



Review Article

# *In Vivo* Bioequivalence Study of Drug: An Analysis of Related Regulations in Current Pharmaceutical Legislation in Vietnam

Tang Quoc Hung<sup>1,\*</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>1</sup>, Tran Bich Ngoc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Foreign Trade University, 91 Chua Lang, Lang Thuong, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 29 December 2022

Revised 02 January 2023; Accepted 10 March 2023

**Abstract:** Implementation of *in vivo* bioequivalence study is a growing trend in the pharmaceutical industry in Vietnam and over the world. These studies are required in order to demonstrate whether a generic drug is a bioequivalence to an innovator's drug or to an original brand name drug. At present, there are 26 active ingredients that have to provide *in vivo* bioequivalence study report for drug registration in Vietnam. In the next few years, this number will gradually increase. Therefore, the government should introduce promotion, development, and preferential policies for enterprises to invest in these ingredients. This paper aims to provide general guidelines on regulations of *in vivo* bioequivalence studies for pharmaceutical enterprises in Vietnam and support the initial implementation of these studies in practice.

**Keywords:** Bioequivalence, BABE, BE, Regulations.

\* Corresponding author.

E-mail address: [quochung.ump@vnu.edu.vn](mailto:quochung.ump@vnu.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4474>

# Phân tích các quy định liên quan đến nghiên cứu/thử tương đương sinh học của các thuốc trong các văn bản quy phạm pháp luật về dược hiện nay tại Việt Nam

Tăng Quốc Hùng<sup>1,\*</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>1</sup>, Trần Bích Ngọc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Ngoại Thương, 91 Phố Chùa Láng, Láng Thượng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 12 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 02 tháng 01 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 3 năm 2023

**Tóm tắt:** Việc chứng minh thuốc generic “*tương đương sinh học*” với thuốc phát minh, thuốc biệt dược gốc là xu thế chung trong sự phát triển của ngành Dược Việt Nam cũng như trên thế giới. Hiện nay, Việt Nam mới áp dụng bắt buộc đối với 26 Dược chất phải nộp Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học (thử tương đương sinh học) trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam, để mở rộng số lượng dược chất yêu cầu Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong thời gian tới, Nhà nước cần có các chính sách khuyến khích, phát triển và ưu đãi cho các Doanh nghiệp đầu tư nghiên cứu đối với các thuốc này. Bài phân tích dưới đây của các tác giả cũng là để tạo điều kiện thuận lợi cho các Doanh nghiệp Dược nắm bắt được khái quát các quy định về nghiên cứu thử tương đương sinh học trong các văn bản quy phạm pháp luật về Dược hiện nay, nhằm giúp các doanh nghiệp dễ dàng triển khai thực hiện nghiên cứu thử tương đương sinh học trong thực tế.

**Từ khoá:** Tương đương sinh học, BABE, BE, Quy định pháp lý.

## 1. Giới thiệu chung

Khái niệm nghiên cứu tương đương sinh học (BE) là một loại nghiên cứu được thiết kế để so sánh lượng dược chất được hấp thu vào hệ tuần hoàn của hai thuốc sử dụng cùng một thành phần hoạt chất để đánh giá mức độ tương đồng của chúng với nhau khi sử dụng.

Trong quá trình nghiên cứu phát triển một thuốc mới, các hãng dược phẩm cần triển khai nhiều nghiên cứu khác nhau, trong đó có các nghiên cứu nhằm chứng minh tính an toàn và hiệu quả của thuốc thông qua các nghiên cứu lâm sàng ở Giai đoạn I, II và III.

- Giai đoạn I là giai đoạn đầu tiên thử nghiệm trên người nhằm đánh giá sơ bộ về tính an toàn của thuốc;

- Giai đoạn II là giai đoạn thử nghiệm nhằm xác định liều tối ưu cho thử nghiệm lâm sàng và chứng minh tính an toàn, hiệu quả của thuốc bao gồm cả tính sinh miễn dịch của vắc xin thử trên đối tượng đích;

- Giai đoạn III là giai đoạn thử nghiệm được nghiên cứu trên quy mô lớn nhằm xác định tính ổn định của công thức, tính an toàn, hiệu quả điều trị ở mức tổng thể của thuốc hoặc để đánh giá hiệu quả bảo vệ và tính an toàn của vắc xin trên đối tượng đích [1].

