

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 21501 /QLD-ĐK
V/v hướng dẫn thẩm định hồ
sơ đăng ký thuốc

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2014

Kính gửi: Các chuyên gia thẩm định hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc

Qua tổng hợp kết quả thẩm định hồ sơ trong thời gian vừa qua cho thấy việc chuẩn bị hồ sơ đăng ký thuốc của hầu hết các doanh nghiệp chưa được quan tâm đúng mức, chất lượng hồ sơ thuốc còn thấp, phải bổ sung nhiều lần (khoảng hơn 95% số hồ sơ đăng ký thuốc trong nước và 75% số hồ sơ đăng ký thuốc nước ngoài không đạt yêu cầu sau thẩm định lần đầu) dẫn đến hệ quả các chuyên gia phải thẩm định nhiều lần, gây chậm trễ kéo dài cho công tác thẩm định và cấp số đăng ký thuốc của cơ quan quản lý, ảnh hưởng đến sản xuất kinh doanh của doanh nghiệp.

Nhằm nâng cao trách nhiệm của doanh nghiệp, nâng cao chất lượng hồ sơ, rút ngắn thời gian thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc, bảo đảm tính công khai, minh bạch và tính đồng bộ, thống nhất trong quá trình thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc, Cục Quản lý Dược ban hành “*Hướng dẫn thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc*” (gửi kèm công văn này). Đây là căn cứ để các chuyên gia đề xuất với Cục Quản lý Dược trong quá trình thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc.

Trân trọng cảm ơn sự hợp tác của chuyên gia.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Bộ trưởng Nguyễn Thị Kim Tiến (để b/c);
- Các thứ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Cục trưởng Trương Quốc Cường (để b/c);
- Các cơ sở đăng ký lưu hành thuốc;
- Website Cục QLD, Tạp chí Dược&MP-Cục QLD
- Lưu: VT, ĐK.

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Việt Hùng

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2014

HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

(Kèm theo Công văn 2150/QLD-ĐK ngày tháng năm 2014 của Cục Quản lý Dược)

I CÁC TRƯỜNG HỢP KHÔNG CẤP SỐ ĐĂNG KÝ SAU KHI THẨM ĐỊNH HỒ SƠ LẦN ĐẦU

Nội dung thẩm định	Các trường hợp đề nghị không cấp số đăng ký
Phần I. Quy định chung	
1. Các qui định chung	1.1 Dữ liệu không trung thực, không xuất phát từ quá trình nghiên cứu, phát triển công thức, sao chép thông tin. 1.2 Hồ sơ chuẩn bị sơ sài, không đầy đủ các phần, sắp xếp lộn xộn, cấu thả, không theo hướng dẫn hoặc thiếu hồ sơ theo quy định hồ sơ ACTD/CTD.
Phần II. Tiêu ban pháp chế	
1. Đơn đăng ký	1.1 Dạng bào chế/công thức/hàm lượng không phù hợp với CPP hoặc FSC hoặc các phần khác của hồ sơ (quy trình sản xuất, độ ổn định, BA/BE...). 1.2 Giả mạo chữ ký, dấu của công ty đăng ký, công ty sản xuất.
2. Giấy chứng nhận CPP, FSC, GMP	2.1 Tính pháp lý không đảm bảo: thông tin về ngày cấp không hợp lệ; tẩy xóa; được cấp không đúng thẩm quyền; hoặc không đúng theo qui định, cụ thể như sau: <ul style="list-style-type: none">- Không có tên, địa chỉ nhà sản xuất, hoặc có nhưng không đúng với đơn đăng ký.- Không có dạng bào chế; không có công thức thành phần hoạt chất, tá dược.- Không có ngày, tháng, năm ký hoặc có nhưng không hợp lệ. 2.2 Sản xuất theo hình thức mượn giấy phép (loan license). 2.3 CPP, FSC/GMP không có dạng bào chế của thuốc đăng ký; không đạt tiêu chuẩn tối thiểu GMP-WHO; FSC không có thành phần và hàm lượng các hoạt chất của thuốc; CPP/FSC không có hoặc có thành phần tá dược khác với thuốc đăng ký.

3. Thông tin sản phẩm	3.1 Các sai sót liên quan đến bản chất của thuốc (thành phần hoạt chất, hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế).
Phần III. Tiêu ban chất lượng	
1. Phiếu kiểm nghiệm thành phẩm	<p>1.1 Phiếu kiểm nghiệm có chỉ tiêu không đạt.</p> <p>1.2 Các chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong phiếu kiểm nghiệm không phù hợp với tiêu chuẩn thành phẩm đăng ký.</p> <p>1.3 Phiếu kiểm nghiệm không phù hợp với mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc đăng ký lưu hành.</p> <p>1.4 Chữ ký, dấu trên phiếu kiểm nghiệm không phải của nhà sản xuất hoặc cơ sở kiểm nghiệm xuất xưởng lô.</p>
2. Tiêu chuẩn thành phẩm, phương pháp kiểm nghiệm	<p>2.1 Tiêu chuẩn không đầy đủ, thiếu các chỉ tiêu cơ bản đối với từng dạng bào chế qui định trong Dược điển.</p> <p>2.2 Tiêu chuẩn đăng ký theo dược điển nhưng thực tế không có trong dược điển.</p> <p>2.3 Phương pháp kiểm nghiệm: không khả thi; không đặc hiệu; có bằng chứng cho thấy chưa được thẩm định đầy đủ trước khi áp dụng.</p>
3. Tiêu chuẩn bao bì đóng gói	3.1 Thiếu tiêu chuẩn cơ sở hoặc tiêu chuẩn nhà sản xuất.
4. Thẩm định phương pháp phân tích	<p>4.1 Không có hồ sơ thẩm định phương pháp phân tích.</p> <p>4.2 Dữ liệu thô không đúng, không khớp với phần xử lý số liệu trong hồ sơ thẩm định.</p> <p>4.3 Có bằng chứng về việc sao chép, không trung thực.</p> <p>4.4 Quy trình thẩm định phương pháp phân tích không thống nhất với tiêu chuẩn, phương pháp kiểm nghiệm.</p>
5. Dược chất	<p>5.1 Tiêu chuẩn đăng ký theo dược điển nhưng thực tế không có trong dược điển.</p> <p>5.2 Không xác định rõ cấu hình tạp chất hoặc kiểm soát tạp chất trong tiêu chuẩn không phù hợp với cấu hình tạp chất.</p> <p>5.3 Tiêu chuẩn thiếu chỉ tiêu quan trọng, phương pháp kiểm nghiệm không khả thi, không đặc hiệu.</p>
Phần IV. Tiêu ban bào chế, độ ổn định	
1. Toàn bộ phần hồ sơ kỹ thuật	1.1 Có bằng chứng về việc sao chép hồ sơ, không trung thực.

2. Đơn đăng ký	2.1 Dạng bào chế/thành phần công thức/hàm lượng hoạt chất, tá dược không thống nhất giữa đơn đăng ký với các nội dung trong hồ sơ và mẫu thuốc.
3. Mẫu thuốc	3.1 Mẫu thuốc không đúng của nhà sản xuất. 3.2 Mẫu thuốc không đúng với mô tả trong hồ sơ. 3.3 Điều kiện bảo quản ghi trên nhãn không phù hợp với dữ liệu nghiên cứu độ ổn định (P8).
4. Dược chất (S)	4.1 Thông tin về nhà sản xuất hoặc xuất xưởng lô dược chất khác với trong hồ sơ nghiên cứu độ ổn định/phiếu kiểm nghiệm dược chất. 4.2 Tên dược chất, dạng muối của dược chất trong hồ sơ nghiên cứu độ ổn định, hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng dược chất khác với đơn đăng ký và CPP. 4.3 Thông tin trong phần S không phải là thông tin về dược chất (dẫn xuất, dạng muối...), bán thành phẩm (pellet, hạt compact, hỗn hợp trộn sẵn...) được sử dụng trong phần P. 4.4 Các chỉ tiêu trong kết quả nghiên cứu độ ổn định không phù hợp với tiêu chuẩn đăng ký dược chất.
5. Mô tả và thành phần (P1)	5.1 Công thức bào chế không phù hợp với CPP và các phần khác của hồ sơ.
6. Phát triển sản phẩm (P2)	6.1 Các thông tin trong hồ sơ không phù hợp với kết quả của quá trình phát triển sản phẩm ở phần P2 (như công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, độ ổn định...).
7. Quy trình sản xuất (P3.1, P3.2)	7.1 Công thức lô sản xuất không đúng. 7.2 Quy trình sản xuất không khả thi. 7.3 Cỡ lô sản xuất không phù hợp với trang, thiết bị. 7.4 Mô tả thiếu/sai giai đoạn sản xuất trọng yếu. Dữ liệu không thống nhất giữa các phần (tổng quan, sơ đồ, mô tả,...).
8. Kiểm soát trong quá trình sản xuất (P3.3)	8.1 Thiếu kiểm soát các giai đoạn trọng yếu trong quy trình sản xuất mà các giai đoạn trọng yếu này chưa được thẩm định đầy đủ trong quá trình thẩm định quy trình sản xuất.
9. Thẩm định quy trình (P3.4)	9.1 Không có hồ sơ thẩm định quy trình sản xuất (cả đề cương và dữ liệu thẩm định). 9.2 Đề cương và nội dung thẩm định không phù hợp với quy trình sản xuất. 9.3 Không thẩm định các giai đoạn, chỉ tiêu chất lượng trọng yếu.
10. Kiểm nghiệm tá dược (P4).	10.1 Tá dược trong phần P4 không phải là loại dược sử dụng trong phần P3.

	10.2 Tiêu chuẩn tá dược không tìm thấy trong tài liệu được ghi (như Dược điển, nếu có).
11. Hệ thống bao bì đóng gói (P7)	11.1 Bao bì đóng gói không phù hợp với dạng bào chế. 11.2 Bao bì đóng gói khác với bao bì đã dùng trong phần P2, P3 và P8
12. Độ ổn định	12.1 Không có đề cương hoặc đề cương nghiên cứu không phù hợp (như điều kiện bảo quản không phù hợp, không đánh giá các chỉ tiêu chất lượng chỉ thị độ ổn định...) 12.2 Có bằng chứng cho thấy số liệu không trung thực (thời gian theo dõi độ ổn định không phù hợp với hạn dùng đăng ký hoặc thời điểm được phép mua, nhập khẩu nguyên liệu thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần, tiền chất dùng làm thuốc để sản xuất nghiên cứu). 12.3 Thiết bị nghiên cứu độ ổn định không phù hợp với dạng bào chế đăng ký. 12.4 Thực hiện theo dõi độ ổn định không theo đề cương nghiên cứu, thiếu chỉ tiêu trọng yếu có nguy cơ biến đổi hoặc làm giảm chất lượng thuốc trong quá trình bảo quản. 12.5 Kết quả nghiên cứu độ ổn định có chỉ tiêu không đạt yêu cầu.
Phần V. Tiểu ban dược lý, lâm sàng	
1. Dược lý	1.1 Các nội dung của tài liệu trong hồ sơ sai với bản chất của thuốc. 1.2 Dạng bào chế/hàm lượng không phù hợp với liều dùng.
2. Lâm sàng	2.1 Thuốc mới không nghiên cứu lâm sàng hoặc nghiên cứu lâm sàng không theo qui định hoặc không thể cung cấp được tài liệu nghiên cứu lâm sàng chính thống đã được công nhận. 2.2 Phối hợp thành phần, hàm lượng thuốc, chỉ định thuốc không có căn cứ và không có tài liệu khoa học chứng minh.
Phần VI. Tiểu ban tương đương sinh học	
1. Tổng quát	1.1 Hồ sơ có dấu hiệu sao chép, không trung thực, có sự mâu thuẫn, không logic của dữ liệu giữa các phần/mục theo trình tự nghiên cứu hoặc trong nội dung báo cáo. 1.2 Hồ sơ quá sơ sài, không đủ các phần chính theo qui định.
2. Cơ sở nghiên cứu	2.1 Có bằng chứng về việc cung cấp thông tin không trung thực. 2.2 Không cung cấp được giấy tờ pháp lý theo quy định.

3. Thuốc nghiên cứu	3.1 Thông tin về mẫu thuốc dùng trong nghiên cứu không phù hợp với thuốc đăng ký và/ hoặc không có giải thích phù hợp.
4. Thuốc đối chứng	4.1 Không đáp ứng qui định về lựa chọn thuốc đối chứng mà không có giải trình hoặc tài liệu chứng minh thuyết phục. 4.2 Không giải trình hoặc cung cấp được bằng chứng thuyết phục để có đủ cơ sở chấp nhận thuốc đối chứng.
5. Đề cương nghiên cứu và phê duyệt của Hội đồng đạo đức.	5.1 Đề cương không phù hợp với nghiên cứu và/hoặc giải thích không thỏa đáng, không phù hợp.
6. Phương pháp phân tích	6.1 Có bằng chứng cho thấy phương pháp không phù hợp hoặc dữ liệu đưa ra không chính xác.
7. Kết quả phân tích thống kê	7.1 Kết quả tính toán không chính xác hoặc thuốc không đạt mức tương đương theo qui định chung.
8. Dữ liệu gốc (hồ sơ lâm sàng, sắc đồ...)	8.1 Dữ liệu gốc không phù hợp với kết quả có trong báo cáo tổng hợp hoặc tiến trình nghiên cứu, dữ liệu có sửa chữa không đúng qui định, dấu hiệu không trung thực.
9. Kết quả nghiên cứu	9.1 Không đạt mức tương đương theo qui định tại đề cương đã phê duyệt trước khi thực hiện nghiên cứu. 9.2 Tỷ lệ xảy ra phản ứng bất lợi (ADR) ở thuốc nghiên cứu nhiều hơn đáng kể so với thuốc đối chứng. 9.3 Thúc ăn ảnh hưởng đáng kể tới sinh khả dụng của thuốc mà không có giải trình hoặc giải pháp điều chỉnh.

II CÁC TRƯỜNG HỢP KHÔNG CẤP SAU KHI ĐÃ NỘP HỒ SƠ BỔ SUNG

- Hồ sơ bổ sung sau khi thẩm định lần đầu do thiếu một số dữ liệu theo quy định và được phép bổ sung, nhưng hồ sơ bổ sung lại thuộc một trong các trường hợp quy định tại mục I.
- Hồ sơ bổ sung có một số thông tin, dữ liệu không thuộc nội dung yêu cầu bổ sung, sửa đổi nhưng lại có sự thay đổi so với hồ sơ nộp ban đầu mà không có công văn thuyết minh/giải trình kèm theo.
- Hồ sơ bổ sung có thông tin, dữ liệu mâu thuẫn với hồ sơ nộp ban đầu nhưng không có giải trình thuyết phục.
- Bổ sung không đầy đủ các nội dung theo yêu cầu mà không giải trình.
- Bổ sung 02 lần cho một công văn thông báo bổ sung trừ trường hợp trong công văn thông báo bổ sung có những nội dung yêu cầu bổ sung cần có thời gian dài hơn để thực hiện như:
 - Kiểm nghiệm tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm.
 - Bổ sung GMP/FSC/ CPP hoặc giấy tờ pháp lý khác

- Bổ sung dữ liệu nghiên cứu độ ổn định mới theo yêu cầu của Cục Quản lý dược.
 - Dữ liệu nghiên cứu tương đương sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
6. Hồ sơ bổ sung lần thứ 3 đối với cùng một nội dung mà vẫn chưa đạt yêu cầu.

4.2 Không đạt một hoặc một số tiêu chí quy định trong hồ sơ bổ sung lần thứ 3.	
5.1 Hồ sơ chưa phản ánh đầy đủ các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	3. Hồ sơ chưa phản ánh đầy đủ các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
6.1 Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	4. Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
7.1 Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	5. Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
8.1 Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	6. Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
9.1 Không đạt một hoặc một số tiêu chí quy định trong hồ sơ bổ sung lần thứ 3.	
9.2 Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	7. Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.
9.3 Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.	8. Hồ sơ không thể hiện được các yêu cầu về nghiên cứu và phân tích sinh học, sinh khả dụng hoặc hồ sơ lâm sàng.