

Triển khai cơ chế tham chiếu – Những cân nhắc cần thiết

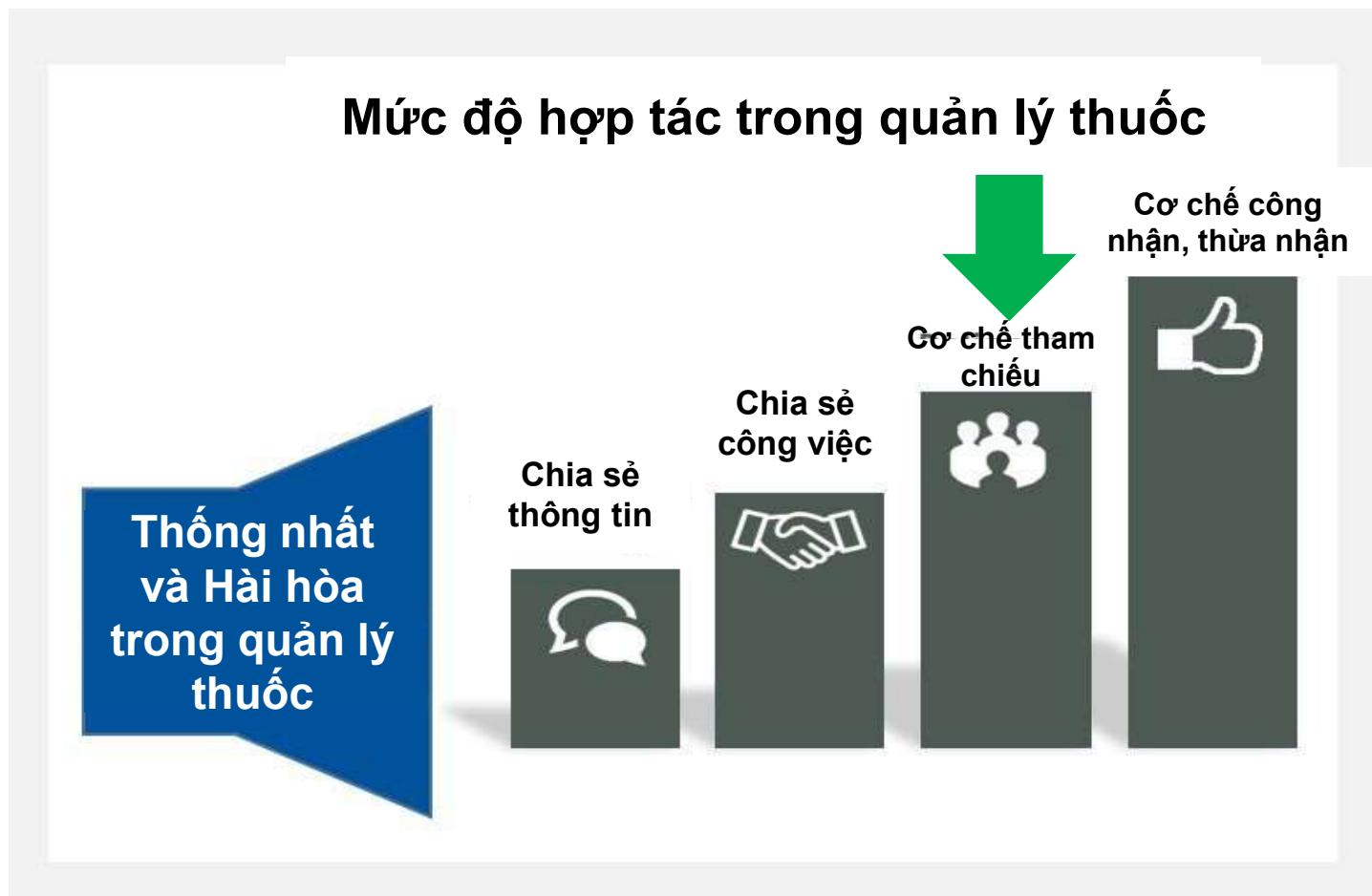
PGS. James Leong

Trưởng ban Sản phẩm Y tế & Khoa học Quản lý
Trung tâm Xuất sắc về Quản lý (CoRE)
Trường Y khoa Duke-NUS
Singapore

HỢP TÁC TRONG QUẢN LÝ VÀ CƠ CHẾ THAM CHIẾU



Hợp tác giữa các cơ quan quản lý



...cho phép **dành nguồn lực cho các lĩnh vực khác thuộc chức năng quản lý trong nước**, chẳng hạn như giám sát và các hoạt động thanh tra sau phê duyệt, đồng thời tăng cường hiệu quả của công tác giám sát quản lý trong nước.



