Người ký: CỤC THÔNG TIN VÀ TRUYỀN THÔNG CHÍNH PHỦ
Email: thongtinchinhphu@chinhphu.vn
Cơ quan: VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ
Thời gian ký: 17.11.2026 16:59:32 +07:00

VĂN BẢN HỢP NHẤT

Số: 19 /2026/VBHN-TT-BYT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 16 tháng 11 năm 2026

THÔNG TƯ
Quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam

Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2022, được sửa đổi, bổ sung bởi:

Thông tư số 44/2026/TT-BYT ngày 01 tháng 11 năm 2026 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 07/2022/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026.

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 thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam[1].

---

[1] Thông tư số 44/2026/TT-BYT ngày 01 tháng 11 năm 2026 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam, có căn cứ ban hành như sau:

"Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 được sửa đổi, bổ sung bởi Luật số 44/2024/QH15;

Căn cứ Nghị định số 163/2025/NĐ-CP của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp để tổ chức, hướng dẫn thi hành Luật Dược;

Căn cứ Nghị định số 313/2026/NĐ-CP 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 sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 07/2022/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam.".

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 hoặc có dạng bào chế phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành tại Việt Nam;

b) Hồ sơ về báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc generic.

2. Thông tư này áp dụng đối với thuốc generic có tác dụng dược lý toàn thân sau khi dược chất được hấp thu vào vòng tuần hoàn chung.

Điều 2. Giải thích từ ngữ

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

1. *Thuốc thử:* Là thuốc generic được sử dụng để chứng minh có cùng hiệu quả điều trị (xét cả về hiệu lực và tính an toàn của thuốc) khi sử dụng trên bệnh nhân ở cùng một mức liều theo cùng một đường dùng với các điều kiện riêng quy định trên nhãn (nếu có) so với thuốc đối chứng thông qua các dữ liệu thử tương đương sinh học *(in vivo)* hoặc thử tương đương độ hòa tan *(in vitro)* so với thuốc đối chứng.

2. *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 dữ liệu về hiệu quả, an toàn và chất lượng đã được thiết lập.

3. *Thuốc phát minh* (Innovator pharmaceutical product): Là thuốc được cấp phép lưu hành đầu tiên trên thế giới, trên cơ sở đã có đầy đủ các dữ liệu về chất lượng, an toàn và hiệu quả, bao gồm thuốc đã được cấp phép hoặc chưa được cấp phép lưu hành tại Việt Nam.

4. *Tương đương bào chế* (Pharmaceutical equivalence): Là 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): Là những thuốc chứa cùng thành phần dược chất nhưng khác nhau về dạng hóa học, dạng hóa lý (các muối, các este, các ether, các đồng phân, hỗn hợp các đồng phân, các phức chất hoặc các dẫn chất) của mỗi dược chất hay khác nhau về hàm lượng dược chất hoặc dạng bào chế.

6. *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 báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học.

7. *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.

8. *Thử tương đương độ hòa tan* (Equivalence dissolution): Là nghiên cứu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc trong các môi trường hòa tan khác nhau. Thử tương đương độ hòa tan còn gọi là nghiên cứu tương đương *in vitro.*

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

10. *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 của thuốc đang xem xét.

11. *Dạng bào 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.

12. *Dạng bào 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).

13. *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.

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

15. *Không yêu cầu thử tương đương sinh học (Bio-waiver):* Là việc phê duyệt một thuốc generic có khả năng thay thế thuốc đối chứng mà không yêu cầu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* của chính thuốc đó.

16. *Nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng đói:* Là nghiên cứu tương đương sinh học mà người tình nguyện tham gia nghiên cứu dùng thuốc trong tình trạng nhịn ăn và không dùng đồ uống có cồn và xanthin trong ít nhất 8 giờ.

17. *Nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng no:* Là nghiên cứu tương đương sinh học mà người tình nguyện tham gia nghiên cứu dùng thuốc ngay sau khi ăn hoặc theo đúng hướng dẫn về thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn được nêu trong tóm tắt đặc tính thuốc.

18. *Nghiên cứu thiết kế đơn liều:* Là nghiên cứu tương đương sinh học 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.

19. *Nghiên cứu thiết kế đa liều.* Là nghiên cứu tương đương sinh học 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.

20. *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.

21. *ASEAN:* Là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "Association of Southeast Asian Nations", được dịch sang tiếng Việt là Hiệp hội các nước Đông Nam Á.

22. *ICH:* Là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use", được dịch sang tiếng Việt là Hội nghị quốc tế về hài hòa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người.

23. *Mẫu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN*: Là mẫu báo cáo được quy định tại Phụ lục IV của Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học của ASEAN được ban hành kèm theo Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12 tháng 11 năm 2018 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 số 32/2018/TT-BYT).

24. *Mẫu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của ICH*: Là mẫu báo cáo 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) của ICH.

