy ước giải phóng ngay dạng rắn dùng đường uống có tương đương bào chế với thuốc đối chứng, các thuốc phân tán tại khoang miệng nhưng không có hấp thu tại khoang miệng, có tương đương bào chế với thuốc đối chứng, có chứa các dược chất đã được chứng minh là có tính tan tốt và tính thấm tốt (thuộc nhóm I trong hệ thống phân loại sinh dược học), không nằm trong số các dược chất có khoảng điều trị hẹp sẽ được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc generic có khả năng thay thế nếu cung cấp được các bằng chứng sau:

a) Thuốc đăng ký có đặc tính hoà tan rất nhanh (hơn 85% dược chất có trong một đơn vị liều được hòa tan trong các môi trường có pH từ 1 đến 6,8 trong vòng 15 phút), hoặc

Thuốc đăng ký có đặc tính hoà tan nhanh (hơn 85% dược chất có trong một đơn vị liều được hoà tan trong các môi trường có pH từ 1 đến 6,8 trong vòng 30 phút) và biểu đồ hòa tan của thuốc đăng ký là tương tự biểu đồ hòa tan của thuốc đối chứng trong các môi trường đã thử.

b) Đối với các tá dược đã được biết rõ là có khả năng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc (manitol, sorbitol, chất điện hoạt...): Thành phần định tính và định lượng của các tá dược này trong thuốc đăng ký phải tương tự trong thuốc đối chứng.

c) Các tá dược khác trong công thức thuốc đăng ký hoặc tương tự về định tính với các tá dược được sử dụng trong công thức thuốc đối chứng, hoặc tương tự về định tính với các tá dược được sử dụng trong công thức một thuốc có tương đương bào chế với thuốc đăng ký đã được phê duyệt tại một trong các nước tham chiếu, hoặc là các tá dược thông thường đã biết rõ đặc tính với lượng sử dụng trong công thức nằm trong khoảng giới hạn sử dụng thông thường phù hợp với dạng bào chế của thuốc đăng ký.

2. Các điều kiện để được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học quy định tại khoản 1 của điều này cũng có thể được áp dụng trong các trường hợp, thay cho điều kiện có tương đương bào chế, thuốc đăng ký và thuốc đối chứng là các thể phẩm bào chế nhưng chỉ khác nhau duy nhất về dạng muối sử dụng của dược chất với điều kiện cả hai dạng muối sử dụng này đều có tính tan tốt và tính thấm tốt (cùng thuộc nhóm I trong hệ thống phân loại sinh dược học). Không áp dụng miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo hệ thống phân loại sinh dược học khi dược chất sử dụng giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng khác nhau về dạng ester, dạng ether, dạng đồng phân, hỗn hợp các đồng phân, dạng phức chất hay dạng dẫn chất khác.

3. Đối với thuốc generic phối hợp cố định liều, có thể xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học nếu tất cả các dược chất trong công thức đều có tính tan tốt và tính thấm tốt (cùng thuộc nhóm I trong hệ thống phân loại sinh dược học), các tá dược trong công thức đáp ứng các quy định nêu tại các điểm b, c khoản 1 điều này và đặc tính hòa tan của thuốc khi được xem xét trên từng dược chất có trong thuốc đều đáp ứng các quy định nêu tại điểm a khoản 1 Điều này.

4. Các thuốc đặt dưới lưỡi, thuốc ngậm và thuốc giải phóng biến đổi không được xem xét miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học.

5. Các tiêu chí đánh giá một dược chất có các đặc tính tan tốt và thấm tốt được quy định tại mục III. Dược chất- Phụ lục III. Miễn thử tương đương *in vivo* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học- Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành..

6. Các thuốc thử và thuốc đối chứng dùng trong các nghiên cứu *in vitro* để đánh giá đặc tính hòa tan của thuốc đăng ký và thiết lập tương đương độ hòa tan giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng phải đáp ứng các quy định tại các Điều 6, Điều 10 và Điều 11 của Thông tư.

7. Cách đánh giá đặc tính hoà tan của thuốc đăng ký và thiết lập tương đương độ hoà tan giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng quy định tại mục IV. Thuốc thành phẩm- Phụ lục III. Miễn thử

tương đương *in vivo* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học- Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành.

