

Phụ lục I

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

Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc được quy định tại Phụ lục 3 của Thông tư, 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: Các dược chất được lựa chọn phải 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.
- Thuốc kê đơn, thuốc một trong các nhóm dược lý gồm thuốc tim mạch, thuốc hạ đường huyết, thuốc kháng sinh, thuốc chống rối loạn tâm thần/ điều trị động kinh, 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.

Danh mục cụ thể bao gồm **26 dược chất** sau:

STT	Tên dược chất
1	Amlodipin
2	Azithromycin
3	Carbamazepin
4	Cefixim
5	Cefuroxim Axetil
6	Clarithromycin
7	Glibenclamid
8	Gliclazid
9	Metformin
10	Metoprolol

11	Nifedipin
12	Rifampicin
13	Amoxicillin
14	Carvedilol
15	Cefpodoxim
16	Ezetimibe
17	Irbesartan
18	Itraconazol
19	Risperidon
20	Rosuvastatin
21	Simvastatin
22	Sulpirid
23	Sultamicillin
24	Telmisartan
25	Valproat natri
26	Fenofibrat (Hội đồng 168 đề nghị)

Phu lục II:

ANNEX 9 TRS

Phụ lục III

YÊU CẦU CHUNG ĐỐI VỚI BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

1. Các nguyên tắc chung cần được ưu tiên áp dụng trong thiết kế nghiên cứu:

a) Nghiên cứu được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh.

b) Thiết kế nghiên cứu đơn liều.

c) 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.

d) Đánh giá các thông số dược động học của từng đồng phân đối quang sử dụng phương pháp phân tích có chọn lọc đồng phân đối với các dược chất ở dạng các đồng phân đối quang (racemic) trong các trường hợp:

- Đã biết có sự khác nhau cả về dược động học và dược lực học giữa các đồng phân đồng thời có sự thay đổi về tỷ lệ hấp thu giữa các đồng phân khi có thay đổi về tốc độ hấp thu;

- Chưa xác định được rõ có hay không có các sự khác nhau và thay đổi nêu trên.

2. Các trường hợp đặc biệt không tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc chung theo khoản 1 Phụ lục này, bao gồm:

- Thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học trên người tình nguyện là bệnh nhân thay cho người tình nguyện khỏe mạnh: Được áp dụng 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.

- Thiết kế nghiên cứu đa liều thay cho thiết kế nghiên cứu đơn liều: Được áp dụng khi bắt buộc phải thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhân là đối tượng không phù hợp để thực hiện các nghiên cứu đơn liều (vì lý do tuân thủ điều trị) hoặc 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.

- Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của chất chuyển hoá thay cho sự so sánh các thông số dược động học của chất mẹ, được áp dụng trong các trường hợp sau:

+ Khi 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 đồng thời nồng độ chất mẹ trong dịch sinh học thấp và bị thải trừ rất nhanh gây khó khăn trong việc xác định các thông số dược động học của chất mẹ. Các thông số dược động học của

chất chuyên hóa có hoạt tính chính được lựa chọn để đánh giá tương đương sinh học thay cho các thông số dược động học của chất mẹ.

+ 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, cơ sở 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 chuyên hoá không bị bão hoà ở các liều điều trị.

- Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh số liệu nồng độ thuốc thải trừ qua nước tiểu thay cho nồng độ thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung: Được áp dụng khi không có khả năng đo được chính xác nồng độ thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung 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}).

- Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của một đồng phân trong thuốc có chứa dược chất ở dạng hỗn hợp các đồng phân (dạng racemic): Được áp dụng khi đã biết chắc chắn đồng phân còn lại không có tác dụng dược lý hoặc chỉ có đóng góp nhỏ vào hoạt tính của thuốc. Trường hợp ngược lại, khi không biết rõ hoặc khi đã xác định được có sự khác nhau về dược động học, dược lực học giữa các đồng phân đồng thời tỷ lệ mức độ hấp thu của các đồng phân thay đổi khi có sự thay đổi về tốc độ hấp thu, phải đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh riêng rẽ các thông số dược động học của từng đồng phân.

