

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง  
ในการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษา epoetin

The development of guidance to assess risk  
management plan for drug evaluation:

A case study of epoetin

โดย

วินิต อัครกิจวีรี

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

## คำนำ

ด้วยประโยชน์กับความเสี่ยงของยาเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาตามองค์ความรู้และความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรค รัฐจึงต้องจัดระบบการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาลดตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ดำเนินการจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาหลังยาสู่ตลาดมารวมเข้าไว้กับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาดให้เชื่อมโยงกัน ระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยงสามารถใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยามีบทบาทในการควบคุมให้ยามีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา การทดสอบ การผลิต การสั่งใช้ยา การจ่ายยา และการใช้ยา

ในประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวดได้มีการนำแนวคิดในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงมาเป็นข้อกำหนดหนึ่งในการอนุญาตทะเบียนตำรับยา ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้องเข้ามามีบทบาทและความรับผิดชอบในการดูแลความปลอดภัยจากการใช้ยา

สำหรับประเทศไทย มีการศึกษารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ โดยมีข้อเสนอแนะให้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ควบคู่ไปกับการปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักสากล โดยเริ่มทดสอบระบบกับยา epoetin และยาที่มีแผนทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ส่งผลให้ในปี 2556 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎหมายให้มีวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกช่องทางหนึ่ง และกำหนดให้ต้องมีการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับยา epoetin alfa และ beta ได้กำหนดวิธีการขึ้นทะเบียน 2 ช่องทางคือยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง และต้องทำแผนการจัดการความเสี่ยง นอกจากนั้นได้มีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ด้วย<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงซึ่งแนวทางนี้จะเป็นเครื่องมือสำคัญต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาที่มีความเสี่ยงสูง

คณะผู้วิจัยเล็งเห็นว่าการวิจัยเพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยามีความสำคัญต่อการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัยจากความเสี่ยงต่างๆที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา จึงจำเป็นต้องดำเนินโครงการวิจัย เรื่อง การพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา และมีลักษณะการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) เพื่อให้สามารถนำระบบไปสู่การปฏิบัติให้เป็นผลได้จริง และสามารถใช้เป็นต้นแบบสำหรับการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูงในอนาคตให้มีความเหมาะสมต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความร่วมมือจากหลายฝ่าย ขอขอบคุณ ญญ.วิไล บัณฑิตานุกูล รองศาสตราจารย์ นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ภก.ดร.อนันต์ชัย อัครเมธิน ตลอดจนคณะกรรมการเฉพาะกิจประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin คณะทำงานประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านแผนการจัดการความเสี่ยง และผู้ช่วยวิจัยทุกท่าน ในความร่วมมือและการอุทิศเวลาสำหรับการสนับสนุน แสดงข้อคิดเห็น และกรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์

สุดท้ายคณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ชำราชากร และเจ้าหน้าที่สำนักงานทุกท่าน ที่ได้ใช้ความวิริยะอุตสาหะในการดำเนินการประสานงานต่างๆ มาอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งให้ความร่วมมือและความอนุเคราะห์ข้อมูลในส่วนที่เกี่ยวข้องมาโดยตลอดอย่างเต็มความสามารถจนการวิจัยสำเร็จลุล่วง

## บทคัดย่อ

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกและประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวดได้พัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงเพื่อใช้เป็นเครื่องมือสำหรับประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยเพิ่มบทบาทของผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสีย เพื่อพัฒนาระบบดังกล่าวในประเทศไทย คณะผู้วิจัยได้ทำการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อใช้เป็นต้นแบบในการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา คณะผู้วิจัยได้คัดเลือกแนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของสหภาพยุโรปมาใช้โดยพัฒนาเป็นแนวทางการประเมินแล้วนำไปทดลองปฏิบัติกับแผนการจัดการความเสี่ยงของคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin 17 ผลิตภัณฑ์ ผลการประเมินพบว่าส่วนใหญ่การจัดทำคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทำให้แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและมาตรการลดความเสี่ยงยังไม่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวร (PRCA) จากยา epoetin เพิ่มเติมเพื่อประกอบการประเมิน พบว่าแผนการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมต้องมีการเฝ้าระวังเชิงรุกเพื่อติดตามความเสี่ยงสำคัญ เช่น PRCA รวมทั้งมาตรการลดความเสี่ยงโดยการสื่อสารความเสี่ยงกับผู้ใช้งานและผู้ป่วย จากการทดลองปฏิบัติพบว่าแนวทางที่พัฒนาขึ้นสามารถประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ได้อย่างเป็นระบบ การนำแผนการจัดการความเสี่ยงไปสู่การปฏิบัติจำเป็นต้องมีการพัฒนาด้านการบริหารและวิชาการทั้งในระยะสั้นและระยะยาวให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย

**คำสำคัญ** การทบทวนทะเบียนตำรับยา การควบคุมยา การขึ้นทะเบียนตำรับยา วิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา

## Abstract

World Health Organization and stringent regulatory authorities have recently developed risk management plan (RMP) as a tool for assessing benefit and risk of the drug throughout its lifecycle. The RMP introduces the concept of risk prevention and management and incorporates roles and responsibilities of sponsors and stakeholders on drug safety. Therefore we conducted the research on the development of guidance to assess risk management plan for drug re-evaluation by using epoetin as a case study. In this study, we developed guidance on RMP assessment based on the European guideline on risk management plan to assess the proposed risk management plan of 17 products of epoetin. We found that most RMPs did not reflect overall safety concerns of the products within Thailand's context. Thus the proposed pharmacovigilance plan and risk minimisation measures were inappropriate. We therefore reviewed the risk factors of pure red cell aplasia (PRCA) induced by erythropoiesis-stimulating agent and found that active surveillance studies should be conducted as additional pharmacovigilance activities of the proposed RMP. In addition risk communication focused on health professionals and patients should also be performed as risk minimisation measures. We found that the guidance on RMP assessment developed in this study can be used as a tool for assessing RMPs systematically. In order to effectively implement the risk management plan, administrative and technical elements of the risk management system should be developed in short and long term basis within the context of Thailand.

**Keywords:** re-evaluation, drug control, registration, regulatory pathway

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทคัดย่อ	iii
Abstract	iv
สารบัญ	ก
สารบัญตาราง	ข
สารบัญแผนภาพ	ค
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา	2
1.3 ขอบเขตการศึกษา	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.5 นิยามศัพท์	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	12
บทที่ 4 ผลการศึกษา	13
4.1 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ของประเทศไทยเทียบกับสากล	13
4.2 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา	19
4.3 ผลการทดลองใช้แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin	25
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	39
5.1 สรุปผลการศึกษา	39
5.2 ข้อเสนอแนะ	40
บรรณานุกรม	42
ภาคผนวก	45
ภาคผนวก 1 คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta	46
ภาคผนวก 2 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐาน การขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin	74
ภาคผนวก 3 ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐาน การขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	75

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง	24
ตารางที่ 2	สรุปผลการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ตามคำสั่ง กระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556	26
ตารางที่ 3	สรุปผลการตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลแผนการจัดการ ความเสี่ยงของยา epoetin	26
ตารางที่ 4	ความแตกต่างของข้อบ่งใช้ของยา epoetin alfa และ beta ที่ขึ้นทะเบียน ตำรับยาในประเทศไทยกับยาต้นแบบที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในต่างประเทศ	28
ตารางที่ 5	สรุปแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin แยกตามข้อกังวล ด้านความปลอดภัย	29
ตารางที่ 6	สรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin (17 ผลิตภัณฑ์)	31
ตารางที่ 7	การกระจายตัวของ Haplotype ของ HLA locus ในประเทศไทย ในกลุ่มที่บริจาคสเต็มเซลล์โดยวิธีการ HLA typing	34
ตารางที่ 8	ผลวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบการกระจายตัวของความถี่ของ HLA allele ชนิดต่างๆ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA, ผู้ป่วย chronic kidney disease ที่อยู่ระหว่างรอ cadaveric kidney transplant และประชากรปกติ	35

## สารบัญแผนภาพ

		หน้า
แผนภาพที่ 1	กรอบงานการจัดการความเสี่ยง	5
แผนภาพที่ 2	การใช้ตารางความเสี่ยงในการจัดลำดับความเสี่ยง	8
แผนภาพที่ 3	การจัดการความเสี่ยงนำไปสู่การตัดสินใจ	9
แผนภาพที่ 4	การเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาต้านความปลอดภัยจากการใช้ยา ของประเทศไทยเทียบกับสากล	14
แผนภาพที่ 5	หลักการและกระบวนการสำคัญในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง	16
แผนภาพที่ 6	ตัวอย่างลักษณะกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและ กิจกรรมลดความเสี่ยงจากการใช้ยา	19
แผนภาพที่ 7	ความสัมพันธ์ของแต่ละองค์ประกอบของคุณลักษณะด้านความปลอดภัย	21
แผนภาพที่ 8	ปัจจัยความเสี่ยงของการเกิด PRCA ในผลิตภัณฑ์ยา epoetin	37



# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

ด้วยประโยชน์กับความเสียหายของยาเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาตามองค์ความรู้และความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรค รัฐจึงต้องจัดระบบการประเมินประโยชน์กับความเสียหายของยาตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ดำเนินการจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาหลังยาสู่ตลาดมารวมเข้าไว้กับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาดให้เชื่อมโยงกัน ระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยงสามารถใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสียหายของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยา มีบทบาทในการควบคุมให้ยาที่มีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา การทดสอบ การผลิต การสั่งจ่าย การจ่ายยา และการใช้ยา<sup>(1,2)</sup>

ในประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวดได้มีการนำแนวคิดในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงมาเป็นข้อกำหนดหนึ่งในการอนุญาตทะเบียนตำรับยา ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้องเข้ามา มีบทบาทและความรับผิดชอบในการดูแลความปลอดภัยจากการใช้ยา

สำหรับประเทศไทย<sup>(3)</sup> มีการศึกษารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ โดยมีข้อเสนอแนะให้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ควบคู่ไปกับการปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักสากล โดยเริ่มทดสอบระบบกับยา epoetin และยาที่มีแผนทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ส่งผลให้ในปี 2556 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎหมายให้มีวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกช่องทางหนึ่ง<sup>(4,5)</sup> และกำหนดให้ต้องมีการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับยา epoetin alfa และ beta ได้กำหนดวิธีการขึ้นทะเบียน 2 ช่องทางคือยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง และต้องทำแผนการจัดการความเสี่ยง นอกจากนั้นได้มีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ด้วย<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งแนวทางนี้จะเป็นเครื่องมือสำคัญต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาที่มีความเสี่ยงสูง

การเชื่อมโยงการขึ้นทะเบียนตำรับยาและการทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เป็นระบบเดียวด้วยการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยงควบคู่ไปกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักสากล เพื่อใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสียหายของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา ที่มีการประกาศใช้และเป็นที่ยอมรับในสากล ได้แก่ หน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป (European Medicine Agency; EMA)<sup>(7)</sup> องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration ; US FDA)<sup>(8)</sup> และญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)<sup>(9)</sup> ซึ่งประเทศไทยยังไม่มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงและแนวทางในการนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ดังนั้นเพื่อให้การทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูงสามารถนำไปสู่การปฏิบัติได้จริงจำเป็นจะต้องมีแนวทางในการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา โดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อใช้เป็นต้นแบบสำหรับการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา

## ขอบเขตการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (Action research) โดยศึกษาเชิงคุณภาพ เพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง โดยการวิจัยเอกสารและทดลองปฏิบัติด้วยวิธีต่างๆ คือ การรวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยา การสืบค้นหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์เอกสาร การประชุมกลุ่ม และการทดลองประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin ที่มีการยื่นแก้ไขตามคำสั่งกระทรวงฯ จำนวน 17 ตำรับ แล้วนำผลที่ได้มาวิเคราะห์เป็นแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม ทั้งการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกับเกณฑ์สากลในปัจจุบัน โดยมีระยะเวลาดำเนินการวิจัยตั้งแต่ มิถุนายน 2556 ถึง กรกฎาคม 2557

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งสามารถขยายไปใช้กับการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูง ยาใหม่ และยาชีววัตถุ
2. ใช้เป็นแนวทางในการเพิ่มศักยภาพในการควบคุมยาให้สามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ โดยใช้ระบบการจัดการความเสี่ยงในการผนวกการกำกับดูแลยาก่อนและหลังออกตลาดเข้าไว้ด้วยกัน

## นิยามศัพท์

**ยาชีววัตถุ (Biological products)** หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการ เพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (Eukaryotic cells) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์สัตว์และพืช (Extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (Allergens)) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (Recombinant DNA or rDNA techniques) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (Hybridoma techniques) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (Propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (Derived from blood and plasma) หรือ กระบวนการอื่นที่รัฐมนตรีกำหนดเพิ่มเติมโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

**ยาต้นแบบ (Originator Product)** หมายถึง ยาเคมีหรือยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ ทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

**ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)** หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

ยาชีววัตถุอ้างอิง (Reference biological medicinal product: RBP) หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาใช้อ้างอิงในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยตรง และเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

การจัดการความเสี่ยง (Risk management) เป็นเครื่องมือในการจัดการและพิจารณาตัดสินใจ เพื่อควบคุมความเสี่ยงที่อาจส่งผลกระทบต่อความสำเร็จในการดำเนินงานหรือส่งผลกระทบต่อทางลบ โดยอาศัย ข้อมูลและหลักการทางวิทยาศาสตร์เป็นพื้นฐานในการเลือกวิธีการดำเนินงานที่เหมาะสม เพื่อให้บรรลุ เป้าหมายอย่างมีประสิทธิภาพภายใต้ทรัพยากรด้านงบประมาณ ระยะเวลา บุคลากร เทคนิคและวิธีการที่มีอยู่ การจัดการความเสี่ยงไม่จำเป็นต้องทำให้ความเสี่ยงหมดไป แต่เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้การตัดสินใจ และการดำเนินงานอยู่บนเหตุผลที่สามารถควบคุมหรือลดผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ให้ลดลงอยู่ในระดับที่ยอมรับได้

#### ความหมายและองค์ประกอบของความเสี่ยง<sup>(10)</sup>

ความเสี่ยงเป็นลักษณะของสถานการณ์หรือการกระทำใดๆ ที่มีผลลัพธ์ได้มากกว่า 1 อย่าง โดยไม่สามารถบอกได้อย่างแน่นอนว่าจะเกิดผลลัพธ์นั้นๆ ได้หรือไม่ และอย่างน้อยหนึ่งในผลลัพธ์นั้นเป็นผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์

องค์ประกอบที่สำคัญของความเสี่ยงมี 2 ส่วน คือ โอกาส (Probability หรือ Likelihood หรือ Uncertainty) และผลกระทบที่ได้รับโดยเฉพาะผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์

#### กรอบงานการจัดการความเสี่ยง (Risk management framework)<sup>(10)</sup>

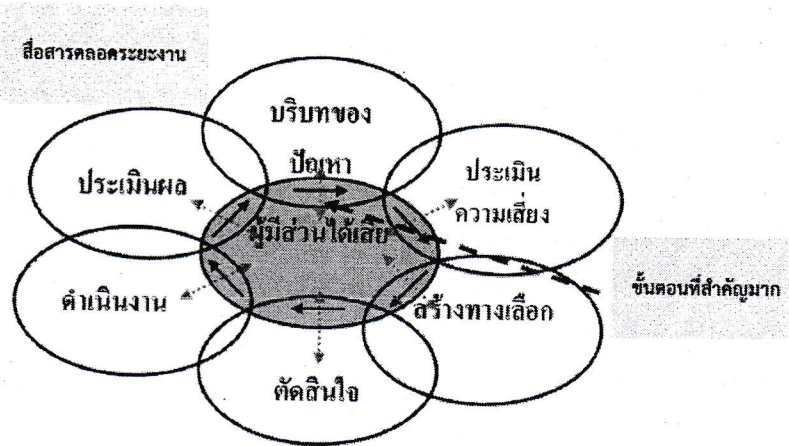
กรอบงานการจัดการความเสี่ยงเป็นการกำหนดขอบเขต ขั้นตอน หรือกิจกรรมของการจัดการ ความเสี่ยง เพื่อให้การดำเนินงานเป็นไปตามเป้าหมาย ตั้งแต่การวางแผน การดำเนินการ การติดตาม ตรวจสอบและการแก้ไข เป็นวงจรอย่างต่อเนื่อง ซึ่งใช้หลักการบริหารจัดการ Plan-Do-Check-Act (PDCA) มาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับงานและเป้าหมายซึ่งอาจมีได้หลายรูปแบบ แต่มีส่วนร่วมที่ใกล้เคียงกันคือ การนำหลักการบริหารงานมาประยุกต์ใช้ ตั้งแต่การกำหนดปัญหา ประเมิน สร้างทางเลือก ตัดสินใจ ดำเนินงานและประเมินผล การบริหารงานมีลักษณะการทำงานที่เป็นขั้นตอนแบบเป็นวงจร ก่อให้เกิดการพัฒนาของงานจัดการความเสี่ยงอย่างต่อเนื่อง โดยมุ่งหวังให้ความเสี่ยงนั้นลดน้อยลงจน อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ โดยขั้นตอนที่สำคัญ คือ การต้องทราบถึงบริบทของปัญหาหรือความเสี่ยงนั้นให้ ชัดเจนเสียก่อน เพื่อที่จะสามารถดำเนินการขั้นตอนต่อไปได้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้แล้วการบริหาร ความเสี่ยงแบบมีส่วนร่วมโดยการดึงให้ผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้องกับงานความเสี่ยงนั้น ในฐานะผู้บริหาร หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง หรือผู้ได้รับผลกระทบเข้ามามีส่วนร่วมในการดำเนินงานทุกขั้นตอนจะช่วยให้การ บริหารเป็นไปอย่างรอบด้านและได้รับความร่วมมือมากยิ่งขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องกำหนดให้มีการสื่อสาร ทั้งกับบุคคลภายในทีมบริหาร ผู้มีส่วนได้เสีย ตลอดจนบุคคลภายนอกได้อย่างเหมาะสมทั้งในเชิงของ เนื้อหาและเวลา

คำถามสำหรับการจัดการความเสี่ยง สรุปดังนี้

- เรากำลังต้องการบรรลุเป้าหมายอะไร
- ความเสี่ยงอะไรที่อาจเกิดขึ้น
- ความเสี่ยงอะไรที่มีศักยภาพส่งผลกระทบต่อโครงการ

- ความเสี่ยงอะไรที่สำคัญที่สุด
- เราจะจัดการกับความเสี่ยงนั้นอย่างไร
- เราจะทำให้ทุกอย่างอยู่ภายใต้การควบคุมได้อย่างไร
- ใครบ้างที่ควรจะต้องเกี่ยวข้องกับการจัดการความเสี่ยงนี้

ในที่นี้ จะอธิบายเพิ่มเติมเฉพาะกรอบงานการจัดการความเสี่ยงแบบที่สอดคล้องกับการจัดการความเสี่ยงด้านยา สรุปลดงแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 กรอบงานการจัดการความเสี่ยง

จากแผนภาพที่ 1 กรอบงานมีลักษณะเป็นขั้นตอนและวงจรต่อเนื่อง มี 6 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การสร้างหรือระบุบริบทของปัญหา 2) การประเมินความเสี่ยง 3) การสร้างมาตรการหรือทางเลือกในการบำบัดความเสี่ยง 4) การตัดสินใจ 5) การดำเนินการ และ 6) การประเมินผล ทั้งนี้ได้ให้ความสำคัญในการระบุปัญหา และต้องมีการสื่อสารตลอดระยะเวลาของการจัดการความเสี่ยง หัวใจหลักที่สำคัญคือการมีส่วนร่วมของผู้มีส่วนได้เสียในทุกขั้นตอน

ขั้นตอนที่ 1 สร้างหรือกำหนดบริบทของปัญหา

เป็นการระบุหรืออธิบายถึงลักษณะ/ธรรมชาติ สถานการณ์ รวมทั้งสาเหตุของปัญหาหรือความเสี่ยงนั้น โดยมีขั้นตอนดังนี้

1.1 ระบุและอธิบายลักษณะของปัญหา

อาจใช้ดัชนีต่างๆ ช่วยในการกำหนดปัญหา เช่น ผลการตรวจวัดสุขภาพ อัตราป่วยหรืออัตราการรักษาพยาบาล ผลการศึกษาทางระบาดวิทยา ข้อร้องเรียน รายงานข่าวต่างๆ เป็นต้น ทั้งนี้ในการระบุปัญหานั้นควรต้องบ่งบอกถึงสาเหตุของปัญหา กลุ่มประชากรผู้ได้รับผลกระทบ

คำถามช่วยในการระบุปัญหา

- ความเสี่ยงมีโอกาสเกิดขึ้นเมื่อไร ที่ไหน และอย่างไร และมีใครบ้างที่เกี่ยวข้อง
- ผลลัพธ์ของความเสี่ยงเป็นอย่างไร
- แหล่งข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยง มีหรือไม่ คืออะไร และความน่าเชื่อถือของข้อมูล
- กลไกในการรับผิดชอบความเสี่ยงที่มีอยู่ ทั้งภายในและภายนอกองค์กร

- ต้องการข้อมูลหรืองานวิจัยเพิ่มเติมหรือไม่ และจะดำเนินการอย่างไร ต้องการใช้ทรัพยากรอะไรบ้าง

## 1.2 ระบุเป้าประสงค์ของการจัดการความเสี่ยง

เป้าประสงค์ที่ชัดเจนจะเป็นแนวทางให้กระบวนการประเมินความเสี่ยงและการตัดสินใจดำเนินการไปได้อย่างถูกต้อง อย่างไรก็ตาม เป้าประสงค์อาจปรับเปลี่ยนได้เมื่อมีผลของการประเมินความเสี่ยง โดยให้ผู้มีส่วนได้เสียและผู้มีอำนาจตัดสินใจเข้ามามีส่วนร่วมในการพิจารณา การกำหนดเป้าประสงค์อาจพิจารณาจากทางเลือก/มาตรการที่เหมาะสม ตามหลักการบำบัดความเสี่ยง ดังต่อไปนี้

- การหลีกเลี่ยงความเสี่ยง (Risk Avoidance) การตัดสินใจที่จะไม่เข้าไปเกี่ยวข้องกับสถานการณ์ความเสี่ยงหรือไม่ให้เกิดความเสี่ยงนั้น
- การลดความเสี่ยง (Risk Reduction) หากความเสี่ยงที่เกิดขึ้นนั้นสามารถจัดการแก้ไขได้ โดยการคัดเลือกเทคนิคที่เหมาะสมและหลักการจัดการในการลดโอกาส หรือ ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ความเสี่ยง และ/หรือลดระดับความรุนแรงของผลลัพธ์จากเหตุการณ์ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นให้อยู่ในระดับความเสี่ยงที่ยอมรับได้
- การโอนย้ายความเสี่ยง (Risk Transfer) ในกรณีที่ความเสี่ยงนั้นมีได้หมดไป ความเสียหายที่เกิดขึ้นยังต้องอยู่ในความรับผิดชอบ อาจสามารถโอนย้ายความรับผิดชอบไปยังองค์กรอื่นผ่านทางกฎหมาย หรือการประกันภัย หรือข้อตกลงสัญญา
- การคงความเสี่ยง (Risk Retention) หากความเสี่ยงนั้นมีโอกาสการเกิดต่ำมากและผลลัพธ์ไม่รุนแรง ซึ่งอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ หรืออาจต้องสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและทรัพยากรเป็นอย่างมากในการขจัดให้ความเสี่ยงหมดไป ดังนั้นจึงเลือกที่จะคงไว้ซึ่งความรับผิดชอบต่อความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

## 1.3 กำหนดผู้จัดการความเสี่ยงหรือทีมงาน

การกำหนดบุคคลควรขึ้นกับบริบทของปัญหา ผู้จัดการความเสี่ยงควรสามารถร่วมรับผิดชอบหรือเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงหรือแก้ไขสถานการณ์ ในบางครั้งการกำหนดผู้จัดการความเสี่ยงอาจเกิดขึ้นภายหลังเลือกแนวทางหรือมาตรการแก้ไขปัญหาได้แล้ว

## 1.4 สร้างกระบวนการมีส่วนร่วมของผู้มีส่วนได้เสีย

การมีส่วนร่วมของผู้เกี่ยวข้องมีความสำคัญต่อความสำเร็จของการจัดการความเสี่ยง นอกจากเป็นการเปิดโอกาสให้ผู้ได้รับประโยชน์และผู้ได้รับผลกระทบมีส่วนร่วมให้ความคิดเห็น และข้อเสนอแนะแล้ว ยังแสดงถึงความโปร่งใสและสามารถตรวจสอบได้ของกระบวนการ ซึ่งจะทำให้เกิดความยอมรับในการตัดสินใจของการจัดการความเสี่ยง รวมทั้งเกิดความเชื่อมั่นและได้รับความร่วมมือจากผู้ที่เกี่ยวข้องยิ่งขึ้น ทั้งนี้ให้พิจารณาใน 2 ประเด็นคือ กำหนดผู้มีส่วนได้เสียและกำหนดวิธีการมีส่วนร่วมของผู้มีส่วนได้เสีย ดังนี้

### 1.4.1 กำหนดผู้มีส่วนได้เสีย

ผู้มีส่วนได้เสียหมายถึง บุคคล กลุ่มคน หรือองค์กรที่ได้รับผลกระทบจากความเสียหาย หรือผู้ที่มีส่วนต่อการจัดการความเสี่ยงนั้น อาทิ เจ้าหน้าที่สาธารณสุข ประชาชนในพื้นที่ หน่วยงานรัฐที่เกี่ยวข้อง เช่น โรงพยาบาล โรงเรียน หรือกลุ่มประชาสังคมที่ให้ความสนใจต่อการจัดการความเสี่ยง เช่น นักวิชาการ

นักวิจัย กลุ่มแม่บ้าน เป็นต้น ซึ่งในแต่ละขั้นตอนของการจัดการความเสี่ยงอาจมีผู้มีส่วนได้เสียเกี่ยวข้องแตกต่างกัน การพิจารณากำหนดผู้มีส่วนได้เสีย อาจใช้แนวคำถามต่อไปนี้

- ใครคือผู้ได้รับผลกระทบจากการจัดการความเสี่ยง
- ใครที่มีข้อมูลหรือความเชี่ยวชาญที่เป็นประโยชน์ต่อการจัดการความเสี่ยง
- ใครที่เคยเผชิญกับสถานการณ์ปัญหาความเสี่ยงที่กำลังดำเนินการอยู่
- ใครที่ให้ความสนใจในเรื่องราวที่เกี่ยวข้องหรือปัญหาที่ใกล้เคียงกัน
- ใครที่จะรู้สึกไม่ดีหากไม่ได้เข้ามามีส่วนร่วมในครั้งนี้

#### 1.4.2 กำหนดวิธีการมีส่วนร่วม

ผู้มีส่วนได้เสียสามารถมีส่วนร่วมในการจัดการความเสี่ยงตั้งแต่ขั้นตอนแรกของการสร้าง/กำหนดบริบทของปัญหาและในทุกขั้นตอนของการจัดการความเสี่ยง โดยในแต่ละขั้นตอนอาจมีบุคคลหรือกลุ่มบุคคลที่เกี่ยวข้องแตกต่างกัน สำหรับปัญหาสาธารณสุข ผู้ที่ได้รับผลกระทบในทางลบน่าจะเข้ามามีส่วนร่วมตั้งแต่ขั้นตอนแรก จากนั้นควรกำหนดกระบวนการมีส่วนร่วมที่เหมาะสมกับลักษณะของกลุ่มผู้มีส่วนได้เสีย ตั้งแต่การพบปะพูดคุย การสนทนากลุ่ม การประชุมกลุ่มย่อย การสำรวจความคิดเห็น การสัมภาษณ์ รวมทั้งการเปิดประชาพิจารณ์ เป็นต้น โดยอาจใช้คำถามดังต่อไปนี้ในการกำหนดการมีส่วนร่วม

- ใครคือผู้มีส่วนได้เสีย
- มีประเด็นข้อกังวล หรือมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับโครงการอย่างไร
- ระดับทรงอิทธิพลของผู้มีส่วนได้เสียต่อโครงการ
- ระดับขององค์กรต่อการควบคุมความเสี่ยง
- ควรเข้ามามีส่วนร่วมเมื่อไรและอย่างไร

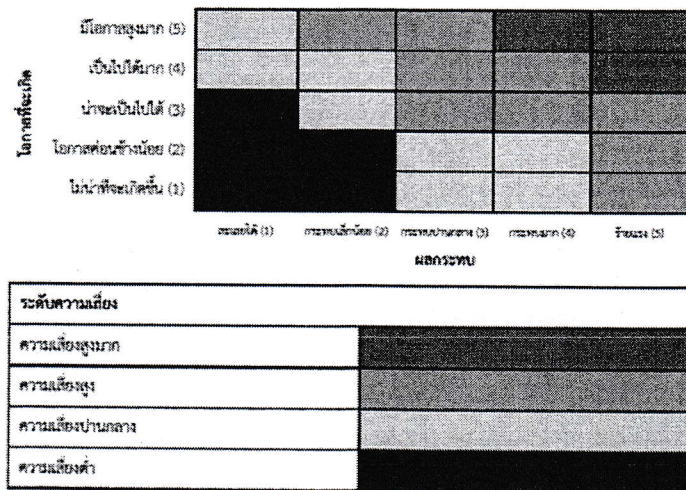
#### ขั้นตอนที่ 2 วิเคราะห์และจัดลำดับความสำคัญความเสี่ยง

เป็นการประเมินความเสี่ยงเพื่อทำความเข้าใจความเสี่ยงนั้นให้มากขึ้น โดยนำความเสี่ยงที่คาดว่าจะเกิดขึ้นมาวิเคราะห์ใน 2 มิติ คือ โอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงขึ้น (Likelihood) กับผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้นตามมา (Consequence) ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงมีทั้งการประเมินเชิงคุณภาพ การประเมินเชิงปริมาณ หรือการวิเคราะห์เชิงกึ่งคุณภาพ

ผลของการประเมินความเสี่ยง คือ การอธิบายลักษณะความเสี่ยงโดยพิจารณาในหัวข้อ

- อันตรายและการได้รับสัมผัส ลักษณะธรรมชาติของความเสี่ยงและ โอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงทางสุขภาพ
- บุคคล หรือกลุ่มคนที่เป็นกลุ่มเสี่ยง มีใครที่มีความเสี่ยงมากกว่าบุคคลอื่น
- ระดับความรุนแรงของผลกระทบ
- ผลกระทบสามารถฟื้นคืนกลับได้หรือไม่
- หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนผลการประเมินความเสี่ยง รวมถึงความเชื่อถือได้ของหลักฐาน
- ความไม่แน่นอนในเรื่องของโอกาสการเกิดความเสี่ยงและผลลัพธ์
- ความเชื่อมั่นในผลการประเมินความเสี่ยง

ในกรณีที่มีความเสี่ยงมากกว่า 1 ชนิด ควรจัดลำดับความสำคัญของความเสี่ยง เพื่อพิจารณาว่าจะควบคุมความเสี่ยงใดก่อน โดยคำนึงถึงทรัพยากรที่ต้องใช้ในการจัดการความเสี่ยง (บุคลากร เทคโนโลยีงบประมาณและเวลา) ทั้งนี้อาจใช้ตารางเมทริกซ์เป็นเครื่องมือในการจัดลำดับความสำคัญซึ่งมีหลักการประเมินระดับความเสี่ยงโดยการกำหนดให้น้ำหนักประกอบของความเสี่ยง (โอกาสการเกิดความเสี่ยงและระดับผลลัพธ์ที่เกิดจากความเสี่ยง) เป็นปัจจัยร่วมบ่งชี้ระดับความเสี่ยง ดังแผนภาพที่ 2



แผนภาพที่ 2 การใช้ตารางความเสี่ยงในการจัดลำดับความเสี่ยง

การใช้ตารางข้างต้นจำเป็นต้องกำหนดเกณฑ์การพิจารณาจัดระดับของโอกาสและระดับผลลัพธ์ให้ชัดเจนก่อนการประเมิน เพื่อป้องกันอคติหรือความเบี่ยงเบนในขณะทำการประเมิน (ต้องมีกฎเกณฑ์ให้ชัดเจนว่า อย่างไรจึงจัดว่ามีโอกาสสูงมาก อย่างไรจึงจัดว่าโอกาสน้อย อย่างไรจึงจัดว่าผลกระทบร้ายแรงหรืออย่างไรจึงจัดเป็นผลกระทบเล็กน้อย) พร้อมทั้งกำหนดและอธิบายระดับความรุนแรงของความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น ทั้งนี้อาจเพิ่มปัจจัยที่จะช่วยบ่งชี้ความเสี่ยง โดยนำลักษณะธรรมชาติของความเสี่ยงมารวมจัดลำดับความเสี่ยง ทั้งนี้ควรจะต้องตระหนักว่าระดับความเสี่ยงที่ได้นี้มิใช่ค่าความเสี่ยงที่แท้จริงแต่เป็นการเปรียบเทียบ ซึ่งพบว่ามักใช้กันมากโดยเฉพาะในกรณีที่ความเสี่ยงนั้นไม่สามารถประมาณค่าเชิงปริมาณได้อย่างแท้จริง

### ขั้นตอนที่ 3 สร้างมาตรการทางเลือกในการบำบัดความเสี่ยง

เป็นการสร้างทางเลือกในการควบคุมบำบัดความเสี่ยงที่ได้พิจารณาจัดลำดับความสำคัญแล้วโดยใช้หลักการบำบัดความเสี่ยง (หลีกเลี่ยง ลด โอนย้าย และ คงความเสี่ยง) ซึ่งในขั้นตอนนี้ผู้มีส่วนได้เสียสามารถเข้ามามีบทบาทและมีส่วนร่วมในการสร้างมาตรการทางเลือก ทั้งนี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอนย่อย คือ การสร้างมาตรการทางเลือกและการวิเคราะห์ทางเลือก ดังนี้

#### 3.1. การสร้างมาตรการทางเลือก

การจัดการความเสี่ยงโดยเฉพาะปัญหาสาธารณสุข มักใช้หลักการควบคุมและสั่งการของรัฐ เช่น การออกใบอนุญาต การกำหนดบทลงโทษ แต่บางครั้งไม่สามารถลดความเสี่ยงลงในระดับที่ยอมรับได้ ดังนั้นการสร้างมาตรการการจัดการปัญหาอาจเลือกใช้วิธีที่ตามกฎหมาย หรือวิธีอื่นที่มีได้ระบุไว้ใน



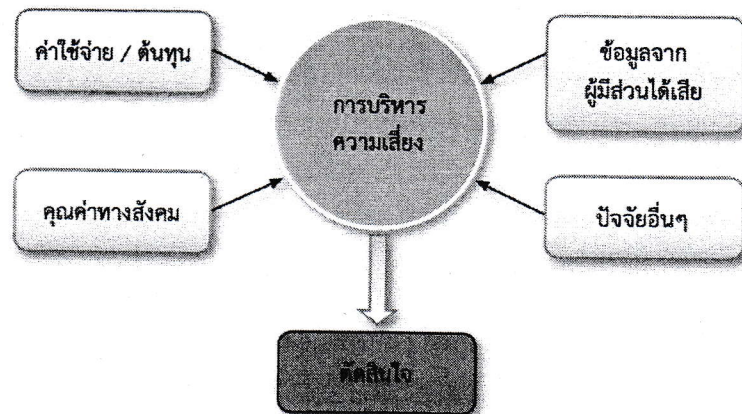
กฎหมายหรือข้อบังคับ ในการสร้างทางเลือกจึงควรใช้หลักการสร้างสรรค์ จินตนาการ และเปิดกว้างมาพิจารณาประกอบด้วย

### 3.2. การวิเคราะห์ทางเลือก

ควรประเมินประสิทธิภาพ ความเป็นไปได้ของแต่ละมาตรการทางเลือก ใช้จ่าย ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ รวมทั้งผลกระทบทางวัฒนธรรมหรือสังคมของทางเลือกเหล่านั้นเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจในการดำเนินงานขั้นต่อไป

#### ขั้นตอนที่ 4 การตัดสินใจ

เป็นขั้นตอนในการเลือกมาตรการที่เหมาะสมในการบำบัดความเสี่ยง ทั้งนี้ผู้มีอำนาจตัดสินใจต้องได้รับข้อมูลที่พอเพียงทั้งจากการประเมินความเสี่ยง ผู้ที่มีส่วนได้เสีย ข้อมูลทางเศรษฐศาสตร์ รวมทั้งข้อมูลเชิงเทคนิคอื่นๆ เช่น กฎหมาย วัฒนธรรม การให้ผู้มีส่วนได้เสียมีส่วนร่วมในขั้นตอนนี้จะทำให้มีแนวทางที่ดีสำหรับผู้มีหน้าที่ตัดสินใจ ดังแผนภาพที่ 3 การตัดสินใจอาจสะท้อนถึงการต่อรอง การประนีประนอม และการชดเชย เพื่อเลือกมาตรการที่เป็นที่สามารถบำบัดความเสี่ยงให้ลดลงในระดับที่ยอมรับได้และเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ โดยผู้บริหารความเสี่ยงและผู้มีส่วนได้เสียได้ปรึกษาหารือร่วมกัน



แผนภาพที่ 3 การจัดการความเสี่ยงนำไปสู่การตัดสินใจ

หลักเกณฑ์ในการตัดสินใจเลือกมาตรการจัดการความเสี่ยง

- ความสามารถในการจัดการความเสี่ยงขององค์กร
- ระดับการยอมรับความเสี่ยง ความเชื่อมั่น (Risk Threshold)
- ต้นทุนในการจัดการความเสี่ยง รวมถึงทรัพยากรที่ต้องใช้
- ความสามารถของผู้ที่จะรับโอนการจัดการความเสี่ยง
- ความจำเป็นที่จะต้องดำเนินการตามแผนที่ได้วางไว้

#### ขั้นตอนที่ 5 ดำเนินการ

เป็นการนำมาตรการบำบัดความเสี่ยงไปปฏิบัติ ซึ่งมีผู้ที่เกี่ยวข้องหลายส่วน เช่น ภาครัฐจากหลายหน่วยงาน ชุมชน ภาคอุตสาหกรรม ภาคเอกชน ผู้เชี่ยวชาญ เป็นต้น การดำเนินงานมีโอกาสประสบ

ความสำเร็จเพิ่มขึ้นเมื่อผู้มีส่วนได้เสียเข้ามามีบทบาทในขั้นตอนนี้ ซึ่งพบว่าหากกลุ่มผู้มีส่วนได้เสียได้เข้าร่วมในการจัดการความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้น จะช่วยให้เกิดความเข้าใจและให้การสนับสนุนต่อการตัดสินใจจัดการความเสี่ยงมากยิ่งขึ้น อีกทั้งเป็นการเสริมสร้างความสัมพันธ์ องค์กรความรู้ ช่องทางการสื่อสาร และกลไกการบริหารจัดการในการทำงานร่วมกัน

#### ขั้นตอนที่ 6 การติดตาม ประเมินผลและการทบทวน

เป็นกลไกในการควบคุม ติดตามผลและประสิทธิภาพของการดำเนินงานจัดการความเสี่ยง เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์และเป้าหมายที่กำหนดไว้ และสามารถแก้ไขในกรณีที่ผลการดำเนินงานไม่เป็นไปตามแผน นอกจากนี้ยังเป็นการติดตามว่ามีความเสี่ยงใหม่เกิดขึ้นหรือไม่ เครื่องมือที่ใช้ประเมินผล เช่น การเฝ้าระวังโรคหรือการเจ็บป่วย การอภิปรายร่วมกับผู้มีส่วนได้เสีย เป็นต้น ทั้งนี้ควรจัดให้มีการติดตามประเมินผลเป็นระยะตลอดช่วงเวลาของการจัดการความเสี่ยง

#### การสื่อสาร (Communication)

การสื่อสารมีได้เป็นขั้นตอนสุดท้ายของการจัดการความเสี่ยงแต่เป็นขั้นตอนที่ต้องดำเนินงานตลอดเวลาของการจัดการความเสี่ยง เนื่องจากการจัดการความเสี่ยงมีลักษณะการทำงานเป็นทีม และผู้มีส่วนได้เสียอาจแตกต่างกันในแต่ละขั้นตอนของงาน จึงต้องจัดให้มีการสื่อสารที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ทั้งการสื่อสารภายใน เพื่อให้บุคลากรทุกระดับสามารถสื่อสารกันได้ ผู้ปฏิบัติสามารถเข้าใจบทบาทหน้าที่ตนเอง และผู้บริหารได้รับทราบปัญหาที่เกิดขึ้นจากการปฏิบัติจริง รวมถึง ผลการดำเนินงาน และการสื่อสารภายนอก เพื่อสร้างความเข้าใจให้กับบุคคลภายนอก ประชาชน สื่อมวลชน ต่างๆ ทำให้ได้รับความร่วมมือและสามารถจัดการความเสี่ยงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ประเด็นหลักของการสื่อสาร มีดังนี้

- ใครจะเป็นผู้สื่อสาร
- ใครจะเป็นผู้รับสาร
- ต้องการสื่อสารอะไร
- ต้องการสื่อสารด้วยวิธีการและช่องทางใด

กรอบงานการจัดการความเสี่ยงข้างต้น มีการเริ่มนำมาใช้นานแล้ว โดยในช่วงทศวรรษ 1950 ประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา อังกฤษ เริ่มนำการจัดการความเสี่ยง (risk management) มาใช้อย่างจริงจังในงานด้านการประกันภัย แล้วจึงได้พัฒนาขยายไปใช้ในงานด้านต่างๆ อย่างกว้างขวาง เช่น ตลาดการเงิน สินเชื่อ การลงทุน การบริหารโครงการ การบริหารองค์กร งานด้านความปลอดภัยในอุตสาหกรรม สำหรับงานด้านสาธารณสุขมีการประยุกต์การจัดการความเสี่ยงมาใช้ โดยเฉพาะการจัดการเพื่อคุ้มครองสิ่งแวดล้อมและการคุ้มครองสุขภาพของประชาชนจากการได้รับสัมผัสสิ่งคุกคามสุขภาพ ตัวอย่างเช่น การพิจารณาการใช้สารซัคคารินซึ่งเป็นสารรสหวานสังเคราะห์ทดแทนน้ำตาลในช่วงต้นทศวรรษ 1970 การใช้เป็นเครื่องมือเพื่อพิจารณากำหนดค่ามาตรฐานคุณภาพอากาศทั้งในสถานประกอบการและในบรรยากาศทั่วไป การจัดการแก้ไขปัญหาคารปนเปื้อนมลพิษของดินและน้ำใต้ดินจากหลุมฝังกลบสารเคมี เป็นต้น จะเห็นได้ว่าการจัดการความเสี่ยงได้รับการพัฒนาทั้งในเชิงแนวคิดและเนื้อหา จากการใช้เป็นเครื่องมือสำหรับงานทางด้านธุรกิจที่มีผลประโยชน์ตอบแทนในรูปของมูลค่าทาง

การเงิน มาสู่งานทางด้านสาธารณสุขซึ่งมีผลประโยชน์ตอบแทนในรูปของการคุ้มครองสิ่งแวดล้อม การป้องกันหรือลดผลกระทบต่อสุขภาพของประชาชน

สำหรับการประยุกต์ใช้ในด้านยาได้มีการนำหลักการและเครื่องมือในการจัดการความเสี่ยงมาใช้ในระบบคุณภาพทางเภสัชกรรมเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ทั้งด้านการพัฒนา ยา การผลิต การกระจายยา การตรวจสอบ (inspection) กระบวนการยื่นเอกสารและประเมินตำรับยาตลอดวงจรชีวิตของตัวยาสำคัญ และยาสำเร็จรูปทั้งที่เป็นยาเคมีและยาชีววัตถุ ซึ่งครอบคลุมถึงการใช้วัตถุดิบ ตัวทำละลาย บรรจุภัณฑ์ และวัสดุที่ใช้ทำฉลาก นอกจากนี้ ยังมีการนำไปใช้ในการประเมินการปนเปื้อนจุลชีพที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาและสิ่งแวดล้อมในห้องผลิตยา (cleanroom)<sup>(11)</sup>

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ดำเนินการจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาหลังยาสู่ตลาดมารวมเข้าไว้กับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาดให้เชื่อมโยงกัน ระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยงสามารถใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยามีบทบาทในการควบคุมให้ยาที่มีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา ทดสอบ ผลิต การส่งใช้ยา การจ่ายยา และการใช้ยา<sup>(1,2)</sup>

ในประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวดได้มีการนำแนวคิดในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงมาเป็นข้อกำหนดหนึ่งในการอนุญาตทะเบียนตำรับยา ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้องเข้ามา มีบทบาทและความรับผิดชอบในการดูแลความปลอดภัยจากการใช้ยา

สำหรับประเทศในกลุ่มอาเซียนและประเทศไทย ยังคงอาศัยระบบการเฝ้าระวังอันตรายจากกรการใช้ยาแบบสมัครใจเป็นหลัก ซึ่งมีข้อจำกัดในการประสานเชื่อมโยงองค์ประกอบในระบบเข้าไว้ด้วยกัน<sup>(12)</sup> การศึกษารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ<sup>(3)</sup> พบว่าระบบงานและโครงสร้างภายในยังไม่สามารถเชื่อมโยงของข้อมูลยาให้เป็นวงจรต่อเนื่อง ตั้งแต่การตรวจสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพในขั้นตอนขึ้นทะเบียน (Pre-marketing) ไปสู่การติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาหลังจากสู่ท้องตลาด (Post-marketing) ส่งผลให้มีข้อจำกัดในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ การทบทวนทะเบียนตำรับยาของไทยโดยส่วนใหญ่จึงเกิดจากข้อมูลจากต่างประเทศหรือการถอนทะเบียนโดยสมัครใจของผู้ประกอบการเอง และมีข้อเสนอแนะให้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ควบคู่ไปกับการปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักสากล โดยเริ่มทดสอบระบบกับยา epoetin และยาที่มีแผนทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ส่งผลให้ในปี 2556 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎหมายให้มีวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุ คล้ายคลึงอีกช่องทางหนึ่ง<sup>(4,5)</sup> และกำหนดให้ต้องมีการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับยา epoetin alfa และ beta ได้กำหนดวิธีการขึ้นทะเบียน 2 ช่องทางคือยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุ คล้ายคลึง และต้องทำแผนการจัดการความเสี่ยง นอกจากนี้ ได้มีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ด้วย<sup>(6)</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งแนวทางนี้จะเป็นเครื่องมือสำคัญต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาที่มีความเสี่ยงสูง

### บทที่ 3 วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (action research) โดยศึกษาเชิงคุณภาพ เพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา โดยการวิจัยเอกสารและทดลองปฏิบัติ กล่าวคือ การรวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยา การสืบค้นหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์เอกสาร การประชุมกลุ่ม และการทดลองนำแนวทางที่พัฒนาขึ้นไปปฏิบัติกับคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ตามคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ระยะเวลาการวิจัยตั้งแต่ มิถุนายน 2556 ถึง กรกฎาคม 2557

#### ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

1. ศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล และศึกษาแนวทางสากลในการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยใช้แนวทางสากลที่มีความชัดเจนในการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ได้แก่ หน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป (European Medicine Agency; EMA)<sup>(7)</sup> องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration ; US FDA)<sup>(8)</sup> และประเทศญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)<sup>(9)</sup> ตลอดจนหน่วยงานสากลต่างๆ รวมทั้งทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง แล้วคัดเลือกแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม โดยการประชุมกลุ่มย่อย

2. จัดทำแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา โดยวิเคราะห์ผลจากข้อ 1 และนำเสนอในการประชุมกลุ่มย่อยและเสนอคณะกรรมการเฉพาะกิจทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามลำดับเพื่อให้ความเห็นชอบ

3. นำแนวทางการประเมินฯ ที่ได้ไปทดลองใช้โดยการวิเคราะห์และประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในแต่ละคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin รวม 17 ผลิตภัณฑ์ โดยเริ่มจากการตรวจสอบความสอดคล้องของเนื้อหาของแผนการจัดการความเสี่ยงในแต่ละหัวข้อกับ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems แล้วทดลองประเมินตามแนวทางฯ จากนั้น จัดประชุมกลุ่มย่อยเพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการประเมินของผู้ประเมินแต่ละคน แล้วสรุปผลการประเมินและปัญหาอุปสรรคในการประเมินและนำแนวทางฯ ไปใช้

4. ศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวร (Pure Red Cell Aplasia; PRCA) จากการใช้ยา epoetin เพิ่มเติม เพื่อให้สามารถจัดทำผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin ได้อย่างเหมาะสมกับข้อเท็จจริงในบริบทของประเทศไทย โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ

5. จัดทำผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin โดยการประชุมกลุ่มย่อยและเสนอคณะกรรมการเฉพาะกิจทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามลำดับเพื่อให้ความเห็นชอบ

## บทที่ 4

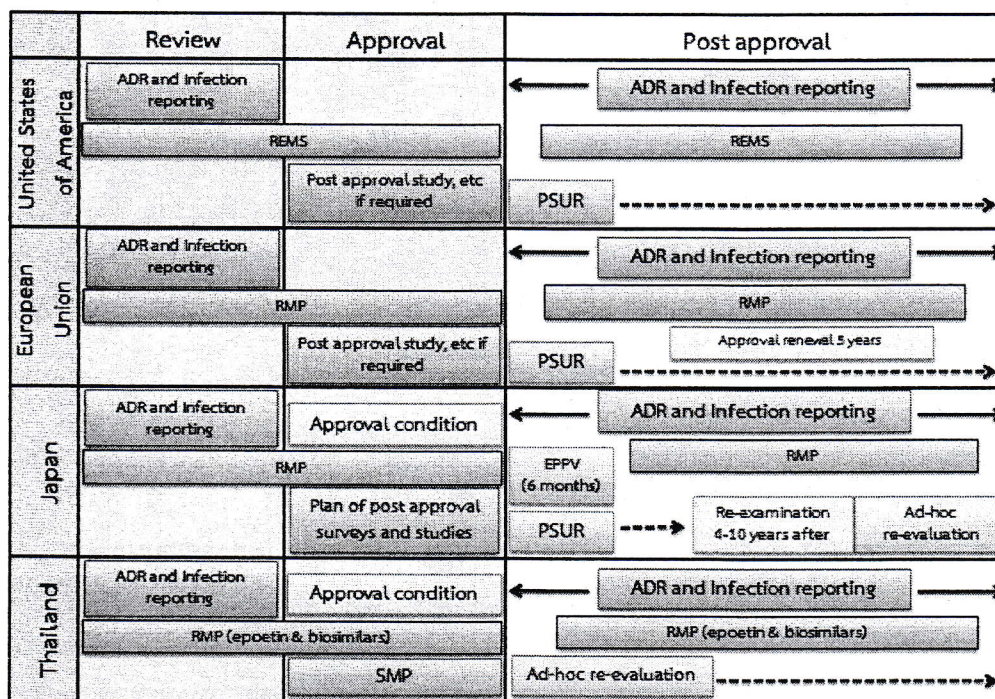
### ผลการศึกษา

ผลการศึกษาประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ 4.1 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล 4.2 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา 4.3 ผลการทดลองใช้แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin

#### 4.1 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล

คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล พบว่า ในสากลมีแนวทางการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่สำคัญได้แก่แนวทางของหน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป (European Medicine Agency; EMA)<sup>(7)</sup> องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; US FDA)<sup>(8)</sup> และญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Food Safety Bureau)<sup>(9)</sup> แต่ไม่มีแนวทางขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) และ The International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

คณะผู้วิจัยเห็นว่าสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น มีแนวทางที่ชัดเจนในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง จึงคัดเลือกประเทศดังกล่าวมาศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยากับประเทศไทย ผลการเปรียบเทียบสรุปตามแผนภาพที่ 4



REMS: Risk evaluation and mitigation strategy; RMP: Risk management plan; SMP: Safety monitoring program;  
PSUR: Periodic safety update report; EPPV: Early-phase post marketing vigilance; ADR: Adverse drug reaction

แผนภาพที่ 4 การเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาต้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทย  
เทียบกับสากล

จากแผนภาพที่ 4 ประเทศสหรัฐอเมริกา มีระบบการจัดการความเสี่ยงเรียกว่า Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) ในทำนองเดียวกันสหภาพยุโรป ประเทศญี่ปุ่น ใช้ระบบที่เรียก Risk Management Plan (RMP) ระบบดังกล่าวเพิ่มเติมขึ้นจากระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ (Spontaneous Reporting System; SRS) และใช้เชื่อมโยงการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาก่อนและหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยาเข้าไว้ด้วยกัน ในบางกรณีอาจมีการกำหนดให้ผู้ประกอบการเสนอแผนการศึกษาผลิตภัณฑ์หลังออกสู่ตลาดเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาที่เหนือกว่าความเสี่ยง รวมทั้งมาตรการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามระยะเวลาที่กำหนดเพิ่มเติม เพื่อให้การควบคุมความปลอดภัยมีความรัดกุมขึ้น

ประเทศสหรัฐอเมริกาคำหนดยาที่ต้องใช้ตามใบสั่งแพทย์ (prescription drugs) ต้องทำ Risk evaluation and mitigation strategy (REMS) โดยกำหนดไว้ในกฎหมาย The FDA Amendments Act of 2007 (FDAA) ว่า ผู้ประกอบการต้องจัดทำ REMS ไว้ในเอกสารขึ้นทะเบียนตำรับยาหาก US FDA เห็นว่ามีความจำเป็นเพื่อให้เชื่อมั่นได้ว่ายามีประโยชน์เหนือความเสี่ยง ซึ่งครอบคลุมคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (new drug applications; NDAs) ยาสามัญ (abbreviated new drug applications; ANDA) และยาชีววัตถุ (biologics license applications: BLAs) ตลอดจนทะเบียนตำรับยาที่อนุมัติโดยไม่มี REMS แต่มีข้อมูลความปลอดภัยใหม่ซึ่ง US FDA พิจารณาแล้วจำเป็นต้องมีมาตรการเพื่อให้เชื่อมั่นได้ว่ายามีประโยชน์เหนือความเสี่ยง<sup>(13)</sup> การจัดทำ REMS ต้องมีแผนการจัดการความเสี่ยงที่กำหนด มาตรการลดความเสี่ยง (risk mitigation strategy) เพิ่มเติมขึ้นจากมาตรการทั่วไปที่ใช้

ฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นเครื่องมือ นอกจากนี้ ได้มีการพัฒนา REMS Integration Initiative เพื่อใช้ในการประเมินและเพื่อประสิทธิภาพในการนำ REMS ไปสู่การปฏิบัติของหน่วยงานควบคุมยา<sup>(14)</sup>

สหภาพยุโรป<sup>(7)</sup> ได้ออกกฎหมายกำหนดให้ผู้ประกอบการ บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชน มีหน้าที่รับผิดชอบในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ตาม Regulation (EU) No 1235/2010 และ Directive 2010/84/EU กำหนดให้มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาหลังจำหน่าย ยาเป็นเงื่อนไขในการอนุมัติทะเบียนตำรับยา และระบุกิจกรรมดังกล่าวไว้ในแผนการจัดการความเสี่ยง ครอบคลุมทุกผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรป ตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ ทั้งที่ขึ้นทะเบียนแบบยาใหม่ ชีววัตถุ ยาสามัญ และคำขอชนิดอื่นๆ เช่น Well established use, Hybrid medicinal products เป็นต้น โดยความเสี่ยงหมายถึงความปลอดภัยในช่วงพรีคลินิก การศึกษาทางคลินิกและประเด็นคุณภาพยาที่มีผลกระทบต่อความปลอดภัยหรือประสิทธิผลของยา

ส่วนประเทศญี่ปุ่นได้ออกประกาศ PFSB/SD Notification No. 0411-1 และ PFSB/ELD Notification No. 0411-2 เมื่อปี 2555<sup>(15)</sup> ออกแนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (RMP) ซึ่งครอบคลุมคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ ยาชีววัตถุ ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2556 สำหรับยาสามัญจะเริ่มใช้ในภายหลัง รวมถึงทะเบียนตำรับยาที่มีข้อมูลความปลอดภัยใหม่หลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา

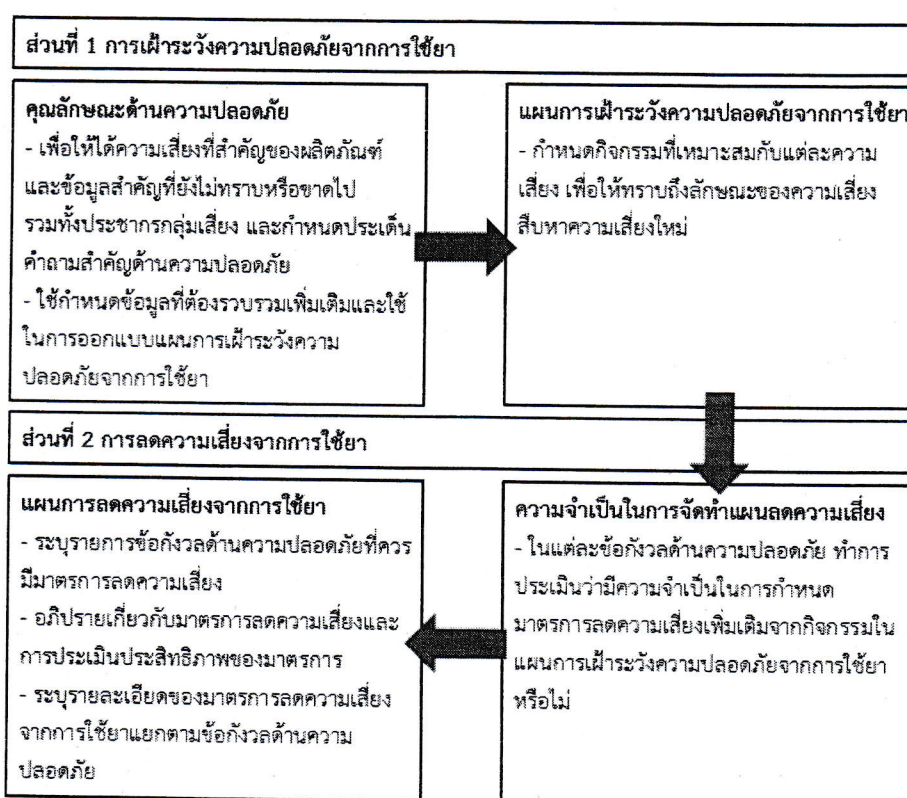
จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าระบบของทั้งสามประเทศมีความสอดคล้องกัน กล่าวคือ มีการนำระบบการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมไว้ตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ให้เป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนตำรับยาและเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตในการดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการจัดการความเสี่ยง และรายงานต่อองค์กรควบคุมยาเป็นระยะตามความเหมาะสม โดยมีการจัดระบบในการตรวจสอบเพื่อควบคุมคุณภาพและตรวจสอบให้เป็นไปตามกฎหมาย การจัดการความเสี่ยงมีองค์ประกอบรวมที่ไม่แตกต่างกันกล่าวคือ การค้นพบความเสี่ยงตั้งให้เร็วขึ้น การประเมิน การสื่อสาร และการจัดการความเสี่ยง โดยจัดระบบให้ค้นพบความเสี่ยงและศึกษาในประเด็นความปลอดภัยตั้งแต่การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา และมีการวางแผนการจัดการความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มวางตลาดและระหว่างวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ โดยอาจมีการศึกษาระบาดวิทยาด้านยาทั้งในช่วงการพัฒนาผลิตภัณฑ์และหลังออกจำหน่าย รวมทั้งการประเมินผลสำเร็จของมาตรการจัดการความเสี่ยง ระบบดังกล่าวจึงเป็นมาตรการเชิงรุกด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งเป็นยุทธศาสตร์ใหม่ในการจัดการความเสี่ยงของยาในระบบสากล<sup>(16)</sup>

สำหรับประเทศไทยอาศัยระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ (Spontaneous Reporting System; SRS) เป็นหลัก สำหรับยาใหม่หรือยาชีววัตถุใหม่จะมีระบบเพิ่มเติมที่กำหนดให้เป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP) โดยรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ใช้ในโครงการประมาณ 2 ปี ก่อนขออนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข สำหรับข้อกำหนดการดำเนินการจัดการความเสี่ยงเริ่มมีเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2556 ตามที่ปรากฏในคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta<sup>(6)</sup> ลงวันที่ 26 มิถุนายน 2556 (ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556), ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin<sup>(5)</sup> ลงวันที่ 13 กันยายน 2556 และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง<sup>(4)</sup> ลงวันที่ 22 ตุลาคม 2556 (ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ 4 ธันวาคม 2556)

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ระบบสากลข้างต้นพบว่า มีหลักการของการจัดการความเสี่ยงที่ไม่แตกต่างกัน โดยระบบได้จัดทำขึ้นเพื่อ

1. กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา (Safety specification)
2. วางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance plan) เพื่อให้ทราบถึงลักษณะของความเสี่ยง สืบหาความเสี่ยงใหม่ และข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา
3. วางแผนและการปฏิบัติตามแผนเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยา (Risk minimisation and mitigation) และการประเมินประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของกิจกรรมนั้นๆ

แผนการจัดการความเสี่ยงมี 2 ส่วน คือ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา และการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา (แผนภาพที่ 5) ซึ่งการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาเป็นองค์ประกอบใหม่ที่มีการพัฒนาเพิ่มเติมขึ้นใหม่



แผนภาพที่ 5 หลักการและกระบวนการสำคัญในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

### ส่วนที่ 1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา มี 2 ขั้นตอน คือ การระบุคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ และการวางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ในขั้นตอนแรกเป็นการกำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ โดยใช้ข้อมูลการวิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ทั้งด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก แล้วนำมาประเมินเพื่อกำหนดความเสี่ยงจากการใช้ยา (identified risk) ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (potential risk) และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป (missing information) รวมทั้ง การศึกษาในประชากรกลุ่มเฉพาะ (special population) ในขั้นตอนการวางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา จะนำคุณลักษณะด้านความ



ปลอดภัยที่ได้ มาวิเคราะห์เพื่อกำหนดกิจกรรมที่เหมาะสมกับแต่ละความเสี่ยง เพื่อให้ทราบถึงลักษณะของ ความเสี่ยง สืบหาความเสี่ยงใหม่ รวมถึงองค์ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา โดย กิจกรรมประกอบด้วย การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ดำเนินการเป็นประจำตามปกติ (routine pharmacovigilance) เช่น ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจ รายงานความปลอดภัยของ ผลิตภัณฑ์ตามช่วงเวลา (Periodic Safety Update Report; PSUR) ซึ่งใช้ทั่วไปเพื่อติดตามความเสี่ยง จากการใช้ยา สำหรับกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (additional pharmacovigilance) ใช้กับความเสี่ยงสำคัญที่ยังไม่มีองค์ความรู้เพียงพอในการจัดการกับความเสี่ยง จึง จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยระเบียบวิธีที่เหมาะสมเพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ ขนาดของปัญหา และ ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของแต่ละความเสี่ยงนั้นๆ โดยอาจทำการเฝ้าระวังเชิงรุก (active surveillance) เช่น การติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด (intensive monitoring schemes) การลงทะเบียนผู้ป่วย (registries) หรือการศึกษาเชิงสังเกต (observational studies) เช่น การติดตามกลุ่มผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า (prospective cohort studies) หรือ การศึกษาทางคลินิก (clinical trials) เป็นต้น

## ส่วนที่ 2 การลดความเสี่ยงจากการใช้ยา

เป็นการจัดทำแผนการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยนำข้อมูลที่ได้จากส่วนที่ 1 มาวิเคราะห์ แยกในแต่ละความเสี่ยงเพื่อกำหนดมาตรการที่เหมาะสมในการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา เพื่อให้แน่ใจว่า ยามีประโยชน์เหนือความเสี่ยง มาตรการลดความเสี่ยง (routine risk minimisation) ที่ใช้โดยทั่วไป เช่น เอกสารกำกับยา ขนาดบรรจุ การจัดประเภทยา การจำกัดช่องทางการจำหน่ายและเงื่อนไขการสั่งใช้ยา สำหรับกิจกรรมเพิ่มเติม (additional risk minimisation) จะพิจารณาเพิ่มเติมตามความเหมาะสม เช่น การสื่อสารโดยตรงกับผู้สั่งใช้ยาเพื่อสร้างความเข้าใจและให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากเอกสารกำกับยา เป็นต้น หลังจากมีการดำเนินการตามแผนการจัดการลดความเสี่ยง จะต้องมีการประเมินผลมาตรการลดความเสี่ยงจาก การใช้ยาและจัดทำรายงานตามกำหนดเวลาโดยนำเสนอความสำเร็จและข้อบกพร่องของกิจกรรมลดความ เสี่ยง หากกิจกรรมใดไม่มีประสิทธิภาพ หรือเกิดผลในแง่ลบต่อผู้ป่วยหรือระบบสุขภาพ ก็ควรปรับเปลี่ยน มาตรการให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

เนื่องจากประเทศไทยได้มีการพัฒนากฎหมายขึ้นใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการจำกัดการใช้และ ช่องทางการจำหน่ายยา รวม 2 ฉบับ ได้แก่ กฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 และ กฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556 คณะผู้วิจัยจึงศึกษา มาตรการลดความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องในประเด็นดังกล่าวเพิ่มเติมเพื่อใช้เป็นแนวทางในการนำมาประยุกต์ใช้ ต่อไป พบว่า สภามายโรบใช้สถานะตามกฎหมาย (legal status) เงื่อนไขการสั่งใช้ยา เงื่อนไขในการได้รับ ยาของผู้ป่วย เป็นเครื่องมือหนึ่งในการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยาหรือการใช้ยาในทางที่ผิด

ในกระบวนการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยากำหนดให้มีการพิจารณาเงื่อนไขการใช้ยา เงื่อนไขในการได้รับยาของผู้ป่วย และเงื่อนไขการจัดซื้อ จำหน่าย ครอบครอง ตลอดจนห่วงโซ่อุปทาน ในขั้น แรกพิจารณาว่าเป็นยาที่ต้องมีใบสั่งแพทย์หรือไม่ โดยอาจพิจารณากำหนดสถานที่ใช้ยา (ผู้ครอบครองยา) เช่น ใช้เฉพาะโรงพยาบาล การกำหนดคุณสมบัติของแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เป็นต้น ในกรณีเป็นยาที่ต้องมีใบสั่ง แพทย์ อาจกำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติมว่าควรจัดเป็นใบสั่งยาที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้ (restricted medical prescription) หรือ ใบสั่งยาที่มีเงื่อนไขพิเศษ (special medical prescription) ดังนี้

### ใบสั่งยาที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้ (Restricted medical prescription)

ยาในกลุ่มนี้ใช้กำหนดผู้วินิจฉัยโรคและสั่งใช้ยาคนแรก (initiate treatment) กำหนดผู้สั่งใช้ยา และกำหนดสถานที่ให้ยาหรือใช้ยา ปัจจัยที่พิจารณามีดังนี้

1. เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา และความเป็นนวัตกรรม รวมทั้งผลกระทบต่อทางสาธารณสุขจากการใช้ยา จึงควรสงวนยาไว้เพื่อใช้ในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นสถานที่ที่สามารถติดตามผลของการใช้ยาได้เท่านั้น

2. ยานั้นใช้รักษาโรคหรือความเจ็บป่วยที่ต้องวินิจฉัยในโรงพยาบาลหรือสถาบันที่มีความพร้อมและเครื่องมือในการวินิจฉัยโรค แม้ว่าหลังวินิจฉัยโรค สามารถให้ยาหรือการติดตามดูแลผู้ป่วย (follow up) ในสถานที่อื่นได้

3. ยานั้นมุ่งหมายให้ใช้กับผู้ป่วยนอก แต่การใช้ยานั้นอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงยิ่ง จึงจำเป็นต้องสั่งใช้ยาโดยผู้เชี่ยวชาญหรือผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ตลอดการรักษาผู้ป่วยนั้นๆ

สถานะทางกฎหมายที่เป็นเงื่อนไขพิเศษ (ช่องทางการจำหน่าย) ต้องมีการพิจารณาในการขึ้นทะเบียนตำรับยา และต้องแสดงไว้ในเอกสารกำกับยา สำหรับการแสดงข้อความเกี่ยวกับผู้เชี่ยวชาญ โดยทั่วไประบุไว้ใน summary of product characteristics (SmPC) หรือเอกสารกำกับยา ดังนี้

การกำหนดเงื่อนไขการสั่งใช้เฉพาะในโรงพยาบาลช่วยทำให้แน่ใจได้ว่า การสั่งใช้ยาโดยแพทย์/ผู้เชี่ยวชาญ และควรพิจารณาให้รอบคอบถึง 1) ความไม่สะดวกของผู้ป่วย ที่จะต้องพบแพทย์เพื่อสั่งจ่ายยาทุกครั้ง 2) ควรพิจารณาความปลอดภัยในการบริหารยา 3) การระบุให้ชัดถึงความหมายของ คลินิกโรงพยาบาล ให้เป็นที่เข้าใจและเหมาะสมกับบริบทของประเทศ

### ใบสั่งยาที่มีเงื่อนไขพิเศษ (Special medical prescription)

ปัจจัยที่ใช้พิจารณาได้แก่

1. ยาเสพติด วัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ยาใหม่ หรือ
2. ยาที่หากใช้ไม่ถูกต้อง มีแนวโน้มที่เสี่ยงสูงในการนำไปใช้ในทางที่ผิด (abuse) หรือ อาจนำไปสู่การเสพติด หรือ อาจนำไปใช้ในวัตถุประสงค์ที่ผิดกฎหมาย หรือ
3. ยาที่มีส่วนประกอบของตัวยาใหม่ หรือมีคุณสมบัติใหม่ ซึ่งจำเป็นต้องมีมาตรการระมัดระวังการใช้ยาเป็นพิเศษ

ในภาพรวมของระบบการจัดการความเสี่ยงของยาที่กล่าวข้างต้น สามารถยกตัวอย่างของกิจกรรมแยกตามองค์ประกอบของระบบการจัดการความเสี่ยงตามความยากง่ายและความจำเพาะของงานของกิจกรรมได้ดังแผนภาพที่ 6

	Simple	Example of additional pharmacovigilance and risk minimisation activities				Complex
	Routine					Restrictive
Pharmacovigilance activities	Routine monitoring, reporting, PSUR	Special expecting of AE reports or listings	Active surveillance studies	Epidemiology studies	Registries surveys	Additional mechanistic post marketing clinical trials
Risk minimisation activities	Routine risk minimisation (label)	Targeted education program	Reminder tools (supply, stickers)	MD - patient agreement	Special packaging	Restricted distribution or limited access
Evaluation of effectiveness for risk minimisation activities	N/A	Comprehension testing	Outcome or behavior measures	Drug utilization studies	Epidemiology studies	Active surveillance studies

แผนภาพที่ 6 ตัวอย่างลักษณะกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและกิจกรรมลดความเสี่ยงจากการใช้ยา

จากแผนภาพที่ 6 จะเห็นได้ว่าต้องมีการตัดสินใจกำหนดมาตรการให้เหมาะสมตามความสำคัญ และคุณลักษณะของความเสี่ยง เพื่อให้การจัดการความเสี่ยงมีประสิทธิภาพ มีการใช้ทรัพยากรในการดำเนินการตามแผนได้อย่างเหมาะสม และสามารถส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม ปลอดภัย มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา

#### 4.2 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา

แม้แนวทางสากลข้างต้นมีหลักการไม่แตกต่างกัน แต่แนวทางที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของสหภาพยุโรปมีรายละเอียดของระบบการจัดการความเสี่ยงของยาที่ครอบคลุม ตั้งแต่การเตรียมความพร้อมขององค์กรควบคุมยาและผู้ประกอบการ กฎหมาย หลักเกณฑ์ ขั้นตอนและแนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยาทั้งก่อนและหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา ครอบคลุมยาในทุกวิถีการขึ้นทะเบียนตำรับยา (regulatory pathway) จึงควรนำมาใช้ในการพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของประเทศไทย

ในด้านการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin คณะผู้วิจัยได้เสนอให้ใช้แนวทางของสหภาพยุโรป โดยเสนอในการประชุมคณะกรรมการเฉพาะกิจประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ซึ่งได้ให้ความเห็นชอบ และนำไปสู่การปฏิบัติ โดยการจัดประชุมชี้แจงผู้รับอนุญาตที่เกี่ยวข้องเพื่อสร้างความเข้าใจเกี่ยวกับการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin

## RMP: Part II Safety Specification

SVII: Identified and potential risks

SVIII: Summary of the safety concerns

		SI: Epidemiology of the indication (s) and target population (s)	
		P=Population	I=Intervention
		C=Comparator	O=outcome
SI: non-clinical		SIII: clinical trial exposure	SV: Post-authorization experience
Q	NC	Clinical	Post-authorization
		SIV: populations not studies in clinical trials	- Action taken by regulatory authorities
		Population not studies e.g. Pediatric, Elderly, Pregnant, Hepatic, genetics, etc.	- Non-study post-authorization exposure
			- Post-authorization use in populations not studied in clinical trials*
			- Post-authorization off-label use
			- Epidemiological study exposure
SVI: Additional EU requirement		Overdose, Transmission of infectious agents, Illegal purposes, Medication errors, Off-labels use, Specific pediatric issues	

**แผนภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ของแต่ละองค์ประกอบของคุณลักษณะด้านความปลอดภัย**

จากแผนภาพที่ 7 คุณลักษณะด้านความปลอดภัยมีการวิเคราะห์เป็นลำดับขั้นตั้งแต่การพิจารณาข้อมูลเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ เช่น ข้อบ่งใช้ ระบาดวิทยาของข้อบ่งใช้ กลุ่มประชากรเป้าหมาย เป็นต้น จากนั้นจึงพิจารณาข้อมูลผลการศึกษาของผลิตภัณฑ์ทั้งการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก การศึกษาทางคลินิก ข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์หลังได้รับอนุญาตทั้งในและต่างประเทศ เพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาและข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

**ส่วนที่ 3 แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance plan)**

วัตถุประสงค์ของแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา มีดังนี้

1. เพื่อระบุข้อกังวลใหม่ด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา
2. เพื่อระบุรายละเอียดคุณลักษณะของความเสี่ยงและปัจจัยเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา
3. เพื่อตรวจสอบให้ทราบว่ามีการใช้ยามีความสัมพันธ์กับข้อกังวลด้านความปลอดภัยหรือไม่
4. เพื่อวางแผนการศึกษาและรวบรวมข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป

องค์ประกอบของแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา มีดังนี้

- หน่วยที่ 1 กิจกรรมทั่วไปในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา
- หน่วยที่ 2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา
- หน่วยที่ 3 แผนปฏิบัติการในกรณีที่มีกิจกรรมการเฝ้าระวังเพิ่มเติม แยกตามข้อกังวลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา

หน่วยที่ 4 ตารางสรุปกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาจัดทำขึ้นให้สอดคล้องกับข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่รวบรวมไว้ในส่วนที่ 2 องค์กรควบคุมยาควรมีการพิจารณาร่วมกันกับผู้ประกอบการเพื่อพิจารณาว่ามีความจำเป็นต้องมีการจัดทำกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาหรือไม่ จากข้อเท็จจริงที่ว่ามีความเสี่ยงบางประการเท่านั้นที่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังสัญญาณความเสี่ยงจากการใช้ยา (signal detection) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกิจกรรมทั่วไปในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาไว้เสมอ เพราะเป็นองค์ประกอบสำคัญในการค้นพบความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เช่น ความเสี่ยงที่อันตรายต่อชีวิตที่มีอุบัติการณ์ต่ำ เป็นต้น

ผู้ประกอบการควรวางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาแยกตามข้อกังวลด้านความปลอดภัย ให้เหมาะสมกับระดับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ผู้รับอนุญาตต้องระบุเหตุผลได้อย่างชัดเจนหากพิจารณาเห็นว่ากิจกรรมทั่วไปในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีความเหมาะสมเพียงพอ ในบางกรณีที่มีความเสี่ยงมีความสำคัญหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ใช้ยา ผู้รับอนุญาตหรือองค์กรควบคุมยาอาจจำเป็นต้องพิจารณาให้มีกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาร่วมด้วย

#### ส่วนที่ 4 แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด (Plans for post-authorisation efficacy studies)

เนื่องจากข้อมูลที่ใช้นั้นขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นการศึกษาที่มีระยะเวลาจำกัด จึงเป็นที่ยอมรับว่าจะค้นพบความเสี่ยงจากการใช้ยาหลังจำหน่ายยาไประยะหนึ่ง ในทำนองเดียวกันประสิทธิภาพของยา ก็อาจเปลี่ยนแปลงตามเวลาได้ในบางกรณี และควรศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาดของยาบางชนิด โดยแผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาดมีองค์ประกอบ ดังนี้

