



## Review Article

# Biosimilar Medicines

Nguyen Hue Linh<sup>1</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>2</sup>,  
Nguyen Dang Khoa<sup>2,3</sup>, Vo Quoc Anh<sup>4</sup>, Pham Thi Minh Hue<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>*Riverstick Pharmacy, Unit 4, Riverside Grove, Riverstick, Cork, Ireland*

<sup>2</sup>*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

<sup>3</sup>*University of Science and Technology of Hanoi, A21 Building,  
Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi.*

<sup>4</sup>*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

Received 10<sup>th</sup> February 2025

Revised 28<sup>th</sup> February 2025; Accepted 10<sup>th</sup> March 2025

**Abstract:** Biosimilars/biosimilar medicines have been developing rapidly, promising to bring many benefits in the diagnosis, treatment, prevention of diseases, and human health improvement. Biosimilar is a medicine that is highly similar to an already licensed biological product (reference medicine). Although there are some minor differences in the inactive ingredients, there are no clinically significant differences in the purity, potency, and safety between the two products. The development of biosimilars is a challenging multistep process. Unlike "generic" medicine, the development of biosimilars requires comprehensive studies to demonstrate comparability to the reference medicine and to ensure safety and efficacy. Therefore, there are many unique characteristics in the research and development, biological activity testing, approval, and quality control of biosimilars.

This review discusses the characteristics of biosimilar medicines and the challenges in their research, development, and approval.

**Keywords:** Biosimilars, reference product, CQA, similarity.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4751>

# Thuốc sinh học tương tự

Nguyễn Huệ Linh<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>2</sup>,  
Nguyễn Đăng Khoa<sup>2,3</sup>, Võ Quốc Ánh<sup>4</sup>, Phạm Thị Minh Huệ<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>Riverstick Pharmacy, Unit 4, Riverside Grove, Riverstick, Thành phố Cork, Ai Len

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội (USTH), Tòa nhà A21,  
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>4</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 10 tháng 02 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 28 tháng 02 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 3 năm 2025

**Tóm tắt:** Nhóm thuốc sinh học tương tự đã và đang phát triển rất mạnh mẽ, hứa hẹn mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán, điều trị, phòng tránh bệnh tật và nâng cao sức khỏe con người. Thuốc sinh học tương tự là thuốc tương tự cao với thuốc sinh học phát minh, mặc dù có một số khác biệt nhỏ về thành phần không có hoạt tính nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về độ tinh khiết, hiệu lực và độ an toàn giữa hai sản phẩm. Quá trình phát triển thuốc sinh học tương tự là một quá trình nhiều bước đầy thách thức. Không giống như thuốc generic, phát triển thuốc sinh học tương tự đòi hỏi sự so sánh toàn diện với thuốc tham chiếu để đảm bảo hiệu quả, an toàn. Chính vì vậy có nhiều điểm khác biệt trong nghiên cứu phát triển, trong xét duyệt cấp phép, thử nghiệm tác dụng sinh học, kiểm soát chất lượng thuốc sinh học tương tự.

Bài tổng quan này đề cập về đặc tính đặc trưng của thuốc sinh học tương tự và những thách thức trong quá trình nghiên cứu phát triển, phê duyệt thuốc sinh học tương tự.

**Từ khóa:** Thuốc sinh học tương tự, thuốc tham chiếu, CQA, tính tương tự.

## 1. Giới thiệu

Thuốc sinh học/ thuốc protein phát triển nhờ công nghệ sinh học tiên tiến, đã mang lại nhiều lợi ích trong phòng và điều trị các bệnh hiểm nghèo [1, 2].

Thuốc sinh học tương tự (biosimilar medicine/ biosimilar) là thuốc tương tự cao với thuốc sinh học phát minh (thuốc sinh học tham chiếu/sinh phẩm tham chiếu- reference medicine), được phê duyệt sau khi thuốc tham chiếu hết bản quyền (sau khoảng 10 năm) [3, 4]. Thuốc sinh học tương tự có đầy đủ những đặc tính liên quan

đến thuốc sinh học. Do sự biến đổi tự nhiên của nguồn sinh học cũng như quá trình sản xuất khác nhau của các nhà sản xuất, có thể có những khác biệt nhỏ giữa thuốc sinh học tương tự và thuốc sinh học tham chiếu. Việc kiểm soát chặt chẽ nguồn nguyên liệu cũng như quá trình sản xuất sẽ đảm bảo sao cho sự khác biệt nhỏ này không ảnh hưởng tới an toàn và hiệu quả của thuốc sinh học tương tự so với thuốc tham chiếu.

Các đặc tính đặc trưng của thuốc sinh học tương tự bao gồm:

- Tương tự cao với thuốc tham chiếu: thuốc sinh học tương tự có đặc tính vật lý, hoá học và

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hueptm@hup.edu.vn

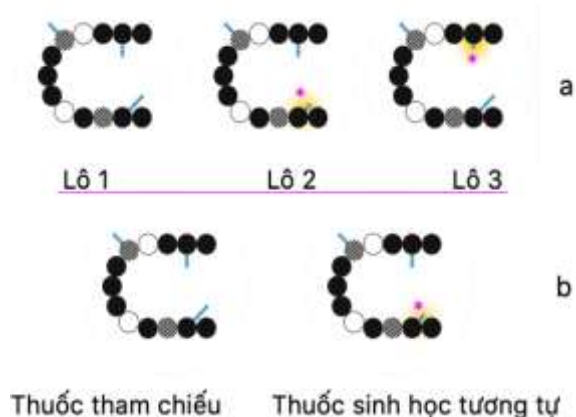
<https://doi.org/10.25073/2588-1094/vnuees.4751>

sinh học tương tự cao với thuốc tham chiếu. Chỉ những khác biệt nhỏ, không ảnh hưởng đến an toàn và hiệu quả trên lâm sàng được chấp nhận.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về lâm sàng so với thuốc tham chiếu: các nghiên cứu về lâm sàng hỗ trợ cho việc phê duyệt thuốc sinh học tương tự để xác nhận không có sự khác biệt về an toàn, hiệu quả của thuốc sinh học tương tự so với thuốc tham chiếu.

- Sự sai khác (tính đồng nhất) của thuốc sinh học tương tự được giữ trong giới hạn nghiêm ngặt: sự sai khác nhỏ chỉ được phép khi có các bằng chứng khoa học chứng minh không ảnh hưởng tới an toàn và hiệu quả của thuốc. Phạm vi chênh lệch được phép của thuốc sinh học tương tự giống như sự sai khác của các lô thuốc tham chiếu được minh họa ở Hình 1. Để đạt được điều này, cần có qui trình sản xuất đủ mạnh để đảm bảo các lô thuốc có chất lượng được chứng minh.

- Thuốc sinh học tương tự được phê duyệt theo các tiêu chuẩn nghiêm ngặt về chất lượng, an toàn, hiệu quả như tất cả các thuốc khác.



Hình 1. Ví dụ về sự sai khác của thuốc sinh học và sinh học tương tự: a) 3 lô thuốc sinh học; b) thuốc tham chiếu và thuốc sinh học tương tự; \*: sự sai khác nhỏ được chấp nhận, ví dụ phân tử đường gắn với protein trong quá trình glycosyl hoá.

Khi hoạt chất của thuốc là một protein, thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu phải chứa cùng một loại protein (ví dụ: trình tự amino acid) và cùng cấu trúc “3D” (cuộn, gấp không gian). Trình tự sắp xếp amino acid và cấu trúc cuộn là các yếu tố chính xác định hoạt tính sinh học nên

phải giống nhau giữa thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu.

Với thuốc thành phẩm, thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu phải cùng nồng độ/hàm lượng và đường dùng. Chỉ một số sự khác nhau được chấp nhận nếu không ảnh hưởng tới an toàn, hiệu quả của thuốc như: tá dược trong công thức; dạng sử dụng (ví dụ bột pha dung dịch và dung dịch); thiết bị đưa thuốc (ví dụ loại bút tiêm).

Thuốc sinh học tương tự đầu tiên được EU phê duyệt năm 2006 là somatropin (Omnitrope) tương tự với thuốc gốc (Ipsen Pharma’s NutropinAq/Eli Lilly’s Humatrope) được phê duyệt năm 2001. FDA phê duyệt thuốc sinh học tương tự đầu tiên năm 2015 là filgrastim-sndz (Zarxio; Sandoz/Novartis) tương tự với thuốc tham chiếu filgrastim (Neupogen; Amgen) được phê duyệt năm 1991. Hiện nay, các thuốc sinh học tương tự được EU phê duyệt chủ yếu là thuốc protein (Bảng 1).

Bảng 1. Các thuốc sinh học tương tự được phê duyệt ở EU

Phân loại thuốc sinh học	Thuốc sinh học	Thuốc sinh học tương tự được phê duyệt
Polysacarid	Heparin KLPT thấp	Enoxaparin natri
Protein	Yếu tố tăng trưởng	Epoetin Filgrastim Pegfilgrastim
	Hormon	Follitropin alfa Insulin glargine Somatropin (hormon tăng trưởng) Teriparatide Insulin lispro
	Protein dung hợp (Fusion proteins)	Etanercept
	Kháng thể đơn dòng	Adalimumab Infliximab Rituximab Bevacizumab Trastuzumab

Thuốc sinh học tương tự không được xem là thuốc generic của thuốc sinh học phát minh vì bản thân các quá trình sinh học luôn biến đổi, vì

thể việc sử dụng chính quy trình sản xuất đã tạo ra thuốc phát minh cũng không thể tạo ra sản phẩm giống tuyệt đối. Đề phê duyệt thuốc sinh học tương tự cần có nhiều nghiên cứu, đánh giá

để đảm bảo các sai khác nhỏ so với thuốc tham chiếu không ảnh hưởng tới tính an toàn, hiệu quả. Bảng sau đây so sánh thuốc generic và thuốc sinh học tương tự:

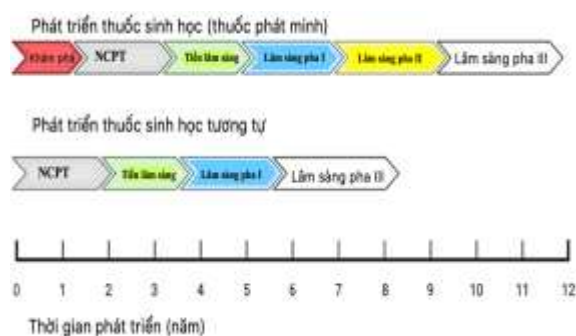
Bảng 2. So sánh sự phát triển và đặc tính thuốc generic và thuốc sinh học tương tự

