

Số: /2021/TT-BYT

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Dự thảo 27-6-2021

THÔNG TƯ

Quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ thử tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành tại Việt Nam

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;

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 đối với hồ sơ thử 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 generic chứa dược chất, dạng bào chế phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành tại Việt Nam;

b) Hồ sơ thử tương đương sinh học của thuốc generic.

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. *Thuốc phát minh* (Innovator pharmaceutical product) là thuốc được cấp phép lưu hành đầu tiên, trên cơ sở đã có đầy đủ các dữ liệu về chất lượng, an toàn và hiệu quả.

2. *Thuốc generic* (Generic product): Là thuốc có cùng dược chất, hàm lượng, dạng bào chế với thuốc phát minh và thường được sử dụng thay thế thuốc phát minh và/hoặc thuốc đối chứng.

3. *Thuốc đối chứng* (Comparator product/ Reference product): Là thuốc mà thuốc generic sẽ được dùng để thay thế nó trong điều trị. Thông thường, thuốc đối chứng là các thuốc phát minh hoặc các thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành với đầy đủ số dữ liệu về hiệu quả, an toàn và chất lượng đã được thiết lập.

4. *Tương đương bào chế* (Pharmaceutical equivalence): Để chỉ các thuốc cùng chứa một loại dược chất (đối với thuốc đơn thành phần) hoặc cùng chứa một số loại dược chất (đối với thuốc đa thành phần), dược chất trong các thuốc giống hệt nhau và có cùng hàm lượng tính theo mol đồng thời các thuốc này có cùng dạng bào chế, cơ chế giải phóng dược chất như nhau, có cùng đường dùng và có tiêu chuẩn chất lượng tương đương nhau.

5. *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.

6. *Sinh khả dụng* (Bioavailability): Là đặc tính biểu thị tốc độ và mức độ hấp thu của một dược chất hoặc nhóm chất có tác dụng vào tuần hoàn chung và sẵn có ở nơi tác động. Cũng có thể hiểu sinh khả dụng biểu thị mức độ và tốc độ của dược chất hoặc chất có tác dụng được giải phóng ra khỏi dạng bào chế và sẵn có ở tuần hoàn chung.

7. *Tương đương sinh học* (Bioequivalence): Là khái niệm chỉ thuốc generic có tương đương bào chế hay là thế phẩm bào chế so với thuốc đối chứng và sinh khả dụng của hai thuốc này sau khi dùng cùng một mức liều trong cùng điều kiện thử nghiệm là tương tự nhau dẫn đến hiệu quả điều trị của hai thuốc về cơ bản được coi là sẽ tương đương nhau.

8. *Thuốc đang xem xét*: Là thuốc generic nộp hồ sơ đăng ký lưu hành mà trong hồ sơ đăng ký lưu hành có hồ sơ thử tương đương sinh học.

9. *Thử tương đương sinh học* (*In vivo* Bioequivalence study): Là nghiên cứu lâm sàng trên người tình nguyện được thiết kế nhằm so sánh sinh khả dụng của thuốc generic với thuốc đối chứng hướng đến mục tiêu chứng minh khả năng thay thế thuốc đối chứng của thuốc generic. Thử tương đương sinh học *in vivo* gồm hai giai đoạn chính: giai đoạn nghiên cứu lâm sàng và giai đoạn phân tích dịch sinh học của người tham gia thử thuốc.

10. *Tương đương độ hoà tan* (Equivalence dissolution): Còn gọi là nghiên cứu tương đương *in vitro*, là nghiên cứu nhằm so sánh biểu đồ hoà tan giữa các thuốc.

11. *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 thuốc.

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

13. *Dạng bào chế cơ chế giải phóng dược chất 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.

14. *Dạng bào chế cơ chế giải phóng dược chất 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).

15. *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.

16. *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.

17. *Không yêu cầu thử tương đương sinh học in vivo (Biowaver)*: Là việc phê duyệt một thuốc generic là có khả năng thay thế thuốc đối chứng mà không yêu cầu báo cáo thử tương đương sinh học *in vivo* của chính thuốc đó.

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

19. *Nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng no*: Nghiên cứu được thực hiện khi người tình nguyện 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.

20. *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.

21. *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.

22. *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.

Chương II

DẠNG BÀO CHẾ, DƯỢC CHẤT PHẢI BÁO CÁO THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 3. Thuốc phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành quy định theo dạng bào chế

1. Thuốc generic phải báo cáo thử tương đương sinh học của thuốc khi đăng ký lưu hành bao gồm:

- a) Thuốc có cơ chế giải phóng dược chất biến đổi và có tác dụng toàn thân;
- b) Thuốc có cơ chế giải phóng dược chất ngay, gồm các thuốc có tác dụng toàn thân, không thuộc các trường hợp quy định tại Khoản 2 Điều này và có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc quy định tại Phụ lục I của Thông tư này.

2. Các thuốc generic dưới đây được biết là sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng và không yêu cầu báo cáo thử tương đương sinh học của thuốc khi đăng ký lưu hành, cụ thể như sau:

- a) 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.

b) 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.

c) Các thuốc là dung dịch dùng đường uống khi sử dụng (bao gồm cả các thuốc ở dạng rắn nhưng có hướng dẫn sử dụng pha thành dung dịch trước khi dùng) có tương đương bào chế với thuốc đối chứng và 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 buộc 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 thì loại và lượng các tá dược này của thuốc generic phải tương tự như thuốc đối chứng.

d) Các thuốc ở dạng khí khi sử dụng có tương đương bào chế với thuốc đối chứng.

