

CURRENT STATUS OF DEVELOPMENT AND APPLICATION OF BIOSIMILARS IN MODERN MEDICINE AN OVERVIEW OF LICENSING REGULATIONS OF EMA & FDA

Pham Văn Hùng¹, Đoàn Hữu Thiển¹, Nguyễn Hoàng Tùng¹,
Nguyễn Văn Hùng¹, Nguyễn Thị Vân Anh²

¹ The National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

² Clinical Pharmacology Center, Hanoi Medical University

Received 3 January 2023

Accepted 3 February 2023

Abstract: Nowadays, biosimilars have been developed and applied in the treatment of various diseases with the aim of reducing the drug prices compared to reference therapeutic products and increasing patient access to treatment. In this work, we looked into the landscape of research and development of biosimilars in Europe and USA as well as their processes of completing the guidelines and regulations on licensing, marketing authorization, non-clinical and clinical evaluations of biosimilars. By searching the publicly available data from European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration (FDA) databases, all biosimilars licensed in European Union (EU) and USA before April 2020 was identified. In the past 13 years, EMA has been receiving more than 60 marketing authorization applications for biosimilars of which 50 were approved in the EU market. Since the first biosimilar approval in 2015, FDA has been granting more than 25 licensing approvals for biosimilars of which only 11 are currently available onto the USA market. In this study, the authorization processes of adalimumab biosimilars and their non-clinical & clinical evaluations were used as a case study. There were totally 05 adalimumab biosimilars licensed by EMA and FDA, which have been commercialized as 08 different medicines through duplicate marketing authorizations. Whilst 03 of which were approved by FDA, the first adalimumab biosimilar will not be marketed in the USA until 2023 due to exclusivity period of reference therapeutic products (Humira). The EU biosimilar market has developed faster than USA's, as the latter is probably challenged by a series of patents and exclusivity periods of reference therapeutic products which are mentioned in the up-to-date USA's 'Biosimilar Drug Action Plan'.

Keywords: biosimilars, FDA, EMA, adalimumab, Humira, biosimilarity.

* Corresponding author
E-mail address: hungnicvb@gmail.com
<https://doi.org/10.56086/jcvb.v3i1.79>

THỰC TRẠNG PHÁT TRIỂN VÀ ỨNG DỤNG SINH PHẨM TƯƠNG TỰ TRONG Y HỌC HIỆN ĐẠI TỔNG QUAN QUY ĐỊNH CẤP LƯU HÀNH CỦA EMA VÀ FDA

Phạm Văn Hùng¹, Đoàn Hữu Thiện¹, Nguyễn Hoàng Tùng¹,

Nguyễn Văn Hùng¹, Nguyễn Thị Vân Anh²

¹Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

²Trung tâm dược lý lâm sàng, Đại học Y Hà Nội

Nhận ngày 3 tháng 1 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 3 tháng 2 năm 2023

Tóm tắt: Thị trường thuốc sinh phẩm tương tự phát triển và ứng dụng điều trị nhằm mục đích tăng cơ hội tiếp cận của bệnh nhân, giảm giá thành so với thuốc sinh phẩm tham chiếu gốc của nó. Nghiên cứu này tập trung phân tích thực trạng lộ trình nghiên cứu phát triển sinh phẩm tương tự của Châu Âu (EU) và Hoa Kỳ (US) và quá trình hoàn thiện các quy định, hướng dẫn luật đăng ký, cấp phép, đánh giá phi lâm sàng và lâm sàng. Số liệu thu thập từ dữ liệu công bố của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) và Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) về cập nhật phê duyệt cấp phép thuốc sinh phẩm tương tự trước tháng 4 năm 2020.. Trong hơn thập kỷ vừa qua (13 năm), EMA đã nhận được trên 60 đơn đăng ký cấp phép lưu hành cho thuốc sinh phẩm tương tự với trên 50 loại thuốc sinh phẩm tương tự đã được phê duyệt có sẵn trên thị trường Châu Âu (EU). Kể từ lần phê duyệt thuốc tương tự sinh học đầu tiên vào năm 2015, FDA đã cấp trên 25 phê duyệt cho thuốc sinh phẩm tương tự, chỉ có 11 loại hiện có trên thị trường Mỹ (US). Phân tích ví dụ điển hình cấp phép sinh phẩm tương tự, đánh giá phi lâm sàng và lâm sàng tại EMA và FDA của 5 sản phẩm thuốc tương tự sinh học adalimumab đã được thương mại hóa dưới dạng tám loại thuốc khác nhau thông qua các ủy quyền tiếp thị trùng lặp. Ba trong số này được FDA chấp thuận, thuốc tương tự sinh học adalimumab đầu tiên sẽ không được bán trên thị trường US cho đến năm 2023 do giai đoạn độc quyền của sinh phẩm tham chiếu gốc Humira.

Kết quả phân tích cho thấy: thị trường thuốc tương tự sinh học của EU đã phát triển nhanh hơn so với đối tác US với lý do bởi thời hạn độc quyền một loạt các bằng sáng chế và bảo vệ số liệu khoa học đánh giá thử nghiệm lâm sàng các loại thuốc sinh học tham chiếu gốc cũng đã được đề cập trong «Kế hoạch hành động thuốc tương tự sinh học» mới nhất của US đã được công bố.

Từ khoá: Sinh phẩm tương tự, FDA, EMA, adalimumab, Humira, tính tương tự sinh học.

1. Giới thiệu

Các liệu pháp sinh học ứng dụng trong điều trị y học là cuộc cách mạng hóa trong điều trị và chăm sóc cho nhiều bệnh nhân mắc bệnh mãn tính và hiểm nghèo. Tuy nhiên các thuốc sinh học có giá thành cao sẽ là rào cản về tiếp cận của bệnh nhân tại hệ thống chăm sóc sức khỏe khi cung cấp

các liệu pháp đắt tiền này. Khi các bằng sáng chế và thời hạn độc quyền của các thuốc sinh học hết hạn, việc phát triển các loại thuốc sinh phẩm tương tự có cơ hội phát triển nhằm hướng tới cải thiện sự tiếp cận của người bệnh. Theo Mehr, “những sinh phẩm tương tự mới nổi này được coi

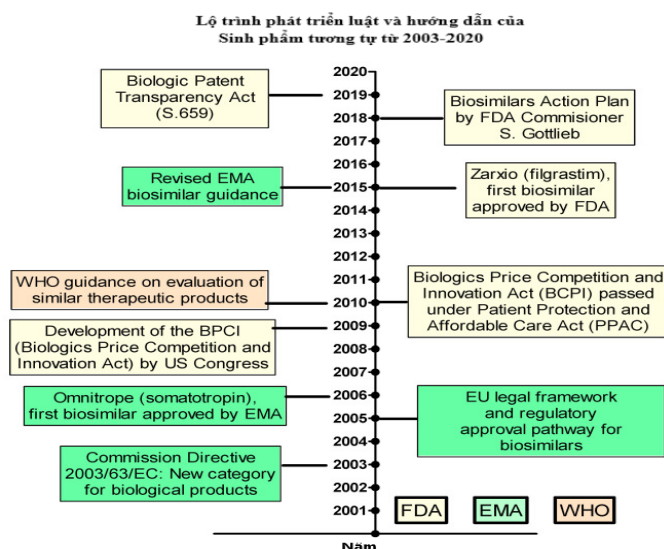
là công cụ chính để kiểm soát chi phí và tăng khả năng tiếp cận với các loại thuốc sinh học” [1]. Một báo cáo năm 2019 của IQVIA (Durham, NC, Hoa Kỳ) được thiết lập theo yêu cầu của Ủy ban Châu Âu đã tóm tắt tác động của sinh phẩm tương tự tại các thị trường Châu Âu [2].