Thuốc generic	Thuốc sinh học tương tự
Nguồn gốc tổng hợp hoá học.	Nguồn gốc sinh học.
Phân tử nhỏ, dễ xác định đặc tính.	Phân tử lớn, phức tạp, cần nhiều kỹ thuật khác nhau để xác định đặc tính
Phân tử là bản sao của thuốc tham chiếu.	Phân tử có thể không là bản sao mà có cấu trúc tương tự cao với thuốc tham chiếu.
Yêu cầu đầy đủ dữ liệu về chất lượng dược học.	Ngoài yêu cầu đầy đủ dữ liệu về chất lượng dược học cần có thêm nghiên cứu so sánh cấu trúc và hoạt tính sinh học so với thuốc tham chiếu.
Phát triển dựa trên tương đương sinh học với thuốc đối chiếu.	Phát triển dựa trên so sánh toàn diện với thuốc tham chiếu, tương đồng cao về cấu trúc hoá học, chức năng sinh học, hiệu quả, an toàn và khả năng miễn dịch.
Chủ yếu dựa vào thông số dược động học trong nghiên cứu tương đương sinh học.	Ngoài các nghiên cứu so sánh dược động học và dược lực học, có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả, đặc biệt đối với các loại thuốc sinh học phức tạp.
Có thể chỉ định như thuốc đối chiếu nếu tương đương sinh học, không cần thử tương đương điều trị.	Mỗi chỉ định phải được chứng minh an toàn, hiệu quả. Tuy nhiên, mọi chỉ định của thuốc tương tự sinh học có thể không giống hết thuốc tham chiếu. Sau khi chứng minh tương tự sinh học, có thể ngoại suy từ dữ liệu cho chỉ định khác nếu có đủ các bằng chứng khoa học liên quan đến chỉ định này.

## 2. Nghiên cứu phát triển sản xuất và phê duyệt thuốc sinh học tương tự

### 2.1. Nghiên cứu phát triển

Mặc dù phát triển thuốc sinh học tương tự mất nhiều công sức hơn so với thuốc hoá dược generic, nhưng so với phát triển thuốc sinh học mới cũng tiết kiệm được nhiều thời gian và kinh phí (Hình 2).



Hình 2. So sánh các giai đoạn và thời gian phát triển thuốc sinh học phát minh và sinh học tương tự.

Phát triển một thuốc sinh học tương tự cần sự hiểu biết sâu sắc về thuốc phát minh/thuốc tham chiếu. Cần phải có các phân tích và đánh giá thuốc tham chiếu để xác định các đặc tính trọng yếu của sản phẩm (critical quality attributes -CQAs) và phạm vi biến đổi của mỗi đặc tính có thể xảy ra trong quá trình sản xuất. Trong khi các thuốc phân tử nhỏ có các quy định rõ ràng về giới hạn của các chỉ tiêu chất lượng, các thuốc sinh học không có các quy định cụ thể. Giới hạn chấp nhận của các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu thuốc sinh học tương tự được xác lập dựa trên phân tích nhiều mẫu thuốc tham chiếu. Các đặc tính đặc trưng bao gồm tính chất hoá lý và đặc tính về chức năng sinh học [5].

Với thuốc protein, trong khi trình tự chính của amino acid được xử lý sinh học một cách chính xác thì các cấu trúc khác như cuộn 3D, glycosyl hoá, điện tích và các tạp chất sẽ khác nhau tùy thuộc vào quá trình sản xuất [6]. Các đặc điểm sinh học này có thể ảnh hưởng tới khả năng liên kết kháng thể, tính sinh miễn dịch, do đó ảnh hưởng tới hiệu quả, an toàn của thuốc.

Do kích thước và độ phức tạp của phân tử thuốc sinh học, cũng như sự khác biệt trong các dòng tế bào chủ và hệ thống biểu hiện sinh học, việc sản xuất các sản phẩm sinh học, bao gồm cả các sản phẩm tương tự sinh học, là một thách thức [7]. Việc thay đổi nhỏ trong các thông số của bình phản ứng sinh học cũng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của một sản phẩm tương tự sinh học. Trong suốt quá trình sản xuất, các yếu tố như pH, nhiệt độ, oxy, ánh sáng, các lực tác động trong quá trình nuôi cấy tế bào; tinh chế; bào chế và bảo quản cũng có thể ảnh hưởng đến chất lượng của các sản phẩm sinh học tương tự. Do đó, cần phải thận trọng trong toàn bộ quá trình sản xuất để tránh những thay đổi về cấu trúc của hoạt chất sinh học. Hơn nữa, khi phát triển sản phẩm, cần duy trì sự kiểm soát chặt chẽ đối với chất lượng của nguyên liệu thô đầu vào và chi tiết các công đoạn sản xuất của để sao cho sự thay đổi giữa các lô trong phạm vi chấp nhận, đã được chứng minh không ảnh hưởng có ý nghĩa đến an toàn và hiệu quả của thuốc.

Bản chất độc quyền của quy trình sản xuất sản phẩm tham chiếu là một thách thức chính trong quá trình phát triển và sản xuất các sản phẩm sinh học tương tự [8]. Các sản phẩm sinh học tương tự có thể được phát triển trong vòng một đến hai thập kỷ sau khi sản phẩm tham chiếu được cấp phép; do đó, nếu có tài liệu mô tả về quy trình ban đầu, chúng có thể không còn nhiều giá trị do những tiến bộ về khoa học và công nghệ sản xuất trong thời gian đó. Chính vì vậy, cả EMA và FDA đều cho phép áp dụng những tiến bộ khi cải tiến công thức cho sản phẩm sinh học tương tự (tá dược công thức trong sản phẩm sinh học tương tự có thể khác với tá dược của sản phẩm tham chiếu) và có các đánh giá được thực hiện để làm sáng tỏ bất kỳ tác động có liên quan nào của công thức đã sửa đổi đối với độ ổn định, đặc tính lý hóa và chức năng của các sản phẩm sinh học tương tự [9].

