

24/07/2014

Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được

"Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được" là gì?

Vì mục đích của tài liệu này, chúng tôi sẽ sử dụng thuật ngữ “**sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được**”, một thuật ngữ mới được IFPMA đưa ra, để miêu tả các loại dược phẩm sinh học điều trị được dùng để “sao chép” một sản phẩm sinh học điều trị khác; chưa được so sánh và phân tích trực tiếp so với một sản phẩm sinh học điều trị tham chiếu (RBP) đã từng được cấp phép; và chưa được phê chuẩn bởi một lộ trình hợp lệ nào theo hướng dẫn về Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng của Tổ chức Y tế Thế giới nhằm đảm bảo chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của sản phẩm.

Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) định nghĩa các **sản phẩm sinh học điều trị tương đồng (SBP)**¹ là “sản phẩm sinh học điều trị có sự tương đồng về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả so với một sản phẩm tham chiếu đã từng được cấp phép”.² Ở các khu vực khác, như Liên minh Châu Âu (EU), thuật ngữ “**các dược phẩm sinh học tương đồng**” đã được chấp nhận, và Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) tuyên bố rằng “một dược phẩm sinh học tương đồng” là một dược phẩm sinh học có chứa một phiên bản hoạt chất của dược phẩm gốc đã được chấp thuận (dược phẩm tham chiếu), trong đó, căn cứ vào việc thực hiện so sánh toàn diện, tính tương đồng về các đặc điểm chất lượng, hoạt tính sinh học, độ an toàn và hiệu quả đã được chứng minh.³

Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được đôi khi còn gọi là “sản phẩm sinh học không cải tiến”. Do việc sử dụng thuật ngữ không thống nhất, sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được thường bị gọi tên không chính xác là “dược phẩm sinh học tương đồng”. Việc quy kết nhằm càng thêm làm lẫn do sử dụng cùng một Danh pháp quốc tế (INN) là RBP. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có thuật ngữ nào dành cho các loại sản phẩm này được chấp thuận.

Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được khác với SBP như thế nào?

a) Tổng quát

Như tên thuốc có bao hàm ý, các SBP là “tương đồng” nhưng không phải là các phiên bản giống hệt nhau của RBP ban đầu. Trong khi sản xuất ra các phiên bản gốc của các loại thuốc hóa tổng hợp không có bằng sáng chế tương đối minh bạch, sản xuất ra SBP phức tạp hơn nhiều do cấu trúc phân tử phức tạp và cần phải có quy trình sản xuất riêng biệt dành cho thuốc sinh học điều trị. Không giống như các loại thuốc hóa tổng hợp, các SBP không thể là bản sao chính xác của RBP. Kiểm nghiệm tính tương đồng là một phần của lộ trình riêng biệt cần thiết để đánh giá các SBP một cách thích hợp và để đảm bảo cho các thuốc này có mức độ tương đồng cao so với RBP ban đầu. Các chuyên gia y tế, ví dụ: trong lĩnh vực thấp khớp học và ung bướu, đã đánh giá tác động của

¹ Các sản phẩm sinh học điều trị tương đồng (các SBP) cũng được gọi là các dược phẩm sinh học tương đồng, các chế phẩm sinh học nối tiếp và các chế phẩm sinh học thâm nhập tiếp theo.

² Hướng dẫn của WHO về việc Đánh giá các Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (SBPs), P. 6

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

³ Hướng dẫn CHMP của EMA về các dược phẩm sinh học tương đồng, ngày 30 tháng Mười năm 2005

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf



được phẩm sinh học tương đồng trong việc chăm sóc bệnh nhân và nhấn mạnh tầm quan trọng phải phát triển toàn diện về mặt đánh giá chất lượng, độ an toàn và hiệu quả trước khi đưa ra thị trường và sau khi có phê chuẩn chặt chẽ về cảnh giác dược.⁴

Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được là được phẩm được phát triển mà không trải qua quá trình so sánh toàn diện cho dù có những trường hợp vẫn cung cấp được đầy đủ dữ liệu quản lý đầy đủ về các nghiên cứu chất lượng, độ an toàn và hiệu quả. Trái với các SBP, các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được *chưa* cho thấy sự tương đồng về cả ba tiêu chí này so với RBP đã được cấp phép theo định nghĩa trong các hướng dẫn của WHO. Đó là toàn bộ bằng chứng giúp SBP có khả năng thiết lập mối quan hệ với dữ liệu đưa ra ban đầu với RBP ban đầu. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, nhà tài trợ của sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được sử dụng mô tả sơ lược về độ an toàn và hiệu quả của một sản phẩm khác thay vì xây dựng bằng chứng lâm sàng độc lập thực sự. *Bảng 1* cho thấy sự khác nhau về các yêu cầu dữ liệu về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả giữa Sản phẩm Sinh học Tham chiếu (RBP) ban đầu, Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (SBP) đạt các dự kiến của WHO và các hướng dẫn liên quan, và Sản phẩm Sinh học Điều trị Không so sánh được ở thời điểm nộp đơn xin giấy phép đưa ra thị trường.

Vì không có các dữ liệu độc lập cũng như không có đủ bằng chứng chứng minh tính tương đồng, cơ sở để phê chuẩn các sản phẩm sinh học điều trị có thể so sánh được này có thể tồn tại nhiều nghi vấn. Do kẽ hở dữ liệu này, tương quan giữa lợi ích và nguy cơ, trong hầu hết các trường hợp, vẫn chưa rõ ràng và dẫn đến các thông tin không chắc chắn. Cuối cùng, còn thiếu cơ sở tham chiếu để có được mô tả sơ lược độ an toàn và hiệu quả của một sản phẩm khác.

b) Chất lượng

Tất cả các thuốc sinh học điều trị, dù là sản phẩm mới hay là các sản phẩm ban đầu hay không, được cho là có dữ liệu hoàn chỉnh về CMC (hóa chất, sản xuất và kiểm soát) bao gồm một dòng tế bào biểu thị đặc điểm rất rõ, ổn định, một quy trình đã được phê chuẩn và một quy trình sản xuất thô và chiến lược kiểm soát, tất cả số đó dẫn đến sản phẩm sinh học điều trị biểu thị đặc điểm rất rõ.⁵ Việc nó là một bản sao có chủ đích của một sản phẩm sinh học điều trị khác không phải là một nguyên nhân để bỏ qua các yếu tố cần thiết trên. Hơn nữa, không có đánh giá chức năng và phân tích tương tự và mở rộng giữa sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được và RBP, tính tương đồng về cấu trúc và chức năng không thể xác nhận được.

c) Độ an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Trong một số trường hợp, các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được có thể có ít hoặc không có dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả hoặc khả năng sinh miễn dịch, vì chúng có thể được đưa ra thị trường bằng cách sử dụng các lộ trình quản lý được thiết kế cho các loại thuốc hóa tổng hợp, thuốc gốc hoặc các quy trình phê chuẩn tắt tương tự không cần phải có các dữ liệu đó để cấp phép. Căn cứ vào việc thiếu hoặc chỉ có rất ít các phần so sánh nối tiếp nhau đã xảy ra giữa sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được và RBP, dược động học (PK) và dược lực học (PD) của mỗi sản phẩm có thể khác nhau, do đó, làm cản trở việc điều chỉnh dược lượng của RBP với dược lượng của sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được. Các thuộc tính khác của sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được

⁴Dörner T, et al (2013) Vai trò của các sản phẩm sinh học điều trị tương đồng trong điều trị bệnh khớp: *Ann Rheum Dis* 72:322-328

Mellstedt H (2013) Các sản phẩm sinh học điều trị tương đồng chống ung thư – Không thể áp dụng vai trò tương tự như các gốc cytotoxic: *Annals of Oncology* 24 (Supplement 5): v23-v28

⁵Hướng dẫn của WHO về việc Đánh giá các Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (SBPs).

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

Hướng dẫn của WHO về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của các sản phẩm protein sinh học điều trị được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA. http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf

quan trọng với mô tả về độ an toàn và hiệu quả của sản phẩm có thể khác với RBP hoặc phần lớn là không rõ. Điều không chắc chắn này, đi đôi với sự vắng mặt của hệ thống cảnh giác được nhạy cảm, cho thấy sản phẩm đó trên thị trường không rõ mô tả sơ lược về hiệu quả và độ an toàn và trường hợp xấu nhất có thể làm tăng nguy cơ gây mất an toàn cho bệnh nhân.