8. Hồ sơ đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học gồm:

a) Tài liệu chứng minh dược chất/ các dược chất có trong thuốc có các đặc tính tan tốt và tính thấm tốt theo hướng dẫn tại Phụ lục III. Miễn nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học- Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for Conduct of the Equivalence Study) phiên bản hiện hành.

b) Số liệu thực nghiệm chứng minh thuốc đăng ký có các thành phần tá dược đáp ứng quy định để được xem xét miễn báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học bao gồm:

- Kết quả định tính các thành phần tá dược trong công thức của thuốc đăng ký và thuốc đối chứng hoặc một thuốc có tương đương bào chế với thuốc đăng ký đã được phê duyệt tại một trong các nước tham chiếu thể hiện thuốc đăng ký có cùng thành phần các tá dược như thuốc đối chứng hoặc một thuốc có tương đương bào chế với thuốc đăng ký đã được phê duyệt tại một trong các nước tham chiếu.

- Trong trường hợp trong công thức thuốc có các thành phần tá dược đã được biết là có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc: Kết quả định lượng chứng minh thuốc đăng ký có cùng hàm lượng các tá dược này khi so với thuốc đối chứng.

- Báo cáo thẩm định các quy trình phân tích định tính và định lượng sử dụng trong các thử nghiệm trên.

c) Báo cáo đánh giá đặc tính hòa tan của thuốc (đối với thuốc có đặc tính hòa tan rất nhanh) hoặc Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng (trong trường hợp thuốc có đặc tính hòa tan nhanh) gồm:

- Đề cương thử nghiệm.

- Báo cáo thẩm định các quy trình phân tích dùng trong thử nghiệm.

- Báo cáo kết quả thử nghiệm (gồm: các bảng số liệu, các biểu đồ, phân tích thống kê, biện luận kết quả).

- Đối với báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc đăng ký và thuốc đối chứng: Các tài liệu liên quan đến thuốc đối chứng theo quy định tại khoản 5 Điều 11 của Thông tư và Bản cam kết thuốc thử dùng trong phép thử đáp ứng các điều kiện nêu tại khoản 1- Điều 5 theo Biểu mẫu A quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư.

Chương V

TỔ CHỨC THỰC HIỆN

Điều 17. Điều khoản thi hành

· Thông tư này có hiệu lực thi hành sau 12 tháng kể từ ngày ký ban hành. Bộ Y tế khuyến khích các cơ sở đăng ký thuốc nộp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo các quy định tại Thông tư này trước ngày Thông tư có hiệu lực.

· Chấm dứt hiệu lực của Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26/4/2010 của Bộ Y tế Hướng dẫn báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng/ tương đương sinh học trong đăng ký thuốc kể từ ngày thông tư này có hiệu lực.

3. Kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký thuốc được thực hiện như sau:

a) Phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lần đầu đối với các thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng ngay và dạng giải phóng biến đổi kiểu bao tan trong ruột, đơn thành phần hoặc có công thức phối hợp cố định liều, trong công thức có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc quy định tại Phụ lục 3 của Thông tư. Các thuốc này sẽ được cấp số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế (có tương đương điều trị với thuốc đối chứng).

b) Phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lần đầu đối với tất cả các thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng biến đổi trừ thuốc bào chế ở dạng bao tan trong ruột. Các thuốc này sẽ được cấp số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế (có tương đương điều trị với thuốc đối chứng).

c) Khuyến khích báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lần đầu đối với các thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng ngay đơn thành phần hoặc có công thức phối hợp cố định liều, trong công thức không chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc quy định tại Phụ lục 3 của Thông tư và các thuốc generic có tác dụng toàn thân bào chế ở dạng bao tan trong ruột. Các thuốc này sẽ được cấp số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế (có tương đương điều trị với thuốc đối chứng).

d) Khuyến khích nộp hồ sơ đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học khi đăng ký lần đầu đối với các thuốc đáp ứng các điều kiện để được miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo quy định tại Điều 16 của Thông tư. Các thuốc này sẽ được cấp số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế (có tương đương điều trị với thuốc đối chứng).

đ) Khuyến khích bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học đối với các thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng ngay đã được cấp số đăng ký chứa các dược chất không thuộc nhóm dược chất được miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo hệ thống phân loại sinh dược học. Các thuốc này sẽ được chuyển từ thuốc generic thành thuốc generic có khả năng thay thế.

e) Khuyến khích bổ sung hồ sơ đề nghị miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký đáp ứng các điều kiện để được miễn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo quy định tại Điều 16 của Thông tư. Các thuốc này sẽ được chuyển từ thuốc generic thành thuốc generic có khả năng thay thế.

f) Không chấp nhận đăng ký gia hạn đối với các thuốc generic thuộc các trường hợp quy định tại các khoản a, b của điều này nếu hồ sơ đăng ký thuốc đã được duyệt chưa bao gồm báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

3. Sau 02 năm kể từ ngày thông tư này có hiệu lực:

a) Yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lần đầu đối với tất cả các thuốc generic bào chế ở dạng bao tan trong ruột.

b) Không chấp nhận đăng ký gia hạn đối với các thuốc generic bào chế ở dạng bao tan trong ruột nếu hồ sơ đăng ký thuốc đã được duyệt chưa bao gồm báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

Điều 18. Điều khoản chuyển tiếp

· Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học/ tương đương độ hòa tan thực hiện trước ngày thông tư này có hiệu lực, có thể nộp bản cam kết về nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu theo Biểu mẫu B quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư thay cho các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng theo quy định tại khoản 5 điều 10.