Các nhà phát triển thuốc sinh học tương tự sử dụng cùng các nguyên tắc sản xuất, quy trình cơ bản và thực hành tốt sản xuất thuốc hiện hành (cGMP) với thuốc sinh học tham chiếu [10]. Việc sản xuất thuốc sinh học tương tự là một quy trình nhiều bước, bắt đầu bằng việc lựa chọn

dòng tế bào chủ thích hợp và chuyển gen vào tế bào chủ bằng DNA mã hóa trình tự protein như của sản phẩm tham chiếu. Quy trình sản xuất thông thường các sản phẩm sinh học và thuốc sinh học tương tự bao gồm lên men, tinh chế, bào chế, đóng gói và hoàn thiện, sau đó là thử nghiệm phân tích sản phẩm [2]. Đối với thuốc sinh học tương tự, việc xác định chính xác trình tự amino acid của sản phẩm tham chiếu và do đó mã hóa chính xác DNA cần chuyển gen vào tế bào chủ là một thách thức vì mặc dù tài liệu của bằng sáng chế có chứa thông tin chi tiết về trình tự amino acid của protein, nhưng thông tin này thường có thể gây hiểu lầm hoặc không đầy đủ [11]. Do đó, nhà phát triển thuốc sinh học tương tự phải xác nhận trình tự amino acid của sản phẩm tham chiếu trước khi xây dựng trình tự DNA. Sau đó, dòng tế bào chủ tối ưu để sản xuất được xác định dựa trên chất lượng sản phẩm, sự phát triển của tế bào và các đặc điểm biểu hiện protein. Sau khi chuyển gen vào tế bào chủ, bản sao cụ thể được chọn chủ yếu dựa trên các thuộc tính sản phẩm mong muốn/quan trọng của protein được tạo ra. Đây là một quá trình lặp đi lặp lại để xác định không chỉ bản sao phù hợp mà còn cả các điều kiện sản xuất sẽ mang lại các thuộc tính chất lượng sản phẩm sinh học tương tự như các thuộc tính của sản phẩm tham chiếu [12].

Quá trình tinh chế các sản phẩm sinh học và thuốc tương tự sinh học bao gồm các bước ly tâm, sắc ký và lọc [2]. Quá trình này cũng được lặp đi lặp lại để lựa chọn quy trình tinh chế sẽ đảm bảo mang lại các thuộc tính chất lượng sản phẩm tương tự như các thuộc tính của sản phẩm tham chiếu và đáp ứng các tiêu chuẩn và kỳ vọng về tính an toàn của sản phẩm sinh học tương tự.

Sự khác biệt giữa thuốc sinh học tương tự và sản phẩm tham chiếu có thể phát sinh do sự khác biệt về dòng tế bào chủ, môi trường nuôi cấy, điều kiện nuôi cấy như nhiệt độ, độ pH và tốc độ khuấy, cũng như sự khác biệt về quy trình tinh chế. Tuy nhiên, nhà phát triển thuốc sinh học tương tự phải chứng minh tính tương đồng của các thuộc tính chất lượng sản phẩm với sự giám sát chặt chẽ nhất đối với CQAs. Việc xác định đặc điểm của nhiều lô sản phẩm tham chiếu ngay từ đầu và sau đó theo các khoảng thời gian đều

đặt, cho phép thiết kế một quy trình sản xuất phù hợp và mạnh mẽ, quy trình này sẽ liên tục tạo ra một sản phẩm có tính tương đồng cao. Tính nhất quán trong sản xuất đảm bảo sản phẩm đáp ứng các thông số kỹ thuật đã được phê duyệt trong suốt vòng đời của sản phẩm [10].

Chất lượng theo thiết kế (QbD) cũng được áp dụng với nghiên cứu phát triển thuốc sinh học tương tự. Điều đặc biệt quan trọng là các CQA phải nằm trong phạm vi, giới hạn phù hợp. Tất cả các thuộc tính đặc trưng và phạm vi tương ứng của chúng tạo nên dấu vân tay (“fingerprint”) của sản phẩm gốc, cung cấp khuôn khổ hoặc các mục tiêu, mà thuốc sinh học tương tự được phát triển dựa trên đó. Mục đích của quá trình phát triển thuốc sinh học tương tự sau đó là khớp dấu vân tay này, từng thuộc tính một, đảm bảo rằng thuốc sinh học tương tự được thiết kế ngược theo các thông số kỹ thuật tương tự [13].

## 2.2. Đánh giá và phê duyệt thuốc sinh học tương tự

Theo thống kê, hiện nay có khoảng 40 phương pháp phân tích để đánh giá khoảng 100 đặc tính cho so sánh tính tương tự của thuốc sinh học tương tự với thuốc tham chiếu [6]. Các nghiên cứu phân tích đó là cơ sở cốt yếu để xác định CQA và là căn cứ để phê duyệt thuốc sinh học tương tự.

Bảng 3 tóm tắt các đặc tính và công cụ đánh giá để so sánh thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu. Trong các đặc tính, trình tự amino acid chính phải giống hệt với sản phẩm tham chiếu vì trình tự này rất quan trọng trong việc xác định cấu trúc và hoạt tính sinh học của sản phẩm. Các CQA khác có thể bao gồm mức độ tổng hợp, hoạt tính sinh học, tính không đồng nhất về điện tích và glycosyl hóa, đặc biệt đối với kháng thể đơn dòng (mAb) [14]. Mặc dù các hướng dẫn cho phép sử dụng các dòng tế bào khác nhau cho thuốc sinh học tương tự so với dòng tế bào mà nhà sản xuất thuốc tham chiếu sử dụng, nhưng cần đặc biệt chú ý đến các thuộc tính chất lượng có thể bị ảnh hưởng bởi dòng tế bào được chọn, chẳng hạn như glycosyl hóa [10]. Ví dụ, một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa không phù hợp

hoặc bị thiếu của rituximab có thể làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc.

Độ tinh khiết của thuốc sinh học tương tự và sản phẩm tham chiếu thường được đánh giá bằng các kỹ thuật phân tích như sắc ký lỏng hiệu năng cao rây phân tử (SE-HPLC) và điện di gel mao quản (CGE). Lượng chất kết tụ và monome trong protein thường được đánh giá bằng cách sử dụng SE-HPLC kết hợp với máy quang phổ (UV). Tán xạ ánh sáng đa góc và phân tích vận tốc lắng siêu ly tâm (AUC-SV) là các kỹ thuật đặc trưng được sử dụng để hỗ trợ phân tích SE-HPLC.

Ngoài đặc điểm cấu trúc, cần có các xét nghiệm chức năng chính để đánh giá hiệu lực và hoạt tính sinh học, chẳng hạn như liên kết mục tiêu và thụ thể, xét nghiệm liên kết bổ thể, độc tính qua trung gian tế bào và độc tính tế bào,... Đánh giá chức năng của các thuốc sinh học tương tự dựa trên cơ chế hoạt động của thuốc tham chiếu đã báo cáo trong tài liệu khoa học. Không giống như đánh giá tính tương đồng về mặt cấu trúc được đề cập ở trên, tính tương đồng về mặt chức năng sinh học được thực hiện theo một chiến lược chung là với mỗi thuốc sinh học tương tự áp dụng duy nhất một cách thức đánh giá.

Hiệu lực của thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu được xác định bằng cách sử dụng các xét nghiệm dựa trên tế bào, được sử dụng để kiểm tra khả năng liên kết của kháng nguyên với mục tiêu và hoạt tính sinh học. Sự liên kết của thuốc sinh học tương tự với kháng nguyên mục tiêu được đánh giá bằng cách sử dụng các xét nghiệm liên kết kháng nguyên, chẳng hạn như xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme, cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc đo lưu lượng tế bào [15]. Các kỹ thuật này cũng được sử dụng để đánh giá sự liên kết của thuốc sinh học tương tự với các thụ thể có liên quan (Bảng 3).

Việc lựa chọn các phương pháp phân tích thường chịu ảnh hưởng bởi các đặc tính của sản phẩm tham chiếu. Tuy nhiên, do thuốc sinh học tương tự phát triển sau nên các kỹ thuật đánh giá tiên bộ hơn cần được xem xét. Do đó, tính tương đồng được xác định theo từng trường hợp cụ thể

và các yêu cầu có thể khác nhau giữa các cơ quan quản lý [16].

Theo FDA, các CQA được xác định và chia thành ba cấp độ dựa trên đánh giá rủi ro về tác động của chúng đối với hoạt tính sinh học, bao gồm PK/PD, tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch [9]. Cấp độ 1 được áp dụng khi CQA với kết quả có thể đánh giá thống kê, bao gồm phân tích tương đương giữa thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu có tác động lớn đến hoạt động sinh học, tính an toàn hoặc khả năng sinh miễn dịch. Cấp độ 2 áp dụng khi phân tích thống kê CQA được đánh giá là có tác động vừa phải đến những rủi ro trên. Cấp độ 3 là phân tích CQA có tác động thấp hoặc không có tác động đến những rủi ro trên hoặc có kết quả không thể phân tích thống kê, bất kể thứ hạng rủi ro. Các phân tích dưới dạng dữ liệu gốc hoặc trình bày biểu đồ/đồ thị về kết quả giữa thuốc sinh học tương tự và sản phẩm tham chiếu.

Khi đăng ký thuốc mới (thuốc phát minh), các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng là xương sống của hồ sơ hiệu quả và an toàn của thuốc. Ngược lại, các cơ quan quản lý thừa nhận rằng các đánh giá tiền lâm sàng toàn diện không bắt buộc đối với việc phê duyệt các thuốc sinh học tương tự vì hiệu quả và độ an toàn của sản phẩm tham chiếu đã được thiết lập trước đó và tính tương đồng về mặt phân tích với thuốc sinh học tương tự đã được chứng minh. Các nghiên cứu *in vivo* tiền lâm sàng có thể được tiến hành sau khi phân tích đặc tính của thuốc sinh học tương tự nhằm giải quyết bất kỳ sự không chắc chắn nào về các phép phân tích để đảm bảo sử dụng an toàn trên người [17, 18].

Do có sự khác biệt về dòng tế bào, công thức và quy trình giữa thuốc sinh học tương tự được phát triển và thuốc tham chiếu nên EMA và FDA đều yêu cầu có các nghiên cứu so sánh độc tính trên động vật để đảm bảo tính an toàn [3, 19]. Vì hồ sơ độc tính của sản phẩm tham chiếu đã được nhà sản xuất thiết lập, nên những phát hiện bất ngờ về độc tính với thuốc sinh học tương tự trong các nghiên cứu như vậy có thể chỉ ra tạp chất hoặc các yếu tố khác. Mặc dù các hướng dẫn toàn cầu về phát triển thuốc sinh học tương tự phần lớn được thống nhất về mặt phân tích và lâm

sàng, nhưng có sự khác biệt đáng kể về số lượng và loại dữ liệu phi lâm sàng *in vivo* được yêu cầu [20]. Các hướng dẫn của EMA khuyến nghị sử dụng tối thiểu hoặc không sử dụng các thử nghiệm *in vivo* khi phát triển thuốc sinh học tương tự [3] trong khi các quốc gia khác, chẳng hạn như Canada, Nhật Bản yêu cầu các nghiên cứu độc tính mở rộng hơn nếu có các quan ngại về tính an toàn so với thuốc tham chiếu [21, 22]. Xem xét về các nghiên cứu tiền lâm sàng truyền thống, có nhiều vấn đề hạn chế, như đạo đức liên quan đến việc sử dụng các loài động vật linh trưởng, quy mô mẫu nhỏ thường được sử dụng trong các nghiên cứu thuốc sinh học,... Do đó, các nghiên cứu này được coi là ít thông tin hơn so với các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn, có sức mạnh thống kê [23]. Ngoài ra, tính an toàn (bao gồm khả năng sinh miễn dịch) ở các loài động vật, ngay cả các động vật linh trưởng không được coi là có khả năng dự đoán khả năng sinh miễn dịch ở người [24]. Xét đến những hạn chế này, các đánh giá *in vivo* tiền lâm sàng chỉ nên áp dụng để giải quyết sự không chắc chắn về một số phép phân tích so sánh hoặc để đáp ứng các yêu cầu quản lý tại một số khu vực pháp lý. Trong một số trường hợp nhất định, chẳng hạn như xác định tạp chất hoặc giai đoạn chuyên tiếp để mở rộng quy mô sản xuất, các nghiên cứu trên động vật đối với thuốc sinh học tương tự có thể phù hợp.

Đánh giá tính tương đồng về lâm sàng của một thuốc sinh học tương tự được với thuốc tham chiếu liên quan đến các nghiên cứu so sánh PK/PD, khả năng sinh miễn dịch, hiệu quả và tính an toàn. Việc thiết lập tính tương đồng PK và PD là một phần quan trọng trong quá trình phát triển các thuốc sinh học tương tự, vì không thể xác định chính xác các dữ liệu PK và PD chỉ dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng [10]. Mục đích của các nghiên cứu so sánh lâm sàng không phải là để thiết lập lại hiệu quả và độ an toàn, mà là để xác định xem có bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào giữa thuốc sinh học tương tự và thuốc tham chiếu và sự không chắc chắn còn lại của các phân tích so sánh khác.

Khi sử dụng thuốc sinh học, bao gồm các thuốc sinh học tương tự, có thể gây ra phản ứng

sinh miễn dịch, nên có khả năng làm thay đổi PK, hiệu quả và tính an toàn của các tác nhân này. Một số yếu tố có khả năng kích hoạt phản ứng sinh miễn dịch như sự khác biệt về cấu trúc; chất kết tụ; sự không khớp protein/amino acid; protein tế bào vật chủ hoặc các tạp chất khác và các kiểu glycosyl hóa khác nhau [25]. Do đó, việc kiểm tra cẩn thận sự hình thành kháng thể kháng thuốc ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc sinh học là rất quan trọng trong suốt quá trình phát triển và giám sát sau khi đưa thuốc sinh học tương tự ra thị trường.

Sau khi có các dữ liệu nghiên cứu so sánh trên, việc phê duyệt chỉ định cho thuốc sinh học tương tự theo thuốc tham chiếu không phải hiển nhiên, nhưng có thể dựa vào ngoại suy dữ liệu lâm sàng. “Ngoại suy chỉ định” là thuật ngữ khoa

học và quy định việc chấp thuận một chỉ định của thuốc sinh học tương tự giống với chỉ định của thuốc tham chiếu mà không được nghiên cứu trực tiếp trong so sánh thử nghiệm lâm sàng. Ngoại suy là cơ sở khoa học kết nối tất cả dữ liệu đã thu thập (toàn bộ bằng chứng) từ một chỉ định cho thuốc sinh học tương tự đến tất cả các chỉ định ban đầu đã được chấp thuận cho thuốc tham chiếu. Ngoại suy dữ liệu lâm sàng có thể làm giảm hoặc loại bỏ nhu cầu nghiên cứu trong nhiều chỉ định và do đó, có thể tăng khả năng tiếp cận thuốc sinh học tương tự sớm hơn. Tuy nhiên quyết định ngoại suy dữ liệu từ chỉ định này sang chỉ định khác phải được đưa ra trên cơ sở từng trường hợp cụ thể [26], với cơ sở khoa học mạnh mẽ, dựa trên bằng chứng.

Bảng 3. Tóm tắt các đặc tính và công cụ đánh giá chính của thuốc sinh học (protein) tương tự [27]

