

BỘ Y TẾ

**HƯỚNG DẪN NGHIÊN CỨU
PHI LÂM SÀNG VÀ LÂM SÀNG
THUỐC SINH HỌC TỰNG TỰ TẠI VIỆT NAM**

HÀ NỘI 2015

BAN BIÊN SOẠN

1. PGS TS Trịnh Văn Quý
2. PGS TS Hà Phan Hải An
3. TS Nguyễn Ngô Quang
4. TS Nguyễn Thị Liên Hương

MỤC LỤC

TÊN CHỈ MỤC	Trang
LỜI MỞ ĐẦU	4
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	6
GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ	7
Chương 1: NGUYÊN TẮC TRONG NGHIÊN CỨU THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ	9
<i>1. Giới thiệu về thuốc sinh học tương tự và thuốc sinh học đối chiếu</i>	9
<i>1.1. Khái niệm chung</i>	9
<i>1.2. Thuốc sinh học tương tự</i>	10
<i>1.3. Thuốc sinh học đối chiếu</i>	10
<i>2. Những khía cạnh khoa học cần lưu tâm trong nghiên cứu thuốc sinh học tương tự</i>	11
<i>3. Vấn đề chất lượng của thuốc sinh học tương tự</i>	12
<i>3.1. Yêu cầu về quy trình sản xuất</i>	14
<i>3.2. Đặc tính sản phẩm</i>	15
<i>3.3. Tiêu chuẩn chất lượng</i>	18
<i>3.4. Kỹ thuật phân tích</i>	19
<i>3.5. Độ ổn định của sản phẩm</i>	19
Chương 2: NGHIÊN CỨU PHI LÂM SÀNG THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ	21
<i>1. Hướng dẫn chung</i>	21
<i>2. Hướng dẫn cụ thể</i>	21
Chương 3: NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ	25
<i>1. Nghiên cứu dược động học</i>	25
<i>2. Nghiên cứu dược lực học</i>	28
<i>3. Nghiên cứu so sánh hiệu lực</i>	29
<i>4. Nghiên cứu tính an toàn</i>	31
<i>5. Nghiên cứu tính sinh miễn dịch</i>	31
<i>6. Ngoại suy dữ liệu về an toàn và hiệu lực cho các chỉ định khác</i>	33
<i>7. Yêu cầu về báo cáo biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu</i>	34
<i>8. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu thuốc sinh học tương tự</i>	34
Chương 4: VAI TRÒ VÀ TRÁCH NHIỆM CỦA CƠ QUAN QUẢN LÝ ĐỐI VỚI NGHIÊN CỨU THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ	36
<i>1. Quản lý các nghiên cứu thuốc sinh học tương tự</i>	36
<i>2. Xây dựng hướng dẫn đánh giá liên quan hồ sơ đăng ký thuốc sinh học tương tự</i>	36
<i>3. Quản lý các biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu trước và sau cấp phép</i>	37
PHỤ LỤC	38
TÀI LIỆU THAM KHẢO	39

LỜI MỞ ĐẦU

Dược chất sinh học (Biopharmaceuticals) là những phân tử protein được tổng hợp bằng các phương pháp của công nghệ sinh học hiện đại hoặc công nghệ tiên tiến khác. Các dược chất này đã được chuyển thành những sản phẩm điều trị và cấp phép lưu hành trên thị trường từ đầu những năm 80 của Thế kỷ XX, xác lập một dấu mốc mới quan trọng trong thuốc điều trị, cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của hàng triệu người bệnh mắc các bệnh hiểm nghèo đe dọa tính mạng hay bệnh mạn tính. Hiện nay, thế hệ tiếp theo của các thuốc sinh học phát minh đầu tiên đã ra đời và được ứng dụng trong y học, những sản phẩm này được gọi là thuốc sinh học “tương tự”.

Khác với thuốc hóa dược, dược chất sinh học có kích thước và khối lượng phân tử lớn hơn nhiều, cấu tạo rất phức tạp, được tạo ra trong môi trường có dòng tế bào sống với nhiều yếu tố biến động kèm theo. Quy trình sản xuất thường qua nhiều bước nên đặc tính của sản phẩm cuối cùng chịu ảnh hưởng nhiều bởi những yếu tố đó. Việc giữ ổn định chất lượng từ lô sản xuất này đến lô sản xuất khác là một thách thức lớn. Trong một số trường hợp, một thay đổi nhỏ trong sản xuất, thậm chí chỉ trong bảo quản và vận chuyển sản phẩm cũng có thể làm thay đổi độ an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Có lẽ vì thế, khi nói đến chế phẩm sinh học, người ta thường nhắc tới cụm từ **như một tín điều** (dogma) là “quy trình nào thì sản phẩm ấy”.

Trên cơ sở các kỹ thuật phân tích hiện nay, mặc dù rất tiên tiến và hiện đại, người ta vẫn chưa thể chứng minh được 2 sản phẩm của một dược chất sinh học đi từ 2 quy trình sản xuất khác nhau là giống hệt nhau, mà mới chỉ ra được cao nhất có thể là “tương tự” nhau. Vì thế, thuật ngữ phù hợp cho loại sản phẩm này là thuốc sinh học tương tự (biosimilar), và để tránh hiểu lầm, người ta không dùng thuật ngữ thuốc sinh học phiên bản (biogeneric).

Tính sinh miễn dịch của thuốc sinh học là khía cạnh được quan tâm nhiều trong lâm sàng. Vì thế, các thử nghiệm lâm sàng cùng với việc duy trì cảnh giác dược sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường là rất cần thiết để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm.

Thuốc sinh học tương tự là vấn đề được sự quan tâm từ nhiều bên liên quan, từ thầy thuốc đến người bệnh, từ nhà nghiên cứu và sản xuất thuốc đến các cơ quan quản lý y tế. Tuy vậy, việc cung cấp thuốc sinh học tương tự đến người bệnh thường gắn liền với những thách thức về mặt kỹ thuật cũng như pháp chế, trong khi kinh nghiệm đối với loại sản phẩm này hầu như còn hạn chế.

Rõ ràng là người bệnh có yêu cầu chính đáng về việc cung ứng ngày một rộng rãi những thuốc sinh học với giá rẻ hơn. Ở Việt Nam, một số công ty sản xuất và kinh

doanh thuốc cũng đã quan tâm đến nghiên cứu phát triển, thử nghiệm và xin cấp phép thuốc sinh học tương tự nhằm đáp ứng yêu cầu đó. Tuy nhiên, có những khác nhau trong cách tiếp cận đối với quản lý về mặt quy chế loại sản phẩm này giữa các nước trên thế giới, điều đó đã đặt ra nhu cầu cần xác định những nguyên tắc và đòi hỏi về mặt quy chế cho các sản phẩm này trên quy mô toàn cầu. Trước yêu cầu đó, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đưa ra một hướng dẫn chung cho việc đánh giá các thuốc sinh học tương tự.

Nhằm đảm bảo cho thuốc sinh học tương tự ở Việt Nam được phát triển lành mạnh để người bệnh được tiếp cận thuốc có chất lượng, an toàn và hiệu quả với giá cả hợp lý, bản Hướng dẫn này cung cấp những khái niệm và kiến thức cơ bản, những điểm có tính nguyên tắc trong phát triển thuốc sinh học tương tự; các hướng dẫn chuyên môn trong nghiên cứu phi lâm sàng và nghiên cứu lâm sàng; và những yêu cầu về quản lý được đặt ra cho thuốc sinh học tương tự. Những nội dung trong Hướng dẫn được chọn lọc tham khảo từ những hướng dẫn tương ứng của WHO và của một số nước trong khu vực và trên thế giới, có đối chiếu với những điều kiện và quy định của Việt Nam nhằm đảm bảo tính khả thi và hài hòa trong quá trình hội nhập. Với nội dung chuyên môn trong Hướng dẫn này, các đơn vị nghiên cứu sản xuất thuốc sinh học tương tự sẽ xác định được khuôn khổ trong nghiên cứu phát triển và thử nghiệm sản phẩm để có thể được công nhận một thuốc sinh học tương tự với thuốc sinh học đối chiếu về mặt an toàn và hiệu lực. Thầy thuốc và người bệnh cũng tìm thấy trong bản Hướng dẫn này những hiểu biết căn bản về thuốc sinh học để có những lựa chọn thỏa đáng trong quá trình dùng thuốc điều trị. Trên cơ sở tài liệu Hướng dẫn, các cơ quan quản lý nghiên cứu và quy chế được sẽ xây dựng những quy định về hồ sơ trong quá trình cấp phép; các chuyên gia đánh giá hồ sơ có thể áp dụng khi xem xét hồ sơ xin cấp phép thuốc sinh học tương tự ở Việt Nam.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

TT	Viết tắt	Từ/ cụm từ đầy đủ
1	Biosimilar	Thuốc sinh học tương tự
2	SBP	Sản phẩm trị liệu sinh học tương tự (Similar biotherapeutic products)
3	RBP	Thuốc sinh học đối chứng (Reference biotherapeutic products)
4	WHO	Tổ chức Y tế Thế giới
5	PK/PD	Nghiên cứu dược lực học/dược động học

GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ

Thuốc sinh học tương tự (biosimilars) hay Sản phẩm trị liệu sinh học tương tự (Similar biotherapeutic products- SBP)

Thuốc sinh học tương tự (Biosimilar) hay sản phẩm trị liệu sinh học tương tự (SBP) là sản phẩm tương tự về chất lượng, an toàn và hiệu quả với một sản phẩm trị liệu sinh học đối chiếu đã được cấp phép lưu hành.

Tên gọi Thuốc sinh học tương tự (biosimilars) hay sản phẩm trị liệu sinh học tương tự (similar biotherapeutic products - (SBP)) được dùng ở EU và một số quốc gia châu Á, tên gọi khác được một số quốc gia dùng là "follow-on protein products" (Hoa Kỳ, Nhật Bản) hoặc "subsequent-entry biologics" (Canada).

Thuốc sinh học đối chiếu hay sản phẩm trị liệu sinh học đối chiếu (RBP)

Thuốc sinh học đối chiếu hay sản phẩm trị liệu sinh học đối chiếu (RBP) được dùng làm cơ sở so sánh trong các nghiên cứu so sánh đối đầu với thuốc sinh học tương tự để chỉ ra sự tương đồng về chất lượng, an toàn và hiệu quả. Chỉ có sản phẩm gốc được cấp phép lưu hành dựa trên cơ sở hồ sơ đăng ký đầy đủ mới được coi là sản phẩm sinh học gốc. Không dùng các tiêu chuẩn đo lường quốc tế, dược điển, chuẩn quốc gia hoặc các chuẩn đối chiếu khác để quyết định sản phẩm sinh học gốc.

Thử nghiệm so sánh

Sự so sánh đối đầu một sinh phẩm điều trị với một sản phẩm nguyên gốc đã được cấp phép để xác định tính tương tự về chất lượng, an toàn và hiệu lực. Các sản phẩm phải được so sánh trong cùng một nghiên cứu với cùng quy trình.

Sản phẩm thuốc

Một dạng sản phẩm bào chế có chứa dược chất, thường phối hợp với các tá dược.

Dược chất

Thành phần hoạt chất thuốc và các phân tử phối hợp cùng các tá dược để tạo ra sản phẩm thuốc. Nó có thể gồm sản phẩm mong muốn, các chất liên quan sản phẩm và các tạp chất liên quan sản phẩm hoặc tạp chất liên quan quá trình sản xuất. Nó cũng có thể chứa những thành phần khác như các hệ đệm.

Tương đương

Bằng hoặc gần như giống hệt về thông số quan tâm. Hiệu lực tương đương của 2 sản phẩm thuốc có nghĩa là chúng có hiệu lực tương tự (không hơn, không kém) và bất kỳ sự khác nhau nào quan sát được đều không có ý nghĩa lâm sàng.

Thuốc generic

Một thuốc generic có chứa cùng một dược chất và có tương đương sinh học với một thuốc nguyên gốc (thuốc đối chiếu). Vì các thuốc generic giống hệt thuốc nguyên gốc về dược chất, liều lượng, nồng độ/hàm lượng, đường dùng, tính an toàn, hiệu lực và chỉ định sử dụng, chúng có thể thay thế cho thuốc nguyên gốc.

So sánh đối đầu

So sánh trực tiếp các tính chất của SBP với RBP trong cùng một nghiên cứu.

Tính sinh miễn dịch

Khả năng của một chất làm kích hoạt đáp ứng hay gây ra phản ứng miễn dịch (tức là phát triển các kháng thể đặc hiệu, đáp ứng tế bào T, phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn).

Tạp chất

Thành phần bất kỳ có trong dược chất hay sản phẩm thuốc mà không phải là sản phẩm được mong đợi, một chất liên quan sản phẩm hoặc các tá dược kể cả các hệ đệm. Nó có thể là chất liên quan đến sản phẩm hoặc liên quan đến quá trình sản xuất.

Không thua kém

Không thua kém hơn trên lâm sàng so với thuốc đối chiếu về tham số nghiên cứu. Một thử nghiệm lâm sàng không thua kém là thử nghiệm có mục tiêu cơ bản nhằm chứng tỏ đáp ứng đối với thuốc thử không kém hơn trên lâm sàng so với thuốc đối chiếu bởi một biên độ được xác định trước.

Sản phẩm nguyên gốc

Một thuốc đã được cơ quan quản lý dược quốc gia cấp phép lưu hành dựa trên bộ hồ sơ đăng ký đầy đủ; trong đó các chỉ định sử dụng được phê duyệt dựa trên dữ liệu đầy đủ về chất lượng, tính an toàn và hiệu lực.

