

THỰC TRẠNG BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN K VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Nguyễn Khắc Dũng^{1,2*}, Nguyễn Thanh Chúc², Võ Thị Hoài Thanh²,
Tạ Phương Mai², Phan Bùi Hoàng², Nguyễn Việt¹, Nguyễn Xuân Bách²,
Trần Thị Minh Huệ¹, Đào Văn Tú^{1,2}

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Mô tả thực trạng báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 và đánh giá một số yếu tố liên quan tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu trên 101 báo cáo SAE của các bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng (TNLS) tại Bệnh viện K đã được báo cáo bằng văn bản tới Cục Khoa học công nghệ và đào tạo, Bộ Y tế và Trung tâm Cảnh giác dược Quốc gia (DI & ADR) trong giai đoạn từ năm 2019 đến 2023.

Kết quả: 101 báo cáo SAE đã mô tả chi tiết 85 biến cố bất lợi nghiêm trọng của 68 đối tượng tham gia 23 TNLS. Trong 85 biến cố có 61,18% là biến cố toàn thân (bao gồm cả tử vong và bệnh tiến triển); 85,71% biến cố không liên quan đến sản phẩm thử nghiệm. Phần lớn các đối tượng tham gia TNLS là nam giới (69,12%), độ tuổi trên 50 (81,82%). Loại bệnh ung thư chủ yếu là ung thư phổi (40%) và ung thư gan (32%). Thiết kế nghiên cứu phần lớn là pha III, mù đôi, đối chứng giả dược với sản phẩm thử nghiệm chủ yếu là các thuốc miễn dịch (63%). Hầu hết các nghiên cứu viên (NCV) đều báo cáo thông tin SAE tới Hội đồng đạo đức và Nhà tài trợ trong vòng 24 giờ kể từ tiếp nhận thông tin về SAE của bệnh nhân (100/101 báo cáo). Về mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR, có 91 báo cáo tuân thủ thời hạn bao gồm 27 báo cáo SAE ban đầu độ nặng tử vong hoặc đe dọa tính mạng (93,1%), 41 báo cáo SAE ban đầu mức độ nghiêm trọng khác (89,13%) và 23 báo cáo bổ sung (88,46%). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thuốc miễn dịch trong TNLS với mức độ báo cáo khẩn của SAE khi so sánh với các thuốc/phác đồ nghiên cứu khác ($p>0,05$).

Kết luận: Nghiên cứu chỉ ra rằng phần lớn SAE xảy ra tại Bệnh viện K không liên quan đến sản phẩm/quy trình thử nghiệm. Các đối tượng tham gia TNLS có báo cáo SAE phần lớn là nam giới, trên

¹Bệnh viện K

²Đại học Quốc gia Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Dũng

Email: khacdung.nguyen@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

50 tuổi, chủ yếu mắc ung thư gan và phổi. Nghiên cứu đã cho thấy có sự đảm bảo việc tuân thủ thời hạn báo cáo các biến cố bất lợi của thuốc.

Từ khóa: Biến cố bất lợi, thử nghiệm lâm sàng, đạo đức nghiên cứu.

STATUS OF ADVERSE EVENT REPORTING IN CLINICAL TRIALS CONDUCTED AT THE K HOSPITAL AND SOME FACTORS RELATED

ABSTRACT:

Objective: 1) Describe the current status of reporting adverse events in clinical trials at K Hospital during the period 2019-2023. 2) Evaluate some factors related to the reporting of adverse events in clinical trials at K Hospital.

Subjects and methods: A cross-sectional retrospective study on 101 serious adverse event (SAE) reports from patients participating in clinical trials at K Hospital, reported in writing to the Department of Science, Technology, and Training, Ministry of Health, and the National Center of Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring (DI&ADR) from the period 2019-2023.