Sinh phẩm tương tự (Biosimilar-BS) là thuốc sinh học rất giống với thuốc sinh học đã được phê duyệt, được gọi là sản phẩm tham chiếu gốc (Reference Product-RP). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) gọi là sản phẩm sinh phẩm trị liệu tương tự (SBPs) và định nghĩa chúng „rất giống với sản phẩm sinh học trị liệu gốc ban đầu“, „được phát triển và đánh giá theo các hướng dẫn quy định để đảm bảo so sánh đầy đủ các đặc tính tương tự về chất lượng và an toàn giữa SBP với RBP của nó [3].

Lộ trình phát triển các qui định phê duyệt cấp phép sinh phẩm tương tự tại WHO, FDA và EMA được tóm tắt như hình 1.

Châu Âu (EU) lần đầu tiên vào năm 2005 bởi Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) là thuốc sinh phẩm tương tự Omnitrope [4]. Hoa Kỳ (US) lần đầu tiên phê duyệt vào năm 2009 khi Đạo luật Đổi mới và Cạnh tranh Giá Sinh học (BPCI) được Quốc hội Hoa Kỳ xây dựng [5], cho phép Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt sinh phẩm tương tự là Zarxio đầu tiên của Hoa Kỳ vào năm 2015. Các yêu cầu quy định đối với BS tiếp tục phát triển và hoàn thiện và mô tả tại nghiên cứu bởi Daller [4].

Vào năm 2015, một hướng dẫn sửa đổi của EU [8] đã có hiệu lực, năm 2018 kế hoạch hành động và phát triển thuốc sinh phẩm tương tự của FDA đã được thông qua để hỗ trợ nghiên cứu phát triển, phê duyệt và thương mại hóa sinh phẩm tương tự ở US [9]. Sự phát triển theo trình tự thời gian các qui định, luật của sinh phẩm tương tự



Hình 1: Lộ trình phát triển luật và hướng dẫn của WHO, EMA và FDA đối với sinh phẩm tương tự từ năm 2003 đến năm 2020.

Các quy định về sinh phẩm tương tự tại các cơ quan quản lý các quốc gia tập trung nghiên cứu đánh giá chứng minh tính tương tự sinh học giữa BS và RP của nó, do đó cần có sự đồng thuận quy định hướng dẫn toàn cầu về lộ trình phê duyệt cho các sinh phẩm tương tự là cần thiết. Tuy nhiên, một số khác biệt được tìm thấy giữa các cách tiếp cận của các cơ quan quản lý cũng khác nhau, ví dụ: EMA cung cấp các hướng dẫn dành riêng cho sản phẩm dựa trên phân loại sinh học trong khi FDA, cơ quan đã phát triển các hướng dẫn của họ muộn hơn nhiều, áp dụng phương pháp đánh giá từng trường hợp [4]. Tuy nhiên, cả hai cơ quan quản lý đều có các yêu cầu tương tự đối với các nghiên cứu phát triển để chứng minh tính tương đồng sinh học tổng thể, đòi hỏi một cách tiếp cận nghiên cứu so sánh ‘đầu đầu’ về cấu trúc phân tử, an toàn, hiệu quả, tính sinh miễn dịch, đánh giá tiền lâm sàng và lâm sàng giữa Bs và BP của nó.

Các công ty nghiên cứu phát triển thuốc sinh phẩm tương tự chủ yếu tập trung vào việc thiết lập gói dữ liệu phân tích kỹ lưỡng cung cấp hồ sơ sinh học và hóa lý mở rộng của phân tử. Các bước cuối cùng của quy trình phát triển BS là các nghiên cứu phi lâm sàng và lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn III so sánh từng trường hợp nhằm giải quyết mọi lo ngại còn lại từ các bước trước đó và thiết lập sự giống nhau của hai phân tử về mặt dược lực học (PD) và dược động học (PK) giữa BS và RP của nó. Tổng quan quy trình cụ thể và chi tiết về sản xuất và các thử nghiệm lâm sàng đã được xuất bản gần đây [12,13].

Gần đây, giá trị tương đối của các thử nghiệm hiệu quả PK so sánh trong quá trình đánh giá đã được tranh luận, với một quan điểm mới nổi đã chứng minh PK có thể so

sánh được, cho đến nay là yếu tố quan trọng trong việc phát triển thành công và phê duyệt hầu hết các thuốc sinh phẩm tương tự [14,15].

Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tổng quan này nhằm thu thập số liệu để tổng hợp và phân tích cho kết quả một góc nhìn về lộ trình phát triển và phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự của EU và US kể từ năm 2003 khi Chỉ thị của Ủy ban 2003/63/EC được công bố (xem Hình 1). Một mục tiêu phụ là tóm tắt và phân tích dữ liệu nghiên cứu và đánh giá lâm sàng (nghiên cứu so sánh hiệu quả và PK) thuốc sinh phẩm tương tự adalimumab và thuốc điều chế sinh học là Humira làm ví dụ minh chứng.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Khai thác dữ liệu

Các dữ liệu thu thập được tìm kiếm bao gồm: Các kết quả đánh giá và phê duyệt sinh phẩm tương tự của EMA và FDA; và thông tin về nghiên cứu phát triển thuốc sinh phẩm tương tự adalimumab được thực hiện như một nghiên cứu điển hình bao gồm các thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng giai đoạn I và III cũng như thực trạng sử dụng về chie định, nhãn hàng lưu hành và tình trạng chấp nhận trên thị trường ở EU và US.

* Số liệu cập nhật phê duyệt sinh phẩm tương tự của EMA được thu thập trên trang web của EMA [16] cập nhật đến tháng 4 năm 2020 có 70 kết quả đã được xem xét riêng lẻ để thiết lập loại thuốc tham chiếu, ngày phê duyệt và chủ sở hữu cho từng loại thuốc sinh phẩm tương tự.

* Danh sách các thuốc sinh phẩm tương tự được FDA được thu thập trên trang web của FDA [18] cập nhật đến tháng 4 năm 2020. Ngoài ra, việc tìm kiếm từng loại thuốc

sinh học trong danh sách đã được thực hiện tại ‘Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs’ [19] để thu thập số liệu tham khảo, ngày phê duyệt và công ty tương ứng; thư phê duyệt cho từng loại thuốc sinh học đã được sử dụng để thiết lập tập số liệu phân tích. Cuối cùng, thực tế cập nhật sản phẩm sinh phẩm tương tự được cấp phép trên thị trường được cung cấp bởi trang web (Báo cáo & Đánh giá thuốc sinh phẩm tương tự) [20].

* Nghiên cứu ví dụ điển hình về thuốc sinh phẩm tương tự Adalimumab để phân tích, là các sản phẩm thuốc sinh phẩm tương tự đã được cấp phép lưu hành nhiều nhất. Ngoài ra, nghiên cứu điển hình này đã minh họa cả sự giống nhau trong con đường tiếp cận thị trường thông qua hai cơ quan quản lý riêng biệt và sự khác biệt giữa thị trường EU và US.

2.2. Phân tích số liệu và hạn chế của nghiên cứu

Các dữ liệu thu thập được phân tích cho kết quả thể hiện bằng biểu đồ và bảng kết quả bằng phần mềm Microsoft Excel. Tuy nhiên nghiên cứu còn một số hạn chế sau:

* Dữ liệu thuốc sinh phẩm tương tự được cấp phép cập nhật trước 4/2020 và chưa có cập nhật tiếp theo được đưa vào phân tích.

* Dữ liệu được thu thập từ lưu trữ của FDA và EMA, quy trình khai thác dữ liệu thủ

công nên có thể chưa đầy đủ và toàn diện.

* Nghiên cứu tập trung phân tích mô hình phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự là chính. Các yếu tố quan trọng khác quyết định khả năng tiếp cận của bệnh nhân với sinh phẩm tương tự không được đưa vào [2; 21; 22; 23].