Cảnh giác dược

Một môn khoa học và các hoạt động liên quan đến phát hiện, đánh giá, tìm hiểu và đề phòng các phản ứng có hại hoặc bất kỳ một vấn đề nào khác liên quan đến thuốc.

Tính tương tự

Không có sự khác nhau đáng kể về tham số được quan tâm.

Sinh phẩm điều trị đã được xác nhận chắc chắn

Sinh phẩm điều trị đã được xác nhận chắc chắn là sản phẩm đã được lưu hành trên thị trường trong một thời gian bền vững và chứng tỏ có chất lượng, hiệu lực và an toàn.

Chương 1

CÁC NGUYÊN TẮC TRONG NGHIÊN CỨU THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ

1. Giới thiệu về thuốc sinh học tương tự và thuốc sinh học đối chiếu

1.1 Khái niệm chung

Sự ra đời của các thuốc điều trị nguồn gốc sinh học (hay còn gọi là sinh phẩm điều trị) đã đưa đến những thành công đáng kể trong việc điều trị nhiều bệnh lý đe dọa tính mạng và bệnh mạn tính. Tuy nhiên, giá của các chế phẩm này thường cao, làm hạn chế khả năng tiếp cận của bệnh nhân, đặc biệt là ở các nước đang phát triển.

Trong những năm gần đây, khi thời gian bảo hộ bản quyền của một số sinh phẩm điều trị gốc (originator's biotherapeutic hay innovator) hết hạn, mở ra một kỷ nguyên của các sinh phẩm điều trị "tương tự" với sản phẩm gốc, được gọi là "thuốc sinh học tương tự". Thuốc sinh học tương tự (biosimilar hay similar biotherapeutic products - SBP) là sản phẩm tương tự về chất lượng, an toàn và hiệu quả với một thuốc sinh học đối chiếu đã được cấp phép lưu hành. Tên gọi thuốc sinh học tương tự (biosimilars) được dùng ở EU và một số quốc gia châu Á, tên gọi khác được một số quốc gia dùng là "follow-on protein products" (Hoa Kỳ, Nhật Bản) hoặc "subsequent-entry biologics" (Canada).

Các thuốc sinh học tương tự được phát triển độc lập sau khi thời gian bảo hộ bản quyền thuốc gốc hết hạn. Quy trình sản xuất thuốc gốc của nhà phát minh được bảo hộ bản quyền, vì vậy nhà sản xuất thuốc sinh học tương tự sẽ không thể tiếp cận được quy trình sản xuất thuốc gốc của nhà phát minh.

Các thuốc có nguồn gốc sinh học nói chung là những sản phẩm được sản xuất bằng sử dụng tế bào hoặc sinh vật sống. Thêm vào đó, phân tử của thuốc có nguồn gốc protein, cấu trúc phức tạp và đa dạng hơn nhiều so với thuốc hóa dược kinh điển. Do vậy, thuốc có nguồn gốc sinh học rất nhạy cảm với bất kỳ thay đổi nào như thay đổi quy trình sản xuất; sử dụng các lô tế bào nuôi cấy khác nhau, và những thay đổi này có thể làm thay đổi mọi thứ từ hiệu quả, tính dung nạp và tính an toàn của chế phẩm.

Một khái niệm được nhắc tới rất nhiều để nói tới thuốc thay thế thuốc gốc khi thuốc gốc hết thời hạn bản quyền, đó là khái niệm thuốc "generic". Thuật ngữ thuốc "generic" được dùng để mô tả các chế phẩm thuốc hóa dược, với cấu trúc hóa học và hiệu quả điều trị tương đương so với chế phẩm gốc khi thời gian bảo hộ bản quyền của chế phẩm gốc đã hết hạn. Để chứng minh tính

tương đương về hiệu quả điều trị, thuốc generic thường chỉ cần có dữ liệu chứng minh tính tương đương sinh học so với chế phẩm đối chiếu (thông qua so sánh sinh khả dụng bằng thử nghiệm phù hợp). Tuy nhiên, cách đánh giá như vậy cho các thuốc generic không phù hợp đối với sự phát triển, đánh giá và cấp phép lưu hành cho thuốc sinh học tương tự, vì các thuốc sinh học có bản chất là các protein phức tạp, phân tử cấu trúc tương đối lớn rất khó xác định tính chất. Hiệu lực lâm sàng của các thuốc sinh học cũng bị quá trình sản xuất ảnh hưởng rất nhiều. Từ đó, cần tiến hành một số nghiên cứu phi lâm sàng và lâm sàng để chứng minh tính tương đương về an toàn và hiệu quả của một thuốc sinh học tương tự so với thuốc sinh học đối chiếu (reference biotherapeutic product- RBP).

Do những đặc điểm nêu trên, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã đưa ra các hướng dẫn về tiêu chuẩn đánh giá các chế phẩm sinh học tương tự như là một phần bắt buộc để đảm bảo chất lượng, an toàn và hiệu quả của các chế phẩm sinh học. Các hướng dẫn được Ủy ban Chuyên gia về Tiêu chuẩn sinh học của WHO xây dựng. Trên cơ sở hướng dẫn của WHO, các Quốc gia xây dựng các quy định đối với quá trình sản xuất, phát triển, đánh giá dữ liệu nghiên cứu và cấp phép các thuốc sinh học tương tự của mỗi quốc gia.

1.2. Thuốc sinh học tương tự

Dựa trên nền tảng khoa học, thuốc sinh học tương tự được phát triển và cần được chứng minh tương tự với thuốc sinh học đối chiếu theo các yếu tố sau đây:

- Tương tự về chất lượng
- Tương tự về phương pháp phân tích
- Tương tự về phi lâm sàng
- Tương tự về lâm sàng (dược động học, dược lực học, hiệu quả và tính an toàn)
- Tương tự về cảnh giác dược

Những sinh phẩm điều trị không đạt các tiêu chí về tính tương tự khi so với thuốc sinh học đối chiếu (RBP) như trong tài liệu hướng dẫn này đề cập thì không được gọi là “sinh học tương tự”, "biosimilar" hay “SBP”.

Những chế phẩm không được gọi là thuốc sinh học tương tự cần tiến hành nghiên cứu cung cấp dữ liệu về phi lâm sàng và lâm sàng mở rộng hoặc dữ liệu nghiên cứu theo quy trình nghiên cứu đầy đủ như một thuốc mới.

1.3. Thuốc sinh học đối chiếu

Để phát triển và tiến tới được cấp phép một thuốc sinh học tương tự (SBP), cần phải quan tâm đến các vấn đề liên quan sản xuất, đánh giá và kiểm

tra chất lượng trước khi tiến hành nghiên cứu phi lâm sàng và lâm sàng so sánh với thuốc đối chiếu (RBP). Các vấn đề đó cần được tuân thủ theo những nguyên tắc chung nêu dưới đây.

333Lựa chọn RBP:

Thông tin đầy đủ về RBP sẽ làm nền tảng cho việc xác định tính an toàn, chất lượng và hiệu lực của SBP thông qua các nghiên cứu so sánh. RBP cũng cung cấp cơ sở cho việc lựa chọn liều và đường dùng cũng như được sử dụng trong nghiên cứu so sánh phi lâm sàng và lâm sàng. Sự chứng minh một mức độ tương tự chấp nhận được giữa SBP và RBP là cơ sở biện giải cho việc sử dụng bộ dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng và lâm sàng rút gọn của SBP để xin cấp phép lưu hành trên thị trường.

Việc lựa chọn một RBP có tầm quan trọng đặc biệt đối với đánh giá SBP. Lý giải về việc lựa chọn RBP làm căn cứ so sánh cần được nhà sản xuất SBP cung cấp trong hồ sơ trình nộp cơ quan quản lý thuốc quốc gia (Cục Quản lý Dược - DAV).

Tính tương tự của SBP so với RBP cần được chứng minh thông qua các nghiên cứu so sánh đối đầu với RBP. Chỉ sử dụng cùng một RBP trong tất cả các nghiên cứu so sánh.

Các xem xét để chọn lựa RBP:

Do việc chọn RBP là rất thiết yếu để phát triển sản phẩm SBP, cần quan tâm xem xét những điểm sau đây:

- Là thuốc được lưu hành trên thị trường một cách hợp pháp;
- Là thuốc của nhà phát minh (innovator). Không dùng SBP đã được cấp phép lưu hành để làm RBP cho 1 SBP khác;
- Có cùng đường dùng và liều dùng với SBP;
- Chỉ sử dụng một RBP cho tất cả các nghiên cứu so sánh trong quá trình nghiên cứu SBP.

2. Những khía cạnh khoa học cần **quan tâm trong nghiên cứu thuốc sinh học tương tự**

Như trên đã trình bày, những đặc điểm của thuốc sinh học tương tự đặt ra nhiều thách thức cho các cơ quan quản lý về chất lượng, tính an toàn và hiệu quả của thuốc sinh học tương tự.

Đã có các qui định về quản lý sản phẩm dược phẩm đối với các thuốc generic. Thuốc sinh học tương tự không được coi là thuốc phiên bản (thuốc generic) của thuốc gốc và không có thuật ngữ "bio-generic". Vì vậy, luôn lưu ý là không áp dụng được cách tiếp cận tiêu chuẩn của các thuốc generic cho các thuốc sinh học tương tự. Cụ thể, trong khi các thuốc generic kinh điển khi có

minh chứng về tương đương dược học (về mặt hoạt chất) và tương đương sinh học (so sánh sinh khả dụng), được coi là tương đương điều trị với thuốc gốc, sẽ không cần yêu cầu thêm các dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng cũng như so sánh về hiệu quả lâm sàng và tính an toàn. Quy chuẩn này không áp dụng cho thuốc sinh học tương tự, do thuốc sinh học có cấu trúc phức tạp (trọng lượng phân tử cao, cấu trúc 3 chiều), dẫn tới khó tránh khỏi sự không tương đồng giữa các lô của cùng quy trình sản xuất và cùng loại protein của các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, rất khó để xác định tương đương điều trị của sản phẩm nếu không có thử nghiệm lâm sàng.

Tính an toàn của thuốc sinh học tương tự cần được lưu tâm đặc biệt. Điểm khác biệt quan trọng của sản phẩm sinh học so với thuốc hóa dược kinh điển là tính an toàn liên quan với nguy cơ sinh đáp ứng miễn dịch (hay còn gọi là tính sinh miễn dịch). Vì vậy cần có nghiên cứu về tính sinh miễn dịch đối với các thuốc sinh học tương tự.

3. Vấn đề chất lượng của thuốc sinh học tương tự

Đối với vấn đề chất lượng, việc chỉ ra tính tương tự về cấu trúc phân tử giữa SBP và RBP là rất cần thiết. Điều này nhằm cung cấp những lý giải cho việc dự đoán tính an toàn và hiệu lực lâm sàng của RBP áp dụng được cho SBP, từ đó có thể giảm bớt dữ liệu phi lâm sàng và lâm sàng yêu cầu cho SBP. Trong trường hợp lý tưởng, sự phát triển một SBP bao gồm việc hiểu biết một cách toàn diện về đặc tính của một số lô sản phẩm RBP, sau đó sẽ thiết kế một quy trình sản xuất sản phẩm có tính tương tự cao với RBP về tất cả các thuộc tính chất lượng có thể tác động đến hiệu quả lâm sàng. Thông thường, một SBP được dẫn xuất từ một ngân hàng tế bào master riêng biệt và độc lập, được sản xuất và kiểm nghiệm theo quy trình độc lập. Những yếu tố này cần được lựa chọn và thiết kế để đáp ứng các tiêu chí so sánh cần có. Một bộ hồ sơ chất lượng đầy đủ cho cả dược chất và sản phẩm thuốc luôn luôn được chuẩn bị, đáp ứng tiêu chuẩn quy định mà Cơ quan quản lý Dược đề ra đối với sản phẩm nguyên gốc.

Hiểu biết càng nhiều về mối quan hệ giữa tính chất hóa sinh, hóa lý và sinh học của sản phẩm đối với hiệu lực lâm sàng sẽ giúp cho việc phát triển một SBP trở nên khả thi hơn. Do tính chất không thuần nhất của protein (đặc biệt là những protein có biến đổi nhiều sau dịch mã như glycoprotein), sự hạn chế của một số kỹ thuật phân tích và do không thể dự đoán trước được sự ảnh hưởng tới kết quả lâm sàng của những khác biệt rất nhỏ về tính chất hóa lý cũng như cấu trúc phân tử protein nên việc đánh giá so sánh phải được thực hiện độc lập cho mỗi sản phẩm. Thí dụ, sự oxy hóa một số gốc methionin trong một protein nào đó có thể không ảnh hưởng đến tác dụng lâm sàng, trong khi đó, ở một protein

khác lại có thể làm giảm đáng kể tác dụng sinh học nội sinh của protein đó, hoặc có thể làm tăng tính sinh miễn dịch của nó. Vì vậy, sự khác nhau về mức độ oxy hóa methionin ở SBP và RBP cần phải được khảo sát, nếu có khác nhau thì ảnh hưởng trên lâm sàng cũng phải được đánh giá và bàn luận.

Để thử nghiệm so sánh, nhà sản xuất cần thực hiện việc xác định toàn diện đặc tính hóa lý và sinh học của SBP trong một nghiên cứu so sánh đối đầu (head - to head) với RBP. Toàn bộ các khía cạnh chất lượng và tính không thuần nhất của sản phẩm đều cần phải được đánh giá (xem mục xác định đặc tính ở phía dưới).