Chương II
THUỐC GENERIC CHỨA DƯỢC CHẤT, DẠNG BÀO CHẾ PHẢI CÓ BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 3. Thuốc generic chứa dược chất phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành

1. Tiêu chí lựa chọn dược chất chứa trong thuốc generic yêu cầu phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành theo thứ tự ưu tiên sau đây:

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 dược chất chứa trong thuốc generic phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc được quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 4. Thuốc generic theo dạng bào chế phải có báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành

Thuốc generic theo dạng bào chế phải có báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành bao gồm:

1. Thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất ngay, có tác dụng toàn thân, có chứa dược chất quy định tại khoản 2 Điều 3 Thông tư này và không thuộc các trường hợp quy định tại Điều 5 Thông tư này.

2. Thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi, có tác dụng toàn thân và không thuộc các trường hợp quy định tại Điều 5 Thông tư này.

Điều 5. Thuốc generic không thử tương đương sinh học do sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng

Thuốc generic không thử tương đương sinh học do sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng bao gồm:

1. Thuốc generic 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.

2. Thuốc generic 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.

3. Thuốc generic 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.

4. Thuốc generic ở dạng khí khi sử dụng có tương đương bào chế với thuốc đối chứng.

Chương III
QUY ĐỊNH VỀ THUỐC ĐỐI CHỨNG VÀ YÊU CẦU ĐỐI VỚI THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 6. 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 sau đây:

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 32/2018/TT-BYT phê duyệt và đang được lưu hành tại thị trường các quốc gia này;

c) Trường hợp không thể xác định được thuốc đối chứng đáp ứng quy định tại các điểm a, điểm 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 quốc gia 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 Việt Nam cấp.

2. Ngoài việc đáp ứng các quy định tại khoản 1 Điều này, thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất ngay, thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi và thuốc phối hợp cố định liều còn phải đáp ứng quy định sau:

a) Trường hợp thuốc đang xem xét là thuốc đơn thành phần có dạng bào chế giải phóng dược chất ngay, thuốc đối chứng là thuốc đơn thành phần có dạng bào chế giải phóng dược chất ngay;

b) Trường hợp thuốc đang xem xét là thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi, thuốc đối chứng là thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi có cùng cơ chế giải phóng dược chất;

c) Đối với thuốc phối hợp cố định liều:

- Trường hợp 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.

- Trường hợp 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, thuốc đối chứng là các thuốc đơn thành phần tương ứng.

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. Căn cứ các tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại khoản 1 Điều này, căn cứ quy định khác đối với thuốc đối chứng quy định tại khoản 2, khoản 3 Điều này và căn cứ vào tình hình thực tiễn, Cục Quản lý Dược lập danh mục thuốc đối chứng, xin ý kiến Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc để ban hành Quyết định ban hành Danh mục các thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học. Danh mục các thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học được Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục tại địa chỉ https://dav.gov.vn/.

Điều 7. Quy định đối với nghiên cứu tương đương sinh học trong hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học

1. Nghiên cứu phải đáp ứng các yêu cầu sau:

a) Phải được thiết kế và thực hiện theo quy định trong Hướng dẫn tiến hành thử tương đương sinh học ASEAN hoặc các hướng dẫn tham chiếu của các tổ chức khác quy định tại Phụ lục VI ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Đối với các thuốc dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi, dùng đường uống và có tác dụng toàn thân phải thực hiện nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng đói và nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng no;

c) Đối với các thuốc dạng bào chế giải phóng dược chất ngay, có tác dụng toàn thân, không thuộc các trường hợp quy định tại Điều 5 Thông tư này phải thực hiện nghiên cứu 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 nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng no thay thế nghiên cứu khi dùng thuốc ở tình trạng đói;

d) 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;

đ) 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. 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 thủ 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 tháng 10 năm 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 tháng 02 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt phòng thí nghiệm.

3. 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 nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học ASEAN.

4. Mẫu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc quy định tại điểm a khoản 1 Điều 8 Thông tư này. Các yêu cầu cụ thể đối với báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc đang xem xét quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Không yêu cầu thử tương đương sinh học của thuốc đang xem xét trong các trường hợp sau:

a) Thuốc đang xem xét có công thức bào chế theo tỷ lệ với thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học và đáp ứng các quy định tại mục I, Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Thuốc đang xem xét có cùng dạng bào chế, công thức bào chế, quy trình sản xuất nhưng có hàm lượng dược chất khác với các thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học và đáp ứng các quy định tại mục II, Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Thuốc đang xem xét bào chế dạng rắn giải phóng dược chất ngay dùng đường uống có tương đương bào chế với thuốc đối chứng và dược chất thuộc nhóm hòa tan nhanh, thấm nhanh theo bảng phân loại của hệ thống sinh dược học và đáp ứng các quy định tại mục III, Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này;

d) Thuốc đang xem xét được sản xuất tại địa điểm sản xuất khác địa điểm sản xuất thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học và đáp ứng các điều kiện quy định tại mục IV Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này.

Chương IV
HỒ SƠ BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

Điều 8. Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong trường hợp thuốc đang xem xét thử tương đương sinh học với thuốc đối chứng.

1. Thành phần của hồ sơ gồm các tài liệu sau:

a) Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học *(in vivo)* của thuốc theo mẫu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN phiên bản hiện hành hoặc mẫu báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của ICH, 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 ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Tài liệu, thông tin của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 12 Thông tư này;

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

2. Trường hợp thuốc đang xem xét thử tương đương sinh học mà người tình nguyện sử dụng thuốc ở các tình trạng khác nhau (no, đói, đơn, đa liều) thì hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học gồm nhiều báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học và từng báo cáo nghiên cứu tương ứng với từng trạng thái sử dụng thuốc phải có đủ hoặc thuyết minh có đủ các tài liệu quy định tại khoản 1 Điều này.

Điều 9. Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm a, điểm b khoản 5 Điều 7 Thông tư này

Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm a, điểm b khoản 5 Điều 7 Thông tư này gồm những tài liệu sau:

1. Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học (Biowaiver) đối với thuốc đang xem xét theo biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

2. Hồ sơ tương đương sinh học của hàm lượng hoặc các hàm lượng được lựa chọn để thử tương đương sinh học với thuốc đối chứng đáp ứng các quy định tại Điều 8 Thông tư này.

3. Thuyết minh về việc lựa chọn các hàm lượng để báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học và sử dụng kết quả thử tương đương sinh học của các hàm lượng này để đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học cho các hàm lượng còn lại, trong đó có hàm lượng của thuốc đang xem xét.

4. Bảng so sánh công thức bào chế của các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học trong đó có hàm lượng của thuốc đang xem xét với công thức bào chế của các hàm lượng có báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học.

5. Bảng so sánh quy trình sản xuất của các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học trong đó có hàm lượng của thuốc đang xem xét

với quy trình sản xuất của các hàm lượng có báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học.

6. Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học trong đó có hàm lượng của thuốc đang xem xét và các hàm lượng đã báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học. Yêu cầu đối với báo cáo thử tương đương độ hòa tan được quy định cụ thể tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử đã dùng trong phép thử tương đương độ hòa tan theo biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

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

Điều 10. Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm c khoản 5 Điều 7 Thông tư này

Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm c khoản 5 Điều 7 Thông tư này gồm những tài liệu sau:

1. Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học (Biowaiver) đối với thuốc đang xem xét theo biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

2. Tài liệu của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 12 Thông tư này.

3. Tài liệu chứng minh dược chất/các dược chất có trong thuốc đang xem xét có các đặc tính hòa tan tốt và tính thấm tốt theo hướng dẫn tại Phụ lục III. Miễn thử sinh học dựa trên BCS của Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học của ASEAN được ban hành kèm theo Thông tư số 32/2018/TT-BYT.

4. 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 bao gồm:

a) 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 32/2018/TT-BYT 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 Trang thông tin điện tử của cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) và cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 32/2018/TT-BYT 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;

b) Trường hợp trong công thức thuốc có các thành phần tá dược 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;

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

5. 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). Yêu cầu đối với báo cáo thử tương đương độ hòa tan được quy định cụ thể tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này.

6. Bản cam kết về sự tương tự giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử dùng trong phép thử độ hòa tan hoặc tương đương độ hòa tan theo biểu mẫu 01/BE quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Các tài liệu liên quan đến thuốc đối chứng theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều 8 của Thông tư này.

Điều 11. Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm d khoản 5 Điều 7 Thông tư này

Hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét quy định tại điểm d khoản 5 Điều 7 Thông tư này gồm những tài liệu sau:

1. Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học (Biowaiver) đối với thuốc đang xem xét theo biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

2. Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất do thay đổi từ nhà sản xuất của chủ sở hữu thuốc sang nhà sản xuất theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc hoặc thay đổi giữa các nhà sản xuất theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc: Văn bản của chủ sở hữu thuốc chỉ định nhà sản xuất thuốc đang xem xét là nhà sản xuất theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc và văn bản chấp nhận tham gia sản xuất thuốc theo hợp đồng của nhà sản xuất theo hợp đồng được chỉ định. Trường hợp sự khác nhau về địa điểm sản xuất là do có sự thay đổi từ nhà sản xuất theo hợp đồng này sang nhà sản xuất theo hợp đồng khác của chủ sở hữu, bổ sung thêm văn bản giải trình của chủ sở hữu thuốc về lý do cần có sự thay đổi này.

3. Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất thuốc do thay đổi giữa các nhà sản xuất khác nhau của cùng chủ sở hữu thuốc hoặc thay đổi giữa các địa điểm sản xuất khác nhau của cùng nhà sản xuất: Văn bản của chủ sở hữu thuốc hoặc cơ sở đăng ký giải trình về lý do thay đổi địa điểm sản xuất.

4. Hồ sơ chất lượng của thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học gồm:

- Phần S. Dược chất: Tóm tắt quy trình tổng hợp dược chất kèm theo sơ đồ quy trình; Các dung môi sử dụng trong quá trình; Đặc tính dược chất; Đặc tính tạp chất; Tiêu chuẩn chất lượng dược chất; Dữ liệu phân tích lô dược chất;

- Phần P. Thành phẩm: Công thức bào chế; Quy trình sản xuất; Tiêu chuẩn chất lượng tá dược; Tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích thành phẩm; Dữ liệu phân tích lô thành phẩm của ít nhất 03 lô, tối thiểu ở cỡ lô pilot quy định tại Phụ lục V Thông tư này - trong đó có lô đã dùng trong thử tương đương sinh học; Độ ổn định thành phẩm (trong trường hợp chưa có đủ dữ liệu độ ổn định dài hạn của thuốc đang xem xét đến hết hạn dùng đăng ký); Hồ sơ tương đương sinh học đáp ứng các quy định tại Điều 8 Thông tư này.

5. Các tài liệu quy định tại các khoản 3, 4, 5, 6, 7 và 8 Điều 9 Thông tư này trong trường hợp thuốc sản xuất tại địa điểm cũ đã thực hiện theo quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 5 Điều 7 Thông tư này.

6. Bảng liệt kê các thay đổi liên quan đến công thức bào chế, cỡ lô sản xuất, quy trình sản xuất, nhà sản xuất dược chất trong quá trình lưu hành (nếu có) của thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ.

7. Văn bản phê duyệt các thay đổi này của cơ quan quản lý dược nước sở tại.

8. Hồ sơ thay đổi, bổ sung đối với từng nội dung thay đổi đã liệt kê đáp ứng quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư số 32/2018/TT-BYT, trừ các tài liệu hành chính.

9. Bản thuyết minh các căn cứ khoa học kèm các dữ liệu thực nghiệm chứng minh thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học vẫn đảm bảo mang tính đại diện cho thuốc đang xem xét. Bản thuyết minh các căn cứ khoa học phải có các nội dung tối thiểu sau:

a) Sự tương tự về công thức sản xuất giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học hoặc sự tương quan về công thức bào chế giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học đáp ứng các điều kiện quy định tại các mục I, II - Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này trong trường hợp thuốc sản xuất tại địa điểm cũ được phê duyệt theo hình thức không yêu cầu thử tương đương sinh học theo quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 5 Điều 7 Thông tư này;

b) Sự tương tự về tiêu chuẩn chất lượng dược chất bao gồm cả các đặc tính dược chất đã biết là có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc thành phẩm, tiêu chuẩn chất lượng các tá dược, quy trình sản xuất và các quy trình thao tác chuẩn, các trang thiết bị dùng trong sản xuất, kiểm soát môi trường trong quá trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm;

c) Đặc tính các tá dược có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của dược chất trong công thức;

d) So sánh dữ liệu phân tích lô của ít nhất 03 lô, tối thiểu ở cỡ lô pilot quy định tại Phụ lục V Thông tư này giữa các lô thuốc thử dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học và các lô thuốc đang xem xét.

10. Báo cáo thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ và thuốc đang xem xét chứng minh sự tương tự về biểu đồ hòa tan giữa

02 thuốc. Yêu cầu đối với báo cáo thử tương đương độ hòa tan được quy định cụ thể tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này. Không yêu cầu tài liệu này nếu việc thay đổi địa điểm sản xuất chỉ liên quan đến một hoặc một số công đoạn gồm đóng gói sơ cấp không kèm theo phân liều thuốc, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng lô và đóng gói thứ cấp.

11. Báo cáo số liệu nghiên cứu chứng minh tương quan *in vitro- in vivo* đã được thiết lập trong trường hợp thuốc có dạng bào chế giải phóng biến đổi. Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất chỉ liên quan đến một hoặc một số công đoạn gồm đóng gói sơ cấp sau khi thuốc đã được phân liều, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng lô và đóng gói thứ cấp thì không yêu cầu tài liệu này.

12. Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất do thay đổi nhà sản xuất và thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ đã được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam theo bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) nhưng chưa được công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học thì hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ phải đáp ứng quy định tại Điều 8 và hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét phải đáp ứng quy định tại các khoản 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 và 11 Điều này.

13. Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất do thay đổi nhà sản xuất và thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ đã được công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học tại Việt Nam thì hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học đối với thuốc đang xem xét phải đáp ứng quy định tại các khoản 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 và 11 Điều này.

14. Trường hợp thay đổi giữa các địa điểm sản xuất khác nhau của cùng nhà sản xuất và thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ đã được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: Áp dụng theo hình thức thay đổi, bổ sung đối với thuốc hóa dược đã được giấy đăng ký lưu hành quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư số 32/2018/TT-BYT.

Điều 12. Tài liệu, thông tin của cơ sở nghiên cứu

1. Không yêu cầu tài liệu của cơ sở nghiên cứu đối với các cơ sở thử tương đương sinh học 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 cho phép bằng văn bản thực hiện thử tương đương sinh học của thuốc.

2. Tài liệu đối với cơ sở 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 số liệu nghiên cứu 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 là một trong hai loại tài liệu sau:

a) Bản chính hoặc bản sao 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;

b) Kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý quy định tại điểm a khoản này từ Trang thông tin điện tử tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu đến Cục Quản lý Dược trong trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử, bao gồm cả trường hợp không có đủ chữ ký, tên người ký và dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý.

3. Tài liệu phải nộp đối với các cơ sở nghiên cứu không thuộc trường hợp quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều này là một trong các loại tài liệu sau:

a) Bản chính hoặc bản sao 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 thử nghiên cứu thử tương đương sinh học của thuốc đang xem xét;

b) Bản chính hoặc bản sao Giấy chứng nhận GLP hoặc giấy chứng nhận ISO/IEC 17025 với phạm vi phân tích dịch sinh học do cơ quản 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 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;

+ Bản chính hoặc bản sao 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;

+ Bản chính hoặc bản sao 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;

+ Bản chính hoặc bản sao báo cáo thanh tra của cơ quan quản lý dược quốc gia hoặc WHO được thực hiện trong vòng không quá 3 năm;

+ Bản chính hoặc bản sao 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, điểm b khoản 3 Điều này 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 Giấy chứng nhận GLP, Giấy chứng nhận GCP 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.

5. Các tài liệu quy định tại Điều này phải được cơ sở đăng ký đóng dấu xác nhận. Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về kết quả tự tra cứu của cơ sở tại điểm b khoản 2 Điều này và tính hợp pháp, tính chính xác của các tài liệu, thông tin quy định tại Điều này.

Chương V
ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 13. Hiệu lực thi hành[2]

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2022.

2. Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26 tháng 4 năm 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 hết hiệu lực kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực.

Điều 14. Lộ trình áp dụng

1. Kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực thi hành, cơ sở đăng ký các thuốc dưới đây phải nộp hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu 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

---

[2] Điều 3 của Thông tư số 44/2026/TT-BYT, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026 quy định như sau:

"Điều 3. Hiệu lực thi hành

Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026.

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) xem xét, giải quyết./."

liều, trong công thức có chứa dược chất thuộc Danh mục các dược chất yêu cầu báo cáo số liệu nghiên cứu 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 trong 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 thi hành, cơ sở đăng ký thuốc phải nộp phần 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.

3. Kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2028, thuốc generic có chứa dược chất hoặc dạng bào chế phải thử tương đương sinh học theo quy định tại Thông tư này đã được cấp giấy đăng ký lưu hành:

a) Chỉ được tiếp tục sản xuất, nhập khẩu và đưa ra lưu hành khi đã được công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học; trừ các lô thuốc được sản xuất trong nước và các lô thuốc nhập khẩu đã được giao hàng tại cảng đi của nước xuất khẩu trước ngày 01 tháng 11 năm 2028 được tiếp tục lưu hành đến hết hạn dùng của thuốc;

b) Chỉ gia hạn giấy đăng ký lưu hành đối với thuốc đã có tài liệu chứng minh tương đương sinh học đáp ứng yêu cầu. Đối với thuốc đã nộp hồ sơ đề nghị gia hạn giấy đăng ký lưu hành và đã nộp hồ sơ đề nghị phân loại thuốc có chứng minh tương đương sinh học theo quy định tại điểm c Khoản này, việc giải quyết hồ sơ đề nghị gia hạn giấy đăng ký lưu hành được thực hiện đồng thời với việc giải quyết hồ sơ đề nghị phân loại thuốc có chứng minh tương đương sinh học;

c) Việc công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học theo lộ trình quy định tại Khoản này được thực hiện theo quy định tại Điều 47 và Điều 55 Thông tư số 32/2026/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.[3]

Điều 15. Điều khoản chuyển tiếp

1. Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong hồ sơ đề nghị cấp, thay đổi, bổ sung 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 tháng 4 năm 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 trường hợp cơ sở đăng ký tự nguyện thực hiện theo quy định tại Thông tư này.

2. Đối với các thuốc đã nộp hồ sơ đăng ký lưu hành trước ngày Thông tư này có hiệu lực: Không yêu cầu bổ sung báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trước khi cấp giấy đăng ký lưu hành; cơ sở đăng ký phải thực hiện quy định tại khoản 3 Điều 14 sau khi thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành.

3. 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

[3] Khoản này được sửa đổi theo quy định tại Điều 1 của Thông tư số 44/2026/TT-BYT, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026.

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 ban hành kèm theo Thông tư này 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.

4. 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.

5. 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 - Bộ Y tế chấp nhận bằng văn bản;

c) Đã được một trong các cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) và cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) quy định tại khoản 10 Điều 2 Thông tư số 32/2018/TT-BYT phê duyệt và lưu hành tại thị trường quốc gia này.

Điều 16. 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 thay đổi, bổ sung hoặc được thay thế thì áp dụng theo văn bản quy phạm pháp luật hoặc quy định viện dẫn mới.

Các hướng dẫn kỹ thuật tham chiếu quy định tại Phụ lục VI ban hành kèm theo 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 thay đổi, cập nhật, cơ sở được phép áp dụng các phiên bản mới.

Điều 17. 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 thử tương đương sinh học được Bộ Y tế Việt Nam đánh giá và công nhận.

d) Tổ chức thực hiện việc công bố, cập nhật Danh mục thuốc chưa được công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược từ ngày 01 tháng 07 năm 2027.[4]

1a. Tổ chức, cá nhân có thuốc thử tương đương sinh học phải chịu trách nhiệm theo quy định tại khoản 2 Điều 98 Luật Dược và công khai trên Trang

[4] Điểm này được bổ sung theo quy định tại khoản 1 Điều 2 của Thông tư số 44/2026/TT-BYT, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026.

thông tin điện tử của cơ sở về danh mục thuốc của cơ sở đã được công bố hoặc chưa được công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học theo lộ trình quy định tại Thông tư này.[5]

2. Chánh Văn phòng Bộ; Cục trưởng Cục Quản lý Dược; Chánh Thanh tra Bộ; 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 thử 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./.

BỘ Y TẾ

XÁC THỰC VĂN BẢN HỢP NHẤT

Hà Nội, ngày 16 tháng 11 năm 2026

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG



Đỗ Xuân Tuyên

Nơi nhận:
- Văn phòng Chính phủ/UBND tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương (để đăng Công báo);
- Bộ Tư pháp (để đăng trên Cơ sở dữ liệu quốc gia về pháp luật);
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các đồng chí Thứ trưởng (để biết);
- Văn phòng Bộ Y tế (để đăng trên Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế);
- Cục Quản lý Dược (để đăng trên Trang thông tin điện tử của Cục);
- Lưu: VT, PC, QLD.

[5] Khoản này được bổ sung theo quy định tại khoản 2 Điều 2 của Thông tư số 44/2026/TT-BYT, có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 11 năm 2026.

PHỤ LỤC I

DANH MỤC DƯỢC CHẤT CHỨA TRONG THUỐC GENERIC PHẢI BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC KHI ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

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
ĐIỀU KIỆN ĐỂ ĐƯỢC ÁP DỤNG ĐỐI VỚI THUỐC KHÔNG YÊU CẦU THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC IN VIVO

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

I. Thuốc đang xem xét có công thức bào chế theo tỷ lệ với thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học:

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 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 và tỷ lệ khối lượng màng bao kháng acid/ diện tích bề mặt viên giữa các viên có hàm lượng khác nhau (mg/cm2) 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 dược 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. Đối với viên nén hai lớp, mỗi lớp có thể được coi là độc lập với nhau.

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 số liệu 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 thử 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 số liệu nghiên cứu tương đương sinh học được sản xuất theo cùng một quy trình sản xuất với các hàm lượng dùng trong thử tương đương sinh học.

b) Biểu đồ hòa tan của các hàm lượng đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* phải tương đồng với biểu đồ hòa tan của một trong các hàm lượng dùng trong thử 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 số liệu nghiên cứu tương đương sinh học để được xem xét không yêu cầu thực hiện thử 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 số liệu 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 số liệu 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 dược chất mà do có hiện tượng bão hòa các chất vận chuyển thuốc vào tế bào và cả thuốc thử và thuốc đối chứng đều không có chứa bất cứ một tá dược nào có khả năng ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hóa hoặc protein vận chuyển, yêu cầu báo cáo số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học để được xem xét không yêu cầu thực hiện thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học ở 02 hàm lượng khác nhau để đề nghị không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* cho các hàm lượng còn lại, có thể chỉ báo cáo số liệu nghiên cứu thử 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 thử 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 thử tương đương sinh học *in vivo* với hàm lượng có báo cáo số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học của thuốc đang xem xét được quy định tại Phụ lục I. Phép thử độ hòa tan và sự tương đồng của các biểu đồ hòa tan- Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN.

II. Thuốc đang xem xét có cùng dạng bào chế, công thức bào chế, quy trình sản xuất nhưng có hàm lượng dược chất khác với các thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học (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 thử 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 thử tương đương sinh học *in vivo* và hàm lượng có báo cáo số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học không tương đồng nhau, có thể sử dụng báo cáo số liệu nghiên cứu thử 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 thử 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 thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 thử tương đương sinh học *in vivo* dựa trên cách tiếp cận phân cực, có thể đề nghị không yêu cầu thực hiện thử 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 thử tương đương sinh học *in vivo* cho một trong hai hàm lượng là dùng thuốc khi đói.