* Nghiên cứu thu thập số liệu các sinh phẩm tương tự đã được phê duyệt bởi quy trình tập trung của EMA và FDA, các dữ liệu về quy trình phê duyệt của các quốc gia khác chưa được đưa vào phân tích.

* Kết quả phân tích dựa trên dữ liệu có sẵn công khai của EMA và FDA chỉ là đại diện cho một phần nhỏ được ước tính là quan trọng nhất trong các hồ sơ được gửi tới các cơ quan quản lý quốc gia khác nhau.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Cập nhật và phân tích Sinh phẩm tương tự được cấp phép bởi EMA và FDA

Thông tin dữ liệu về cấp phép sinh phẩm tương tự được thu thập từ dữ liệu của EMA và FDA tính đến tháng 4 năm 2020. Tại thời điểm thu thập EMA đã nhận được 65 đơn đăng ký cấp phép cùng với 16 sản phẩm tham khảo có liên quan được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Danh mục các sinh phẩm tương tự được phê duyệt bởi EMA. Lưu ý rằng Kromeya đã bị rút khỏi thị trường vào tháng 2 năm 2020.

Sản phẩm tham chiếu (RP)	Tên sinh phẩm tương tự (BS)	Ngày cấp phép	Tên sinh phẩm tương tự (BS)	Ngày cấp phép
MabThera (rituximab)	Truxima (rituximab)	17/2/2017	Rixathon (rituximab)	15/6/2017
	Ritemvia (rituximab)	13/7/2017	Riximyo (rituximab)	15/6/2027
	Blitzima (rituximab)	13/7/2017		
Eprex/Erypo (epoetin alfa)	Epoetin Alfa Hexal	27/8/2007		
	Binocrit (epoetin alfa)	28/8/2007		
	Abseamed (epoetin alfa)	27/8/2007		

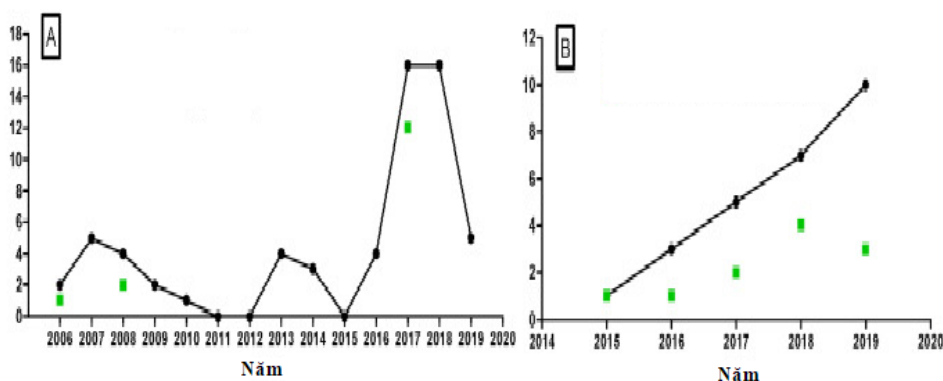
Eprex/Erypo (epoetin zeta)	Retacrit (epoetin zeta)	18/12/2007		
	Silapo (epoetin zeta)	18/12/2007		
Herceptin (trastuzumab)	Ontruzant (trastuzumab)	15/11/2017	Kanjinti (trastuzumab)	16/5/2018
	Trazimera (trastuzumab)	26/7/2018	Ogivri (trastuzumab)	12/12/2018
	Herzuma (trastuzumab)	8/2/2018		
Neupogen (filgrastim)	Nivestim (filgrastim)	7/6/2010	Grastofil (filgrastim)	17/10/2013
	Filgrastim Hexal (filgrastim)	6/2/2009	Tevagrastim (filgrastim)	15/9/2008
	Zarzio (filgrastim)	6/2/2009	Ratiograstim (filgrastim)	15/9/2008
	Accofil (filgrastim)	17/9/2014		
Neulasta (pegfilgrastim)	Pelmeg (pegfilgrastim)	20/10/2018	Ziextenzo (pegfilgrastim)	22/11/2018
	Udenyca (pegfilgrastim)	21/9/2018	Grasustek (pegfilgrastim)	20/6/2019
	Fulphila (pegfilgrastim)	20/11/2018	Cegfila (pegfilgrastim)	19/12/2019
	Pelgraz (pegfilgrastim)	21/9/2018		
Remicade (infliximab)	Remsima (infliximab)	10/9/2013	Zessly (infliximab)	18/5/2018
	Inflectra (infliximab)	9/9/2013		
	Flixabi (infliximab)	26/5/2016		
Enbrel (etanercept)	Benepali (etanercept)	13/1/2016		
	Erelzi (etanercept)	23/6/2017		
GONAL-f (follitropin alfa)	Ovaleap (follitropin alfa)	27/9/2013		
	Bemfola (follitropin alfa)	26/3/2014		
Avastin (bevacizumab)	Zirabev (bevacizumab)	14/2/2019		
	Mvasi (bevacizumab)	15/1/2018		
Humira (adalimumab)	Hefiya (adalimumab)	26/7/2018	Amgevita (adalimumab)	21/3/2017
	Kromea (adalimumab)	2/4/2019	Idacio (adalimumab)	2/4/2019
	Imraldi (adalimumab)	24/8/2017	Halimatoz (adalimumab)	26/7/2018
	Hyrimoz (adalimumab)	26/7/2018	Hulio (adalimumab)	16/9/2018
Lantus (insulin glargine)	Semglee (insulin glargine)	23/3/2018		
	Abasaglar (insulin glargine)	9/9/2014		

Humalog (insulin lispro)	Insulin lispro Sanofi (insulin lispro)	18/7/2017		
Genotropin (somatropin)	Omnitrope (somatropin)	12/4/2006		
Clexane (enoxaparin sodium)	Thorinane (enoxaparin sodium)	14/9/2016		
	Inhixa (enoxaparin sodium)	15/9/2016		
Forsteo (teriparatide)	Terrosa (teriparatide)	4/1/2017		
	Movymia (teriparatide)	11/1/2017		

Kết quả bảng 1 cho thấy một số phê duyệt lưu hành tương ứng với cùng một loại thuốc sinh phẩm tham chiếu gốc được sử dụng trên thị trường dưới dạng các sản phẩm sinh phẩm tương tự khác nhau. Ví dụ: Truxima, Ritemvia và Blitzima của công ty Celltrion tại bảng 1 là ba sản phẩm đều phát triển từ sản phẩm tham chiếu MabThera (rituximab) nhưng có tên thương mại khác nhau và có chỉ định điều trị khác nhau. Thông thường, cách tiếp cận cấp phép này phản ánh chiến lược giành thị phần của các

công ty nghiên cứu phát triển.

Mặt khác, sự phát triển thị trường thuốc sinh phẩm tương tự của EU trong giai đoạn 2006–2020 là không ổn định và đã có một số đợt tăng phê duyệt như hình 2. Ví dụ, số lượng phê duyệt lưu hành tăng rõ rệt trong năm 2017 và 2018 bao gồm (16 sinh phẩm tương tự được EMA phê duyệt mỗi năm, cho thấy các công ty nghiên cứu phát triển lên kế hoạch nghiên cứu phát triển phụ thuộc vào thời hạn của bằng sáng chế và độc quyền của các RP) [22].



Hình 2: Biểu đồ tăng trưởng phê duyệt BS trong hai cơ quan (A): EMA và (B): FDA từ 2015-2020. Biểu đồ màu đen: BS được cấp phép hàng năm. Màu vàng: là các BS có sẵn trên thị trường. Dữ liệu thu thập từ [16,19].

Đặc biệt, lộ trình xây dựng luật và hướng dẫn phê duyệt lưu hành thuốc sinh phẩm tương tự của US có hiệu lực vào năm 2010. Cụ thể FDA đã phê duyệt thuốc sinh

phẩm tương tự đầu tiên vào năm 2015 theo Đạo luật BPCI như hình 1.