Mức độ tương tự cao giữa SBP và RBP là căn cứ để giảm bớt những yêu cầu thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng để xin cấp phép. Một số khác nhau có thể được phát hiện, ví dụ như khác nhau về tạp chất hay tá dược, cần được đánh giá về tác động tiềm ẩn đến tính an toàn và hiệu lực của SBP. Để xem xét có thể chấp thuận những khác nhau đó giữa SBP so với RBP cần có biện pháp xuất phát từ nghiên cứu của nhà sản xuất SBP hoặc từ các kết quả nghiên cứu đã công bố về vấn đề đó. Đối với những khác biệt có tầm quan trọng trên lâm sàng, nhất là tác động đến độ an toàn của sản phẩm, có thể đòi hỏi một nghiên cứu bổ sung trước hoặc sau tiếp thị. Những khác nhau về các chỉ tiêu chất lượng được biết có tác động tiềm ẩn đến tác dụng lâm sàng thì sẽ có ảnh hưởng đến việc xem xét xem tên sản phẩm có còn là một “SBP” hay không. Thí dụ, nếu những khác nhau ở kiểu glycosyl hóa có thể làm thay đổi phân bố sinh học của sản phẩm và vì thế làm thay đổi phác đồ dùng thuốc theo liều thì sản phẩm đó sẽ không còn có thể được coi là một SBP mà phải coi là sản phẩm mới.

Có thể chấp nhận một số khác biệt giữa SBP và RBP mà không yêu cầu đánh giá thêm (extra) về phi lâm sàng và/hoặc lâm sàng trong trường hợp khác biệt không làm ảnh hưởng theo chiều hướng xấu tới hiệu quả lâm sàng và được lý giải rõ ràng, đầy đủ. Thí dụ, một protein điều trị có mức độ thấp về kết tụ protein thì trong đa số trường hợp được dự đoán trước là an toàn hơn RBP và không cần phải đánh giá lâm sàng bổ sung. Cũng tương tự, nếu sự không thuần nhất ở các amino acid ở đầu chuỗi đã được biết của RBP, được ghi trong các tài liệu khá đầy đủ, là không có ảnh hưởng đến tác dụng sinh học, sự phân bố, hay tính sinh miễn dịch của RBP hoặc sản phẩm tương tự cùng loại thì có thể không cần nghiên cứu an toàn hay hiệu lực lâm sàng bổ sung do tính không thuần nhất này của RBP và SBP.

Do không có sẵn dược chất của RBP, nhà sản xuất SBP thường dùng sản phẩm thuốc trên thị trường để thử nghiệm so sánh. Những sản phẩm thuốc trên thị trường, theo định nghĩa, là dạng phân liều cuối cùng có chứa dược chất bào

chế cùng các tá dược. Cần phải có thử nghiệm kiểm chứng rằng những yếu tố này không làm trở ngại các phương pháp phân tích và vì thế không có ảnh hưởng đến kết quả các phép thử. Nếu dược chất trong RBP cần được phân lập và tinh khiết hóa từ một sản phẩm thuốc đối chiếu để thích hợp cho việc xác định đặc tính của nó, cần phải tiến hành nghiên cứu để chứng minh rằng tính không thuần nhất của sản phẩm và các chỉ số quan trọng của hoạt chất tinh chế được không bị ảnh hưởng bởi quá trình phân lập. Phương pháp dùng để phân lập và so sánh SBP với RBP cần được biện giải và chứng minh bằng dữ liệu thích hợp.

3.1. Yêu cầu về quy trình sản xuất

Sản xuất SBP cần dựa trên một quy trình được thiết kế một cách kỹ lưỡng có xem xét đến tất cả các hướng dẫn thích hợp. Nhà sản xuất cần chứng minh tính ổn định và chắc chắn của quy trình sản xuất bằng cách áp dụng GMP, quy trình kiểm nghiệm và đảm bảo chất lượng hiện đại, quy trình kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất và việc thẩm định các quy trình đó. Quy trình sản xuất cần đáp ứng các tiêu chuẩn quy định mà Cơ quan Quản lý Dược yêu cầu đối với sản phẩm nguyên gốc. Quy trình sản xuất được tối ưu hóa nhằm giảm thiểu những khác biệt giữa SBP và RBP, để đạt được mục đích:

- Rút gọn tối đa các yêu cầu thử lâm sàng cho SBP căn cứ trên lịch sử lâm sàng của RBP;
- Giảm thiểu những tác động được dự báo trước đến tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm.

Một số sự khác nhau giữa SBP và RBP được dự kiến và có thể được chấp nhận, miễn là có sự biện giải thích đáng là những khác biệt đó không ảnh hưởng đến biểu hiện tác dụng lâm sàng.

Nhà sản xuất SBP không thể tiếp cận đến những chi tiết được giữ bí mật trong quy trình sản xuất RBP, vì thế quy trình sản xuất SBP sẽ khác với quy trình được cấp phép cho RBP (trừ khi có hợp đồng thỏa thuận với nhà sản xuất RBP). Quy trình sản xuất một SBP cần áp dụng những thành tựu khoa học và công nghệ hiện đại để thu được SBP chất lượng cao, tương tự với RBP ở mức cao nhất có thể. Điều này sẽ liên quan đến việc đánh giá một cách toàn diện và kỹ lưỡng RBP trước khi phát triển quy trình sản xuất cho SBP. Nhà sản xuất SBP cần tập hợp tất cả hiểu biết có được của RBP về loại tế bào chủ, công thức bào chế, hệ thống đóng lọ sản phẩm được dùng để thương mại hóa RBP. Nếu áp dụng, nhà sản xuất SBP nên xác định tác động tiềm ẩn của sự thay đổi một yếu tố nào đó trong các yếu tố trên đến chất lượng, an toàn và hiệu lực dựa trên bằng chứng sẵn có đã công bố hoặc từ kinh nghiệm sử dụng RBP trong thời gian gần đây. Nhà sản xuất SBP được khuyến khích áp dụng những hiểu biết này để thiết

lập quy trình sản xuất. Những khác nhau trong quy trình sản xuất giữa SBP và RBP cần được biện giải trên cơ sở khoa học tin cậy.

Theo quy luật chung, sản phẩm SBP được biểu hiện và tạo ra trong cùng một loại tế bào chủ giống như ở RBP (thí dụ *E. coli*, tế bào CHO, v.v...) nhằm giảm thiểu những thay đổi tiềm ẩn quan trọng đối với những tiêu chí chất lượng thiết yếu của protein và tránh đưa vào một số loại tạp chất liên quan quy trình sản xuất (như protein của tế bào chủ, endotoxin, các mannan từ nấm men) có thể tác động đến hiệu quả lâm sàng và tính sinh miễn dịch của sản phẩm. Loại tế bào chủ để sản xuất SBP chỉ thay đổi nếu nhà sản xuất có thể chứng minh một cách thuyết phục được rằng cấu trúc của phân tử sản phẩm không bị tác động hoặc hiệu quả lâm sàng không bị biến đổi. Ví dụ, somatropin được tạo ra trong tế bào biểu hiện nấm men có những đặc tính tương tự với somatropin được tạo ra ở tế bào biểu hiện *E. coli*. Tuy nhiên, trong phần lớn các trường hợp, việc sử dụng một loại tế bào khác sẽ không khả thi cho glycoprotein bởi vì kiểu glycosyl hóa bị thay đổi đáng kể giữa các loại tế bào chủ khác nhau.

Mô tả đầy đủ và gói dữ liệu cần được cung cấp để diễn giải quy trình sản xuất từ khi bắt đầu phát triển vector biểu hiện và ngân hàng tế bào, môi trường/lên men tế bào, gặt sản phẩm, làm tinh khiết và phản ứng biến đổi, đóng vào bình chứa sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối cùng, bảo quản sản phẩm. Nghiên cứu phát triển được tiến hành để xác định và thẩm định dạng phân liều, công thức bào chế, hệ thống đóng lọ đựng (đảm bảo tính toàn vẹn của sản phẩm để ngăn ngừa nhiễm khuẩn) và hướng dẫn sử dụng; tất cả đều phải được ghi thành văn bản.

3.2. Đặc tính sản phẩm

Việc xác định toàn diện đặc tính của cả RBP và SBP cần được tiến hành với những kỹ thuật phân tích hiện đại về hóa sinh, lý sinh và sinh học. Đối với thành phần có hoạt tính, cần phải cung cấp các chi tiết về cấu trúc bậc nhất và cấu trúc bậc cao hơn, những biến đổi sau dịch mã (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn cho glycoform), tác dụng sinh học, độ tinh khiết, tạp chất, các biến thể có tác dụng liên quan sản phẩm, các tính chất hóa miễn dịch, tùy theo yếu tố nào là quan trọng.

Khi tiến hành thử nghiệm so sánh, những nghiên cứu xác định đặc tính kiểu đối đầu giữa SBP và RBP phải được áp dụng. Cấu trúc bậc nhất của SBP và RBP phải giống hệt nhau.

Nếu phát hiện có sự khác nhau giữa SBP và RBP, tác động tiềm ẩn của chúng đến độ an toàn và hiệu lực của SBP cần phải được đánh giá. Các giới hạn quy định cần được định ra trước. Việc đánh giá kết quả bao gồm khảo sát sự

khác nhau phát hiện được giữa SBP và RBP. Việc xác định này sẽ căn cứ trên hiểu biết về mối quan hệ giữa các chỉ tiêu chất lượng sản phẩm và tác dụng lâm sàng của RBP và các sản phẩm liên quan, lịch sử lâm sàng của RBP, sự khác nhau từ lô này đến lô khác lưu hành trên thị trường của RBP. Thí dụ, các chỉ tiêu chất lượng như thành phần và kiểu (profile) glycosyl hóa, tác dụng sinh học được biết liên quan đến tác dụng trên lâm sàng và tác dụng gắn kết thụ thể đều cần phải được biện giải.

Hiểu biết về giới hạn của mỗi kỹ thuật phân tích được dùng để xác định đặc tính của sản phẩm (giới hạn độ nhạy, khả năng phân giải) cần được cân nhắc khi xác định tính tương tự. Các số liệu thô đại diện cần được cung cấp cho tất cả các phương pháp phân tích phức tạp (như dữ liệu tái tạo gel chất lượng cao, sắc ký đồ, v.v...) bên cạnh số liệu dưới dạng bảng biểu để tổng hợp thành bộ dữ liệu đầy đủ và chỉ ra kết quả của tất cả các phân tích xuất xưởng và xác định đặc tính được thực hiện trên SBP và RBP.

Những chỉ tiêu dưới đây cần được xem xét khi tiến hành thử nghiệm đánh giá so sánh:

3.2.1. Tính chất hóa lý

Xác định các đặc tính về hóa lý cần bao gồm việc xác định cấu trúc bậc 1 và bậc cao hơn (bậc 2, bậc 3, bậc 4) bằng những phương pháp phân tích thích hợp như: phổ khối lượng MS, phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và các tính chất lý sinh khác. Mức độ không thuần nhất (heterogeneity) về cấu trúc phân tử ở các protein do quá trình sinh tổng hợp thể hiện ở chỗ RBP và SBP dường như đều chứa một hỗn hợp các chất biến đổi sau dịch mã. Phải thể hiện những nỗ lực thích hợp để khảo sát, nhận biết và định lượng các dạng biến đổi này.

3.2.2. Hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học là khả năng hay công năng riêng biệt của sản phẩm nhằm đạt được một tác dụng sinh học xác định. Khảo sát hoạt tính sinh học phục vụ cho nhiều mục đích trong đánh giá chất lượng sản phẩm, được yêu cầu thực hiện khi xác định đặc tính, và phân tích từng lô sản phẩm. Điều kiện lý tưởng là thử nghiệm sinh học phản ánh được cơ chế tác dụng đã được xác định của protein và như vậy sẽ phục vụ như là cầu nối đến tác dụng trên lâm sàng. Một thử nghiệm sinh học là phép đo định tính “chức năng” của sản phẩm protein và có thể được dùng để xác định một biến thể sản phẩm nào đó có mức hoạt tính thích hợp (trường hợp này là một chất liên quan sản phẩm) hay là vô hoạt (trường hợp này biến thể đó được xác định như là một tạp chất). Thử nghiệm sinh học cũng hỗ trợ cho phân tích hóa lý bằng khẳng định cấu trúc bậc cao của phân tử là đúng. Như vậy, việc dùng thử nghiệm sinh học thích hợp với độ đúng

và độ chính xác phù hợp cung cấp một phương tiện quan trọng để khẳng định là có hay không sự khác nhau đáng kể về chức năng giữa SBP và RBP.

Với một sản phẩm có nhiều tác dụng sinh học, nhà sản xuất cần thực hiện một chuỗi các thử nghiệm chức năng thích hợp được thiết kế để đánh giá hết các hoạt tính của sản phẩm, coi đó như là một phần xác định đặc tính của sản phẩm. Thí dụ, đối với một số protein nhất định có nhiều **vùng** (domain) chức năng nên vừa có hoạt tính enzym lại vừa có tác dụng gắn kết thụ thể, nhà sản xuất phải đánh giá và so sánh cả 2 hoạt tính chức năng đó của SBP và RBP.