III. Thuốc đang xem xét bào chế dạng rắn giải phóng dược chất ngay dùng đường uống có tương đương bào chế với thuốc đối chứng và dược chất thuộc nhóm hòa tan nhanh, thấm nhanh theo bảng phân loại của hệ thống sinh dược học (dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học):

1. Các thuốc generic bào chế ở dạng quy ước giải phóng ngay dạng rắn dùng đường uống có tương đương bào chế với thuốc đối chứng, các thuốc phân tán/ 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 thử 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 hòa 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 hòa 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 diện 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 thử 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 thế 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 thử 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 thử 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 thử 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 hòa tan của thuốc đang xem xét và thiết lập tương đương độ hòa 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.

IV. Thuốc đang xem xét được sản xuất tại địa điểm sản xuất khác địa điểm sản xuất thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học:

1. Sự khác nhau về địa điểm sản xuất này là do:

- Có sự thay đổi nhà sản xuất thuốc từ nhà sản xuất của chủ sở hữu thuốc sang một nhà sản xuất mới theo hợp đồng với chủ sở hữu thuốc hoặc thay đổi từ nhà sản xuất theo hợp đồng này sang nhà sản xuất theo hợp đồng khác của chủ sở hữu thuốc, hoặc

- Có sự thay đổi giữa các địa điểm sản xuất khác nhau của cùng nhà sản xuất.

2. Đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài: Cả thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ và thuốc đang xem xét phải được một trong các cơ quan quản lý dược thuộc nhóm Cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) phê duyệt để lưu hành tại nước sở tại.

3. Thuốc đang xem xét phải tương tự thuốc sản xuất tại địa điểm cũ về:

- Công thức bào chế;

- Tiêu chuẩn chất lượng dược chất, bao gồm cả các đặc tính về chất lượng của dược chất đã biết là có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc thành phẩm;

- Tiêu chuẩn chất lượng các tá dược;

- 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 thuốc thành phẩm.

4. Biểu đồ hòa tan của thuốc đang xem xét phải tương đồng với biểu đồ hòa tan của thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ. Cách thiết lập tính tương đồng của biểu đồ hòa tan giữa thuốc đang xem xét với thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ quy định tại Phụ lục I. Phép thử độ hòa tan và sự tương đồng của các biểu đồ hòa tan- Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học ASEAN.

5. Ngoài các điều kiện nêu trên, thuốc ở dạng bào chế giải phóng biến đổi phải thiết lập được tương quan *in vivo- in vitro.*

6. Miễn các điều kiện 4, 5 trong trường hợp sự khác nhau về địa điểm sản xuất chỉ liên quan đến một hoặc một số công đoạn gồm đóng gói sơ cấp không kèm theo phân liều thuốc (ví dụ: đóng gói sơ cấp các dạng bào chế viên nén, viên nang), kiểm tra chất lượng, xuất xưởng lô và đóng gói thứ cấp.

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

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

I. Thuốc ở dạng bào chế giải phóng ngay

1. Báo cáo số liệu nghiên cứu thử 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 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu số liệu 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 thế phẩm bào chế của thuốc đối chứng):

Yêu cầu báo cáo số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 reffering 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 số liệu nghiên cứu thử 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-Ʈ)/ AUC (0-∞) < 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử 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 số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học giữa thuốc thử và thuốc đối chứng, phải báo cáo số liệu nghiên cứu 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 tets 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.

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 số liệu nghiên cứu thử tương đương sinh học, yêu cầu báo cáo số liệu nghiên cứu nghiên cứu dược động học của thuốc đang xem xét kèm theo báo cáo số liệu nghiên cứu 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 số liệu nghiên cứu nghiên cứu dược động học của thuốc đang xem xét và báo cáo số liệu nghiên cứu 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 IV
YÊU CẦU CHUNG ĐỐI VỚI BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG ĐỘ HÒA TAN

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

1. Báo cáo số liệu nghiên cứu 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 số liệu nghiên cứu thử tương đương độ hòa tan gồm:

a) Đề cương thử nghiệm;

b) Báo cáo số liệu nghiên cứu 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 số liệu nghiên cứu 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 V
QUY ĐỊNH VỀ CỠ LÔ SẢN XUẤT Ở QUY MÔ THỬ NGHIỆM

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

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

1. Các thuốc là viên nén/viên nang giải phóng ngay, viên nén/ viên nang giải phóng biến đổi: Tối thiểu 1/10 cỡ lô sản xuất đăng ký hoặc 100.000 đơn vị liều, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn. Trường hợp cỡ lô sản xuất đăng ký nhỏ hơn 100.000 đơn vị liều, cỡ lô sản xuất ở quy mô thử nghiệm phải bằng cỡ lô sản xuất đăng ký.

2. Các thuốc bột, dung dịch, hỗn dịch: Tối thiểu 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký.

3. Các thuốc tiêm gồm dung dịch, bột/ bột đông khô pha dung dịch tiêm, hỗn dịch, nhũ dịch: Tối thiểu 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký hoặc 50 lít (với các thuốc dạng lỏng có thể tích trong 01 đơn vị đóng gói nhỏ nhất lớn hơn 2ml) và 30 lít (với các thuốc dạng lỏng có thể tích trong 01 đơn vị đóng gói nhỏ nhất bằng hoặc nhỏ hơn 2ml), tùy thuộc giá trị nào lớn hơn. Trường hợp đăng ký nhiều quy cách đóng gói với các thể tích trong 01 đơn vị đóng gói khác nhau, lựa chọn tối thiểu hoặc 1/10 cỡ lô sản xuất lớn nhất đăng ký hoặc 50 lít, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn.

