



SAI LỆCH

Sai lệch là gì?

- Sai lệch (không tuân thủ) là gì?
 - Không tuân thủ GCP, các đề cương thực hiện hay các yêu cầu theo quy định khác.

Sai lệch gồm các loại sau đây:

(1) Sai lệch bình thường

Các sai lệch so với các đề cương thực hiện, v.v. do lỗi, v.v.

Ứng phó: các biện pháp ngăn ngừa tái phát, các hồ sơ sai lệch

(Ví dụ: bỏ sót kiểm tra, lịch trình, sử dụng các thuốc cấm, v.v.)

(2) Sai lệch tránh khẩn cấp

Cố ý tạo sai lệch so với đề cương thực hiện vì các lý do bắt buộc khác về mặt y tế để tránh nguy cơ cho đối tượng

Ứng phó: Nộp báo cáo sai lệch, thỏa thuận của khách hàng, phê duyệt IRB

(Ví dụ: ngưng xét nghiệm do tình hình của bệnh nhân trở nên xấu đi, sử dụng các thuốc cấm, v.v.)

(3) Sai lệch nghiêm trọng

Các sai lệch gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến các quyền lợi, an toàn của con người hay sự tiến triển của thử nghiệm lâm sàng

Ứng phó: Ngưng thử nghiệm lâm sàng bởi nhà tài trợ

(Ví dụ: không nhận được sự đồng ý bằng văn bản, làm giả hồ sơ, v.v.)



Hướng dẫn GCP Điều 46 1

Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu hoặc bác sĩ phụ có trách nhiệm về nghiên cứu sẽ không cho phép bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu thực hiện các sai lệch hoặc bất kỳ thay đổi nào so với đề cương thực hiện.

Thế nhưng, điều này không áp dụng nếu thay đổi đó là không thể tránh khỏi về mặt y tế, chẳng hạn như nhằm tránh mọi nguy hiểm khẩn cấp cho đối tượng, hoặc nếu thay đổi đó chỉ liên quan đến các vấn đề hành chính của thử nghiệm lâm sàng.

Hướng dẫn GCP Điều 46 2

Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu hoặc bác sĩ phụ có trách nhiệm về nghiên cứu phải làm tài liệu cho tất cả các sai lệch đề cương thực hiện vì bất kỳ lý do gì.

Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu phải chuẩn bị văn bản chỉ rõ lý do chỉ của các hành vi sai lệch đã không tuân thủ đề cương thực hiện nhằm tránh mỗi nguy hiểm tức thì cho đối tượng hoặc vì các lý do không thể tránh khỏi khác về mặt y tế và bắt đầu thử nghiệm lâm sàng ngay lập tức. Nộp cho người yêu cầu và giám đốc của cơ sở y tế.

Hướng dẫn GCP Điều 46.4

Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu hoặc bác sĩ phụ có trách nhiệm về nghiên cứu sẽ lấy sự đồng ý trước bằng văn bản từ nhà tài trợ và sự đồng ý trước bằng văn bản từ Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở (IRB) cho các tình huống không thể tránh khỏi về mặt y tế, chẳng hạn như để tránh mối nguy hiểm ngay tức thì cho đối tượng. Các sai lệch hay các thay đổi của đề cương thực hiện có thể được thực hiện mà không cần phê duyệt.

Vào lúc đó, bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu phải thông báo cho nhà tài trợ, giám đốc của địa điểm thử nghiệm lâm sàng, và người tiến hành thử nghiệm lâm sàng càng sớm càng tốt về những chi tiết và những lý do của sai lệch hay thay đổi, và nếu thích hợp thì nộp cả bản dự thảo về sửa đổi đề cương thực hiện. Nộp và nhận phê duyệt từ Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở thông qua giám đốc của cơ sở và nhận phê duyệt bằng văn bản từ giám đốc cơ sở y tế và sự đồng ý từ nhà tài trợ thông qua giám đốc của cơ sở y tế.

Hướng dẫn GCP Điều 46 5

Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu phải tuân theo thủ tục ngẫu nhiên, nếu được chỉ định và đảm bảo rằng mã phân bổ sản phẩm nghiên cứu được mở chỉ khi phù hợp với đề cương thực hiện.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù, nếu việc mở được thực hiện sớm hơn thời gian được quyết định trước (tình cờ mở, mở do một biến cố bất lợi nghiêm trọng, v.v.), bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu phải nhanh chóng thông báo cho bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu về việc này cùng với lý do. Trong trường hợp của thử nghiệm lâm sàng khởi xướng bởi nhà tài trợ (a sponsor-initiated clinical trial), nó sẽ được nộp cho nhà tài trợ, còn trong trường hợp của thử nghiệm lâm sàng bởi nhà tài trợ (a sponsor-investigated clinical trial), nhà tài trợ-bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu sẽ lưu giữ thông tin.

ICH-GCP 4.5.4

- Bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu có thể thực hiện các sai lệch hoặc sửa đổi đề cương thực hiện mà không cần sự phê duyệt trước của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở nhằm tránh nguy cơ sắp xảy ra cho các đối tượng.
- Trong những trường hợp như thế, các chi tiết và các lý do của bất kỳ các sai lệch hay các thay đổi và các sửa đổi đề cương thực hiện được đề xuất (nếu có thể), phải được cung cấp càng sớm càng tốt.
 - a. được nộp và được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở,
 - b. được nộp cho nhà tài trợ và nhận sự đồng ý từ họ, và
 - c. Phải được nộp cho cơ quan chức năng nếu được yêu cầu.

“Sai lệch” được mô tả trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng

Từ các hướng dẫn về cấu trúc và nội dung của Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng
10.2 Các sai lệch từ đề cương thực hiện thử nghiệm lâm sàng

- Bất kỳ sai lệch đáng kể nào liên quan đến tiêu chí lựa chọn hoặc loại trừ nghiên cứu, tiến hành nghiên cứu, quản lý bệnh nhân hay đánh giá bệnh nhân đều phải được mô tả.
- Trong văn bản, các sai lệch đề cương thực hiện phải được tóm tắt một cách phù hợp theo địa điểm và được nhóm lại như sau:
 - Các bệnh nhân đã đăng ký thử nghiệm cho dù không đáp ứng tiêu chí lựa chọn
 - Các bệnh nhân đáp ứng tiêu chí ngừng thực hiện trong quá trình thử nghiệm nhưng đã không ngừng
 - Các bệnh nhân mà phương pháp điều trị hay liều dùng dành cho họ không phù hợp
 - Các bệnh nhân được tiến hành liệu pháp đi kèm bị cấm

Vì sao không nên làm sai lệch?

- ✓ Thiếu sót các hạng mục kiểm tra, ngày/giờ kiểm tra vượt quá phạm vi cho phép
- ✓ Sự tuân thủ của bệnh nhân không phù hợp
- ✓ Các thuốc dùng kèm bị cấm đã được sử dụng, và tính hiệu quả không thể được đánh giá một cách phù hợp



Dữ liệu có thể trở nên không đáng tin cậy

- ✓ Dùng (thực hiện) thuốc bị cấm (liệu pháp kết hợp bị cấm)
- ✓ Tiếp tục thử nghiệm lâm sàng trong khi đáp ứng tiêu chí ngừng
- ✓ Các đối tượng đáp ứng tiêu chí loại trừ tham gia
- ✓ Thông tin ảnh hưởng đến ý định tiếp tục thử nghiệm của đối tượng (an toàn, v.v.) không được trao đổi nhanh chóng với đối tượng
 - Không có hồ sơ của việc giải thích bằng miệng hay xác nhận ý định tiếp tục
 - Đồng ý lại không được lấy với phiếu cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu được phê duyệt bởi IRB (phiên bản sử dụng)



Sự an toàn của đối tượng có thể không được đảm bảo



Sau khi xác nhận sai lệch

1. Xác nhận và báo cáo tình trạng sai lệch cho bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu, CRC, v.v.

- Kiểm tra tình trạng sai lệch và tìm hiểu xem vấn đề nằm ở đâu.
- Sau khi nhận ra được vấn đề, yêu cầu ngăn ngừa tái phát.
- Nếu việc này xảy ra do hiểu biết không đầy đủ về đề cương thực hiện, bác sĩ có trách nhiệm về nghiên cứu và nhân viên sẽ được đào tạo lại (giải thích về đề cương thực hiện).
- Yêu cầu có một hồ sơ trong tài liệu nguồn.

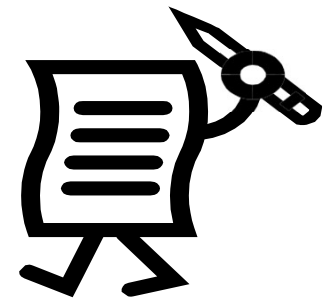
2. Báo cáo cho lãnh đạo nội bộ

- Chia sẻ thông tin với những người giám sát khác và thực hiện các biện pháp nhằm ngăn ngừa các sai lệch tương tự xảy ra tại các cơ sở khác.

3. Ghi lại trong báo cáo giám sát

- Tình huống ra khỏi → Mô tả
- Các biện pháp ngăn ngừa tái phát
- Các nội dung của tái đào tạo/các biện pháp được thực hiện
- nhận xét của người giám sát

Quan trọng!



Nguyên nhân của sai lệch và các biện pháp ngăn ngừa tái phát

	Nguyên nhân của sai lệch	Các biện pháp ngăn ngừa tái phát (ví dụ)
Nhà tài trợ	<ul style="list-style-type: none"> CRA giải thích không đầy đủ cho các bên liên quan CRA thiếu hiểu biết Các mô tả trong các tài liệu thử nghiệm lâm sàng (các đề cương thực hiện, v.v.) khó hiểu 	<ul style="list-style-type: none"> Giải thích phù hợp cho các bên liên quan Hiểu biết đầy đủ về nội dung thử nghiệm lâm sàng Mô tả rõ ràng/chi tiết trong các tài liệu Lập các tài liệu (các công cụ) bổ sung, v.v.
Cơ sở y tế	<ul style="list-style-type: none"> Những lỗi sơ xuất Hiểu biết không đầy đủ về nội dung của thử nghiệm lâm sàng Giải thích không đầy đủ cho các đối tượng Chia sẻ thông tin không đầy đủ cho các khoa/phòng ban 	<ul style="list-style-type: none"> Sử dụng phiếu kiểm tra Kiểm tra hai lần, v.v. Lập các tài liệu (các công cụ) bổ sung, v.v. Giải thích lại/tổ chức cuộc họp giải thích lại
Đối tượng	<ul style="list-style-type: none"> Thuận tiện cho bản thân Hiểu biết không đầy đủ về nội dung của thử nghiệm lâm sàng 	<ul style="list-style-type: none"> Giải thích lại Sự tinh xảo của các công cụ, v.v.

Điểm quan trọng

Nếu các sai lệch xảy ra, tại sao chúng đã xảy ra?

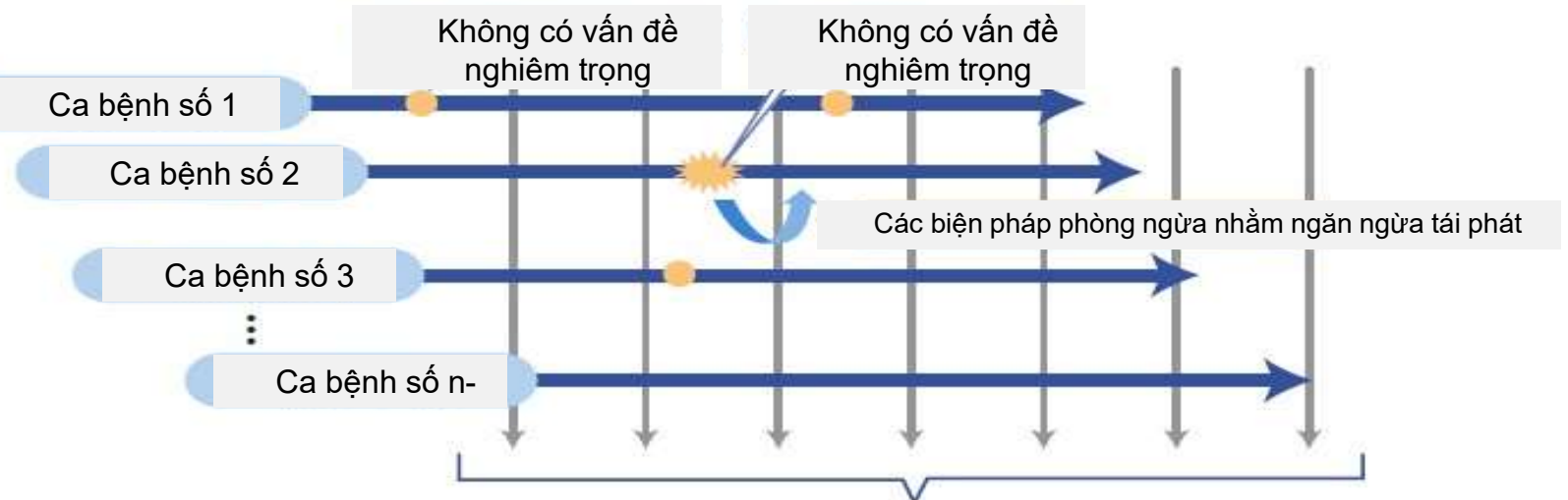
Việc nghiên cứu nguyên nhân và các biện pháp ngăn ngừa tái phát rất quan trọng (Chu trình PDCA) ¹²

Kiểm soát chất lượng của dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trong RBM

Đánh giá trước các nguy cơ nhằm ngăn ngừa các vấn đề xảy ra ngay từ đầu.

Trong một biến cố của sự kiện xảy ra, không chỉ hành động khắc phục (corrective action: CA), mà hành động phòng ngừa (preventive action: PA) cũng sẽ được thực hiện để ngăn ngừa tái phát ⇒ tiếp cận Quản lý quy trình

Các biện pháp phòng ngừa được thực hiện nhằm giảm thiểu khả năng xảy ra vấn đề trước khi ca bệnh đầu tiên được đăng ký



- Dự đoán các vấn đề và xây dựng chất lượng vào trong các quy trình trước
- Luôn kiểm tra để xác định vấn đề thật sự
- Hành động khắc phục đối với các vấn đề xảy ra
- Thực hiện cẩn thận các biện pháp phòng ngừa
- Những vấn đề thuộc cùng một loại sẽ khó xảy ra hơn → Về mặt tổng thể, các vấn đề phải sẽ ít đi

✳RBM= Giám sát dựa trên rủi ro

This document is protected by copyright law and other applicable laws.

All rights reserved. Transfer, printing, duplication, replication, disclosure to third parties and unauthorized use are strictly prohibited unless prior permission is received from Remedy & Company Corporation

Original authors retain all rights to graphs, diagrams, images that are referenced in the document.

All company names as well as product names referred in this document are trademarks or registered trademarks of those companies.

Contact : Remedy & Company Corporation

Address : TOKYO TORCH Tokiwabashi Tower 23F 2-6-4, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-0004 Japan

T : +81 3-5299-7011 F: +81 3-5299-7021

E : info@intellim.co.jp