

Số: /2021/TT-BYT

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

**Dur thảo 04-9-2021**

## **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 hoặc có dạng bào chế phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành tại Việt Nam;

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

2. Thông tư này 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 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.

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 cơ sở đã có đầy đủ các dữ liệu về chất lượng, an toàn và hiệu quả.

4. *Tương đương bào chế* (Pharmaceutical equivalence): 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. *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.

6. *Tương đương sinh học* (Bioequivalence): Là khái niệm chỉ thuốc generic có tương đương bào chế hay là thể 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.

7. *Thể phẩm bào chế* (Pharmaceutical alternatives): 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) nhưng khác nhau về dạng hoá học (muối/ este/ ether/ phức chất/ dẫn chất) hoặc dạng hóa lý (đồng phân/ hỗn hợp đồng phân) của dược chất hoặc khác nhau về hàm lượng dược chất hoặc khác nhau về dạng bào chế.

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 về báo cáo 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): Là nghiên cứu so sánh biểu đồ hoà tan giữa các thuốc trong các môi trường hoà tan khác nhau. Tương đương độ hoà tan còn gọi là nghiên cứu tương đương *in vitro*.

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 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 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 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*: 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.

19. *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.

20. *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.

21. *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.

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.

23. *Chủ sở hữu thuốc*: Trong phạm vi thông tư này, chủ sở hữu thuốc là tổ chức, cá nhân có quyền sở hữu hợp pháp đối với công thức bào chế và/ hoặc quy trình sản xuất của một thuốc và có quyền quyết định nhà sản xuất/ các nhà sản xuất được phép tham gia vào quá trình sản xuất thuốc do mình sở hữu.

## **Chương II**

### **DUYỆT CHẤT, DẠNG BÀO CHẾ 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 duyệt chất**

1. Tiêu chí lựa chọn duyệt 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.

**Điều 4. Thuốc phải báo cáo thử tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành quy định theo dạng bào chế**

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 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**

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 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 32/2018/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, 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 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. Quy định thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học theo dạng bào chế như 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 nghiên cứu tương đương sinh học của các thuốc phối hợp cố định liều:

- 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.

- 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.

d) Áp dụng thứ tự ưu tiên lựa chọn thuốc đối chứng quy định tại khoản 1 Điều này cho các trường hợp quy định tại điểm a, điểm b, điểm c 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 thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học của thuốc chứa dược chất phải báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc được quy định tại Phụ lục II Thông tư này.

5. Cục Quản lý Dược căn cứ vào tình hình thực tiễn và tiêu chí xây dựng danh mục tại khoản 1 Điều này tiến hành lập danh mục thuốc cần cập nhật; xin ý kiến, tổng hợp, tiếp thu, giải trình ý kiến của các cơ quan, tổ chức có liên quan; trình xin ý kiến Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc Bộ Y tế 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. Danh mục cập nhật được công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế.

#### **Điều 7. 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 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 Thông tư này, trong đó phải đáp ứng các yêu cầu sau:

a) Đối với các thuốc dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi, 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 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 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. 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.

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

6. Không yêu cầu thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* 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 *in vivo* và đáp ứng các quy định tại mục I, Phụ lục III 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 generic đã thử tương đương sinh học *in vivo* với thuốc đối chứng và đáp ứng các quy định tại mục II, Phụ lục III 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, thẩm nhanh theo bảng phân loại của hệ thống sinh dược học và đáp ứng các quy định tại mục III, Phụ lục III 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 *in vivo* và đáp ứng các điều kiện quy định tại mục IV Phụ lục IV của Thông tư này.

## **Chương IV**

### **HỒ SƠ BÁO CÁO TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC**

**Điều 8. Hồ sơ về báo cáo thử tương đương sinh học trong trường hợp thuốc đang xem xét có thử tương đương sinh học *in vivo* với thuốc đối chứng**

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

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 VIII của Thông tư này.

b) Tài liệu của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 10 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 nghiên cứu tương đương sinh học với nhiều nghiên cứu người tình nguyện sử dụng thuốc ở các tình trạng khác nhau (no, đói, đơn, đa liều), hồ sơ về báo cáo thử tương đương sinh học của thuốc gồm nhiều

báo cáo tương đương sinh học (no, đối, đơn, đa liều) trong đó mỗi nghiên cứu phải có đủ hoặc thuyết minh có đủ các tài liệu quy định tại khoản 1 Điều này.

**Điều 9. Hồ sơ về báo cáo thử tương đương sinh học trong trường hợp không yêu cầu thử tương đương sinh học *in vivo* đối với thuốc đang xem xét**

1. Thuốc đang xem xét thuộc điểm a khoản 6 Điều 7 (không yêu cầu thử tương đương sinh học *in vivo* dựa trên công thức bào chế tỷ lệ) và điểm b khoản 6 Điều 7 (không yêu cầu thử tương đương sinh học *in vivo* dựa trên cách tiếp cận phân cực), hồ sơ gồm:

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

b) Hồ sơ tương đương sinh học của hàm lượng hoặc các hàm lượng được lựa chọn để thử tương đương sinh học *in vivo* đáp ứng các quy định tại Điều 8 Thông tư này.

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

d) 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.

đ) 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.

e) 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.

g) 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 VIII của Thông tư.

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

2. Thuốc đang xem xét thuộc điểm c khoản 6 Điều 7 (không yêu cầu thử tương đương sinh học *in vivo* dựa trên hệ thống BCS), hồ sơ gồm:

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

b) Tài liệu của cơ sở nghiên cứu quy định tại Điều 10 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 32/2018/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 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 VIII của Thông tư.

g) Các tài liệu liên quan đến thuốc đối chứng theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều này.

3. Đối với trường hợp quy định tại điểm d khoản 6 Điều 7, hồ sơ gồm:

a) Đơn đề nghị không thực hiện thử tương đương sinh học *in vivo* đối với thuốc đang xem xét theo biểu mẫu 02/BE quy định tại Phụ lục VIII của Thông tư.

b) Trường hợp thay đổi nhà sản xuất: Thư 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 thư 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 thư giải trình của chủ sở hữu thuốc về lý do cần có sự thay đổi này.

c) Trường hợp thay đổi địa điểm sản xuất của cùng nhà sản xuất: Thư của chủ sở hữu thuốc hoặc cơ sở đăng ký giải trình về lý do thay đổi địa điểm sản xuất.

d) Giấy chứng nhận sản phẩm dược (CPP) của thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ và thuốc đang xem xét do một trong các cơ quan quản lý thuộc nhóm các cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) cấp xác nhận thuốc được lưu hành tại thị trường nơi thuốc được cấp CPP đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài. Trường hợp không cung cấp được CPP của thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ đáp ứng yêu cầu này (do thuốc sản xuất tại địa điểm cũ không còn lưu hành), **yêu cầu cung cấp phê duyệt của một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) về** việc thay đổi địa điểm sản xuất thuốc từ địa điểm cũ sang địa điểm hiện tại.

đ) Hồ sơ chất lượng của thuốc thử/ các thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* 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 – trong đó có lô đã dùng trong thử tương đương sinh học *in vivo*; 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.

e) Các tài liệu quy định tại các điểm c, d, đ, e, g, h khoản 1 Điều này trong trường hợp thuốc sản xuất tại địa điểm cũ đã được phê duyệt theo hình thức không yêu cầu thử tương đương sinh học *in vivo* như quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 6 Điều 7 Thông tư này.

g) 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.

h) Thư phê duyệt các thay đổi này của cơ quan quản lý dược nước sở tại.

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

k) 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 *in vivo* vẫn đảm bảo mang tính đại diện cho thuốc đang xem xét gồm:

- Sự tương tự về công thức sản xuất giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*, hoặc

- Sự tương quan về công thức bào chế giữa thuốc đang xem xét và thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* đáp ứng các điều kiện quy định tại các mục I, II- Phụ lục III 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 *in vivo* như quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 6 Điều 7 Thông tư này;

- 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;

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

- So sánh dữ liệu phân tích lô của ít nhất 03 lô, tối thiểu ở cỡ lô pilot giữa các lô thuốc thử dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo* và các lô thuốc đang xem xét;

l) 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. 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.

m) 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. 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 sau khi thuốc đã được phân liều, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng lô và đóng gói thứ cấp.

n) 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: Chỉ yêu cầu hồ sơ tương đương sinh học của thuốc sản xuất tại địa điểm sản xuất cũ đáp ứng quy định tại Điều 8 và các tài liệu quy định tại các điểm a, b, c, d, e, g, h, i, k, l, m khoản 3 Điều này.

o) 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: Chỉ yêu cầu các tài liệu quy định tại các điểm a, b, c, d, e, g, h, i, k, l, m khoản 3 Điều này.

p) 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- Thông tư số 32/2018/TT-BYT.

#### **Điều 10. 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) **Cơ sở đăng ký gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý quy định tại điểm a khoản này từ website tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý có đóng dấu xác nhận của cơ sở kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu đến Cục Quản lý Dược. Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của cơ sở.**

3. Đối với các cơ sở thực hiện nghiên cứu không thuộc các khoản 1, khoản 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 dược 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, điểm 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 11. 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 12. 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 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.

### Điều 13. 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, khoản 3, khoản 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 – Bộ Y tế 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 14. 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 15. 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 **đánh giá và** 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 TTĐT 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**