· Đối với báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc phối hợp cố định liều nộp trước ngày thông tư này có hiệu lực:

- Nếu thuốc chứa dược chất thuộc danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc hoặc bào chế ở dạng giải phóng biến đổi, phải bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để thiết lập được tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc. Thuốc sẽ được cấp/ gia hạn số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế.

- Nếu thuốc không chứa dược chất thuộc danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc và không bào chế ở dạng giải phóng biến đổi, khuyến khích bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để thiết lập được tương đương sinh học của tất cả các dược chất có trong thuốc. Nếu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thiết lập được tương đương sinh học của tất cả các dược chất có trong thuốc, thuốc sẽ được cấp/ gia hạn số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế. Nếu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc chưa thiết lập được tương đương sinh học của tất cả các dược chất có trong thuốc, thuốc sẽ không được cấp/ gia hạn số đăng ký là thuốc generic có khả năng thay thế.

Điều 19. Điều khoản tham chiếu

Trong trường hợp các văn bản quy phạm pháp luật và các quy định được viện dẫn trong Thông tư này có sự thay đổi, bổ sung hoặc được thay thế thì áp dụng theo văn bản quy phạm pháp luật mới.

Điều 20. Trách nhiệm thi hành

- Cục Quản lý Dược căn cứ chức năng, nhiệm vụ được giao có trách nhiệm:
- Tổ chức hướng dẫn và thực hiện các quy định của Thông tư này.
- Tiến hành thanh tra báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học tại cơ sở nghiên cứu khi cần theo quy định tại khoản 9 Điều 4 của Thông tư này.
- Cập nhật Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký thuốc phù hợp với các yêu cầu về quản lý nhằm đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của thuốc được lưu hành.
- Các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế, Tổng công ty dược Việt Nam, các cơ sở kinh doanh thuốc, đăng ký thuốc có trách nhiệm thực hiện Thông tư này./.

BỘ TRƯỞNG

Nơi nhận:

- VPCP (Phòng Công báo, Công thông tin điện tử Chính phủ);
- Bộ trưởng Nguyễn Thị Kim Tiến (đề b/c);
- Các Thứ trưởng BHYT (đề p/h);
- Bộ Tư pháp (Cục kiểm tra văn bản QPPL);
- Bộ Khoa học và Công nghệ;
- Bộ Công Thương;
- Bộ Quốc phòng (Cục Quân Y);
- Bộ Công an (Cục Y tế);
- Bộ Giao thông vận tải (Cục Y tế GTVT);
- Bộ Tài chính (Tổng Cục Hải quan) ;
- Các Vụ, Cục, T.tra Bộ Y tế ;
- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc TƯ;
- Tổng công ty Dược Việt Nam;
- Hiệp hội Doanh nghiệp dược Việt Nam;
- Hội Dược học Việt Nam;
- Tổng cục hải quan;
- Công thông tin điện tử BHYT, Website Cục QLD ;
- Các DN SX, KD thuốc trong nước và nước ngoài;
- Lưu : VT, PC, QLD (5).

Phu lục 1

CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT THAM CHIẾU (*)

- Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN- Phiên bản 2015 (ASEAN Guideline for the conduct of bioequivalence studies).

· Hướng dẫn ASEAN về đăng ký thay đổi cho các dược phẩm (ASEAN Variation Guideline for Pharmaceutical Products)- Năm 2014.

· Các lưu ý chung đối với các thử nghiệm lâm sàng (General Considerations for Clinical Trials- ICH Topic E8, CPMP/ICH/291/95).

· Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt (Guideline for Good Clinical Practice- (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95).

· Nguyên tắc thống kê cho các thử nghiệm lâm sàng (Statistical Principles for Clinical Trials- ICH E9, CPMP/ICH/363/96).

· Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích dịch sinh học (Guideline on Bioanalytical Method Validation- EMEA/CHPM/EWP/192217/2009).