Định nghĩa của WHO về tham chiếu

“Là phương thức một cơ quan quản lý xem xét và dựa vào kết quả đánh giá, hoàn toàn hay một phần, được thực hiện bởi một cơ quan quản lý khác để đưa ra quyết định riêng.

Hiệu quả và hiệu suất quản lý

Tránh
trùng lặp
công việc

Phản ứng và xử lý
kịp thời

Đảm bảo chất lượng,
an toàn và hiệu quả

Trách nhiệm của cơ quan quản lý

- Cảnh giác dược
- Đảm bảo an ninh chuỗi cung ứng
- Đảm bảo chất lượng sản xuất trong nước
- Đánh giá mức độ chấp nhận dựa trên lợi ích – nguy cơ
- Tính hữu ích/nhu cầu/sự phù hợp với tình hình y tế trong nước



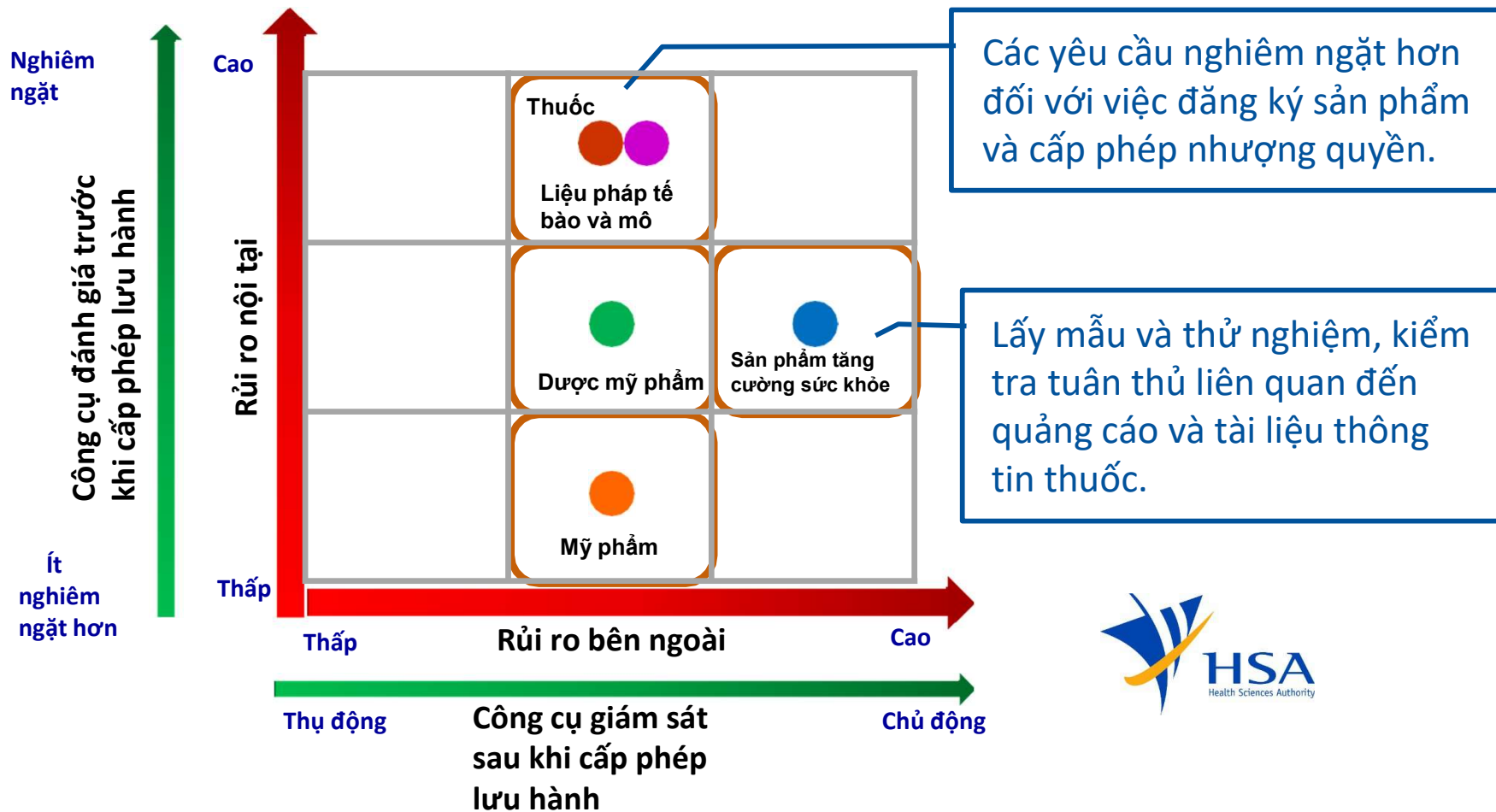
**Tham chiếu là cách tiếp cận
dựa trên rủi ro**

TUY VẬY

**Điều này không loại bỏ rủi ro
nội tại của sản phẩm.**



Khung quy định quản lý dựa trên rủi ro đối với các sản phẩm y tế



Năng lực giám sát sau khi cấp phép lưu hành là yếu tố then chốt để hỗ trợ cơ chế tham chiếu.



