

Số: /2020/TT-BYT

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

**Dự thảo 30-11-2020**

**THÔNG TƯ**

**Quy định các thuốc phải thử tương đương sinh học  
và các yêu cầu về hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học  
trong đăng ký lưu hành thuốc**

*Căn cứ Luật dược ngày 06 tháng 4 năm 2016;*

*Căn cứ Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược;*

*Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;*

*Căn cứ Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số quy định liên quan đến điều kiện đầu tư kinh doanh thuộc phạm vi quản lý nhà nước của Bộ Y tế;*

*Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý dược,*

*Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư quy định các thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu về hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc.*

**Chương I**  
**NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG**

**Điều 1. Phạm vi điều chỉnh**

1. Thông tư này quy định:

- a) Các thuốc phải nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành;
- b) Hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học.

2. Các hướng dẫn tại Thông tư 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/ Reference product) là thuốc mà một thuốc generic dự định sẽ thay thế nó trong điều trị, được lựa chọn theo các nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư này. Một thuốc bào chế ở dạng giải phóng biến đổi 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 có cùng cơ chế phóng thích dược chất với nó.

5. *Thuốc đang xem xét*: Trong phạm vi thông tư này, thuốc đang xem xét là thuốc đang nộp hồ sơ đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học hoặc là thuốc đã được cấp giấy phép lưu hành đang nộp hồ sơ đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

6. *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 (*in vivo*) và pha phân tích (*in vitro*).

7. *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.

8. *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.

9. *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 hoà tan.

10. *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...

11. *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)...

12. *Thuốc phối hợp cố định liều* (Fixed-dose combination finished pharmaceutical product): 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.

13. *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.

14. *Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học in vivo* (Biowaver): Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* là việc phê duyệt một thuốc generic là có khả năng thay thế thuốc đối chứng mà không yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của chính thuốc đó. Trong trường hợp này, hồ sơ đề nghị không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* có thể thay thế cho báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc hoặc hồ sơ đề nghị công bố một thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

15. *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.

16. *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.

17. *Nghiên cứu thiết kế đơn liều*: Nghiên cứu trong đó các mẫu sinh học dùng trong phân tích được thu thập sau khi dùng một liều thuốc duy nhất ở mỗi giai đoạn nghiên cứu.

18. *Nghiên cứu thiết kế đa liều*: Nghiên cứu trong đó các mẫu sinh học dùng trong phân tích được thu thập sau khi dùng nhiều liều của một thuốc để đạt được nồng độ thuốc ổn định trong máu.

19. *Cách tiếp cận phân cực*: Là việc phân tích và lựa chọn 02 hàm lượng trong nhiều hàm lượng khác nhau của cùng một thuốc (có cùng dạng bào chế, được sản xuất tại cùng một nhà sản xuất) được xác định là có nhiều khác biệt nhất sao cho bất cứ sự khác biệt nào giữa các hàm lượng còn lại đều nằm trong khoảng khác biệt của 02 hàm lượng được lựa chọn này để tiến hành nghiên cứu và ngoại suy kết quả nghiên cứu cho các hàm lượng còn lại

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 nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, cơ sở đăng ký phải được sự ủy quyền của tổ chức, cá nhân này.

21. *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.

## **Chương II**

### **CÁC THUỐC PHẢI NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC KHI ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH**

#### **Điều 3. Các thuốc phải nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành**

1. Các thuốc có dạng bào chế giải phóng biến đổi: Yêu cầu đối với tất cả các thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi.

2. Các thuốc có dạng bào chế giải phóng ngay: Chỉ yêu cầu đối với các thuốc không thuộc các trường hợp quy định tại khoản 3 điều này, có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc quy định tại Phụ lục 1 của Thông tư.

3. Các trường hợp sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng:

a) Các thuốc tiêm thuộc một trong các trường hợp sau được công nhận là sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng:

- Thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch là dung dịch trong nước khi tiêm, có chứa cùng các dược chất ở cùng nồng độ tính theo mol khi sử dụng như thuốc đối chứng và cùng không chứa các tá dược có tương tác với dược chất hoặc có ảnh hưởng đến sự phân bố của dược chất như thuốc đối chứng. Trường hợp phải sử dụng các tá dược này trong công thức bào chế, thành phần các tá dược này phải tương tự thành phần các tá dược có trong thuốc đối chứng với lượng tương đương lượng sử dụng trong thuốc đối chứng hoặc nếu có sự khác nhau về lượng, phải chứng minh được sự khác nhau này không làm ảnh hưởng đến dược động học của dược chất.