Kết quả thu thập tại Bảng 2 cho thấy

26 loại thuốc sinh phẩm tương tự được FDA phê duyệt cho 9 sản phẩm RP tại thời điểm này, nhưng chỉ có 11 loại trong số này hiện có sẵn trên thị trường US sử dụng điều trị cho bệnh nhân. Tương ứng là 2 loại thuốc sinh phẩm tương tự đã được phê duyệt bởi EMA có tên sản phẩm RP là enoxaparin natri tại Bảng 1. Ngược lại,

các sản phẩm điều trị tương đương với Lovenox (enoxaparin natri) là đối tượng của ứng dụng thuốc mới viết tắt (ANDA) chỉ được FDA coi là sản phẩm chung chứ không phải sản phẩm sinh phẩm tương tự, sự khác biệt này đã và đang là đối tượng của một số cuộc tranh luận [24].

Bảng 2: Danh mục sinh phẩm tương tự FDA. Dữ liệu lấy từ [18,19].

Sản phẩm tham chiếu (RP)	Tên sinh phẩm tương tự	Ngày phê duyệt	Tình trạng trên thị trường
Avastin (bevacizumab)	Mvasi (bevacizumab-awwb)	14/9/2017	Có sẵn
	Zirabev (bevacizumab-bvzr)	27/6/2019	Có sẵn
Enbrel (etanercept)	Erelzi (etanercept-szsz)	30/8/2016	Chưa có
	Eticovo (etanercept-ykro)	25/4/2019	Chưa có
Epogen (epoetin-alfa)	Retacrit (epoetin alfa-epbx)	15/5/2018	Có sẵn
Herceptin (trastuzumab)	Ogivri (trastuzumab-dkst)	1/12/2017	Có sẵn
	Herzuma (trastuzumab-pkrb)	14/12/2018	Chưa có
	Ontruzant (trastuzumab-dttb)	18/1/2019	Chưa có
	Trazimera (trastuzumab-qyyp)	11/3/2019	Chưa có
	Kanjinti (trastuzumab-anns)	13/6/2019	Chưa có
Humira (adalimumab)	Amjevita (adalimumab-atto)	23/9/2016	Chưa có
	Cyltezo (adalimumab-adbm)	25/8/2017	Chưa có
	Hyrimoz (adalimumab-adaz)	30/10/2018	Chưa có
	Hadlima (adalimumab-bwwd)	23/7/2019	Chưa có
	Abrilada (adalimumab-afzb)	15/11/2019	Chưa có
Neulasta (pegfilgrastim)	Fulphila (pegfilgrastim-jmdb)	4/6/2018	Có sẵn
	Udenyca (pegfilgrastim-cbqv)	2/11/2018	Có sẵn
	Ziextenzo (pegfilgrastim-bmez)	4/11/2019	Có sẵn
Neupogen (filgrastim)	Zarxio (filgrastim-sndz)	6/3/2015	Có sẵn
	Nivestym (filgrastim-aafi)	20/7/2018	Có sẵn
Remicade (infliximab)	Inflectra (infliximab-dyyb)	5/4/2016	Có sẵn
	Ixifi (infliximab-qbtx)	13/12/2017	Chưa có
	Renflexis (infliximab-abda)	21/4/2017	Có sẵn
	Avsola (infliximab-axxq)	6/12/2019	Chưa có
Rituxan (rituximab)	Truxima (rituximab-abbs)	28/11/2018	Chưa có
	Ruxience (rituximab-pvvr)	23/7/2019	Chưa có

Như vậy, có thể nhận xét rằng: bất chấp những thách thức mà các thuốc sinh phẩm tương tự được FDA chấp thuận gặp phải khi tiếp cận trên thị trường thì số lượng chấp thuận của US đã tăng liên tục đến năm 2020 như hình 2. Sự tăng trưởng liên tục này được phản ánh rõ sự quan tâm của các công ty nghiên cứu phát triển trong lĩnh vực này cũng như cam kết liên tục của Chính phủ US và FDA để hỗ trợ một thị trường cạnh tranh thông qua phê duyệt hiệu quả các thuốc sinh phẩm tương tự với mục đích tăng sự tiếp cận của bệnh nhân và giảm chi phí. Ngoài ra, sự tăng trưởng nhanh chóng này cũng có thể phản ánh các văn bản pháp lý về luật và hướng dẫn cấp phép sinh phẩm tương tự, cũng như số lượng sản phẩm RP hết hạn bằng sáng chế.

3.2. Bảng chứng lâm sàng trong Báo cáo đánh giá tại đồng châu Âu (EPAR) của sinh phẩm tương tự Adalimumab.

Bảng 3: Kết quả nghiên cứu đánh giá lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn III của EPAR. Dữ liệu thu thập từ [16,18].

Công ty	Phân tử	Tên BS	Ngày phê duyệt		Phase I	Phase III
			EMA	FDA	Nghiên cứu (N)	Đánh giá (N)
Sandoz	GP2017	EU Hyrimoz (adalimumab)	7/2018	NA	(3)	(1) Bệnh vẩy nến mảng bám
		US Hyrimoz (adalimumab-adaz)	NA	10/2018		
		Halimatoz (adalimumab)	7/2018	NA		
		Hefiya (adalimumab)	7/2018	NA		
Amgen	ABP 501	Amgevita (adalimumab)	3/2017	NA	(1)	(2) RA và Vẩy nến
		Amjevita (adalimumab-atto)	NA	9/2016		

Samsung Bioepis NL B.V.	SB5	Imraldi (adalimumab)	8/2017	NA	(1)	(1) RA
		Hadlima (adalimumab-bwwd)	NA	7/2019		
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	MSB11022	Kromea (adalimumab)	4/2019	NA	(1)	(1) Bệnh vẩy nến mảng bám
		Idacio (adalimumab)	4/2019	NA		
Mylan S.A.S.	FKB327	Hulio (adalimumab)	8/2018	NA	(2)	(1) RA

Tiếp đến, hồ sơ đánh giá tính tương tự được động học (PK) của sinh phẩm tương tự với RP được xác định trong các nghiên cứu then chốt ở giai đoạn I và sau đó, hiệu quả lâm sàng tương đương được xác nhận trong các nghiên cứu hỗ trợ ở giai đoạn III.

Các kết quả thu thập tại bảng 4 tóm tắt các nghiên cứu PK lâm sàng giai đoạn I nhằm chứng minh sự giống nhau giữa các thuốc sinh phẩm tương tự adalimumab và các phiên bản RP của nó được US và EU phê duyệt. Tất cả các nghiên cứu này là các nghiên cứu đánh giá tính tương đồng được thực hiện ở một số lượng nam giới và nữ giới trưởng thành khỏe mạnh như nhau, liên quan đến một mũi tiêm 40 mg

dưới da (SC) duy nhất. Các mẫu máu được lấy để đo nồng độ thuốc trong huyết thanh và tạo hồ sơ nghiên cứu so sánh PK để thiết lập tính tương đồng sinh học theo hướng dẫn của EMA [25]. Chỉ số chính trong các nghiên cứu này phải là $AUC_{0-\infty}$ với C_{max} là thông số tiêu chuẩn chính khi adalimumab được sử dụng đường tiêm dưới da, chỉ tiêu này đã được tất cả các nhà tài nghiên cứu tuân thủ. Vì thời gian bán hủy của adalimumab là khoảng 14 ngày, thời gian của các nghiên cứu này nằm trong khoảng từ 63 đến 72 ngày để cho phép tạo hồ sơ đánh giá PK toàn diện được trình bày tại bảng 4.

Bảng 4: Kết quả đánh giá PK đối với phẩm tương tự adalimumab.

