BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGÔ NHẬT LONG

BƯỚC ĐẦU PHÂN TÍCH THỰC TRẠNG BÁO CÁO AN TOÀN TRONG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG TRONG BỐI CẢNH DỊCH COVID-19

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI – 2022

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGÔ NHẬT LONG
Mã sinh viên: 1701345

BƯỚC ĐẦU PHÂN TÍCH THỰC TRẠNG BÁO CÁO AN TOÀN TRONG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG TRONG BỐI CẢNH DỊCH COVID-19

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:
1. **ThS. Nguyễn Vĩnh Nam**
2. **ThS. Đặng Bích Việt**

Nơi thực hiện:
Trung tâm DI&ADR Quốc gia

HÀ NỘI 2022

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, em xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc tới ***ThS. Nguyễn Vĩnh Nam – NCS.TS Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford, Giảng viên Bộ môn Quản lý và Kinh tế Dược***. Thầy là người đã trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ bảo, đặt nền móng giúp em luôn đi đúng hướng và tạo mọi điều kiện tốt nhất để em thực hiện đề tài này. Đối với em, thầy là tấm gương về sự nghiêm túc, nỗ lực không ngừng trong công việc, đầy trách nhiệm và luôn hết lòng vì các sinh viên của mình.

Tiếp theo, em xin trân trọng cảm ơn ***ThS. Đặng Bích Việt – Chuyên viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia*** vì đã luôn quan tâm, nhắc nhở, nhiệt tình hỗ trợ và chỉ dạy công việc cho em ngay từ những ngày đầu triển khai tới khi hoàn thành đề tài khóa luận.

Em xin gửi lời cảm ơn đặc biệt tới ***PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giám đốc*** và ***PGS.TS. Vũ Đình Hòa – Phó Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia*** vì những định hướng, góp ý và chỉnh sửa rất cẩn thận và tỉ mỉ cho những công việc em được tham gia làm tại Trung tâm nói chung và đề tài khóa luận tốt nghiệp nói riêng.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn tới ***ThS. Nguyễn Hoàng Anh*** và ***DS. Nguyễn Thị Vân Anh - Chuyên viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia*** đã sẵn sàng dành thời gian để hướng dẫn và giúp em hoàn thành các công việc tại trung tâm cũng như đề tài này.

Cuối cùng, em xin gửi lời cảm ơn đặc biệt tới các ***anh chị em, bạn bè*** đã luôn ở bên, giúp đỡ và động viên em trong suốt 5 năm đại học. Con xin gửi lời cảm ơn tới ***gia đình*** – nơi luôn là nguồn động lực to lớn để con cố gắng và vững bước trên con đường đã chọn.

Hà Nội, ngày 23 tháng 6 năm 2022

Sinh viên

Ngô Nhật Long

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU – CHỮ VIẾT TẮT
DANH MỤC CÁC BẢNG
DANH MỤC CÁC HÌNH
ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 2
1.1. Tổng quan về giám sát an toàn và báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng… 2
1.1.1. Vai trò và tầm quan trọng của báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng 2
1.1.2. Quy định về báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng 4
1.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong TNLS 5
1.3. Ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 lên triển khai hoạt động thử nghiệm lâm sàng… 7
1.4. Khái quát về phương pháp phân tích chuỗi thời gian gián đoạn (Interrupted time series analysis – ITSA) 8
1.4.1. Khái niệm và ứng dụng 8
1.4.2. Thiết kế và đặc điểm nghiên cứu chuỗi thời gian gián đoạn 9
1.5. Tính cấp thiết của đề tài 11
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 13
2.1. Đối tượng nghiên cứu 13
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu 13
2.1.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu 13
2.2. Phương pháp nghiên cứu 13
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 13
2.2.2. Dữ liệu nghiên cứu 14
2.2.3. Phân tích thống kê 14
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 17
3.1. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng 17
3.1.1. Thay đổi xu hướng báo cáo trước và trong đại dịch COVID-19 17
3.1.2. Thay đổi xu hướng báo cáo trước và trong làn sóng thứ 4 của đại dịch COVID-19 23
3.2. Thay đổi đặc điểm báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng 29
3.2.1. Thay đổi đặc điểm báo cáo an toàn trước và trong đại dịch COVID-19 29
3.2.2. Đặc điểm báo cáo an toàn trước và trong làn sóng thứ 4 33
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 39

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.1. Ảnh hưởng của COVID-19 lên hoạt động Cảnh giác dược 39
4.1. Bàn luận về thay đổi xu hướng báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng 40
4.2. Bàn luận về thay đổi đặc điểm báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng 42
4.4. Ưu điểm và hạn chế của đề tài.....45
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....47
TÀI LIỆU THAM KHẢO
CÁC PHỤ LỤC

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU – CHỮ VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reaction)
AE	Biến cố bất lợi (Adverse event)
BYT	Bộ Y tế
CIOMS	Hội đồng các tổ chức quốc tế về Khoa học y học (The Council for International Organizations of Medical Sciences)
COVID	Dịch bệnh virus Corona (Coronavirus disease)
CTDP	Công ty dược phẩm
GCP	Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (Good Clinical Practice)
HĐĐĐ	Hội đồng đạo đức
ICH	Hội nghị hòa hợp quốc tế các yêu cầu kĩ thuật đối với đăng ký dược phẩm sử dụng cho người (International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)
ITS	Chuỗi thời gian gián đoạn (Interrupted time series)
ITSA	Phân tích chuỗi thời gian gián đoạn (Interrupted time series analysis)
NCV	Nghiên cứu viên
RCT	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized clinical trial)
SAE	Biến cố bất lợi nghiêm trọng (Serious adverse event)
SOP	Quy trình thực hành chuẩn
TCNT	Tổ chức nhận thử
TNLS	Thử nghiệm lâm sàng
Trung tâm DI&ADR Quốc gia	Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với toàn bộ TNLS trước và trong đại dịch 19
Bảng 3.2. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS thuốc hóa dược trước và trong đại dịch 21
Bảng 3.3. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS vaccine trước và trong đại dịch 23
Bảng 3.4. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với toàn bộ TNLS trước và trong làn sóng thứ 4 25
Bảng 3.5. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS thuốc hóa dược trước và trong làn sóng thứ 4 27
Bảng 3.6. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS vaccine trước và trong làn sóng thứ 4 29
Bảng 3.7. Đặc điểm báo cáo an toàn trước và trong đại dịch COVID-19.....29
Bảng 3.8. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo nhà tài trợ trước và trong đại dịch.....30
Bảng 3.9. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo khu vực địa lý trước và trong đại dịch 31
Bảng 3.10. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo loại sản phẩm thử nghiệm trước và trong đại dịch 31
Bảng 3.11. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo mặt bệnh thử nghiệm trước và trong đại dịch 33
Bảng 3.12. Đặc điểm báo cáo an toàn trước và trong làn sóng thứ 4.....34
Bảng 3.13. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo nhà tài trợ trước và trong làn sóng thứ 4.....35
Bảng 3.14. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo khu vực địa lý trước và trong làn sóng thứ 4 36
Bảng 3.15. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo loại sản phẩm thử nghiệm trước và trong làn sóng thứ 4 37
Bảng 3.16. Tỷ lệ phần trăm báo cáo theo mặt bệnh thử nghiệm trước và trong làn sóng thứ 4.....38

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Các yếu tố ảnh hưởng tới hoạt động báo cáo AE/SAE trong TNLS trên Thế giới 6

Hình 2.1. Tóm tắt các giai đoạn nghiên cứu.....13

Hình 3.1. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với toàn bộ TNLS trước và trong đại dịch 18
Hình 3.2. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS thuốc hóa dược trước và trong đại dịch 20
Hình 3.3. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS vaccine trước và trong đại dịch 22
Hình 3.4. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với toàn bộ TNLS trước và trong làn sóng thứ 4 24
Hình 3.5. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS thuốc hóa dược trước và trong làn sóng thứ 4 26
Hình 3.6. Thay đổi xu hướng báo cáo an toàn đối với các TNLS vaccine trước và trong làn sóng thứ 4 28

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vòng 10 năm trở lại đây, Việt Nam đang tham gia nhiều hơn vào các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS), việc tuân thủ các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu và thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (Good Clinical Practice – GCP) cần được đặc biệt chú trọng [6], [8]. Trong các hợp phần của GCP, việc giám sát an toàn, bao gồm theo dõi, phát hiện, ghi nhận, xử trí và báo cáo đầy đủ, kịp thời tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng (serious adverse event – SAE) luôn là một trong những nguyên tắc quan trọng hàng đầu, giúp bảo vệ quyền lợi, an toàn, sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu và chất lượng nghiên cứu [32].

Từ đầu năm 2020, đại dịch COVID-19 đã gây ảnh hưởng tới mọi mặt của đời sống xã hội cả ở Việt Nam và trên Thế giới. Dưới tác động của dịch COVID-19, triển khai nghiên cứu TNLS gặp khó khăn trong khâu tuyển bệnh, trong thực hiện các thăm khám định kỳ để theo dõi và giám sát đối tượng nghiên cứu, phải thay đổi đề cương nghiên cứu hoặc tạm dừng triển khai nhiều thử nghiệm đang diễn ra. Bên cạnh đó, với tính chất là một bệnh lý truyền nhiễm mới nổi, khẩn cấp, hàng loạt các TNLS nhắm mục tiêu vào các giải pháp dự phòng, điều trị và hỗ trợ điều trị COVID-19 đã được tập trung triển khai [12], [38], [53], [56].

Cho tới nay, Việt Nam đã và đang trải qua 4 làn sóng của đại dịch COVID-19, kèm theo các yêu cầu về giãn cách xã hội, tránh tụ tập ở nơi đông người, ngay cả ở các cơ sở y tế tiến hành TNLS, dẫn tới việc triển khai và giám sát an toàn trong TNLS gặp khó khăn [49]. Bên cạnh đó, các đơn vị nghiên cứu của Việt Nam cũng đã tích cực triển khai một số TNLS các giải pháp nhắm mục tiêu vào COVID-19. Tuy nhiên, đến nay, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của đại dịch này lên hoạt động nghiên cứu TNLS tại Việt Nam nói chung, cũng như hoạt động báo cáo an toàn trong TNLS nói riêng.

Để tìm hiểu về tác động của đại dịch COVID-19 tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong các TNLS tại Việt Nam, từ đó đưa ra các đề xuất nhằm đảm bảo an toàn cho người bệnh tham gia nghiên cứu, đề tài *"Bước đầu phân tích thực trạng báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng trong bối cảnh đại dịch COVID-19"* đã được triển khai với hai mục tiêu:

1. Phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam trước và trong khi diễn ra đại dịch COVID-19 (từ tháng 01/2019 đến 05/2022).
2. Phân tích sự thay đổi đặc điểm báo cáo an toàn trong thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam trước và trong đại dịch COVID-19 (từ tháng 01/2019 đến 05/2022).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

- *Về thay đổi xu hướng báo cáo an toàn trong TNLS*

Đại dịch COVID-19 xảy ra tại Việt Nam đã làm thay đổi xu hướng báo cáo an toàn trong các TNLS được triển khai theo các chiều hướng khác nhau. Đối với các TNLS trên các mặt bệnh khác COVID-19, đại dịch gây cản trở hoạt động báo cáo an toàn trong các thử nghiệm này. Ngược lại, đại dịch thúc đẩy các TNLS liệu pháp dự phòng và điều trị COVID-19 được triển khai (trong đó chủ yếu là các vaccine), cùng với đó hoạt động báo cáo an toàn cũng được đẩy mạnh.

- *Về thay đổi đặc điểm báo cáo an toàn trong TNLS*

Dưới tác động của đại dịch COVID-19 – cụ thể là sau làn sóng thứ 4 vào khoảng tháng 05/2021, các tổ chức trước đây chiếm thiểu số trong vấn đề báo cáo an toàn (cụ thể là các TNLS tài trợ bởi CTDP trong nước và các TCNT phía Bắc) trở nên chủ động và tích cực hơn trong hoạt động giám sát và gửi báo cáo. Cụ thể, số lượng báo cáo trung bình mỗi tháng từ các thử nghiệm tài trợ bởi các CTDP trong nước đã tăng lên khoảng 14 lần trong khi diễn ra làn sóng thứ 4 (từ 4-5 báo cáo tăng lên 63 báo cáo), và không thay đổi đáng kể khi các TNLS COVID-19 được loại trừ khi phân tích (duy trì 4-5 báo cáo ở cả 2 giai đoạn trước và sau). Tương tự, số lượng báo cáo trung bình gửi từ các tổ chức nhận thử phía Bắc cũng tăng lên 1,5 lần (từ 38 lên 51 báo cáo) khi tính trên toàn bộ các thử nghiệm; xu hướng giảm (từ 38 xuống 28) được ghi nhận sau khi loại các TNLS COVID-19 khỏi phân tích.

Kiến nghị

Chúng tôi có một số kiến nghị về việc tiếp tục mở rộng triển khai nghiên cứu về tác động của đại dịch COVID-19 lên hoạt động báo cáo an toàn như sau:

1. Cần phối hợp với các cơ sở dữ liệu khác (như cơ sở dữ liệu của Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo) để có đầy đủ các dữ liệu về số TNLS triển khai, số bệnh nhân thu tuyển trong các thử nghiệm, từ đó có thể tính toán được các tỷ lệ như *số lượng SAE / tổng số bệnh nhân theo dõi theo từng tháng* giúp phản ánh chính xác hơn về tác động của đại dịch COVID-19.
2. Thực hiện các nghiên cứu định tính chuyên sâu để tìm hiểu thông tin từ các nhà tài trợ, TCNT của nghiên cứu để để đánh giá toàn diện hơn về tác động của đại dịch đến hoạt động giám sát an toàn trong TNLS.
3. Xây dựng và sẵn sàng triển khai các hướng dẫn quản lý rủi ro, giám sát an toàn trong TNLS trong các điều kiện khẩn cấp như đại dịch COVID-19.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Điều Huy Quân Anh (2018), "Phân tích thực trạng báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng thuốc tại Việt Nam giai đoạn 2014-2017", Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
2. Đặng Thị Lan Anh (2019), "Đánh giá hiệu quả can thiệp tăng cường sử dụng hợp lý Fosfomycin tĩnh mạch tại bệnh viện Thanh Nhàn", Trường Đại học Dược Hà Nội.
3. Báo Người Lao Động (2022), "Nhìn lại toàn cảnh đợt dịch thứ 4 ở TP HCM", https://nld.com.vn/thoi-su/nhin-lai-toan-canh-dot-dich-thu-4-o-tp-hcm-20220130082132419.htm.
4. Báo Sức khỏe và Đời sống (2021), "Bộ Y tế đưa thuốc Molnupiravir vào triển khai điều trị thí điểm tại nhà F0 có kiểm soát tại TP.HCM", pp.
5. Bộ Y tế (2012), Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 2/2/2012 của Bộ Y tế hướng dẫn thực hiện thử thuốc trên lâm sàng, pp.
6. Bộ Y tế (2017), Quyết định 62/QĐ-BYT Hướng dẫn về ghi nhận, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, pp.
7. Bộ Y tế (2018), Thông tư 29/2018/TT-BYT 29/2018/TT-BYT về "Qui định về thử thuốc trên lâm sàng" do Bộ Y tế ban hành ngày 29/10/2018, pp.
8. Võ Thị Nhị Hà, Nguyễn Vĩnh Nam và cộng sự (2016), "Bước đầu khảo sát hoạt động báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng thuốc tại Việt Nam năm 2014", *Tạp chí Dược học*, Số 3/2016, pp. 10-14.
9. Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh (2021), "Những bệnh viện nào ở TP.HCM đang điều trị bệnh nhân COVID-19?", https://www.medinet.hochiminhcity.gov.vn/tin-tuc-su-kien/nhung-benh-vien-nao-o-tphcm-dang-dieu-tri-benh-nhan-covid-19-c1780-46611.aspx.
10. Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam (2021), "Thông báo về một số thông tin liên quan tới sản phẩm thuốc thử nghiệm VIPDERVIR", pp.

Tài liệu tiếng Anh

11. Asaad M., Habibullah N. K., et al. (2020), "The Impact of COVID-19 on Clinical Trials", *Ann Surg*, 272(3), pp. e222-e223.
12. Audisio K., Lia H., et al. (2022), "Impact of the COVID-19 Pandemic on Non-COVID-19 Clinical Trials", *J Cardiovasc Dev Dis*, 9(1), pp.
13. Bernal J. L., Cummins S., et al. (2017), "Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial", *Int J Epidemiol*, 46(1), pp. 348-355.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

14. Burgos R. M., Badowski M. E., et al. (2021), "The race to a COVID-19 vaccine: opportunities and challenges in development and distribution", *Drugs Context*, 10, pp.
15. Califf R. M. (2006), "Clinical trials bureaucracy: unintended consequences of well-intentioned policy", *Clin Trials*, 3(6), pp. 496-502.
16. Center for Biologics Evaluation and Research (2021), "FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency", Retrieved, from https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency.
17. Cuervo Luis Gabriel, Clarke Mike (2003), "Balancing benefits and harms in health care", *BMJ (Clinical research ed.)*, 327, pp. 65-6.
18. Darko D. A., Seaneke S. K., et al. (2020), "Preliminary findings from stimulated spontaneous reporting of adverse drug reactions during COVID-19 pandemic: an experience from Ghana", *Ghana Med J*, 54(4 Suppl), pp. 62-70.
19. de Vries T. W., van Roon E. N. (2010), "Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials", *Arch Dis Child*, 95(12), pp. 1023-6.
20. Ebile A. W., Ateudjieu J., et al. (2015), "Assessing the detection, reporting and investigation of adverse events in clinical trial protocols implemented in Cameroon: a documentary review of clinical trial protocols", *BMC Med Ethics*, 16(1), pp. 67.
21. European Commission (2022), "Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic", Retrieved, from https://ec.europa.eu/health/latest-updates/updated-document-guidance-management-clinical-trials-during-covid-19-coronavirus-pandemic-2022-02-10_en.
22. FDA (2009), "Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs adverse event reporting to IRBs — improving human subject protection", pp.
23. FDA (2012), "Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies", Retrieved, from https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-reporting-requirements-inds-investigational-new-drug-applications-and-babe.
24. FDA (2017), "Good Clinical Practice in FDA", pp.
25. FDA (2017), Good Clinical Practice in FDA, Regulated Clinical Trials.
26. Field A. (2013), *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, pp.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

27. Fleury Mark E., Farner Amy M., et al. (2021), "Association of the COVID-19 Outbreak With Patient Willingness to Enroll in Cancer Clinical Trials", *JAMA Oncology*, 7(1), pp. 131-132.
28. Galvin G (2020), "48% of US Adults Now Say They'd Get a COVID-19 Vaccine, a New Low", *Morning Consult: Washington, DC, USA*, pp.
29. Gaudino M., Chikwe J., et al. (2020), "Response of Cardiac Surgery Units to COVID-19: An Internationally-Based Quantitative Survey", *Circulation*, 142(3), pp. 300-302.
30. Hauben Manfred, Hung Eric (2021), "Effects of the COVID-19 Pandemic on Spontaneous Reporting: Global and National Time-series Analyses", *Clinical therapeutics*, 43(2), pp. 360-368.e5.
31. Heymann D. L., Shindo N. (2020), "COVID-19: what is next for public health?", *Lancet*, 395(10224), pp. 542-545.
32. ICH (1995), *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standard for Expedited Reporting (E2A)*, pp.
33. ICH (1996), *Guideline For Good Clinical Practice E6-R1*, pp.
34. ICH (2010), *Development Safety Update Reports (E2F)*, pp.
35. Ingrid Wallenbeck, Head Clinical Trials Unit *Safety monitoring and reporting for clinical trials in Europe*, pp.
36. Ioannidis J. P. (2009), "Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced", *Arch Intern Med*, 169(19), pp. 1737-9.
37. Kesselheim A. S., Darrow J. J., et al. (2021), "An Overview Of Vaccine Development, Approval, And Regulation, With Implications For COVID-19", *Health Aff (Millwood)*, 40(1), pp. 25-32.
38. Lasch Florian, Psarelli Eftychia-Eirini, et al. (2022), "The Impact of COVID-19 on the Initiation of Clinical Trials in Europe and the United States", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(5), pp. 1093-1102.
39. Liauw W. S., Day R. O. (2003), "Adverse event reporting in clinical trials: room for improvement", *Med J Aust*, 179(8), pp. 426-8.
40. Lin C., Tu P., et al. (2020), "Confidence and Receptivity for COVID-19 Vaccines: A Rapid Systematic Review", *Vaccines (Basel)*, 9(1), pp.
41. London Jack W, Smalley Karl J, et al. (2009), "The automation of clinical trial serious adverse event reporting workflow", *Clinical Trials*, 6(5), pp. 446-454.
42. Matowe Lloyd K., Leister Cathie A., et al. (2003), "Interrupted Time Series Analysis in Clinical Research", *Annals of Pharmacotherapy*, 37(7-8), pp. 1110-1116.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

43. Medidata (2020), *COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 5.0*, pp.
44. Medidata (2020), *COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 6.0*, pp.
45. Medidata (2020), *COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 7.0*, pp.
46. Medidata (2020), *COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 8.0*, pp.
47. Medidata (2020), *COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. Release 9.0*, pp.
48. Miller T. P., Li Y., et al. (2017), "Center-level variation in accuracy of adverse event reporting in a clinical trial for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group", *Haematologica*, 102(9), pp. e340-e343.
49. Minh Le Huu Nhat, Khoi Quan Nguyen, et al. (2021), "COVID-19 Timeline of Vietnam: Important Milestones Through Four Waves of the Pandemic and Lesson Learned", *Frontiers in Public Health*, 9, pp.
50. Mitchell E. J., Ahmed K., et al. (2020), "It is unprecedented: trial management during the COVID-19 pandemic and beyond", *Trials*, 21(1), pp. 784.
51. Morishita Tetsuji, Takada Daisuke, et al. (2022), "Effects of the COVID-19 pandemic on heart failure hospitalizations in Japan: interrupted time series analysis", *ESC Heart Failure*, 9(1), pp. 31-38.
52. Neumann-Böhme S., Varghese N. E., et al. (2020), "Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19", *Eur J Health Econ*, 21(7), pp. 977-982.
53. Nishiwaki Satoshi, Ando Yuichi (2021), "COVID-19 Pandemic and Trends in Clinical Trials: A Multi-Region and Global Perspective", *Frontiers in Medicine*, 8, pp.
54. Our World In Data, "Emerging COVID-19 success story: Vietnam's commitment to containment", Retrieved, from https://ourworldindata.org/covid-exemplar-vietnam.
55. Partin B. (2006), "Preventing medication errors: an IOM Report", *Nurse Pract*, 31(12), pp. 8.
56. Sathian Brijesh, Asim Mohammad, et al. (2020), "Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: A systematic review", *Nepal journal of epidemiology*, 10(3), pp. 878-887.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

57. Scolnick E. M., Slater E. E., et al. (2001), ""Natural history" clinical trials: an enduring contribution to modern medical practice", *Adv Protein Chem*, 56, pp. 1-12.
58. Seruga B., Templeton A. J., et al. (2016), "Under-reporting of harm in clinical trials", *Lancet Oncol*, 17(5), pp. e209-19.
59. Shamoo A. E., Katzel L. I. (2008), "How should adverse events be reported in US clinical trials?: ethical considerations", *Clin Pharmacol Ther*, 84(2), pp. 275-8.
60. Shrestha S., Khatri J., et al. (2021), "Adverse events related to COVID-19 vaccines: the need to strengthen pharmacovigilance monitoring systems", *Drugs Ther Perspect*, 37(8), pp. 376-382.
61. Sivendran S., Latif A., et al. (2014), "Adverse event reporting in cancer clinical trial publications", *J Clin Oncol*, 32(2), pp. 83-9.
62. Sweatman J. (2003), "Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology?", *Br J Clin Pharmacol*, 55(1), pp. 1-5.
63. Trinh N. T. H., Bruckner T. A., et al. (2020), "Association between National Treatment Guidelines for Upper Respiratory Tract Infections and Outpatient Pediatric Antibiotic Use in France: An Interrupted Time-Series Analysis", *J Pediatr*, 216, pp. 88-94.e4.
64. Trinh N. T. H., de Visme S., et al. (2022), "Recent historic increase of infant mortality in France: A time-series analysis, 2001 to 2019", *Lancet Reg Health Eur*, 16, pp. 100339.
65. Trinh N. T. H., Hjorth S., et al. (2021), "Use of interrupted time-series analysis to characterise antibiotic prescription fills across pregnancy: a Norwegian nationwide cohort study", *BMJ Open*, 11(12), pp. e050569.
66. Upadhaya S., Yu J. X., et al. (2020), "Impact of COVID-19 on oncology clinical trials", *Nat Rev Drug Discov*, 19(6), pp. 376-377.
67. van Dorn Aaron (2020), "COVID-19 and readjusting clinical trials", *The Lancet*, 396(10250), pp. 523-524.
68. Vanden Eynde J. J. (2021), "COVID-19: Failure of the DisCoVeRy Clinical Trial, and Now-New Hopes?", *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(7), pp.
69. Wagner A. K., Soumerai S. B., et al. (2002), "Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research", *J Clin Pharm Ther*, 27(4), pp. 299-309.
70. Wallace S., Myles P. S., et al. (2016), "Serious adverse event reporting in investigator-initiated clinical trials", *Med J Aust*, 204(6), pp. 231-3.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

71. World Health Organization, "WHO Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines", Retrieved, from https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
72. World Health Organization (2005), "Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation", pp.
73. World Medical Association (2013), "World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", *JAMA*, 310(20), pp. 2191-2194.
74. Yang S., Trinh N. T. H., et al. (2022), "Pediatric Prescriptions of Proton Pump Inhibitors in France (2009-2019): A Time-Series Analysis of Trends and Practice Guidelines Impact", *J Pediatr*, pp.
75. Yoshioka Eiji, Hanley Sharon J. B., et al. (2022), "Impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates in Japan through December 2021: An interrupted time series analysis", *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 24, pp.
76. Zhang Xiang, Sumathipala Marissa, et al. (2021), "Population-scale identification of differential adverse events before and during a pandemic", *Nature Computational Science*, 1(10), pp. 666-677.
77. Zhao W., Waldman B. D., et al. (2010), "A web-based medical safety reporting system for a large multicenter clinical trial: the ALIAS experience", *Contemp Clin Trials*, 31(6), pp. 536-43.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC