

THẤY GÌ TỪ "TRẬN CHIẾN" TẾ BÀO GỐC CỦA FDA

TS Nguyễn Đức Thái

Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Việc tìm giải pháp cho ứng dụng và phát triển trị liệu bằng tế bào gốc (TBG) hiện đang khá “rối ren”. Thông thường việc ứng dụng một loại thuốc trị liệu mới của thế giới thường được lấy theo “chuẩn” của Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA). Song trên thực tế, việc FDA xếp TBG vào danh mục “thuốc” đang gây ra rất nhiều hệ lụy. Vậy trong bối cảnh này, TBG của Việt Nam cần chọn cho mình hướng đi nào? Chúng ta hãy cùng phân tích “trận chiến” TBG của FDA để tìm ra câu trả lời phù hợp.

Những khó khăn cho “thuốc” TBG và giải pháp của FDA

Một trong những nhiệm vụ quan trọng của FDA là theo dõi, thẩm định và chấp thuận hay từ chối một thuốc trị liệu mới. Vai trò của FDA được xem là chuẩn mực của Mỹ và được các nước trên thế giới noi theo. Quan niệm “thuốc” thường được áp dụng cho thảo dược, hoá chất tự nhiên hay tổng hợp, chế phẩm sinh học gen, protein. FDA đã làm rất tốt và thành công trong phần lớn các quyết định và quản lý việc sử dụng các sản phẩm “thuốc” này. Tuy nhiên, việc phát triển của TBG trong 10 năm qua đang thực sự trở thành một “thử thách” lớn với FDA. “Làn sóng” dùng TBG trị liệu ngoài luồng ở rất nhiều nơi trên thế giới đã lan tới Mỹ. Cho tới nay, ở Mỹ có khoảng 600 phòng khám dùng TBG từ các nguồn khác nhau cho trị liệu nhiều loại bệnh. Đã có nhiều phản ứng của FDA về ứng dụng TBG, từ để yên không làm gì, cảnh báo, khuyến cáo, ngăn cấm, rồi lại để yên chờ đợi. Có thể nói FDA đã rất lúng túng, không thống nhất, rõ ràng trong các phản ứng của mình về TBG. Đây thực sự là một “ngoại lệ” đối với cơ quan có uy tín và thẩm quyền như FDA. Vậy thực sự thì điều gì đang xảy ra? Xin chia sẻ với quý bạn đọc một số nhận định

cá nhân dựa trên những gì đã quan sát và tìm hiểu được:

Có thể nói FDA đã sai lầm khi bám sát truyền thống và định nghĩa TBG là “thuốc”. Một sản phẩm thuốc cần có tính ổn định, đồng dạng mà tế bào thì “vạn biến” và rất sinh động. Quan trọng hơn là biến dưỡng của thuốc (metabolism) là hằng số có thể đo lường, nhưng TBG thì luôn là những biến số không thể định tính hay định lượng. Từ sai lầm này, dẫn đến việc thiết kế thử nghiệm lâm sàng không phù hợp gây nên những khó khăn và tốn kém cho việc thử nghiệm và đánh giá. Nhận thức được điều này, năm 2014 Nhật Bản đã ban hành 2 đạo luật, theo đó cơ quan sử dụng TBG phải có những quy trình chứng minh độ an toàn và theo dõi hiệu năng. Như vậy, việc trị liệu TBG sẽ đòi hỏi phải được thực hiện tại một cơ sở có dụng cụ tiêu chuẩn, phương pháp và kỹ thuật an toàn, và không nhất thiết phải chứng minh cơ chế và qua từng bước thử nghiệm pha 1, 2 và 3 hay có thể pha 4 như dược phẩm.

Định nghĩa phi lý về “thuốc” TBG của FDA đã gây trì hoãn và tốn kém cho các thử nghiệm về TBG ở Mỹ. Một số nhà nghiên cứu Mỹ đã “đầu quân” sang Nhật Bản, trong quần chúng đã nổi lên phong trào

đòi quyền được sử dụng TBG dựa trên quyền sở hữu bản thân TBG của họ. Thông qua những phong trào này, một số hội đoàn gồm các chuyên gia, bác sĩ được thành hình và họ đã tạo thành một tập thể có tiếng nói đối trọng với FDA, đòi hỏi giảm thiểu các luật lệ rườm rà và kỹ thuật phức tạp không thực tế, để TBG được sử dụng rộng rãi, đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân và xã hội. Trước tình hình này, trong năm qua FDA đã có những buổi triệu tập theo kiểu “hội nghị Diên Hồng” gồm đại diện cơ quan y tế, các hãng dược, đại học, phòng khám TBG... để lấy ý kiến cho phương án giải quyết. Từ đó, FDA đã đưa ra một số khuyến cáo nhằm giới hạn hoạt động của phòng khám TBG và mang lại giải pháp chuẩn mực trong TBG trị liệu. Có 3 thông tin quan trọng FDA đã gửi đến cộng đồng y tế và TBG:

(1) Khuyến cáo các phòng khám TBG cần để bảng báo cho bệnh nhân biết về giới hạn TBG, phạt 1.000 USD nếu thiếu thông tin này.

(2) Khẳng định TBG từ mô mỡ, máu ngoại vi, tủy, cuống rốn thường được điều chế ở các phòng khám là các loại “thuốc” và phải theo luật lệ của FDA, không được tự chế như hiện nay.



(3) Công bố Đạo luật “The 21st Century Cures Acts”, còn được gọi là Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT/RAT), xác định các điều kiện cần thiết để một tổ chức có thể thực hiện trị liệu TBG cho các bệnh nhân. Các điều kiện này rất gần với đạo luật TBG của Nhật Bản. Theo đó, FDA đòi hỏi một cơ sở hay phòng thí nghiệm phải có dụng cụ tiêu chuẩn, phòng sạch GMP và kỹ thuật được chứng minh an toàn. Họ phải nộp mẫu đơn IND (Investigational New Drug) và chỉ giới hạn dùng cho trường hợp nguy hiểm đến tính mạng. Đơn sẽ nhanh chóng được xét duyệt. Cho tới nay chỉ có ít cơ sở hay phòng khám TBG đáp ứng được các điều kiện để có RMAT trị liệu cho bệnh nhân. Tuy chặt chẽ, nhưng đạo luật này là sự thừa nhận của FDA về những giới hạn không thể xử lý TBG như “thuốc” thông thường.

Hiệu quả và giới hạn của FDA

Cho tới nay, việc điều hành ứng dụng TBG của FDA rất ít hiệu quả. FDA đã không tiên liệu được các phòng khám TBG có thể phát triển nhanh và ngoài tầm kiểm soát như vậy. Sai lầm này có nhiều lý do, trong đó có lý do FDA đã không hiểu giá trị thực sự của TBG trong dân gian. Ví dụ điển hình là hai nguyên tắc ứng dụng TBG “thao tác tối thiểu” (minimum manipulation) và “dùng đồng chức năng” (homologous use) vừa bị FDA loại bỏ dù các phương pháp này đã có những trị liệu thành công cho rất nhiều trường hợp như trị thoái hoá xương khớp, nghẽn phổi

mạn tính và tiểu đường. Thêm vào đó FDA tự mâu thuẫn khi cho thử nghiệm TBG trung mô (MSC) cho các bệnh lý không đồng dạng với MSC cho bệnh tim mạch, thần kinh dù MSC không có chức năng hay là tiền tế bào của những cơ quan này trong cơ thể.

Như vậy, đạo luật RMAT nhằm giới hạn hoạt động các phòng khám TBG là không thực tế vì đã có rất nhiều chữa trị TBG thành công mà không cần có RMAT. Cho nên việc FDA cần làm là đánh giá các thành công này một cách khoa học để từ đó rút ra những quy trình cụ thể và ứng dụng chung. Đây chính là nguyên tắc y khoa thực chứng (evidence-based medicine) của thế kỷ trước và đã tạo ra bao khám phá, ứng dụng quan trọng, từ chẩn đoán đến trị liệu trong y học hiện đại. Nhìn chung, FDA đặt tin tưởng quá nhiều vào những nghiên cứu cơ bản và các chương trình thử nghiệm lâm sàng cho TBG của các đại học và trung tâm nghiên cứu. Điều này không sai và thực sự có những giá trị quan trọng, tuy nhiên sẽ có những giới hạn và không thể mang lại giải pháp toàn vẹn cho hiểu biết và ứng dụng TBG. Chẳng hạn như các thử nghiệm lâm sàng thường không đủ thời gian để đánh giá được hiệu năng và hậu quả lâu dài của TBG mà nó sẽ mãi tồn tại trong cơ thể, hoặc giới hạn về số người thử nghiệm và điều kiện bệnh lý không thể bảo đảm ứng dụng rộng rãi cho cộng đồng. Các dữ kiện quan trọng này có thể có được từ các phòng khám TBG nếu FDA hợp tác với họ thay vì loại bỏ

như hiện nay.

Quyền lực của FDA rất lớn. Họ khuyến cáo, ngăn cấm, xử phạt, thu hồi sản phẩm hay đóng cửa công ty được vì những vi phạm. Thường thì các sản phẩm sẽ biến mất trên thị trường Mỹ và thế giới. Nhưng trường hợp TBG thì hoàn toàn khác, các phòng khám TBG chỉ biến hình khi bị FDA xử phạt; thay vì trị liệu thì họ đổi qua làm sản xuất hoặc rời qua các nước láng giềng như Mexico... và vẫn lôi kéo theo các bệnh nhân với giá trị liệu cao hơn. Theo tiên liệu, FDA sẽ phải vượt rất nhiều trở lực để kiểm soát hay đóng cửa các phòng khám TBG hiện nay vì thủ tục pháp lý để khám xét và truy tố thường rất phức tạp và các phòng khám TBG hoạt động dựa vào giấy phép của sở y tế, theo đó truyền TBG là một dịch vụ. Nhưng lý do chính là vì hiệu quả của các phòng khám TBG đối với bệnh nhân. Nếu FDA không nhận thức được giá trị này, thì trận chiến của FDA với TBG sẽ còn rất lâu dài và phức tạp, mà nạn nhân chính là những bệnh nhân, trong đó không ít trường hợp tuyệt vọng cần trị liệu của TBG.

Thử tìm giải pháp cho TBG và định hướng ở Việt Nam

Có thể ví việc tìm giải pháp cho TBG hiện nay rối ren, nan giải như tìm lối thoát cho vấn nạn hạt nhân đang xảy ra giữa Triều Tiên và Mỹ! Ai cũng cho mình là đúng, dọa tiêu diệt nhau và rất nhiều nơi can thiệp. FDA đã rất sai lầm khi giám sát các phòng khám TBG và coi họ như tội phạm nguy hiểm cần loại trừ. Theo khuynh hướng tự nhiên thì xã hội sẽ tiếp tục dùng TBG dưới hình thức này hay hình thức khác. Thực tế này cho thấy cần có những thay đổi cơ bản trong nhận thức của FDA và cơ quan chính quyền về quản lý TBG. Cũng như mọi cuộc chiến tranh, tinh thần hợp tác và đàm phán hoà bình là giải pháp cần thiết để tránh những tổn

thất cho cả hai bên.

Một số hợp tác và giải pháp hoà bình có thể được thực hiện dựa trên các dữ kiện và hoàn cảnh thực tại.

- Trên thực tế, khởi đầu TBG được các phòng khám sử dụng từ giấy phép hành nghề của sở y tế và dựa trên sự an toàn của phẫu thuật được thực hiện trong ngày như truyền máu, vá da, ghép xương. Như vậy sở y tế nên có trách nhiệm giám sát thường trực về sự an toàn ghép TBG chứ không phải FDA. Các phòng khám thiếu điều kiện từ vệ sinh đến kỹ thuật và gây tai nạn cho các bệnh nhân cần được sở y tế địa phương loại trừ và toà án xử phạt nghiêm.

- Vì TBG khác với ghép da hay truyền máu, vai trò của FDA cần làm là hợp tác tìm hiểu các phương pháp trị liệu của các phòng khám TBG, đặc biệt là những trị liệu thành công, để có thể rút ra quy trình và đồ án chung; hoặc tổ chức nghiên cứu để cải tiến an toàn và hiệu năng.

- FDA có thể hỗ trợ hữu hiệu các phòng khám TBG từ nhiều thử nghiệm lâm sàng hiện tại. Ngược lại, các phòng khám TBG có thể là những trung tâm ứng dụng các sản phẩm được FDA cho phép để mau chóng mang đến cho các bệnh nhân của họ. Các kết quả sẽ được báo cáo cho FDA để đánh giá pha 4, thường rất cần cho các sản phẩm sinh học như vacxin và bây giờ là tế bào.

- Cho phép thành lập Hiệp hội phòng khám TBG, hỗ trợ họ phát triển nghề nghiệp và tạo điều kiện hợp tác với các đại học, bệnh viện và chương trình của FDA.

Việc điều hành ứng dụng TBG cần có sự tham gia của nhiều cơ quan, bộ/ngành và thay đổi theo quốc gia; thường gồm hội đồng đạo đức, y tế, khoa học kỹ thuật,

pháp chế và cơ quan đại diện bệnh nhân... Hàn Quốc, Ấn Độ có tổ chức riêng đánh giá sản phẩm và trị liệu TBG của họ. Gần đây Hàn Quốc cấp phép cho 4 sản phẩm TBG và hiện được nhiều nơi hợp tác đánh giá để dùng ở thị trường của họ, trong đó có Nhật và Mỹ. Ấn Độ không được thành công như vậy vì các cơ quan điều hành thiếu sự thống nhất và phối hợp với nhau.

Đối với Việt Nam, điều quan trọng là chúng ta không nên lệ thuộc vào phương án của FDA hay một nước nào khác. Thực là một rào cản lớn và đáng tiếc khi một kết quả hay đề xuất TBG ở trong nước bị ngăn cản chỉ vì FDA chưa cho phép! Các nhà khoa học và quản lý trong nước cần dỡ bỏ tâm lý “lệ thuộc” này vì chính Mỹ cũng chưa tìm ra giải pháp cho họ. Chúng ta cần đặt trách nhiệm với bệnh nhân trong nước lên hàng đầu và phấn đấu tận dụng phương tiện và công nghệ của TBG để cứu chữa họ. Điều này đương nhiên không dễ nhưng định hướng đúng là điều quan trọng đầu tiên mà chúng ta cần làm.

Chúng ta cần có niềm tin vào truyền thống y học của người Việt với các sản phẩm thiên nhiên được dùng an toàn, hữu hiệu trong dân gian từ hàng ngàn năm. TBG cũng là sản phẩm thiên nhiên, chúng ta có thể quản lý tốt khi kết hợp kinh nghiệm y học cổ truyền và các kỹ thuật mới của TBG. Theo nguyên tắc này, một chiến lược kết hợp trị liệu TBG với khoa học và các cơ sở y học cổ truyền không phải là điều mạo hiểm, mà có thể mang lại những ứng dụng tốt đẹp, hữu hiệu hơn cho TBG ở trong nước. Đương nhiên chúng ta không quên những giá trị tiến bộ trên thế giới. Công nghệ nuôi cấy TBG, nhân số lượng cần thiết theo chuẩn GMP rất cần cho các trị liệu; chúng ta bổ sung các công nghệ này vào chương

trình trị liệu TBG trong nước để gia tăng hiệu năng.

Trên thực tế, ở Việt Nam đã có những thành tựu trong việc tiếp thu các kỹ thuật cao của TBG như ly trích, phân lập, nuôi cấy, đánh giá chức năng, biến đổi gen. Một số nơi đã có những ứng dụng trị liệu TBG hiệu quả, như chương trình TBG của GS Nguyễn Thanh Liêm (VinMec Hà Nội) thành công với các bệnh hiểm nghèo, mạn tính gồm sai lệch biến dưỡng đến bại thần kinh; Bệnh viện Vạn Hạnh với những thành tựu về xương khớp, nghẽn phổi mạn tính (COPD) của BS Trần Tùng và BS Bích Phượng; Phòng thí nghiệm TBG của Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh và một số cơ sở khác đã xây dựng được các kỹ thuật TBG tiêu chuẩn cho nghiên cứu chuyên sâu; một số nhà khoa học người Việt Nam ở nước ngoài cũng rất thành công trong lĩnh vực nghiên cứu này... Nếu kết hợp, đó sẽ là những nguồn lực có thể giúp tạo thành chương trình TBG độc lập của Việt Nam để phục vụ cho y tế Việt Nam.

Đương nhiên chương trình trị liệu TBG cho cộng đồng trong nước cần có kế hoạch tổ chức, kết hợp bài bản và quy mô theo tiêu chuẩn quốc gia, chứ không phải một phòng thí nghiệm hay một nhóm. Ở đây chúng tôi chỉ gợi ý và nói về tính khả thi cho một chương trình TBG độc lập ở Việt Nam để chúng ta không quá lệ thuộc vào phương pháp của FDA - chi phí rất cao (tốn kém hàng chục, thậm chí hàng trăm ngàn USD cho một trị liệu) và phần lớn TBG còn bị cấm dùng vì tiêu chuẩn quá cao và không thực tế của họ.

Hãy “đứng dậy mà đi” cho TBG Việt Nam! ✍