Phân loại	Các đặc tính để đánh giá chất lượng sản phẩm	Công cụ đánh giá	Yêu cầu
<b>Đặc tính hoá lý</b>			
Cấu trúc bậc 1	Khối lượng phân tử Trình tự amino acid Trình tự đầu Oxy hoá methionin Khử amin Các biến thể đầu C và N. Lập bản đồ liên kết disulfide	Đo khối lượng nguyên vẹn dưới điều kiện khử/ không khử. Lập bản đồ peptid bằng LC-ESI-MS/MS kết hợp enzym phân giải. Lập bản đồ peptid dưới điều kiện không khử.	Tương tự thuốc tham chiếu.  Tương tự thuốc tham chiếu.  Tương tự thuốc tham chiếu.
Cấu trúc bậc cao	Cấu trúc bậc 2 và 3 của protein	Phổ UV CD xa và gần, ITF HDX-MS, antibody conformational array DSC	Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu.  Tương tự thuốc tham chiếu.
Glycosyl hoá	Xác định vị trí glycosyl hoá ở liên kết N Nhận dạng N-glycan Phân tích dữ liệu N-glycan	LC-ESI-MS/MS  Gắn thẻ procainamid và LC-ESI-MS/MS Gắn thẻ 2-AB và HILIC-UPLC	Tương tự thuốc tham chiếu.  Có thể quan sát thấy sự khác nhau nhỏ, nhưng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Tương tự về: %AfucoseC%HM và %Gal Tỷ lệ glycan tích điện SB2 thấp hơn nhưng không có ý nghĩa về lâm sàng.
Kết tụ	Kết tụ tan	SEC-UV, SEC-MALLS/RI SV-AUC	Cao hơn một chút so với thuốc tham chiếu trong phân tích HMW bằng SEC/UV nhưng đồ thị SV-AUC và SEC- MALLS của SB2 phải tương tự thuốc tham chiếu.



Sự phân mảnh	Khối lượng phân tử thấp	CE-SDS không khử CE-SDS khử	Tương tự thuốc tham chiếu.
Tính không đồng nhất về điện tích	Biến đổi acid Biến đổi kiềm	CEX-HPLC và icIEF	Tương tự thuốc tham chiếu Thấp hơn thuốc tham chiếu nhưng không có ý nghĩa về lâm sàng.
<b>Đặc tính sinh học</b>			
Hoạt tính sinh học liên quan tới Fab	Hoạt tính trung hoà TNF- $\alpha$ Hoạt tính liên kết TNF- $\alpha$ Hoạt tính apoptosis Liên kết TNF- $\alpha$ xuyên màng	Xét nghiệm trung hoà TNF- $\alpha$ qua xét nghiệm gen yếu tố hạt nhân tăng cường -kB FRET Xét nghiệm tế bào	Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu.
Hoạt tính sinh học liên quan tới Fc	Liên kết FcRn Liên kết Fc $\gamma$ RIIIa (V/V type) ADCC sử dụng từ người cho khoẻ mạnh PBMC CDC Liên kết C1q Liên kết Fc $\gamma$ RIa Liên kết Fc $\gamma$ RIIIa Liên kết Fc $\gamma$ RIIb Liên kết Fc $\gamma$ RIIIb	AlphaScreen <sup>®</sup> SPR Xét nghiệm tế bào  Xét nghiệm tế bào ELISA FRET SPR SPR SPR	Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu.  Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu. Tương tự thuốc tham chiếu.

[2-AB: 2-aminobenzamid; ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; CD: circular dichroism; CDC: complement-dependent cytotoxicity; CE-SDS: capillary electrophoresis- sodium dodecyl sulphate; CEX-HPLC: cation exchange-high-performance liquid chromatography; DSC: differential scanning calorimetry; FcRn: neonatal Fc receptors; FRET: fluorescence resonance energy transfer; Gal: galactosylated glycans; HDX-MS: hydrogen-deuterium mass spectrometry; HILIC-UPLC: hydrophilic interaction liquid chromatography-ultra performance liquid chromatography; HMW: high molecular weight; icIEF: imaging capillary isoelectric focusing; ITF: intrinsic fluorescence spectroscopy; LC-ESIMS: liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry; LC/MS: liquid chromatography-mass spectrometry; LC-ESI-MS/MS: liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry; PBMC: peripheral blood mononuclear cells; SEC: size exclusion chromatography; SEC-MALLS/RI: size exclusion chromatography-multi angle laser light scattering/ refractive index; SPR: surface plasmon resonance; SV-AUC: sedimentation velocity analytical ultracentrifugation; UV: ultraviolet; UV/VIS: ultraviolet visible].

#### 4. Kết luận

Mặc dù có nhiều thách thức trong quá trình phát triển nhưng các thuốc tương tự sinh học mang lại nhiều khả năng tiếp cận hơn với chỉ định điều trị của nhiều nhóm bệnh nhân nên các nhà sản xuất vẫn nỗ lực không ngừng để đưa ra sản phẩm. Tính tương tự sinh học phải được thiết lập dựa trên toàn bộ bằng chứng, từ đánh giá về cấu trúc và chức năng thông qua các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, tiếp cận một cách phù hợp trong suốt quá trình nghiên cứu phát triển. Trong đó, xác định CQA và đánh giá phân tích các đặc tính là công cụ quan trọng và mang lại

nhiều bằng chứng mạnh mẽ về tính tương tự so với thuốc tham chiếu.

Ở Việt Nam nghiên cứu phát triển thuốc sinh học tương tự là lĩnh vực cần tiếp cận sớm, nhằm xây dựng nguồn nhân lực có nền tảng kiến thức vững chắc về thuốc sinh học, từng bước hình thành nền công nghiệp dược phẩm protein cho đất nước trong tương lai, đáp ứng mục tiêu bảo vệ, chăm sóc sức khoẻ nhân dân.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] N. H. Linh, P. T. M. Hue, N. T. T. Binh, B. T. Tung, N. T. H. Yen, N. T. Hai, Protein Drugs, VNU

- Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 38, No. 3, 2022, pp. 1-10, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4436>.
- [2] N. H. Linh, P. T. M. Hue, N. T. M. Anh, N. T. T. Binh, B. T. Tung, N. T. H. Yen, T. M. Koong, N. T. Hai, Protein Drugs Production, VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 39, No. 2, 2023, pp. 1-14, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4526>.
- [3] European Medicines Agency: Biosimilars in EU-Information Guide for Healthcare Professionals, European Medicines Agency, 2019, Updated on 13.11.2023.
- [4] US. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999, <https://www.fda.gov/media/71510/download> (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [5] L. Hovgaard, S. Frokjaer, M. V. D. Weert, Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, Taylor & Francis Groups, 2013, <https://doi.org/10.1201/b12951>.
- [6] A. Blauvelt et al., Biosimilars for psoriasis: Preclinical Analytical Assessment to Determine Similarity, Brit J Dermatol, Vol. 174, 2016, pp. 282-286, <https://doi.org/10.1111/bjd.14267>.
- [7] M. Schiestl, M. Zabransky, F. Sorgel, Ten Years of Biosimilars in Europe: Development and Evolution of the Regulatory Pathways, Drug Design, Development and Therapy, Vol. 11, 2017, pp. 1509-1515, <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S130318>.
- [8] N. W. Warne, H. C. Mahler, Challenges in Protein Product Development, Springer International Publishing, 2018.
- [9] C. F. Kirchhoff, X. M. Wang, H. D. Conlon, S. Anderson, A. M. Ryan, A. Bose, Biosimilars: Key Regulatory Considerations and Similarity Assessment Tools, Biotechnol. Bioeng, Vol. 114, No. 12, 2017, pp. 2696-2705, <https://doi.org/10.1002/bit.26438>.
- [10] FDA, Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to A Reference Product, 2015, Available online at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [11] M. Nowicki, Basic Facts about Biosimilars. Kidney and Blood Pressure Research, Vol. 30, No. 5, 2007, pp. 267-272, <https://doi.org/10.1159/000105133>.
- [12] J. F. Lee, J. B. Litten, G. Grampp, Comparability and Biosimilarity: Considerations for the Healthcare Provider, Current Medical Research and Opinion, Vol. 28, No. 6, 2012, pp. 1053-1058, <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.686902>.
- [13] A. G. Vulto, O. A. Jaquez, The Process Defines the Product: What Really Matters in Biosimilar Design and Production?, Rheumatology, Vol. 56, No. 4, 2017, pp. 14-29, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex278>. 13
- [14] ICH, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2), 2009, Available Online at: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf) (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [15] J. Visser, I. Feuerstein, T. Stangler, T. Schmiederer, C. Fritsch, M. Schiestl, Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab, Bio Drugs, Vol. 27, No. 5, 2013, pp. 495-507.
- [16] Z. Iqbal, S. Sadaf, Scientific Considerations in the Regulatory Approval of Generic (or Biosimilar) Version of Enoxaparin Sodium – A Lifesaving Carbohydrate Polymer. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. 143, 2023, pp. 105446, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105446>.
- [17] J. Isaacs, J. G. Alves, R. Strohal, G. C. Hernandez, V. Azevedo, T. Doñner, I. McInnes, The Biosimilar Approval Process: How Different is it?, Consid. Med, Vol. 1, 2017, pp. 3-6, <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01610-1>.
- [18] H. N. Kang, M. Wadhwa, I. Knezevic, C. Ondari, M. Simao, WHO Guidelines on Biosimilars: Toward Improved Access to Safe and Effective Products, Ann NY Acad Sci, Vol. 1521, No. 1, 2023, pp. 96-103, <https://doi.org/10.1111/nyas.14965>.
- [19] US Food & Drug Administration, Biosimilar Product Regulatory Review and Approval, <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biosimilar-Product-Regulatory-Review-and-Approval.pdf> (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [20] Who, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2023, [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/trs\\_977\\_annex\\_2.pdf?sfvrsn=e2389a69\\_3&download](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/trs_977_annex_2.pdf?sfvrsn=e2389a69_3&download) (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [21] Health Canada, Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs, 2016, Available online at: [http:// www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/)

- pdf/brgtherap/applic-deman de/guides/seb-pbu/seb-pbu-2016-eng.pdf (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [22] PMDA, Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-On Biologics, 2020, Available Online at: <https://www.pmda.go.jp/files/000267479.pdf> (accessed on: May 5<sup>th</sup>, 2024).
- [23] V. Meer, P. J. K. Ebbers, H. C. Kooijman, M. G. D. Wied, C. C. Silva, B. Lima, E. H. M. Moors, H. Schellekens, Contribution of Animal Studies to Evaluate the Similarity of Biosimilars to Reference Products, *Drug Discovery Today*, Vol. 20, No. 4, 2015, pp. 483-490, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.11.009>.
- [24] R. Ponce, L. Abad, L. Amaravadi, T. Gelzleichter, E. Gore, J. Green, D. Wierda, Immunogenicity of Biologically-Derived Therapeutics: Assessment and Interpretation of Nonclinical Safety Studies, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 54, No. 2, 2009, pp. 164-182, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.012>.
- [25] P. M. Liu, L. Zou, C. Sadhu, W. D. Shen, S. Nock, Comparative Immunogenicity Assessment: A Critical Consideration for Biosimilar Development, *Bioanalysis*, Vol. 7, No. 3, 2015, pp. 373-381, <https://doi.org/10.4155/bio.14.311>.
- [26] J. R. P. Tesser, D. E. Furst, I. Jacobs, Biosimilars and the Extrapolation of Indications for Inflammatory Conditions. *Biologics: Targets and Therapy*, Vol. 17, No. 11, 2017, pp. 5-11, <https://doi.org/10.2147/BTT.S124476>.
- [27] A. G. Vulto, O. A. Jaquez , The Process Defines The Product: What Really Matters in Biosimilar Design and Production? *Rheumatology*, Vol. 56, 2017, pp. iv14-iv29, <https://doi.org//rheumatology/kex278>.