Hoạt lực là số đo định lượng hoạt tính sinh học. Một thử nghiệm xác định hoạt lực thích hợp, được thẩm định, phải là một phần của tiêu chuẩn chất lượng cho dược chất và/hoặc sản phẩm thuốc. Kết quả thử nghiệm hoạt lực cần được cung cấp và biểu thị bằng đơn vị hoạt tính. Ở trường hợp có thể (ví dụ, đối với định lượng hóa sinh *in vitro* như định lượng enzym hay định lượng gắn kết thụ thể), kết quả có thể được biểu thị bằng hoạt lực riêng (là số đơn vị/mg protein). Các phép định lượng cần được chuẩn hóa theo chất chuẩn quốc tế, chất chuẩn quốc gia hay thuốc thử chuẩn, tùy theo loại nào sẵn có và thích hợp. Tổ chức Y tế thế giới WHO cung cấp các chất chuẩn quốc tế và thuốc thử chuẩn được dùng như là nguồn chuẩn đối chiếu về tác dụng sinh học được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (IU) hay đơn vị (U). Các chất chuẩn quốc tế và thuốc thử chuẩn này được dùng để chuẩn hóa các chất chuẩn quốc gia. Vì thế, các chất chuẩn quốc tế, chuẩn quốc gia hay thuốc thử chuẩn đều được dùng để xác định hoạt lực và biểu thị kết quả theo đơn vị IU hay U. Tuy nhiên, những chất chuẩn này hoàn toàn không có mục đích sử dụng như là một RBP trong thử nghiệm so sánh.

Các thử nghiệm sinh học cũng có thể được dùng cho các mục đích khác với xác định hoạt lực. Thí dụ, một thử nghiệm sinh học thích hợp là chính yếu nhằm xác định các kháng thể sinh ra do đáp ứng với sản phẩm có tác dụng trung hòa hay không, điều này có tác động đến hoạt tính sinh học của sản phẩm và/hoặc cấu phần bên trong của sản phẩm (counterparts), nếu có (xem mục 3.5).

3.2.3. Tính chất hóa miễn dịch

Khi các tính chất hóa miễn dịch là một phần của việc xác định đặc tính của sản phẩm (ví dụ với các kháng thể hoặc các sản phẩm dựa trên kháng thể), nhà sản xuất cần khẳng định rằng SBP có thể so sánh được với RBP về tính đặc hiệu, ái lực, động học gắn kết và hoạt động chức năng của Fc, tùy theo yếu tố nào là thích hợp.

3.2.4. Tạp chất

Do việc tiếp cận bị hạn chế đối với tất cả thông tin thiết yếu về quy trình sản xuất cũng như dược chất của sản phẩm nguyên gốc, cần nhận ra rằng việc

đánh giá tính tương tự về mức độ và hàm lượng các tạp chất (impurity profile) giữa SBP và RBP thường khá khó khăn. Mặc dù vậy, các tạp chất liên quan sản phẩm và liên quan quy trình cần được định tính, định lượng bằng công nghệ hiện đại và so sánh giữa SBP và RBP. Một vài khác biệt có thể được dự kiến bởi vì các protein được sản xuất với các quy trình khác nhau. Nếu phát hiện thấy sự khác nhau có ý nghĩa về các tạp chất giữa SBP và RBP, cần phải lượng giá tác động tiềm ẩn của sự khác nhau đó đến hiệu lực và an toàn, bao gồm cả tính sinh miễn dịch của sản phẩm. Cần phải định lượng tạp chất liên quan quy trình, đặc hiệu đối với dòng tế bào dùng cho sản xuất.

3.3. Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn chất lượng được dùng để kiểm nghiệm chất lượng theo thường quy đối với dược chất và sản phẩm thuốc, không đủ để xác định đặc tính toàn diện cho các sản phẩm này. Cũng như bất kỳ một sản phẩm điều trị nào, tiêu chuẩn chất lượng một SBP phải được xây dựng như mô tả trong các Hướng dẫn và Chuyên luận tương ứng hiện có. Cần lưu ý là chuyên luận dược điển có thể chỉ đưa ra một loạt giới hạn tối thiểu các yêu cầu cho một sản phẩm cụ thể và vì thế, những chỉ tiêu thử bổ sung có thể được yêu cầu thêm. Tham chiếu đến phương pháp phân tích được dùng và giới hạn chấp nhận cho mỗi chỉ tiêu thử nghiệm của SBP cần được cung cấp và biện giải. Toàn bộ các phương pháp phân tích được tham chiếu trong tiêu chuẩn chất lượng đều phải được thẩm định; kết quả thẩm định phải được ghi thành văn bản.

Tiêu chuẩn chất lượng của một SBP sẽ không giống hoàn toàn với RBP vì quy trình sản xuất là khác nhau, các quy trình phân tích và phòng kiểm nghiệm định lượng cũng khác nhau. Thêm vào đó, tiêu chuẩn chất lượng cần nắm bắt và kiểm tra những tiêu chí chất lượng quan trọng của sản phẩm đã được biết đối với RBP (đó là xác định tính đúng; độ tinh khiết, hoạt lực; tính không thuần nhất phân tử về mặt kích cỡ, điện tích, độ sơ nước, tùy theo yếu tố nào thích hợp; độ sialyl hóa; số mạch polypeptid cá thể; sự glycosyl hóa vùng chức năng; mức độ kết tụ; những tạp chất như protein tế bào chủ và DNA). Việc xây dựng tiêu chuẩn chất lượng phải dựa trên kinh nghiệm của nhà sản xuất với SBP (như lịch sử sản xuất; năng lực định lượng; an toàn và hiệu lực của sản phẩm) và những kết quả thực nghiệm thu được bằng thử nghiệm và so sánh giữa SBP và RBP. Một số lô vừa đủ cần được dùng để xây dựng tiêu chuẩn chất lượng. Nhà sản xuất cần chứng minh rằng những giới hạn định ra cho tiêu chuẩn chất lượng không rộng hơn đáng kể so với khoảng biến thiên của RBP theo thời hạn bảo quản của sản phẩm, trừ trường hợp khác phải được biện giải.

3.4. Kỹ thuật phân tích

Mặc dù năng lực các phương pháp phân tích để xác định đặc tính của protein đã có sự tiến bộ vượt bậc trong mấy chục năm qua, tuy nhiên, vẫn còn những trở ngại đối với việc xác định đặc tính một cách hoàn hảo cho những sinh phẩm điều trị phức tạp. Một loạt các phân tích hiện đại là cần thiết để xác định cấu trúc, chức năng, độ tinh khiết, và tính không thuần nhất của sản phẩm. Các phương pháp được dùng là chia tách và phân tích các biến thể khác nhau của sản phẩm dựa trên những tính chất hóa học, vật lý và sinh học khác nhau của các phân tử protein. Thí dụ, phương pháp điện di trên gel polyacrylamid (PAGE), sắc ký trao đổi ion, phương pháp điện di hội tụ đẳng điện (isoelectric focusing electrophoresis) và điện di mao quản (CE) là những phương pháp chia tách các protein dựa trên điện tích, nhưng chúng làm việc dưới những điều kiện khác nhau và dựa trên các tính chất hóa lý khác nhau. Kết quả là một phương pháp nào đó có thể phát hiện những biến thể mà phương pháp khác không phát hiện được. Mục tiêu của khảo sát so sánh là càng hoàn chỉnh đầy đủ càng tốt nhằm giảm thiểu khả năng khác nhau giữa RBP và SBP có thể tác động đến tác dụng trên lâm sàng mà không bị phát hiện. Giới hạn phân tích của mỗi một kỹ thuật (như giới hạn về độ nhạy, độ phân giải) cần được xem xét khi tiến hành xác định tính tương tự giữa một SBP và một RBP.

Việc đo lường các chỉ số chất lượng trong nghiên cứu xác định đặc tính (khác với trong tiêu chuẩn chất lượng) không nhất thiết đòi hỏi phải dùng các phép định lượng được thẩm định, tuy nhiên các phép định lượng đó phải tin cậy về mặt khoa học và được đánh giá; tức là chúng đưa ra được kết quả có ý nghĩa và tin cậy. Khác với điều này, các phương pháp được dùng để đo các tham số chất lượng để xuất xưởng lô sản phẩm lại cần được thẩm định, phù hợp với những hướng dẫn hiện hành. Một mô tả hoàn chỉnh các kỹ thuật phân tích được dùng để kiểm nghiệm xuất xưởng và dùng để xác định đặc tính của sản phẩm cần được cung cấp trong hồ sơ xin cấp phép.

3.5. Độ ổn định của sản phẩm

Những nghiên cứu về độ ổn định cần theo đúng hướng dẫn như khuyến cáo của Cơ quan Quản lý Dược.

Cần có nghiên cứu để chỉ ra những phương pháp xác định đặc tính nào và tiêu chí kiểm nghiệm xuất xưởng nào là chỉ báo về độ ổn định của sản phẩm.

Cần nghiên cứu độ ổn định của dược chất (sản phẩm của công nghệ sinh học) và của cả sản phẩm thuốc (dạng bào chế). Các sản phẩm nghiên cứu này được chứa trong chai lọ đựng trung gian hoặc trong lọ đựng sản phẩm cuối cùng.

Phương pháp nghiên cứu độ ổn định bao gồm nghiên cứu ở điều kiện lão hóa cấp tốc hoặc dưới điều kiện cưỡng bức (như nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm, lực cơ học) và nghiên cứu bảo quản ở điều kiện thực.

Nghiên cứu độ ổn định bằng lão hóa cấp tốc hoặc ở điều kiện cưỡng bức là yếu tố quan trọng để xác định tính tương tự giữa SBP và RBP bởi vì chúng có thể chỉ ra những tính chất bị che dấu của sản phẩm, điều đó cảnh báo cần phải có đánh giá bổ sung. Chúng cũng quan trọng để nhận biết con đường giáng hóa của sản phẩm protein. Những kết quả thu được từ nghiên cứu ổn định bằng lão hóa cấp tốc có thể chỉ ra những kiểm tra bổ sung cần được áp dụng trong quy trình sản xuất và trong vận chuyển, bảo quản sản phẩm nhằm đảm bảo tính toàn vẹn của sản phẩm. Nghiên cứu so sánh kiểu đối đầu độ ổn định bằng lão hóa cấp tốc của SBP và RBP sẽ có giá trị trong việc xác định tính tương tự của sản phẩm nhờ việc chỉ ra cách thức giáng hóa của chúng và so sánh với nhau được.

Nghiên cứu độ ổn định ở nhiệt độ và thời gian thực sẽ xác định điều kiện bảo quản được cấp phép và xác định thời gian hết hạn sử dụng của sản phẩm SBP. Điều kiện này có thể giống hoặc không giống như đối với RBP.

Báo cáo nghiên cứu độ ổn định nên được tóm lược trong một dạng bản thích hợp như bảng biểu và chúng bao gồm những kết quả của các nghiên cứu được tiến hành. Dữ liệu thô đại diện chỉ ra kiểu giáng hóa của sản phẩm cần được cung cấp trong hồ sơ xin cấp phép. Dữ liệu về độ ổn định cần hỗ trợ cho kết luận về điều kiện vận chuyển và bảo quản được khuyến cáo cũng như thời hạn sử dụng/độ ổn định cho dược chất, cho sản phẩm trung gian và cho sản phẩm thuốc.

Chương 2

NGHIÊN CỨU PHI LÂM SÀNG THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ

Phần nghiên cứu phi lâm sàng của Hướng dẫn này đề cập đến hướng dẫn nghiên cứu về dược lực và độc tính của thuốc sinh học tương tự (SBP). Việc xác định tính an toàn và hiệu lực của một SBP thường yêu cầu cung cấp một số dữ liệu phi lâm sàng thuộc về tính chất dược lực và độc tính của SBP đó.

1. Hướng dẫn chung

Bằng chứng về mức độ tương tự cao của cấu trúc phân tử giữa SBP và thuốc sinh học đối chiếu (RBP) sẽ làm giảm đáng kể yêu cầu về nghiên cứu phi lâm sàng, bởi vì RBP đã có một trải nghiệm lâm sàng khá rõ ràng. Những nghiên cứu phi lâm sàng nên được tiến hành trên dạng bào chế cuối cùng của SBP định dùng trong lâm sàng, trừ phi làm theo cách khác nhưng được biện giải hợp lý.

Cần có hiểu biết rõ ràng về các đặc tính của sản phẩm thử nghiệm để thiết kế một chương trình nghiên cứu phi lâm sàng thích hợp. Những kết quả nghiên cứu về đặc tính hóa lý và sinh học nên được xem xét trên quan điểm tác động tiềm ẩn đến hiệu lực và độ an toàn. Khi phát triển một SBP, cần tham khảo một số tài liệu Hướng dẫn như ICH S6 “Những điểm lưu ý về đánh giá phi lâm sàng tính an toàn của các dược phẩm được tạo ra bằng công nghệ sinh học”.

Cần áp dụng những phương pháp đặc thù để đánh giá tính an toàn trong nghiên cứu phi lâm sàng của SBP. Những vấn đề trong đánh giá phi lâm sàng các SBP chứa dược chất là protein tái tổ hợp bằng công nghệ sinh học thường liên quan đến những yếu tố sau:

- Các sản phẩm này có hoạt tính dược lực đặc hiệu theo loài tới mức là đôi khi khó chỉ ra loài động vật thích hợp để đánh giá dược lực và độc tính;
- Các sản phẩm này như là “những protein ngoại lai”, thường gây ra đáp ứng kháng thể trong các nghiên cứu dài hạn trên động vật. Do vậy, những kết quả nghiên cứu liều lặp lại mạn tính và bán mạn tính có thể khó giải thích vì có sự hình thành phức hợp kháng thể với dược chất.