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: quochung.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4474>

Khi hoàn thành các nghiên cứu, hãng dược phẩm đã hoàn thành một phát minh thuốc mới, hãng sẽ nộp đơn xin cấp bằng sáng chế cho phép họ độc quyền sản xuất và kinh doanh loại thuốc đó, gọi là thuốc phát minh (Innovator pharmaceutical product).

Bằng bảo hộ sáng chế thường chỉ kéo dài trong một khoảng thời gian nhất định (ví dụ 20 năm ở Canada). Khi bằng sáng chế hết hạn, các công ty dược phẩm khác có thể được sản xuất và kinh doanh loại thuốc đó và khi đó được gọi là thuốc generic. Tuy nhiên để các thuốc generic đó được cấp phép sản xuất và lưu hành thì cần thực hiện các nghiên cứu để chứng minh nó phải có tác dụng tương tự (thuốc được hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ giống nhau) như thuốc phát minh. Nói cách khác, chúng phải tương đương sinh học.

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 (thuốc thử nghiệm) với thuốc phát minh (thuốc đối chứng) hướng đến mục tiêu chứng minh khả năng thay thế thuốc phát minh của thuốc generic [2].

Thử tương đương sinh học được thực hiện như thế nào: Ở dạng đơn giản nhất, nghiên cứu tương đương sinh học được thực hiện dưới dạng chéo đôi ( $2 \times 2$ ) như trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Nghiên cứu tương đương sinh học được thực hiện dưới dạng chéo đôi ( $2 \times 2$ ) [3]

| Nhóm thử nghiệm | Giai đoạn thử nghiệm sử dụng thuốc |                          |             |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------|-------------|
|                 | Giai đoạn 1                        | Thời gian nghỉ (Washout) | Giai đoạn 2 |
| I               | R                                  | Không dùng thuốc         | T           |
| II              | T                                  | Không dùng thuốc         | R           |

T: thuốc thử nghiệm - Test Product; R: thuốc đối chứng - Reference product.

Trong loại nghiên cứu này, mỗi cá nhân tình nguyện tham gia sử dụng thuốc sẽ được dùng cả hai loại thuốc trong các khoảng thời gian khác

nhau. Mỗi cá nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm để sử dụng thuốc phát minh hoặc thuốc generic trước. Cách thiết kế này nhằm loại trừ ảnh hưởng của đối tượng nghiên cứu đối với kết quả. Giữa các giai đoạn thử nghiệm cần có một thời gian nghỉ đủ dài để đảm bảo nồng độ thuốc giảm xuống thấp hơn giới hạn định lượng dưới của phương pháp phân tích ở tất cả các đối tượng trước khi bắt đầu giai đoạn 2. Thông thường, thời gian cần thiết để đạt được điều này bằng tối thiểu 5 lần thời gian bán thải của thuốc [2].

Vì mỗi đối tượng là duy nhất, mỗi người trong số họ sẽ có phản ứng khác nhau đối với hai loại thuốc dựa trên nhiều yếu tố. Vì thế thiết kế chéo giảm thiểu được sai số do đặc tính dược di truyền của các cá nhân khác nhau so với thiết kế nghiên cứu song song (mỗi đối tượng chỉ dùng một trong hai loại thuốc). Thiết kế  $2 \times 2$  cũng có thể được mở rộng thành thiết kế  $3 \times 3$ ,  $4 \times 4$ ,... nếu có nhiều sản phẩm thuốc thử nghiệm hoặc thuốc đối chứng, hoặc các phép so sánh khác nhau cần thử nghiệm. Đối với một thiết kế  $n \times n$ , mỗi đối tượng sẽ sử dụng  $n$  mẫu thuốc nghiên cứu khác nhau trong  $n$  giai đoạn, giữa mỗi giai đoạn sẽ có khoảng thời gian nghỉ phù hợp.

