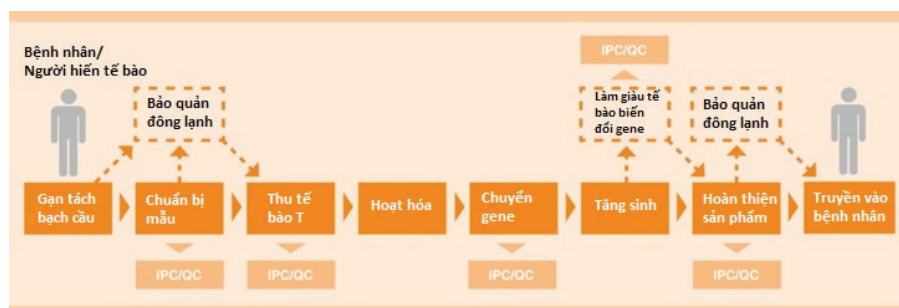


Thương mại hóa quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen trong trị liệu và những vấn đề đặt ra

Những thành công trong điều trị ung thư máu của liệu pháp miễn dịch tế bào T biến đổi gen đã mở ra cơ hội mới cho nhiều bệnh nhân và ngành công nghiệp dược phẩm. Tuy nhiên, quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen cho lâm sàng là một quy trình phức tạp và mới chỉ thành công ở quy mô phòng thí nghiệm, do vậy để có thể thương mại hóa quy trình này trong trị liệu còn nhiều vấn đề cần được giải quyết.

Hiện nay, phương pháp định hướng hệ miễn dịch tấn công ung thư và các bệnh truyền nhiễm bằng liệu pháp tế bào T biến đổi gen đang trên đà phát triển mạnh mẽ nhờ các kết quả thử nghiệm lâm sàng tích cực và sự xuất hiện của một số sản phẩm thương mại hóa.

Liệu pháp truyền tế bào nuôi (Adoptive Cell Transfer - ACT) chống lại ung thư dựa trên cấu trúc thụ thể tế bào T (T-cell Receptor - TCR) hoặc thụ thể kháng nguyên dạng khảm (Chimeric Antigen Receptor - CAR) đang nổi lên như là phương pháp hiệu quả và tân tiến để điều trị ung thư. Liệu pháp này có tiềm năng lớn đối với ngành công nghiệp dược phẩm. Tuy nhiên, quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen cho lâm sàng là một nhiệm vụ phức tạp, bắt đầu từ việc lấy tế bào máu ngoại vi đơn nhân của bệnh nhân (PBMC), sau đó là làm giàu tế bào T và hoạt hóa tế bào trước khi thực hiện chuyển gen thông qua virus hoặc bằng phương pháp khác. Sau khi đã được biến đổi gen, tế bào T sẽ được tăng sinh đến lượng tế bào đủ dùng cho điều trị. Cuối cùng, sản phẩm là tế bào sẽ được hoàn thiện (rửa và cô đặc tế bào), bảo



Hình 1. Quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen.

quản đông lạnh (nếu cần) trước khi được vận chuyển và truyền trở lại cho bệnh nhân (hình 1). Cần lưu ý thêm là sản phẩm tế bào thu được còn phải trải qua một số khâu kiểm soát chất lượng và đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn được ban hành cũng như nguyên tắc thực hành sản xuất tốt mới được phép sử dụng cho người bệnh.

Hiện tại, liệu pháp ACT sử dụng tế bào T biến đổi gen chủ yếu được thực hiện cho các thử nghiệm lâm sàng ở quy mô nhỏ, với các thiết bị và cơ sở vật chất có sẵn. Với sự phức tạp về quy trình sản xuất cũng như yêu cầu khắt khe về mặt kỹ thuật, thời gian... để có thể thương mại hóa quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen trong trị liệu còn nhiều vấn đề cần được giải quyết. Đó là:

Tối ưu hóa quy trình sản xuất: Với nhu cầu ngày càng cao, tế bào T biến đổi gen cần phải được tối ưu hóa quy trình sản xuất để phổ biến rộng rãi hơn phương pháp điều trị này. Có 2 điều kiện cơ bản để sản xuất một sản phẩm tế bào T biến đổi gen cho điều trị. Một là, quy trình sản xuất phải đảm bảo an toàn và hiệu quả lâm sàng cho bệnh nhân. Hai là, quy trình phải có độ tái lập và ổn định, đây cũng là điều kiện tiên quyết đảm bảo chất lượng sản phẩm.

Các quy trình sản xuất sản phẩm liệu pháp tế bào hiện nay chỉ đáp ứng được phần nào các điều kiện nêu trên. Để vượt qua những hạn chế này, cần phải cải thiện độ ổn định của quy trình sản xuất tế bào để loại bớt rủi ro và thực hiện chuẩn hóa, đặc biệt chú trọng tính vô trùng trong toàn bộ quá trình bởi vì việc nuôi tế bào

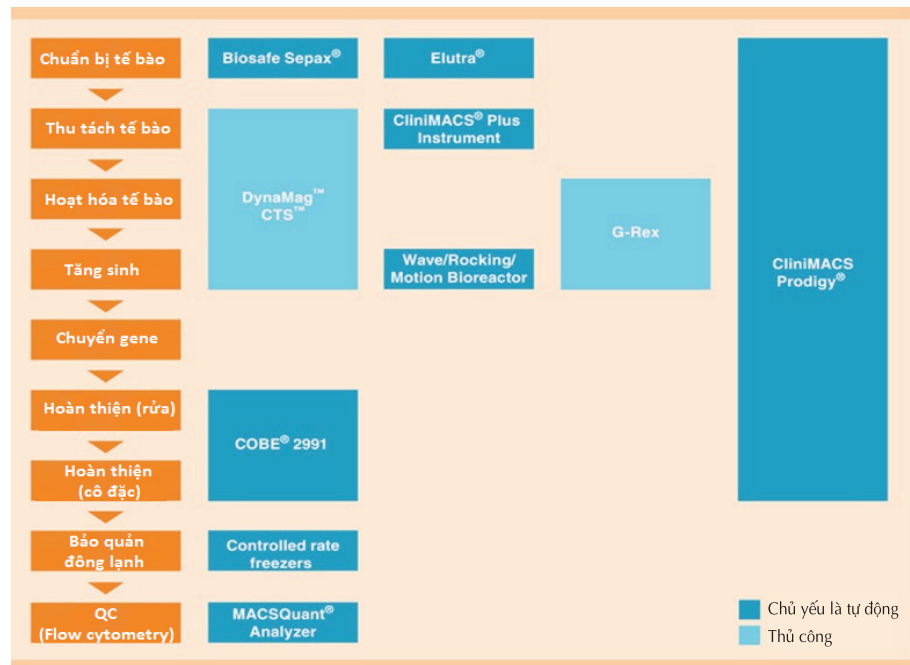
thường mất từ vài ngày cho đến vài tuần; đơn giản hóa quy trình để cải thiện độ tái lập, giảm thiểu cường độ lao động và tăng năng suất; quy trình cần có khả năng mở rộng quy mô và đạt hiệu quả kinh tế để có thể thương mại hóa sản phẩm, đồng thời cũng cần đáp ứng được các yêu cầu của cơ quan quản lý.

Cải thiện độ ổn định và tin cậy cho quy trình sản xuất: Để tạo ra tế bào T biến đổi gen cần sử dụng tế bào của chính bệnh nhân, nên nguồn nguyên liệu tế bào cho liệu pháp này rất biến động. Bên cạnh đó, người bệnh trước đó thường được sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau nên thành phần PBMC có thể chứa nhiều yếu tố ức chế có thể tác động đến thành phần trong quần thể tế bào và ảnh hưởng đến khả năng hoạt hóa của tế bào T. Điều này gây khó khăn cho việc xây dựng quy trình sản xuất có độ ổn định cao.

Đơn giản hóa quy trình: Tương tự như các ngành công nghiệp khác, cách tốt nhất để chuẩn hóa một quy trình phức tạp là sử dụng hệ thống tự động hóa. Hiện tại, quy trình sản xuất tế bào T biến đổi gen yêu cầu nhiều thiết bị để tách và làm giàu tế bào; rửa và cô đặc tế bào; nuôi và tăng sinh tế bào cùng các công cụ chuyển gen, kính hiển vi để quan sát tế bào... Việc sử dụng nhiều thiết bị khác nhau yêu cầu cần có nhiều người vận hành tương tác. Mỗi thiết bị phải được vận hành đồng bộ với các thiết bị khác, người vận hành cần được đào tạo, quá trình cài đặt và duy trì phải được lên lịch, đảm bảo chất lượng vận hành thì mới có thể sản xuất ra sản phẩm tế bào T biến đổi gen đạt chuẩn thực hành sản xuất tốt do Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) ban

hành. Để hỗ trợ việc thương mại hóa tế bào T biến đổi gen trong trị liệu, hệ thống khép kín CliniMACS Prodigy của Hãng Miltenyi Biotec với khả năng tự động thực hiện tất cả các bước (chuẩn bị tế bào, làm giàu tế bào, hoạt hóa, chuyển gen, tăng sinh, hoàn thiện sản phẩm (rửa và cô đặc tế bào)) và sử dụng bộ ống nối khép kín vô trùng dùng một lần đã được đưa vào ứng dụng. Hệ thống này đã được phát triển làm nền tảng cho quá trình sản xuất khép kín toàn diện cho tế bào T biến đổi gen được vận hành chỉ cần những tương tác tối thiểu từ người sử dụng. Hướng tiếp cận này đã giúp đơn giản hóa quy trình rất nhiều và cải thiện đáng kể độ ổn định của quy trình sản xuất (hình 2).

lý sản xuất khoảng vài chục sản phẩm tế bào/năm. Tuy nhiên, khi thiết lập quy trình sản xuất cho những thử nghiệm lâm sàng pha I/II với mục tiêu được FDA công nhận cần phải sản xuất được hàng trăm, thậm chí hàng nghìn liều sản phẩm tế bào điều trị/năm. Đồng thời, do bắt buộc phải tránh lây nhiễm chéo giữa các sản phẩm của các bệnh nhân nên cần xây dựng hệ thống khép kín, cách ly vật lý nghiêm ngặt, khử trùng tủ hood, tủ ấm... cho từng sản phẩm tế bào của từng bệnh nhân, kiểm soát và chuẩn hóa thành phần hóa chất (kiểm soát nguồn cung cấp, bảo quản các chất dễ hỏng như cytokine, môi trường



Hình 2. Các thiết bị hỗ trợ sản xuất tế bào T cho sử dụng lâm sàng.

Khả năng mở rộng quy mô: Với cơ sở vật chất hạn chế và dùng người quản lý trực tiếp như ở một số trung tâm nghiên cứu hiện nay, thì chỉ có thể tổ chức quản

nuôi...) và vật liệu (như túi nuôi). Để thành công, liệu pháp tế bào T biến đổi gen cần phải đáp ứng những yêu cầu trên và phương pháp sản xuất phải được chuẩn hóa với khả năng mở rộng quy

mô. Do đó, một ưu điểm của hệ thống kép kín tự động CliniMACS Prodigy là hạ thấp yêu cầu phòng sạch, tối giảm nhân lực và các chi phí kèm theo, giúp tăng khả năng mở rộng quy mô.

Yêu cầu quản lý: Một vấn đề lớn đối với liệu pháp tế bào cá nhân hóa sản phẩm là quy trình sản xuất bị phụ thuộc vào từng bệnh nhân. Các cơ quan quản lý rất dễ dàng quản lý việc sản xuất các loại thuốc thông thường, nhưng để quản lý các sản phẩm tế bào cần có những yêu cầu riêng. Nếu sản xuất mỗi sản phẩm là một liệu cho một bệnh nhân thì khi đó mỗi sản phẩm cho một bệnh nhân là một lô sản xuất nên cần được lấy mẫu kiểm soát chất lượng nhiều hơn nhiều so với các dược phẩm thông thường. Việc lấy mẫu kiểm soát chất lượng nhiều lần có thể kéo dài thời gian phát hành sản phẩm nên trong nhiều trường hợp cần phải bảo quản đông lạnh tế bào.

Các vật liệu sử dụng ở các thao tác *ex vivo* (như kháng thể, cytokine, huyết thanh, các hóa chất khác, hạt từ, vector chuyển gen dựa vào virus) có thể ảnh hưởng đến độ an toàn, độ tinh sạch cũng như tác dụng của sản phẩm trị liệu cuối cùng. Những vật liệu như vậy phải được xác định rõ ràng và phải thiết lập chương trình chuẩn cho từng vật liệu được sử dụng trong quá trình sản xuất.

Kiểm soát trong quá trình sản xuất và kiểm soát chất lượng: Việc sản xuất các sản phẩm y học điều trị tiên tiến (ATMP) bao gồm cả kiểm tra quá trình sản xuất và thử nghiệm phát hành. Do tính phức tạp cao nên các sản phẩm tế bào cần phải đáp ứng yêu cầu trong quá trình sản xuất và kiểm soát chất lượng tương ứng, đặc

biệt là với các sản phẩm tế bào cá nhân hóa. Các sản phẩm tế bào cá nhân hóa đều bị hạn chế về mặt số lượng và thời gian sẵn có cho kiểm tra. Hơn nữa, việc kiểm tra phải được thực hiện đúng thời điểm, bởi những sản phẩm này đều có thời hạn khá ngắn trước khi truyền cho bệnh nhân hoặc được bảo quản đông lạnh. Các phân tích phức tạp, đặc biệt như kiểm tra phân tích chức năng tế bào dễ mắc lỗi và tạo ra dữ liệu không đáng tin cậy. Đồng thời, cũng cần phân biệt rõ những kiểm tra phân tích sản phẩm tế bào sử dụng cho bệnh nhân và những kiểm tra phân tích chỉ phục vụ cho nghiên cứu (không liên quan đến độ an toàn của bệnh nhân).

Mô hình thương mại hóa cho sản phẩm tế bào T biến đổi gen: Hiện nay một số nghiên cứu đang phát triển sản phẩm tế bào chung cho các bệnh nhân. Quy trình sản xuất những sản phẩm như vậy sẽ tương tự như sản xuất vắc xin hay kháng thể đơn dòng, diễn ra ở một địa điểm duy nhất để sản xuất quy mô công nghiệp, mặc dù là khâu bảo quản và vận chuyển đến bệnh nhân sẽ phức tạp hơn. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh cãi liệu mô hình như vậy có thích hợp cho những sản phẩm tế bào cá nhân hóa không? Thay vì sản xuất một sản phẩm với quy mô lớn rồi bảo quản và vận chuyển đến từng cá nhân, một số sản phẩm ATMP cần phải được sản xuất song song (tức là sản xuất theo dây chuyền hoặc sản xuất theo đơn vị máy) ở quy mô nhỏ để đảm bảo tính đặc hiệu cho từng bệnh nhân. Khi dựa vào số lượng máy và người vận hành để sản xuất, cần phải xác định quy mô cơ sở vật chất để cân đối giữa chi phí và năng suất, cũng như cân nhắc vị trí sản xuất tập trung

hay phân vùng. Cần các dịch vụ vận chuyển thích hợp để thu lấy tế bào ban đầu của bệnh nhân (ở trung tâm y tế) đến nơi sản xuất, biến đổi gen, tăng sinh, bảo quản và vận chuyển sản phẩm đến nơi điều trị của bệnh nhân trước khi truyền tế bào vào người bệnh. Quá trình vận chuyển trên phải hoàn toàn rõ ràng và theo dõi được.

Bên cạnh mô hình sản xuất tập trung còn có mô hình sản xuất phi tập trung, tức là sản xuất tại chỗ ngay trong trung tâm chăm sóc bệnh nhân. Mô hình sản xuất phi tập trung yêu cầu nền tảng quy trình sản xuất chuẩn hóa cao, ổn định, rõ ràng để tạo ra sản phẩm đạt chuẩn. Để thiết lập cơ sở sản xuất mới một cách dễ dàng, cần có hệ thống sản xuất tự động kèm với yêu cầu sản xuất/kiểm soát chất lượng với các thiết bị và chương trình kiểm soát quá trình sản xuất, đồng thời phải kiểm soát các vật liệu và hóa chất được sử dụng tại các cơ sở sản xuất. Mô hình sản xuất phi tập trung như vậy chỉ áp dụng với quy trình xử lý tế bào, còn các vật liệu khác như hóa chất phụ gia, vector virus... vẫn sẽ chủ yếu được sản xuất tập trung (bởi một lô sản xuất cho những vật liệu đó có thể sử dụng cho nhiều sản phẩm tế bào khác nhau). Trong tương lai, tế bào T biến đổi gen có thể được sản xuất ngay tại chỗ, tức là ở ngay các cơ sở chăm sóc y tế hay bệnh viện. Tuy nhiên, điều đó còn phụ thuộc vào độ ổn định của quy trình sản xuất tự động và chính sách của các cơ quan quản lý.

Nguyễn Minh Công

(lược dịch theo *Cancer Gene Therapy* số 22, năm 2017)