- Thuốc dùng đường tiêm khác đường tiêm tĩnh mạch, ở dạng dung dịch trong nước hoặc 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 nhưng phải cùng loại (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.

b) Các thuốc không dùng đường tiêm đáp ứng các điều kiện sau được công nhận là sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng:

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

- 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. Trong trường hợp 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.

c) Các thuốc ở dạng khí khi sử dụng có tương đương bào chế với thuốc đối chứng được công nhận là sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng.

### **Chương III**

## **HỒ SƠ NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC**

### **Điều 4. Quy định chung về hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học**

1. Hồ sơ hành chính bao gồm:

a) Thông tin chung của nghiên cứu (Mẫu số 03/BE)

b) Tài liệu của cơ sở nghiên cứu (theo quy định tại Điều 5)

c) Các tài liệu về thuốc đối chứng: Tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu bao gồm:

- Hóa đơn mua thuốc đối chứng từ nhà cung cấp có thể hiện rõ tên và địa chỉ nhà cung cấp.

- 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 cam kết có chữ ký của giám đốc cơ sở 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.

2. Báo cáo nghiên cứu theo hướng dẫn tại Phụ lục I Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học với bố cục và nội dung phù hợp với Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn ASEAN về tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học (ASEAN Guideline for the conduct of bioequivalence studies) phiên bản hiện hành hoặc Mẫu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ICH theo Hướng dẫn về bố cục và nội dung của báo cáo thử nghiệm lâm sàng (Structure and Content of Clinical Study Reports- E3 Guideline), trong đó bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đang xem xét phải được chuẩn bị theo Biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư này.

Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học thực hiện trước khi Thông tư này có hiệu lực mà mẫu báo cáo chưa tuân thủ đầy đủ quy định tại Thông tư này (bao gồm thiết kế nghiên cứu, thuốc đối chứng, thuốc thử,...) được chấp nhận với điều kiện: Thuốc được cấp phép lưu hành tại các nước quy định tại khoản 9, khoản 10 Điều 2 Thông tư 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc và có đủ dữ liệu nghiên cứu để kết luận tương đương sinh học.

#### **Điều 5. Tài liệu đối với cơ sở nghiên cứu**

Cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc phải tuân thủ quy định về Thực hành tốt phòng thí nghiệm và Thực hành tốt trong nghiên cứu lâm sàng (GLP/GCP) trong nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc và phải có tài liệu chứng minh việc đáp ứng các nguyên tắc này.

1. Đối với cơ sở nghiên cứu trong nước: Yêu cầu nộp một trong các tài liệu sau: (1) Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dịch vụ nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc; (2) Các Giấy chứng nhận GLP/GCP tương ứng; (3) Giấy chứng nhận hoặc Báo cáo đánh giá đáp ứng GLP, GCP của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học.

2. Đối với cơ sở nghiên cứu tại nước ngoài:

a) Các cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học tại nước ngoài phải có các tài liệu sau:

- Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dịch vụ nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc hoặc các Giấy chứng nhận GLP/GCP tương ứng của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học (nếu có);

- Tài liệu thuyết minh theo Hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới về nghiên cứu tương đương sinh học (BE-in-vivo-studies guidance ANNEX 9), quy định tại Phụ lục 2 Thông tư này hoặc các hướng dẫn khác được xác định là đáp ứng đầy đủ các nội dung yêu cầu tại Phụ lục 2 Thông tư này. (Sau đây viết tắt là tài liệu quy định tại Phụ lục 9).

b) Cơ sở nghiên cứu BE thuộc trường hợp công nhận, thừa nhận theo hiệp định công nhận, thừa nhận lẫn nhau (ASEAN, ...); cơ sở nghiên cứu BE của các thuốc đã được phép lưu hành tại các nước quy định tại khoản 9, khoản 10 Điều 2 Thông tư 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc thì **không yêu cầu nộp tài liệu quy định tại điểm a khoản này.**

c) **Cơ sở nghiên cứu** BE thuộc trường hợp đã được đánh giá trong các hồ sơ BE đã được công bố có phạm vi nghiên cứu và thời gian nghiên cứu trong vòng 3 năm sau thời điểm nghiên cứu BE đã được công bố thì không yêu cầu **nộp tài liệu quy định tại điểm a khoản này.**

3. Đối với cơ sở thực hiện các phép thử tương đương độ hòa tan phải có giấy chứng nhận đáp ứng thực hành tốt phòng thí nghiệm GLP hoặc giấy chứng nhận đáp ứng hệ thống quản lý chất lượng phòng thí nghiệm ISO-IEC 17025.