- Trường hợp không thể báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc vì 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 chuyên hóa trong các dịch sinh học (máu, huyết thanh, huyết tương hoặc nước tiểu) kể cả khi thiết kế nghiên cứu đa liều, có thể sử dụng báo cáo nghiên cứu so sánh dược lực học hoặc thử nghiệm lâm sàng so sánh thay cho báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để chứng minh khả năng thay thế thuốc đối chứng của thuốc generic. Trong các trường hợp này, cơ sở đăng ký/ nhà sản xuất phải cung cấp đầy đủ các bằng chứng khoa học nhằm chứng minh việc sử dụng các kết quả nghiên cứu khác thay thế kết quả nghiên cứu tương đương sinh học là phù hợp.

3. Đối với thuốc phối hợp cố định liều, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải có đánh giá tương đương sinh học của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc.

4. Tùy thuộc vào đặc tính giải phóng dược chất và đường dùng thuốc, báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc phải đáp ứng các quy định cụ thể nêu tại Phụ lục 6 của Thông tư này.

5. 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.

Phụ lục IV

TIÊU CHÍ LỰA CHỌN THUỐC ĐỐI CHỨNG

Thuốc đưa vào Danh mục thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học phục vụ việc đăng ký lưu hành thuốc được lựa chọn theo thứ tự ưu tiên sau:

1. Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là thuốc biệt dược gốc tại Việt Nam.
2. Thuốc biệt dược gốc chưa được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng đã được một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 32/2019/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các nước này.
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 một thuốc vào danh mục được sắp xếp theo thứ tự ưu tiên sau:
 - a) Thuốc đã được một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 37/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các nước này. Trong số các thuốc đáp ứng điều kiện này, ưu tiên lựa chọn thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành và đang được lưu hành tại Việt Nam.
 4. Trường hợp chưa có trong Danh mục thuốc chứng, việc xem xét cho phép **nhập khẩu** thuốc chứng căn cứ xem xét theo thứ tự các tiêu chí sau:
 - a) *Thuốc đã được tiền thẩm định và công bố bởi Tổ chức Y tế Thế giới.*
 - b) **Đáp ứng các ưu tiên theo Phụ lục.. (WHO TRS, No. 1003, Annex 5, 2017)**
(Xem xét, xin ý kiến.???)
 - c) Sản phẩm từ Hợp chủng quốc Hoa Kỳ (Hoa Kỳ) và / hoặc Liên minh châu Âu (EU).
 - d) Thuốc đối chứng được sử dụng là thuốc đối chứng và được cấp phép lưu hành tại nước mà cơ quan cấp phép là cơ quan quản lý nghiêm ngặt (SRA).

Phụ lục V

CÁC ĐIỀU KIỆN ĐỂ ĐƯỢC ÁP DỤNG KHÔNG YÊU CẦU NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC *IN VIVO*

I. Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đối với các công thức bào chế theo tỷ lệ:

1. Các công thức bào chế theo tỷ lệ là các công thức bào chế của các hàm lượng khác nhau của cùng một thuốc (có cùng dạng bào chế, được sản xuất tại cùng một nhà sản xuất) đáp ứng các điều kiện sau:

a) Đối với thuốc ở dạng bào chế 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. Nếu thuốc là viên nén bao, khối lượng trong công thức được tính theo khối lượng viên nhân. Nếu thuốc là viên nang, khối lượng trong công thức được tính theo khối lượng thuốc đóng trong nang.

b) Đối với thuốc ở dạng bào chế 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.

c) Đối với thuốc ở dạng bào chế 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 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. Nếu thuốc là viên nén bao, khối lượng trong công thức

được tính theo khối lượng viên nang. Nếu thuốc là viên nang, khối lượng trong công thức được tính theo khối lượng thuốc đóng trong 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 được chất trong nang đạt được bằng cách điều chỉnh số lượng (hay khối lượng) hạt đóng trong nang.

d) Đối với thuốc ở dạng bào chế 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.

đ) 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. Nếu thuốc đang xem xét có nhiều hàm lượng và các hàm lượng khác nhau này có công thức bào chế theo tỷ lệ như quy định tại khoản 1 điều này, 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 tương đương sinh học nhất theo quy định tại khoản 3 Điều này để xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại nếu các hàm lượng khác nhau của thuốc đáp ứng cả hai điều kiện sau:

a) Các hàm lượng đề nghị 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 đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại được lựa chọn như sau:

a) Đối với thuốc có dược động học tuyến tính (mức độ hấp thu tăng tỷ lệ theo liều dùng): 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:

- Khi mức độ hấp thu thuốc tăng nhiều 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 ít hơn sự tăng liều dùng trong khoảng liều điều trị mà nguyên nhân đã biết không phải do khả năng hòa tan kém của

được 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 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 nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 ở dạng bào chế bao tan trong ruột chứa nhiều tiểu đơn vị là các hạt đồng nhất: Nếu các 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 ở dạng bào chế giải phóng kéo dài chứa nhiều tiểu đơn vị là các hạt đồng nhất: Nếu các 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.