หน่วยที่ 1 สรุปข้อมูลประสิทธิภาพของยาในปัจจุบัน

หน่วยที่ 2 แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด

#### ส่วนที่ 5 มาตรการลดความเสี่ยง (Risk minimisation measures)

มาตรการลดความเสี่ยงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา โดยอาศัยข้อมูลจากข้อกังวลด้านความปลอดภัยและข้อมูลที่ได้จากแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยวิเคราะห์แยกแต่ละความเสี่ยง โดยในแต่ละความเสี่ยงอาจมีมาตรการลดความเสี่ยงมากกว่าหนึ่งมาตรการ นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ที่มีหลายข้อบ่งใช้หรือกลุ่มประชากรเป้าหมายที่แตกต่างกัน อาจจำเป็นต้องมีมาตรการลดความเสี่ยงที่แตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งใช้หรือกลุ่มเป้าหมาย รวมทั้งควรมีการระบุวัตถุประสงค์ในแต่ละมาตรการอย่างชัดเจน องค์ประกอบของมาตรการลดความเสี่ยงมีดังนี้

หน่วยที่ 1 กิจกรรมทั่วไปในการลดความเสี่ยง

หน่วยที่ 2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง

หน่วยที่ 3 การประเมินประสิทธิภาพของกิจกรรมการลดความเสี่ยง

หน่วยที่ 4 สรุปกิจกรรมการลดความเสี่ยง

## ส่วนที่ 6 สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง (Summary of the risk management plan)

แสดงเฉพาะข้อมูลสำคัญของแผนการจัดการความเสี่ยง โดยเฉพาะมาตรการลดความเสี่ยงในแต่ละข้อกังวลด้านความปลอดภัย ความเสี่ยงสำคัญที่เกิดจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่เป็นไปได้จากการใช้ยา และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป องค์ประกอบของการสรุปแผนการจัดการความเสี่ยงมีดังนี้

หน่วยที่ 1 ระบาดวิทยาของข้อบ่งใช้ในภาพรวม

หน่วยที่ 2 สรุปประโยชน์ทางการรักษาและหลักฐานอ้างอิง

หน่วยที่ 3 ข้อมูลที่ยังไม่ทราบเกี่ยวกับประโยชน์ทางการรักษา

หน่วยที่ 4 สรุปข้อกังวลด้านความปลอดภัย

หน่วยที่ 5 สรุปมาตรการลดความเสี่ยงแยกตามข้อกังวลด้านความปลอดภัย

หน่วยที่ 6 แผนการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาหลังอนุมัติทะเบียนตำรับยา

หน่วยที่ 7 สรุปการปรับปรุงแผนการจัดการความเสี่ยง

## ส่วนที่ 7 ภาคผนวก (Annexes)

ภาคผนวกควรประกอบด้วยข้อมูลต่างๆ ดังนี้

ภาคผนวก 1 เอกสารกำกับยาฉบับปัจจุบันที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ภาคผนวก 2 ข้อมูลทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุญาตในประเทศต่างๆ

ภาคผนวก 3 สรุปการศึกษาทางคลินิกที่อยู่ระหว่างดำเนินการและเสร็จสิ้นแล้ว

ภาคผนวก 4 สรุปการศึกษาทางระบาดวิทยาที่อยู่ระหว่างดำเนินการและเสร็จสิ้นแล้ว

ภาคผนวก 5 แบบแผนการศึกษากิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เสนอและอยู่ระหว่างดำเนินการ

ภาคผนวก 6 แบบฟอร์มการติดตามข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะผลิตภัณฑ์

ภาคผนวก 7 แบบแผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาดที่เสนอและอยู่ระหว่างดำเนินการ

ภาคผนวก 8 สรุปรายงานการศึกษาระดับใหม่ในแผนการจัดการความเสี่ยง

ภาคผนวก 9 รายละเอียดกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง

ภาคผนวก 10 เอกสารที่แปลจากภาษาต่างประเทศ

ภาคผนวก 11 ข้อมูลสนับสนุนอื่นๆ

รายละเอียดแนวทางการจัดทำแผนในแต่ละส่วนข้างต้นเป็นไปตาม Module V- Risk management systems รวมทั้งแนวทางอื่นๆ ในชุดคำแนะนำ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ของสหภาพยุโรปด้วย จากแนวทางของสหภาพยุโรปดังกล่าว คณะผู้วิจัยได้พัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง รายละเอียดดังตารางที่ 1 แล้วเสนอต่อคณะทำงานประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งได้ให้ความเห็นชอบและให้นำไปทดลองปฏิบัติ

### ตารางที่ 1 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง

#### 1. คุณลักษณะด้านความปลอดภัย (Safety specification)

- มีข้อมูลในแต่ละส่วนตามที่กำหนดหรือไม่
- นำข้อมูลที่มีความเหมาะสมครบถ้วนมาทบทวนหรือไม่ (ขาดข้อมูลในประเด็นสำคัญหรือไม่)
- ในกรณีที่มีการใช้ยาในประชากรบางกลุ่มโดยไม่มีการศึกษารองรับ ได้มีการแสดงข้อกังวลด้านความปลอดภัย โดยกำหนดจากความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาและข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไปหรือไม่
- ข้อจำกัดของข้อมูลด้านความปลอดภัยมีอะไรบ้าง และมีมาตรการอะไรที่นำมาใช้ในการลดข้อจำกัดดังกล่าว
- มีความเสี่ยงจากการใช้ยาที่นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์หรือไม่ เช่น การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในทะเบียนตำรับยา(off-label use) การใช้ยาในทางที่ผิด (misuse) การแพร่ของโรคติดเชื้อ (transmission of infectious disease) ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) เป็นต้น
- คุณลักษณะด้านความปลอดภัยได้สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทั้งความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป หรือไม่
- การใช้ผลิตภัณฑ์มีความสอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของยาและแนวปฏิบัติทางการแพทย์ในปัจจุบันหรือไม่

#### 2. แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance plan)

- แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีความครอบคลุมข้อกังวลด้านความปลอดภัยทุกรายการที่ระบุในคุณลักษณะด้านความปลอดภัยหรือไม่
- การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาแบบทั่วไปเพียงพอหรือไม่ จำเป็นต้องมีกิจกรรมเพิ่มเติมหรือไม่
- กิจกรรมในแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีความชัดเจนและเหมาะสมในการค้นหาความเสี่ยงระบุลักษณะความเสี่ยง หรือระบุข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป ได้หรือไม่
- มีการแสดงข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยตามเงื่อนไขที่กำหนดโดยหน่วยงานควบคุมยาหรือไม่ (เช่น Safety Monitoring Program, Thai-EPO Registry เป็นต้น)
- ถ้าความคลาดเคลื่อนทางยาเป็นข้อกังวลด้านความปลอดภัย แผนการจัดการความเสี่ยงมีข้อเสนอที่เหมาะสมในการติดตามความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่
- กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา จำเป็นหรือไม่ มีประโยชน์หรือไม่
- โครงสร้างการศึกษาที่เสนอ (ถ้ามี) สามารถตอบคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยงจากการใช้ยาได้อย่างเพียงพอหรือไม่ และมีความเป็นไปได้ในการศึกษาหรือไม่
- แผนที่เสนอมีเป้าหมายและกำหนดเวลาของแต่ละกิจกรรมตลอดจนการรายงานผลเหมาะสมหรือไม่

#### 3. แผนการศึกษาประสิทธิภาพภายหลังออกสู่ตลาด (Plans for post-authorisation efficacy studies)

- การศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์มีความสอดคล้องกับเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือไม่
- การศึกษาที่เสนอมีคำถามวิจัยถูกต้องตามวัตถุประสงค์หลักหรือไม่ และมีการออกแบบการวิจัยเพื่อขยายขอบเขตการใช้ยาหรือไม่

#### 4. มาตรการลดความเสี่ยง (Risk minimisation measures)

- เอกสารกำกับยาแสดงข้อมูลความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยาและข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป ได้อย่างครบถ้วนและเพียงพอหรือไม่
- มีการระบุความเสี่ยงที่เป็นไปได้จากการใช้ยาไว้ในเอกสารกำกับยาหรือไม่ หากความเสี่ยงดังกล่าวมีข้อมูลเพียงพอว่ามีความสัมพันธ์กับความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา
- เอกสารกำกับยามีการแสดงข้อมูลความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยการใช้คำที่เหมาะสมและจัดเรียงไว้ในตำแหน่ง

<b>ตารางที่ 1 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง</b>
<p>ที่ถูกต้องสอดคล้องกับแนวทางที่กำหนด เช่น แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา หรือ SmPC เป็นต้น</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- มีมาตรการลดความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่ การออกแบบเอกสารกำกับยาและบรรจุภัณฑ์มีความเหมาะสมในการลดความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่</li> <li>- กิจกรรมในการลดความเสี่ยงที่เสนอมีความเหมาะสมและเพียงพอหรือไม่</li> <li>- มีกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยงหรือไม่ กิจกรรมดังกล่าวมีความเหมาะสมและเพียงพอกับความเสี่ยงหรือไม่</li> <li>- ระเบียบวิธีวิจัยมีความชัดเจนและเหมาะสมในการวัดและประเมินประสิทธิภาพของกิจกรรมในการลดความเสี่ยงหรือไม่</li> <li>- การประเมินความสำเร็จของกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยงมีการกำหนดเกณฑ์ไว้ล่วงหน้าหรือไม่</li> </ul>
<p><b>5. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง (Summary of the risk management plan)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แผนการจัดการความเสี่ยงเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์นี้หรือไม่</li> <li>- มีการแสดงข้อเท็จจริงไว้อย่างเหมาะสมหรือไม่</li> <li>- รูปแบบ องค์ประกอบ และภาษาที่ใช้มีความเหมาะสมกับผู้อ่านหรือไม่</li> <li>- มีการจัดรูปแบบของแผนตามที่กำหนดหรือไม่</li> </ul>
<p><b>6. กำหนดการประเมินซ้ำ (When an update is being assessed)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- มีข้อมูลใหม่เพิ่มเติมในส่วนของคุณลักษณะด้านความปลอดภัยหรือไม่</li> <li>- แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างเหมาะสมหรือไม่ (จำเป็นต้องปรับปรุงถ้ามีข้อมูลใหม่)</li> <li>- มีการประเมินประสิทธิภาพของมาตรการลดความเสี่ยงหรือไม่</li> <li>- ข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงมาตรการลดความเสี่ยง (ตามความจำเป็น) มีความเหมาะสมหรือไม่</li> <li>- มีข้อมูลใหม่ที่มีนัยยะว่าจำเป็นต้องมีการประเมินสมดุลของความเสี่ยงและประโยชน์อย่างเป็นทางการหรือไม่</li> </ul>

#### 4.3 ผลการทดลองใช้แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin

คณะผู้วิจัยได้นำแนวทางข้างต้นไปทดลองใช้ในการวิเคราะห์และประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในแต่ละคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ตามคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ซึ่งกำหนดให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา ได้ 2 วิธี คือ แบบยาชีววัตถุใหม่ และแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ภายในวันที่ 17 มกราคม 2557 หากผู้รับอนุญาตที่ได้แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin แล้ว จะต้องดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงและรายงานผลการดำเนินการตามแผนด้วย<sup>(6)</sup> เมื่อครบกำหนดมีผู้รับอนุญาต 18 ราย ยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta จำนวน 60 ตำรับ จาก 17 ชื่อการค้า โดยมีแผนการจัดการความเสี่ยงของ 17 ผลิตภัณฑ์ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาเดียวกันใช้แผนการจัดการความเสี่ยงร่วมกันได้ รายละเอียดดังตารางที่ 2



ตารางที่ 2 สรุปผลการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ตามคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข  
ที่ 942/2556

ตัวยาสําคัญ	วิธีการขึ้นทะเบียน ตำรับยา	จำนวน ผลิตภัณฑ์	จำนวน ผู้รับอนุญาต	จำนวนคำขอแก้ไขทะเบียน ตำรับยา
erythropoietin beta	ยาชีววัตถุใหม่	1	1	6
erythropoietin alfa	ยาชีววัตถุใหม่	10	11	36
	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง	6	6	18
รวม		17	18	60

คณะผู้วิจัยได้ประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin โดยเริ่มจากการตรวจสอบความ  
สอดคล้องของเนื้อหาในแต่ละหัวข้อกับ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)  
Module V – Risk management systems ผลการตรวจสอบพบว่า โดยส่วนใหญ่แผนการจัดการความ  
เสี่ยงของผู้รับอนุญาตมีองค์ประกอบไม่เป็นไปตามสหภาพยุโรป สรุปดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปผลการตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin

รายการ	คำขอที่																	รวม
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1. ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์	/	/	/	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	/	-	-	/	11
2. คุณลักษณะด้านความปลอดภัย																		
2.1 ระบาดวิทยาของข้อบ่งใช้ และกลุ่มประชากรเป้าหมาย	/	/	-	-	/	/	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	5
2.2 การระบุความปลอดภัย จากการทดลองที่ไม่ใช่คลินิก	/	/	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9
2.3 การใช้ในการทดลอง ทางคลินิก	/	/	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9
2.4 กลุ่มประชากรที่ไม่ได้ทำ การทดลองทางคลินิก	/	/	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9
2.5 ประสิทธิภาพการใช้จ่าย หลังได้รับอนุญาต	/	/	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9
2.6 ข้อกำหนดเพิ่มเติมสำหรับ การระบุความเสี่ยง	/	/	-	-	-	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	8
2.7 ความเสี่ยงจากการใช้จ่าย และความเสี่ยงที่เป็นไปได้จาก การใช้จ่าย																		
- ความเสี่ยงจากการใช้จ่าย	/	/	-	-	/	/	/	/	/	/	-	/	/	/	-	-	-	11
- ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจาก การใช้จ่าย	/	/	-	-	/	/	/	/	/	/	-	/	/	-	-	/	/	12
- ข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาด ไป	/	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	3
2.8 สรุปข้อกังวลด้านความ	/	/	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9

รายการ	ค่าขอที่																	รวม
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
เสียง																		
3. แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา																		
3.1 กิจกรรมทั่วไปในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา	/	/	/	-	/	/	-	/	/	/	-	/	/	-	-	-	/	11
3.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา	/	/	-	-	-	/	/	-	-	/	-	-	-	/	/	/	-	8
4. แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	1
5. มาตรการลดความเสี่ยง																		
5.1 กิจกรรมทั่วไปในการลดความเสี่ยง	/	/	/	-	-	/	-	-	/	/	-	/	/	-	-	-	/	9
5.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง	/	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	2
6. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง	/	/	-	-	-	/	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	/	5
7. ภาคผนวก	-	-	/	-	/	/	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	/	5
รวม (ทั้งหมด 18 หัวข้อ)	16	15	4	0	11	15	3	3	11	17	0	11	11	4	1	2	12	

หมายเหตุ "/" = มีข้อมูล, "-" = ไม่มีข้อมูล

จากตารางที่ 3 เมื่อพิจารณาแผนการจัดการความเสี่ยงของ 17 ผลิตภัณฑ์ ในแต่ละส่วนขององค์ประกอบพบว่า

ส่วนที่ 1 มีการแสดงข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ 11 ผลิตภัณฑ์

ส่วนที่ 2 คุณลักษณะด้านความปลอดภัยพบว่า ส่วนใหญ่มีการแสดงข้อมูล (9-12 ผลิตภัณฑ์) โดยพบปัญหาในการแสดงข้อมูลหัวข้อระดับวิทยาของข้อบ่งใช้และกลุ่มประชากรเป้าหมาย และข้อกำหนดเพิ่มเติมสำหรับการระบุความเสี่ยง (3-8 ผลิตภัณฑ์)

ส่วนที่ 3 แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่า มีการระบุกิจกรรมทั่วไปในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา 11 ผลิตภัณฑ์ แต่มีการเสนอกิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา 8 ผลิตภัณฑ์

ส่วนที่ 4 แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด มีการแสดงข้อมูล 1 ผลิตภัณฑ์

ส่วนที่ 5 มาตรการลดความเสี่ยง มีกิจกรรมทั่วไปในการลดความเสี่ยง 9 ผลิตภัณฑ์ และมี 2 ผลิตภัณฑ์ที่แสดงกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง

นอกจากนี้ ส่วนใหญ่ไม่มีการสรุปแผนการจัดการความเสี่ยงและภาคผนวก

เมื่อพิจารณารายตำรับพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่แสดงข้อมูลในแผนการจัดการความเสี่ยงมากกว่า 13 จาก 18 หัวข้อจำนวน 4 ผลิตภัณฑ์ มี 7-12 หัวข้อ 5 ผลิตภัณฑ์ มี 1-6 หัวข้อ 6 ผลิตภัณฑ์ และมี 2 ผลิตภัณฑ์ที่จัดทำแสดงแผนการจัดการความเสี่ยงไม่ถูกต้องเพราะแสดงข้อมูลที่ไม่เกี่ยวข้อง

ภาพรวมการตรวจสอบความครบถ้วนเห็นว่า คุณลักษณะด้านความปลอดภัยข้อมูลมีข้อบกพร่องที่สำคัญ ซึ่งจากการวิเคราะห์พบว่าแผนการจัดการความเสี่ยงบางตำรับสามารถแสดงความเสี่ยงจากการใช้ยาและความเสี่ยงที่เป็นไปได้จากการใช้ยา แต่ไม่มีการแสดงข้อมูลการศึกษาอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์

ของตนเองประกอบ และมีผู้รับอนุญาตหลายรายไม่มีการแสดงข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาด ทั้งนี้การไม่แสดงข้อมูลดังกล่าวมีผลต่อการแสดงข้อมูลส่วนอื่นๆ หรือการเสนอแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด และมาตรการลดความเสี่ยงอย่างเป็นระบบ

นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์เพิ่มเติมเกี่ยวกับความแตกต่างของข้อบ่งใช้ของยา epoetin ที่ได้รับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยกับยา epoetin ต้นแบบชนิด alfa และ beta ที่ขึ้นทะเบียนในต่างประเทศ (Eprex และ Recormon) สรุปได้จากตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความแตกต่างของข้อบ่งใช้ของยา epoetin alfa และ beta ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย กับยาต้นแบบที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในต่างประเทศ

ข้อบ่งใช้	ข้อบ่งใช้ที่อนุญาต				ในประเทศไทย (จำนวนผลิตภัณฑ์)	
	ในต่างประเทศ				ยาชีววัตถุใหม่	
	US*	UK*	TGA**	EU**	ยาชีววัตถุใหม่	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง
1. การรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (CRF) หรือ โรคไตเรื้อรัง (CKD) ที่พอกหรือไม่พอกไต	✓	✓	✓	✓	11	6
2. การรักษาโลหิตจางในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับยา Zidovudine	✓	-	-	-	6	3
3. การลด Allogenic Blood Transfusion ในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดโดยไม่ได้เก็บเลือดสำหรับตนเอง และรักษาผู้ป่วยที่ต้องการลดการรับเลือดทดแทน ในกรณีที่มีผู้ป่วยอยู่ในสถานะที่มีความเสี่ยงต่อการได้รับเลือดทดแทน หรือ Peri-operative red blood cell mobilization	✓	✓	-	-	5	6
4. ผู้ป่วยที่ทำ autologous blood donation program หรือ ผู้ใหญ่ที่ต้องการเก็บเลือดไว้ใช้ในการผ่าตัดของตัวเอง	-	✓	✓	✓	2	1
5. โลหิตจางในโรคมะเร็ง ในกรณี ดังนี้						
5.1 การรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง Non-myeloid malignancies ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด	✓	-	✓	✓	6	4
5.2 การรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด	-	-	-	-	2	1
5.3 การรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งแบบ Solid tumor ที่ได้รับยาเคมีบำบัด	-	✓	-	-	1	1
5.4 การรักษาผู้ป่วยที่ต้องการลดการรับเลือดทดแทน กรณีมะเร็งในระบบน้ำเหลือง หรือ มะเร็งชนิด multiple myeloma	-	✓	-	-	1	1
6. โรคโลหิตจางเนื่องจากความผิดปกติของกระดูก (myelodysplastic syndrome)	-	-	-	-	2	-
7. โรคโลหิตจางที่มีสาเหตุจาก rheumatoid arthritis	-	-	-	-	1	-
8. รักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ โดยขึ้นกับระดับของ Erythropoietin ในกระแสเลือด	-	-	-	-	1	-
9. โรคโลหิตจางจากสาเหตุ anemia of premature: ใช้รักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในขณะตั้งครรภ์, ใช้สำหรับป้องกันภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด	-	-	✓	✓	3	-