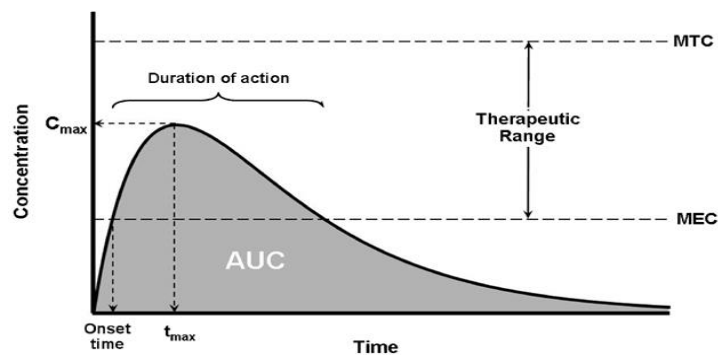
Thông thường, nghiên cứu tương đương sinh học cần được thực hiện trong tình trạng đói vì đây được xem là điều kiện tốt nhất để phát hiện sự khác biệt giữa các công thức bào chế. Do đó, đối với các thuốc mà tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng khuyến cáo sử dụng thuốc vào lúc đói hoặc không phụ thuộc bữa ăn, cần nghiên cứu tương đương sinh học trong tình trạng đói. Đối với các thuốc mà tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối chứng khuyến cáo chỉ sử dụng thuốc trong tình trạng no, nghiên cứu tương đương sinh học thường được tiến hành trong tình trạng no. Tuy nhiên, đối với các thuốc có các đặc tính bào chế đặc biệt (ví dụ: vi nhũ tương, hệ phân tán rắn), cần thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học trong cả trạng thái no và trạng thái đói, trừ khi có yêu cầu chỉ được dùng thuốc khi đói hoặc khi no.

Việc thử tương đương sinh học của thuốc chỉ được thực hiện sau khi đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở đánh

giá về khoa học và đạo đức đối với hồ sơ thử tương đương sinh học của thuốc và được người chịu trách nhiệm chuyên môn của cơ sở nhận thử tương đương sinh học của thuốc phê duyệt bằng văn bản [1].

Kết quả của nghiên cứu: để so sánh mức độ giống nhau của hai công thức thuốc, thường đánh giá so sánh lượng hoạt chất được hấp thu vào trong máu (huyết tương). Kết quả phân tích lượng dược chất hấp thu vào dịch sinh học sẽ giúp xây dựng đường cong sinh dược học của thuốc (theo hình minh họa 1 dưới đây). Qua đó thị nhận thấy, giai đoạn đầu nồng độ hoạt chất

trong huyết tương tăng khá nhanh cho đến khi đạt nồng độ tối đa (hay  $C_{max}$ ). Sau đó, nồng độ từ từ giảm xuống cho đến khi nó gần như không còn phát hiện được nữa. Thời điểm đạt được  $C_{max}$  gọi là  $t_{max}$ . Đường cong sinh dược học này sẽ được xây dựng cho từng cá nhân tham gia thử nghiệm và cho từng loại thuốc. Khi so sánh các đường cong sinh dược học của hai thuốc (diện tích dưới đường cong – AUC;  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ ), bằng các phương pháp tính toán thống kê phù hợp, nếu hai đường cong không có sự khác biệt thì có thể kết luận là hai loại thuốc đó là tương tự hoặc tương đương sinh học.



Hình 1. Minh họa các số liệu chính trong so sánh thử nghiệm khả dụng sinh học giữa Thuốc thử nghiệm (Test) và Thuốc đối chứng (Reference).  
Diện tích dưới đường cong (AUC), Nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) tại thời điểm  $T_{max}$  [3].

Mặc dù khái niệm tương đương sinh học có thể xem xét áp dụng cho các thuốc có nguồn gốc dược liệu, tuy nhiên ở Việt Nam đến nay chưa có thuốc dược liệu nào được cấp Giấy đăng ký lưu hành có Báo cáo nghiên cứu thử tương đương sinh học được công bố trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược (<https://www.dav.gov.vn>), một phần cũng có thể do các thành phần có hoạt tính của loại thuốc này không được xác định đầy đủ như các thuốc hóa dược. Điều này cũng đặt ra cho các nhà nghiên cứu bào chế thuốc dược liệu hướng đi cần tập trung đầu tư nghiên cứu cho lĩnh vực này trong thời gian tới.

Cần bao nhiêu người tình nguyện tham gia nghiên cứu: tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau, cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nghiên cứu sẽ khác nhau. Tuy nhiên, đối với bất kỳ nghiên cứu nào thuộc loại này, FDA yêu cầu phải có tối thiểu 12

người tình nguyện cho bất kỳ nghiên cứu BE nào (nghĩa là ít nhất 6 đối tượng mỗi nhóm nếu đó là thiết kế chéo  $2 \times 2$ ).