Bảng 1: Yêu cầu về dữ liệu ở thời điểm cấp phép đưa ra thị trường

Loại dữ liệu	Sản phẩm sinh học điều trị tham chiếu (RBP) ⁶	Sản phẩm sinh học điều trị (SBP) ⁷	Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được
Chất lượng	Tập hợp dữ liệu chất lượng đầy đủ, độc lập.	Tập hợp dữ liệu chất lượng đầy đủ, độc lập <i>cộng với</i> thử nghiệm kép toàn diện cho thấy tính tương đồng với RBP ban đầu. Không xác định được sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng. Bằng chứng về tính tương đồng ở mức độ cao là cơ sở để làm giảm bớt các yêu cầu lâm sàng và phi lâm sàng để cấp phép.	Không rõ phạm vi dữ liệu chất lượng. Không thể đưa đánh giá kép vào bằng cách cho thấy tính tương đồng với RBP ban đầu.
Độ an toàn	Dữ liệu về độ an toàn lâm sàng và phi lâm sàng độc lập, đầy đủ, bao gồm đánh giá về khả năng sinh miễn dịch.	Dữ liệu về độ an toàn lâm sàng và phi lâm sàng kép, bao gồm đánh giá khả năng sinh miễn dịch, hỗ trợ xác nhận tính tương đồng sinh học. Dữ liệu đưa ra theo kiểu so sánh về cả SBP và RBP.	Không rõ phạm vi dữ liệu độ an toàn. Không thể đưa đánh giá kế cận vào bằng cách cho thấy tính tương đồng với RBP ban đầu. Có thể chỉ bao gồm rất ít (hoặc không có) dữ liệu về khả năng sinh miễn dịch.
Hiệu quả	Tập hợp dữ liệu độc lập, đầy đủ từ các thử nghiệm hiệu quả chính.	Lộ trình lâm sàng mục tiêu bao gồm các thử nghiệm được động học, dược lực học và hiệu quả so sánh, về mặt thống kê có sức thuyết phục mạnh để thiết lập tính không ưu việt hoặc tương đương với RBP, được đưa vào thử nghiệm.	Có thể không bao gồm hoặc chỉ có rất ít các dữ liệu lâm sàng. Các nghiên cứu có thể không có sức thuyết phục cao để thiết lập tính không ưu việt hoặc tương đương với RBP ban đầu. RBP ban đầu có thể không được đưa vào thử nghiệm lâm sàng.

⁶Được phát triển theo hướng dẫn của WHO về rDNA.

⁷Theo định nghĩa và được phát triển theo hướng dẫn của WHO về SBP.

Tình hình toàn cầu

Như các lộ trình có căn cứ khoa học cụ thể để phát triển, đăng ký và giám sát của các SBP đang đi vào hoạt động, một số cơ quan quản lý quốc gia (các NRA) vẫn đang trong quá trình điều chỉnh cơ cấu tổ chức quản lý các sản phẩm sinh học điều trị. Kết quả là, có một số quốc gia có các sản phẩm sinh học điều trị sao chép có chủ đích đã được cấp phép theo lộ trình quản lý không thích hợp với các loại thuốc sinh học điều trị, như là (a) các thuốc dùng làm dược phẩm hóa tổng hợp, gốc, (b) lộ trình vẫn tất cần phải có rất ít dữ liệu đến hạn hoặc (c) lộ trình có các tiêu chuẩn để phê chuẩn không được định nghĩa rõ ràng (xem *Bảng 2*). Trong các trường hợp này, thiếu hướng dẫn cụ thể căn cứ vào việc đánh giá trên cơ sở khoa học đi đôi với Hướng dẫn của WHO về Đánh giá Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (2009) có nghĩa là các sản phẩm sinh học điều trị không cho thấy việc có thể so sánh được với RBP thích hợp đã được phê chuẩn trong các thị trường nhất định. Các sản phẩm sinh học điều trị này thuộc về các loại đó như: các interferon, các thuốc kích thích tạo hồng cầu (ESA), yếu tố tăng trưởng kích thích cụm (CSF) và các somatropin. Các kháng thể đơn dòng và các sản phẩm protein nóng chảy cũng đã được phê chuẩn.