หมายเหตุ "✓" = ข้อบ่งใช้ที่อนุญาต, \*Eprex และ Epocrit (Epoetin alfa), \*\* Neorecormon (Epoetin beta)

จากตารางที่ 4 พบว่า มีข้อบ่งใช้ที่อนุญาตในประเทศไทยมีมากกว่าข้อบ่งใช้ในต่างประเทศของผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ได้แก่ โรคโลหิตจางเนื่องจากความผิดปกติของกระดูก (myelodysplastic syndrome) โรคโลหิตจางที่มีสาเหตุจาก rheumatoid arthritis รักษาโรคเอดส์โดยขึ้นกับระดับของ Erythropoietin ในกระแสเลือด และการรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด แตกต่างกับ

ในต่างประเทศซึ่งมีข้อบ่งชี้ที่แคบกว่า นอกจากนั้น มียา epoetin ที่ยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาแบบ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 1 ผลิตภัณฑ์ ที่แสดงข้อบ่งชี้มากกว่ายาต้นแบบ และมียา epoetin alfa จำนวน 3 ผลิตภัณฑ์ ที่แสดงข้อบ่งชี้เช่นเดียวกับยา epoetin beta

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์แผนการจัดการความเสี่ยงในแต่ละข้อกังวลด้านความปลอดภัย เพื่อให้ทราบถึงคุณลักษณะด้านความปลอดภัย แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์และ มาตรการลดความเสี่ยงที่ผู้รับอนุญาตเสนอ สรุปดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สรุปแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin แยกตามข้อกังวลด้านความปลอดภัย

ความเสี่ยง	จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ ระบุความเสี่ยง	จำนวนกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา		จำนวนมาตรการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา	
		กิจกรรมทั่วไป	กิจกรรมเพิ่มเติม	กิจกรรมทั่วไป	กิจกรรมเพิ่มเติม
<b>1. ความเสี่ยงจากการใช้ยา (Identified risks)</b>					
1.1 Pure Red Cell Aplasia (PRCA)	7	- PSUR (1) - Spontaneous report (2) - ไม่ระบุประเภท (1)	- Phase III study (1) - Registry study (1) - Guided questionnaire (1)	- SPC/PI (2)	- Educational material (1) - Antibody testing (1)
1.2 Thromboembolic vascular events	7	- PSUR (2) - ไม่ระบุประเภท (1)	- Phase III study (1)	- SPC/PI (3)	-
1.3 Hypertension	7	- PSUR (1) - Spontaneous report (1) - ไม่ระบุประเภท (2)	-	- SPC/PI (4)	-
1.4 Tumor/Cancer progression	3	-	-	-	-
1.5 Hypersensitivity	4	- ไม่ระบุประเภท (1)	-	- SPC/PI (1)	-
1.6 Seizure	5	- PSUR (1) - ไม่ระบุประเภท (1)	-	- SPC/PI (2)	-
1.7 Local reaction at the site of injection	3	-	-	-	-
1.8 Immunogenicity	3	-	-	-	-
1.9 Erythroderma	3	-	-	-	-
1.10 Loss or decline of response	3	-	-	-	-
1.11 Off label use in missing information	1	- PSUR (1)	- Epidermiological study (1)	- SPC/PI (1)	- Educational material (1)
1.12 Premature death	1	- PSUR (1)	-	-	-
<b>2. ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (Potential risks)</b>					
2.1 Pure Red Cell Aplasia (PRCA)	5	- PSUR (1) - Spontaneous report (2) - ไม่ระบุประเภท (1)	- Registry study (1)	- SPC/PI (2) - GSP&GDP (1)	- Educational material (1) - Detection of aggregates (1) - Raising awareness (1) - Antibody testing (1)
2.2 Thromboembolic vascular events	1	- PSUR (1) - ไม่ระบุประเภท (1)	- Registry study (1)	- SPC/PI (1)	-

ความเสี่ยง	จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ ระบุความเสี่ยง	จำนวนกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา		จำนวนมาตรการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา	
		กิจกรรมทั่วไป	กิจกรรมเพิ่มเติม	กิจกรรมทั่วไป	กิจกรรมเพิ่มเติม
2.3 Disease progression	1	- Spontaneous report (1)	-	- SPC/PI (1)	-
2.4 Tumor/Cancer progression	5	- PSUR (1) - ไม่ระบุประเภท (1)	- Phase III study (1)	- SPC/PI (2)	-
2.5 Congestive heart failure	1	- Spontaneous report (1)	-	- SPC/PI (1)	-
2.6 Survival impact	1	- Spontaneous report (1)	-	- SPC/PI (1)	-
2.7 Hypersensitivity	1	- PSUR (1)	-	- SPC/PI (1)	-
2.8 Cardiovascular disease	1	- Spontaneous report (1)	-	- SPC/PI (1)	-
2.9 Chronic renal failure	1	- Spontaneous report (1)	-	-	-
2.10 Misuse	1	- PSUR (1)	-	-	-
2.11 Hyperkalemia	1	- PSUR (1)	-	- SPC/PI (1)	-
<b>3. ข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป (Missing information)</b>					
3.1 Tumor/Cancer progression	1	- ไม่ระบุประเภท (1)	-	- SPC/PI (1)	-
3.2 Myelodysplastic syndrome	1	- ไม่ระบุประเภท (1) - Post-authorisation study (1)	-	- SPC/PI (1)	-
3.3 Thromboembolic include pulmonary embolism	1	- ไม่ระบุประเภท (1) - Guided questionnaire (1)	-	- SPC/PI (1)	-
3.4 Safety in children and adolescent group	3	- PSUR (1) - ไม่ระบุประเภท (1)	-	- SPC/PI (2)	-
3.5 Safety in pregnancy and lactation	3	- PSUR (1) - ไม่ระบุประเภท (1)	-	- SPC/PI (3)	-
3.6 Safety in geriatric	1	-	-	- SPC/PI (1)	-
3.7 Drug interactions	1	-	-	- SPC/PI (1)	-
3.8 Overdosage	1	-	-	- SPC/PI (1)	-
3.9 Effects on ability to drive or operate	1	-	-	- SPC/PI (1)	-

หมายเหตุ PSUR = Periodic safety updated report, SPC/PI = Summary of product characteristics/Product information

จากนั้น คณะผู้วิจัยได้ประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามแนวทางการประเมินที่ได้จัดทำขึ้นในตารางที่ 1 เมื่อนำผลการประเมินที่ได้มาเปรียบเทียบกับกันโดยการประชุมกลุ่มย่อยพบว่าผู้ประเมินทุกคนสามารถประเมินตามแนวทางดังกล่าวได้และมีผลสรุปสอดคล้องกัน ดังมีสรุปผลการประเมินและประเด็นปัญหาสำคัญ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin (17 ผลิตภัณฑ์)

องค์ประกอบและหัวข้อย่อย (จำนวนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูล)	สรุปผลการประเมินและประเด็นปัญหาสำคัญ
1. ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ (11 ผลิตภัณฑ์)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- บางตำรับระบุข้อบ่งใช้ไม่ตรงกับเอกสารกำกับยาที่ได้รับอนุญาต</li> <li>- ข้อบ่งใช้บางส่วนที่ได้รับอนุมัติในประเทศไทยไม่สอดคล้องกับสากล</li> </ul>
<p>2. คุณลักษณะด้านความปลอดภัย</p> <p>2.1 ระบาดวิทยาของข้อบ่งใช้และกลุ่มประชากรเป้าหมาย (5 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.2 การระบุความปลอดภัยจากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (9 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.3 ข้อมูลการได้รับยาในการศึกษาทางคลินิก (clinical trial exposure) (9 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.4 กลุ่มประชากรที่ไม่ได้มีการศึกษาทางคลินิก (9 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.5 ประสพการณ์การใช้ยาหลังได้รับอนุญาต (9 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.6 ข้อกำหนดเพิ่มเติมในการระบุความเสี่ยง (8 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>2.7 ความเสี่ยงจากการใช้ยาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ความเสี่ยงจากการใช้ยา (11 ผลิตภัณฑ์)</li> <li>- ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (12 ผลิตภัณฑ์)</li> <li>- ข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป (3 ผลิตภัณฑ์)</li> </ul> <p>2.8 สรุปข้อกังวลด้านความเสี่ยง (9 ผลิตภัณฑ์)</p>	<p>ส่วนใหญ่แสดงข้อมูลคุณลักษณะด้านความปลอดภัยที่ยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทั้งความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป โดยมี 13 ผลิตภัณฑ์ ที่มีข้อมูลบางส่วนตามที่กำหนดตามแนวทางของสหภาพยุโรป แต่ข้อมูลยังไม่เหมาะสมครบถ้วน สรุปดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ส่วนใหญ่ไม่ได้นำผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งผลการศึกษาหรือการตัดสินใจทั้งในและต่างประเทศมาวิเคราะห์คุณลักษณะด้านความปลอดภัย</li> <li>- แต่ละตำรับระบุความเสี่ยงเดียวกันไว้ต่างกัน เช่น ไม่ระบุว่ามีความเสี่ยง ไม่ระบุความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยาที่เป็นที่ยอมรับ เช่น PRCA เป็นต้น รวมทั้งการจัดประเภทความเสี่ยงยังไม่เหมาะสม</li> <li>- บางผลิตภัณฑ์กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยโดยการทบทวนวรรณกรรมซึ่งไม่ใช่ข้อมูลผลิตภัณฑ์ตนเอง</li> <li>- บางผลิตภัณฑ์มีการใช้ยาในประชากรบางกลุ่มโดยไม่มีการศึกษารองรับ แต่ไม่มีการแสดงข้อกังวลด้านความปลอดภัย และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาหรือข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไป เช่น ไม่มีผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ Myelodysplastic syndrome ซึ่งควรระบุเป็นข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไป เป็นต้น</li> </ul>
<p>3. แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา</p> <p>3.1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (11 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>3.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (8 ผลิตภัณฑ์)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ส่วนใหญ่แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยายังไม่ครอบคลุมข้อกังวลด้านความปลอดภัยทุกรายการที่จำเป็นต้องระบุในคุณลักษณะด้านความปลอดภัย</li> <li>- ความเสี่ยงจาก PRCA ของประเทศไทยสูงกว่าต่างประเทศมาก แต่ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เสนอให้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาแบบทั่วไป เช่น รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ รายงานความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตามช่วงเวลา เท่านั้น ยกเว้นบางตำรับที่เสนอกิจกรรมเพิ่มเติม เช่น การลงทะเบียนผู้ป่วย การติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดของ PRCA</li> </ul>
4. แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด (2 ผลิตภัณฑ์)	ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไปจึงไม่มีแผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาดที่เหมาะสม
<p>5. มาตรการลดความเสี่ยง</p> <p>5.1 กิจกรรมทั่วไปในการลดความเสี่ยง (9 ผลิตภัณฑ์)</p> <p>5.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง (2 ผลิตภัณฑ์)</p>	ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เสนอมาตรการปรับปรุงเอกสารกำกับยา โดยมี 2 ผลิตภัณฑ์ที่เสนอกิจกรรมเพิ่มเติมในการสื่อสารข้อมูลความเสี่ยงแก่บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย แต่ในภาพรวมมาตรการลดความเสี่ยงยังไม่เหมาะสมและเพียงพอ เนื่องจากข้อมูลคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

องค์ประกอบและหัวข้อย่อย (จำนวนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูล)	สรุปผลการประเมินและประเด็นปัญหาสำคัญ
	ในภาพรวม
6. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง (5 ผลิตภัณฑ์)	- ส่วนใหญ่ยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ส่งผลให้แผนการจัดการความเสี่ยงไม่เหมาะสม
7. ภาคผนวก (5 ผลิตภัณฑ์)	- ส่วนใหญ่ไม่จัดทำจึงทำให้ข้อมูลประกอบการประเมินไม่ครบถ้วน

หมายเหตุ PRCA หมายถึง ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวร (Pure Red Cell Aplasia)

จากตารางที่ 5 และ 6 ในภาพรวมแผนการจัดการความเสี่ยงที่ผู้รับอนุญาตเสนออยู่ต้องปรับปรุงเพิ่มเติมให้สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ โดยต้องปรับปรุงแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและมาตรการลดความเสี่ยงให้เหมาะสม เนื่องจากแผนดังกล่าวยังมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามแนวทาง โดยเฉพาะข้อเท็จจริงในบริบทของประเทศไทยที่พบว่าภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวรเป็นความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา กล่าวคือ โครงการลงทะเบียนผู้ป่วยเพื่อติดตามภูมิคุ้มกันต่อต้านยา epoetin โดยการผลิตเข้าทางใต้ผิวหนัง เพื่อประเมินระดับวิทยาของ PRCA และประเมินประสิทธิภาพของยา epoetin<sup>(17)</sup> รายงานอุบัติการณ์ของการเกิด PRCA ของประเทศไทยในปี 2553 ประมาณ 1:2068<sup>(18)</sup> ซึ่งมากกว่าในต่างประเทศประมาณ 50 เท่า และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ในปี 2557 ประมาณ 1.6:1000 คน-ปี เมื่อเทียบกับรายงานในต่างประเทศที่พบประมาณ 1:3000 คน-ปี<sup>(19)</sup>

คณะผู้วิจัยจึงศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PRCA จากการใช้ยา epoetin โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ เพื่อให้สามารถวางแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและมาตรการลดความเสี่ยงที่เหมาะสม โดยผลการวิเคราะห์คุณภาพยา epoetin ในประเทศไทยและผลการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม สามารถวิเคราะห์ปัจจัยสำคัญที่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด PRCA หรือส่งผลต่อความปลอดภัยจากการใช้ยา epoetin

### 1. ปัจจัยด้านการผลิต ได้แก่

1.1) รูปแบบการเกาะของหมู่ น้ำตาล (glycosylation pattern) มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย

เนื่องด้วย epoetin ทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนไว้ (ยกเว้น darbepoetin) มีลำดับของกรดอะมิโนในสาย polypeptide เหมือนกับ erythropoietin ที่ผลิตในร่างกายมนุษย์ แต่แตกต่างกันที่ glycosylation pattern ซึ่ง glycosylation มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)<sup>(20)</sup> อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยรวมถึงการตอบสนองและการสร้างของระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในยา intended copies epoetin มีความหลากหลายมากในแง่ของรูปแบบการเกาะของหมู่ น้ำตาล ซึ่งมีรายงานการศึกษาถึงผลของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจากซีรัมของผู้ป่วย PRCA ว่า มีความเกี่ยวข้องกับ glycan epitope แต่ไม่ทราบชนิดของหมู่ น้ำตาลที่สามารถกระตุ้น immunogenicity ได้ และยังมีรายงานความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ของหมู่ น้ำตาลชนิด Neu5GC และ alfa-gal ซึ่งเป็น glycan ที่ไม่สามารถสังเคราะห์ได้ในมนุษย์เนื่องจากในกระบวนการวิวัฒนาการได้ลบทั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเรียงตัวของหมู่ น้ำตาลไปจากจีโนมของมนุษย์ เมื่อตรวจสอบการสร้างแอนติบอดีพบว่า มีความจำเพาะกับ glycan epitope นี้ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ ในยา epoetin ที่ใช้ CHO cell ในการสังเคราะห์ยา epoetin จะมีการปนเปื้อนหมู่ น้ำตาลเหล่านี้

ได้ ซึ่งในยา dynepo ที่ไม่ได้ใช้ CHO cell เป็นเซลล์ให้อาศัยนั้นจะไม่มีหมู่น้ำตาล Neu5GC และ alfa-gal ในยา epoetin ที่ขึ้นทะเบียนไว้นั้นยังมีข้อสงสัยใน glycosylation pattern ที่แตกต่างจากสารมาตรฐาน (BRP) และยาชีววัตถุอ้างอิงจึงจำเป็นต้องมีการแสดงหลักฐานเพิ่มเติมให้เพียงพอที่จะแสดง glycosylation pattern ของแต่ละผลิตภัณฑ์ โดยวิธีทางฟิสิกส์เคมี และวิธีทางชีววิทยาที่เชื่อถือได้

#### 1.2) ด้าน aggregation มีผลต่อการเกิด immunogenicity

ยาโปรตีนทุกชนิดที่มีโครงสร้างซับซ้อนมักจะเกิดการเกาะกลุ่มกันของโปรตีน<sup>(21)</sup> เข้าเป็นโมเลกุลที่ใหญ่ขึ้นและทำให้เกิด repeated epitope ของโครงสร้างโปรตีน ซึ่งจะทำให้การจดจำของการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันสามารถเสนอแอนติเจนแปลกปลอมเหล่านั้นกับร่างกายมนุษย์ได้ จากหลักฐานทางที่มีการบ่งชี้ถึงปัจจัยเสี่ยงทางการเกาะกลุ่มของโปรตีนของยา epoetin นั้นในยา Binocrit<sup>®</sup> ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin alfa มีรายงานในขณะที่ยู่ประกอบการได้ทำการวิจัยทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยสองรายที่มีอาการ PRCA ในขณะใช้ยา Binocrit<sup>®</sup> แบบฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังทำให้ต้องหยุดการวิจัยทางคลินิกไป และต้องหาสาเหตุที่ทำให้เกิด PRCA นี้ เพื่อยืนยันว่า ยา Binocrit<sup>®</sup> มีความปลอดภัยเพียงพอ เมื่อผู้ประกอบการได้ศึกษาอย่างละเอียดพบว่า ในขั้นตอนการบรรจุที่ต้องเจาะรูเข็มของ prefilled syringe โดยการใช้โลหะ tungsten<sup>(21-24)</sup> ที่ทำให้ร้อนเพื่อเจาะเข้าไปนั้นมีการปนเปื้อนของ Na polytungstate (leachate) เมื่อผสมกับยา epoetin ที่บรรจุเข้าไปในภายหลังนั้น พบว่าเกิดการเหนียวนำโปรตีนให้เสียสภาพจากการทำลาย disulfide bond ที่อยู่ระหว่างโมเลกุลจาก tungsten ส่งผลให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของโปรตีน epoetin จะเห็นได้ว่า การเกาะกลุ่มของโปรตีนนั้นเป็นปัจจัยที่สำคัญกับการเกิดภาวะตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มีความสำคัญมาก และควรเป็นปัจจัยทางการควบคุมคุณภาพยาโปรตีนทั้งหมดไม่ให้เกิดเกินในระดับที่กำหนด