- Đối với các thuốc có yêu cầu 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 kéo dài dùng đường uống) và có dược động học không tuyến tính dẫn đến việc phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học ở 02 hàm lượng khác nhau để đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại, có thể chỉ báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học cả khi dùng thuốc trong tình trạng đói và khi dùng thuốc trong tình trạng no của một hàm lượng và đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* hoặc khi dùng thuốc ở tình trạng đói hoặc khi dùng thuốc ở tình

trạng no của hàm lượng còn lại- tùy thuộc vào tình trạng dùng thuốc nào được coi là kém nhạy cảm hơn để phát hiện ra sự không tương đương giữa thuốc thử và thuốc đối chứng. Tham khảo quy định tại khoản 3 Điều 14 để lựa chọn tình trạng dùng thuốc nào được coi là kém nhạy cảm hơn và đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* ở tình trạng dùng thuốc này cho hàm lượng còn lại.

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

II. Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* dựa trên cách tiếp cận phân cực:

1. Nếu các hàm lượng khác nhau của cùng một thuốc (có cùng dạng bào chế, được sản xuất tại cùng một nhà sản xuất) không đáp ứng các điều kiện để áp dụng miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đối với các công thức bào chế theo tỷ lệ quy định tại các khoản 1 và 2 Điều 13 vì một trong hai lý do sau:

- Công thức bào chế của các hàm lượng khác nhau có cùng các thành phần dược chất và tá dược nhưng tỷ lệ phối hợp giữa các thành phần này không đáp ứng quy định tại khoản 1 Điều 13;

- Biểu đồ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* và hàm lượng có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học không tương đồng nhau,

có thể sử dụng báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học trên 02 hàm lượng được lựa chọn theo cách tiếp cận phân cực để đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại của thuốc.

2. Nếu thuốc đang xem xét ở dạng bào chế giải phóng kéo dài hoặc ở dạng bào chế bao tan trong ruột, đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* khi áp dụng cách tiếp cận phân cực chỉ được xem xét khi các hàm lượng khác nhau của thuốc 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 có cùng các lớp bao kiểm soát giải phóng dược chất (đối với thuốc bao tan trong ruột).

3. Trong các trường hợp phải có 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), nếu áp dụng miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* dựa trên cách tiếp cận phân cực, có thể đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* hoặc khi dùng thuốc ở tình trạng đói hoặc khi dùng thuốc ở tình trạng no của một trong hai hàm lượng được lựa chọn để nghiên cứu- tùy thuộc vào tình trạng dùng thuốc nào được coi là kém nhạy cảm hơn để phát hiện ra sự không tương đương giữa thuốc thử và thuốc đối chứng, 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): tình trạng dùng thuốc được xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho một trong hai hàm lượng 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: tình trạng dùng thuốc được xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho một trong hai hàm lượng là dùng thuốc khi đói.

III. Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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/ tan 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 nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* khi đăng ký lưu hành thuốc hoặc khi đề nghị công bố một thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học nếu cung cấp được các bằng chứng sau:

a) Thuốc đang xem xét 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 đang xem xét có đặc tính hoà tan 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 30 phút) và biểu đồ hòa tan của thuốc đang xem xét 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 đang xem xét phải tương tự trong thuốc đối chứng.

c) Các tá dược khác trong công thức thuốc đang xem xét 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 đang xem xét 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 đang xem xét.

2. Các điều kiện để được xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 đang xem xét 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 nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* theo hệ thống phân loại sinh dược học khi dược chất sử dụng giữa thuốc đang xem xét 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 có phối hợp cố định liều, có thể xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 thuốc đang xem xét đáp ứng các quy định nêu tại các điểm b, c khoản 1 Điều này và đặc tính hòa tan của thuốc đang xem xét đối với 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 hấp thu ngay tại khoang miệng và các thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi không được xem xét miễn nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 phiên bản hiện hành.

6. Cách đánh giá đặc tính hoà tan của thuốc đang xem xét và thiết lập tương đương độ hoà tan giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng quy định tại mục IV. Thuốc thành phẩm thuộc 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 phiên bản hiện hành.