Results: 101 SAE reports detailed 85 SAEs involving 68 subjects participating in 23 trials. Among the 85 SAEs, 61.18% were systemic events (including Death and Progression of the cancer disease); 85.71% of the events were not related to the investigational product. The majority of trial participants were male (69.12%) with an age over 50 (81.82%). The main types of cancer were lung cancer (40%) and liver cancer (32%). The study design was mostly Phase III, double-blind, placebo-controlled trials with the investigational product mainly being immunotherapy (63%). Almost investigators reported SAE to the Ethics Committee and the Sponsor within 24 hours of receiving initial information of the SAE (100/101 reports). Regarding compliance with reporting deadlines to the Ministry of Health and DI&ADR Center, 91 reports complied with deadlines, including 27 initial reports of severe or life-threatening SAEs (93.1%), 41 initial reports of other serious SAEs (89.13%), and 23 supplementary reports (88.46%). There was no statistically significant relationship between immunotherapy drugs in clinical trials and the urgency of SAE reporting when compared to other drugs/protocols ($p > 0.05$).

Conclusion: The study indicates that the majority of SAEs at K Hospital were not related to the investigational product/process. Trial participants in SAE reports were mostly males over 50 years old, mainly diagnosed with liver and lung cancer. The study showed assurance in compliance with reporting deadlines for adverse drug reactions.

Keywords: Adverse event, clinical trials, research ethics.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (serious adverse event - SAE) là biến cố bất lợi có thể dẫn tới một trong các tình huống sau đây trên đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng:

- B1: Tử vong;
- B2: Đe dọa tính mạng;
- B3: Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện;

B4: Tàn tật, thương tật vĩnh viễn hoặc nghiêm trọng;

B5: Dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng thai nhi của đối tượng nghiên cứu;

B6: Tình huống mà phải có can thiệp y khoa phù hợp để ngăn chặn hoặc phòng tránh một trong những tình huống quy định tại các điểm B1, B2, B3, B4, B5 hoặc các tình huống khác có ý nghĩa về mặt y khoa theo nhận định của nghiên cứu viên tại điểm nghiên cứu [1].

Trong vòng 5 năm trở lại đây, Bệnh viện K đang chú trọng nhiều hơn vào các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS) thuốc tân dược trong lĩnh vực ung thư. Do đó, 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) là đặc biệt quan trọng [2]. Trong đó, 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 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, đảm bảo chất lượng của TNLS từ đó làm tiền đề cho việc đảm bảo hiệu quả và an toàn của thuốc lưu hành trên thị trường [3]. Trên cơ sở đó, có thể khẳng định rằng, ghi nhận và báo cáo SAE trong TNLS là hoạt động trọng tâm, có giá trị kể cả về mặt đạo đức, khoa học, pháp lý và thực tiễn.

Thực tế, việc báo cáo các biến cố bất lợi (SAE) thường tồn tại nhiều thiếu sót hoặc không đầy đủ do nhiều nguyên nhân trên cả thế giới và Việt Nam [4]. Một nghiên cứu được tiến hành từ năm 2006 đến 2007 bởi Pitrou cho thấy có khoảng 27,1% TNLS hoàn toàn không có báo cáo về các biến cố bất lợi nghiêm trọng; 47,4% không có thông tin về việc bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do các biến cố bất lợi [5]. Tại Việt Nam, hoạt động báo cáo SAE cũng có những hạn chế nhất định: năm 2014, có tới 29% thử nghiệm lâm sàng không báo cáo bất kỳ một SAE nào; 34,8% báo cáo thiếu thông

tin mô tả SAE và 41,5% báo cáo SAE thiếu thông tin về điều trị/xử lý SAE [6].

Trong bối cảnh Bệnh viện K đang ngày càng có nhiều các thử nghiệm lâm sàng thuốc mới, việc nâng cao chất lượng hoạt động báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng càng cần được chú ý hơn hết. Việc có được bức tranh toàn cảnh và đánh giá thực trạng báo cáo SAE tại Bệnh viện K là hết sức cần thiết để có thể đề ra những giải pháp, can thiệp cụ thể, thiết thực để đảm bảo chất lượng báo cáo SAE trong các TNLS đã và đang triển khai, đảm bảo an toàn tối đa cho người bệnh tham gia nghiên cứu.

Trên cơ sở đó, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau: 1) Mô tả thực trạng báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023. 2) Đánh giá một số yếu tố liên quan tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

101 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) từ các thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2019 đến 31/5/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện. Các báo cáo biến cố được lựa chọn ngẫu nhiên được khu vực lưu trữ hồ sơ nghiên cứu quản lý bởi Hội đồng đạo đức.

Phương pháp thu thập thông tin từ báo cáo SAE: Thu thập thông tin toàn bộ báo cáo SAE ban đầu và bổ sung từ các TNLS đã và đang triển khai thu tuyển và điều trị bệnh nhân tại Bệnh viện

K gửi về Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ 01/01/2019 đến 31/5/2023. Dữ liệu trong nghiên cứu được trích xuất từ cơ sở dữ liệu lưu trữ tại Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (HĐDD) của Bệnh viện K. Các đối tượng nghiên cứu là các báo cáo biến cố bất lợi đã được mã hóa và đảm bảo ẩn danh đối tượng nghiên cứu, nên nghiên cứu đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức nghiên cứu y sinh học hiện hành.

Tiêu chí đánh giá: Các đặc điểm về tuổi, giới, loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh, phân loại nghiên cứu tham gia, mức độ nghiêm trọng và độ nặng của biến cố, phân loại biến cố theo hệ cơ quan theo thang CTCAE phiên bản 5.0, ngày thực tế xảy ra biến cố, ngày báo cáo lần đầu tới Hội đồng đạo đức cơ sở và nhà tài trợ, Ngày gửi báo cáo tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR quốc gia, Diễn biến SAE, Kết quả sau khi xử trí biến cố, Quy kết mối quan hệ nhân quả mối liên quan giữa biến cố được khai thác và đánh giá tương ứng với người bệnh hoặc SAE liên quan.

Đánh giá mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo ban đầu của NCV theo Quy định về báo cáo SAE trong TNLS tại Việt Nam, theo các hướng dẫn hiện hành của Bộ Y tế đối với thử nghiệm lâm sàng, với các điểm chính liên quan đến báo cáo SAE như sau: NCV chính có trách nhiệm báo cáo thông tin ban đầu khẩn cấp cho HĐDD cấp cơ sở của bệnh viện và đơn vị tài trợ và trong thời gian 24 giờ kể từ khi được biết thông tin [7].

Đánh giá mức độ tuân thủ thời hạn gửi tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia theo quy định hiện hành với các tiêu chí cụ thể như sau:

+ Các SAE gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng phải được báo cáo khẩn cấp trong vòng 07 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin về SAE.

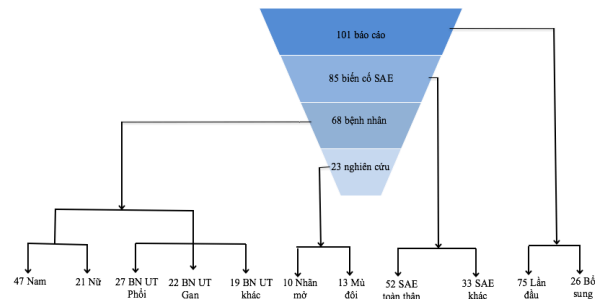
+ Các SAE khác phải được báo cáo trong vòng 15 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin về SAE.

+ Trong trường hợp nhận được thông tin bổ sung có ý nghĩa y khoa về diễn biến của SAE, tiến triển của đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng gặp SAE hoặc thay đổi quy kết mối quan hệ nhân quả giữa SAE và sản phẩm nghiên cứu, phải báo cáo trong vòng 15 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin bổ sung [1].

Phương pháp xử lý số liệu: Thông tin thu thập sẽ được nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel®. Dữ liệu sẽ được làm sạch, quản lý và phân tích thống kê phù hợp bằng phần mềm R (phiên bản 4.3.1).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm của các báo cáo SAE ghi nhận tại Bệnh viện K



Hình 1: Cơ cấu cấu của các báo cáo biến cố SAE ghi nhận tại Bệnh viện K

Bảng 1: Một số đặc điểm đặc trưng ghi nhận trong các báo cáo SAE tại Bệnh viện K

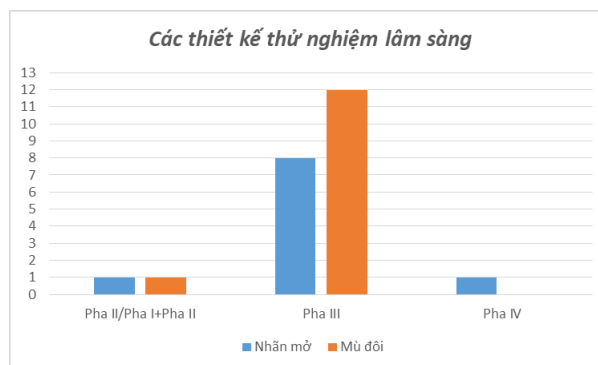
Các đặc điểm về báo cáo SAE (N=85)	Số lượng (%)
Phân loại SAE	
Toàn thân (bao gồm cả bệnh tiến triển và tử vong)	52 (61,18%)
SAE trên hệ tiêu hóa	10 (11,76%)

Các đặc điểm về báo cáo SAE (N=85)	Số lượng (%)
SAE liên quan bệnh nhiễm khuẩn & miễn dịch	9 (10,59%)
SAE trên hệ tuần hoàn	5 (5,88%)
SAE khác	9 (10,59%)
Theo tính chất liên quan đến thuốc/phác đồ thử nghiệm	
Không liên quan	73 (85,88%)
Có khả năng hoặc liên quan tới thuốc/phác đồ thử nghiệm	8 (9,41%)
Không có thông tin	4 (4,71%)
Mức độ nghiêm trọng của SAE	
Tử vong	32 (37,65%)
Đe dọa tính mạng	3 (3,53%)
Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện	21 (24,71%)
Yêu cầu can can thiệp y khoa	29 (34,12%)

Nhận xét:

Hầu hết các báo cáo SAE là báo cáo lần đầu với 75/101 báo cáo (74,26%). Các báo cáo đã mô tả chi tiết diễn biến của 85 biến cố SAE, các biến cố chủ yếu là toàn thân liên quan đến tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân trở nên nghiêm trọng hoặc dẫn đến tử vong với 52 ca (61,18%). Phần lớn các biến cố SAE không liên quan đến thuốc/phác đồ thử nghiệm (85,71%) và chỉ có 8/85 SAE được đánh giá có liên quan tới thuốc/phác đồ thử nghiệm. Có 6 mức độ nghiêm trọng của SAE, trong đó chiếm tỷ lệ nhiều nhất là SAE tử vong liên quan đến tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân (32 trường hợp chiếm tỷ lệ 37,65%). SAE mức độ nhẹ nhất là yêu cầu can can thiệp y khoa có 29 trường hợp (chiếm tỷ lệ 34,12%). Không có SAE nào gây ra tàn tật, thương tật hay dị tật bẩm sinh, dị dạng thai nhi của đối tượng nghiên cứu.

3.2. Đặc điểm các TNLS được ghi nhận trong báo cáo SAE



Hình 2: Đặc điểm thiết kế TNLS được lựa chọn vào nghiên cứu (N=23)

Nhận xét:

Nghiên cứu ghi nhận có 23 TNLS gồm 10 thử nghiệm thiết kế nhãn mở (43,48%) và 13 thử nghiệm thiết kế mù đôi (56,52%). Phần lớn là các thiết kế mù đôi và pha III với 52,17%. Thiết kế nhãn mở có ở cả 4 pha, trong đó pha III là chủ yếu với 8 thử nghiệm (80%).

3.3. Đặc điểm bệnh nhân có báo cáo SAE khi tham gia TNLS

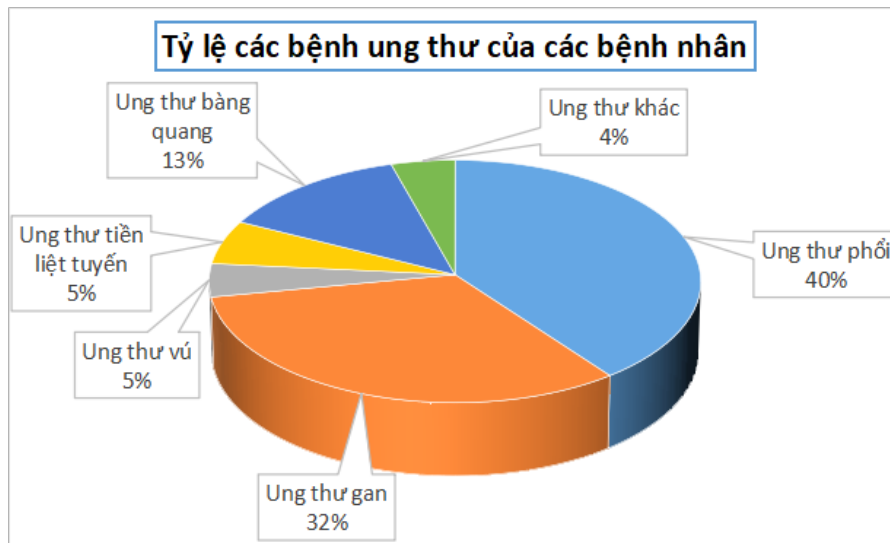
Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng tham gia TNLS (N = 68)

Giới tính	Nam	47 (69,12%)	Độ tuổi $\bar{x} \pm SD = 57,63 \pm 10,53$	<50	11 (16,18%)
	Nữ	21 (30,88%)		≥50	57 (81,82%)
Tình trạng bệnh nhân tại thời điểm báo cáo lên BHYT và DI&ADR		Đang tiếp diễn			18 (26,47%)
	Đã kết thúc (bao gồm đã khỏi bệnh hoặc bệnh nhân đã tử vong)			50 (73,53%)	

Nhận xét:

Có 68 bệnh nhân với các SAE được mô tả trong 101 báo cáo. Hầu hết các đối tượng thử nghiệm là nam giới với 47/68 bệnh nhân (69,12%), các bệnh

nhân đa phần từ 50 tuổi trở lên (81,82%). Độ tuổi trung bình là $57,63 \pm 10,53$. Tại thời điểm trình báo cáo SAE lên Bộ Y tế và trung tâm DI&ADR, có 50 bệnh nhân đã kết thúc SAE (bao gồm SAE đã kết thúc hoặc bệnh nhân tử vong) (73,53%).



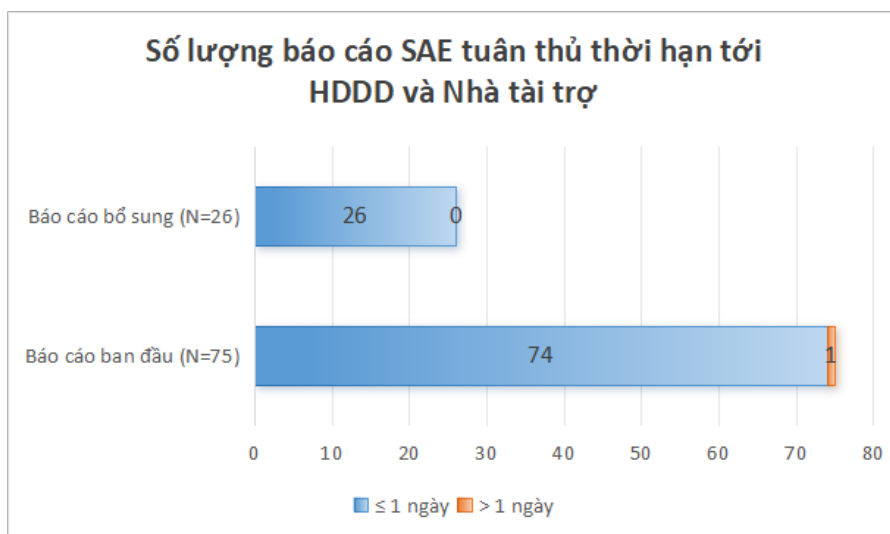
Hình 3: Phân bố các loại ung thư của các bệnh nhân mắc SAE trong thử nghiệm lâm sàng

Nhận xét:

Kết quả khảo sát cho thấy, ung thư phổi chiếm tỷ lệ lớn nhất với 27 bệnh nhân (gần 40%), có 22 bệnh nhân bị ung thư gan (32,35%).

3.4. Đánh giá một số yếu tố liên quan tới báo cáo SAE trong thử nghiệm lâm sàng

3.4.1. Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo khi NCV nhận được thông tin về SAE đến ngày báo cáo đến Hội đồng đạo đức và nhà tài trợ



Hình 4: Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo của NCV tới HDDD và nhà tài trợ

Nhận xét:

Đối với tất cả SAE, nghiên cứu viên phải có trách nhiệm thông báo đến HDDD và nhà tài trợ khẩn cấp trong vòng 24 giờ kể từ khi nhận được thông tin của bệnh nhân. Kết quả khảo sát cho thấy có 100/101 báo cáo (99%) báo cáo tuân thủ thời hạn báo cáo. 100% báo cáo bổ sung NCV báo

cáo thông tin bổ sung đến HDDD và nhà tài trợ không quá 1 ngày kể từ khi cập nhật thông tin bổ sung về tình trạng của bệnh nhân.

3.4.2. Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo từ khi được thông tin về SAE đến ngày gửi báo cáo SAE về Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia

Bảng 3: Mức độ tuân thủ thời gian báo cáo SAE theo quy định hiện hành

Tiêu chí đánh giá			Số lượng (%)
Báo cáo ban đầu (N=75)	SAE tử vong hoặc đe dọa tính mạng (N=29)	≤ 7 ngày	27 (93,1%)
		> 7 ngày	2 (6,9%)
		$\bar{x} \pm SD = 5,14 \pm 2,53$ (ngày)	
	SAE khác (N=46)	≤ 15 ngày	41 (89,13%)
		> 15 ngày	5 (10,87%)
		$\bar{x} \pm SD = 10,33 \pm 3,39$ (ngày)	
Báo cáo bổ sung (N=26)	≤ 15 ngày		23 (88,46%)
	> 15 ngày		3 (11,54%)
	$\bar{x} \pm SD = 16,58 \pm 20,89$ (ngày)		

Nhận xét:

Kết quả cho thấy, có 91/101 báo cáo SAE tuân thủ thời hạn báo cáo (90,1%) bao gồm: 27 báo cáo

SAE ban đầu với mức độ nghiêm trọng là tử vong hoặc đe dọa tính mạng (93,1%); 41 báo cáo SAE ban đầu với các mức độ nghiêm trọng còn lại (89,13%) và 23 báo cáo SAE bổ sung (88,46%).

Khoảng thời gian trung bình cho báo cáo SAE ban đầu độ 1 và 2 là $5,14 \pm 2,53$ ngày, độ 3 trở lên là $10,33 \pm 3,39$ ngày, báo cáo SAE bổ sung là $16,58 \pm 20,89$ ngày.

3.4.3. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc/phác đồ điều trị với mức độ nghiêm trọng cần phải báo cáo khẩn của SAE

Bảng 4: Mối liên quan giữa thuốc/phác đồ điều trị với mức độ tuân thủ báo cáo SAE theo quy định hiện hành

Thuốc/phác đồ nghiên cứu	SAE khẩn cấp	SAE không khẩn cấp	Kiểm định chi bình phương	Giá trị p
Thuốc miễn dịch	22	39	$\chi^2 = 2,33$ df = 1	0,1269
Thuốc/phác đồ khác	13	11		
Tổng cộng	35	50		

Nhận xét:

Kết quả cho thấy, tuy phác đồ nghiên cứu thuốc miễn dịch chiếm phần lớn (63%) trong các SAE được báo cáo, nhưng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thuốc miễn dịch trong TNLS với mức độ báo cáo khẩn cấp (trong vòng 7 ngày làm việc) của SAE khi so sánh với các thuốc/phác đồ nghiên cứu khác ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Việc xuất hiện các biến cố bất lợi trong TNLS là khó có thể tránh khỏi. Dựa vào những kết quả của nghiên cứu đã bước đầu khái quát hóa về thực trạng báo cáo các biến cố bất lợi trong hoạt động thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 từ đó có thể đề xuất những giải pháp can thiệp để cải thiện số lượng, chất lượng, cơ cấu và thời hạn báo cáo SAE.

Các báo cáo đã mô tả chi tiết 85 biến cố bất lợi của 68 bệnh nhân tham gia 23 thử nghiệm lâm sàng. Điều này là hoàn toàn phù hợp theo nhận định của nhiều nghiên cứu trên Thế giới rằng các TNLS bệnh ung thư thường có số lượng báo cáo SAE vượt trội. Theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ (American Association of Cancer Research), các nguyên nhân chính bao gồm sự gia tăng nhanh chóng số lượng TNLS bệnh ung thư trong 10 năm trở lại đây, tình trạng bệnh nặng của bệnh nhân trong thử nghiệm và độc tính của

thuốc điều trị. Một nguyên nhân khác được phát hiện bởi tác giả Kaiser và cộng sự là thời gian quan sát trong các nghiên cứu thường kéo dài do kết điểm vàng của nghiên cứu ung thư là thời gian sống thêm (OS) của đối tượng thử nghiệm [8]. Do đó, số lượng biến cố phát hiện được trong TNLS thuốc điều trị ung thư thường rất cao.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết là các SAE toàn thân với độ nghiêm trọng tử vong hoặc đe dọa tính mạng (41,18%). Có sự khác biệt với một nghiên cứu của Võ Thị Nhị Hà, tỷ trọng báo cáo các SAE nghiêm trọng trong TNLS thuốc tại Việt Nam năm 2014 chiếm 60,1% và năm 2017 là 26,5% [9]. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi một số nguyên nhân. Thứ nhất, bệnh ung thư là căn bệnh khó điều trị, nguy cơ tiến triển và di căn cao do nhiều yếu tố, theo GLOBOCAN 2020 ung thư là loại bệnh có nguy cơ tử vong đứng thứ 2 sau bệnh tim mạch [10]. Thứ hai, đa phần các bệnh nhân đồng ý tham gia thử nghiệm đều ở giai đoạn cuối của bệnh, đã thất bại khi điều trị với các phác đồ và phương pháp điều trị thường quy như phẫu thuật, hóa - xạ trị,...

Bên cạnh đó, cơ cấu báo cáo theo khả năng liên quan của SAE đối với thuốc ung thư thử nghiệm với 85,88% không liên quan. Kết quả này tương tự với một nghiên cứu về các TNLS năm 2014 và 2017 về các thuốc thử nghiệm chung tại Việt Nam với lần lượt 80,7% và 95% ít có khả năng hoặc không liên quan đến thuốc nghiên cứu [9].

Về cơ cấu các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các nghiên cứu đều ở pha III với thuốc thử nghiệm chính là các thuốc miễn dịch. Nghiên cứu pha III chiếm đa số tại Việt Nam, giá trị của nó trong thực hành lâm sàng nhằm đánh giá chính xác mức độ hiệu quả của thuốc trên sự đa dạng của các đối tượng tham gia. Và so với hiệu quả và an toàn của các thuốc hóa trị truyền thống, các loại thuốc điều trị miễn dịch đã dần trở thành liệu pháp điều trị ung thư tiên tiến nhất hiện nay và đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Trong 10 năm qua, thực tế là đã có sự gia tăng đáng kể các loại thuốc miễn dịch đã được các cơ quan quản lý uy tín trên thế giới phê duyệt lưu hành để điều trị ung thư.

Trong 68 bệnh nhân tham gia TNLS độ tuổi chủ yếu là trên 50 tuổi (81,82%). Do sự lão hóa dân số đã góp phần đáng kể vào việc gia tăng số ca mắc bệnh ung thư mới trên toàn thể giới. Các bệnh nhân đa phần đều có tiền sử liên quan đến ung thư bao gồm thói quen lối sống sinh hoạt không khoa học và các bệnh lý mắc kèm tại cơ quan tổn thương dẫn tới ung thư. Ung thư phổi và ung thư gan chiếm phần lớn trong các thử nghiệm lâm sàng do đối tượng tham gia thử nghiệm phần lớn là nam (69,12%) liên quan đến thói quen sử dụng rượu bia hay hút thuốc lá... Kết quả này phù hợp với thống kê GLOBOCAN 2020 tại Việt Nam ung thư gan và ung thư phổi đứng đầu với tỷ lệ hiện mắc trên cả nam và nữ [10].

Về mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo, 99% NCV đều báo cáo khẩn cấp thông tin về SAE của bệnh nhân tới HĐDD và Nhà tài trợ kể từ khi nhận được thông tin ban đầu hay bổ sung về SAE của bệnh nhân. Với báo cáo cấp Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR 93,1% báo cáo SAE ban đầu với độ nghiêm trọng tử vong hoặc đe dọa tính mạng tuân thủ thời hạn báo cáo; 89,13% báo cáo SAE với các mức độ nghiêm trọng còn lại tuân thủ không quá 15 ngày làm việc. Với báo cáo bổ sung có 88,46% báo cáo tuân thủ. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu về thực trạng tuân

thủ thời hạn báo cáo biến cố SAE năm 2014, gần 59% báo cáo SAE không tuân thủ [9]. Sự khác biệt này có thể lý giải do có sự ban hành quy định rõ ràng của Luật Dược thể chế hóa những điều khoản liên quan đến vai trò của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đối với những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng các chế phẩm sử dụng cho con người vào năm 2016 cùng với Quyết định 62/QĐ-K2ĐT ngày 02/6/2017 hướng dẫn báo cáo SAE trong TNLS do Cục KHCN&ĐT ban hành và Thông tư 29/2018/TT-BYT về Quy định thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế đã cải thiện tình đáng kể mức độ tuân thủ báo cáo. Bên cạnh đó, trong vòng 5 năm trở lại đây, Bệnh viện K đang tham gia ngày càng nhiều hơn vào các nghiên cứu TNLS nên việc tuân thủ thời hạn cũng như chất lượng báo cáo ngày càng được chú trọng nhằm đảm bảo sức khỏe, an toàn và quyền lợi của đối tượng tham gia nghiên cứu.

5. KẾT LUẬN

Các báo cáo SAE của các TNLS tại Bệnh viện K đã được báo cáo đầy đủ và chi tiết về quá trình tham gia TNLS, mức độ nghiêm trọng, tình trạng, diễn biến và kết quả xử trí SAE của đối tượng tham gia nghiên cứu, với 85 biến cố SAE của 68 bệnh nhân được báo cáo trong 101 báo cáo SAE. Phần lớn SAE đều xuất phát từ tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân, không liên quan đến sản phẩm thử nghiệm. Các đối tượng tham gia TNLS phần lớn là nam giới, trên 50 tuổi, mắc các bệnh ung thư chủ yếu là ung thư gan và phổi. Các TNLS tại Bệnh viện K đa phần là nghiên cứu pha III, mù đôi, đối chứng giả dược với sản phẩm thử nghiệm chủ yếu là các thuốc nhắm trúng đích, dùng đường uống. Nghiên cứu đã có cái nhìn tổng quan về tình hình báo cáo biến cố bất lợi trong các TNLS tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 và đã cho thấy có sự đảm bảo việc tuân thủ thời hạn báo cáo các biến cố bất lợi của thuốc. Cần có thêm các nghiên cứu sâu thêm với thời gian dài hơn và với cỡ mẫu lớn hơn để có thể có các hiểu biết đầy đủ

đối với biến cố SAE trong TNLS trong lĩnh vực ung thư tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bộ Y tế (2017), Số 62/QĐ-K2ĐT Quyết định về việc ban hành 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.
- [2]. Bộ Y tế (2018), Thông tư 29/TT-BYT Quy định về thử thuốc trên lâm sàng.
- [3]. ICH (1995), Clinical Safety Data Management: Definitions and Standard for Expedited Reporting (E2A)
- [4]. De Vries T.W. và van Roon E.N. (2010), Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials. Arch Dis Child, 95(12), 1023-1026.
- [5]. Pitrou I., Boutron I., Ahmad N. và Cộng sự. (2009), Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 169(19), 1756-1761.
- [6]. Đỗ Xuân Thắng (2019), Nghiên cứu thực trạng và đề xuất giải pháp nâng cao chất lượng hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, Báo cáo kết quả Khoa học và Công nghệ, đề tài cấp bộ, Đại học Dược Hà Nội.
- [7]. Bộ Y tế (2012), Công văn số 6586/BYT-K2ĐT ngày 02/10/2012 Hướng dẫn báo cáo, ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng tiến hành tại Việt Nam.
- [8]. Kaiser, Lee D., và cộng sự, (2010), Optimizing Collection of Adverse Event Data in Cancer Clinical Trials Supporting Supplemental Indications, Journal of Clinical Oncology. 28(34), pp. 5046-53.
- [9]. Võ Thị Nhị Hà (2019), Nghiên cứu thực trạng và giải pháp cải thiện hoạt động báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng thuốc tại Việt Nam, Luận án Tiến sĩ Dược học. Đại học Dược Hà Nội.
- [10]. GLOBOCAN (2020), Global cancer observatory, Cancer today.