2. Hướng dẫn cụ thể

Nghiên cứu phi lâm sàng một sinh phẩm điều trị mới nói chung bao gồm một chuỗi các nghiên cứu về độc tính, dược động học và dược lực học. Khối lượng dữ liệu phi lâm sàng yêu cầu nhằm xác định tính an toàn và hiệu lực của một SBP được xem xét bị phụ thuộc rất nhiều vào sản phẩm và các yếu tố liên quan đến nhóm dược chất. Các yếu tố này thường làm nảy sinh yêu cầu những nghiên cứu phi lâm sàng bổ sung. Những nghiên cứu này bao gồm:

- Các yếu tố liên quan chất lượng:
 - + Sự khác nhau rõ rệt trong hệ thống biểu hiện trên tế bào so với RBP;
 - + Sự khác nhau rõ rệt về phương pháp tinh chế được sử dụng;
 - + Sự có mặt hỗn hợp phức của các tạp chất còn chưa được xác định rõ liên quan đến sản phẩm và/hoặc liên quan đến quy trình sản xuất sản phẩm.
- Các yếu tố liên quan đến tính chất dược lực - độc tính của dược chất:
 - + Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết rõ hoặc được biết rất ít;
 - + Dược chất có độc tính cao hoặc có khoảng điều trị hẹp;
 - + Kinh nghiệm lâm sàng với RBP còn hạn chế.

Tùy thuộc vào những yếu tố trên, số lượng các nghiên cứu yêu cầu để xác định tính an toàn và hiệu lực của SBP có thể thay đổi đáng kể và cần được xem xét tùy theo từng trường hợp. Thí dụ: trong trường hợp dược chất rất phức tạp, khó có thể xác định tính chất bằng kỹ thuật phân tích và dược chất đó lại có khoảng điều trị hẹp, chương trình phát triển phi lâm sàng có thể bao gồm phần lớn chuỗi nghiên cứu được mô tả trong các hướng dẫn như ICH S6. Mặt khác, đối với những sản phẩm mà dược chất và các tạp chất được xác định rõ ràng bằng kỹ thuật phân tích, có khoảng điều trị rộng, có nhiều kinh nghiệm sử dụng trên lâm sàng thì chương trình nghiên cứu phi lâm sàng có thể thu hẹp lại.

Tuy nhiên, nghiên cứu về độc tính liều lặp lại đối đầu là yêu cầu tối thiểu cho việc đánh giá phi lâm sàng một SBP. Những nghiên cứu phi lâm sàng tạo nên một phần cấu thành của thử nghiệm so sánh toàn bộ. Vì thế, những nghiên cứu này nên là nghiên cứu so sánh về bản chất và được thiết kế nhằm phát hiện sự khác nhau về đáp ứng của SBP so với RBP, không chỉ xem đáp ứng của SBP mà thôi. Bất kỳ một sự đi chệch nào khỏi quan điểm này đều cần được biện minh thích hợp.

2.1. Nghiên cứu in vitro:

Những phương pháp định lượng như nghiên cứu gắn thụ thể (receptor-binding) hay định lượng trên cơ sở tế bào (định lượng tăng trưởng tế bào (cell-proliferation) hoặc độc tế bào) thường được áp dụng để xác định so sánh về hoạt tính sinh học/dược lực học của SBP và RBP. Những dữ liệu đó trình bày trong phần định lượng sinh học được mô tả trong phần chất lượng của hồ sơ sản phẩm và mô tả nghiên cứu này trong phần nghiên cứu phi lâm sàng.

2.2. Nghiên cứu in vivo:

Nghiên cứu trên động vật cần được thiết kế sao cho thu được thông tin tối đa. Những nghiên cứu này là nghiên cứu so sánh về bản chất của SBP so với RBP (xem ở trên), được thực hiện trên một hay một vài loài động vật được biết là thích hợp (thí dụ: một loài thử với RBP đã chứng tỏ có tác dụng dược lực

và/hoặc độc tính) và cần sử dụng công nghệ đánh giá hiện đại. Khi mô hình thử nghiệm cho phép, cần xem xét để theo dõi một số các kết cục sau:

- Tác dụng sinh học/dược lực có phù hợp với ứng dụng lâm sàng không. Những dữ liệu này sẽ đưa vào mục định lượng sinh học mô tả trong phần chất lượng sản phẩm và phần nghiên cứu phi lâm sàng của hồ sơ sản phẩm. Nếu có thể, hoạt tính sinh học được đánh giá như phần nghiên cứu độc tính liều lặp lại phi lâm sàng (mô tả ở dưới). Nếu đã có định lượng *in vitro* bằng kỹ thuật định lượng đã được thẩm định về độ tin cậy phản ánh tác dụng dược lực phù hợp lâm sàng của SBP, nó có thể thay thế cho đánh giá *in vivo* về tác dụng sinh học/dược lực.

- Độc tính phi lâm sàng trong nghiên cứu độc tính ít nhất 1 liều lặp lại trên một loài động vật thích hợp và bao gồm cả những đo lường động học về độc tính. Những đo lường này bao gồm xác định tính chất và định lượng các đáp ứng kháng thể, bao gồm nồng độ kháng thể kháng sản phẩm, khả năng phản ứng chéo với protein nội sinh đồng dòng (homologous) và khả năng trung hòa của sản phẩm. Thời gian nghiên cứu nên đủ dài nhằm cho phép phát hiện những khác biệt tiềm tàng về độc tính và đáp ứng kháng thể giữa SBP và RBP.

Ngoài phần thử nghiệm so sánh toàn bộ, nghiên cứu so sánh độc tính liều lặp lại nhằm cung cấp sự tái đảm bảo rằng không có độc tính “ngoài mong đợi” xảy ra trong quá trình sử dụng SBP trên lâm sàng. Thử nghiệm với dạng bào chế cuối cùng dự định dùng trên lâm sàng để nghiên cứu độc tính liều lặp lại, về nguyên tắc sẽ cho phép phát hiện độc tính tiềm tàng gắn với dược chất và với cả các tạp chất của sản phẩm và tạp chất liên quan quá trình sản xuất sản phẩm.

Mặc dù các mô hình động vật thử về tính sinh miễn dịch trên người có giá trị tiên đoán thấp, nếu áp dụng việc định lượng kháng thể nên được thực hiện trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại nhằm giúp cho việc giải thích dữ liệu động học về độc tính (như một phần của thử nghiệm so sánh toàn bộ) và đánh giá có tồn tại sự khác nhau quan trọng hay không về cấu trúc hóa học hay tạp chất sinh miễn dịch giữa SBP và RBP (đáp ứng miễn dịch có thể nhạy với sự khác nhau mà không bị phát hiện bằng kỹ thuật phân tích phòng thí nghiệm).

Tùy thuộc vào đường dùng, khả năng dung nạp tại chỗ cũng cần được đánh giá. Nếu có thể, việc đánh giá này được thực hiện như một phần của nghiên cứu độc tính liều lặp lại đã được mô tả.

Trên cơ sở chứng minh tính tương tự giữa SBP và RBP bằng thử nghiệm so sánh bổ sung được thực hiện như một phần của đánh giá về chất lượng, những nghiên cứu độc tính thường quy khác như nghiên cứu dược lý an toàn, độc tính sinh sản, độc tính gene, khả năng gây ung thư, nói chung không yêu cầu

cho thử nghiệm phi lâm sàng một SBP. Tuy nhiên, cần loại trừ trường hợp mà kết quả nghiên cứu độc tính lặp lại hay nghiên cứu khả năng dung nạp tại chỗ hoặc những độc tính khác của RBP được biết đến (ví dụ như phản ứng có hại của RBP lên chức năng sinh sản) cho thấy cần phải tiến hành nghiên cứu phi lâm sàng các độc tính đó.

Chương 3

NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ

Sau khi đã có những dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng của các thuốc sinh học tương tự (SBP), có thể tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Quá trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng nhằm mục đích đưa ra dữ liệu chứng minh tính tương tự của sản phẩm SBP nghiên cứu với sản phẩm đối chiếu (RBP). Các nghiên cứu lâm sàng so sánh giữa SBP và RBP là yêu cầu bắt buộc trong nghiên cứu phát triển các thuốc sinh học tương tự. Số lượng và loại nghiên cứu có thể thay đổi tùy theo RBP và trên cơ sở các khía cạnh khoa học.

Thử nghiệm lâm sàng thuốc sinh học tương tự tại Việt Nam phải tuân thủ các quy định về hồ sơ và quy trình thử nghiệm lâm sàng theo các hướng dẫn hiện hành.

Sản phẩm SBP đưa vào thử nghiệm lâm sàng (đặc biệt là thử nghiệm lâm sàng chính/thử nghiệm lâm sàng then chốt) cần sử dụng sản phẩm cuối cùng của quy trình sản xuất – nói cách khác là dùng sản phẩm dự kiến sẽ xin cấp phép lưu hành. Trong trường hợp không sử dụng sản phẩm bào chế cuối cùng, phải giải thích lý do, kèm theo các nghiên cứu bổ sung như nghiên cứu so sánh dược động học của sản phẩm ở dạng bào chế trước và dạng bào chế cuối cùng.

Về thiết kế nghiên cứu: cần có thiết kế so sánh về tính an toàn và hiệu quả giữa SBP và RBP với phương pháp và cỡ mẫu đủ độ nhạy để phát hiện được sự khác biệt nếu có giữa SBP và RBP.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với SBP không cần phải tiến hành đầy đủ 3 giai đoạn như nghiên cứu thuốc mới nhưng cần phải đưa ra minh chứng về tính tương tự với RBP, do đó cần tiếp cận theo trình tự từng bước: bắt đầu từ các nghiên cứu so sánh dược động học và dược lực học, sau đó là các thử nghiệm lâm sàng then chốt để so sánh hiệu lực và tính an toàn giữa SBP và RBP.

Nếu trong quá trình nghiên cứu phát hiện được bất kỳ sự khác biệt nào giữa SBP và RBP ở bất kỳ bước nào, cần phát hiện các nguyên nhân và đưa ra lý giải trong dữ liệu.

Nếu phát hiện có sự khác biệt nhưng không thể tìm được nguyên nhân của sự khác biệt và đưa ra lý giải, sản phẩm nghiên cứu có thể không đạt tiêu chuẩn của SBP và được coi là một sản phẩm mới riêng biệt và phải tiến hành nghiên cứu đầy đủ theo quy trình nghiên cứu thuốc mới.

Dưới đây là những hướng dẫn cụ thể trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

1. Nghiên cứu dược động học

Nghiên cứu dược động học là phần nghiên cứu cần thiết để đưa ra bộ dữ liệu dược động học phục vụ mô tả cơ bản về sản phẩm. Các nghiên cứu dược động học SBP thường được tiến hành với đường dùng và liều dùng trong khoảng liều điều trị như RBP.

1.1. Mục đích

Nghiên cứu dược động học nhằm mục đích so sánh để phát hiện những khác biệt có thể có về dược động học giữa SBP và RBP. Nghiên cứu so sánh dược động học cần được thiết kế để đủ khả năng phát hiện được những khác biệt tiềm tàng giữa SBP và RBP.

1.2. Đối tượng thử nghiệm

Nghiên cứu dược động học thường được tiến hành trên người tình nguyện khoẻ mạnh để giảm những biến thiên không liên quan đến sự khác biệt giữa các sản phẩm. Tuy nhiên, cũng như các nghiên cứu thử nghiệm trên người, chỉ tiến hành thử nghiệm sau khi được xem xét chấp thuận về khía cạnh đạo đức và khoa học. Trong trường hợp biết tác dụng dược lý hoặc phản ứng bất lợi, các nguy cơ không thể chấp nhận được đối với người tình nguyện khoẻ mạnh do thuốc nghiên cứu thì phải tiến hành nghiên cứu dược động học trên quần thể bệnh nhân đích.

1.3. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp tốt nhất để phát hiện sự khác biệt về dược động học giữa RBP và SBP là nghiên cứu thiết kế chéo trên một quần thể nghiên cứu đồng nhất và sử dụng một liều đơn đủ nhạy để phát hiện sự khác biệt lớn nhất. Liều đơn là bao nhiêu sẽ phụ thuộc vào đặc tính của chế phẩm, ví dụ như đối với sinh phẩm có đặc tính bão hoà hấp thu (động học bão hoà), liều phù hợp nhất là liều điều trị thấp nhất.

Trong đa số trường hợp, chỉ cần nghiên cứu dược động học liều đơn là đủ. Tuy nhiên, trong trường hợp dược động học phụ thuộc liều hoặc phụ thuộc thời gian, nồng độ ở trạng thái cân bằng cao hơn hoặc thấp hơn đáng kể so với dữ liệu từ nghiên cứu liều đơn, sự khác biệt mức độ hấp thu của SBP và RBP ở trạng thái cân bằng có thể lớn hơn so với khi dùng liều đơn. Trong những trường hợp này, cần tiến hành nghiên cứu dược động học so sánh đa liều để đảm bảo dữ liệu dược động học ở trạng thái cân bằng cũng đạt tiêu chí tương tự RBP trước khi tiến hành các thử nghiệm so sánh lâm sàng.

Lựa chọn loại thiết kế nào cần có lý giải phù hợp. Thiết kế nghiên cứu chéo (cross-over studies) để đánh giá tương đương giữa SBP và RBP có ưu điểm là loại trừ sự khác biệt của cá thể, do đó nếu so sánh với thiết kế song song, cỡ mẫu cần thiết sẽ giảm đáng kể. Giữa các giai đoạn thử nghiệm cần có giai đoạn rửa giải (wash-out) phù hợp để tránh tác dụng mang sang (carry-over effects). Thiết kế nghiên cứu chéo có thể không phù hợp với sinh phẩm điều trị có thời gian bán thải kéo dài hoặc sinh phẩm có các protein tạo ra các kháng thể kháng sản phẩm.