Khung quy định quản lý

“Tính phù hợp với cơ quan quản lý được tham chiếu”

Tiêu chuẩn

- Hướng dẫn kỹ thuật (ICH)
- Thông số kỹ thuật/Dược điển
- GMP

Quy trình quản lý

- Xét duyệt nhanh/rút gọn/ưu tiên
- Bệnh hiếm
- Cấp phép lưu hành có điều kiện
- Chấp nhận các bộ dữ liệu lâm sàng giản lược, ví dụ như Giai đoạn 2B.

Ảnh hưởng đến việc lựa chọn cơ quan quản lý được tham chiếu



Cơ chế tham chiếu có được các cơ quan quản lý quốc gia triển khai như nhau không?

Không, do những khác biệt trong cách thức triển khai

- Khác biệt về khung pháp lý và quy trình
- Yêu cầu hồ sơ, tài liệu
- Sử dụng báo cáo thẩm định của các cơ quan được tham chiếu
- Phù hợp thực tế với các mục tiêu và năng lực hiện tại của cơ quan quản lý được quốc gia
- **Lưu ý: Cơ chế tham chiếu nhằm mục đích tạo điều kiện thuận lợi cho công tác quản lý**

**CƠ SỞ CHO
CÁC QUYẾT ĐỊNH QUẢN LÝ
DỰA TRÊN THAM CHIẾU**



Cơ chế tham chiếu

≠

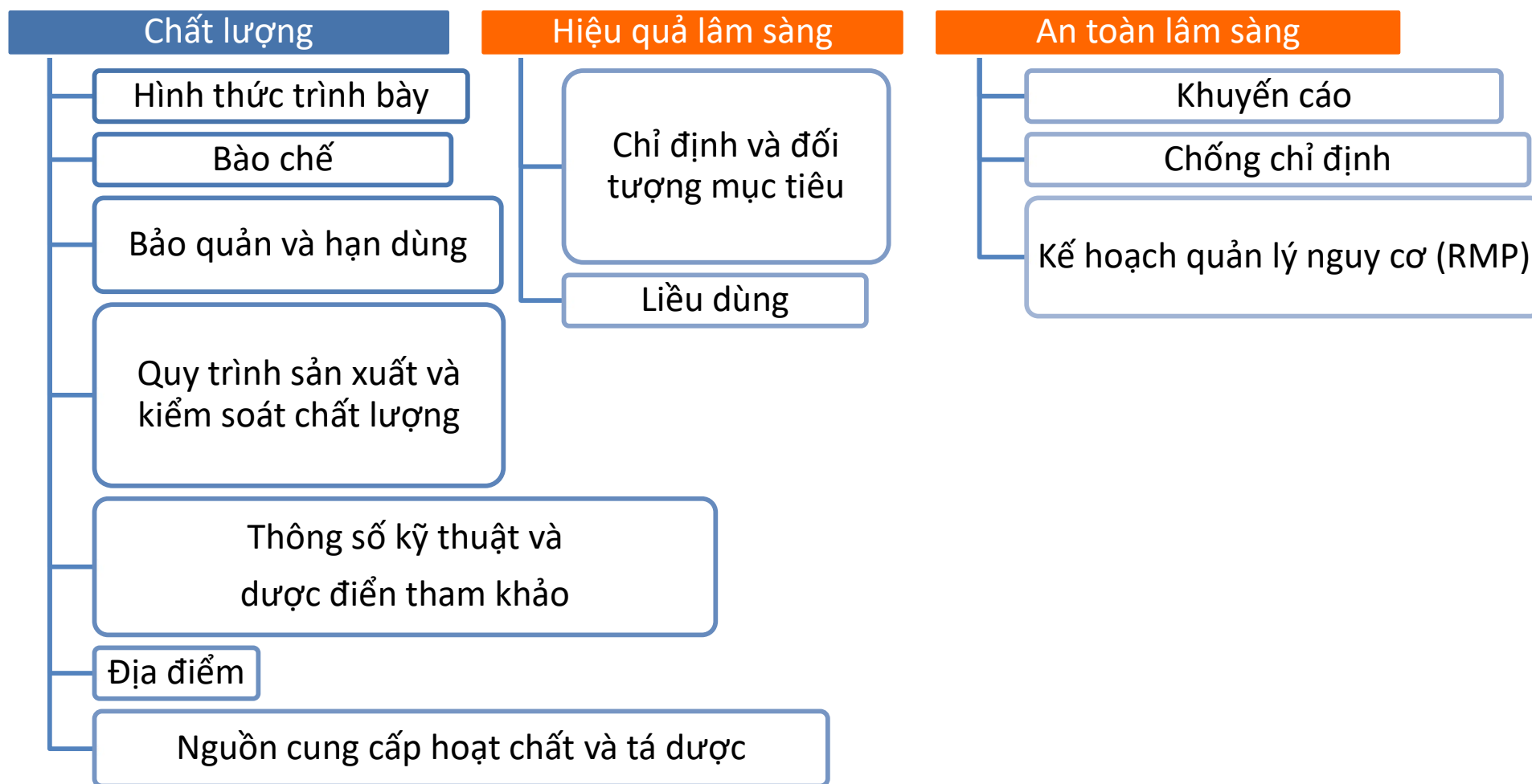
Cơ quan quản lý không cần thực hiện đánh giá