#### **Điều 6. Yêu cầu đối với báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học**

1. Các yêu cầu chung đối với báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học được quy định tại Phụ lục 3 của Thông tư này.

2. Yêu cầu đối với thiết kế nghiên cứu, thuốc thử, thuốc đối chứng thực hiện theo quy định tại Phụ lục I-Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Bộ Y tế ban hành Danh mục thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học phục vụ việc đăng ký lưu hành thuốc để các đơn vị chủ động lựa chọn thuốc đối chứng phù hợp sử dụng trong quá trình nghiên cứu phát triển công thức bào chế thuốc và nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc dự định để đăng ký lưu hành. Tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng được quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư này.

*Đối với các nghiên cứu thực hiện trước khi Thông tư này có hiệu lực, các nội dung về thiết kế nghiên cứu, thuốc thử, thuốc đối chứng thực hiện theo quy định tại nước sở tại mà chưa tuân thủ đầy đủ quy định tại Thông tư này, được chấp nhận với điều kiện: thuốc được cấp phép lưu hành tại các nước quy định tại khoản 9, khoản 10 Điều 2 Thông tư 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc và có đủ dữ liệu nghiên cứu để kết luận tương đương sinh học.*

3. Phân loại các trường hợp báo cáo kết quả nghiên cứu tương đương sinh học:

a) Báo cáo đầy đủ theo quy định tại Phụ lục I Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN đối với các trường hợp không thuộc quy định tại các điểm b, c, d, e khoản này.

b) Báo cáo đối với trường hợp có hồ sơ thuyết minh về các công thức bào chế theo tỷ lệ gồm:

- Thông tin chung theo Biểu mẫu 03/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

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

- Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng để báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và sử dụng kết quả nghiên cứu tương đương sinh học của các hàm lượng này để đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại.

- Bảng so sánh công thức bào chế của các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* với công thức bào chế của các hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

- Bảng so sánh quy trình sản xuất của các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* với quy trình sản xuất của các hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

- Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* và các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

- Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử đã dùng trong phép thử tương đương độ hòa tan và thuốc đang xem xét theo Biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- Thông tin về dược động học tuyến tính của thuốc đang xem xét (nếu có áp dụng).

c) Báo cáo đối với trường hợp cơ sở có hồ sơ thuyết minh dựa trên cách tiếp cận phân cực gồm:

- Thông tin chung theo Biểu mẫu 03/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

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

- Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng để báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và sử dụng kết quả nghiên cứu tương đương sinh học của các hàm lượng này để đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại.

- Bảng so sánh công thức bào chế của các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* với công thức bào chế của các hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

- Bảng so sánh quy trình sản xuất của các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* với quy trình sản xuất của các hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.



- Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* và các hàm lượng đã báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.

- Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử đã dùng trong phép thử tương đương độ hòa tan và thuốc đang xem xét theo Biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- Thông tin về dược động học tuyến tính của thuốc đang xem xét (nếu có áp dụng).

d) Báo cáo đối với trường hợp cơ sở có hồ sơ thuyết minh dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học gồm:

- Thông tin chung theo Biểu mẫu 03/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- Tài liệu chứng minh dược chất/ các dược chất có trong thuốc đang xem xét có các đặc tính tan tốt và tính thấm tốt theo hướng dẫn tại Phụ lục 5. Miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học- Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN phiên bản hiện hành.

- Số liệu chứng minh thuốc đang xem xét có các thành phần tá dược đáp ứng quy định để được xem xét áp dụng trường hợp này bao gồm:

Bảng so sánh các thành phần tá dược trong công thức giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng hoặc một thuốc không phải thuốc đối chứng nhưng có tương đương bào chế với thuốc đang xem xét và đã được một trong các cơ quan quản lý tham chiếu quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư số 32/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc phê duyệt (được lấy làm thuốc tham chiếu) kèm theo thông tin về nguồn tra cứu thành phần các tá dược trong công thức thuốc đối chứng hoặc thuốc tham chiếu này. Một số nguồn tra cứu chính thống được chấp nhận gồm: Hướng dẫn sử dụng thuốc đã được Cục Quản lý Dược phê duyệt, Tóm tắt đặc tính thuốc đã được duyệt hoặc Báo cáo đánh giá thuốc đăng tải trên website của cơ quan quản lý dược các nước tham chiếu hoặc trên các trang thông tin thuốc chính thống như eMC (electronic Medicines Compendium). Trường hợp không tra cứu được thông tin về thành phần các tá dược trong công thức thuốc đối chứng hoặc thuốc tham chiếu, phải cung cấp kết quả định tính các thành phần tá dược trong công thức của thuốc đối chứng hoặc thuốc tham chiếu để chứng minh thuốc đang xem xét có cùng các thành phần tá dược trong công thức với một trong các thuốc này.

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 tính và định lượng các thành phần tá dược này trong công thức thuốc đang xem xét và công thức thuốc đối chứng nhằm chứng minh thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng có cùng hàm lượng các tá dược này.

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

- 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 đang xem xét và thuốc đối chứng (trong trường hợp thuốc có đặc tính hòa tan nhanh).

- Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử dùng trong phép thử độ hòa tan/ tương đương độ hòa tan và thuốc đang xem xét theo Biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- Các tài liệu liên quan đến thuốc đối chứng theo quy định tại Điều 4 của Thông tư (nếu có nộp Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng).

đ) Báo cáo đối với trường hợp thuốc khi phải nộp lại hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc do có thay đổi nhà sản xuất gồm:

- Thông tin chung theo Biểu mẫu 03/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- 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.

- Trường hợp thay đổi từ nhà sản xuất theo hợp đồng này sang nhà sản xuất theo hợp đồng khác: Thư giải trình của chủ sở hữu thuốc về lý do cần có sự thay đổi này.

- Giấy chứng nhận GMP xác nhận dây chuyền sản xuất thuốc đáp ứng EU GMP hoặc PIC/S GMP hoặc giấy chứng nhận GMP do Bộ Y tế Việt Nam cấp.

- Trường hợp thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi: Số liệu nghiên cứu chứng minh tương quan *in vitro- in vivo* đã được thiết lập.

- Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc được sản xuất tại nhà sản xuất mới và thuốc trước khi thay đổi nhà sản xuất.

- Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc thử đã dùng trong phép thử tương đương độ hòa tan và thuốc đang xem xét theo Biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư.

- Bản cam kết của chủ sở hữu thuốc cam kết thuốc sản xuất tại nhà sản xuất mới không có bất cứ thay đổi nào so với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành liên quan đến công thức bào chế thuốc, nguồn nguyên liệu và nhà cung cấp các nguyên liệu dùng trong sản xuất thuốc, tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích các nguyên liệu dùng trong sản xuất thuốc, quy trình sản xuất thuốc và các quy trình thao tác chuẩn, loại trang thiết bị dùng trong sản xuất thuốc, điều kiện môi trường trong quá trình sản xuất thuốc, tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích thuốc thành phẩm.

e) Điều kiện áp dụng đối với các trường hợp quy định tại khoản b, c, d, đ điều này được quy định cụ thể tại Phụ lục 5 của Thông tư này.

## **Chương IV**

### **ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH**

#### **Điều 7. Hiệu lực thi hành**

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành sau 12 tháng kể từ ngày ký ban hành.

2. Chấm dứt hiệu lực của Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26/4/2010 của Bộ trưởng 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.

#### **Điều 8. Lộ trình áp dụng**

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

a) Phải nộp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học (đầy đủ hoặc các trường hợp cụ thể tại khoản 3 Điều 5 Thông tư này nếu đủ điều kiện áp dụng) khi nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành 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 lưu hành thuốc. Các thuốc này sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành và công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

b) Phải nộp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học (đầy đủ hoặc các trường hợp cụ thể tại khoản 3 Điều 5 Thông tư này nếu đủ điều kiện áp dụng) khi nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành 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 giấy đăng ký lưu hành và công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

2. Sau 03 năm kể từ ngày thông tư này có hiệu lực, phải nộp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* (nếu đủ điều kiện áp dụng) khi nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành đối với tất cả các thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng biến đổi kiểu bao tan trong ruột. Các thuốc này sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

3. Các hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc không thuộc các trường hợp quy định tại khoản 1 và khoản 2 Điều này nhưng trong hồ sơ có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* được thẩm định đáp ứng các quy định tại Thông tư này sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học. Trường hợp báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đã nộp chưa đáp ứng các

quy định tại Thông tư này và cơ sở đăng ký có đơn đề nghị không tiếp tục xem xét báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học, hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đã nộp, thuốc sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành nhưng không được phân loại là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

### **Điều 9. Điều khoản chuyển tiếp**

1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trong các hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành nộp trước ngày Thông tư này có hiệu lực được tiếp tục thực hiện theo các quy định tại Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26/4/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế Hướng dẫn báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng/ tương đương sinh học trong đăng ký thuốc, trừ các trường hợp quy định tại khoản 3 và 4 Điều này. Trường hợp, các quy định tại Thông tư này thuận lợi hơn cho doanh nghiệp thì doanh nghiệp có quyền đề nghị áp dụng theo các quy định tại Thông tư này.

2. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học/ phép thử 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 01/BE quy định tại Phụ lục 10 của Thông tư nếu không cung cấp được các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng theo quy định tại khoản 5 Điều 6 của Thông tư.

3. Đối với hồ sơ đăng ký các thuốc có công thức phối hợp cố định liều nộp trước ngày thông tư này có hiệu lực và trong hồ sơ có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học/ hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* nhưng chưa chứng minh được tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc:

- Nếu thuốc có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc hoặc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi (trừ dạng bao tan trong ruột), yêu cầu bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* (nếu đủ điều kiện áp dụng) để chứng minh được tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc. Cục Quản lý Dược chỉ trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc- Bộ Y tế cấp giấy đăng ký lưu hành cho thuốc sau khi báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học/ hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đã nộp chứng minh được tương đương sinh học của tất cả các dược chất có trong thuốc. Thuốc sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

- 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 lưu hành thuốc cũng không ở dạng bào chế giải phóng biến đổi, khuyến khích bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học hoặc hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* (nếu đủ điều kiện áp dụng) để chứng minh được tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc. Thuốc sẽ

được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học nếu hồ sơ bổ sung đạt yêu cầu. Trường hợp cơ sở không bổ sung hồ sơ, thuốc sẽ được cấp giấy đăng ký lưu hành nhưng không được công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

3. Đối với hồ sơ đăng ký các thuốc ở dạng giải phóng biến đổi dùng đường uống được thiết kế với mục đích để đạt được tốc độ phóng thích được chất tương tự thuốc đối chứng nộp trước ngày thông tư này có hiệu lực, nếu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học đã nộp trong hồ sơ chưa bao gồm báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc trong tình trạng no, yêu cầu bổ sung báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi dùng thuốc trong tình trạng no. Cục Quản lý Dược chỉ trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc- Bộ Y tế cấp giấy đăng ký lưu hành cho thuốc sau khi báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học đã nộp chứng minh được thuốc đăng ký tương đương sinh học với thuốc đối chứng cả khi dùng các thuốc này trong tình trạng đói và trong tình trạng no.

### **Điều 10. 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.

Các hướng dẫn kỹ thuật tham chiếu quy định tại Phụ lục 10 Thông tư này được áp dụng làm căn cứ xem xét, đánh giá hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học. Trường hợp các hướng dẫn này có sự thay đổi, cập nhật, Bộ Y tế sẽ công bố để áp dụng. Trong thời gian Bộ Y tế chưa công bố, cơ sở được đề nghị áp dụng các phiên bản mới.

### **Điều 11. Trách nhiệm thi hành**

1. Cục Quản lý Dược căn cứ chức năng, nhiệm vụ được giao có trách nhiệm:

- a) Tổ chức hướng dẫn và thực hiện các quy định của Thông tư này.
- b) Cập nhật Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc phù hợp với các yêu cầu về quản lý nhằm đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của thuốc được lưu hành.
- c) Cập nhật Danh mục các thuốc đối chứng đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam.
- d) Cập nhật danh mục các cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học ở nước ngoài được Bộ Y tế Việt Nam công nhận.

2. 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./.

#### **Nơi nhận:**

- VPCP (Phòng Công báo, Cổng thông tin điện tử Chính phủ);
- Các Thứ trưởng BHYT (để p/h);

**BỘ TRƯỞNG**

- 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;
- 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;
- Cổng thông tin điện tử BYT, Website Cục QLD ;
- Các DN SX, KD thuốc trong nước và nước ngoài;
- Lưu : VT, PC, QLD (5).