4. Hệ trị liệu qua da: Tối thiểu 1/10 cỡ lô sản xuất đăng ký hoặc 25.000 đơn vị, tùy thuộc giá trị nào lớn hơn.

PHỤ LỤC VI
CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT THAM CHIẾU (*)

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

1. Hướng dẫn thực hiện 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. Hướng dẫn về bố cục và nội dung của báo cáo số liệu nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (Structure and Content of Clinical Study Reports- ICH E3 Guideline, CPMP/ICH/137/95)

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

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

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

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

8. 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).

9. 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).

10. USFDA: Hướng dẫn phát triển thuốc generic đối với các sản phẩm cụ thể (Product-Specific Guidances for Generic Drug Development)

11. 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).

12. 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).

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 ngay dạng rắn- Các tài liệu cần nộp về hóa học, sản xuất và kiểm soát, thử độ hòa tan *in vitro* và thử tương đương sinh học (SUPAC-IR).

14. 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 hóa học, sản xuất và kiểm soát, thử độ hòa tan *in vitro* và thử tương đương sinh học (SUPAC-MR).

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

16. Hướng dẫn phân loại của EMA về thay đổi nhỏ loại IA, thay đổi nhỏ loại IB và thay đổi lớn loại II.

17. 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

(Ban hành kèm theo Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

BIỂU MẪU 01/BE

CAM KẾT VỀ SỰ TƯƠNG TỰ GIỮA THUỐC ĐĂNG KÝ (*) VÀ THUỐC THỬ DÙNG TRONG THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

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 thử 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 (1)**	**Khác nhau(1)**
- 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 đang xem xét thuốc đăng ký/ thuốc đề nghị công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học(2)

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(3)
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(4)			

(1) Tích "X" vào nội dung phù hợp

(2) Áp dụng khi có sự khác nhau giữa hai thuốc

(3) 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.

(4) Không yêu cầu nộp kèm các tài liệu khi cỡ lô của thuốc thử dùng trong thử tương đương sinh học in vivo so với cỡ lô của thuốc đang xem xét đáp ứng quy định tại Phụ lục V Thông tư này.

(*) Trong trường hợp áp dụng cho khoản điểm d khoản 5 Điều 7 Thông tư này thì thuốc đăng ký được thay bằng thuốc được cấp giấy chứng nhận sản phẩm dược (CPP)

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 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 02/BE

ĐƠN ĐỀ NGHỊ KHÔNG THỰC HIỆN THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

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

Cơ sở đăng ký: Địa chỉ:	**Cơ sở sản xuất[1]:** Địa chỉ:

B. NỘI DUNG:

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

a) Thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *(in vivo)* đối với các công thức bào chế theo tỷ lệ	
b) Thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *(in vivo)* dựa trên cách tiếp cận phân cực	
c) Thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *(in vivo)* dựa trên hệ thống phân loại sinh dược học	
d) Thuốc không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *(in vivo)* khi thuốc đang xem xét được sản xuất tại địa điểm sản xuất khác địa điểm sản xuất thuốc thử trong thử tương đương sinh học *(in vivo)*	

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 THỬ TRONG THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC *(Khi đề nghị áp dụng trường hợp a, b, d)*

- Tên thuốc: *(tên thương mại của thuốc)*
- Số giấy đăng ký lưu hành[2]:
- Nhà sản xuất *(liệt kê các nhà sản xuất tham gia vào quy trình sản xuất)*

Tên	Địa chỉ	Vai trò

D. DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU KÈM THEO:

(kèm theo bản copy công văn đồng ý thay đổi của Cục Quản lý Dược đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành)

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)*

(1): 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.

(2): Áp dụng trong trường hợp thuốc thử dùng trong thử tương đương sinh học in vivo đã được công bố là thuốc có chứng minh tương đương sinh học.

BIỂU MẪU 03/BE

CAM KẾT VỀ NGUỒN GỐC, XUẤT XỨ THUỐC ĐỐI CHỨNG ĐÃ DÙNG TRONG THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

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 về tính xác thực của các thông tin sau liên quan đến thuốc đối chứng đã dùng trong thử 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...:

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)	

Tài liệu kèm theo (nếu có) (*): ……..

(*) Bắt buộc phải có đối với nghiên cứu được thực hiện trước ngày Thông tư này có hiệu lực.

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

Thuốc đối chứng trên được vận chuyển và bảo quản theo đúng điều kiện bảo quản của thuốc ghi trên nhãn từ thời điểm mua đến thời điểm bắt đầu thực hiện nghiên cứu.

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 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)*