Cần tiến hành thẩm định để xem liệu các kết luận về lợi ích-rủi ro có thể áp dụng cho người dân trong nước hay không.



1. Đánh giá “tính tương đồng”

**Nhãn sản phẩm đã nộp so với
nhãn đã được phê duyệt**



☉ Nếu như “tính tương đồng” không thể được xác định?

Chất lượng

Cần tiến hành đánh giá CMC đầy đủ

Ảnh hưởng đến thời gian hoàn thành

Lâm sàng

Liệu các chỉ định lâm sàng khác có được phê duyệt bởi một cơ quan quản lý được tham chiếu khác không?

Liệu có báo cáo từ một cơ quan quản lý được tham chiếu khác để chứng minh sự khác biệt này không?

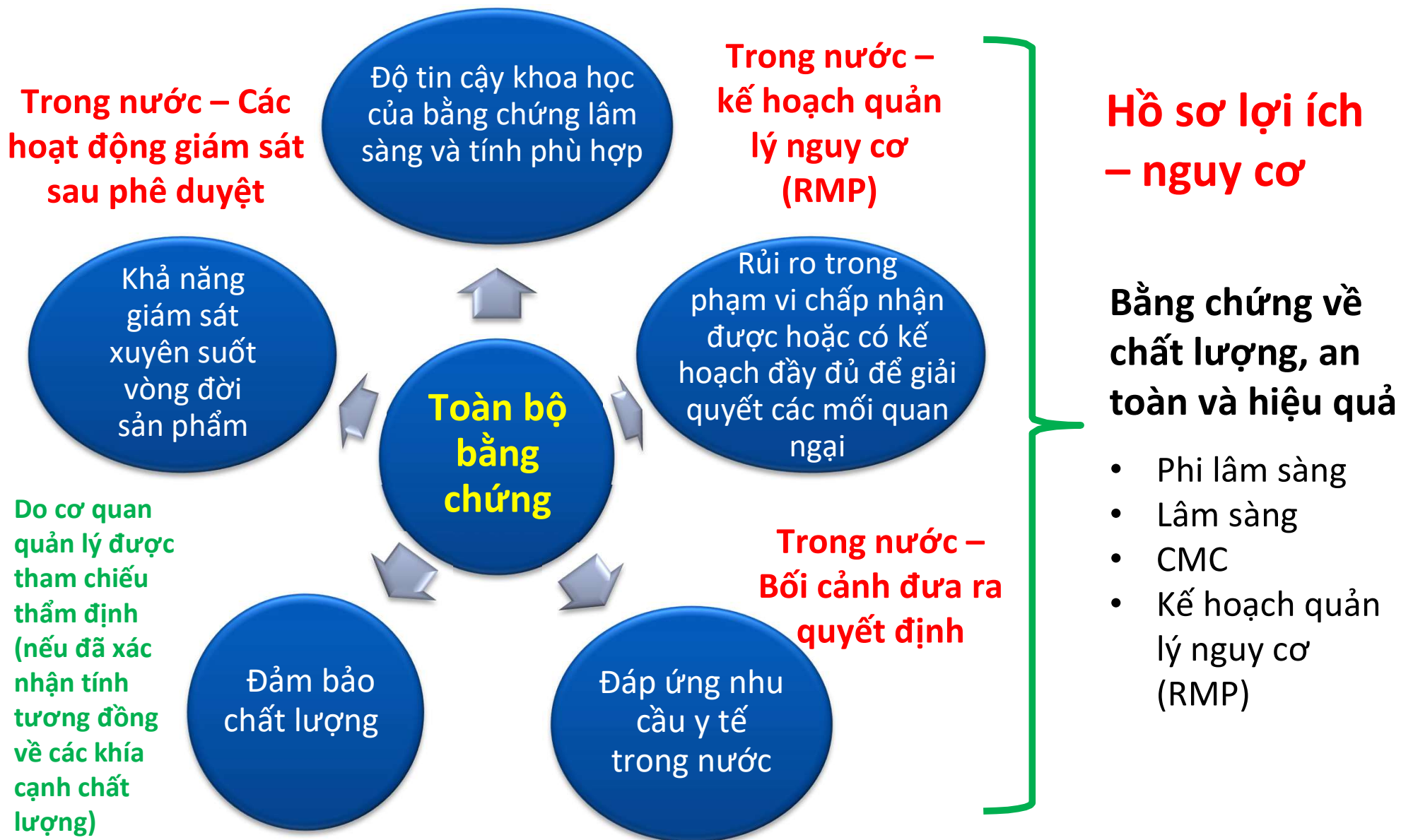
Cơ quan quản lý có quyền điều chỉnh phạm vi ứng dụng lâm sàng được đề xuất, dựa trên dữ liệu đã nộp.