· Hướng dẫn đánh giá lâm sàng và dược động học của các dạng bào chế giải phóng biến đổi (Guideline on the Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

8. Các quy định đối với việc đăng ký thiết lập khả năng thay thế lẫn nhau của các dược phẩm đa nguồn (Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability) –WHO Technical Reports Series, No. 992, Annex 7 (2015).

9. USFDA: Hướng dẫn cho doanh nghiệp: Nghiên cứu tương đương sinh học ở tình trạng no và sinh khả dụng có ảnh hưởng của thức ăn (Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies).

· USFDA: Hướng dẫn cho doanh nghiệp: Các cách tiếp cận thống kê để thiết lập tương đương sinh học (Guidance for industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence).

· USFDA: Hướng dẫn cho doanh nghiệp: Nâng cỡ lô và các thay đổi sau khi phê duyệt đối với các thuốc uống giải phóng ngay dạng rắn- Các tài liệu cần nộp về hoá học, sản xuất và kiểm soát, thử độ hoà tan *in vitro* và thử tương đương sinh học *in vivo* (SUPAC-IR).

· USFDA: Hướng dẫn cho doanh nghiệp: Nâng cỡ lô và các thay đổi sau khi phê duyệt đối với các thuốc uống giải phóng biến đổi dạng rắn- Các tài liệu cần nộp về hoá học, sản xuất và kiểm soát, thử độ hoà tan *in vitro* và thử tương đương sinh học *in vivo* (SUPAC-MR).

· EMA: Hướng dẫn đánh giá tương đương sinh học (Guideline on the investigation of bioequivalence (European Medicines Agency, London, 20 January 2010, CPMP/EWWP/QWP/1401/98 Rev 1).

(*). Các phiên bản mới nhất của các hướng dẫn trên sẽ được tự động cập nhật để áp dụng thay thế cho phiên bản hiện hành đề cập tại phụ lục này.

Phụ lục 2

QUY ĐỊNH VỀ CỠ LÔ SẢN XUẤT Ở QUY MÔ THỬ NGHIỆM

Cỡ lô sản xuất ở quy mô thử nghiệm, còn gọi là cỡ lô pilot được xác định cụ thể như sau:

- Các thuốc là viên nén/ viên nang giải phóng ngay, viên nén/ viên nang giải phóng biến đổi: Tương đương 1/10 cỡ lô sản xuất đăng ký hoặc tương đương 100.000 đơn vị liều, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn.
- Các thuốc bột, dung dịch, hỗn dịch: Tương đương 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký.
- Các thuốc tiêm gồm dung dịch, bột/ bột đông khô pha dung dịch tiêm, hỗn dịch, nhũ dịch: Tương đương 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký hoặc 50 lít (với các thuốc dạng lỏng có thể tích trong 01 đơn vị đóng gói nhỏ nhất lớn hơn 2ml) và 30 lít (với các thuốc dạng lỏng có thể tích trong 01 đơn vị đóng gói nhỏ nhất bằng hoặc nhỏ hơn 2ml), tùy thuộc giá trị nào lớn hơn. Trường hợp đăng ký nhiều quy cách đóng gói với các thể tích trong 01 đơn vị đóng gói khác nhau, lựa chọn hoặc 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký hoặc 50 lít, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn.
- Hệ trị liệu qua da: Tương đương 1/10 cỡ lô sản xuất đăng ký hoặc 25.000 đơn vị, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn.

Phụ lục 3

DANH MỤC CÁC DƯỢC CHẤT YÊU CẦU BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC KHI ĐĂNG KÝ THUỐC

(Danh mục thứ nhất)

STT	Tên dược chất	Thuốc đối chứng (Dạng bào chế- Hàm lượng)	Nhà sản xuất⁽¹⁾ (Nước sản xuất/ Nước cấp phép lưu hành)⁽²⁾
1	Amlodipin	Amlor- Viên nang 5mg.	Pfizer PGM (Pháp)
2	Azithromycin	Zithromax- Bột pha hỗn dịch uống 200mg/5ml	Pfizer Italia (ý)
3	Carbamazepin	Tegretol- Viên nén 200mg.	Novatis Pharma S.p.A (ý)
4	Cefixim	Oroken* - Viên nén bao phim 200mg; Bột pha hỗn dịch uống 40mg/ 5ml và 100mg/ 5ml ; Côm	Famar Lyon (Pháp)