#### 1.3) ความบริสุทธิ์ ความปลอดภัยและความแรงของสารสำคัญของยา epoetin

ความบริสุทธิ์ปราศจากการปนเปื้อนจากโปรตีนจากเซลล์ผู้อาศัยเป็นลักษณะที่พึงประสงค์ในยาที่มีโปรตีนเป็นส่วนประกอบซึ่งในปัจจุบันมีรายงานผลการตรวจวิเคราะห์ในเรื่องดังกล่าวและตั้งข้อสังเกตถึงข้อกังวลต่อปริมาณโปรตีนที่ปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์<sup>(25)</sup> จากองค์ความรู้ที่ว่า การปนเปื้อนจากโปรตีนอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์อาจทำให้เกิดการกระตุ้นภาวะตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ที่อาจเกิดจากการร่วมเป็น co-stimulatory signal ได้ จึงควรให้มีการตรวจการปนเปื้อนของโปรตีนหรือสารอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์ยาให้อยู่ในระดับที่กำหนดไว้ นอกจากนี้ความแรงของตัวยาก็มีความสำคัญกำหนดการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของยาที่มีโปรตีนเป็นส่วนประกอบ ซึ่งเป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นควรจะต้องมีการตรวจวิเคราะห์ความแรงของยาซ้ำ

1.4) มาตรฐานการผลิตยาชีววัตถุมีความสำคัญต่อการประกันคุณภาพยา epoetin ที่ได้มาตรฐาน เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา ณ เวลาที่ขึ้นทะเบียน อาจไม่เป็นไปตามเกณฑ์สากลในปัจจุบัน จึงจำเป็นต้องมีการแสดงหลักฐานเพิ่มเติมที่แสดงว่าโรงงานผลิต epoetin ได้มาตรฐานวิธีการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP) ตามเกณฑ์สากลในปัจจุบัน

1.5) กระบวนการผลิตที่แตกต่างกันแม้เพียงเล็กน้อยอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และ/หรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ epoetin ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบและ SBP (WHO SBP 2010) ตัวอย่างเช่น มีรายงานการปรับปรุงกระบวนการผลิตยา epoetin alfa ต้นแบบ ซึ่งจัดเป็นการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (minor change) ในปี พ.ศ.2541-พ.ศ.2546 แล้วพบว่าการแก้ไขดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับ PRCA ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก แต่หลังจากได้แก้ไข



กระบวนการดังกล่าวแล้วพบว่ามียารายงาน PRCA ลดลงทั่วโลก<sup>(20)</sup> เป็นต้น

นอกจากนี้ยา epoetin บางส่วนที่ขึ้นทะเบียนมีการแสดงหลักฐานด้านกระบวนการผลิต ซึ่งใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture) ข้อมูลเกี่ยวกับการคงความมั่นคงทางพันธุกรรม (genetic stability) การทดสอบการปนเปื้อนของจุลชีพและไวรัสในธนาคารเซลล์ต้นแบบ (master cell bank) และธนาคารเซลล์ทำงาน (working cell bank) ข้อมูลการควบคุมในกระบวนการผลิต (in-process control) การแยกสารให้บริสุทธิ์ (purification) และกระบวนการตรวจสอบ (process validation) ยังไม่เพียงพอตามมาตรฐานสากลในปัจจุบัน

## 2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

ปัจจัยทางพันธุกรรม อายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ในการรักษา และภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (immune status) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PRCA ซึ่งในปี พ.ศ.2548 มียารายงานผู้ป่วย anti-r-HuEpo associate PRCA จำนวน 4 ราย<sup>(26)</sup> และพบมีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด anti-r-HuEpo และ HLA DR B1\*09<sup>(27,28)</sup> ในประเทศไทยมีการกระจายตัวของ Haplotype ของ HLA locus ในกลุ่มที่บริจาคสเต็มเซลล์โดยวิธีการ HLA typing ดังตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** การกระจายตัวของ Haplotype ของ HLA locus ในประเทศไทย ในกลุ่มที่บริจาคสเต็มเซลล์โดยวิธีการ HLA typing (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 28)

การกระจายตัวของ Haplotype ของ HLA locus (HLA-A, -B, -DR) ของกลุ่มผู้บริจาคสเต็มเซลล์ในประเทศไทย

HLA-A		HLA-B		HLA-DR	
Antigen	Frequency (%)	Antigen	Frequency (%)	Antigen	Frequency (%)
33	13.80	13	7.90	15	17.50
2	29.24	35	4.50	12	16.90
11	27.70	44	4.50	9	11.50
24	17.34	18	3.90	4	11.40
1	2.20	27	3.30	7	8.20
30	2.00	13	7.90	14	7.60
26	1.90	18	3.90	17	6.50
23	0.10	27	3.30	11	5.70
31	1.34	39	2.70	16	4.70
3	0.90	15	0.50	8	4.20
29	0.60	14	0.10	13	3.60
32	0.05	41	0.10	10	1.70
25	0.01	42	0.01	1	0.50

เมื่อทำการเปรียบเทียบเฉพาะ HLA DR 09 allele กับ กลุ่มประชากรใกล้เคียง พบว่า การกระจายตัวของ allele ในกลุ่มประชากรคอเคเซียนและชนชาติผิวดำ พบประมาณร้อยละ 2 แต่ชาวเอเชียพบประมาณร้อยละ 10-15 และ ในประเทศไทยพบ HLA DR09 ประมาณร้อยละ 8.4-12.5<sup>(29)</sup>

มียารายงานการศึกษาโดย Fajil และคณะ<sup>(30)</sup> พบอุบัติการณ์การเกิด PRCA เป็น 4.1 ราย ต่อ 100,000 patient-years และ Praditpornsilpa K และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ทำการศึกษา case-control study ในประชากรผิวขาวและชาวแคนาดาโดยเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่มี Ab-positive PRCA (n=24) กับผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เกิด PRCA (matched controls) (n=81) เพื่อยืนยันความสัมพันธ์ของ Ab-positive

PRCA กับ HLA-DRB1\*9 allele พบว่ามีการกระจายตัวของ HLA-DRB1\*9 ร้อยละ 12.5 ในกลุ่มทดลอง เทียบกับร้อยละ 1.2 ในกลุ่มควบคุม ( $p=0.002$ ) และเมื่อเปรียบเทียบความถี่ของการกระจายตัวใน HLA-DRB1\*9/other genotype พบร้อยละ 25.0 ในกลุ่มทดลองเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ร้อยละ 2.5 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.004$ ; OR: 10.8 [95% CI: 2.2-53.7]). โดยผู้วิจัยได้เสนอว่ามี HLA alleles อีกอย่างน้อย 6 alleles (HLA-A\*25, HLA-B\*53, HLA-C\*12, HLA-DQB1\*3, HLA-DQB1\*6 and HLA-DRB1\*4) มีความสัมพันธ์กับการเกิด Ab-positive PRCA

ในปี พ.ศ.2528 Praditpornsilpa K และคณะทำการศึกษาแบบ case report พบผู้ป่วยที่เกิด anti-r-HuEpo associated PRCA จำนวน 4 ราย มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด HLA DR09 ทั้ง 4 ราย และในปี พ.ศ.2552 Praditpornsilpa K และคณะ<sup>(26)</sup> ได้เปรียบเทียบความถี่ของ HLA allele ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA จำนวน 22 ราย, ผู้ป่วย chronic kidney disease ที่อยู่ระหว่างรอ cadaveric kidney transplant 1,500 คน และ ประชากรปกติจำนวน 1,800 คนพบการกระจายตัวของ HLA allele แตกต่างกันไปในแต่ละ allele การกระจายตัวของ HLA-A allele ในกลุ่มประชากรทั้งสามกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 7) แต่เมื่อเปรียบเทียบความถี่ของ HLA-B allele ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA, ผู้ป่วย chronic kidney disease ที่อยู่ระหว่างรอ cadaveric kidney transplant และประชากรปกติ พบการกระจายตัวของ HLA allele แตกต่างกันไปในแต่ละ allele และเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยที่มีภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA พบว่า มี onset ของการเกิดภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA เมื่อใช้ยานานกว่า 9 เดือนขึ้นไป และพบการเหนี่ยวนำให้เกิด anti-r-HuEpo associated PRCA ในยาทั้งที่เป็น innovative และ biosimilars และเมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง HLA DR B1\*09 ที่คาดว่าน่าจะเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิด anti-r-HuEpo associated PRCA ในทั้งสามกลุ่ม (ตารางที่ 8) พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี odd ratio เท่ากับ 2.89

ตารางที่ 8 ผลวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบการกระจายตัวของความถี่ของ HLA allele ชนิดต่างๆ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anti-r-HuEpo associated PRCA , ผู้ป่วย chronic kidney disease ที่อยู่ระหว่างรอ cadaveric kidney transplant และประชากรปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 26)

Alleles	Anti-r-HuEpo-associated PRCA (n=44)	Thai national stem cell donor (n=3000)	Potential cadaver kidney transplant recipient (n=3600)	P-value
<b>HLA-A</b>				
A*2	14 (31.8%)	855 (28.5%)	918 (25.5%)	0.11
A*10	1 (2.3%)	39 (1.3%)	47 (1.3%)	0.84
A*11	14 (31.8%)	927 (30.9%)	1220 (33.9%)	0.18
A*24	9 (20.5%)	543 (18.1%)	673 (18.7%)	0.85
A*26	2 (4.5%)	129 (4.3%)	162 (4.5%)	0.95
A*30	1 (2.3%)	42 (1.4%)	58 (1.6%)	0.85
A*33	3 (6.8%)	366 (12.2%)	360 (10.0%)	0.10
<b>HLA-B</b>				
B*13	2 (4.5%)	189 (6.3%)	245 (6.8%)	0.87
B*18	5 (11.4%)	117 (3.9%)	133 (3.7%)	0.07
B*27	2 (4.5%)	99 (3.3%)	169 (4.7%)	0.23
B*35	1 (2.3%)	150 (5.0%)	151 (4.2%)	0.59
B*38	3 (6.8%)	141 (4.7%)	176 (4.9%)	0.91
B*44	1 (2.3%)	120 (4.0%)	119 (3.3%)	0.68
B*46	5 (11.4%)	399 (13.3%)	385 (10.7%)	0.14

Alleles	Anti-r-HuEpo-associated PRCA (n=44)	Thai national stem cell donor (n=3000)	Potential cadaver kidney transplant recipient (n=3600)	P-value
B*48	1 (2.3%)	24 (0.8%)	61 (1.7%)	0.07
B*51	3 (6.8%)	153 (5.1%)	184 (5.1%)	0.86
B*52	1 (2.3%)	60 (2.0%)	90 (2.5%)	0.63
B*54	1 (2.3%)	36 (1.2%)	54 (1.5%)	0.67
B*55	2 (4.5%)	132 (4.4%)	144 (4.0%)	0.84
B*58	1 (2.3%)	147 (4.9%)	144 (4.0%)	0.38
B*60	5 (11.4%)	288 (9.6%)	374 (10.4%)	0.72
B*61	3 (6.8%)	69 (2.3%)	83 (2.3%)	0.14
B*62	5 (11.4%)	168 (5.6%)	166 (4.6%)	0.08
B*67	1 (2.3%)	36 (1.2%)	47 (1.3%)	0.81
B*75	2 (4.5%)	231 (7.7%)	292 (8.1%)	0.65
HLA-DR				
DRB1*4	2 (4.5%)	351 (11.7%)	371 (10.3%)	0.12
DRB1*8	3 (6.8%)	144 (4.8%)	133 (3.7%)	0.19
DRB1*9	15 (34.1%)	354 (11.8%)	349 (9.7%)	<0.001
DRB1*10	2 (4.5%)	60 (2.0%)	83 (2.3%)	0.48
DRB1*12	12 (27.3%)	528 (17.6%)	619 (17.2%)	0.21
DRB1*14	2 (4.5%)	240 (8.0%)	281 (7.8%)	0.69
DRB1*15	7 (15.9%)	534 (17.8%)	655 (18.2%)	0.90
DRB1*16	1 (2.3%)	120 (4.0%)	205 (5.7%)	0.06

การตรวจทางพันธุศาสตร์มีปัจจัยสำคัญหลายประการที่ต้องพิจารณา เช่น ความแม่นยำในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์การยอมรับของสังคมต่อผลการตรวจ เป็นต้น ซึ่งในขณะนี้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ยังไม่ได้กำหนดให้ต้องตรวจ HLA DRB1\*9 allele ก่อนเริ่มให้ยา epoetin และผลการศึกษาของ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ซึ่งเผยแพร่ในฐานข้อมูล The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) ก็ไม่เสนอให้ตรวจสอบ HLA ในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยา epoetin รวมถึงแนวทางการรักษาในประเทศไทยก็ไม่พบคำแนะนำให้ตรวจหา HLA DRB1\*9 allele ก่อนได้รับยา epoetin ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะการศึกษาดังกล่าวทำในกลุ่มที่เป็น unmatched control ทำให้ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่จะนำไปใช้อ้างอิงเพื่อใช้จัดทำแนวทางการรักษาต่อไป

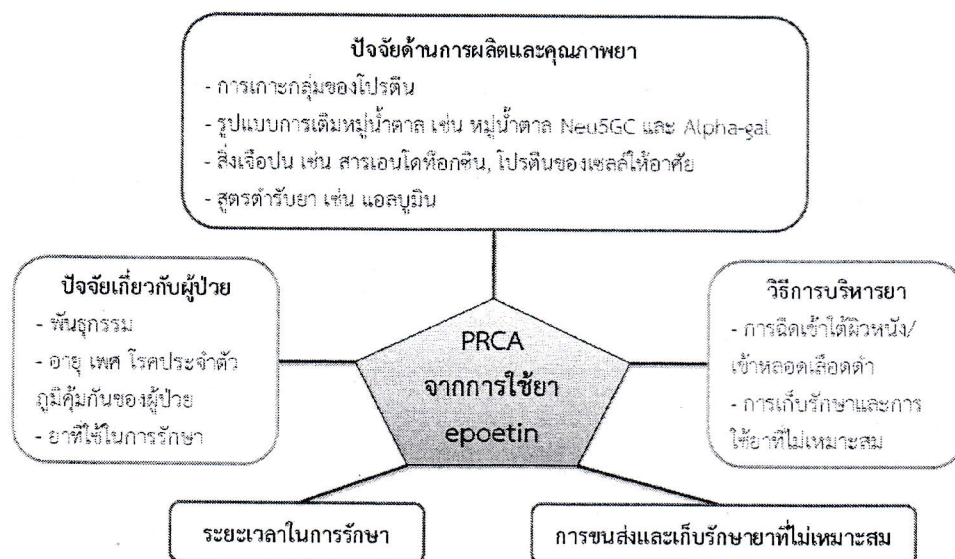
### 3. ปัจจัยด้านการบริหารยา การขนส่งและการเก็บรักษา

จากข้อมูล EPO registry และการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ยังไม่มีรายงานการเกิด PRCA จากการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous injection) พบเฉพาะการฉีดใต้หนัง (subcutaneous injection) รวมทั้ง การขนส่งและเก็บรักษาที่ไม่ถูกต้องมีผลต่อความคงสภาพยา ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพ ความปลอดภัย สำหรับระยะเวลาในการใช้ยา

การตรวจวิเคราะห์ในด้านคุณภาพจะช่วยยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ มีรายงานถึงมาตรฐานคุณภาพยาชีววัตถุที่มีจำหน่ายทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศซึ่งมีรายงานว่าไม่เข้ามาตรฐานในหลายประเด็น เช่น ปัญหาด้านการเกิดการเกาะกลุ่มของโปรตีน (aggregation) ความแตกต่างของรูปแบบการเติมหมู่ น้ำตาล (glycosylation pattern) ความแตกต่างของสูตรตำรับยา (albumin) ตลอดจน บรรจุภัณฑ์ (เช่น tungsten, leakage of stopper) ซึ่งเชื่อว่าอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันทำให้เกิด PRCA นอกจากนี้ ยังพบปัญหาด้านสิ่งเจือปน (impurities) (เช่น โปรตีนของเซลล์ให้อาศัย (host cell) ในการผลิต โปรตีนของไวรัสที่ปนมากับ albumin สาร endotoxin) ที่ส่งผลถึงการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในแบบอื่นๆ

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด PRCA<sup>(31)</sup> แบ่งเป็นปัจจัยที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาในกระบวนการผลิตและคุณภาพของยาในผลิตภัณฑ์ยาที่มีชื่อการค้าต่างกันทั้งในยาชีววัตถุต้นแบบ (innovative r-HuEpo alfa), r-HuEpo beta และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) และปัจจัยที่เกิดจากผู้ป่วยเกี่ยวกับ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ความแตกต่างทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเสนอแอนติเจน บนตำแหน่ง HLA โดยในด้านคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ มีรายงานว่ายาชีววัตถุที่จำหน่ายทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศมีคุณภาพไม่ผ่านมาตรฐานในหลายประเด็น เช่น ปัญหาด้านการเกิดการเกาะกลุ่มของโปรตีน (aggregation) ความแตกต่างของรูปแบบการเติมหมู่น้ำตาล (glycosylation pattern) ความแตกต่างของสูตรตำรับยา (albumin) ตลอดจน บรรจุภัณฑ์ (เช่น tungsten, leakage of stopper) ซึ่งเชื่อว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิด PRCA นอกจากนี้ ยังพบปัญหาด้านสิ่งเจือปน (impurities) (เช่น โปรตีนของเซลล์ให้อาศัย (host cell) ในการผลิต โปรตีนของไวรัสที่ปนมากับ albumin สาร endotoxin) ที่ส่งผลถึงการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในแบบอื่นๆ การตรวจวิเคราะห์คุณภาพมาตรฐานผลิตภัณฑ์จะช่วยยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้อีกทางหนึ่งนอกจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านกระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ และมาตรฐานของสถานที่ผลิตยา ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมยังต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการทำนายความเสี่ยงต่อ PRCA และการศึกษาความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ดังนั้นแนวทางการจัดการความเสี่ยงที่คำนึงถึงความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติและการเข้าถึงยาของประชาชน มี 3 แนวทางหลักคือ การแก้ไขทะเบียนตำรับยา การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของแต่ละผลิตภัณฑ์ และการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาจากการฉีด SC เป็น IV รายละเอียดดังนี้

แผนภาพที่ 8 ปัจจัยความเสี่ยงของการเกิด PRCA ในผลิตภัณฑ์ยา epoetin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 31)



จากผลการศึกษาข้างต้น คณะผู้วิจัยได้จัดทำสรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin ทุกผลิตภัณฑ์ ซึ่งมีประเด็นสำคัญที่ผู้รับอนุญาตต้องแก้ไขปรับปรุงดังนี้

- การรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง รวมทั้งการทบทวนรายงานการศึกษาหรือการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยา ทั้งในและต่างประเทศ เพื่อปรับปรุงคุณลักษณะด้านความปลอดภัยให้เหมาะสม

- แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาต้องปรับปรุงให้ครอบคลุมกิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา เช่น ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ สำหรับความเสี่ยงที่สำคัญโดยเฉพาะ PRCA และภาวะยาไร้ประสิทธิผล (loss of efficacy) จำเป็นต้องทำกิจกรรมการเฝ้าระวังเชิงรุก เพิ่มเติม ด้วยระเบียบวิธีที่เหมาะสมเพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ ขนาดของปัญหา และปัจจัยสาเหตุของแต่ละความเสี่ยง

มาตรการลดความเสี่ยงของแต่ละผลิตภัณฑ์ต้องปรับปรุงให้เหมาะสมกับแต่ละความเสี่ยง ทั้งมาตรการทั่วไป เช่น การปรับปรุงฉลากและเอกสารกำกับยา การจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน สำหรับความเสี่ยงที่สำคัญควรมีกิจกรรมเพิ่มเติม เช่น การสื่อสารโดยตรงกับผู้สั่งใช้ยาให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงและแนวทางการลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