Tuy vậy, khi cơ quan quản lý trong nước đưa ra một ứng dụng lâm sàng khác, sẽ vượt ngoài phạm vi tham chiếu cũng như ảnh hưởng đến những thay đổi sau khi cấp phép.



2. Nội suy hồ sơ lợi ích – nguy cơ

Do cơ quan quản lý được tham chiếu thẩm định





Vai trò của các cơ quan quản lý trong cơ chế tham chiếu

Đánh giá dữ liệu phi lâm sàng (nghiên cứu trên động vật, độc chất học)

Thẩm định dữ liệu lâm sàng (Giai đoạn I, II, III)

Đánh giá CMC

Đánh giá RMP

Đánh giá lợi ích-rủi ro

KHOA HỌC

Giải quyết vấn đề chính trong các nghiên cứu phi lâm sàng và nghiên cứu trên người ở giai đoạn đầu. và phi lâm sàng.

Tham chiếu / Tham khảo

Kết luận về mức lợi ích-rủi ro trong bối cảnh trong nước

Tập trung vào **việc ngoại suy lợi ích-rủi ro cho các nhu cầu y tế trong nước** (Kết quả Giai đoạn III)

Các địa điểm sản xuất khác nhau và yêu cầu về độ ổn định

Cảnh giác dược và giám sát sau phê duyệt trong bối cảnh trong nước



Đưa ra quyết định quản lý

Quá trình ra quyết định quản lý vẫn chủ yếu **dựa trên định tính**, dựa trên cơ sở khoa học và đánh giá lâm sàng

- Tất cả các quốc gia đều duy trì **tính độc lập và quyền quyết định** quản lý của riêng mình.
- Chịu trách nhiệm

**NHỮNG YẾU TỐ CẦN XEM
XÉT KHI ĐÁNH GIÁ DỰA TRÊN
CƠ CHẾ THAM CHIẾU**



Những yếu tố cần cân nhắc

- 1. Bối cảnh đưa ra quyết định quản lý trong nước**
- 2. Rút gọn quá trình đánh giá phi lâm sàng**
- 3. Thẩm định nghiên cứu lâm sàng**
- 4. Kế hoạch quản lý an toàn và rủi ro**

Bối cảnh đưa ra quyết định quản lý trong nước

Những hạn chế của thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên

- Các thử nghiệm “đối chứng” nhằm mục đích đảm bảo tính vững chắc, độ tin cậy về mặt thống kê
- Các vấn đề về **tính đại diện của quần thể bệnh nhân thực tế (đối tượng trong nước)**
 - Các bệnh đồng mắc và thuốc/y học cổ truyền
 - Những khác biệt về năng lực khám chữa bệnh
 - Những yếu tố chưa chắc chắn về hiệu quả và độ an toàn thực sự

Bối cảnh đưa ra quyết định quản lý trong nước

Quy định hồ sơ ICH-CTD

2.5.6 Kết luận về lợi ích và nguy cơ

1. **Bối cảnh điều trị**
 1. Bệnh/Tình trạng bệnh
 2. Các liệu pháp điều trị hiện tại
2. Lợi ích
3. Nguy cơ
4. **Đánh giá lợi ích – nguy cơ**
5. Phụ lục