Ngày càng nhiều các công bố cho thấy sự khác biệt về chất lượng và không có tính tương đồng giữa các thuốc sinh học điều trị không so sánh được khác nhau và RBP.⁸ Các tín hiệu về độ an toàn gần đây nhất liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm này, như là các trường hợp bất sản hồng cầu thuần chủng (PRCA) đã phát hiện ở Thái Lan.⁹

Bảng 2: Tình hình toàn cầu về các lộ trình quản lý hiện có

Các quốc gia đã thông qua hướng dẫn về SBP		Các quốc gia chưa thông qua hướng dẫn về SBP
Sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được đã được phê chuẩn trước khi thực hiện các hướng dẫn về SBP theo từng quốc gia cụ thể, và sản phẩm hiện nay đang ở trên thị trường khi đã được các NRA phê chuẩn theo các quy định của địa phương trước đây (ví dụ: lộ trình thuốc gốc hoặc lộ trình vẫn tất).	Các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được được phê chuẩn sau khi thực hiện hướng dẫn về SBP ở quốc gia cụ thể căn cứ vào lộ trình thay thế hoặc lộ trình vẫn tất đã được NRA thông qua.	Dược phẩm sinh học điều trị không so sánh được đã được phê chuẩn là sản phẩm độc lập và không đạt Hướng dẫn của WHO về SBP mà cũng không đạt tiêu chuẩn về các sản phẩm sinh học điều trị không cải tiến mới được phát triển ¹⁰ . Các thử nghiệm lâm sàng tương đương chưa được tiến hành.

Đặt tên

Vì thị trường toàn cầu đang có sự gia tăng đáng kể số lượng sản phẩm là dược phẩm sinh học tương đồng hoặc sản phẩm sinh học điều trị ban đầu đã được phê chuẩn, nên IFPMA mạnh mẽ hỗ trợ việc phát triển hệ thống mã hóa bao gồm một "bộ định tính sinh học" sẽ được sử dụng cùng với INN cho tất cả các sản phẩm sinh học điều trị, liệu các sản phẩm đó có phải là sản phẩm sinh học điều trị ban đầu hay không, để đảm bảo khả năng truy xuất nguồn gốc tốt nhất có thể xảy ra và theo dõi các biến cố có hại có khả năng xảy ra trong tất cả các hệ thống cảnh giác được và nhận biết hiệu quả trên toàn cầu. Khả năng nhận dạng riêng biệt các sản phẩm sinh học điều trị thậm chí nguy cấp hơn trong phạm vi các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được, thường đưa vào thị trường bằng cách sử dụng INN tương tự như RBP mà không có đánh giá khoa học thích hợp và bằng chứng toàn diện về tính tương đồng về cấu trúc.

⁸ Shellekens H (2009) Thuốc điều trị tương đồng sinh học – Điều chúng ta cần cân nhắc?: *NDT Plus 2 [Suppl 1]: i27–i36*

⁹ Praditpomsilpa K, et al (2011) Hooc-môn thận ở người tái tổ hợp sinh học tương đương kích thích quá trình sản xuất kháng thể trung hòa: *Kidney International 80, 88–92*

¹⁰ Hướng dẫn của WHO về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của các sản phẩm protein sinh học điều trị được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf



Các vấn đề có khả năng xảy ra liên quan đến các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được và yêu cầu cần hành động

Mô tả sơ lược trên lâm sàng của các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được không thể dự kiến là tương tự như RBP và vẫn chưa rõ do thiếu đánh giá kép về chất lượng cho thấy tính tương đồng với RBP ban đầu và/hoặc thiếu dữ liệu lâm sàng so sánh. Những điểm khác biệt đáng kể có khả năng xảy ra này có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ có kết quả kém về tình trạng sức khỏe. Bệnh nhân có thể, ví dụ, bị giảm hoặc không có phản ứng ứng, biến cố có hại, phản ứng độc tính hoặc thậm chí là hậu quả tử vong. Kết hợp lại, xúc tiến các sản phẩm không rõ chất lượng và mô tả sơ lược trên lâm sàng có thể tạo ra gánh nặng sức khỏe công cộng cho bệnh nhân và phát sinh chi phí cao cho xã hội và toàn bộ hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Giải quyết các sinh học điều trị không so sánh được trên thị trường