Điều 4. Thuốc phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành quy định theo hoạt chất

1. Tiêu chí lựa chọn dược chất ~~thuộc Danh mục các dược chất~~ yêu cầu phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký thuốc theo thứ tự ưu tiên dưới đây, cụ thể như sau:

- a) Có khoảng điều trị hẹp.
- b) Có sinh khả dụng thấp và/ hoặc khác nhau nhiều giữa các cá thể.
- c) Có trong các thuốc kê đơn, thuộc 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.
- d) Có trong các thuốc thuộc 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.

2. Danh mục các dược chất phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc được quy định cụ thể tại Phụ lục I Thông tư này.

Chương III

QUY ĐỊNH VỀ THUỐC ĐỐI CHỨNG VÀ YÊU CẦU ĐỐI VỚI NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 5. Thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học

1. Các tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học phục vụ việc đăng ký lưu hành, được quy định theo thứ tự ưu tiên như sau:

a) Thuốc thuộc danh mục thuốc biệt dược gốc đã được Bộ Y tế công bố hoặc các thuốc đã được Bộ Y tế cấp giấy đăng ký lưu hành với đầy đủ dữ liệu chất lượng, an toàn, hiệu quả lâm sàng.

b) Thuốc đối chứng là thuốc phát minh chưa được cấp Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam nhưng 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 (sau đây viết tắt là Thông tư 32/2018/TT-BYT) phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các nước này.

c) Trường hợp không thể xác minh được thuốc phát minh hoặc thuốc phát minh không đáp ứng các quy định tại các điểm a, b khoản này thì ưu tiên lựa chọn thuốc đối chứng như sau:

- Thuốc đã được một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 32/2018/TT-BYT phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các nước này.

- Thuốc đã được tiền thẩm định (prequalified) bởi Tổ chức Y tế Thế Giới.

Trong số các thuốc đáp ứng điều kiện này, ưu tiên lựa chọn thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực do Bộ Y tế cấp.

2. Đối với nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc phối hợp cố định liều:

a) Nếu thuốc đang xem xét dự định để thay thế một thuốc phối hợp cố định liều đã được phê duyệt với đầy đủ dữ liệu an toàn hiệu quả trên lâm sàng (là thuốc biệt dược gốc hoặc thuốc phát minh), lựa chọn thuốc phối hợp cố định liều này làm thuốc đối chứng.

b) Nếu thuốc đang xem xét được phát triển với mục đích để thay thế cho một chế độ phối hợp liều của các thuốc đơn thành phần và chế độ phối hợp liều này đã có đầy đủ dữ liệu an toàn và hiệu quả trên lâm sàng, lựa chọn thuốc đối chứng là các thuốc đơn thành phần tương ứng.

c) Thứ tự ưu tiên lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại khoản 1 của Điều này vẫn được áp dụng với cả hai trường hợp nêu trên.

3. Thuốc đối chứng sử dụng trong thử tương đương sinh học phải có nguồn gốc, xuất xứ rõ ràng. Các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng được quy định tại điểm c khoản 1 Điều 8 Thông tư này.

4. Danh mục các thuốc đối chứng do Bộ Y tế ban hành được quy định cụ thể tại Phụ lục II Thông tư này đối với 26 dược chất phải thử báo cáo tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc.

5. Bộ trưởng Bộ Y tế giao Cục Quản lý Dược đề xuất việc cập nhật Danh mục các thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học như sau: Căn cứ đề nghị của đơn vị, **căn cứ tình hình thực tiễn** và các tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại các khoản 1, 2, 3 Điều này, Cục Quản lý Dược **rà soát và** tổng hợp trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế xem xét và trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành quyết định cập nhật Danh mục các thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học.

Điều 6. Quy định đối với các nghiên cứu tương đương sinh học

1. Nghiên cứu phải được thiết kế và thực hiện theo các quy định trong Hướng dẫn nghiên cứu sinh khả dụng/ tương đương sinh học ASEAN hoặc các hướng dẫn tham chiếu của các tổ chức khác quy định tại Phụ lục VI Thông tư này, trong đó phải đáp ứng các yêu cầu sau:

a) Đối với các thuốc generic bào chế có cơ chế giải phóng dược chất biến đổi, gồm các thuốc bào chế dạng rắn, dùng đường uống và có tác dụng toàn thân yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng đói và thử tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng no;

b) Đối với các thuốc generic bào chế có cơ chế giải phóng dược chất ngay, gồm các thuốc có tác dụng toàn thân, không thuộc các trường hợp quy định tại Khoản 2 Điều 3 Thông tư này yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng đói. Trường hợp đặc tính dược động học của thuốc đối chứng đã biết là thức ăn ảnh hưởng đến sinh khả dụng hoặc thuốc đối chứng có hướng dẫn sử dụng sau khi ăn có thể thực hiện thử tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng no thay thế thử tương đương sinh học khi dùng thuốc ở tình trạng đói;

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

d) Áp dụng thiết kế thử tương đương sinh học cho từng thuốc theo khuyến cáo của cơ quan quản lý dược thực phẩm Mỹ (US FDA) hoặc cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA).

2. Đề cương nghiên cứu phải được cơ quan có thẩm quyền của nước sở tại phê duyệt trước khi thực hiện nghiên cứu. Đối với các nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam, trước khi tiến hành nghiên cứu, đề cương nghiên cứu phải được

thẩm định và phê duyệt theo quy định tại Thông tư số 10/2020/TT-BYT ngày 11/6/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử tương đương sinh học của thuốc.

3. Nghiên cứu phải được tiến hành tại các đơn vị thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền tại nước sở tại đánh giá và công nhận và phải được thực hiện tuân theo các nguyên tắc về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (GCP) quy định tại Khoản 1 Điều 4 Thông tư số 29/2018/TT-BYT ngày 29/10/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thử thuốc trên lâm sàng và thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) theo quy định tại Khoản 1 Điều 3 Thông tư số 04/2018/TT-BYT ngày 09/02/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt phòng thí nghiệm. Cơ sở đăng ký phải có trách nhiệm cung cấp đầy đủ các bằng chứng có giá trị pháp lý về việc nghiên cứu đã được tiến hành đáp ứng các yêu cầu nêu trên.

4. Báo cáo thử tương đương sinh học phải bao gồm đầy đủ các nội dung quy định tại điểm a khoản 1 Điều 8 Thông tư này.

5. Trường hợp nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc đang xem xét sử dụng thuốc đối chứng là thuốc phát minh nhưng không được sản xuất tại cùng cơ sở sản xuất với thuốc phát minh được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam, cơ sở đăng ký cần chứng minh khả năng thay thế lẫn nhau giữa thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu với thuốc phát minh được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam theo hướng dẫn của ASEAN.

Điều 7. Thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo*

1. Không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* đối với chính thuốc đang xem xét được áp dụng trong các trường hợp sau:

- a) Công thức bào chế theo tỷ lệ;
- b) Dựa trên cách tiếp cận phân cực;
- c) Dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học;

2. Điều kiện đối với thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* được quy định tại Phụ lục III của Thông tư này.

3. Trong trường hợp thuốc có thay đổi địa điểm sản xuất hoặc cơ sở sản xuất, thực hiện theo các hướng dẫn kỹ thuật tham chiếu quy định tại Phụ lục VI Thông tư này.

Chương IV

QUY ĐỊNH HỒ SƠ THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 8. Quy định chung về hồ sơ thử tương đương sinh học

1. Hồ sơ thử tương đương sinh học

a) Báo cáo thử tương đương sinh học (*in vivo*) của thuốc theo Mẫu báo cáo thử tương đương sinh học ASEAN quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn ASEAN về tiến hành thử tương đương sinh học (ASEAN Guideline for the conduct of bioequivalence studies) phiên bản hiện hành hoặc Mẫu báo cáo thử tương đương sinh học của 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 VII của Thông tư này.

b) Tài liệu của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 9 Thông tư này.

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

- Bản sao 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 có xác nhận của cơ sở đăng ký/cơ sở sản xuất 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.

d) Trường hợp hồ sơ tương đương sinh học của thuốc gồm nhiều báo cáo tương đương sinh học (no, đối, đơn, đa liều), mỗi nghiên cứu phải có đầy đủ hoặc thuyết minh có đủ các tài liệu quy định tại các điểm a, b, c nêu trên.

2. Hồ sơ tương đương sinh học trong trường hợp không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* đối với thuốc đang xem xét do có công thức bào chế theo tỷ lệ với thuốc đã có tương đương sinh học với thuốc đối chứng hoặc do dựa trên cách tiếp cận phân cực, ngoài hồ sơ thử tương đương sinh học của công thức, hàm lượng có tương đương sinh học với thuốc đối chứng như quy định tại khoản 1 Điều này còn phải có các tài liệu sau:

a) Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* theo Biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VII của Thông tư.

b) Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng để báo cáo thử tương đương sinh học và sử dụng kết quả thử tương đương sinh học của các hàm lượng

này đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại.

c) Bảng so sánh công thức bào chế của các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* với công thức bào chế của các hàm lượng có báo cáo thử tương đương sinh học.

d) Bảng so sánh quy trình sản xuất của các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* với quy trình sản xuất của các hàm lượng có báo cáo thử tương đương sinh học.

đ) Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* và các hàm lượng đã báo cáo thử tương đương sinh học.

e) 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 VII của Thông tư.

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

3. Hồ sơ tương đương sinh học trong trường hợp không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* đối với thuốc đang xem xét do dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System - BCS) phải có các tài liệu sau:

a) Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* theo Biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VII của Thông tư.

b) Tài liệu của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 9 Thông tư này.

c) 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 III. Không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học- Hướng dẫn tiến hành thử tương đương sinh học ASEAN phiên bản hiện hành.

d) Dữ liệu chứng minh thuốc đang xem xét có các thành phần tá dược đáp ứng quy định để được xem xét không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* 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 chặt chẽ quy định tại khoản 10 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.

đ) 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).

e) 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 VII của Thông tư.

f) Các tài liệu liên quan đến thuốc đối chứng theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều này (nếu có nộp Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc đang xem xét và thuốc đối chứng).

Điều 9. Tài liệu của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học

1. Đối với các cơ sở thực hiện nghiên cứu tại Việt Nam đã được Bộ Y tế Việt Nam đánh giá và công bố tại danh sách các cơ sở đáp ứng điều kiện thực hiện thử tương đương sinh học của thuốc trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược hoặc cơ sở được Bộ Y tế bằng văn bản cho phép thực hiện thử tương đương sinh học của thuốc, không yêu cầu tài liệu của cơ sở nghiên cứu.

2. Đối với cơ sở thực hiện nghiên cứu được Tổ chức Y tế thế giới chứng nhận và công bố trong danh sách phòng thí nghiệm tham chiếu (prequalified laboratories) có phạm vi thử tương đương sinh học hoặc cơ sở được một trong các cơ quan quản lý dược quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư 32/2018/TT-BYT đánh giá và chứng nhận có phạm vi thử tương đương sinh học hoặc cơ sở

được chứng nhận bởi cơ quan quản lý có thẩm quyền của một trong các nước thuộc ICH về thử tương đương sinh học hoặc cơ sở có tên trong danh sách các cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học được công nhận theo thỏa thuận công nhận lẫn nhau của ASEAN đối với báo cáo thử tương đương sinh học của thuốc (được đăng tải trên trang thông tin điện tử ASEAN) và cơ sở khác thuộc các nước mà Việt Nam có thỏa thuận công nhận, thừa nhận cung cấp tài liệu theo một trong hai hình thức sau:

a) Giấy chứng nhận cơ sở đáp ứng các nguyên tắc GCP và GLP hoặc ISO/IEC 17025 hoặc Giấy phép/ giấy chứng nhận/ giấy xác nhận/ thông báo của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại cấp cho cơ sở có chức năng thử tương đương sinh học hoặc Giấy chứng nhận/ giấy xác nhận/ thông báo của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại cấp với nội dung đồng ý cho cơ sở thực hiện thử tương đương sinh học. Các tài liệu này phải được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định.

b) Cung cấp đường link tra cứu trên các website chính thức của các cơ quan quản lý có thẩm quyền đối với các tài liệu yêu cầu tại điểm a khoản này.

3. Đối với các cơ sở thực hiện nghiên cứu không thuộc các khoản 1, 2 Điều này, yêu cầu tài liệu phải đáp ứng quy định theo một trong các điểm sau:

a) Giấy phép/ giấy chứng nhận/ giấy xác nhận/ thông báo của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại cấp cho cơ sở có chức năng thử tương đương sinh học hoặc Giấy chứng nhận/ giấy xác nhận/ thông báo của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại cấp với nội dung đồng ý cho cơ sở thực hiện nghiên cứu thử tương đương sinh học của thuốc đang xem xét;

b) Giấy chứng nhận GLP hoặc giấy chứng nhận ISO/IEC 17025 với phạm vi phân tích dịch sinh học do cơ quan quản lý nước sở tại cấp đối với cơ sở tham gia vào giai đoạn phân tích và Giấy chứng nhận GCP do cơ quan quản lý nước sở tại cấp đối với cơ sở tham gia giai đoạn lâm sàng;

c) Trường hợp cơ sở không cung cấp được các tài liệu quy định tại các điểm a hoặc b khoản này do pháp luật của nước sở tại không quy định cấp những giấy tờ này cho cơ sở thực hiện nghiên cứu, yêu cầu đơn vị đăng ký thuốc đang xem xét cung cấp các tài liệu để chứng minh việc tuân thủ GCP và/hoặc GLP như sau:

- Các tài liệu chứng minh việc tuân thủ GLP:

+ Sổ tay chất lượng hoặc Hồ sơ tổng thể của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học. Các tài liệu này phải thể hiện được năng lực và phạm vi thực hiện thử nghiệm;

+ Hợp đồng giữa cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học và nhà tài trợ và các hợp đồng phụ của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học;

+ Danh sách các đợt thanh tra của cơ quan quản lý hoặc cơ quan công nhận trong 3 năm và Báo cáo thanh tra gần nhất của cơ quan quản lý sở tại.

- Các tài liệu chứng minh việc tuân thủ GCP:

+ Hồ sơ tổng thể của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học lâm sàng thể hiện đầy đủ năng lực thử nghiệm đối với việc thử nghiệm tương đương sinh học của thuốc;

+ Hợp đồng giữa cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học và nhà tài trợ và các hợp đồng phụ của cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học;

+ Báo cáo thanh tra của cơ quan quản lý được quốc gia hoặc WHO được thực hiện trong vòng không quá 3 năm.

+ Báo cáo giám sát nghiên cứu bởi nhà tài trợ hoặc tổ chức nghiên cứu đối với nghiên cứu đang xem xét;

4. Các tài liệu quy định tại khoản 2 và các điểm a, b khoản 3 Điều này phải phải đáp ứng quy định như sau:

a) Phải còn hiệu lực trong thời gian tiến hành nghiên cứu. Trường hợp các tài liệu không ghi rõ thời hạn hiệu lực thì được tính là có hiệu lực 03 năm kể từ ngày cấp.

b) Trường hợp không đáp ứng quy định tại điểm a khoản này, chấp nhận kết luận đánh giá GLP/GCP tại biên bản/báo cáo thanh tra của cơ quan quản lý có thẩm quyền lần gần nhất trong thời hạn 03 năm sau ngày tiến hành đánh giá.

Chương V

ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 10. Hiệu lực thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 01 năm 2022.

2. Bãi bỏ 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 11. Lộ trình áp dụng

1. Kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực, các thuốc dưới đây phải nộp hồ sơ thử tương đương sinh học khi nộp hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, cụ thể như sau:

a) 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 thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc;

b) Thuốc generic bào chế ở dạng giải phóng biến đổi trừ các thuốc bao tan ở ruột không thuộc trường hợp đã quy định tại điểm a khoản này;

2. Sau 36 tháng kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực, cơ sở đăng ký thuốc phải nộp phân hồ sơ thử tương đương sinh học 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 trừ các thuốc phải thực hiện theo quy định tại khoản 1 Điều này.

Điều 12. Điều khoản chuyển tiếp

1. Báo cáo thử tương đương sinh học trong các hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành đã 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 2, 3, 4 Điều này **và trường hợp cơ sở đăng ký tự nguyện thực hiện theo quy định kể từ ngày ký ban hành 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, chấp nhận bản cam kết của doanh nghiệp về nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu theo Biểu mẫu 03/BE quy định tại Phụ lục VII của Thông tư nếu không cung cấp được các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ thuốc đối chứng theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều 8 của Thông tư này.

3. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học thực hiện trước ngày Thông tư này có hiệu lực, cơ sở nghiên cứu, thuốc đối chứng, **thiết kế nghiên cứu** được chấp nhận trong trường hợp thuốc đang xem xét đã được một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 32/2018/TT-BYT phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các nước này.