		pha hỗn dịch uống 40mg và 100mg.	
5	Cefuroxim Axetil	Zinnat- Viên nén bao phim 125mg, 500mg	Glaxo Operation UK Ltd. (V-ong quốc Anh)
6	Clarithromycin	Klacid- Viên nén bao phim 250mg, 500mg. Klacid- Cóm pha hỗn dịch uống 125mg/5ml.	Abbott Laboratories Ltd. (V-ong quốc Anh) PT Abbott Indonesia (Indonesia)
7	Glibenclamid	Daonil [*] - Viên nén 5mg	Aventis Pharma (Nhật Bản)
8	Gliclazid	Diamicron- Viên nén 80mg.	Les Laboratoires Servier Industrie (Pháp)
9	Metformin	Glucophage- Viên nén bao phim 500mg, 850mg, 1000mg.	Merck Sante s.a.s. (Pháp)
10	Metoprolol	Betaloc- Viên nén 50mg.	AstraZeneca (Philipin)
11	Nifedipin	Adalat- Viên nang mềm 10mg.	R.P. Scherer GmbH & Co. Germany (Đức)
		Adalat [*] - Viên nang mềm 5mg.	Bayer Health Care (Đức)
12	Rifampicin	Rimactane [*] - Viên nén nang (150mg, 300mg). Rifadin- Viên nang (150mg; 300mg) Rifampicin- Viên nang (150mg; 300mg)	Novatis ^{***} ; Sandoz ^{***} Sanofi- Aventis ^{***} Sandoz (Hà Lan)

* Thuốc phát minh này hiện không lưu hành tại Việt Nam. Thuốc được mua tại nước sản xuất theo thông tin trong danh mục.

** Thuốc phát minh này hiện không lưu hành tại Việt Nam. Thuốc được mua tại nước nơi thuốc đã được cấp phép lưu hành theo thông tin trong danh mục.

*** Chấp nhận tất cả các nhà máy của công ty trên toàn cầu.

^{1,2} Thông tin về nhà sản xuất, nước sản xuất/ nước cấp phép lưu hành các thuốc đối chứng quy định trong danh mục sẽ được cập nhật theo thực tế sản xuất và lưu hành của các thuốc này.

Phu lục 4

BIỂU MẪU A

CAM KẾT VỀ SỰ TƯƠNG TỰ GIỮA THUỐC ĐĂNG KÝ VÀ THUỐC THỬ DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU

Kính gửi: Cục Quản lý Dược- Bộ Y tế (Việt Nam)

Chúng tôi gồm:

Cơ sở đăng ký thuốc(Tên đầy đủ theo giấy phép thành lập)

Địa chỉ tại.... (Địa chỉ đầy đủ theo giấy phép thành lập).

Và nhà sản xuất thuốc (Tên đầy đủ theo giấy tờ pháp lý nộp kèm hồ sơ)

Địa chỉ tại..... (Địa chỉ đầy đủ theo giấy tờ pháp lý nộp kèm hồ sơ)

Cùng cam kết thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học/ thử tương đương độ hòa tan số ... (mã số nghiên cứu/ mã số thử nghiệm) thực hiện tại(tên và địa chỉ đầy đủ của cơ sở nơi nghiên cứu/ phép thử được tiến hành) trong thời gian từ ngày....tháng....năm đến ngày....tháng...năm...là phù hợp để đại diện cho thuốc đăng ký(tên thương mại/ dạng bào chế/ hàm lượng của thuốc đăng ký), với các thông tin cụ thể như sau:

Nội dung so sánh	Giống nhau	Khác nhau
Địa điểm sản xuất thuốc		
Công thức bào chế thuốc gồm: - Thành phần - Lượng các thành phần - Tiêu chuẩn chất lượng các thành phần		
Quy trình sản xuất thuốc, bao gồm cả trang thiết bị dùng trong sản xuất.		
Cỡ lô sản xuất:		

Bảng liệt kê chi tiết các sự khác nhau giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký (Áp dụng khi có sự khác nhau giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký)

Nội dung khác nhau	Thuốc thử dùng trong nghiên cứu	Thuốc đăng ký	Các tài liệu kèm theo (**)
Địa điểm sản xuất thuốc			

Công thức bào chế thuốc gồm: - Thành phần - Lượng các thành phần - Tiêu chuẩn chất lượng các thành phần			
Quy trình sản xuất thuốc (bao gồm cả trang thiết bị dùng trong sản xuất)			
Cỡ lô sản xuất (*):			

(*) Chỉ yêu cầu tài liệu kèm theo khi cỡ lô sản xuất của thuốc thử không đáp ứng quy định tại điểm c, khoản 1 Điều 5.

(**) Liệt kê các tài liệu nộp kèm chứng minh sự khác nhau giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký không làm ảnh hưởng đến tính đại diện cho thuốc đăng ký của thuốc thử.

Chúng tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm về sự trung thực của các thông tin được cung cấp trên.

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

(Ký tên- Đóng dấu)

Đại diện hợp pháp của nhà sản xuất

(Ký tên- Đóng dấu)