Khi thiết kế nghiên cứu song song (parallel arm studies), cần lưu ý để tránh mất cân bằng các biến số đầu vào giữa các nhóm trị liệu, sự mất cân bằng này có ảnh hưởng đến dược động học của hoạt chất (ví dụ nguồn gốc chủng tộc, tình trạng hút thuốc lá, quần thể nghiên cứu có tình trạng tăng chuyển hóa hoặc chuyển hóa kém).

Các thông số dược động học cần có khi so sánh SBP và RBP: nghiên cứu so sánh dược động học của RBP với SBP không chỉ dừng ở so sánh thông số về hấp thu/sinh khả dụng, mà còn cần có so sánh các thông số về thải trừ (độ thanh thải và/hoặc thời gian bán thải), vì có thể có sự khác biệt về tốc độ thải trừ của SBP và RBP;

Tiêu chuẩn để đánh giá tính tương tự về dược động học: tiêu chuẩn đánh giá cần được xác định trước khi nghiên cứu và phải có sự lý giải phù hợp. Tiêu chuẩn tương đương sinh học “truyền thống” chỉ được xây dựng cho thuốc hóa dược và có thể không phù hợp khi áp dụng cho thuốc sinh học tương tự. Tuy nhiên, do thiếu các dữ liệu làm căn cứ để xây dựng tiêu chuẩn cho các thuốc sinh học, khoảng tương đương “truyền thống” của tương đương sinh học thuốc hóa dược (80%-125%) vẫn thường được sử dụng. Dù vậy, nếu khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ (thử/chuẩn) tính cho thông số dược động học đưa vào so sánh bị rơi ra ngoài khoảng tiêu chuẩn, SBP vẫn có thể được coi như đạt tương tự sinh học với RBP nếu cung cấp được chứng cứ đầy đủ là tương tự về chất lượng, phi lâm sàng, dược lực học, hiệu quả và an toàn.

Không bắt buộc phải thực hiện các nghiên cứu dược động học khác, như nghiên cứu tương tác của SBP với các thuốc thường sử dụng phối hợp, hoặc các nghiên cứu trên các quần thể cụ thể (ví dụ như trẻ em, người cao tuổi, bệnh nhân suy gan, suy thận).

1.4. Phương pháp phân tích

Phương pháp để định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương có độ đúng (accuracy), độ chính xác (precision) phù hợp và có minh chứng kèm theo.

Do hạn chế về phương pháp phân tích các sản phẩm peptid hay protein trong nghiên cứu dược động học, vì vậy cần lưu ý về khả năng phát hiện và theo dõi nồng độ protein theo thời gian (bao gồm cả phân tử chất mẹ và/hoặc các chất chuyển hóa) trong dịch sinh học có chứa nhiều protein khác. Cần tối ưu hóa phương pháp để có độ đặc hiệu phù hợp, độ nhạy và phạm vi định lượng với độ đúng và độ chính xác phù hợp.

Cần lưu ý sự hiện diện của nồng độ protein nội sinh ở mức độ đo được có thể ảnh hưởng đáng kể đến dữ liệu nồng độ theo diễn biến thời gian của protein ngoại sinh đưa vào. Trong những trường hợp này, người nghiên cứu cần mô tả và lý giải cách giảm thiểu ảnh hưởng của protein nội sinh trong kết quả phân tích.

2. Nghiên cứu dược lực học

2.1. Mục đích

Thông thường, cần dùng kết quả thử nghiệm lâm sàng để chứng minh tính tương tự về hiệu quả và an toàn của SBP so với RBP. Tuy nhiên, trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng, nhà sản xuất nên đảm bảo rằng SBP có các đặc tính dược lực học tương tự như RBP, đặc biệt trong trường hợp đã phát hiện được những khác biệt về dữ liệu dược động học nhưng chưa biết mối liên quan lâm sàng.

2.2. Phương pháp

Các dữ liệu dược lực học có thể làm độc lập nhưng trong phần lớn các trường hợp là thu được trong kết hợp nghiên cứu dược lực học/dược động học (PK/PD). Khi kết hợp nghiên cứu dược lực học/dược động học sẽ cung cấp các dữ liệu liên quan giữa liều và hiệu lực, nhất là trong trường hợp tiến hành nghiên cứu ở các mức liều khác nhau.

Trong các nghiên cứu so sánh dược lực học, tác dụng dược lực học cần được nghiên cứu ở quần thể phù hợp có sử dụng các liều tăng dần (theo đường cong liều - đáp ứng) để phát hiện tốt nhất những khác biệt có thể có giữa SBP và RBP. Các chỉ dấu (marker) dược lực học dùng để đánh giá cần được lựa chọn dựa trên cơ sở mối liên quan với lâm sàng.

2.3. Nghiên cứu khẳng định dược động học/dược lực học (*confirmatory pharmacokinetic/pharmacodynamic studies*)

Thông thường, để chứng minh tính tương tự về hiệu quả của SBP so với RBP, cần dùng kết quả thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, nghiên cứu so sánh dược động học/dược lực học (PK/PD) cũng có thể được coi là phù hợp với điều kiện 1) Đã hiểu rõ đặc tính dược động học và dược lực học của chế phẩm đối chiếu (RBP), 2) Có ít nhất một chỉ dấu

(marker) dược lực học được chấp thuận để đánh giá hiệu quả, 3) Đã thiết lập được mối liên quan giữa liều/nồng độ thuốc, chỉ dấu dược lực học với đáp ứng/hiệu quả đối với chế phẩm đối chiếu (RBP). Ví dụ: nghiên cứu kẹp đường huyết là nghiên cứu khẳng định PK/PD đã được chấp thuận để so sánh hiệu quả của hai chế phẩm insulin; hoặc số lượng bạch cầu trung tính và số lượng tế bào CD34+ là những chỉ dấu dược lực học liên quan với tác dụng lên yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và có thể sử dụng trong nghiên cứu PK/PD ở người tình nguyện khỏe mạnh nhằm biểu thị hiệu quả tương tự của hai sản phẩm có chứa G-CSF.

Quần thể nghiên cứu và liều dùng cần phải đủ nhạy để phát hiện ra các khác biệt có thể có giữa SBP và RBP. Ví dụ như nghiên cứu sản phẩm chứa insulin, quần thể nghiên cứu nên là người tình nguyện khỏe mạnh không béo phì hoặc bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hơn là những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì kháng insulin. Trong thiết kế nghiên cứu, cần làm rõ khoảng liều được chấp nhận để đưa vào mô hình thử; đồng thời cần nêu rõ và lý giải về tiêu chuẩn để chấp nhận tính tương tự.

Các nghiên cứu dược động học/dược lực học (PK/PD) nếu được thiết kế và tiến hành phù hợp sẽ giúp phát hiện các khác biệt tiềm ẩn về hiệu quả giữa SBP và RBP nhạy hơn so với sử dụng các tiêu chí đánh giá hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng.

3. Nghiên cứu so sánh hiệu quả

Không cần tiến hành các nghiên cứu thăm dò liều đối với SBP. Việc chứng minh được kết quả so sánh về hiệu lực, về dữ liệu dược động học và dược lực học là cơ sở để sử dụng khoảng liều của RBP trong thử nghiệm khẳng định hiệu quả lâm sàng.

Cần chứng minh tính tương tự về hiệu quả của SBP so với RBP bằng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chiếu với lượng mẫu phù hợp. Thiết kế nghiên cứu lâm sàng nên chọn mù đôi, hoặc tối thiểu là mù đơn đối với người đánh giá. Trong trường hợp không làm mù, cần có điều chỉnh phù hợp để đảm bảo rằng kết quả thử nghiệm không bị ảnh hưởng bởi các thiên lệch (bias) ở mức có ý nghĩa.

Để phát hiện sự khác biệt tiềm ẩn giữa SBP và RBP, cần nghiên cứu bằng mô hình lâm sàng đủ độ nhạy và thiết kế tốt. Ví dụ như trong nghiên cứu sản phẩm chứa hormon tăng trưởng (GH), những trẻ thiếu hụt GH chưa điều trị thường là quần thể nghiên cứu phù hợp, ngược lại những trẻ không thiếu hụt GH có vóc người thấp sẽ ít nhạy cảm với tác dụng của GH. Mặc dù bệnh nhân người lớn thiếu hụt GH cũng được xem là quần thể "nhạy", nhưng tiêu chí nghiên cứu

lâm sàng được sử dụng để đánh giá tác dụng của GH ở người lớn (ví dụ như kích thước cơ thể) sẽ có độ nhạy thấp hơn so với tiêu chí nghiên cứu sử dụng ở trẻ em (ví dụ như tăng trưởng chiều cao), từ đó sẽ khó khăn hơn trong việc xác định giới hạn tương đương hoặc không thua kém.

Thiết kế nghiên cứu để so sánh về hiệu quả và an toàn của SBP và RBP

Về nguyên tắc, thường lựa chọn thiết kế tương đương (equivalence designs), khi đó cần định biên cho ngưỡng tương đương (bao gồm cả ngưỡng **trên** và ngưỡng **dưới**) để xác định chế phẩm thử không hơn và cũng không kém so với chế phẩm đối chiếu. Thiết kế nghiên cứu không thua kém (non-inferiority designs – khi đó chỉ định biên cho ngưỡng **dưới**) cũng có thể được sử dụng nhưng cần lý giải phù hợp. Trong khi có thể sử dụng cả hai loại thiết kế nghiên cứu, cần hiểu rõ những ưu điểm và nhược điểm của mỗi loại nghiên cứu. Các thiết kế nghiên cứu được chọn dựa trên những ưu điểm và nhược điểm có thể có của mỗi loại (xem phần Phụ lục 1 "Ưu điểm và nhược điểm của thiết kế nghiên cứu tương đương và thiết kế không thua kém đối với SBP" và Phụ lục 2 "Những xem xét về mặt thống kê trong thiết kế và phân tích kết quả thử lâm sàng tương đương hoặc thử không thua kém đối với SBP").

Ngưỡng tương đương hoặc ngưỡng không thua kém phải được định trước và lý giải trên cơ sở liên quan đến lâm sàng; nói cách khác ngưỡng được lựa chọn cần căn cứ vào sự khác biệt lớn nhất về hiệu quả mà không gây ra những ảnh hưởng có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Khi xác định được ngưỡng phù hợp, sự khác biệt về hiệu quả nằm trong giới hạn này sẽ được chấp nhận vì sự khác biệt đó không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa trên lâm sàng.

Cần nhấn mạnh rằng, SBP và RBP tương đương về hiệu quả nghĩa là hai chế phẩm sẽ phải tương đương về kết quả điều trị khi sử dụng cùng một liều trong nghiên cứu so sánh đối đầu (head-to-head). Trong trường hợp thuốc cần được hiệu chỉnh liều theo đáp ứng điều trị mà không dùng liều cố định, nghiên cứu tương đương/không thua kém không chỉ dừng lại so sánh đáp ứng điều trị mà còn phải quan tâm đến so sánh liều sử dụng

Thông thường, các thử nghiệm tương đương nhằm đảm bảo rằng SBP có hiệu quả không thấp hơn **và cũng không** cao hơn so với RBP ở mức có ý nghĩa lâm sàng khi dùng cùng liều. Thử nghiệm không thua kém có thể chấp nhận được với các thuốc có phạm vi an toàn rộng. Tuy nhiên, cần lưu ý theo định nghĩa về thiết kế không thua kém là khi hiệu quả không kém hơn thì sẽ không loại trừ được khả năng hiệu quả của SBP có thể vượt trội hơn so với RBP, nếu sự vượt trội có liên quan lâm sàng sẽ mâu thuẫn với nguyên tắc về tính tương tự. Chính vì vậy, trước khi bắt đầu thử nghiệm khẳng định hiệu quả lâm sàng, tất cả

các dữ liệu so sánh được thiết lập giữa SBP và RBP qua các nghiên cứu cho đến thời điểm đó cần được xem xét và phân tích cẩn thận để xác định tính tương tự của SBP và RBP. Thử nghiệm khẳng định hiệu quả lâm sàng chỉ là bước cuối cùng để chứng minh tính tương tự và các kết quả trong so sánh tính tương tự về đặc tính lý hóa, hiệu lực, dữ liệu PK/PD trước đó sẽ giúp hạn chế khả năng SBP có thể vượt trội so với RBP.

Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, khi phân tích vẫn cho thấy SBP có hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê so với RBP, cần loại trừ được khả năng sự vượt trội này có ý nghĩa lâm sàng và có thể kết hợp với tăng biến cố bất lợi nếu SBP được sử dụng cùng liều như RBP.

Với bất kỳ thiết kế nghiên cứu nào, các kết quả thực từ các thử nghiệm lâm sàng là nhằm xác định rằng SBP và RBP tương tự về lâm sàng. Nếu phát hiện các khác biệt liên quan có ý nghĩa lâm sàng, sản phẩm mới không được coi là tương tự với RBP và cần được xem xét nghiên cứu phát triển như một sản phẩm đơn lập.