4. Đối với các nghiên cứu tương đương sinh học thực hiện trước ngày Thông tư này có hiệu lực trừ trường hợp quy định tại khoản 3 Điều này, thuốc đối chứng được lựa chọn trong nghiên cứu được chấp nhận nếu thuộc một trong các trường hợp sau:

a) Thuộc danh mục thuốc biệt dược gốc do Bộ Y tế ban hành tại thời điểm thực hiện nghiên cứu.

b) Đã được Cục Quản lý Dược chấp nhận bằng văn bản.

c) Đã được một trong các cơ quan quản lý dược tham chiếu quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư số 32/2018/TT-BYT phê duyệt và là thuốc lưu hành tại thị trường nước này.

Điều 13. 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 VI Thông tư này được áp dụng làm căn cứ xem xét, đánh giá hồ sơ thử tương đương sinh học. Trường hợp các hướng dẫn này có sự thay đổi, cập nhật, cơ sở được phép áp dụng các phiên bản mới.

Điều 14. Trách nhiệm thi hành

1. Cục Quản lý Dược có trách nhiệm:

- a) Tổ chức hướng dẫn và thực hiện các quy định của Thông tư này.
- b) Cập nhật và công bố Danh mục các thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học do Bộ Y tế ban hành.
- c) Cập nhật và công bố danh mục các cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học được Bộ Y tế Việt Nam công nhận.

2. Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Cục trưởng các Cục, Vụ trưởng các Vụ, Thủ trưởng các đơn vị thuộc và trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh thành phố trực thuộc Trung ương, Thủ trưởng các cơ sở y tế ngành, giám đốc các cơ sở nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc, các tổ chức, cá nhân có hoạt động trong lĩnh vực đăng ký thuốc chịu trách nhiệm thực hiện Thông tư này.

3. Trong quá trình thực hiện, nếu có khó khăn, vướng mắc, đề nghị các cơ quan, tổ chức, cá nhân phản ánh về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) để xem xét, giải quyết./.

Nơi nhận:

- VPCP (Phòng Công báo, Cổng thông tin điện tử Chính phủ);
- Các Thứ trưởng BHYT (đề p/h);
- Bộ Tư pháp (Cục kiểm tra văn bản QPPL);
- Bộ Khoa học và Công nghệ;
- 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;
- Cổng thông tin điện tử BHYT, Website Cục QLD ;
- Các DN SX, KD thuốc trong nước và nước ngoài;
- Lưu : VT, PC, QLD (5).

BỘ TRƯỞNG

Phụ lục I

DANH MỤC DƯỢC CHẤT PHẢI BÁO CÁO NGHIÊN CỨU

TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC KHI ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC

Danh mục các dược chất yêu cầu phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc được quy định tại Phụ lục này gồm các dược chất được lựa chọn theo các nguyên tắc, tiêu chí quy định tại Điều 4 Thông tư này, cụ thể như 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	Amoxicilin + acid clavulanic
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

Phụ lục II

DANH MỤC THUỐC ĐỐI CHỨNG DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

STT	Tên dược chất	Thuốc đối chứng		
		Dạng bào chế - Hàm lượng	Số đăng ký	Nhà sản xuất ⁽¹⁾ (Nước sản xuất/ Nước cấp phép lưu hành) ⁽²⁾
1	Amlodipin	Amlor - Viên nén 10mg	VN-9795-10	Pfizer (Australia) Pty., Ltd.-Australia
		Amlor - Viên nén 5mg	VN-9794-10	
		Amlor - Viên nang 10mg	VN-7937-09	Pfizer PGM- France
		Amlor - Viên nén 5mg	VN-19717-16	Pfizer Australia Pty., Ltd.-Australia
		Amlo r- Viên nang 5mg	VN-10465-10	Fareva Amboise- France
		Amlor - Viên nang cứng 5mg	VN-20049-16	Fareva Amboise-France
		Amlor - Viên nén 5mg	VN-21936-19	Pfizer Pharmaceuticals LLC-USA
2	Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besylate) + Valsartan	Exforge - Viên nén bao phim (Amlodipine 5mg, Valsartan 80 mg)	VN-16344-13	Novartis Farmaceutica S.A. Tây Ban Nha
		Exforge- Viên nén bao phim (Amlodipine 10mg, Valsartan 160 mg)	VN-16342-13	Novartis Farmaceutica S.A. Tây Ban Nha
		Exforge - Viên nén bao phim (Amlodipine 5 mg, Valsartan 160 mg)	VN-16343-13	Novartis Pharmaceutica S.A, Tây Ban Nha
3	Telmisartan + Amlodipin	Twynsta - Viên nén (Telmisartan 80 mg; Amlodipin 5 mg)	VN-16590-13	M/s Cipla Ltd (Đóng gói và xuất xưởng: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG) Plot No L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna-Goa, India (Địa chỉ cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein, Đức)
		Twynsta- Viên nén (Telmisartan 40 mg; Amlodipin 5 mg)	VN-16589-13	M/s Cipla Ltd (Đóng gói và xuất xưởng: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG) Plot No L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna-Goa, India (Địa chỉ cơ sở đóng gói

				và xuất xưởng: Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein, Đức)
4	Amlodipin (dưới dạng Amlodipine besylate) + Valsartan + Hydrochlor othiazid	Exforge HCT 10mg/160mg/12.5mg - Viên nén bao phim (Amlodipin (dưới dạng Amlodipine besylate) 10 mg; Valsartan 160 mg; Hydrochlorothiazid 12,5 mg)	VN-18037-14	Novartis Pharma Stein AG, Thụy sĩ
		Exforge HCT 10mg/320mg/25mg - Viên nén bao phim (Amlodipin (dưới dạng Amlodipine besylate) 10 mg; Valsartan 320 mg; Hydrochlorothiazid 25 mg)	VN-18038-14	Novartis Pharma Stein AG, Thụy sĩ
		Exforge HCT 5mg/160mg/12,5mg - Viên nén bao phim Viên nén bao phim (Amlodipin (dưới dạng Amlodipine besylate) 5 mg; Valsartan 160 mg; Hydrochlorothiazid 12,5 mg)	VN-18039-14	Novartis Pharma Stein AG, Thụy sĩ
5	Azithromyc in	Zitromax - Viên nén bao phim 250mg	VN-21931-19	Haupt Pharma Latina S.r.l- Italy
		Zitromax - Bột pha hỗn dịch uống 200mg/5ml	VN-21930-19	
		Zitromax - Viên nén bao phim 500mg	VN-20845-17	Pfizer (Australia) Pty., Ltd- Australia
		Zithromax - Viên nang cứng 250mg	VN-18403-14	
6	Carbamazep in	Tegretol 200 - Viên nén 200mg	VN-18397-14	Norvatis Pharma S.p.A-Italy
		Tegretol CR 200 - Viên nén bao phim giải phóng có kiểm soát 200mg	VN-18777-15	
7	Cefixim	Oroken* - Viên nén bao phim 200mg ; Bột pha hỗn dịch uống 40mg/5ml và 100mg/5ml ; Côm pha hỗn		Sanofi Aventist ⁽²⁾ (chủ sở hữu) Cơ sở sản xuất: SC Zentiva SA, Romania.

		dịch uống 40mg và 100mg (lưu hành tại Pháp)		
		Suprax* - Viên nén bao phim 200mg (lưu hành tại Anh)		Sanofi Aventist ⁽²⁾ (chủ sở hữu) Cơ sở sản xuất: SC Zentiva SA, Romania.
8	Cefuroxim axetil	Zinnat Suspension - Cốm pha hỗn dịch 125mg (dạng gói và dạng lọ)	VN-20513-17	Glaxo Operation UK Ltd- UK
		Zinnat Suspension - Cốm pha hỗn dịch 125mg (dạng gói và dạng lọ)	VN-9663-10	
		Zinnat - Viên nén bao phim 125mg	VN-21285-18	
		Zinnat tablets 250mg - Viên nén bao phim 250mg	VN-19963-16	
		Zinnat tablets 500mg - Viên nén bao phim 500mg	VN-20514-17	
9	Clarithromycin	Klacid - Cốm pha hỗn dịch uống 125mg/5ml	VN-16101-13	PT Abbott Indonesia-Indonesia
		Klacid Forte - Viên nén bao phim 500mg	VN-21160-18	Abbvie S.r.l- Italy
		Klacid - Viên nén bao phim 250mg	VN-21357-18	
		Klacid MR - Viên nén phóng thích kéo dài 500mg	VN-21161-18	Abbvie S.r.l- Italy
		Klacid 250mg - Viên nén bao phim 250mg	VN-20360-17	Aesica Queenborough Limited-UK
		Klacid MR - Viên nén giải phóng hoạt chất biến đổi 500mg	VN-19547-16	Aesica Queenborough Limited-UK
		Klacid Forte - Viên nén bao phim 500 mg	VN-19546-16	Aesica Queenborough Limited-UK
10	Glibenclamid	Daonil 5mg* - Viên nén 5mg		Sanofi Winthrop Industrie, Pháp
		Diabeta* - Viên nén 1,25 mg		Sanofi aventis US LLC ⁽²⁾
		Diabeta* - Viên nén 2,5 mg		Sanofi aventis US LLC ⁽²⁾
		Diabeta* - Viên nén 5 mg		Sanofi aventis US LLC ⁽²⁾
		Glyburide* - Viên nén 5 mg		Teva Pharmaceutical Co LTD ⁽²⁾
		Glynase* - Viên nén 6 mg		Pfizer INC ⁽²⁾
		Glynase* - Viên nén 3 mg		Pfizer INC ⁽²⁾
		Glynase* - Viên nén 1,5 mg		Pfizer INC ⁽²⁾
11	Gliclazid	Diamicron - Viên nén 80mg	VN-15520-12	Les Laboratoires Servier

				Industrie-France
		Diamicon MR 60mg - Viên nén phóng thích có kiểm soát 60mg	VN-20796-17	Les Laboratoires Servier Industrie- France
		Diamicon MR - Viên nén phóng thích có kiểm soát 30mg	VN-20549-17	Les Laboratoires Servier Industrie- France
		Diamicon MR 60 - Viên giải phóng kéo dài 60mg	VN-13764-11	Les Laboratoires Servier Industrie- France
		Diamicon MR - Viên nén giải phóng có kiểm soát 30mg	VN-12558-11	Les Laboratoires Servier Industrie- France
12	Merformin	Glucophage - Viên nén bao phim 500mg	VN-21993-18	Merck Sante s.a.s- France
		Glucophage - Viên nén bao phim 850mg	VN-21908-19	
		Glucophage - Viên nén bao phim bề được 1000mg	VN-16517-13	
		Glucophage XR 500mg - Viên phóng thích kéo dài 500mg	VN-22170-19	
		Glucophage XR 750mg - Viên phóng thích kéo dài 750mg	VN-15546-12	
		Glucophage XR 1000mg - Viên phóng thích kéo dài 1000mg	VN-15545-12	
13	Metformin + Glibenclamid	Glucovance 500mg/2,5mg – Viên nén bao phim (Metformin (dưới dạng Metformin hydrochlorid) 500 mg; Glibenclamid 2,5 mg)	VN-20022-16	Merck Sante s.a.s, France
		Glucovance 500mg/5mg – Viên nén bao phim (Metformin (dưới dạng Metformin hydrochlorid) 500 mg; Glibenclamid 5 mg)	VN-20023-16	Merck Sante s.a.s, France
14	Vildagliptin + Metformin	Galus Met 50mg/1000mg	VN-19291-15	Novartis Pharma Produktions GmbH, Đức
		Galvus Met 50mg/500mg	VN-19295-15	Novartis Pharma Stein AG, Thụy sĩ
		Galvus Met 50mg/850mg	VN-19293-15	Novartis Pharma Produktions GmbH, Đức
15	Sitagliptin+ Metformin	Janumet XR 50mg/1000mg – Viên nén bao phim giải phóng chậm (Sitagliptin 50 mg;	VN-20572-17	MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico

		Metformin 1000 mg)		
		Janumet XR 100mg/1000mg Viên nén bao phim giải phóng chậm (Sitagliptin 50 mg; Metformin 1000 mg)	VN-20571-17	MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico
16	Metoprolol	Betaloc- Viên nén 50mg	VN-17245-13	AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd- China
		Betaloc Zok 50mg- Viên nén phóng thích kéo dài 50mg	VN-17244-13	AstraZeneca AB- Sweden
		Betaloc Zok 25mg- Viên nén phóng thích kéo dài 25mg	VN-17243-13	AstraZeneca AB- Sweden
17	Nifedipin	Adalat- Viên nang mềm 10mg	VN-20389-17	Catalent Germany Eberbach GmbH- Germany
		Adalat retard- Viên nén bao phim tác dụng chậm 20mg	VN-20387-17	Bayer Pharma AG- Germany
		Adalat LA 60mg- Viên nén phóng thích kéo dài 60mg	VN-20386-17	Bayer Pharma AG- Germany
		Adalat LA 30mg- Viên nén phóng thích kéo dài 30mg	VN-20385-17	Bayer Pharma AG- Germany
		Adalat LA 20- Viên nén phóng thích kéo dài 20mg	VN-15727-12	Bayer Schering Pharma AG- Germany
18	Rifampicin	Rimactane* - viên nang (150mg, 300mg)		Novatis; Sandoz
		Rifadin* - Viên nang (150mg; 300mg)		Sanofi- Aventis
		Rifampicin* - Viên nang (150mg; 300mg)		Sandoz- Neitherland
		Rifadin* - Hỗn dịch uống 100mg/ 5ml		Sanofi- Aventis
19	Amoxicillin + Acid clavulanic	Augmentin 625mg - Viên nén bao phim (Amoxicillin 500mg & Acid clavulanic 125mg)	VN-20169-16	SmithKline Beecham Pharmaceuticals- UK
		Augmentin 1g- Viên nén bao phim (Amoxicillin 875mg & Acid clavulanic 125mg)	VN-20517-17	
		Augmentin- Bột pha hỗn dịch uống (Amoxicillin 500mg & Acid clavulanic 62,5mg)	VN-16487-13	Glaxo Wellcome Production- France

		Augmentin- Bột pha hỗn dịch uống (Amoxicillin 250 mg & Acid clavulanic 31,25mg)	VN-17444-13	
		Augmentin SR- Viên nén bao phim phóng thích kéo dài (Amoxicillin 1000mg/Acid clavulanic 62.5mg)	VN-13130-11	Glaxo Wellcome Production-France
20	Carvedilol	Dilatrend- Viên nén 6,25mg	VN-11871-11	Roche S.p.A-Italy
		Dilatrend- Viên nén 12,5mg	VN-11872-11	
		Dilatrend- Viên nén 25mg	VN-11873-11	
21	Cefpodoxim	Orelox [®] 100mg- Viên nén bao phim 100mg	VN-19454-15	Sanofi Winthrop Industries-France
		Orelox 40 mg/ 5ml granules for oral suspension*		Laboratories Aventis, France ⁽²⁾ .
22	Ezetimibe	Ezetrol - Viên nén 10mg	VN-19709-16	MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC- Puerto Rico
23	Ezetimibe + Simvastatin	Vytorin 10/10 - Viên nén (Ezetimibe 10 mg; Simvastatin 10 mg)	VN-17525-13	MSD International GmbH (Singapore Branch) (Cơ sở đóng gói: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.), Singapore
		Vytorin 10/20 - Viên nén (Ezetimibe 10 mg; Simvastatin 20 mg)	VN-17526-13	MSD International GmbH (Singapore Branch) (Cơ sở đóng gói: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.), Singapore
		Vytorin 10/40 - Viên nén (Ezetimibe 10 mg; Simvastatin 40 mg)	VN-17527-13	MSD International GmbH (Singapore Branch) (Cơ sở đóng gói: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.), Singapore

24	Irbesartan	Aprovel- Viên nén bao phim 150mg	VN-16719-13	Sanofi Winthrop Industrie-France
		Aprovel- Viên nén bao phim 300mg	VN-16720-13	Sanofi Winthrop Industrie-France
25	Irbesartan + Hydrochlorothiazid	Coaprovel viên nén bao phim (Irbesartan 150 mg; Hydrochlorothiazid 12,5mg)	VN-16721-13	Sanofi Winthrop Industrie, France
		CoAprovel viên nén bao phim (Irbesartan 300 mg; Hydrochlorothiazid 12,5mg)	VN-17392-13	Sanofi Winthrop Industrie, France
		CoAprovel viên nén bao phim (Irbesartan 300 mg; Hydrochlorothiazid 25mg)	VN-117393-13	Sanofi Winthrop Industrie, France
25	Itraconazol	Sporal- Viên nang cứng 100mg	VN-20785-17	Olic (Thailand) Limited-Thailand
26	Risperidon	Risperdal- Viên nén bao phim 1mg	VN-19987-16	Janssen Cilag S.p.A- Italy
		Risperdal- Viên nén bao phim 2mg	VN-18914-15	
27	Rosuvastatin	Crestor- Viên nén bao phim 5mg	VN-19786-16	IPR Pharmaceuticals INC-USA
		Crestor- Viên nén bao phim 10mg	VN-18150-14	
		Crestor- Viên nén bao phim 20mg	VN-18151-14	
28	Simvastatin	Zocor 10- Viên nén bao phim 10mg	VN-21067-18	Merck Sharp & Dohme Ltd.-UK
		Zocor 20- Viên nén bao phim 20mg	VN-20183-17	
		Zocor 40- Viên nén bao phim 40mg	VN-19265-15	
29	Sulpirid	Dogmatil 50 mg- Viên nang cứng 50mg	VN-17394-13	Sanofi Winthrop Industrie-France

30	Sultamicillin	Unasyn- Viên nén bao phim 375mg	VN-14306-11	Haupt Pharma Latina S.r.l-Italy
		Unasyn- Viên nén bao phim 750mg	VN-20844-17	
31	Telmisartan	Micardis- Viên nén 40mg	VN-18820-15	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG- Germany
		Micardis- Viên nén 80mg	VN-18821-15	
32	Valproat natri	Depakote 500 mg	VN3-103-18	Sanofi Aventis S.A.- Spain
33	Natri Valproate + Acid Valproic	Depakine chrono – Viên nén bao phim phóng thích kéo dài chứa Natri Valproate 333mg; Acid Valproic 145mg	VN-16477-13	Sanofi Anventis Industrie, France
34	Fenofibrat	Lipanthyl NT 145 mg - Viên nén bao phim 145 mg	VN-21162-18	Cơ sở sản xuất: Fournier Laboratories Ireland Limited; Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Recipharm Fontaine, France
		Lipanthyl Supra 160 mg - Viên nén bao phim 160 mg	VN-15514-12	Recipharm Fontaine, France
		Lipanthyl 200M – Viên nang cứng 200 mg	VN-17205-13	Recipharm Fontaine, France

* Thuốc phát minh này hiện không lưu hành tại Việt Nam.

^{1,2} Thông tin về nhà sản xuất, nước sản xuất/ nước cấp phép lưu hành các thuốc đối chứng

Phụ lục III

CÁC ĐIỀU KIỆN ĐỂ ĐƯỢC ÁP DỤNG ĐỐI VỚI THUỐC KHÔNG YÊU CẦU THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC *IN VIVO*

I. Thuốc không yêu cầu thực hiện 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 lượng 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 lượng 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 lượng 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 nhân. 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 dược 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 mục 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 mục này để xem xét không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 mục II Phụ lục này để lựa chọn tình trạng dùng thuốc nào được coi là kém nhạy cảm hơn và đề nghị không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 khoản 2 mục I Phụ lục này 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 mục I Phụ lục này;

- Biểu đồ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị không yêu cầu thực hiện 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 *in vivo* trên 02 hàm lượng được lựa chọn theo cách tiếp cận phân cực để đề nghị không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* dựa trên cách tiếp cận phân cực, có thể đề nghị không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* cho một trong hai hàm lượng là dùng thuốc khi đói.

III. Không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học quy định tại khoản 1 của mục 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 không yêu cầu thực hiện 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 không yêu cầu thực hiện 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 mục 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 mục 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 không yêu cầu thực hiện 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. Không yêu cầu thực hiện 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. Không yêu cầu thực hiện 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.

Phụ lục IV

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 tiên 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 khuyến cáo chỉ 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 khuyến cáo chỉ 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 khuyến cáo 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 phẩm 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).

Phụ lục V

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 thông tin về mẫu thử, điều kiện thử, phương pháp thử, thời gian thử và nơi thực hiện.

- 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).

Phụ lục VI

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 phát triển thuốc generic đối với các sản phẩm cụ thể (Product-Specific Guidances for Generic Drug Development)
10. 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).
11. 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).
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 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).
13. 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).
14. 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).
15. Hướng dẫn phân loại của EMA về thay đổi nhỏ loại IA, thay đổi nhỏ loại IB và thay đổi lớn loại II.

16.ICH HARMONISED GUIDELINE: Hướng dẫn miễn thử dựa trên hệ thống phân loại dược học (BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASED BIOWAIVERS, Topic M9, 2019)

() 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 VII
CÁC BIỂU MẪU

BIỂU MẪU 01/BE

**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/ 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 dùng trong nghiên cứu	Thuốc đăng ký/ Thuốc đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học	Các tài liệu 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:			

(*) 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

THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC THUỐC ĐỀ NGHỊ KHÔNG YÊU CẦU THỰC HIỆN 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: Địa chỉ:	Cơ sở sản xuất: <i>(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)</i> 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) Thuốc không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> đối với các công thức bào chế theo tỷ lệ	
b) Thuốc không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> dựa trên cách tiếp cận phân cực	
c) Thuốc không yêu cầu thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học <i>in vivo</i> dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học	

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. DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU KÈM THEO:

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)*

BIỂU MẪU 03/BE

CAM KẾT VỀ NGUỒN GỐC, XUẤT XỨ THUỐC ĐỐI CHỨNG ĐÃ 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 đối chứng 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.... với các thông tin cụ thể như sau:

Nội dung	Thông tin
Tên thuốc	
Cơ sở sản xuất (địa chỉ sản xuất)	
Mua tại nước	
Số lô sản xuất	
Hạn dùng	
Tài liệu chứng minh kèm theo (nếu có)	

Chúng tôi, cơ sở đăng ký và cơ sở sản xuất cùng cam kết:

- Thông tin thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học số..... và thông tin thuốc đối chứng trên là một.

- Thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học có nguồn gốc xuất xứ rõ ràng đáp ứng quy định tại Điều 5 Thông tưnày.

Chúng tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm về sự trung thực của các thông tin được cung cấp trên. 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 **Đại diện hợp pháp của nhà sản xuất**
ký

(Ký tên- Đóng dấu)

(Ký tên- Đóng dấu)