IFPMA tin rằng nguy cơ với bệnh nhân và sức khỏe công cộng do các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được tạo ra phải được giảm thiểu hoặc loại trừ thông qua việc đánh giá so sánh thích hợp về chất lượng, hiệu quả và độ an toàn theo phương thức thống nhất với Hướng dẫn của WHO. Người ta thừa nhận rằng phải có giai đoạn chuyển tiếp để có thể đánh giá việc này. Giai đoạn chuyển tiếp này phải có lịch trình thích hợp dành cho mỗi sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được để duy trì trên thị trường và sau đó, để áp dụng trong mỗi trường hợp, phương thức tiếp cận từng bước được đưa ra trong Hướng dẫn của WHO. Phương thức tiếp cận này sẽ giảm thiểu sự gián đoạn về việc cung cấp, trong khi làm tăng cường tiêu chuẩn chất lượng, độ an toàn và hiệu quả được chấp nhận trên toàn thế giới.

Phương thức tiếp cận được đề xuất để đánh giá các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được với RBP thích hợp

IFPMA hỗ trợ phương thức tiếp cận mà đưa ra một khung đánh giá các sản phẩm đã được cấp phép trước khi thiết lập một lộ trình thích hợp của sinh học điều trị và/hoặc SBP theo phương thức thống nhất với hướng dẫn về sản phẩm rDNA & SBP của WHO¹¹, trong đó đồng thời đảm bảo việc điều trị bệnh nhân trên thị trường không bị gián đoạn. Điều quan trọng là, hướng dẫn về SBP của WHO tuyên bố rằng lộ trình "thuốc gốc" truyền thống không thích hợp với sự phát triển của các SBP, nhưng thay vào đó lộ trình quản lý riêng cụ thể với các dược phẩm SBP cần phải được sử dụng. Do đó, cho đến khi các NRA có thể thực hiện lộ trình trên cơ sở khoa học thống nhất với hướng dẫn của WHO, IFPMA thấy trước một quy trình mà nhờ đó các NRA sẽ xem xét trước tiên một số lưu ý chung quan trọng dựa trên những sản phẩm nào cần được đánh giá.¹²

Các NRA cần đánh giá mỗi sản phẩm đã được phê chuẩn trong thị trường cụ thể của họ dựa trên một vài yếu tố quan trọng để xác định thời gian đủ cho sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được vẫn có trên thị trường trong quá trình đánh giá, trong một số trường hợp sẽ cần phải tiến hành ngay lập tức. Thời gian chỉ định cần được đánh giá một cách khoa học và hiệu quả để có đủ thời gian cho người nộp đơn nộp dữ liệu thích hợp để đánh giá về mặt quản lý theo sự thỏa thuận với cơ quan quản lý để hỗ trợ việc tiếp tục cấp phép. Do đó, thời gian thích hợp để sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được tồn tại trên thị trường cụ thể cần phải được xác định trên cơ sở từng trường hợp theo sự cân nhắc về một số yếu tố. Các yếu tố sẽ được cân nhắc bởi cơ quan quản lý có thẩm quyền cần bao gồm:

¹¹ Hướng dẫn về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của các sản phẩm protein sinh học điều trị được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA

http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf?ua=1

Hướng dẫn về việc đánh giá các Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (SBPs), WHO 2009.