Bối cảnh

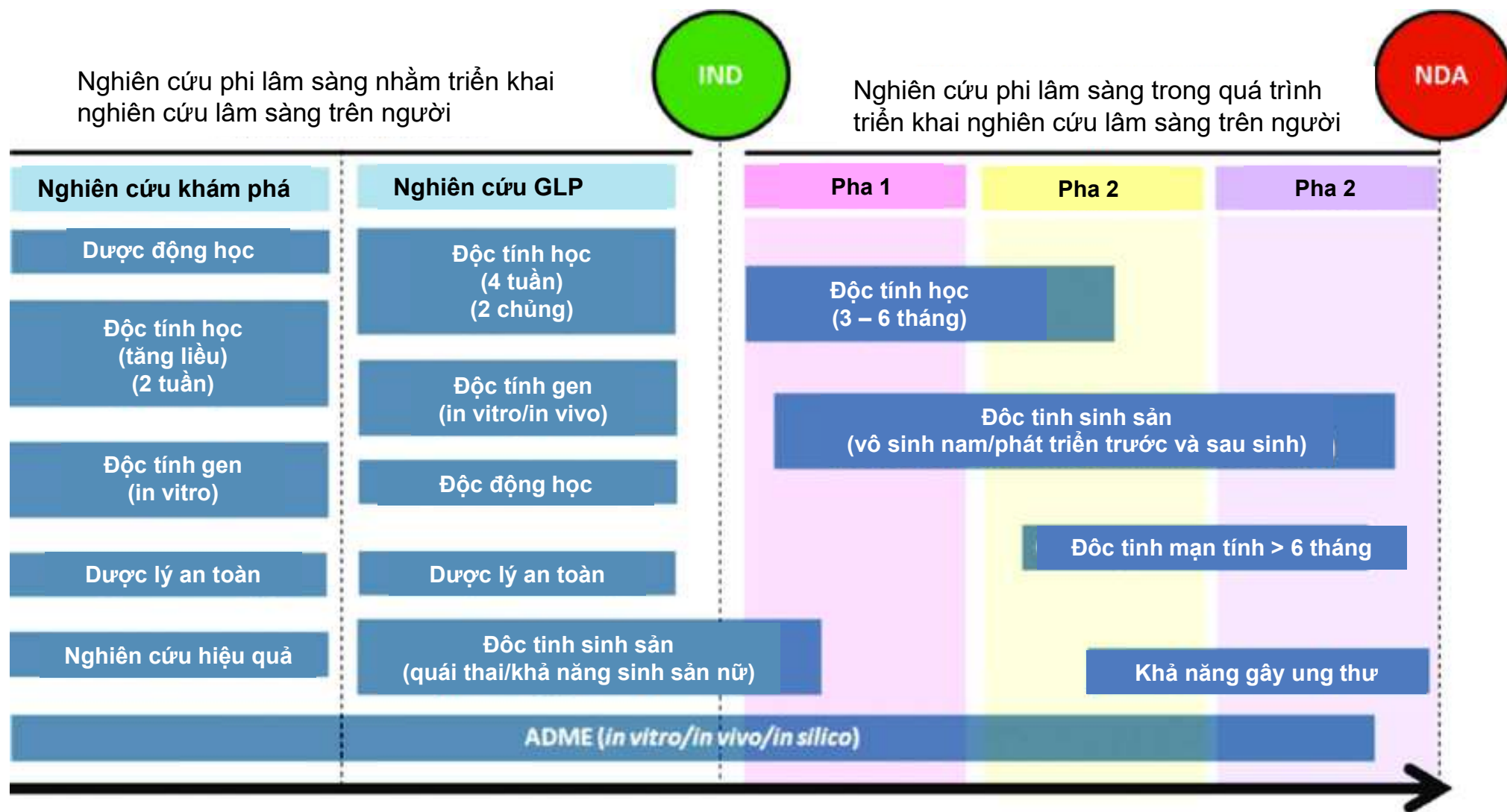
- Nhu cầu y tế (chưa được đáp ứng) trong nước
- Dịch tễ học
- Các thực hành/hướng dẫn lâm sàng hiện hành

Giải quyết những khác biệt có thể có trong đáp ứng lâm sàng (hiệu quả và an toàn) do yếu tố chủng tộc và ảnh hưởng của gen di truyền



Nghiên cứu phi lâm sàng

Tạo dữ liệu về tính an toàn



Andrade, Edineia & Bento, A.F. & Cavalli, Juliana & Oliveira, S.K. & Schwanke, R.C. & Siqueira, J.M. & Freitas, C.S. & Marcon, R. & Calixto, João. (2016). Các nghiên cứu phi lâm sàng trong quá trình phát triển thuốc mới - Phần II: Thực hành phòng thí nghiệm tốt, chuyển hóa, dược động học, an toàn và chuyển đổi liều lượng sang nghiên cứu lâm sàng. Tạp chí nghiên cứu y sinh Brazil. 49. 10.1590/1414-431x20165646.



Rút gọn quá trình đánh giá phi lâm sàng

1. Những mối quan ngại đã được xác định là gì?
2. Những vấn đề này đã được giải quyết trong các nghiên cứu trên người chưa?
3. Liệu Kế hoạch Quản lý Nguy cơ được đề xuất có bao gồm các nguy cơ chưa xác định từ nghiên cứu phi lâm sàng hay không?

Báo cáo thẩm định từ cơ quan quản lý được tham chiếu

- Kết luận từ các đánh giá phi lâm sàng
- Mối quan ngại



Thẩm định nghiên cứu lâm sàng

Quần thể bệnh nhân

Liệu có thể xác định được nhóm người bệnh phù hợp trong nước không?

Liệu bối cảnh lâm sàng trong các nghiên cứu then chốt có tương đồng với thực tiễn lâm sàng trong nước không?

Liệu nhóm đối chứng có được sử dụng tương tự ở trong nước không?

Liệu có những quan ngại nào về yếu tố chủng tộc/dược di truyền liên quan đến những khác biệt trong đáp ứng điều trị không?*

**Mọi quan ngại cần được chứng minh bằng cơ sở khoa học.*

Tác động đến thực hành lâm sàng

Sản phẩm này có tuân thủ các hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện hành không?

Tính khả thi về mặt tổ chức và vận hành khi đưa sản phẩm vào sử dụng tại các cơ sở địa phương?

Liệu có thể giúp đáp ứng được nhu cầu y tế trong nước không?

Phát minh mang lại đột phá để cải thiện và nâng cao hiệu quả các phương pháp, thực hành hiện tại

Nguồn: ICH E8 Những cân nhắc chung cho các thử nghiệm lâm sàng, 1997



Kế hoạch quản lý an toàn và nguy cơ

- Phù hợp với bối cảnh trong nước
- Các năng lực trong nước có thể hỗ trợ Kế hoạch Quản lý Nguy cơ

Thông số kỹ thuật an toàn

Kế hoạch Cảnh giác Dược

Duy trì cảnh giác dược thường xuyên

- Thường xuyên thu thập Báo cáo an toàn từng trường hợp (ICSR)
- Yêu cầu cung cấp thông tin về các sự kiện bất lợi (AE) cụ thể cần quan tâm
- Phát hiện và đánh giá tín hiệu

Cảnh giác dược bổ sung

- Giám sát an toàn chủ động
- Khảo sát người bệnh
- Nghiên cứu dịch tễ học

Kế hoạch giảm thiểu nguy cơ

Giảm thiểu rủi ro thường quy

- Nhãn sản phẩm đã được phê duyệt
- Điều kiện phát thuốc
- Hoạt động tư vấn của dược sĩ

Giảm thiểu rủi ro bổ sung

- RMI: Các biện pháp can thiệp giảm thiểu rủi ro
- Các phương pháp hướng dẫn dành cho nhân viên y tế, dược sĩ và người bệnh
 - Phương pháp kiểm soát tiếp cận sản phẩm



Kế hoạch quản lý nguy cơ

Cảnh giác được
là nhiệm vụ của
cơ quan quản lý
trong nước

*Dữ liệu khoa học đã
nộp để hỗ trợ quá
trình ra quyết định*

Đã biết

Chưa biết

Những nội dung đã biết và hiểu	Những nội dung biết nhưng chưa hiểu
Những nội dung hiểu nhưng chưa biết	Những nội dung chưa biết và chưa hiểu

Đã hiểu

Chưa hiểu

Kế hoạch quản lý nguy cơ và Cảnh giác được

Kế hoạch quản lý nguy cơ và Cảnh giác được

Kế hoạch quản lý nguy cơ và Cảnh giác được



Tùy chỉnh kế hoạch quản lý nguy cơ cho thị trường trong nước

- **Hiểu rõ năng lực của cơ quan quản lý quốc gia**
 - Hiệu quả quản lý và giám sát, bao gồm chuỗi cung ứng
 - Đại diện trong nước của công ty để liên lạc
- **Hiểu rõ cấu trúc y tế trong nước và luồng thông tin/liên lạc**
- **Hiểu rõ mức độ chấp nhận rủi ro của người bệnh/người tiêu dùng trong nước**

Kế hoạch quản lý nguy cơ (RMP) từ các cơ quan được tham chiếu là tài liệu cơ bản, và Cơ quan quản lý quốc gia cần xem xét để đảm bảo tính phù hợp và khả thi khi triển khai trong nước.

Cơ quan quản lý nên xem xét việc tham chiếu các quốc gia khác có thể giải quyết những quan ngại về an toàn như thế nào

**KHẮC PHỤC NHỮNG
THÁCH THỨC TRONG
VIỆC TRIỂN KHAI
CƠ CHẾ THAM CHIẾU**



Các rào cản trong quá trình thực hiện

1. Lựa chọn cơ quan quản lý tham chiếu phù hợp

2. Chất lượng báo cáo thẩm định từ cơ quan quản lý tham chiếu

- Thông tin đầy đủ để giúp CQQL trong nước đưa ra quyết định
- Cơ sở khoa học, tính xác đáng