IV. Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* khi phải nộp lại hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc do có thay đổi nhà sản xuất

1. Quy định này áp dụng cho các thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc biệt dược gốc, thuốc có chứng minh tương đương sinh học, sau đó phải nộp lại hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành 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:

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

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

2. Các điều kiện để được áp dụng quy định này là:

a) Thuốc phải nộp lại hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc do có thay đổi nhà sản xuất phải không có bất cứ thay đổi nào so với thuốc đã được cấp giấy phép 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.

b) Nhà sản xuất mới phải có EU GMP hoặc PIC GMP do cơ quan quản lý dược các nước tham chiếu hoặc các nước tham gia vào hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm PIC/S cấp hoặc GMP do Bộ Y tế Việt Nam cấp.

c) Đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi: tương quan *in vivo-in vitro* của thuốc đã được thiết lập.

d) Biểu đồ hoà tan của thuốc được sản xuất tại nhà sản xuất mới phải tương đồng với biểu đồ hoà tan của thuốc trước khi thay đổi nhà sản xuất.

4. Cách thiết lập tính tương đồng của biểu đồ hoà tan giữa thuốc được sản xuất tại nhà sản xuất mới và thuốc trước khi có thay đổi nhà sản xuất được quy định tại Phụ lục I. Phép thử độ hoà tan và sự tương đồng của các biểu đồ hoà tan- Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN.

Phụ lục VI

CÁC YÊU CẦU CỤ THỂ TRONG BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC THEO ĐẶC TÍNH GIẢI PHÓNG DƯỢC CHẤT VÀ ĐƯỜNG DÙNG THUỐC

I. Thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay

1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải phù hợp với Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN (ASEAN Guideline for the conduct of bioequivalence studies) phiên bản hiện hành hoặc các hướng dẫn kỹ thuật tương đương khác của EMA hoặc US-FDA.

2. Đối với các thuốc dùng đường uống:

2.1. 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.

2.2. 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.

2.3. Trường hợp thuốc 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.

3. Đối với các thuốc phân tán/ tan trong khoang miệng:

3.1. Trường hợp thuốc đang xem xét có tương đương bào chế với thuốc đối chứng:

a) Khi thuốc đối chứng có thể được dùng theo cả hai cách cùng với nước và không cùng với nước, yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử không dùng cùng nước và thuốc đối chứng không dùng cùng nước (là điều kiện dùng thuốc có nguy cơ không đạt được tương đương sinh học nhiều hơn).

b) Khi thuốc đối chứng chỉ dùng theo một trong hai cách (cùng với nước hoặc không cùng với nước), yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử được dùng theo cách dùng hoặc các cách dùng đăng ký với thuốc đối chứng dùng theo đúng cách dùng của thuốc đối chứng (Chấp nhận thuốc đang xem xét đăng ký nhiều cách dùng hơn thuốc đối chứng với điều kiện phải chứng minh được thuốc đang xem xét tương đương sinh học với thuốc đối chứng khi được dùng theo các cách dùng đăng ký).

3.2. Trường hợp thuốc đang xem xét dự định để thay thế một thuốc đối chứng ở dạng giải phóng ngay quy ước dùng đường uống (thuốc đang xem xét là thể phân bào chế của thuốc đối chứng):

Yêu cầu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử được dùng theo cả hai cách dùng cùng với nước và không cùng với nước và thuốc đối

chứng dùng cùng với nước hoặc báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học giữa thuốc thử không dùng cùng với nước và thuốc đối chứng dùng cùng với nước.

II. Thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi

1. Thuốc đang xem xét ở dạng bào chế giải phóng biến đổi được thiết kế với mục đích để đạt được tốc độ phóng thích dược chất tương tự thuốc đối chứng:

1.1. Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải 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) của Hội đồng thuốc Châu Âu (EMA) phiên bản hiện hành- Phần Đăng ký bắc cầu 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).

1.2. Các lưu ý đặc biệt khác gồm:

a) Trừ thuốc ở dạng bào chế bao tan trong ruột, đối với các thuốc ở các dạng bào chế giải phóng biến đổi còn lại, bổ sung thêm báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo thiết kế đa liều khi kết quả nghiên cứu tương đương sinh học theo thiết kế đơn liều cho thấy thuốc có tích lũy (tỷ lệ $AUC(0-\tau)/AUC(0-\infty) < 90\%$).

b) Khi thuốc ở dạng bào chế 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 chứng minh được thuốc thử tương đương sinh học với thuốc đối chứng ở tất cả các pha.

c) Khi thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng đường uống: Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học phải chứng minh được thuốc thử tương đương sinh học với thuốc đối chứng cả khi dùng các thuốc này trong tình trạng đói cũng như trong tình trạng no.

d) Khi thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi là hệ trị liệu qua da: 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 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) trong Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi của Hội đồng thuốc Châu Âu để thiết kế và thực hiện các nghiên cứu so sánh này. Thuốc thử dùng trong các nghiên cứu trên phải đảm bảo mang tính đại diện cho thuốc đang xem xét quy định tại Điều 5 của Thông tư.

2. Thuốc đang xem xét là thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi có tốc độ phóng thích dược chất khác thuốc đối chứng:

- Vì không thể thiết lập được tương đương sinh học giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng do có sự khác nhau về tốc độ phóng thích dược chất, thay cho báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học, yêu cầu báo cáo nghiên cứu dược động học của thuốc đang xem xét kèm theo báo cáo nghiên cứu so sánh an toàn và hiệu quả trên lâm sàng giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng bào chế ở dạng giải phóng ngay.

- Các báo cáo nghiên cứu dược động học của thuốc đang xem xét và báo cáo nghiên cứu so sánh an toàn và hiệu quả trên lâm sàng giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng bào chế ở dạng giải phóng ngay phải phù hợp với Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi của Hội đồng thuốc Châu Âu phiên bản hiện hành- 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).

- Thuốc thử dùng trong các nghiên cứu trên phải đảm bảo mang tính đại diện cho thuốc đang xem xét quy định tại Điều 5 của Thông tư.

- Thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu so sánh an toàn và hiệu quả trên lâm sàng phải là thuốc biệt dược gốc ở dạng bào chế giải phóng tương ứng.

Phụ lục VII:

BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

1. Thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học trên người tình nguyện là bệnh nhân thay cho người tình nguyện khỏe mạnh: Được áp dụng 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.

2. Thiết kế nghiên cứu đa liều thay cho thiết kế nghiên cứu đơn liều: Được áp dụng khi bắt buộc phải thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhân là đối tượng không phù hợp để thực hiện các nghiên cứu đơn liều (vì lý do tuân thủ điều trị) hoặc 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.

3. Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của chất chuyển hoá thay cho sự so sánh các thông số dược động học của chất mẹ, được áp dụng trong các trường hợp sau:

- Khi 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 đồng thời nồng độ chất mẹ trong dịch sinh học thấp và bị thải trừ rất nhanh gây khó khăn trong việc xác định các thông số dược động học của chất mẹ. Các thông số dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính chính được lựa chọn để đánh giá tương đương sinh học thay cho các thông số dược động học của chất mẹ.

- 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, cơ sở 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.

4. Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh số liệu nồng độ thuốc thải trừ qua nước tiểu thay cho nồng độ thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung: Được áp dụng khi không có khả năng đo được chính xác nồng độ thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung 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}).

5. Đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh các thông số dược động học của một đồng phân trong thuốc có chứa dược chất ở dạng hỗn hợp các đồng phân (dạng racemic): Được áp dụng khi đã biết chắc chắn đồng phân còn lại không có tác dụng dược lý hoặc chỉ có đóng góp nhỏ vào hoạt tính của thuốc. Trường hợp ngược lại, khi không biết rõ hoặc khi đã xác định được có sự khác nhau về dược động học, dược lực học giữa các đồng phân đồng thời tỷ lệ mức độ hấp thu của các đồng phân thay đổi khi có sự thay đổi về tốc độ hấp thu, phải đánh giá tương đương sinh học dựa trên sự so sánh riêng rẽ các thông số dược động học của từng đồng phân.

6. Trường hợp không thể báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc vì 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 hoá trong các dịch sinh học (máu, huyết thanh, huyết tương hoặc nước tiểu) kể cả khi thiết kế nghiên cứu đa liều, có thể sử dụng báo cáo nghiên cứu so sánh dược lực học hoặc thử nghiệm lâm sàng so sánh thay cho báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học để chứng minh khả năng thay thế thuốc đối chứng của thuốc generic. Trong các trường hợp này, cơ sở đăng ký/ nhà sản xuất phải cung cấp đầy đủ các bằng chứng khoa học nhằm chứng minh việc sử dụng các kết quả nghiên cứu khác thay thế kết quả nghiên cứu tương đương sinh học là phù hợp.