4. Nghiên cứu tính an toàn

Nghiên cứu về tính an toàn của SBP cần được tiến hành trên số lượng bệnh nhân phù hợp. Tùy theo cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu, có thể sử dụng luôn thử nghiệm so sánh hiệu quả để đánh giá tính an toàn hoặc cần phải mở rộng nghiên cứu để có dữ liệu an toàn phù hợp. Cần so sánh SBP với RBP về loại, tần suất và mức độ nặng của biến cố/phản ứng bất lợi. Trong trường hợp tương tự về hiệu quả được chứng minh bằng nghiên cứu khẳng định PK/PD, vẫn cần nghiên cứu bổ sung dữ liệu an toàn ở quần thể đích, vì các dữ liệu an toàn ở quần thể đích không thể đầy đủ từ những nghiên cứu khẳng định PK/PD. Ví dụ như đối với 2 sản phẩm insulin, nghiên cứu kẹp đẳng đường (euglycaemic clamp study) được coi là phương pháp nhạy nhất để phát hiện sự khác biệt về hiệu quả, tuy nhiên, tính sinh miễn dịch và dung nạp tại chỗ tiêm dưới da SBP không thể đánh giá trong các nghiên cứu như vậy, do đó cần đánh giá trên quần thể đích.

Các dữ liệu về tính an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng trước cấp phép hiện chủ yếu là tần xuất và biến cố/phản ứng bất lợi ngắn hạn, cần giám sát chặt chẽ hơn tính an toàn lâm sàng của SBP ở giai đoạn sau cấp phép.

5. Nghiên cứu tính sinh miễn dịch

Do bản chất các thuốc sinh học tương tự là protein nên khi sử dụng trên người sẽ sinh đáp ứng miễn dịch chống lại sinh phẩm điều trị hay còn gọi là tính sinh miễn dịch không mong muốn. Tính sinh miễn dịch phụ thuộc nhiều yếu tố như bản chất của hoạt chất, tạp chất liên quan sản phẩm và quy trình sản xuất, tá

được và độ ổn định của sản phẩm, đường dùng, phác đồ liều và các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, bệnh và/hoặc trị liệu.

Tính sinh miễn dịch của các sản phẩm sinh học cần được nghiên cứu trước khi cấp phép. Ngay cả nếu hiệu quả và tính an toàn của SBP và RBP là tương tự, nhưng tính sinh miễn dịch có thể vẫn khác biệt.

Hậu quả của tính sinh miễn dịch không mong muốn dao động đáng kể, có thể từ không liên quan đến lâm sàng cho đến mức trầm trọng và đe dọa tính mạng. Mặc dù kháng thể trung hòa có thể trực tiếp làm thay đổi tác dụng dược lực học của sản phẩm (như ức chế trực tiếp vào vị trí tác dụng của protein), gắn kháng thể cũng có thể ảnh hưởng đến dược động học và do đó còn ảnh hưởng đến dược lực học. Như vậy, thay đổi tác dụng của chế phẩm do hình thành kháng thể kháng chế phẩm có thể là một phức hợp tác động trên dược lực học, dược động học và an toàn.

Tính sinh miễn dịch của một sinh phẩm điều trị phải được nghiên cứu trên người (do các dữ liệu nghiên cứu ở động vật thường không dự đoán được đáp ứng miễn dịch ở người). Cần tiến hành nghiên cứu so sánh giữa SBP và RBP về tần suất và loại kháng thể sinh ra cũng như khả năng gây ảnh hưởng lâm sàng của đáp ứng miễn dịch. So sánh với nhóm chứng bên ngoài là không thích hợp do sự khác biệt về quần thể bệnh nhân nghiên cứu, khoảng thời gian theo dõi, thời điểm lấy mẫu, kỹ thuật được sử dụng và diễn giải các kết quả nghiên cứu.

Thông thường, dữ liệu về tính sinh miễn dịch thu được từ nghiên cứu trước cấp phép so sánh hiệu quả sẽ cho phép phát hiện sự tăng đáng kể tính sinh miễn dịch của SBP so với RBP. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu trước cấp phép, hiếm gặp về tình trạng sinh kháng thể ảnh hưởng ở mức có ý nghĩa lâm sàng hoặc thậm chí ở mức độ nghiêm trọng xảy ra ngay cả với RBP hoặc nhóm hoạt chất (ví dụ như phản ứng chéo trung hòa kháng thể kháng epoetin gây thiếu sản dòng tế bào hồng cầu), vì vậy cần có kế hoạch chi tiết cảnh giác dược đối với SBP để đánh giá các nguy cơ cụ thể sau cấp phép.

Trong trường hợp hiệu quả tương đương biểu hiện bằng các nghiên cứu khẳng định PK/PD, vẫn cần nghiên cứu dữ liệu tính sinh miễn dịch ở quần thể đích (xem phần 3.4.).

Nếu nhà sản xuất dự kiến ngoại suy dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn cho chỉ định đã được cấp phép của RBP (xem phần 3.7.) cần đảm bảo rằng tính sinh miễn dịch được nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân có nguy cơ cao về đáp ứng miễn dịch và biến cố bất lợi liên quan đến miễn dịch. Nhà sản xuất cần lý giải về phương pháp xét nghiệm kháng thể bao gồm lựa chọn, đánh giá và đặc tính của kỹ thuật, xác định thời điểm lấy mẫu phù hợp gồm có điểm chuẩn, thể

tích mẫu, xử lý mẫu và bảo quản mẫu cũng như lựa chọn phương pháp thống kê phân tích dữ liệu.

Kỹ thuật định lượng kháng thể cần phải định cho mục đích dự kiến. Cần sử dụng phương pháp sàng lọc có độ nhạy phù hợp để phát hiện kháng thể, kỹ thuật trung hòa nên có sẵn để hiểu chi tiết hơn về kháng thể. Cần tính đến khả năng gây nhiễu của kháng nguyên tuần hoàn với kỹ thuật xét nghiệm kháng thể. Các kháng thể phát hiện được cần nêu đặc điểm chi tiết những khả năng liên quan lâm sàng có thể có đối với tính an toàn, tính hiệu quả và dược động học. Ví dụ như isotype của kháng thể cần được xác định để có thể dự đoán về tính an toàn (như sinh kháng thể IgE liên quan đến xuất hiện phản ứng dị ứng và phản vệ). Nếu mức độ kháng thể cao hơn khi sử dụng SBP so với RBP, cần nghiên cứu lý do của sự khác biệt. Cần lưu ý đặc biệt đến khả năng đáp ứng miễn dịch ảnh hưởng trầm trọng đến protein nội sinh và chức năng sinh học đặc biệt.

Khoảng thời gian cần theo dõi đối với thử nghiệm tính sinh miễn dịch phụ thuộc vào khoảng thời gian điều trị dự kiến và thời gian dự kiến sinh kháng thể, đồng thời cần được lý giải. Trong trường hợp thuốc phải dùng lâu dài, dữ liệu theo dõi 1 năm trước cấp phép là phù hợp để đánh giá tỷ lệ kháng thể và tác động lâm sàng có thể có. Ví dụ như sản phẩm có chứa somatropin, xuất hiện kháng thể xảy ra trong kháng 6 - 9 tháng đầu điều trị nhưng tác dụng lên sự tăng trưởng chỉ xuất hiện ở thời điểm này trở đi.

Trong một số trường hợp, giai đoạn theo dõi trước cấp phép có thể ngắn hơn, như đối với insulin, hầu hết bệnh nhân nhạy cảm sẽ xuất hiện kháng thể trong vòng 6 tháng đầu điều trị và ảnh hưởng lâm sàng nếu có cũng quan sát được trong cùng khoảng thời gian xuất hiện kháng thể.

Nếu có liên quan lâm sàng, cần đánh giá trước và sau cấp phép về hoạt độ sinh kháng thể, mức độ tồn tại kháng thể theo thời gian, sự thay đổi tiềm ẩn về đáp ứng kháng thể và các tác động lâm sàng có thể có.

Do các dữ liệu về tính sinh miễn dịch trước cấp phép thường là hạn chế, các đặc tính chi tiết sâu hơn về tính sinh miễn dịch cần được nghiên cứu sau cấp phép, đặc biệt là nếu biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan kháng thể hiếm gặp dường như không được phát hiện ở giai đoạn trước cấp phép.

6. Ngoại suy dữ liệu về hiệu lực và tính an toàn cho các chỉ định khác

Nếu đã chứng minh được tính tương tự về hiệu quả và an toàn của SBP so với RBP trong một chỉ định lâm sàng cụ thể, có thể ngoại suy các dữ liệu này cho các chỉ định khác của RBP (không được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng độc lập đối với SBP) nếu đầy đủ các điều kiện sau:

- Mô hình thử lâm sàng đã sử dụng đủ độ nhạy để có thể phát hiện sự khác biệt giữa SBP và RBP.

- Cùng cơ chế tác dụng liên quan lâm sàng và/hoặc thụ thể tác động; ví dụ như tác dụng của GH trong các điều kiện khác nhau về tầm vóc thấp ở trẻ em; tác dụng kích thích sinh erythropoietin của epoetin trong các tình trạng có thiếu máu khác nhau hoặc cho mục đích truyền máu tự thân. Nếu khác biệt về cơ chế tác dụng hoặc chưa biết, cần phải có tính khoa học rõ ràng và dữ liệu bổ sung.

- Tính an toàn và tính sinh miễn dịch của SBP đã được nhận biết đầy đủ và không có vấn đề về tính an toàn riêng biệt/thêm vào có thể dự kiến đối với chỉ định ngoại suy; ví dụ như tính sinh miễn dịch ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch không cho phép ngoại suy chỉ định trên những đối tượng khỏe mạnh hoặc bệnh nhân có bệnh tự miễn trong khi có giá trị ngược lại;

- Nếu thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả sử dụng thiết kế nghiên cứu không thua kém và đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả ở mức độ chấp nhận được khi so sánh SBP với RBP, cần đưa ra lý giải thuyết phục về có thể áp dụng cho ngoại suy chỉ định. Kết quả từ thử nghiệm không thua kém cho một chỉ định đã dùng liều thấp khó có thể ngoại suy cho một chỉ định dùng liều cao hơn, cả về mặt an toàn và hiệu quả.

Nếu những yêu cầu tiên quyết nêu trên để ngoại suy dữ liệu tính hiệu quả và tính an toàn của SBP cho các chỉ định khác của RBP không đầy đủ, nhà sản xuất cần bổ sung các dữ liệu lâm sàng hỗ trợ cho chỉ định được lựa chọn.

Nếu sử dụng kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng 1 chỉ định của SBP để ngoại suy một hoặc nhiều chỉ định dự kiến khác, cần có một đề cương chi tiết trong đó đề cập chi tiết tính khoa học, lợi ích nguy cơ trên cơ sở các đặc điểm nêu trên.

7. Yêu cầu về báo cáo biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu

Yêu cầu về báo cáo các biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng các thuốc sinh học tương tự tuân thủ theo quy định về báo cáo biến cố bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng nói chung. Trong trường hợp có các biến cố bất lợi nghiêm trọng tại các điểm nghiên cứu tiến hành tại Việt Nam, cần tuân thủ về ghi nhận theo dõi và báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng theo quy định hiện hành về hướng dẫn ghi nhận, báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng.

8. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu thuốc sinh học tương

Những hướng dẫn về đạo đức trong nghiên cứu thuốc sinh học tương tự đã được đề cập đến trong tài liệu *Hướng dẫn quốc gia về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học* do Bộ Y tế ban hành. Một số điểm cần lưu ý về khía cạnh đạo

đức trong quá trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thuốc sinh học tương tự như sau:

- Trước khi tiến hành bất kỳ giai đoạn nào của thử nghiệm lâm sàng SBP, cần phải được Ban đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học xét duyệt đề cương nghiên cứu và được Bộ Y tế phê duyệt nghiên cứu.

- Quy trình lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu trong nghiên cứu về thuốc sinh học tương tự: cần phải công khai đầy đủ những thông tin cần thiết về SBP trong bản chấp thuận tham gia nghiên cứu. Trong đó, nêu rõ nghiên cứu nhằm đánh giá SBP đang nghiên cứu có thể thay thế một sinh phẩm điều trị đối chiếu (thuốc gốc) hay không và các nguy cơ có thể xảy ra.

- Do sự khác biệt giữa một SBP và một sản phẩm thuốc gốc có thể gây ra nguy cơ lớn hơn so với lợi ích đối với những quần thể bệnh nhân nhất định (so với những quần thể khác), việc ngoại suy nên thực hiện theo từng trường hợp cụ thể.

- Việc cấp phép lưu hành một SBP cần dựa trên cơ sở minh chứng về chất lượng, hiệu quả và an toàn được so sánh với sản phẩm đối chiếu của nhà phát minh ở quần thể bệnh nhân đích.

- Ở thời điểm cấp phép cho một thuốc sinh học tương tự, có thể những dữ liệu lâm sàng vẫn còn hạn chế, vì vậy phải thu thập các dữ liệu an toàn sau cấp phép đối với các thuốc này. Điều này có nghĩa là cần tiến hành các nghiên cứu sau cấp phép để theo dõi hiệu lực và an toàn của các sản phẩm sinh học tương tự.

- Để bảo vệ cộng đồng, cần tuân thủ quy định về đảm bảo an toàn sinh học trong quá trình nghiên cứu các sản phẩm sinh học tương tự.

Chương 4

VAI TRÒ VÀ TRÁCH NHIỆM CỦA CƠ QUAN QUẢN LÝ ĐỐI VỚI NGHIÊN CỨU THUỐC SINH HỌC TƯƠNG TỰ

1. Quản lý các nghiên cứu biosimilar/SBP

Trong tình hình các SBP được phát triển nhanh chóng, cơ quan quản lý có trách nhiệm xây dựng quy chế phù hợp trong việc phê duyệt, giám sát, quản lý các nghiên cứu thuốc sinh học tương tự. Cơ quan đầu mối quản lý các nghiên cứu phát triển thuốc tương tự sinh học là Cục Khoa học - Công nghệ và Đào tạo Bộ Y tế.

Do đặc điểm thuốc sinh học tương tự, cơ quan quản lý cần đảm bảo rằng những nghiên cứu phi lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng thuốc sinh học tương tự **phải** được tiến hành tại những điểm nghiên cứu có đủ cơ sở vật chất và nghiên cứu viên có năng lực phù hợp.

Các nghiên cứu lâm sàng trên người thử nghiệm thuốc SBP (bao gồm nghiên cứu dược động học, nghiên cứu dược lực học, nghiên cứu hiệu lực, tính an toàn và tính sinh miễn dịch) phải được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bộ Y tế xét duyệt về khía cạnh khoa học và đạo đức trong nghiên cứu trước khi triển khai nhằm bảo vệ đối tượng nghiên cứu là con người.

Trong quá trình xét duyệt nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, các dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng cần được thẩm định đầy đủ về tính khoa học và trung thực của dữ liệu nghiên cứu. Đồng thời, dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng là cơ sở để cân nhắc khía cạnh khoa học và đạo đức của nghiên cứu trong đề cương thử nghiệm lâm sàng đệ trình.

Cơ quan quản lý cần kiểm tra các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong và sau triển khai nghiên cứu, nhằm đảm bảo các kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có tính khoa học, đạo đức và tính toàn vẹn của dữ liệu nghiên cứu.

2. Xây dựng các hướng dẫn đánh giá liên quan hồ sơ đăng ký thuốc sinh học tương tự

Ngoài việc quản lý các nghiên cứu, cơ quan quản lý cần xây dựng quy chế và hướng dẫn hồ sơ cấp phép các thuốc sinh học tương tự. Kinh nghiệm và chuyên gia của cơ quan quản lý đánh giá sinh phẩm điều trị là yêu cầu chủ chốt trong việc quản lý phù hợp những sản phẩm này.

Trên cơ sở các quy định hiện hành về đánh giá và cấp phép thuốc mới, cơ quan quản lý cần xây dựng những hướng dẫn, quy định riêng hay điều chỉnh các quy định hiện hành cho việc đánh giá và cấp phép thuốc sinh học tương tự. Các hướng dẫn về tiêu chí đánh giá hồ sơ cấp phép cần xây dựng dựa trên Hướng

dẫn nghiên cứu phi lâm sàng và lâm sàng trong phát triển thuốc sinh học tương tự.

3. Quản lý các biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu trước và sau cấp phép

Do đặc điểm của thuốc sinh học tương tự, kế hoạch phát triển các thuốc sinh học tương tự cần có kèm theo kế hoạch cụ thể về theo dõi cảnh giác được khi kết thúc nghiên cứu và khi đệ trình hồ sơ xin cấp phép.

Giống như hầu hết các thuốc sinh học, các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng trước cấp phép thường rất hạn chế để xác định tất cả các tác dụng không mong muốn của SBP. Đặc biệt, đối với các biến cố bất lợi hiếm gặp hầu như chưa được tính đến trong quần thể hạn chế của thử nghiệm lâm sàng SBP. Do đó, cơ quan quản lý cần yêu cầu nhà sản xuất có kế hoạch cụ thể và thực hiện giám sát chặt chẽ về tính an toàn lâm sàng của các sản phẩm này đối với tất cả các chỉ định đã được cấp phép và đánh giá lợi ích-nguy cơ tiếp tục trong giai đoạn sau cấp phép. Kế hoạch cảnh giác được cần mô tả các phương pháp và kế hoạch hoạt động trên cơ sở đặc tính an toàn của SBP.

Cơ quan quản lý nghiên cứu có trách nhiệm giám sát việc tuân thủ của nghiên cứu viên và đơn vị nghiên cứu, nhà tài trợ trong việc báo cáo các biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu theo quy định chung về báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng. Báo cáo các biến cố bất lợi trong quá trình nghiên cứu, trước và sau cấp phép thực hiện theo Hướng dẫn quốc gia về cảnh giác được.

Cơ quan cấp phép lưu hành có trách nhiệm giám sát chặt chẽ việc tuân thủ của nhà sản xuất đối với các cam kết trách nhiệm trong cảnh giác được sau khi sản phẩm được cấp phép lưu hành.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

Ưu điểm và nhược điểm của thiết kế nghiên cứu tương đương và thiết kế nghiên cứu không thua kém cho các thuốc sinh học tương tự (SBP)

Thiết kế nghiên cứu tương đương nhằm khẳng định sự không khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa SBP và RBP. Đây là kiểu thiết kế nghiên cứu thích hợp nhất để chứng minh rằng SBP tương đương với RBP, phù hợp với nguyên tắc về tính tương tự. Trong khi đó, thiết kế nghiên cứu không thua kém sẽ không loại trừ được khả năng SBP có biểu hiện vượt trội về mặt lâm sàng và có ý nghĩa thống kê so với RBP, điều này đi ngược với nguyên tắc về tính tương tự. Bảng dưới đây nhấn mạnh những ưu điểm và nhược điểm của mỗi cách thiết kế nghiên cứu.

Kiểu thiết kế	Ưu điểm	Nhược điểm
Tương đương	<p>Minh chứng tương đương sẽ cung cấp một biện giải mạnh mẽ cho khả năng ngoại suy hiệu lực đối với những chỉ định khác của RBP</p> <p>Kinh nghiệm hiện nay về cấp phép các SBP đều dựa trên thử lâm sàng tương đương</p>	<p>Thử lâm sàng tương đương muốn thu được cùng một lực nghiên cứu như thử không thua kém thì phải cần một cỡ mẫu lớn hơn</p> <p>Việc phát hiện vượt trội sẽ có thể dẫn đến thất bại của thử tương đương. Khi đó phải chứng minh rằng sự vượt trội quan sát được là không có ý nghĩa lâm sàng. Nếu không, sẽ phải áp dụng bộ hồ sơ đơn lập với yêu cầu nhiều nghiên cứu bổ sung</p>
Không thua kém	<p>Thử lâm sàng không thua kém muốn thu được cùng một lực nghiên cứu như thử tương đương thì cần một cỡ mẫu nhỏ hơn.</p> <p>Trong trường hợp có thể chứng minh được rằng sự vượt trội quan sát được là không có ý nghĩa lâm sàng thì việc phát hiện sự vượt trội của SBP so với RBP không bị coi là thất bại của thử không thua kém</p>	<p>Việc biện giải hiệu quả vượt trội mặc dù có ý nghĩa thống kê nhưng lại không có ý nghĩa về mặt lâm sàng là khá khó khăn. Nếu sự vượt trội quan sát được được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng thì SBP sẽ không được coi là tương tự với RBP, khi đó cần phải phát triển nghiên cứu như một sản phẩm đơn lập.</p> <p>Việc chứng minh hiệu quả vượt trội của SBP sẽ không liên quan với sự tăng biến cố bất lợi nếu SBP được kê đơn cùng liều lượng như RBP trong mọi trường hợp.</p> <p>Minh chứng về sự không vượt trội sẽ không cung cấp được biện giải mạnh mẽ về khả năng ngoại suy cho những chỉ định khác của RBP.</p> <p>Hiện chưa có nhiều kinh nghiệm về cấp phép các SBP dựa trên thử lâm sàng không thua kém.</p>

Phụ lục 2

Những xem xét về mặt thống kê trong thiết kế và phân tích kết quả thử lâm sàng tương đương hoặc thử không thua kém đối với SBP

Như trình bày ở trên, nghiên cứu tương đương hoặc không thua kém đều có thể được chấp nhận để so sánh hiệu lực và an toàn của SBP với RBP. Việc lựa chọn kiểu thiết kế nghiên cứu nào sẽ tùy thuộc vào bản chất sản phẩm thử, mục đích sử dụng, loại bệnh ưu tiên sử dụng và quần thể mục tiêu. Cần phải xác định rõ và biện giải trong đề cương nghiên cứu một thiết kế cụ thể cho mỗi một nghiên cứu. Những vấn đề về thống kê liên quan đến thiết kế, phân tích và giải thích trong thử nghiệm lâm sàng tương đương hoặc không thua kém là khá phức tạp. Phần trình bày này chỉ nhằm nhấn mạnh những điểm quan trọng cần được xem xét trong thiết kế nghiên cứu và phân tích kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tương đương và không thua kém chứ không phải là một bài viết tổng quan đầy đủ về thống kê. Đặc biệt, việc hiểu thấu đáo về khoảng tin cậy thống kê và áp dụng vào thử tương đương hoặc không thua kém là căn bản nhất.

Bất kể loại thiết kế nghiên cứu nào, cần phải xác định rõ biên độ so sánh và được ghi vào trong đề cương. Đối với thử tương đương, cần phải xác định cả 2 biên độ trên và dưới, trong khi thử không thua kém thì cần chỉ ra 1 biên độ. Phải cân nhắc cẩn thận và biện giải về mặt thống kê cũng như lâm sàng về việc lựa chọn biên độ đó. Cần cung cấp những minh chứng phù hợp về cỡ mẫu hiệu quả của RBP để ủng hộ cho biên độ được đề nghị. Độ lớn và biến động cỡ mẫu của RBP rút ra từ những thử nghiệm lâm sàng trước đây cũng được xem xét trong việc xác định biên độ so sánh cả trong kết cục lựa chọn cũng như trong quần thể nghiên cứu. Cần phải đảm bảo hợp lý rằng nếu có sự khác biệt giữa RBP và SBP thì nghiên cứu với thiết kế đã chọn có khả năng chỉ ra được sự khác biệt đó.

Phân tích thống kê của cả 2 kiểu thiết kế tương đương và không thua kém nói chung đều dựa trên việc sử dụng khoảng tin cậy 2 phía (điển hình ở mức 95%) cho sự khác nhau giữa các điều trị (với thuốc thử và với thuốc đối chứng). Đối với thử lâm sàng tương đương, tính tương đương được chứng minh khi toàn bộ khoảng tin cậy nằm giữa các biên độ trên và dưới. Việc đánh giá không thua kém thì dựa trên một biên độ và kiểm định thống kê chỉ dựa trên 1 giới hạn tin cậy, hoặc trên hoặc dưới, tùy theo giới hạn nào thích hợp. Ví dụ, nếu biên độ dưới được xác định thì tính không thua kém

được chứng minh khi giới hạn dưới của khoảng tin cậy lớn hơn biên độ không thua kém. Phân tích thử nghiệm không thua kém cũng có thể dựa trên khoảng tin cậy 1 phía ở mức 97,5%.

Cần đưa vào trong đề cương nghiên cứu những chi tiết về tính toán cỡ mẫu. Cơ sở của ước lượng bất kỳ số liệu nào dùng trong tính toán cỡ mẫu cũng cần được giải thích rõ, và những ước lượng này sẽ thường dựa trên kết quả từ những thử nghiệm lâm sàng trước đây với RBP hoặc là những công bố trong y văn. Bởi vì công thức tính cỡ mẫu có hơi khác giữa thử tương đương và thử không thua kém, và thử tương đương 2 phía có khuynh hướng cần cỡ mẫu lớn hơn thử không thua kém 1 phía, việc tính toán cỡ mẫu cần dựa trên những phương pháp thiết kế mẫu đặc trưng cho thử tương đương hoặc thử không thua kém. Khi ước lượng cỡ mẫu cho thử tương đương hoặc thử không thua kém thường phải giả định rằng không có sự khác nhau giữa SBP và RBP. Một nghiên cứu tương đương có thể dưới độ mạnh thống kê nếu sự khác nhau thực không phải bằng 0. Cũng tương tự, một thử nghiệm lâm sàng không thua kém cũng có thể dưới độ mạnh thống kê nếu SBP thực tế kém hiệu lực hơn RBP. Việc xác định cỡ mẫu thích hợp phụ thuộc nhiều yếu tố khác nhau bao gồm: Kiểu kết cục lâm sàng chủ yếu (đó là kiểu nhị phân như sống hoặc chết, có tính định lượng, thời điểm xuất hiện biến cố v.v...); biên độ so sánh được xác định trước; xác suất sai lầm loại I (bác bỏ nhầm giả thuyết 0 dù giả thuyết 0 là đúng) và xác suất sai lầm loại II (sai lầm không bác bỏ giả thuyết 0 dù giả thuyết 0 là sai). Giữ xác suất sai lầm loại II thấp sẽ tăng khả năng nghiên cứu để chứng minh tính tương đương hoặc tính không thua kém của SBP so với RBP. Trong việc xác định cỡ mẫu, cũng cần xem xét đến tỷ lệ bệnh nhân bỏ cuộc hoặc buộc phải rút khỏi nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO Expert committee on biological products (2009), *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*
2. MOH Malaysia, NPCB (2008), *Guidance document and Guidelines for registration of biosimilars in Malaysia*
3. Health Sciences Authority of Singapore (2009), *Guidance on Registration of similar biological products in Singapore*
4. Ministry of Health & Family Welfare of India, CDSCO (2012), *Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India*
5. EMA (2010), *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues*
6. EMA (2012), *Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use*
7. EMA (2006), *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: non-clinical and clinical issues*
8. MOH Canada (2005), *Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)*