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

¹² WHO đã ban hành tài liệu dự thảo về "Dự kiến quản lý và đánh giá nguy cơ với sản phẩm sinh học điều trị"

http://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf



IFPMA

- Phạm vi sử dụng sản phẩm (ví dụ: số bệnh nhân chịu ảnh hưởng);
- Sự tồn tại của RBP đã được cấp phép thích hợp trên thị trường;
- Việc sẵn có của sản phẩm/các sản phẩm thay thế thích hợp, đã cấp phép trên thị trường đã được phê chuẩn dùng cho các chỉ định này của sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được;
- Khối lượng và loại dữ liệu đã cấp để hỗ trợ việc đăng ký sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được và sản phẩm đó hài hòa sát sao như thế nào với Hướng dẫn của WHO;
- Đặc điểm nhân khẩu học của quần thể bệnh nhân (nhi khoa hoặc người lớn);
- Độ mạnh và khả năng của hệ thống cảnh giác được trên thị trường để theo dõi và xác định biến cố có hại và hiệu quả của sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được; và
- Phạm vi và bản chất của bất cứ dữ liệu nào về hiệu quả và biến cố có hại hiện có có thể trực tiếp quy cho sản phẩm (các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm đưa ra thị trường).

Lưu ý đến các yếu tố này sẽ cho phép đánh giá nguy cơ do sản phẩm cụ thể mang lại cũng như nhu cầu sử dụng sản phẩm trên thị trường để quá trình điều trị của bệnh nhân không bị gián đoạn. Đóng góp của từng yếu tố này sẽ xác định thời gian cần thiết để điều chỉnh. Sau khi thời gian thích hợp xác định sẵn đã được xác định bằng cách sử dụng các yếu tố trên, sau đó, cần thực hiện phương thức tiếp cận từng bước để đánh giá sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được với RBP thích hợp theo lộ trình quản lý SBP của quốc gia. Như đã đề cập ở phần đầu, tiêu chuẩn đánh giá sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được cần phải giống với việc đăng ký ban đầu của một SBP ở quốc gia đó, bao gồm dữ liệu về chất lượng, phi lâm sàng và lâm sàng theo kiểu từng bước và đang cân nhắc đến, là "toàn bộ bằng chứng" để chứng minh tính tương đồng ở mức độ cao.

Đi đôi với phương thức tiếp cận này, sau khi NRA đã thiết lập một khung thời gian xem xét thứ hai với mỗi sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được, người giữ giấy phép cần được thông báo về dữ liệu cần thiết. Người ta chấp nhận việc cung cấp dữ liệu hiệu quả/độ an toàn phi lâm sàng và lâm sàng sẽ cần phải có nhiều thời gian hơn để đồng hóa và có thể cần phải nộp trên cơ sở tuần tự, tuy nhiên, có khả năng xảy ra với dữ liệu phân tích so sánh toàn diện với các xét nghiệm về độ nhạy đã được đưa ra trong 1 năm thông báo. Dữ liệu đã cấp cần phải ghi lại thành tài liệu về các thuộc tính sinh hóa và sinh học của sản phẩm sinh học điều trị đã được cấp phép ở địa phương, chấp nhận tất cả cơ chế tác dụng có liên quan và cũng chứng minh tính tương đồng ở mức độ cao với RBP đã được phê chuẩn. Nếu không có sẵn RBP đã được phê chuẩn ở địa phương, thì RBP đã được phê chuẩn ở một trong các quốc gia ICH cần được sử dụng làm thuốc so sánh. Độ tin cậy của dữ liệu phân tích sẽ giúp NRA có khả năng xác định việc sản phẩm sinh học điều trị đã được phê chuẩn ở địa phương tương đồng ở mức độ cao với RBP hay không. Phân tích này cuối cùng sẽ thông báo về số lượng của dữ liệu độ an toàn và hiệu quả bổ sung trên lâm sàng sẽ cần phải có để hỗ trợ việc đưa ra thị trường đang diễn ra.

Trong trường hợp sự chênh lệch về phân tích đáng kể trong đó có thể liên kết với những lo ngại về độ an toàn và hiệu quả tồn tại, cơ quan quản lý có thẩm quyền có thể đưa ra sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được cho nhà tài trợ cơ hội nộp lại đơn xin đăng ký là một sản phẩm độc lập và cập nhật quyền yêu cầu ghi nhãn hiệu sản phẩm theo, tức là căn cứ vào nguy cơ/lợi ích được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng với sản phẩm trong các chỉ định cụ thể. Nếu hủy bỏ sớm quá trình bảo vệ vấn đề cung cấp (ví dụ: không có sản phẩm khác để điều trị) thì NRA cần cân nhắc các trường hợp ngoại lệ như là đơn thuốc chỉ dựa theo tên của bệnh nhân cho đến khi sản phẩm được đánh giá lại và được cấp phép theo chu trình nộp đơn thích hợp căn cứ vào dữ liệu chất lượng, phi lâm sàng và lâm sàng của chính sản phẩm đó.



Yêu cầu tăng cường cảnh giác dược

WHO mô tả “cảnh giác dược” là “khoa học và các hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, tìm hiểu và ngăn chặn tác dụng có hại hoặc bất cứ vấn đề nào khác liên quan đến thuốc”.¹³ Kết quả là, hệ thống cảnh giác dược được chấp nhận rộng rãi là công cụ quan trọng trong quá trình quản lý với tất cả các loại thuốc, để bảo vệ sức khỏe cộng đồng và là một thành phần tích hợp của công tác chăm sóc sức khỏe của bệnh nhân.

Một yếu tố tác động đến việc thiết lập hệ thống cảnh giác dược quốc gia là không thể biểu thị toàn bộ đặc điểm của mô tả sơ lược độ an toàn của một loại thuốc mới thông qua nghiên cứu lâm sàng trước khi được cấp phép cho đưa ra thị trường lần đầu tiên. Cuối cùng là, giám sát hậu mãi (cảnh giác dược) là một công cụ quan trọng cho phép các nhà quản lý có thẩm quyền về y tế để tiếp tục đánh giá lợi ích/nguy cơ thông qua tuổi thọ của thuốc và khả năng phát hiện các biến cố có hại nghiêm trọng và hiếm gặp không được phát hiện trước khi có giấy phép đưa ra thị trường ban đầu. Cảnh giác dược cũng có thể phát hiện các tín hiệu an toàn mới có liên quan đến chất lượng sản phẩm và/hoặc những thay đổi trong việc sử dụng và mẫu mô tả.

Hàm chứa trong hướng dẫn trên là khuyến nghị với NRA trong việc tăng cường hệ thống cảnh giác dược trong khi sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được đang được đánh giá. Nếu thị trường không có đủ giám sát cảnh giác dược để phát hiện các biến cố có hại, thì khoảng trống này đảm bảo việc rút khỏi thị trường sớm hơn. Thiết lập hệ thống cảnh giác dược mạnh mẽ bao gồm việc thu thập thường quy các dữ liệu hậu mãi từ nhiều nguồn bao gồm các báo cáo tự nhiên, các tài liệu đã được công bố hoặc các nghiên cứu ca bệnh, các nghiên cứu lâm sàng và các báo cáo quản lý.

Để đảm bảo việc nhận dạng rõ danh tính của dược phẩm đã được sử dụng để điều trị, các báo cáo về biến cố có hại luôn cần phải có các ký hiệu nhận dạng khác nhau, ví dụ INN, tên biệt dược, tên của nhà sản xuất và số lô. WHO hiện đang cân nhắc/thăm dò việc sử dụng các ký hiệu nhận dạng sinh học để sử dụng thêm trong việc phân biệt tất cả các sản phẩm sinh học điều trị.¹⁴

Đầy đủ yêu cầu về nhãn thuốc

Nhãn thuốc có hiệu lực đưa ra hướng dẫn thông báo về việc sử dụng sản phẩm an toàn và hiệu quả. Các NRA cần thực hiện các chính sách về nhãn thuốc với các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được thống nhất với các tiêu chuẩn được chấp nhận để ghi nhãn, bao gồm việc cung cấp tất cả các thông tin cần thiết cho nhân viên y tế đưa ra quyết định kê đơn. Các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được không được chứng minh về tính tương đồng với RBP theo các yêu cầu của WHO về các SBP, do đó, nhãn của các sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được chỉ nên bao gồm thông tin về dữ liệu lâm sàng của chính sản phẩm hỗ trợ các chỉ định đã đăng ký và không nên "cắt và dán" trực tiếp trên nhãn RBP. Bên cạnh đó, các cơ quan quản lý có thể cân nhắc việc đưa ra biểu tượng chỉ rõ với nhân viên y tế rằng sản phẩm sinh học điều trị không so sánh được chưa chứng minh được tính tương đồng với sản phẩm ban đầu căn cứ vào hướng dẫn về SBP của WHO.

¹³ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/; accessed 29 April 2014

¹⁴ 57th Tư vấn về Danh pháp Quốc tế cho các chế phẩm dược phẩm
http://www.who.int/medicines/services/inn/57th_Executive_Summary.pdf?ua=1



Thông báo chính

Bất cứ sản phẩm nào đã được phê chuẩn theo dự kiến sẽ là một bản sao của một RBP đã từng được cấp phép nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn của WHO về các SBP - tức là chưa được chứng minh là tương đồng về chất lượng, các đặc tính phi lâm sàng cũng như độ an toàn và hiệu quả trên lâm sàng trong các nghiên cứu so sánh cạnh tranh - không nên ghi nhãn hoặc gọi là "dược phẩm sinh học tương đồng". Trừ khi nhà tài trợ cung cấp tất cả các bằng chứng khoa học cần thiết đủ tiêu chuẩn cho sản phẩm của họ là SBP, bất cứ phê chuẩn nào cũng cần được NRA đánh giá lại. Người ta thừa nhận rằng quá trình đánh giá lại này có thể, ở một số quốc gia, cần có những thay đổi đồng thời về cơ cấu tổ chức quản lý để tạo ra một quy trình phê chuẩn trên cơ sở các yêu cầu của WHO với SBP và các sản phẩm rDNA. Cơ hội với các NRA ít kinh nghiệm có thể tìm ra các hướng dẫn từ các NRA đã được thiết lập chặt chẽ và/hoặc WHO để đạt được chất lượng tương đương về lý giải dữ liệu quản lý và khoa học có thể mang lại nhiều lợi ích.

Thuật ngữ¹⁵

Sử dụng tính so sánh: Việc so sánh nối tiếp về một sản phẩm sinh học điều trị có sản phẩm ban đầu được cấp phép với mục tiêu là thiết lập tính tương đồng về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả. Các sản phẩm phải được so sánh trong cùng một nghiên cứu bằng cùng một quy trình.

Thuốc gốc: Thuốc gốc có chứa cùng một loại thành phần hoạt tính dược lý và thuốc sinh học tương đương với thuốc ban đầu (thuốc so sánh). Vì các loại thuốc gốc giống nhau về hoạt tính dược lý, liều, nồng độ, đường dùng, độ an toàn, hiệu quả và mục đích sử dụng, các thuốc đó được thay thế cho sản phẩm ban đầu.

So sánh nối tiếp: So sánh trực tiếp về đặc tính của SBP với RBP trong cùng một nghiên cứu.

Sản phẩm ban đầu: Một loại thuốc đã được các cơ quan quản lý có thẩm quyền quốc gia cấp phép trên cơ sở hồ sơ đăng ký đầy đủ; *tức là*, (các) chỉ định được phê chuẩn sử dụng đã được cho phép trên cơ sở đầy đủ dữ liệu về chất lượng, hiệu quả và độ an toàn.

Cảnh giác dược: Khoa học và các hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, tìm hiểu và ngăn chặn tác dụng có hại hoặc bất cứ vấn đề nào khác liên quan đến thuốc.

Sản phẩm sinh học điều trị tham chiếu (RBP): Sản phẩm sinh học điều trị tham chiếu được sử dụng làm thuốc so sánh với các nghiên cứu về tính so sánh nối tiếp với sản phẩm sinh học điều trị tương đồng nhằm cho thấy tính tương đồng về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả. Chỉ sản phẩm ban đầu đã được cấp phép trên cơ sở hồ sơ đăng ký đầy đủ mới có thể sử dụng như là RBP. Không tham khảo các tiêu chuẩn đo lường như các tiêu chuẩn quốc tế, dược điển, hoặc tiêu chuẩn quốc gia hoặc các tiêu chuẩn tham chiếu.

Sản phẩm sinh học điều trị tương đồng (SBP): Sản phẩm sinh học điều trị tương đồng về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả so với sản phẩm sinh học điều trị tham chiếu đã từng được cấp phép.

¹⁵ Tất cả các định nghĩa đã lấy từ Hướng dẫn của WHO về việc Đánh giá các Sản phẩm Sinh học Điều trị Tương đồng (SBPs), 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf