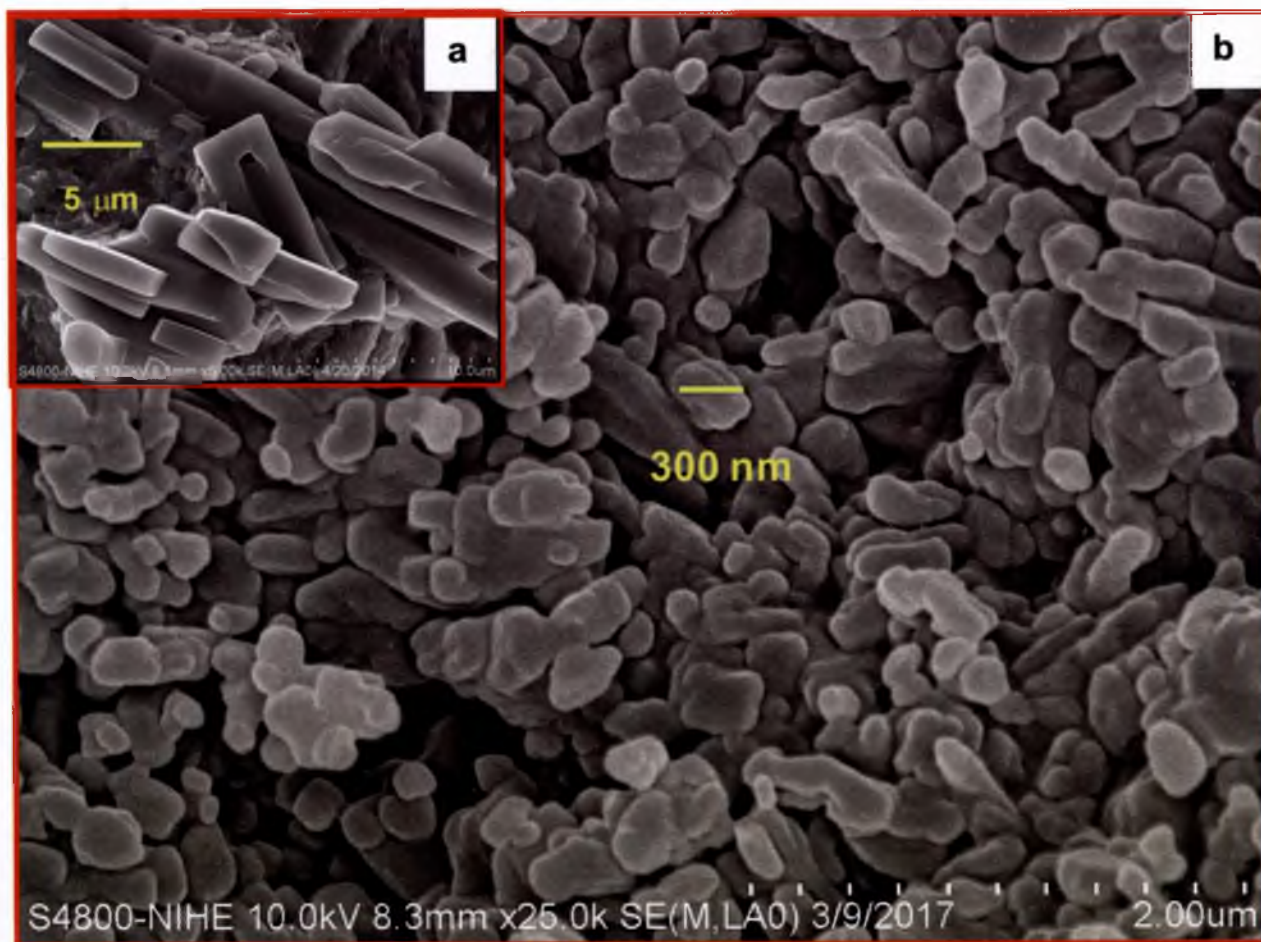


Tạp chí

Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION



Hình thái nguyên liệu curcumin (a) và nano curcumin (b) quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội
Website: www.hup.edu.vn

ISSN 1859-364X

Tập 9 - Tr. 1-40

Số 1/2018

MỤC LỤC

Số 1, 2018

CONTENTS

N^o1, 2018

BÀI NGHIÊN CỨU

RESEARCH

-
- 2** Nghiên cứu bào chế tiểu phân nano fenofibrat
Nguyễn Ngọc Chiến, Nguyễn Thị Hải Phương,
Ninh Thị Kim Thu, Trần Ngọc Bảo
- 8** Đánh giá sinh khả dụng đường uống của hệ tiểu phân nano curcumin trên chuột thí nghiệm
Dương Thị Hồng Ánh, Hoàng Văn Đức, Nguyễn Văn Long, Nguyễn Trần Linh
- 14** Tổng hợp và thử tác dụng kháng lao *in vitro* của một số dẫn chất pyranophenothiazin
Nguyễn Thị Thuận, Hanh Dufat, Sylvie Michel
- 19** Tác dụng của Andiabet trên khả năng ức chế tăng glucose máu sau ăn và trên mức kháng insulin của chuột nhất gây đái tháo đường kiểu typ 2
Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Trọng Thông, Đào Thị Vui
- 26** Định lượng đồng thời, trực tiếp glycine, cysteine và amoni glycyrrhizinat trong chế phẩm thuốc tiêm bằng sắc ký lỏng tương tác thân nước (HILIC)
Vũ Ngân Bình, Đỗ Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Hoàng Lê,
Vũ Đăng Hoàng, Phạm Thị Thanh Hà
- 32** Khảo sát thực trạng báo cáo thiếu biến cố bất lợi nghiêm trọng tại các tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng tại Việt Nam
Võ Thị Nhi Hà, Nguyễn Vinh Nam, Đỗ Xuân Thắng, Nguyễn Ngô Quang,
Lương Anh Tùng, Nguyễn Thanh Bình
-
- 38** ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC - CẢNH GIÁC DƯỢC
-
- 41** ĐIỂM TIN HOẠT ĐỘNG

Study on preparation of fenofibrate nanoparticles

Nguyen Ngoc Chien, Nguyen Thi Hai Phuong,
Ninh Thi Kim Thu, Tran Ngoc Bao

Oral bioavailability of curcumin nanoparticles in mice

Duong Thi Hong Anh, Hoang Van Duc, Nguyen Van Long, Nguyen Tran Linh

Synthesis and bioactivity evaluation of some pyranophenothiazine derivatives

Nguyen Thi Thuan, Hanh Dufat, Sylvie Michel

Inhibitory on hyperglycemic postprandial blood glucose and antagonism with insulin resistance of Andiabet in type 2 diabetic mice model

Nguyen Thi Huong Giang, Nguyen Trong Thong, Dao Thi Vui

Simultaneous and direct determination of glycine, cysteine and ammonium glycyrrhizinate in an intravenous solution by hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)

Vu Ngan Binh, Do Thi Tuyet Nhung, Nguyen Hoang Le,
Vu Dang Hoang, Pham Thi Thanh Ha

Omission of serious drug adverse events (SAEs) in clinical research reports of Vietnam

Vo Thi Nhi Ha, Nguyen Vinh Nam, Do Xuan Thang, Nguyen Ngo Quang,
Luong Anh Tung, Nguyen Thanh Binh

DRUG INFORMATION & PHARMACOVIGILANCE HIGHLIGHTS

NEWS POINT



Khảo sát thực trạng báo cáo thiếu biến cố bất lợi nghiêm trọng tại các tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng tại Việt Nam

Võ Thị Nhị Hà^{1,2}, Nguyễn Vinh Nam², Đỗ Xuân Thắng²,
Nguyễn Ngô Quang¹, Lương Anh Tùng³, Nguyễn Thanh Bình²

¹Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Trung tâm quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc
(Ngày gửi đăng: 09/02/2018 – Ngày duyệt đăng: 10/4/2018)

SUMMARY

With regard that reporting serious adverse events (SAEs) in clinical trials is substantially important and mandatory to ensure the safety of medications, but in fact, it has not been so perfectly implemented in Vietnam,... to estimate and further improve the SAEs reporting activity, it was investigated by mix-method study, aiming at: 1) Recording the number of omitted SAEs in clinical trial reports of Vietnam from 2014 to 2015; and therefrom, 2) Revealing the factors accounting for the actual under-reporting of SAEs. Actually, in 2014-2015, of 15 Vietnam clinical establishments (or bodies) in study, 13% reported no SAE observed in their clinical trials, even though, one of these implemented cancer treatment trials. Noticeably, the highest number of omitted SAEs by each clinical trial body was so large as 15. Those clinical establishments owning a clinical trial unit (CTU) practised better performances in SAE reporting in comparison with the other ones without CTU. The prevailing factors responsible for such omission in reporting of SAEs were accounted on: (1) The lack of knowledge and experiences of the investigators, (2) Poor awareness of the trial volunteers and (3) Subjective barriers or limitations of the health system in this point.

Từ khóa: Báo cáo, biến cố bất lợi, thử nghiệm lâm sàng.

Đặt vấn đề

Trong các tiếp cận hiện nay nhằm đảm bảo an toàn cho đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng (TNLS), theo dõi và báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) là hoạt động quan trọng nhất [7]. Việc báo cáo đầy đủ các SAE sẽ giúp phát hiện và ngăn chặn kịp thời nguy cơ của thuốc trên đối tượng thử nghiệm [9]. Bên cạnh đó, hoạt động này còn giúp cơ quan quản lý có quyết định phù hợp về việc cho phép tiếp tục triển khai thử nghiệm và giúp hoàn thiện hồ sơ về an toàn thuốc cho các bệnh nhân tương lai. Với vai trò trên, báo cáo SAE trong TNLS đã trở thành yêu cầu bắt buộc tại tất cả các hệ thống y tế trên Thế giới [1], [5].

Tuy nhiên, trên thực tế, nhiều dẫn chứng đã chỉ ra rằng việc báo cáo thiếu SAE vẫn xảy ra trong các TNLS.

Theo Seruga, báo cáo về an toàn thường không đầy đủ hoặc sai lệch trong các TNLS thuốc điều trị ung thư, kể cả đối với các SAE quan trọng nhất [8]. Trong công bố vào năm 2015, Mailet cũng chỉ ra rằng chỉ có 17% các biến cố bất lợi ở mức độ nặng theo phân loại của CTCAE được báo cáo [6]. Năm 2015, Tang và cộng sự đã tổng kết rằng có tới 13% số công bố TNLS hoàn toàn không đề cập đến báo cáo SAE [10]. Tại Việt Nam, khảo sát hoạt động báo cáo SAE trong các TNLS thuốc năm 2014 cho thấy có tới 29% TNLS không báo cáo bất kỳ một SAE nào, đồng thời việc báo cáo SAE có các hạn chế nhất định trên cả ba phương diện: số lượng, chất lượng và thời gian báo cáo [2]. Mặc dù đã bước đầu nêu lên được thực trạng về báo cáo thiếu SAE, đặc điểm chung của tất cả các nghiên cứu này là chủ yếu dựa trên tổng quan hệ thống chứ không



tiến hành khảo sát thực địa. Do đó, các nghiên cứu này chưa đưa ra được các thống kê cụ thể về báo cáo thiếu SAE. Bên cạnh đó, nguyên nhân của thực trạng này chưa được khảo sát.

Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu: 1) Khảo sát số lượng SAE báo cáo thiếu trong TNLS dựa trên việc rà soát các báo cáo biến cố bất lợi, hồ sơ bệnh án và các tài liệu nguồn có liên quan tại các tổ chức nhận thử thuốc (TCNT) và 2) Tìm hiểu nguyên nhân của vấn đề này thông qua phỏng vấn sâu các nghiên cứu viên và các giám sát viên TNLS tại các TCNT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Các TCNT đã triển khai TNLS và tuyển bệnh trong giai đoạn từ 1/2013 - 12/2015, bao gồm: Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai, Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Phổi Trung ương, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (TP HCM), Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Bệnh viện Ung bướu TP HCM, Bệnh viện Nhân dân 115, Bệnh viện Nhân dân Gia Định, Bệnh viện Tim Tâm Đức, Bệnh viện Nhiệt đới TP HCM và Bệnh viện Nguyễn Tri Phương.

Báo cáo SAE, danh mục biến cố bất lợi (AE) của các nghiên cứu thực hiện trong giai đoạn 2013-2015 và tài liệu nguồn của các đối tượng tham gia TNLS

Cán bộ quản lý hoạt động TNLS, nghiên cứu viên (NCV) chính, NCV, điều dưỡng nghiên cứu, giám sát viên của một số tổ chức hỗ trợ nghiên cứu có ít nhất 02 năm kinh nghiệm trong lĩnh vực TNLS, đã thực hiện hoặc hỗ trợ thực hiện báo cáo SAE tại 15 TCNT trong mẫu nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả dựa trên khảo sát dữ liệu về báo cáo SAE và AE tại các TCNT giai đoạn 2013-2015 và phỏng vấn sâu NCV chính, NCV, điều dưỡng nghiên cứu và giám sát nghiên cứu tại TCNT.

Nội dung nghiên cứu

Hỏi cứu số liệu về báo cáo AE, SAE trong TNLS tại các TCNT, đối chiếu với các định nghĩa, tiêu chuẩn đánh giá SAE của ICH- E2A, của Bộ Y tế và của đề cương nghiên cứu được phê duyệt để xác định số lượng báo cáo thiếu SAE.

Phỏng vấn sâu bằng bộ câu hỏi bán cấu trúc các cán bộ quản lý TNLS, NCV chính, NCV, điều dưỡng nghiên cứu và giám sát nghiên cứu tại các TCNT trong mẫu nghiên cứu để tìm hiểu nguyên nhân dẫn đến báo cáo thiếu SAE.

Quy trình thu thập và xử lý dữ liệu:

Đối với nghiên cứu định lượng, một phiếu thu thập thông tin về các AE trong giai đoạn 2014-2015 sẽ được gửi đến cán bộ quản lý hoạt động TNLS tại TCNT chậm nhất 10 ngày trước khi triển khai khảo sát thực địa. Dựa trên danh mục các AE được cung cấp, nhóm nghiên cứu sẽ yêu cầu thu thập thông tin bổ sung về các SAE nghi ngờ bị bỏ sót. Vào ngày khảo sát chính thức, nhóm nghiên cứu sẽ thống nhất ý kiến với các NCV tại TCNT để xác định các SAE bị báo cáo thiếu. Các số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm Microsoft Excel 2016.

Đối với nghiên cứu định tính, dữ liệu nghiên cứu định tính được thu thập trực tiếp tại thực địa bằng phỏng vấn sâu dựa trên bộ câu hỏi bán cấu trúc. Người phỏng vấn là cá nhân có ít nhất 02 năm kinh nghiệm trong lĩnh vực TNLS và được đào tạo về quy trình phỏng vấn của nghiên cứu. Đối tượng được phỏng vấn là các cá nhân trực tiếp thực hiện việc phát hiện, xử trí và báo cáo AE/SAE tại các TCNT đã nêu cụ thể ở trên, được lựa chọn theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện theo chỉ định của người đứng đầu cơ sở. Tại mỗi TCNT, ít nhất 02 người sẽ được phỏng vấn. Bên cạnh đó, 05 giám sát viên tại các tổ chức hỗ trợ nghiên cứu sẽ được phỏng vấn để bổ sung thông tin. Trong nghiên cứu này, 31 cuộc phỏng vấn sâu đã được thực hiện. Số liệu được mã hoá và phân tích theo chủ đề, sử dụng phần mềm Invivo 7.

Phân tích kết quả

Đối với nghiên cứu định lượng, chỉ tiêu nghiên cứu chính là số lượng SAE báo cáo và số lượng SAE báo cáo thiếu. Trong nghiên cứu này, báo cáo thiếu SAE là các trường hợp AE đủ tiêu chuẩn phân loại thành SAE theo định nghĩa của ICH-E2A và Bộ Y tế (*bao gồm các SAE tử vong, đe dọa tính mạng; phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện; tàn tật, thương tật vĩnh viễn hoặc nghiêm trọng; dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng cho thai nhi của đối tượng; phải có can thiệp y khoa/có ý nghĩa y khoa*), nhưng không được báo cáo là SAE. Các chỉ tiêu thứ cấp bao gồm số lượng, tỷ lệ phần trăm TNLS báo cáo SAE và phân bố tỷ lệ các nhóm SAE báo cáo thiếu theo định nghĩa SAE của ICH-E2A. Đối với nghiên cứu định tính, chỉ tiêu nghiên cứu là các nguyên nhân và rào cản dẫn tới báo cáo thiếu SAE trong TNLS tại TCNT theo nhóm chủ đề theo quan điểm của cán bộ phụ trách TNLS và NCV tại TCNT và các giám sát viên hỗ trợ nghiên cứu. Nhóm chủ đề này được xác định ban đầu dựa trên công bố của Seruga và bổ sung trong quá trình phân tích dữ liệu sau thu thập.



Kết quả nghiên cứu

Kết quả định lượng về thực trạng báo cáo thiếu SAE trong TNLS

Số lượng báo cáo thiếu SAE

Thông tin về số lượng (SL) báo cáo thiếu SAE tại các TCNT trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Kết quả cho thấy số lượng TNLS đã tuyển bệnh tại các TCNT được nghiên cứu dao động từ 3 tới 12. Trong mẫu nghiên cứu, 8 tổ chức có tỷ lệ TNLS báo cáo SAE <50%. Đặc biệt, có hai tổ chức hoàn toàn không có báo cáo SAE, trong đó một tổ chức triển khai TNLS bệnh u tân sinh. Bên cạnh đó, các TCNT triển khai nghiên cứu thuốc điều trị bệnh mạn tính của hệ tuần hoàn và hô hấp thường có số lượng báo cáo SAE thấp (từ 1 đến 4 báo cáo).

Trong nghiên cứu này, việc báo cáo thiếu SAE phổ biến nhất ghi nhận tại một TCNT triển khai nghiên cứu thuốc điều trị bệnh hệ tuần hoàn với số lượng báo cáo thiếu là 15. Trong đó, đa số báo cáo thuộc về một nghiên cứu thuốc điều trị cấp cứu tim mạch với tử vong do diễn biến bệnh là một trong những tiêu chí chính.

Đồng thời, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho

thấy hai TCNT thành lập đơn vị quản lý hoạt động TNLS (Clinical trial unit – CTU) có số lượng báo cáo SAE cao nhất (64 và 39 báo cáo). Trong khi đó, số lượng báo cáo thiếu SAE tại các TCNT này lại rất thấp (0 và 1 trường hợp). Xu hướng tương tự cũng quan sát thấy ở các TCNT triển khai TNLS đa dạng trên nhiều mặt bệnh (số lượng báo cáo từ 10-37, số lượng báo cáo thiếu từ 0-2).

Kết quả định tính về nguyên nhân dẫn đến báo cáo thiếu SAE trong TNLS

Kết quả phân tích dữ liệu định tính cho thấy 31 người được phỏng vấn đều đồng thuận rằng báo cáo thiếu SAE hoàn toàn có thể xảy ra trong các TNLS. Việc báo cáo thiếu có thể do 03 nhóm nguyên nhân chính: 1) Hạn chế về kiến thức và kinh nghiệm của NCV trong việc phát hiện và báo cáo SAE; 2) Hạn chế của đối tượng nghiên cứu; 3) Đặc điểm của nghiên cứu và đặc điểm của hệ thống y tế.

Hạn chế về kiến thức và kinh nghiệm của NCV trong phát hiện và báo cáo SAE

Dữ liệu phỏng vấn cho thấy rằng, việc báo cáo thiếu có thể xuất phát từ chính các NCV trong TNLS. Cụ thể, các NCV thường ưu tiên cho xử trí SAE, ít quan

Bảng 1. Số lượng báo cáo thiếu SAE tại các TCNT trong nghiên cứu

TCNT	CRU*	Mặt bệnh triển khai TNLS (ICD-10)	SL TNLS đã tuyển bệnh	SL (%) TNLS báo cáo SAE	SL SAE báo cáo	SL SAE báo cáo thiếu
1	Không	Đa dạng**	12	5 (41,7)	37	0
2	Không	Đa dạng	10	4 (40,0)	10	2
3	Có	Bệnh NT và KST, Bệnh hô hấp	8	4 (50,0)	39	1
4	Không	Đa dạng	7	3 (42,9)	11	1
5	Có	Bệnh NT và KST	6	5 (83,3)	64	0
6	Không	Bệnh hệ tuần hoàn	6	1 (16,7)	4	1
7	Không	Bệnh hệ tuần hoàn	5	1 (20,0)	1	1
8	Không	U (U tân sinh)	4	3 (75,0)	4	3
9	Không	Bệnh hệ hô hấp	4	1 (25,0)	2	0
10	Không	U (U tân sinh)	4	3 (75,0)	4	1
11	Không	U (U tân sinh)	4	3 (75,0)	7	0
12	Không	U (U tân sinh)	3	0 (0,0)	0	0
13	Không	Bệnh tuần hoàn	3	3 (100,0)	27	15
14	Không	Bệnh hệ hô hấp	3	1 (33,3)	5	0
15	Không	Bệnh NT và KST	3	0 (0,0)	0	1

*: Đơn vị quản lý hoạt động TNLS tại tổ chức nhận thử

** : Có ≥ 3 mặt bệnh thử nghiệm theo phân loại chương bệnh của ICD-10



tâm đến hoạt động báo cáo và chủ yếu dựa trên kinh nghiệm lâm sàng.

"Nhiều bác sỹ chưa thấy báo cáo SAE là quan trọng, chưa tham khảo protocol nghiên cứu. Họ nghĩ rằng SAE chỉ là bất thường về y khoa và xử trí là xong."-Giám sát viên TNLS của nhà tài trợ

Bên cạnh đó, các NCV cũng có xu hướng không báo cáo các SAE nếu SAE trùng với chỉ tiêu nghiên cứu hoặc theo đánh giá chủ quan của họ là không liên quan đến thuốc nghiên cứu.

"Cái anh nói tới các trường hợp tử vong do nhồi máu não là rất hay. Nhưng cái này trùng với tiêu chí chính của nghiên cứu nên tôi sẽ tổng hợp lại sau khi kết thúc nghiên cứu" - NCV tại TCNT

"Bệnh nhân khi uống thuốc nghiên cứu thì bình thường, về nhà có xài thuốc nam sau đó bị phù phổi vô bệnh viện. Mấy trường hợp như vậy đâu liên quan đến thuốc nghiên cứu nên không phải báo cáo"- NCV tại TCNT

Cuối cùng, kết quả phỏng vấn đã chỉ ra rằng việc báo cáo thiếu còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của NCV và thường xảy ra với các NCV ít kinh nghiệm.

"Các NCV tham gia nhiều thử nghiệm sẽ báo cáo tốt hơn vì họ được đào tạo liên tục, NCV ít tham gia nhận thức sẽ kém hơn"- Quản lý TNLS tại TCNT

Hạn chế của đối tượng nghiên cứu

Theo kết quả nghiên cứu, trình độ, nhận thức và đặc điểm của đối tượng nghiên cứu có thể là một nguyên nhân quan trọng dẫn tới báo cáo thiếu SAE. Cụ thể, bệnh nhân có chi phí điều trị của họ phụ thuộc vào TNLS sẽ ngần ngại báo cáo SAE cho NCV vì lo sợ bị dừng nghiên cứu. Bên cạnh đó, trong nhiều trường hợp, đối tượng nghiên cứu sẽ không thông báo họ gặp SAE cho NCV nếu họ cho rằng SAE này không liên quan đến chuyên môn của NCV.

"Nhiều bác tham gia nghiên cứu COPD rất phấn khởi vì tham gia nghiên cứu được dùng thuốc miễn phí lại được gọi điện thăm hỏi, mời đến khám thường xuyên. Có khi các bác mừng quá gặp SAE cũng không dám báo cáo vì sợ bị cho ra khỏi nghiên cứu"- NCV tại TCNT

"Bệnh nhân có khi bị tai nạn chẳng hạn, họ sẽ không thông báo cho mình vì họ nghĩ mình là bác sỹ tim mạch thì không liên quan, dù mình đã dặn trước là có bất thường gì cũng phải báo cáo" - NCV tại TCNT

Đặc điểm của nghiên cứu và đặc điểm của hệ thống y tế

Bên cạnh các yếu tố kể trên, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy một nhóm yếu tố khác ảnh hưởng tới báo cáo thiếu SAE trong TNLS là đặc điểm của nghiên cứu. Theo các NCV, các nghiên cứu ngoại trú, có số lần tái khám ít và các nghiên cứu thu thập thông tin ở các điểm nghiên cứu phụ thường dễ bỏ sót SAE.

"Có nghiên cứu bệnh nhân 3 tháng mới phải tái khám, 6 tháng mới phải lấy thuốc một lần nên bệnh nhân có thể quên không báo. Ví dụ có trường hợp đến khi tái khám hỏi lại thì bệnh nhân mới báo là bệnh nhân bị tai nạn giao thông vô viện, không rõ từ ngày nào. Nhưng lúc bị tai nạn bệnh nhân không có báo cho NCV nên chắc chắn với các nghiên cứu vậy là có khả năng sót" - NCV tại TCNT

"Nghiên cứu sốt rét thì hay lấy bệnh nhân tại địa phương gọi là các điểm nghiên cứu phụ. Tại địa điểm nghiên cứu chính thì NCV có kinh nghiệm, có thể toàn tâm toàn ý cho nghiên cứu của mình hơn. Nhưng ở các điểm nghiên cứu phụ thì khó hơn vì bác sỹ ở đó họ có thể kém hơn, phải đôn đốc nhắc nhở thường xuyên" - Quản lý TNLS tại TCNT

Ngoài ra, đặc điểm của hệ thống y tế là một rào cản quan trọng đối với hoạt động theo dõi giám sát an toàn, có thể dẫn tới báo cáo thiếu SAE. Theo các đối tượng được phỏng vấn, bối cảnh y tế ở Việt Nam rất khó cho phép thu thập thông tin và làm bỏ sót SAE nếu xảy ra ngoài địa điểm nghiên cứu hoặc sau khi đối tượng kết thúc quá trình thăm khám trong nghiên cứu.

"Nếu bệnh nhân nghiên cứu gặp SAE và nhập viện ngoài bệnh viện nghiên cứu thì thu thập thông tin khá khó khăn, phải phụ thuộc vào quan hệ của NCV hoặc NCV chính nhưng không phải lúc nào cũng thu thập được. Nếu dựa vào đơn thuốc hay sổ khám bệnh thì thông tin rất nghèo nàn, rất dễ bỏ sót"- Giám sát viên TNLS của tổ chức hỗ trợ nghiên cứu độc lập.

"Đối với nghiên cứu ung thư thì bệnh nhân kết thúc thăm khám trong nghiên cứu, về địa phương, đặc biệt là về đến các huyện, các tỉnh ở xa thì gần như không thu thập được thêm thông tin gì"- Quản lý TNLS tại TCNT

Bàn luận

Khi triển khai TNLS, đảm bảo an toàn cho đối tượng nghiên cứu và cam kết thực hiện đúng đạo đức nghiên cứu là một vấn đề then chốt. Để đạt được điều này, báo cáo SAE, tiếp cận cơ bản nhất trong giảm thiểu nguy cơ của thuốc trước khi thương mại hoá, cần thực hiện đầy đủ và chính xác.

Mặc dù chỉ khảo sát thực trạng báo cáo thiếu SAE khi triển khai TNLS trong 2 năm 2014 và 2015, nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy nhiều bất cập. Nhìn chung, số lượng TNLS có báo cáo SAE và số báo cáo SAE trong các TNLS tại các TCNT trong mẫu nghiên cứu đạt thấp, trong đó có tới 13% số TCNT chưa có báo cáo SAE. Tỷ lệ này thậm chí cao hơn con số 4% trong tổng quan hệ thống của Tang và cộng sự trên 202 TNLS trên thế giới [10].

Bên cạnh đó, điểm đáng lưu ý là theo kết quả nghiên cứu định lượng, các TCNT thử nghiệm thuốc



trên người bệnh u tân sinh có số lượng báo cáo SAE thấp, thậm chí có TCNT không có báo cáo SAE nào. Điều này là không phù hợp vì bản thân ung thư là một bệnh nghiên cứu có tiên lượng nặng, các thuốc điều trị thường có nguy cơ cao, có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng. Trong nghiên cứu của Belknap trên các TNLS của bevacizumab và oxaliplatin trong điều trị ung thư tiêu hóa từ năm 2001-2008 tại Hoa Kỳ, không có TNLS nào là không ghi nhận SAE [3].

Thực trạng này đã được giải thích phần nào dựa trên kết quả của nghiên cứu định tính. Trong trường hợp NCV thiếu kinh nghiệm, không tham chiếu đề cương nghiên cứu mà giám sát chủ yếu dựa trên kinh nghiệm lâm sàng, một SAE, kể cả tử vong hoặc đe dọa tính mạng, có xu hướng bị bỏ sót nếu nó được coi là diễn tiến của bệnh hiểm nghèo. Bên cạnh đó, NCV cũng thường không báo cáo cho đến khi các hậu quả lâm sàng trầm trọng xảy ra hoặc có sự chắc chắn về quan hệ nhân quả với thuốc nghiên cứu. Những phát hiện này phù hợp với kết luận của Di Maio và cộng sự trong nghiên cứu của nhóm tác giả tại Ý và Canada vào năm 2015, khi cho rằng các NCV có xu hướng sẽ coi nhẹ các SAE hơn nhiều so với đối tượng tham gia thử nghiệm do nhiều nguyên nhân khác nhau [4].

Những hạn chế về kiến thức và quan điểm của NCV về báo cáo SAE, dẫn tới báo cáo thiếu SAE trong TNLS đòi hỏi các can thiệp toàn diện từ cơ quan quản lý. Hiện nay, theo qui định về tiêu chuẩn NCV tham gia TNLS, NCV phải đạt chứng chỉ tập huấn về Thực hành nghiên cứu lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu do Bộ Y tế tổ chức, trong đó giám sát an toàn là nội dung bắt buộc. Tuy nhiên, thời lượng đào tạo, đặc biệt về hướng dẫn báo cáo SAE là rất ngắn. Do đó, việc đào tạo NCV về báo cáo SAE trong TNLS cần tiếp tục đẩy mạnh và triển khai chuyên sâu hơn nữa trong tương lai.

Bên cạnh đó, khảo sát định lượng cũng cho thấy các TCNT thuốc điều trị bệnh tim mạch hoặc hô hấp mạn tính có số lượng báo cáo SAE thấp và nguy cơ báo cáo thiếu cao. Mặc dù chưa ghi nhận trường hợp nào gặp hậu quả nghiêm trọng do thực trạng này, cần nhìn nhận rằng đây là một bất cập đáng chú ý. Bởi lẽ, theo dõi không chặt chẽ các SAE trong TNLS về bệnh mạn tính có thể dẫn tới ghi nhận thiếu hồ sơ an toàn của thuốc, gây ước lượng thấp hơn nguy cơ của thuốc trên thực tế. Thực trạng này có thể giải thích thông qua kết quả nghiên cứu định tính. Cụ thể là, các TNLS bệnh tim mạch mạn tính (bệnh mạch vành) hoặc hô hấp mạn tính (COPD, hen phế quản) thường có lượt tái khám không thường xuyên, dẫn tới việc đối tượng nghiên cứu có thể quên, hoặc NCV có thể bỏ sót báo

cáo trong những lần tái khám. Bên cạnh đó, đây là các bệnh phải điều trị suốt đời, do đó người bệnh có xu hướng che giấu các SAE để có thể tiếp tục thụ hưởng chế độ chăm sóc, giám sát và phụ cấp y tế theo điều kiện của TNLS. Các phát hiện này là tương tự như kết luận của Seruga về vai trò của đối tượng nghiên cứu và đặc điểm nghiên cứu trong báo cáo thiếu SAE trong TNLS [8].

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng việc báo cáo sót SAE sẽ có thể rất phổ biến trong trường hợp SAE trùng với các tiêu chí chính của nghiên cứu. Trong tổng số 15 SAE bị bỏ sót tại một TCNT trong mẫu nghiên cứu, có tới 13 SAE liên quan đến tiêu chí chính của nghiên cứu. Cũng như trong nghiên cứu định tính đã chỉ rõ, NCV sẽ có xu hướng không báo cáo các SAE nếu đã tổng hợp dữ liệu về tiêu chí chính. Điều này có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng liên quan đến việc thuốc nghiên cứu có thể không đạt hiệu quả điều trị, gây đe dọa tính mạng cho hàng loạt đối tượng thử nghiệm trong khi cơ quan quản lý không có thông tin trước khi có kết quả phân tích dữ liệu cuối cùng của nhà tài trợ. Đặc biệt trong bối cảnh hiện nay, khi các TNLS với tiêu chí chính là kéo dài thời gian sống trở nên phổ biến đối với các thuốc điều trị bệnh mạn tính.

Một phát hiện quan trọng khác của nghiên cứu này là vai trò của đơn vị CTU trong hạn chế báo cáo thiếu SAE. Theo kết quả nghiên cứu, các TCNT thành lập đơn vị CTU có số lượng SAE báo cáo cao hơn và số lượng SAE báo cáo thiếu thấp hơn rõ rệt so với các TCNT khác. Điều này có thể được giải thích dựa trên kết quả của nghiên cứu định tính. Theo đó, trên thực tế việc báo cáo thiếu SAE có thể phụ thuộc vào cả đặc điểm hệ thống y tế. Trong nhiều trường hợp, việc ghi nhận thông tin về các SAE có thể gặp khó khăn ví dụ như nó được phát hiện tại một cơ sở y tế khác, hoặc xảy ra sau khi bệnh nhân đã kết thúc đợt thăm khám cuối cùng, hoặc liên quan đến tình trạng y khoa không thuộc chuyên môn của bác sỹ nghiên cứu. Khi đó, vai trò của người hỗ trợ nghiên cứu tại các CTU trong việc tiếp cận thông tin, đơn giản hoá các thủ tục hành chính và hỗ trợ NCV nghiên cứu ghi nhận đầy đủ thông tin về SAE là rất quan trọng. Trên thực tế, vai trò của các CTU trong triển khai hệ thống chính sách và nhân lực của TCNT đã được khẳng định trong nghiên cứu trước đó của chúng tôi vào năm 2015.

Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cho thấy 3 vấn đề chính: (1) nhận thức, kiến thức của NCV về việc phát hiện, ghi nhận và báo cáo SAE còn thiếu hụt (2) thái độ đối với việc theo dõi và báo cáo an toàn chưa đầy đủ (3) tổ chức, quy trình để theo dõi SAE cho từng



nghiên cứu tại các TCNT chưa đầy đủ và chưa chặt chẽ.

Nghiên cứu này có một số ưu điểm quan trọng. Thứ nhất, đây là một trong số ít các nghiên cứu có thể tiếp cận dữ liệu về báo cáo SAE tại các TCNT. Thứ hai, phương pháp nghiên cứu kết hợp là cách tiếp cận phù hợp để đưa ra các giải thích về thực trạng báo cáo thiếu SAE trong TNLS. Trong nghiên cứu này, các đối tượng được hỏi tương đối đa dạng giúp cho phép các đánh giá mang tính chất đa chiều và khách quan hơn. Cuối cùng, mặc dù tiến hành trên 15 TCNT, kết quả nghiên cứu hoàn toàn có thể ngoại suy cho các TCNT nói chung tại Việt Nam vì đây là các TCNT quy mô và bài bản nhất, đại diện cho hai địa điểm tập trung chủ yếu tất cả các TNLS triển khai tại Việt Nam là ở Hà Nội và TP Hồ Chí Minh.

Bên cạnh đó, nghiên cứu này vẫn còn một số hạn chế. Thứ nhất, các dữ liệu nghiên cứu do TCNT cung cấp có thể thiếu sót mặc dù có giám sát chất lượng bằng kiểm tra ngẫu nhiên. Thứ hai, nghiên cứu này vẫn có thể ước lượng nguy cơ thấp hơn thực tế do chưa đánh giá được hết các AE phát hiện thiếu trong các tài liệu nguồn. Trên thực tế, 2 TCNT thông báo không phát hiện được SAE không cung cấp được tài liệu nguồn đầy đủ khi nhóm nghiên cứu triển khai tại

cơ sở. Thứ ba, mặc dù hạn chế sự tham gia của đại diện cơ quan quản lý trong các phỏng vấn sâu, các sai sót do phỏng vấn hoàn toàn có thể xảy ra do việc báo cáo SAE trong TNLS là một vấn đề then chốt, quan trọng dẫn đến một số nguyên nhân tiềm ẩn có thể bị che giấu, đặc biệt với cách thu thập cá nhân phỏng vấn theo chỉ định của người đứng đầu cơ sở.

Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thực trạng báo cáo thiếu SAE tại các tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng tại Việt Nam giai đoạn 2014-2015 khá phổ biến, rơi vào các TCNT thuốc điều trị ung thư, thuốc điều trị bệnh tim mạch mạn tính hoặc SAE trùng với tiêu chí chính của nghiên cứu. Báo cáo thiếu có xu hướng tập trung vào các SAE mà NCV cho rằng không liên quan đến thuốc nghiên cứu hoặc gặp khó khăn trong nhận định hậu quả cuối cùng. Các TCNT thành lập CTU có xu hướng bỏ sót báo cáo ít hơn các tổ chức còn lại. Cuối cùng, nhìn chung có 03 nhóm nguyên nhân chính dẫn tới việc báo cáo thiếu SAE gồm có (1) Hạn chế về kiến thức, kinh nghiệm của nghiên cứu viên; (2) Hạn chế của đối tượng nghiên cứu; (3) Đặc điểm của nghiên cứu và đặc điểm của hệ thống y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2012), "Thông tư 03/2012/TT-BYT Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng" và "Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt" ban hành tại Quyết định 799/QĐ-BYT.
2. Võ Thị Nhị Hà, Nguyễn Vĩnh Nam, Nguyễn Thị Phương Thúy, Nguyễn Ngô Quang, Nguyễn Đoàn Thoan, Nguyễn Thanh Bình, Đỗ Xuân Thắng (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*, tháng 3, số 479, tr.10-14.
3. Belknap, S. M., Georgopoulos, C. H., Lagman, J., Weitzman, S. A., Qualkenbush, L., Yarnold, P. R., West, D. P. (2013). "Reporting of serious adverse events during cancer clinical trials to the institutional review board: An evaluation by the research on adverse drug events and reports (RADAR) project". *Journal of Clinical Pharmacology*, 53(12), pp.1334-1340.
4. Di Maio, M., Gallo, C., Leigh, N. B., Piccirillo, M. C., Daniele, G., Nuzzo, F., Perrone, F. (2015). "Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials." *Journal of Clinical Oncology*, 33(8), pp.910-915.
5. International Conference on Harmonisation (1996), "Guideline for Good Clinical Practice". Trích xuất ngày 5 tháng 7 năm 2016 tại địa chỉ: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254
6. Mailet D., Blay YJ, You B., Rachdi A., Gan H.K., Péron J (2016). "The reporting of adverse events in oncology phase III trials: a comparison of the current status versus the expectations of the EORTC members", *Annals of Oncology*, 27 (1), pp.192-198
7. Morse Michael A, Califf Robert M, et al. (2001). "Monitoring and ensuring safety during clinical research", *JAMA*, 285(9), pp. 1201-1205
8. Seruga B., Templeton AJ (2016). "Under-reporting of harm in clinical trials", *The Lancet Oncology*, 17(5), pp. e209-e219.
9. Talbot G. H. (2008). "Efficacy as an important facet of "safety" in clinical trials: how can we do our best for our patients?", *Clin Infect Dis*, 47(3), pp.180-5
10. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. (2015). "Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles." *BMC Med*, 13, pp.189.