Yêu cầu về người tình nguyện: thông thường, người tình nguyện được sử dụng cho các nghiên cứu đánh giá BE là những người khỏe mạnh để giảm thiểu và tránh bất kỳ tác dụng phụ nào do thuốc gây ra (có thể có với một tình trạng bệnh lý nhất định). Các nhóm thử nghiệm cần tương đồng về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến dược động học của dược chất (như tuổi, cân nặng, giới tính, chủng tộc, thói quen hút thuốc, khả năng chuyển hóa mạnh/kém). Đây là điều kiện tiên quyết để các kết quả của nghiên cứu này có giá trị. Nếu dược chất cần nghiên cứu đã được xác định là có tác dụng không mong muốn và tác dụng dược lý hoặc nguy cơ không thể chấp nhận với người tình nguyện khỏe mạnh, có thể lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu là người

bệnh với các biện pháp phòng ngừa và giám sát thích hợp.

Yêu cầu đối với thuốc thử nghiệm: thuốc thử nghiệm dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học phải được sản xuất theo quy chuẩn GMP và cần phải đại diện cho sản phẩm dự kiến lưu hành trên thị trường [4]. Ví dụ, đối với dạng thuốc rắn dùng đường uống có tác dụng toàn thân: thông thường, cần chọn thuốc thử từ một lô có cỡ lô tối thiểu bằng 1/10 cỡ lô sản xuất hoặc 100 000 đơn vị (tùy thuộc số lượng nào lớn hơn), trừ trường hợp có lý do hợp lý; Khi sản xuất các lô thuốc sử dụng trong nghiên cứu, cần đảm bảo chắc chắn rằng sản phẩm và quy trình sẽ có khả năng áp dụng trên quy mô công nghiệp; Trường hợp cỡ lô sản xuất theo qui trình nhỏ hơn 100 000 đơn vị, mẫu thuốc dùng cho nghiên cứu cần được sản xuất theo đúng cỡ lô đăng ký,...

Yêu cầu đối với thuốc đối chứng: tiêu chuẩn chất lượng của thuốc đối chứng tốt là phải đạt tiêu chuẩn dược điển (Nếu thuốc đối chứng đạt tiêu chuẩn mức này); Cơ sở nghiên cứu thử nghiệm tương đương sinh học cần làm rõ với cơ quan quản lý về việc lựa chọn thuốc đối chứng trước khi thực hiện nghiên cứu tương đương sinh học.

Theo quy định hiện nay, Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế chịu trách nhiệm lập danh mục thuốc đối chứng dựa trên điều kiện thực tiễn và các tiêu chí (trong Bảng 2): tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học phục vụ việc đăng ký lưu hành tại Việt Nam; Sau đó, Cục Quản lý Dược có trách nhiệm 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/>. Bên cạnh đó, Bộ Y tế Việt Nam cũng khuyến nghị: trong số các thuốc đáp ứng điều kiện làm thuốc đối chứng thì ưu tiên lựa chọn thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực do Bộ Y tế Việt Nam cấp làm thuốc đối chứng [2].

Việc Cục Quản lý Dược công bố Danh mục thuốc đối chứng như thế này sẽ cập nhật được các thuốc đối chứng theo tình hình thực tiễn của ngành dược.

Bảng 2. Tiêu chí lựa chọn thuốc đối chứng dùng trong thử tương đương sinh học phục vụ việc đăng ký lưu hành tại Việt Nam [2]

| STT | Tiêu chí lựa chọn   |
|-----|---|
| 1   | 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.  |
| 2   | 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.   |
| 3   | 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:<br>- 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;<br>- Thuốc đã được tiền thẩm định (prequalified) bởi Tổ chức Y tế thế giới.<br>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. |

Dược chất nào chứa trong thuốc generic được yêu cầu phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành [2]: đó là ưu tiên 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 sau đây:

- i) Có khoảng điều trị hẹp;
- ii) Có sinh khả dụng thấp và/hoặc khác nhau nhiều giữa các cá thể;

iii) 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;

iv) 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.

Căn cứ vào các tiêu chí trên cũng như căn cứ vào tình hình thực tế, Bộ Y tế đã mở rộng thêm các dược chất yêu cầu phải có báo cáo tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc, nâng tổng số dược chất yêu cầu có báo cáo từ 12 [4] lên 26 dược chất [2] nhằm nâng cao chất lượng thuốc lưu hành trên thị trường, đồng thời cũng đảm bảo thực hiện mục tiêu của chiến lược phát triển ngành Dược là cung ứng đủ thuốc có chất lượng với giá cả hợp lý cho nhu cầu khám, chữa bệnh của nhân dân.

