

Phụ lục VIII
HƯỚNG DẪN BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU
TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

(Ban hành kèm theo Thông tư số /2024/TT-BYT
ngày tháng năm 2024 của Bộ Y tế)

Mục 1

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

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/cm^2) phải như nhau).

- Khi thuốc là viên nang chứa các hạt bao tan trong ruột: Các hàm lượng khác nhau sử dụng cùng một loại hạt bao tan trong ruột (được sản xuất từ cùng một quy trình sản xuất) và sự khác nhau về hàm lượng dược chất trong nang đạt được bằng cách điều chỉnh số lượng (hay khối lượng) hạt đóng trong nang.

c) Đối với thuốc ở dạng bào chế giải phóng kéo dài:

- Các hàm lượng khác nhau có cùng cơ chế giải phóng 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 phân trăm được 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 được 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

đôi 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 đối 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 điện hoạt...): Thành phần định

tính và định lượng của các tá dược này trong thuốc đang xem xét phải tương tự trong thuốc đối chứng.

c) Các tá dược khác trong công thức thuốc đang xem xét hoặc tương tự về định tính với các tá dược được sử dụng trong công thức thuốc đối chứng, hoặc tương tự về định tính với các tá dược được sử dụng trong công thức một thuốc có tương đương bào chế với thuốc đang xem xét đã được phê duyệt tại một trong các nước tham chiếu, hoặc là các tá dược thông thường đã biết rõ đặc tính với lượng sử dụng trong công thức nằm trong khoảng giới hạn sử dụng thông thường phù hợp với dạng bào chế của thuốc đang xem xét.

2. Các điều kiện để được xem xét không yêu cầu thực hiện 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 thể phẩm bào chế nhưng chỉ khác nhau duy nhất về dạng muối sử dụng của dược chất- với điều kiện cả hai dạng muối sử dụng này đều có tính tan tốt và tính thấm tốt (cùng thuộc nhóm I trong hệ thống phân loại sinh dược học). Không áp dụng không yêu cầu thực hiện 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.

Mục 2

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

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 thể 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 bắt cầu đối với các thuốc giải phóng biến đổi tham chiếu theo một thuốc giải phóng biến đổi đã được lưu hành (Abridged application for modified release forms referring to a marketed modified release form).

1.2. Các lưu ý đặc biệt khác gồm:

a) Trừ thuốc ở dạng bào chế bao tan trong ruột, đối với các thuốc ở các dạng bào chế giải phóng biến đổi còn lại, bổ sung thêm báo cáo 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 $AUC(0-T)/AUC(0-OO) < 90\%$).

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 so sánh khả năng bám dính trên da, tính kích ứng tại chỗ, tính nhạy cảm ánh sáng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng nhằm chứng minh thuốc thử có khả năng bám dính trên da tương đương hoặc tốt hơn thuốc đối chứng và có tính kích ứng tại chỗ và nhạy cảm với ánh sáng tương đương hoặc thấp hơn thuốc đối chứng. Tham khảo Phụ lục I. Phép thử độ nhạy cảm và tính kích ứng của hệ trị liệu qua da (Appendix I. Sensitisation and irritation tests for transdermal products) và Phụ lục II. Phép thử tính bám dính *in vivo* (Appendix II. *In vivo* skin adhesion) trong Hướng dẫn đánh giá dược động học và lâm sàng các dạng bào chế giải phóng biến đổi của Hội đồng thuốc Châu Âu để thiết kế và thực hiện các nghiên cứu so sánh này.

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 dược động học của thuốc đang xem xét kèm theo báo cáo số liệu 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 dược động học của thuốc đang xem xét và báo cáo số liệu 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).

Mục 3

YÊU CẦU CHUNG ĐỐI VỚI BÁO CÁO SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU THỬ TƯƠNG ĐƯƠNG ĐỘ HÒA TAN

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).

Mục 4

QUY ĐỊNH VỀ CỖ LÔ SẢN XUẤT Ở QUY MÔ THỬ NGHIỆM

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.

Mục 5

CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT THAM CHIẾU (*)

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 on 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.