Công ty	Phân tử	Mã nghiên cứu	Số ngày	*N	So sánh	Sản phẩm	Kết quả (PK)
Amgen	ABP 501	20110217	63	203	PK	Adalimumab EU and US	$AUC_{0-\infty}$ $AUC_{0-t^2} C_{max}$
Sandoz	GP2017	GP17-104	72	318	PK	Adalimumab EU and US	$AUC_{0-\infty} C_{max}$
		GP17-101	72	219	PK	Adalimumab EU and US	$AUC_{0-\infty}$ $AUC_{0-last^2} C_{max}$
		GP17-102	72	108	PK	AI vs. PFS administration	$AUC_{0-360 h} C_{max}$
Samsung Bioepis NL B.V.	SB5	SB5-G11-NHV	70	189	PK	Adalimumab EU and US	EMA: AUC_{inf} C_{max} FDA: AUC_{inf} $AUC_{last^2} C_{max}$

Fresenius Kabi Deutschland GmbH	MSB 11022	EMR 200588-001	70	233	PK	Adalimumab EU and US	AUC_{0-inf} AUC_{0-t}, C_{max}
Mylan S.A.S.	FKB327	FKB327-001	64	180	PK	Adalimumab EU and US	AUC_{0-last}, C_{max}
		FKB327-005	64	129	Tính sinh MD	PFS và AI	$AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}$

Trong đó: PFS, ống tiêm đóng sẵn; AI: kim tiêm tự động điền sẵn; * N = số người tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân ban đầu được đưa vào nghiên cứu, không tính đến việc bệnh nhân ngừng nghiên cứu. Dữ liệu lấy từ [16].

Qua kết quả bảng 4 cho thấy một vài phát hiện đáng được nêu bật ở chỗ chúng minh họa những thách thức tiềm ẩn trong quá trình phát triển BS. Ví dụ: nghiên cứu đầu tiên của Sandoz, GP17-101, đã thất bại trong việc chứng minh tính tương đồng sinh học PK không chỉ giữa phân tử thử nghiệm GP2017 và Humira có nguồn gốc từ EU, mà còn giữa các RP có nguồn gốc từ EU và US. Do đó, công ty đã xem xét lại thiết kế nghiên cứu và thực hiện một thử nghiệm khác, GP17-104. Thiết kế sửa đổi đã tăng kích thước mẫu và chỉ giới hạn ở bệnh nhân nam, được phân ngẫu nhiên và phân tầng theo trọng lượng cơ thể. GP17-104 đã thành công trong việc chứng minh sự giống nhau về đánh giá PK. Các nghiên cứu khác đã đánh giá xem liệu hồ sơ kết quả nghiên cứu được động học của BS có thể được sửa đổi bởi cơ quan quản lý hay không. Ví dụ, hãy xem các nghiên cứu GP17-102 và FKB327-005 được thực hiện cho GP2017 của Sandoz và FKB327 của công ty Mylan xem xét việc sử dụng bằng cách sử dụng dạng ống tiêm được nạp sẵn, dạng sử dụng

tiêm tự động hoặc dạng ống tiêm dùng một lần như bảng 4.

Ngoài ra, các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được trình bày trong bảng 5 cũng cho thấy số lượng các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được thực hiện đối với thuốc sinh phẩm tương tự đã giảm so với các sản phẩm tham chiếu gốc (RP). Điều này là hợp lý vì quá trình phát triển BS tập trung vào việc chứng minh sự tương đồng với một loại sản phẩm tham chiếu đã được phê duyệt thay vì thiết lập một hồ sơ hiệu quả và an toàn hoàn toàn mới và do phép ngoại suy của các chỉ định. Do đó, điều bắt buộc là những nghiên cứu về sự tương đồng này phải được thực hiện trong một nhóm dân số thích hợp. Nhóm dân số nhạy cảm nhất phải được chọn để cho phép phát hiện chính xác những khác biệt có ý nghĩa lâm sàng [26]. Trong trường hợp cụ thể như sinh phẩm tương tự adalimumab, dân số tốt nhất là bệnh nhân bị bệnh vẩy nến hoặc viêm khớp dạng thấp. Một ngoại lệ đối với phương pháp này đã được tìm thấy trong chiến lược của Amgen cho phân tử sinh học tương tự ABP 501 của họ. Các công ty nghiên cứu phát triển này đã thực hiện hai thử nghiệm giai đoạn III khác nhau như tại bảng 5 cho thấy tất cả các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được tìm thấy đều có thiết kế nghiên cứu tương đương, phù hợp với hướng dẫn EMA cho mAb [25].

Bảng 5: Kết quả tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được tiến hành đối với sinh phẩm tương tự adalimumab. Dữ liệu lấy từ [16].

Phân tử	Mã số	Bệnh nhân	N*	So sánh	Tiêu chí hiệu quả	Tương đương	Kết quả	95% CI
ABP 501	20120262	Người trưởng thành bị RA trung bình và nặng	526	ABP 501 vs. adalimumab (US)	Tỷ lệ rủi ro ACR20 tại tuần 24	[0.738; 1/0.738]	ACR20 tỷ lệ đáp ứng 74.6% vs. 72.4%, tỷ lệ rủi ro ACR20 ABP501 vs. Humira 1.039	(0.954, 1.133)
	20120263	Người trưởng thành bị vẩy nến trung bình và nặng	350	ABP 501 with adalimumab (EU)	PASI% cải thiện cuối tại tuần 16	[-15%; 15%]	PASI% cải thiện 80.91% (ABP 501) vs. 83.06% (Humira)– sự khác biệt –2.18	(-7.39, 3.02)
GP2017	GP17-301	Bệnh nhân Nam và Nữ bệnh vẩy nến mảng bám mạn tính vừa và nặng	465	GP2017 vs. EU-Humira and US-Humira	PASI75 tỷ lệ đáp ứng tại tuần 16	[-18%; 18%]	66.8% cho GP2017 và 65.0% cho Humira	(-7.46, 11.15)
SB5	SB5-G31-RA	Người lớn viêm khớp dạng thấp từ trung bình đến nặng đã dùng methotrexate	544	SB5 vs. EU Humira	ACR20 tỷ lệ đáp ứng tuần 24	[-15%; 15%]	ACR20 tỷ lệ đáp ứng tuần 24 68.0% (183/269) SB5 và 67.4% (184/273) Humira	(-7.83, 8.13)
MSB11022	EMR200588-022	Bệnh nhân vừa và nặng bệnh vẩy nến	382	MSB11022 vs. EU-Humira	PASI75 tuần thứ 16	[-18%; 18%]	PASI75 đáp ứng tuần 16: 90% của nhóm MSB1102 và 92% của nhóm Humira	(-7.82, 4.16)

FKB327	FKB327-022 tiếp theo của FKB327-003	Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không được kiểm soát bằng methotrexate	680	FKB327 vs. US-Humira	ACR20 đáp ứng ở tuần 24	[-13%; 13%]	270 bệnh nhân (74.4%) FKB327 nhóm điều trị đáp ứng ở tuần 24 so sánh với 271 bệnh nhân (75.7%)	(-7.6, 5.0)
--------	-------------------------------------	--	-----	----------------------	-------------------------	-------------	--	-------------

** N = số người tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân ban đầu được đưa vào nghiên cứu, không tính đến việc bệnh nhân ngưng nghiên cứu*

Mục đích tiến hành các thử nghiệm đánh giá lâm sàng nhằm chứng minh rằng các sinh phẩm tương tự cũng như sản phẩm tham chiếu RP của nó, có nguồn gốc từ US hoặc EU đều không kém hơn hoặc vượt trội so với loại kia. Các thử nghiệm này được đánh giá bằng cách thiết lập một biên độ tương đương, đại diện cho một loạt các khác biệt có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng để có hiệu quả đáp ứng trong điều trị. Ví dụ: nghiên cứu EMR200588-002 đã đo tốc độ phản hồi PASI75 ở tuần 16 đối với phân tử Fresenius Kabi MSB11022 so với Humira có nguồn gốc từ EU (Bảng 5). Phản ứng này liên quan đến việc đánh giá tỷ lệ phần trăm dân số được nghiên cứu đã đạt được sự cải thiện ít nhất 75% trong Chỉ số mức độ nghiêm trọng và khu vực bệnh vẩy nến (PASI) [27]. Đáp ứng PASI75 ở tuần 16 có mức độ tương tự đối với cả hai nhóm điều trị -90% ở nhóm MSB11022 và 92% ở nhóm EU-Humira, cho KTC 95% là (-7,82%,4,16%), nằm trong khoảng biên độ tương đương được xác định trước là (-18%, 18%) [28].

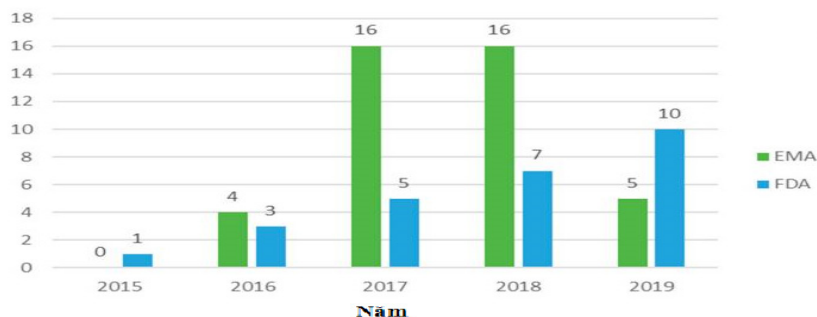
4. Bàn luận

4.1. Quy trình cấp phép sinh phẩm tương tự của EMA và FDA

Khi phân tích thực trạng quy trình phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự tại EU và

US, cần xem xét cẩn thận lịch trình của các dữ liệu khoa học quy định như hình 1. EMA là cơ quan quản lý đầu tiên phê duyệt một loại thuốc tương tự sinh học vào năm 2006 và tạo ra các tài liệu hướng dẫn cho các loại thuốc tương tự sinh học. Cả WHO và FDA đều đã xây dựng dựa trên dữ liệu và kinh nghiệm của Châu Âu về các loại thuốc sinh phẩm tương tự và đã nỗ lực để hài hòa luật pháp trên toàn thế giới.

Mặc dù số lượng sinh phẩm tương tự đã phê duyệt của Châu Âu lớn hơn là 55 trong 13 năm như bảng 1 và số lượng phê duyệt của FDA nhanh hơn so với tốc độ ban đầu của EMA. Từ năm 2006 đến 2009, bốn năm đầu tiên phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự cho thấy EMA đã phê duyệt 13 thuốc sinh phẩm tương tự, trong khi đó FDA phê duyệt 16 thuốc sinh phẩm tương tự từ năm 2015 đến 2018. Việc thực hiện lộ trình phê duyệt được xây dựng dựa trên nền tảng lập pháp và kỹ thuật do EMA đặt ra có thể giải thích được tỷ lệ phê duyệt nhanh hơn của FDA. Ngược lại, cách tiếp cận của EMA có lẽ phải thận trọng hơn, vì đây là lần đầu tiên luật pháp và hướng dẫn được xây dựng để đảm bảo phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự bao gồm hai tiêu chí chất lượng chính về tính tương tự về ‘an toàn và hiệu quả’ [4].

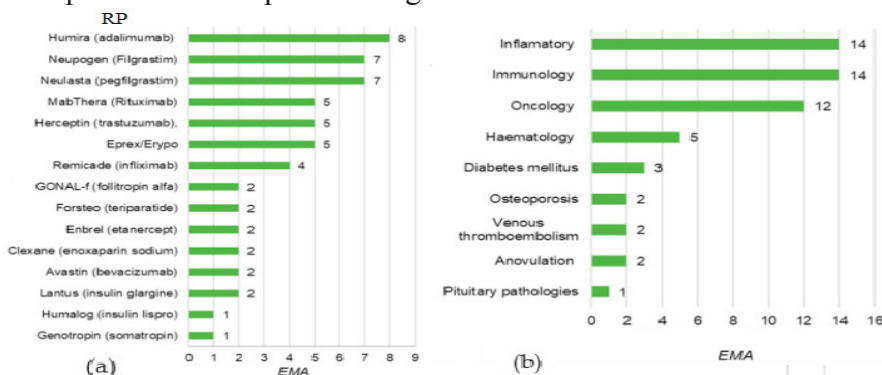


Hình 3: Biểu đồ số lượng Sinh phẩm tương tự được cấp phép tại EMA và FDA 2015-2020.

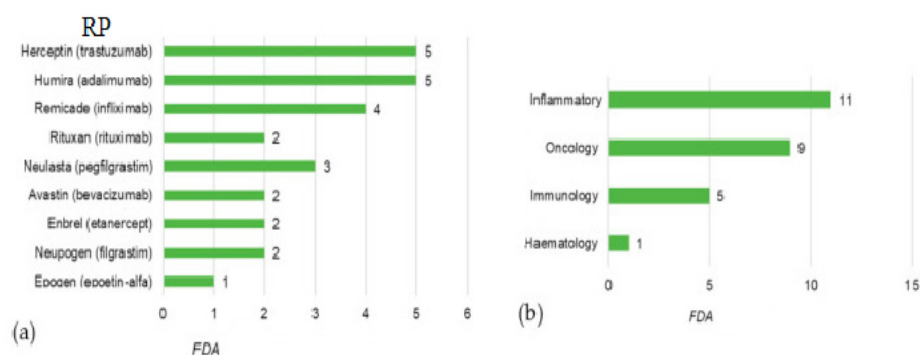
Cụ thể, kết quả phân tích tại hình 3 cho thấy EMA đã phê duyệt kỷ lục 16 loại thuốc sinh phẩm tương tự trong cả năm 2017 và 2018, với số lượng phê duyệt ít hơn vào năm 2019, trong khi đó FDA đang phát triển danh mục thuốc sinh phẩm tương tự của họ với tốc độ ổn định, hiện tại, nhưng tổng số lượng phê duyệt ít hơn so với EMA.

Ngoài ra, chúng ta có thể thấy có một mối liên hệ chặt chẽ giữa các chỉ định điều trị, tỷ lệ lưu hành, chi phí của các mặt bệnh và sự phát triển sinh phẩm tương tự. Theo Pelechias [29] các bệnh thấp khớp ảnh hưởng đến 52,5 triệu người Mỹ và tiêu tốn của hệ thống chăm sóc sức khỏe của Mỹ 128 tỷ đô la hàng năm. Ở các nước EU chi phí điều trị và hỗ trợ bệnh nhân RA ước tính là 25,1 tỷ Euro [29]. Vấn đề này là căn cứ và nhu cầu phát triển sinh phẩm tương

tự cao để nhanh chóng ứng dụng trong điều trị. Bởi vì phần lớn chi phí này là kết quả của các phương pháp điều trị đắt tiền bằng thuốc sinh học RP gốc. Các sinh phẩm tương tự là lựa chọn tăng cơ hội tiếp cận và tiết kiệm chi phí rất hấp dẫn cho hệ thống chăm sóc sức khỏe. Cụ thể là các bệnh thấp khớp là tình trạng viêm nhiễm như hình 4 và hình 5 cho thấy: hầu hết các thuốc tương tự sinh học được EMA và FDA chấp thuận đều được sử dụng điều trị cho nhóm bệnh này. Thực tế, các bệnh về miễn dịch và ung thư cũng là những lĩnh vực trị liệu khác tạo gánh nặng tài chính cho hệ thống chăm sóc sức khỏe và trong đó các liệu pháp sinh học có tác động lớn đến kết quả của bệnh nhân. Do đó, nhu cầu cấp thiết về phát triển sinh phẩm tương tự để thay thế các sản phẩm RP của chúng.



Hình 4. Phân phối thuốc tương tự sinh học được EMA phê duyệt theo sản phẩm tham chiếu (a) và khu vực điều trị (b); Dữ liệu lấy từ [16].



Hình 5. Phân phối thuốc tương tự sinh học được FDA chấp thuận theo sản phẩm tham chiếu (a) và vùng điều trị (b); Dữ liệu lấy từ [18,19].

Nhìn chung, xu hướng về sử dụng thuốc sinh phẩm tương tự cho các điều trị đã được quan sát thấy ở khu vực EU và US, mặc dù danh mục thuốc sinh phẩm tương tự mở rộng hơn, bao gồm nhiều chỉ định điều trị hơn đã được phổ biến ở EU. Trong cả hai trường hợp, các sản phẩm RP được sử dụng trong các bệnh viêm nhiễm, miễn dịch học và ung thư là những loại chỉ định điều trị bằng thuốc sinh học là nhu cầu lớn nhất vì chúng đại diện cho các lĩnh vực có lợi nhất và tiềm năng về nhu cầu thị trường cho các công ty nghiên cứu và phát triển sinh phẩm tương tự.

4.2. Bằng chứng đánh giá lâm sàng của sinh phẩm tương tự Adalimumab

Quá trình phát triển và nghiên cứu lâm sàng của thuốc tương tự sinh học được thiết kế để đáp ứng các tiêu chí cấp phép do cơ quan quản lý quy định. Điều này giải thích sự giống nhau trong các phương pháp được thực hiện để chứng minh tính tương tự sinh học của năm công ty được phẩm khác nhau đã phát triển các sinh phẩm tương tự adalimumab [25]. Các quy định và hướng dẫn của EMA đã được sử dụng để thiết lập đánh giá lâm sàng của các công ty nghiên cứu phát triển. Hướng dẫn bao gồm quy trình kỹ thuật, bằng chứng khoa học về thiết kế một nghiên cứu đánh giá bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa lâm

sàng nào giữa thuốc sinh phẩm tương tự và sinh phẩm tham chiếu gốc của nó. Để đạt được mục đích này, các khía cạnh như dân số bệnh nhân, tiêu chí chính và thiết kế nghiên cứu (tương đương so với không thua kém) phải được các nhà tài trợ xem xét cẩn thận.

Kết quả từ những nghiên cứu này được sử dụng để tạo ra bộ dữ liệu thiết lập hồ sơ chất lượng, an toàn và hiệu quả cho sinh phẩm tương tự sau khi được nghiên cứu trong một chỉ định có thể được ngoại suy cho các chỉ định khác của sản phẩm RP gốc khi có sự chứng minh đầy đủ, tùy từng trường hợp. Đây được cho là một lĩnh vực đầy thách thức đòi hỏi phải nghiên cứu thêm, vì nhiều chuyên gia chăm sóc sức khỏe đang cố gắng nắm bắt cơ sở của phép ngoại suy để xác định sự phù hợp của thuốc tương tự sinh học đối với bệnh nhân của họ [23]. Theo Barbier [30] thì khái niệm quy định về phép ngoại suy trở thành một trở ngại đối với các chuyên gia chăm sóc sức khỏe, những người cần quyết định sử dụng thuốc sinh phẩm tương tự cho các tình trạng ung thư bệnh lý khác nhau với thuốc được sử dụng để phê duyệt theo quy định và cho cùng một chỉ định như (loại bệnh và giai đoạn) của bệnh nhân.

Theo phân tích trên, có vẻ như hầu hết các công ty nghiên cứu phát triển sẽ tìm cách ngoại suy tất cả các chỉ định của sản

phẩm tham chiếu gốc đã được phê duyệt cho sản phẩm sinh phẩm tương tự của họ.

Ngược lại, chúng ta nhận thấy một số thuốc sinh phẩm tương tự adalimumab được FDA cấp phép vẫn chưa thể tiếp cận thị trường US. Mặc dù, FDA đã phê duyệt ba phân tử sinh học tương tự khác nhau như bảng 3. Các bằng sáng chế bảo vệ công ty nghiên cứu thuốc sinh học gốc là Humira đã ngăn chặn sự xâm nhập thị trường của các sinh phẩm tương tự là adalimumab. Năm 2018, Humira là loại thuốc bán chạy nhất thế giới, đạt doanh thu hàng năm là 20,5 tỷ USD trên toàn cầu [31]. Không có gì đáng ngạc nhiên khi một công ty cố gắng duy trì thị phần cao nhất trên thị trường US bằng cách thiết kế một mạng lưới phức hợp các giai đoạn độc quyền và bằng sáng chế để bảo vệ Humira. Việc không có sản phẩm sinh phẩm tương tự cung cấp cho bác sĩ kê đơn để thay thế sản phẩm tham chiếu gốc sẽ tạo cho công ty sở hữu Humira rất có lãi. Các thuốc tương tự sinh học adalimumab đầu tiên sẽ không được bán trên thị trường Hoa Kỳ cho đến tháng 1 năm 2023, khi Amgen sẽ ra mắt Amjevita sau khi đạt được nghị quyết toàn cầu chấm dứt các vụ kiện bằng sáng chế với Abbvie [32]. Sandoz đã đạt được thỏa thuận với Abbvie liên quan đến thanh toán tiền bản quyền [33] cấp cho Sandoz giấy phép không độc quyền đối với tài sản trí tuệ của AbbVie liên quan đến Humira và tại US thời hạn cấp phép cho Hyrimoz sẽ bắt đầu vào ngày 30 tháng 9 năm 2023. Đến năm 2023, Humira sẽ được hưởng 20 năm độc quyền thị trường US. Đây chính là sự khác biệt nổi bật giữa thị trường thuốc sinh phẩm tương tự của EU và US: EU sẽ chứng kiến ít nhất tám loại thuốc tương tự sinh học Adalimumab được thương mại hóa trước khi loại đầu tiên được bán trên thị trường ở US.

Như vậy, vấn đề về thị trường và độc quyền [22] có thể là rào cản quan trọng đối

với lĩnh vực chăm sóc sức khỏe để được hưởng lợi từ một số phương pháp điều trị tương tự sinh học và cho đến nay, có vẻ như bệnh nhân EU được tiếp cận và hưởng lợi ích của phương pháp điều trị sinh phẩm tương tự nhanh hơn nhiều so với bệnh nhân ở thị trường US. Bất chấp vấn đề về tiếp cận thuốc của bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thì Chính phủ Mỹ và FDA cam kết hỗ trợ không chỉ phê duyệt thuốc sinh phẩm tương tự mà còn hỗ trợ tiếp cận thị trường bởi họ xây dựng: Kế hoạch hành động sinh phẩm tương tự (BAP) đã được xuất bản vào năm 2018 [9]. BAP tập trung vào bốn lĩnh vực chính: (a) nâng cao hiệu quả của quy trình phê duyệt và phát triển sản phẩm sinh phẩm tương tự và sản phẩm hoán đổi cho nhau; (b) tối đa hóa sự rõ ràng về khoa học và quy định hoặc hướng dẫn phát triển sản phẩm sinh phẩm tương tự; (c) phát triển truyền thông hiệu quả để nâng cao hiểu biết về thuốc sinh phẩm tương tự cho bệnh nhân, bác sĩ lâm sàng....; (d) hỗ trợ cạnh tranh thị trường theo hướng dẫn FDA hoặc các nỗ lực khác để tri hoãn cạnh tranh một cách không công bằng [9]. Do sự phát triển liên tục và đa dạng hóa trong ứng dụng điều trị sinh phẩm tương tự, cũng như sự tăng trưởng dự kiến của nó trong 5 đến 10 năm tới. Mục tiêu quan trọng là phải tiếp tục mở rộng nghiên cứu phát triển trong lĩnh vực này để tăng cơ hội khả năng tiếp cận sinh phẩm tương tự của bệnh nhân với các phương pháp điều trị sinh học và những lợi ích mà chúng mang lại, đặc biệt là hiệu quả điều trị bệnh nhân và nâng cao chất lượng hệ thống chăm sóc sức khỏe.

5. Kết luận

Mặc dù ngày nay và trong tương lai sẽ càng có nhiều sinh phẩm tương tự được nghiên cứu phát triển bởi nhiều công ty dược phẩm và được các cơ quan quản lý trên toàn thế giới cho phép, nhưng toàn bộ

lợi ích kinh tế và lâm sàng của những loại thuốc này sẽ chỉ được xác định khi chúng trở nên phổ biến rộng rãi hơn trên thị trường và được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Trong 13 năm qua, EMA đã phê duyệt 55 loại thuốc tương tự sinh học và trong 5 năm qua, FDA đã phê duyệt 26 loại thuốc tương tự sinh học, với dưới 50% hiện đang được thương mại hóa trên thị trường US.

Sự thâm nhập thị trường và sự quan tâm của bác sỹ kê đơn là điều cần thiết để sinh phẩm tương tự tác động đến sức khỏe bệnh nhân và hệ thống chăm sóc sức khỏe. Mặc dù các rào cản đối với việc thâm nhập thị trường ở US hiện đang được triển khai bởi Kế hoạch hành động sinh phẩm tương tự nhưng việc hiểu được lộ trình phát triển lâm sàng khác nhau mà các loại thuốc này trải qua là vô cùng quan trọng đối với bác sỹ kê đơn. Số lượng 5 loại sinh phẩm tương tự adalimumab được nghiên cứu trong phân tích này đã trải qua các nghiên cứu so sánh pha I và nghiên cứu tương đương pha III trong RA và bệnh vẩy nến để đáp ứng các yêu cầu quy định của EMA và FDA. Một sự khác biệt quan trọng đã được tìm thấy giữa thị trường EU và US liên quan đến việc thương mại hóa các thuốc sinh phẩm tương tự adalimumab. Thị trường EU đã chứng kiến tám sản phẩm sinh học tương tự của adalimumab, trong khi US sẽ chỉ có thể thương mại hóa sản phẩm đầu tiên của họ vào năm 2023 do độc quyền thị trường US của nhà sản xuất sinh học gốc.

Nhìn chung, mối quan tâm đáng kể đến việc phát triển thuốc sinh phẩm tương tự từ ngành công nghiệp dược phẩm cùng với sự phát triển của các quy định về thuốc sinh phẩm tương tự trên toàn thế giới đã dẫn đến một thị trường thuốc sinh phẩm

tương tự đang phát triển rất nhanh. Bất chấp những tiến bộ đã đạt được cho đến nay, chúng ta vẫn cần có những nghiên cứu thêm để đánh giá tác động thực sự trong tương lai của những loại sinh phẩm tương tự đối với sức khỏe cộng đồng và kết quả điều trị của bệnh nhân, khi sự thâm nhập thị trường sinh phẩm tương tự tiếp tục phát triển trên toàn cầu.

Tài liệu tham khảo

- [1] Mehr S., Brook R. Biosimilars in the USA: Will new efforts to spur approvals and access spur uptake and cost savings? *Pharm. Med.* 2019;33: 1–8.
- [2] Troein P., Newton M., Pate J., Scott K. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. European Commission. IQVIA Report. [(accessed on 3 December 2020)]; 2019 Oct.
- [3] WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. [(accessed on 22 January 2020)].
- [4] Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European Union. *Regul. Toxicol. Pharm.* 2016; 76:199–208.
- [5] Wang J., Chow S. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals*. 2012; 5: 353–368.
- [6] U.S. Food and Drug Administration List of Approved NDAs for Biological Products That Were Deemed to Be BLAs on 23 March 2020. [(accessed on 20 December 2020)].
- [7] U.S. Food and Drug Administration Purple Book Database of Licensed Biological Products. [(accessed on 20 December 2020)].
- [8] Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 Rev 1. EMA. [(accessed on 3 November 2020)].
- [9] Biosimilars Action Plan: Balancing Innovation and Competition. [(accessed on 22 January 2020)].
- [10] Multidisciplinary: Biosimilar—EMA. [(accessed on 22 January 2020)].

- [11] World Health Organization Similar Biotherapeutic Products. [(accessed on 22 January 2020)].
- [12] Bellinva S., Fraser Cummings J.R., Ardern-Jones M.R., Edwards C.J. Adalimumab biosimilars in Europe: An overview of the clinical evidence. *BioDrugs*. 2019; 33:241–253.
- [13] Moore T.J., Mouslim M.C., Blunt J.L., Alexander G.C., Shermock K.M. Assessment of availability, clinical testing, and US Food and Drug Administration review of biosimilar biologic products. *JAMA Intern. Med.* 2020.
- [14] Schiestl M., Ranganna G., Watson K., Jung B., Roth K., Capsius B., Trieb M., Bias P., Maréchal-Jamil J. The path towards a tailored clinical biosimilar development. *BioDrugs*. 2020; 34:297–306.
- [15] Wolff-Holz E., Tiitso K., Vleminck C., Weise M. Evolution of the EU biosimilar framework: Past and future. *BioDrugs*. 2019; 33:621–634.
- [16] Medicines European Medicines Agency. [(accessed on 1 November 2019)].
- [17] European Commission Handling of Duplicate Marketing Authorization Applications. Health and Consumers Directorate-General. [(accessed on 2 December 2020)].
- [18] U.S. Food and Drug Administration Biosimilar Drug Information. [(accessed on 1 November 2019)].
- [19] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [(accessed on 1 November 2019)].
- [20] Biosimilars Approved in the US and Filed for FDA Approval. [(accessed on 4 January 2020)].
- [21] Rathore A.S., Vulto A.G., Stevenson J.G., Shah V.S. Challenges with successful commercialization of biosimilars. *BioPharm Int.* 2019; 32:22–31.
- [22] Rothwell Figg's Biologics and Biosimilars Group, Rothwell Figg's Biosimilars Law Bulletin. How the U.S. Compares to Europe on Biosimilar Approvals and Products in the Pipeline. [(accessed on 3 December 2020)].
- [23] Sarzi-Puttinia P., Marotto D., Caporalic R., Galeazzi M., Atzenie F., Hamar A., Soós B., Szekanecz Z. Biosimilars vs. originators: Are they the same? *Autoimmun. Rev.* 2019; 18:102404.
- [24] Enoxaparin Biosimilar or Not. Generics and Biosimilars Initiative. [(accessed on 20 December 2020)].
- [25] Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies—Non-Clinical and Clinical Issues. [(accessed on 6 January 2020)].
- [26] Age Kos I., Azevedo V., Neto D., Kowalski S. The biosimilars journey: Current status and ongoing challenges. *Drugs Context.* 2018; 7: 1–13.
- [27] Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Bale T., Burden A.D., Coates L.C., Edwards W., MacMahon E., Mahil S., McGuire A., Murphy R., et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: A rapid update. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183: 628–637.
- [28] Kromea CHMP Assessment Report. [(accessed on 23 January 2020)]
- [29] Pelechas E., Drosos A. Etanercept biosimilar SB-4. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019; 19:173–179.
- [30] Barbier L., Declerck P., Simoens S., Neven P., Vulto A., Huys I. The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: Clinical studies for trastuzumab biosimilars. *Br. J. Cancer.* 2019; 121:199–210.
- [31] Speights K. Biggest Blockbuster Drugs of the Future. The Motley Fool. [(accessed on 23 January 2020).
- [32] Amgen's Adalimumab Biosimilar Will Only Be Launched in US in 2023 Generics and Biosimilars Initiative. [(accessed on 20 December 2020)].
- [33] Sandoz Announces Global Resolution of Biosimilar Adalimumab Patent Disputes, Securing Patient Access. [(accessed on 23 January 2020)].