Bảng 3. Bảng các Dược chất phải nghiên cứu tương đương sinh học

| STT | Các Dược chất phải thử tương đương sinh học theo quy định tại Thông tư 07/2022/TT-BYT | Các Dược chất phải thử tương đương sinh học theo quy định tại Thông tư 08/2010/TT-BYT |
|-----|---|---|
| 1   | Amlodipin   | Amlodipin   |
| 2   | Azithromycin  | Azithromycin  |
| 3   | Carbamazepin  | Carbamazepin  |
| 4   | Cefixim   | Cefixim   |
| 5   | Cefuroxim Axetil  | Cefuroxim Axetil  |
| 6   | Clarithromycin  | Clarithromycin  |
| 7   | Glibenclamid  | Glibenclamid  |
| 8   | Gliclazid   | Gliclazid   |
| 9   | Metformin   | Metformin   |
| 10  | Metoprolol  | Metoprolol  |
| 11  | Nifedipin   | Nifedipin   |
| 12  | Rifampicin  | 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  |   |

Trên thực tế, ngoài 26 dược chất được quy định tại Thông tư số 07/2022/TT-BYT bắt buộc phải có báo cáo tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc, các Doanh nghiệp Dược cũng

đã tiến hành nghiên cứu thử tương đương sinh học với các dược chất nằm ngoài danh mục trên cũng như tiến hành nghiên cứu thử tương đương sinh học với một số dạng bào chế hiện đại như

viên nén phóng thích kéo dài, viên nang cứng chứa vi hạt bao tan trong ruột,... nhằm khẳng định chất lượng thuốc khi đăng ký lưu hành cũng như tạo lợi thế cạnh tranh khi tham gia lưu thông phân phối.

Nếu phân loại theo tác dụng dược lý thì nhóm thuốc có công bố nghiên cứu thử tương đương sinh học tại Việt Nam chủ yếu là kháng sinh (Clarithromycin, Cefuroxim, Cefixim,...) thuốc điều trị cao huyết áp (Amlodipin, Nifedipine,...) và thuốc chống đái tháo đường (Glimepiride; Metformine Hydrochloride,...).

Để tạo điều kiện phát triển cho các thuốc nghiên cứu tương đương sinh học, Bộ Y tế đã phân loại có một nhóm thầu riêng cho các thuốc được sản xuất trên dây chuyền sản xuất thuốc được cơ quan quản lý dược Việt Nam đánh giá đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và có nghiên cứu tương đương sinh học được cơ quan quản lý dược Việt Nam công bố [5]. Quy định trên đã khuyến khích các doanh nghiệp tăng cường đầu tư vào nghiên cứu thử tương đương sinh học đối với các hoạt chất nằm ngoài danh mục, đa dạng các dạng bào chế thử tương đương sinh học để nâng cao chất lượng sản phẩm cũng như tạo ra “sự khác biệt” về sản phẩm khi tham gia thị trường thuốc Việt Nam. Do đó nhu cầu về nghiên cứu tương đương sinh học đối với các thuốc đăng ký lưu hành tại Việt Nam trong thời gian tới là rất lớn, điều này đặt ra cho các nhà xây dựng chính sách cần có quy hoạch tổng thể để phát triển được Hệ thống các Trung tâm nghiên cứu/thử nghiệm tương đương sinh học trên toàn quốc nhằm đáp ứng được nhu cầu nghiên cứu, thử nghiệm của các doanh nghiệp dược.

Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương đã được Văn phòng Công nhận Chất lượng (Bureau of Accreditation Viet Nam) công nhận đủ năng lực thực hiện 85 phép thử định lượng dược chất trong Huyết tương hoặc Máu [6]. Đây là một trong các cơ sở thực tiễn để cơ quan quản lý dược xem xét tính khả thi trong việc mở rộng Danh mục các dược chất phải báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học khi đăng ký lưu hành thuốc.

Thuốc generic không cần thử tương đương sinh học do sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng bao gồm [2]:

i) 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;

ii) 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;

iii) 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;

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

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:

i) Thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất ngay, có tác dụng toàn thân, có chứa dược chất được liệt kê tại Bảng 3 ở trên;

ii) Thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất biến đổi, có tác dụng toàn thân và không thuộc các trường hợp không phải thử tương đương sinh học do sẵn có đặc tính tương đương sinh học với thuốc đối chứng.