3. Tính sẵn có

- **Cơ chế tham chiếu đơn phương**
- Việc trao đổi tài liệu, dữ liệu mật/nhạy cảm cần thiết lập cơ chế chính thức
- Có thỏa thuận giữa các cơ quan quản lý quốc gia (NRA - NRA) để trao đổi, giải thích, làm rõ về báo cáo thẩm định
- Báo cáo thẩm định đầy đủ vs. Báo cáo thẩm định rút gọn (công khai)
- Khoảng thời gian chậm trễ từ khi cơ quan quản lý được tham chiếu phê duyệt đến khi báo cáo thẩm định được công bố

- **Nếu không có cách liên hệ trực tiếp với cơ quan quản lý được tham chiếu?**
- **Nếu chỉ có các báo cáo rút gọn hoặc báo cáo công khai sẵn có?**



Các rào cản trong quá trình thực hiện

- **Cơ sở đăng ký** thường có đầy đủ biên bản trao đổi với cơ quan quản lý tham chiếu, và có thể giúp trả lời các thắc mắc
- **Có thể cân nhắc sử dụng nhiều báo cáo làm đối chứng**
 - Sử dụng 2 hoặc 3 báo cáo thẩm định (bao gồm cả báo cáo thẩm định công khai – Public Assessment Report) để hỗ trợ việc đưa ra quyết định

**Nếu các cơ quan quản lý được tham chiếu có kết luận quy định quản lý khác nhau?
Liệu còn khuyến nghị việc sử dụng cơ chế tham chiếu?**



Khác biệt trong các quyết định quản lý

- **Cơ sở để đánh giá lợi ích – nguy cơ không giống nhau**
 - Đặc điểm dịch tễ học và tỷ lệ mắc bệnh tại từng quốc gia phản ánh nhu cầu y tế của quốc gia
 - Những khác biệt về dược di truyền giữa quần thể người bệnh trong nước so với nhóm tham gia nghiên cứu trong các thử nghiệm
 - Mức độ chấp nhận rủi ro khác nhau, tùy thuộc vào năng lực trong nước để giải quyết quan ngại
- **Những điểm bất đồng trong thiết kế thử nghiệm**
 - Lựa chọn các tiêu chí chính phù hợp
 - Mức độ thay đổi có ý nghĩa lâm sàng
 - Lựa chọn nhóm đối chứng
 - Tuân thủ tiêu chuẩn chăm sóc hoặc hướng dẫn lâm sàng trong nước
- **Những khác biệt liên quan đến CMC**

- Xác định nguyên nhân đằng sau khác biệt giữa các cơ quan quản lý tham chiếu với nhau, và cơ sở đăng ký sẽ có thông tin bối cảnh để hỗ trợ
- Cơ quan quản lý cần lựa chọn lập trường nào gần gũi hơn với cơ sở đánh giá của mình để đưa ra quyết định trong nước
- Các buổi làm việc trước khi nộp hồ sơ sẽ hữu ích**



Cách tiếp cận tổ chức

Khung quy định

- Áp dụng cơ chế tham chiếu trong việc đưa ra quyết định quản lý.
- **Phạm vi áp dụng** (cấp giấy đăng ký lưu hành, phê duyệt thay đổi bổ sung, Phê duyệt nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng, cảnh giác dược, v.v.)
- Chính thức hóa **quan hệ hợp tác với các cơ quan, tổ chức khác**

Quy trình

- **Xác định và phổ biến các tiêu chí đủ điều kiện và thời hạn**
- Yêu cầu về hồ sơ
- Rà soát các cơ sở đủ điều kiện
- Quy trình đánh giá mới

Nâng cao năng lực đội ngũ

- Xác định bộ kỹ năng cần thiết và khoảng trống năng lực.
- **Dành thời gian phát triển**

Cơ chế kiểm soát và đánh giá

- Đánh giá **tác động đến vận hành**
- Đánh giá mức độ phát triển của đội ngũ chuyên gia

Chiến lược quản lý thay đổi

- Làm việc nội bộ
- **Trao đổi với các bên liên quan**
- Khung thời gian khả thi



Lĩnh vực năng lực

Đánh giá
CMC

Đưa ra kết luận về
lợi ích-nguy cơ dựa
vào bối cảnh cụ thể

Xem xét các yếu tố dịch
tễ học và thực tiễn lâm
 sàng trong nước khi
đánh giá lợi ích-rủi ro

Sử dụng chuyên gia bên
ngoài để hỗ trợ quá
trình ra quyết định.

Rà soát kế hoạch
quản lý nguy cơ
(RMP) và cảnh giác
dược

Mức độ phù hợp với
quần thể người bệnh
trong nước

Tính khả thi
trên thực tế

Cơ chế tham chiếu/chia
sẻ thông tin

- Cảnh giác dược

Giám sát sau khi
đưa ra thị trường

Thanh tra
GMP

Đảm bảo
chất lượng





Xin cảm ơn!