Phụ lục VIII:

Yêu cầu chung đối với báo cáo thử tương đương độ hòa tan

1. Báo cáo thử tương đương độ hòa tan phải chứng minh được sự tương đồng của biểu đồ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng trong các điều kiện thử nghiệm xác định ở ít nhất 03 môi trường hòa tan gồm pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8. Trường hợp không cung cấp đủ số liệu thử nghiệm ở cả 03 môi trường hòa tan này hoặc cung cấp số liệu thử nghiệm ở các môi trường hòa tan có pH khác, phải có thuyết minh về sự phù hợp của việc bỏ bớt môi trường hòa tan hoặc sử dụng môi trường hòa tan có pH khác trong thử nghiệm.

2. Thành phần hồ sơ của một báo cáo thử tương đương độ hòa tan gồm:

a) Đề cương thử nghiệm;

b) Báo cáo kết quả thử nghiệm, gồm:

- Các bảng số liệu,
- Các biểu đồ hòa tan,
- Phân tích thống kê,
- Biện luận kết quả.

c) Báo cáo thẩm định quy trình phân tích dùng trong thử nghiệm (có kèm theo các dữ liệu quan trắc gốc mang tính đại diện cho kết quả thẩm định).

d) Tài liệu chứng minh sự phù hợp của cơ sở thực hiện thử nghiệm theo quy định tại Điều 4 của Thông tư.

Phụ lục IX:
CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT THAM CHIẾU (*)

1. Hướng dẫn tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN- Phiên bản 2015 (ASEAN Guideline for the conduct of bioequivalence studies).
2. Hướng dẫn ASEAN về đăng ký thay đổi cho các dược phẩm (ASEAN Variation Guideline for Pharmaceutical Products)- Năm 2014.
3. Các lưu ý chung đối với các thử nghiệm lâm sàng (General Considerations for Clinical Trials- ICH Topic E8, CPMP/ICH/291/95).
4. Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt (Guideline for Good Clinical Practice- (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95).
5. Nguyên tắc thống kê cho các thử nghiệm lâm sàng (Statistical Principles for Clinical Trials- ICH E9, CPMP/ICH/363/96).
6. Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích dịch sinh học (Guideline on Bioanalytical Method Validation- EMEA/CHPM/EWP/192217/2009).
7. 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).
10. 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).
11. 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 (SUPAC-IR).
12. 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 (SUPAC-MR).
13. 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 10
CÁC BIỂU MẪU

BIỂU MẪU 01/BE

**CAM KẾT VỀ SỰ TƯƠNG TỰ GIỮA THUỐC ĐĂNG KÝ (THUỐC LƯU HÀNH TẠI NƯỚC SẢN XUẤT, NƯỚC THAM CHIẾU...)
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/ thuốc đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học với tên là...*(tên thuốc/ dạng bào chế/ hàm lượng của thuốc)*, 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 cho 01 đơn vị liều 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/ thuốc đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học (Áp dụng khi có sự khác nhau giữa hai thuốc này)

Nội dung khác nhau	Thuốc thử	Thuốc đăng ký/ Thuốc	Các tài liệu
--------------------	-----------	----------------------	--------------

	dùng trong nghiên cứu	đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học	kèm theo (**)
Địa điểm sản xuất thuốc			
Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều 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.

Ngày.....tháng.....năm

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký **Đại diện hợp pháp của nhà sản xuất**

(Ký tên- Đóng dấu)

(Ký tên- Đóng dấu)

BIỂU MẪU 02/BE

Biểu mẫu 02a (*Áp dụng trong trường hợp để đăng ký lưu hành thuốc*)

**ĐƠN ĐỀ NGHỊ XÁC ĐỊNH THUỐC ĐỐI CHỨNG DÙNG TRONG
NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC**

Kính gửi: Cục Quản lý Dược- Bộ Y tế

Công ty.....(*tên công ty*).... đang có kế hoạch phát triển thuốc(*tên generic của thuốc*).... để đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

Các thông tin cụ thể liên quan đến thuốc dự định phát triển:

- Tên dược chất/ các dược chất và hàm lượng trên 01 đơn vị liều:.....(*Ghi cụ thể dạng dùng của dược chất (muối, ester, đồng phân....)*)
- Dạng bào chế:
- Đường dùng:
- Chế độ liều dự định đăng ký (nếu đã xác định được):

Do không xác định được thuốc phù hợp trong Danh mục các thuốc đối chứng đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam do Bộ Y tế ban hành, đề nghị Cục Quản lý Dược xác định một thuốc phù hợp để sử dụng làm thuốc đối chứng trong nghiên cứu tương đương sinh học/ thử tương đương độ hòa tan của thuốc trên.

Ngày.....tháng.....năm

Đại diện hợp pháp của cơ sở đề nghị

(*Ký trực tiếp, ghi rõ chức danh, họ tên, đóng dấu*)

Biểu mẫu 02 b (Áp dụng trong trường hợp đề nộp hồ sơ đề nghị công bố thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học)

**ĐƠN ĐỀ NGHỊ XÁC ĐỊNH THUỐC ĐỐI CHỨNG DÙNG TRONG
NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC**

Kính gửi: Cục Quản lý Dược- Bộ Y tế

Công ty.....(*tên công ty*).... đang có kế hoạch tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học/ thử tương đương độ hòa tan của thuốc(*tên thuốc theo giấy đăng ký lưu hành*), số đăng ký..... để nộp hồ sơ đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học. Các thông tin cụ thể đã được phê duyệt của thuốc như sau:

- Tên dược chất/ các dược chất và hàm lượng trên 01 đơn vị liều:.....(*Ghi cụ thể dạng dùng của dược chất (muối, ester, đồng phân....)*)
- Dạng bào chế:
- Đường dùng:
- Chế độ liều đã được duyệt:

Do không xác định được thuốc phù hợp trong Danh mục các thuốc đối chứng đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam do Bộ Y tế ban hành, đề nghị Cục Quản lý Dược xác định một thuốc phù hợp để sử dụng làm thuốc đối chứng trong nghiên cứu tương đương sinh học/ thử tương đương độ hòa tan của thuốc trên.

Ngày.....tháng.....năm

Đại diện hợp pháp của cơ sở giữ giấy đăng ký lưu
hành

(*Ký trực tiếp, ghi rõ chức danh, họ tên, đóng dấu*)

BIỂU MẪU 03/BE

THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC KHÔNG YÊU CẦU NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC *IN VIVO*

A. CHI TIẾT VỀ CƠ SỞ ĐĂNG KÝ VÀ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở đăng ký:	Cơ sở sản xuất: (Ghi tên nhà sản xuất/ các nhà sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất ra dạng bào chế đối với thuốc không vô khuẩn; nhà sản xuất ra dạng bào chế và đóng gói thứ cấp đối với thuốc vô khuẩn)
Địa chỉ:	Địa chỉ:

B. NỘI DUNG :

Đề nghị được áp dụng quy định không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* thuộc trường hợp: (Tích vào ô tương ứng)

a) Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> đối với các công thức bào chế theo tỷ lệ	
b) Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> dựa trên cách tiếp cận phân cực	
c) Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học	
d) Không yêu cầu nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> khi phải nộp lại hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc do có thay đổi nhà sản xuất	

để nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc/ hồ sơ đề nghị công bố thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành là thuốc có chứng minh tương đương sinh học đối với thuốc:

- Tên thuốc:(tên thương mại của thuốc)
- Số giấy đăng ký lưu hành: (nếu là thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành)
- Dạng bào chế:
- Dược chất/ hàm lượng dược chất trong 01 đơn vị liều:

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC ĐÃ ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TRƯỚC KHI CÓ THAY ĐỔI NHÀ SẢN XUẤT (khi đề nghị áp dụng trường hợp (d)):

- Tên thuốc:(*tên thương mại của thuốc*)

- Số giấy đăng ký lưu hành:

- Tên nhà sản xuất- địa chỉ sản xuất:

- Các thay đổi trong quá trình lưu hành liên quan đến công thức bào chế, quy trình sản xuất, địa điểm sản xuất ra dạng bào chế (đối với thuốc không vô khuẩn), địa điểm sản xuất ra dạng bào chế và đóng gói thứ cấp (đối với thuốc vô khuẩn), nhà sản xuất dược chất, tiêu chuẩn chất lượng các dược chất/ tá dược trong công thức, gồm:

.....
(Có kèm theo bản copy công văn đồng ý thay đổi của Cục Quản lý Dược)

D. DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU KÈM THEO:

Đ. CAM KẾT:

Chúng tôi, cơ sở đăng ký và cơ sở sản xuất thuốc cùng cam kết đã kiểm tra, ký đóng dấu vào những phần có liên quan trong các tài liệu nộp kèm theo đơn này và đảm bảo tính trung thực của các tài liệu đã nộp. Nếu có sự giả mạo, chúng tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm và sẽ bị xử phạt theo quy định của pháp luật.

Ngày.... tháng.....năm

Đại diện hợp pháp của
cơ sở đăng ký thuốc

Đại diện hợp pháp của
cơ sở sản xuất thuốc

*(Ký tên trực tiếp, ghi rõ chức danh,
họ tên và đóng dấu)*

*(Ký tên trực tiếp, ghi rõ chức danh,
họ tên và đóng dấu)*

BIỂU MẪU 04/BE

ĐƠN ĐỀ NGHỊ CÔNG BỐ THUỐC ĐÃ CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH LÀ THUỐC CÓ CHỨNG MINH TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

A. CHI TIẾT VỀ CƠ SỞ ĐĂNG KÝ VÀ CƠ SỞ SẢN XUẤT

1. Cơ sở đăng ký (Cơ sở sở hữu giấy đăng ký lưu hành)

1.1. Tên cơ sở đăng ký

1.2. Địa chỉ: Website (nếu có)

1.3. Số điện thoại: Số fax:

e-mail:

1.4. Văn phòng đại diện hoặc người liên lạc ở Việt Nam:

Tên:

ĐT cố định: ĐT di động:

Địa chỉ liên lạc:

2. Cơ sở sản xuất (*)

2.1. Tên cơ sở sản xuất

2.2. Địa chỉ: Website (nếu có)

2.3. Số điện thoại: Số fax:

e-mail:

(*) = Nhà sản xuất cuối cùng chịu trách nhiệm xuất lô sản phẩm

2.4. Các cơ sở sản xuất khác:

Tên và địa chỉ	Vai trò (**)

(**) = “ché biến bán thành phẩm”, “đóng gói”, “làm cốm”, “sản xuất dạng bào chế thô”, “hợp đồng tổ chức nghiên cứu”, nhượng quyền, ...

B. CHI TIẾT VỀ SẢN PHẨM

1. Tên sản phẩm, dạng bào chế và hàm lượng

1.1. Tên thương mại:

1.2. Dạng bào chế:

1.3. Số giấy đăng ký lưu hành Ngày cấp Ngày hết hạn

2. Tên generic và lượng hoạt chất và tá dược trong 01 đơn vị liều

TT	Thành phần (INN)	Hàm lượng	Công bố dược chất/	Tên- Địa chỉ nhà sản xuất	Tiêu chuẩn
----	------------------	-----------	-----------------------	------------------------------	---------------

			tá dược	(chỉ yêu cầu với dược chất)	
1					
2					

*: Nếu là tiêu chuẩn Dược điển, đề nghị ghi rõ phiên bản

3. Các nội dung đã thay đổi/ bổ sung trong quá trình lưu hành (kèm theo bản copy công văn cho phép thay đổi/ bổ sung của Cục Quản lý Dược):**

** : Chi liệt kê các thay đổi/ bổ sung liên quan đến công thức bào chế, quy trình sản xuất, địa điểm sản xuất ra dạng bào chế (đối với thuốc không vô khuẩn), địa điểm sản xuất ra dạng bào chế và đóng gói thứ cấp (đối với thuốc vô khuẩn), nhà sản xuất dược chất, tiêu chuẩn chất lượng các dược chất/ tá dược trong công thức

C. NỘI DUNG ĐỀ NGHỊ:

Đề nghị công bố thuốc trên là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

D. HỒ SƠ KÈM THEO (Tích vào ô có hồ sơ nộp kèm tương ứng):

Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học	
Hồ sơ đề nghị miễn nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i>	

D. CAM KẾT:

Chúng tôi, cơ sở đăng ký và cơ sở sản xuất thuốc cùng cam kết đã kiểm tra, ký đóng dấu vào những phần có liên quan trong các tài liệu nộp kèm theo đơn này và đảm bảo tính trung thực của các tài liệu đã nộp. Nếu có sự giả mạo, chúng tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm và sẽ bị xử phạt theo quy định của pháp luật.

Ngày.... tháng.....năm

Đại diện hợp pháp của
cơ sở đăng ký thuốc

Đại diện hợp pháp của
cơ sở sản xuất thuốc

(Ký tên trực tiếp, ghi rõ chức danh,
họ tên và đóng dấu)

(Ký tên trực tiếp, ghi rõ chức danh,
họ tên và đóng dấu)