Các giai đoạn thử tương đương sinh học [1]: Thử Tương đương sinh học gồm 02 giai đoạn: Giai đoạn nghiên cứu lâm sàng và Giai đoạn phân tích dịch sinh học. Theo đó, Luật Dược đã cho phép cơ sở nhận thử tương đương sinh học được ký hợp đồng hoặc liên kết với cơ sở nhận thử thuốc trên lâm sàng đáp ứng GCP (Good Clinical Practice) để thực hiện giai đoạn nghiên cứu lâm sàng trong thử tương đương sinh học của thuốc.

Điều kiện đối với cơ sở thử tương đương sinh học của thuốc [7]: cơ sở thử tương đương sinh học của thuốc là cơ sở đáp ứng điều kiện về cơ sở vật chất, kỹ thuật và nhân sự theo quy định bao gồm:

i) Cơ sở đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP);

ii) Và Có/Không có khu vực lưu trú, theo dõi người sử dụng thuốc phục vụ cho việc đánh giá tương đương sinh học của thuốc.

Theo dữ liệu trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược (<https://www.dav.gov.vn>), hiện có chưa đến 10 cơ sở kiểm nghiệm đủ điều kiện tiến hành nghiên cứu thử tương đương sinh học của thuốc được cấp phép.

Vị trí chịu trách nhiệm chuyên môn về dược của cơ sở kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc: phải thực hành một trong các nội dung thực hành chuyên môn sau:

- Thử tương đương sinh học của thuốc;
- Thử thuốc trên lâm sàng;
- Kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc;
- Nghiên cứu dược lý, dược lâm sàng;

- Quản lý dược hoặc y dược cổ truyền tại cơ quan quản lý về dược [8, 9].

Tài liệu chứng minh tính pháp lý của cơ sở nghiên cứu Tương đương sinh học: 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].

## 2. Kết luận

Việc chứng minh thuốc generic “*tương đương sinh học*” với thuốc phát minh, thuốc biệt dược gốc là xu thế chung trong sự phát triển của ngành Dược Việt Nam cũng như trên thế giới. Hiện nay, Việt Nam mới áp dụng bắt buộc đối với 26 Dược chất phải nộp Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam. Để mở rộng số lượng dược chất yêu cầu Báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong thời gian tới, Nhà nước cần có các chính sách khuyến khích, phát triển và ưu đãi cho các Doanh nghiệp đầu tư nghiên cứu đối với các thuốc này.

## Tài liệu tham khảo

- [1] The National Assembly, Law of Pharmacy, No. 105/2016/QH13, Hanoi, 2016 (in Vietnamese).
- [2] Ministry of Health, Circular No. 07/2022/TT-BYT, on Pharmaceutical Products for Which In Vivo Bioequivalence Studies are Required and Requirements for Documentation of Bioequivalence Study Reporting During Application for Marketing Authorization of These Drugs in Vietnam, Hanoi, 2022 (in Vietnamese).
- [3] K. Venkateswarlu, Review on Bioavailability and Bioequivalence Studies, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, ISSN 0976-044X, Vol. 18, No. 1, 2013, pp. 56-64.
- [4] Ministry of Health, Circular No. 08/2010/TT-BYT, Guidelines for Reporting Bioavailability/



- Bioequivalence Study Data in Drug Registration, Hanoi, 2010 (in Vietnamese).
- [5] Ministry of Health, Circular No. 15/2019/TT-BYT, Regulations on Drug Procurement in Public Health Facilities, Hanoi, 2019 (in Vietnamese).
- [6] Bureau of Accreditation, Decision No: 571.2022/QD-VPCNCL dated 06/07/2022 of the Director of Quality Accreditation Office, Hanoi, 2022 (in Vietnamese).
- [7] Ministry of Health, Circular No. 10/2020/TT-BYT, Regulations on Bioequivalence Testing of Drugs, Hanoi, 2020 (in Vietnamese).
- [8] The Government, Decree No. 54/2017/ND-CP, Guidelines for Implementation of The Law on Pharmacy, Hanoi, 2017 (in Vietnamese).
- [9] The Government, Decree No. 155/2018/ND-CP, Amending and Supplementing Some Regulations Relating to Business Investment Conditions Under the Scope of State Management of the Ministry of Health, Hanoi, 2018 (in Vietnamese).