คณะผู้วิจัยได้นำแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงที่พัฒนาขึ้นและผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin เสนอต่อคณะทำงานประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งมีองค์ประกอบทั้งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโลหิตวิทยา โรคไต มะเร็งวิทยา ผู้ประเมินทะเบียนตำรับยาทั้งในและนอกสังกัดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คณะทำงานฯ ได้พิจารณาแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin ตามแนวทางการประเมินที่พัฒนาขึ้น แล้วมีผลการพิจารณาสอดคล้องกันกับคณะผู้วิจัย

## บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ

### สรุปผลการศึกษา

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์แนวทางที่เกี่ยวข้องกับแผนการจัดการความเสี่ยงของยาเพื่อนำมาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาของยา epoetin โดยคัดเลือกแนวทางของสหภาพยุโรปมาใช้ในการพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง เนื่องจากมีรายละเอียดข้อมูลและขั้นตอนการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงที่ครบถ้วนและเป็นระบบ แล้วจึงนำมาทดลองประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin จำนวน 17 ผลิตภัณฑ์ พบว่าแนวทางที่พัฒนาขึ้นช่วยให้การประเมินเป็นไปอย่างเป็นระบบ แยกตามองค์ประกอบของแผนการจัดการความเสี่ยงอย่างชัดเจน ซึ่งสามารถใช้ประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงได้จริง โดยให้ผลการพิจารณาที่สอดคล้องกันกับคณะทำงานประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ด้านแผนการจัดการความเสี่ยงซึ่งมีองค์ประกอบของผู้เชี่ยวชาญด้านต่างๆ

ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin พบว่า โดยส่วนใหญ่แผนการจัดการความเสี่ยงที่เสนอยังไม่สอดคล้องกับแนวทางฯ ปัญหาสำคัญที่พบคือการจัดทำคุณลักษณะด้านความปลอดภัยที่ยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทั้งความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ข้อมูลจากรายงานการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก รายงานการศึกษาทางคลินิก รายงานการศึกษาหรือการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยา ทั้งในและต่างประเทศ โดยเฉพาะความเสี่ยงในบริบทของประเทศไทย ในด้านการจัดทำแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่า ส่วนใหญ่ไม่ครอบคลุมข้อกังวลด้านความปลอดภัยทุกรายการที่จำเป็นต้องระบุในคุณลักษณะด้านความปลอดภัย ทั้งที่ความเสี่ยงจาก PRCA ของประเทศไทยสูงกว่าต่างประเทศมาก แต่ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เสนอให้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยการติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบสมัครใจ ยกเว้นบางตำรับที่เสนอให้มีกิจกรรมเพิ่มเติม เช่น การติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด การลงทะเบียนผู้ป่วยเพื่อติดตาม PRCA ส่วนมาตรการลดความเสี่ยงใช้ฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นหลักในการจัดการความเสี่ยง

จากผลการประเมินข้างต้น สรุปได้ว่าคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ส่งผลให้กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาไม่เหมาะสม ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ความเสี่ยงของยา epoetin ที่เกี่ยวข้องในบริบทของประเทศไทยเพิ่มเติม โดยเฉพาะในประเด็น PRCA เพื่อให้ทราบและระบุความเสี่ยงได้ชัดเจนขึ้น แล้วนำมาใช้ประกอบการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงซึ่งสะท้อนการจัดการกับข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวมได้เหมาะสมยิ่งขึ้น กล่าวคือต้องมีการจัดทำแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาให้ครอบคลุมทั้งระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ และติดตามความเสี่ยงสำคัญของแต่ละผลิตภัณฑ์เป็นการเฉพาะโดยการเฝ้าระวังเชิงรุกที่เหมาะสมเพื่อระบุขนาดของปัญหาและสาเหตุของความเสี่ยงโดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการเป็นสารก่อกัมมิคุ้มกัน

(immunogenicity) ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา และกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่าการใช้แนวทางข้างต้นสะท้อนให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา epoetin ที่หลากหลายซึ่งมีคุณภาพและปริมาณข้อมูลที่แตกต่างกัน ด้วยการวิเคราะห์ประเด็นความเสี่ยงของยาตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์อย่างเป็นระบบ จึงทำให้ผู้ประเมินสามารถประเมินข้อกังวลด้านความปลอดภัยในแผนการจัดการความเสี่ยงที่ผู้รับอนุญาตเสนอมาได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามแนวทางดังกล่าวควรนำไปทดลองเพื่อขยายผลกับทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาใหม่ ยาชีววัตถุ และยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อไป

### ข้อเสนอแนะ

เพื่อให้การพัฒนาระบบการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น คณะผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่า ในระยะสั้นควรจัดระบบการให้คำปรึกษาและจัดการอบรมเพื่อให้ผู้ประกอบการตระหนักถึงประโยชน์ของการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง และมีความรู้ ความเข้าใจในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงและวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ตนเองได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งการพัฒนาผู้ประเมินและเจ้าหน้าที่ที่มีความเข้าใจในหลักการการจัดทำ ตรวจสอบ ติดตามและประเมินผลสัมฤทธิ์ของมาตรการจัดการความเสี่ยง นอกจากนี้ ควรมีการประสานงานให้เกิดการสนับสนุนจากเครือข่ายบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้ผู้รับอนุญาตสามารถดำเนินกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตลอดจนการจัดให้มีระบบการตรวจสอบคุณภาพ (inspection) ของกิจกรรมการเฝ้าระวังและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา

ในระยะยาว ภาครัฐควรพัฒนาเครื่องมือด้านการบริหาร ได้แก่ นโยบาย กฎหมาย โครงสร้างองค์กร ทรัพยากรบุคคลและงบประมาณ และเครื่องมือทางวิชาการ ได้แก่ มาตรฐาน ข้อกำหนด หลักเกณฑ์ แนวทางและกระบวนการ ในการจัดทำ ประเมิน ตรวจสอบและติดตามแผนจัดการความเสี่ยง ที่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงเป็นลำดับต้นๆ สำหรับผู้ประกอบการจำเป็นต้องพัฒนาโครงสร้างและบุคลากรมารองรับให้สามารถนำแผนจัดการความเสี่ยงมาใช้เป็นเครื่องมือเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยเฉพาะการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา การดำเนินมาตรการลดความเสี่ยงและการติดตามประเมินผล

เมื่อได้มีการพัฒนาบุคลากรและผู้ประกอบการให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงและการดำเนินการตามแผนไปแล้วระยะหนึ่ง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรมีการพัฒนาให้นำแผนการจัดการความเสี่ยงเป็นข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาและใช้เป็นเครื่องมือในการทบทวนทะเบียนตำรับยาในยาใหม่ ยาชีววัตถุ และยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยควรพัฒนาข้อกำหนดเกี่ยวกับข้อมูลที่จำเป็นต้องใช้ในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมให้เหมาะสมกับประเภทของยาและวิธีการขึ้นทะเบียน ดังเช่นในสหภาพยุโรป ที่มีข้อกำหนดในการยกเว้นเอกสารที่เป็นองค์ประกอบของแผนการจัดการความเสี่ยงในยาบางประเภท เช่น ยาสามัญ (generic medicine) ให้กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยาโดยใช้เอกสารสรุปข้อกังวลด้านความเสี่ยงของยากี่เพียงพอ ยาที่เข้าข่ายมีการใช้ยาอย่างกว้างขวางจนเป็นที่ยอมรับ (well-established use) ไม่จำเป็นต้องส่งจัดทำ

เอกสารระบุความปลอดภัยจากการทดลองที่ไม่ใช่คลินิก การทดลองทางคลินิก และข้อมูลในกลุ่มประชากรที่ไม่อยู่ในการทดลองทางคลินิก เป็นต้น<sup>(7)</sup>

นอกจากนั้น แผนการจัดการความเสี่ยงอาจนำมาประยุกต์ใช้เป็นเครื่องมือในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาที่มีความจำเป็นต่อสุขภาพและสาธารณสุขที่สำคัญหรือโรคที่พบบได้น้อย ให้สามารถนำสู่ตลาดได้เร็วขึ้น ในสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกาได้พัฒนาระบบ adaptive licensing เพื่อช่วยสนับสนุนการวิจัยพัฒนายาใหม่ โดยอาจเรียกชื่อแตกต่างกัน เช่น staggered approval, adaptive approval, progressive approval, adaptive licensing ระบบดังกล่าวยึดหลักการพัฒนายาตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ ไม่แบ่งตามเวลาอนุมัติทะเบียน ควบคู่ไปกับการพัฒนาระบบประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาโดยใช้การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงเป็นเครื่องมือ ตลอดจน การทบทวนข้อกำหนดเอกสารที่ใช้สนับสนุนในการยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา การพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางเฉพาะสำหรับกลุ่มโรคพิเศษ ผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ ยาต้านจุลชีพ<sup>(32,33)</sup> ควบคู่ไปกับการพัฒนาระบบการให้คำปรึกษาระหว่างหน่วยงาน ควบคุมยากับผู้ประกอบการสามารถช่วยสนับสนุนการวิจัยพัฒนายาใหม่และส่งเสริมอุตสาหกรรมการผลิตยาทั้งยาเคมี ยาชีววัตถุและสมุนไพรของประเทศให้ประเทศมีความมั่นคงทางยา สามารถพึ่งพาตนเองและสร้างรายได้สู่ประเทศต่อไป



## บรรณานุกรม

1. Sauwakon Ratanawijitrasin, Eshetu Wondemagegnehu. Effective Drug Regulation : A Multicountry Study 2002. Malta; 2002.
2. Alain Prat. Practical Guidance for Conducting a Review (based on the WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems) WHO Guidance for the assessment of drug regulatory systems 2007.
3. วินิต อัครวิกวิรี, วรสุดา ยุงทอง, อนันต์ชัย อัครเมธิน, อัญชลี จิตรกันที, สุจิรา นิพัทธ์พิมพ์ใจ. การพัฒนารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ. วารสารอาหารและยา. 2556: 47-59.
4. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง. 2556. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 130 ตอนพิเศษ 174 ง. หน้า 10. ลงวันที่ 4 ธันวาคม 2556.
5. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin. 2556. ลงวันที่ 13 กันยายน 2556.
6. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta. 2556. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 130 ตอนพิเศษ 159 ง. หน้า 53. ลงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556.
7. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module V – Risk management system. 2014.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry - format and content of proposed risk evaluation and mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications [draft guidance]. 2009.
9. Pharmaceuticals and Food Safety Bureau. Risk management plan guidance. 2012.
10. นันทิกา สุนทรไชยกุล, เพ็ญศรี วัจฉลณญาณ, สิริมา มงคลสัมฤทธิ์. การวิเคราะห์ความเสี่ยงทางสุขภาพสำหรับเจ้าหน้าที่สาธารณสุข. ISBN 987-974-297-863-1 ศูนย์ปฏิบัติการเตรียมพร้อมตอบโต้ภาวะฉุกเฉินด้านการแพทย์และสาธารณสุข กรมควบคุมโรค ตุลาคม 2552. (check format ให้ถูกต้อง)
11. Saghee M, Sandle T, tidswell E (editors) (2011). Microbiology and sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices (1st ed.). Business Horizons. ISBN 9788190646741
12. USAID study
13. U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and

- Research (CBER). Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications, DRAFT GUIDANCE, September 2009
14. REMS Update PDUFA Stakeholder Meeting March 8, 2013 available at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)  
Accessed date 4/4/2557
  15. PFSB/SD Notification No. 0411-1, PFSB/ELD Notification No. 0411-2, April 11, 2012
  16. Mary Ellen Turner. Risk Management: Moving from Theory to Practice Published on Drug Discovery & Development Available at <http://www.dddmag.com/print/articles/2007/09/risk-management-moving-theory-practice> Accessed date 8/8/2014
  17. Thai-ESA Working Group. โครงการลงทะเบียนผู้ป่วยเพื่อติดตามภูมิคุ้มกันต่อต้านยา erythropoiesis stimulating agent (ESA) โดยการฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังในประเทศไทย: A prospective, immunogenicity surveillance registry of erythropoiesis stimulating agent (ESA) with subcutaneous exposure in Thailand. 24 Jan 2009.
  18. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int.* 2011;80(1):88-92.
  19. Janssen research&development. A prospective, immunogenicity surveillance registry (PRIMS) to estimate the incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia among subjects with chronic renal failure and subcutaneous exposure to recombinant erythropoietin products [Synopsis]. 25 jan 2012.
  20. Schellekens H. Why some proteins have sugars? Epoetins, from alfa to zeta. *EJHP practice* 2008; 14: 29-35.
  21. Seidl A, Hainzl O, Richter M, Fischer R, Böhm S, Deutel B, et al. Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetinalfa during primary packaging as a cause of immunogenicity. *Pharm res* 2012; 29: 1454-67.
  22. Schellekens H, Jiskoot W. Erythropoietin-Associated PRCA: Still an unsolved mystery. *J Immunotoxicol* 2006; 3: 123-30.
  23. Schellekens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat biotechnol* 2006; 24: 613-4.
  24. Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJA, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: A risk factor for immunogenicity?. *Pharm res* 2003; 20: 1903-7.

25. Halim LA, Brinks V, Jiskoot W, Romeijn S, Praditpornsilpa K, Assawamakin A, Schellekens H. How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in thailand?. *Pharm res* 2014; 31: 1210-8.
26. Praditpornsilpa K, Buranasot S, Bhokaisuwan N, Avihingsanon Y, Pisitkul T, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Chusil S, Intarakumtornchai T, Tungsanga K. Recovery from anti-recombinant-human-erythropoietin associated pure red cell aplasia in end-stage renal disease patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 626-30.
27. Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, Supasyndh O, Jootar S, Intarakumthornchai T, Pongsul C, Prasithsirikul W, Achavanuntakul B, Ruangarnchanasetr P, Laohavinij S, Eiam-ong S. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1\*09-DQB1\*0309. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1545-9.
28. Kupatawintu P, Pheancharoen S, Srisuddee A, Tanaka H, Tadokoro K, Nathalang O. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in the Thai Stem Cell. *Tissue antigens* 2010; 75: 730-6.
29. Terasaki PI, Gjertson DW. HLA 1997. UCLA Tissue Typing Laboratory (ISBN 1-880318-05-9).
30. Fijal B, Ricci D, Vercammen E, Palmer PA, Fotiou F, Fife D, et al. Case-control study of the association between select HLA genes and anti-erythropoietin antibody-positive pure red-cell aplasia. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 157-67.
31. Mcdougall LC, Roger SD, Francisco A, Goldsmith DJ, Schellekens H, Ebberts H, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney international* 2012; 81: 727-732.
32. Warren Kaplan, Veronika J. Wirtz, Aukje Mantel-Teeuwisse, Pieter Stolk, Beatrice Duthey, Rhichard Laing, Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update, 9 July 2013.
33. Michelle Putzeist, Jean Phillippe de Jong, Pieter Stolk. Update on 2004 Background Paper 8.2 Regulatory structures to support pharmaceutical innovation, 2013.

# ภาคผนวก

## ภาคผนวก 1

หน้า ๕๓

เล่ม ๑๓๐ ตอนพิเศษ ๑๕๙ ง

ราชกิจจานุเบกษา

๑๘ พฤศจิกายน ๒๕๕๖

## คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๙๔๒/๒๕๕๖

เรื่อง แก้วทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alpha และ beta

ด้วยในปัจจุบันมีการพัฒนาหลักเกณฑ์และมาตรฐานสากลในการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุอย่างต่อเนื่อง และจากผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา epoetin ตามเกณฑ์มาตรฐานสากลในปัจจุบันพบว่า ทะเบียนตำรับยาบางส่วนจำเป็นต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพมาตรฐาน ดังนั้น เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๘๖ ทวิ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ อันเป็นกฎหมายที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๒ มาตรา ๓๓ มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขโดยคำแนะนำของคณะกรรมการยา ในการประชุมครั้งที่ ๑/๒๕๕๕ เมื่อวันที่ ๙ มีนาคม ๒๕๕๕ จึงมีคำสั่งดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ในคำสั่งนี้

“ยาชีววัตถุใหม่” หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ ทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

“ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (Biosimilars) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

“ยาชีววัตถุอ้างอิง” (Reference Biological Medicinal Product: RBP) หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ

ข้อ ๒ ให้ผู้ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alpha และ beta แก้วทะเบียนตำรับยาดังกล่าวให้มีข้อมูลเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

๒.๑ เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)

๒.๒ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

๒.๓ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

๒.๔ เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

ข้อ ๓ การขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๒ ให้กระทำได้ ๒ วิธี ดังนี้

(๑) ยื่นคำขอตามแบบยาชีววัตถุใหม่ (๒) ยื่นคำขอตามแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ตามข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ห้ายคำสั่งนี้

ข้อ ๔ ในกรณีที่เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้ผู้ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา แสดงหลักฐานความเปรียบเทียบกันได้เพิ่มเติมในด้านคุณภาพ ด้านที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและ ด้านการศึกษาทางคลินิกของทะเบียนตำรับยา epoetin เปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ตามแนวทางเฉพาะ ในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ท้ายคำสั่งนี้

ข้อ ๕ ให้ผู้รับอนุญาตที่ได้แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin แล้ว ควบคุมการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา epoetin ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP) ท้ายคำสั่งนี้

ในกรณีมีการว่าจ้างให้ผู้อื่นดำเนินการจัดส่งยา ขนส่งยา จัดเก็บยาของตน ต้องมีข้อตกลงกับ ผู้รับจ้างให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งและจัดเก็บยาตามคำสั่งนี้ แล้วแต่กรณีด้วย

ข้อ ๖ ให้ผู้รับอนุญาตตามข้อ ๕ ดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan: RMP) ที่ได้รับอนุมัติ และต้องรายงานผลดำเนินการตามแผนด้วย

ข้อ ๗ การแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามคำสั่งนี้ ให้ยื่นขอแก้ไขภายในหกสิบวัน เว้นแต่การยื่น เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ให้ดำเนินการ ภายในหนึ่งปี นับแต่วันถัดจากวันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เมื่อพ้นกำหนดแล้วกระทรวงสาธารณสุข จะดำเนินการเพิกถอนทะเบียนตำรับยา epoetin ที่ผู้รับอนุญาตไม่ได้ดำเนินการแก้ไขตามกฎหมายต่อไป ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๖ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๖

ประดิษฐ สินทวณรัตน์

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

1. ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุใหม่  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

**ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุใหม่  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556**

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)

ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารในส่วนที่ 1 ถึง 4 ต้องเป็นข้อมูลหรือการศึกษาของผลิตภัณฑ์ตนเอง และต้องแสดงหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

**ส่วนที่ 1 รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. คำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา
2. เอกสารประกอบในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ มีอย่างน้อยดังนี้
  - 2.1 สารบัญ (Table of Contents) ของเอกสารที่ยื่นในส่วนที่ 1
  - 2.2 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1 ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ 14 พฤษภาคม 2556)
  - 2.3 ฉลากและเอกสารกำกับยา ในกรณีที่ต้องแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาให้สอดคล้องกับเอกสารหลักฐานในปัจจุบันและให้มีหัวข้อเป็นไปตามแนวทางที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด
  - 2.4 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยาฉบับปัจจุบัน โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยายังมีผล

ในกรณีที่หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตหมดอายุแล้ว ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ แต่กรณีที่ตำรับยาใดมีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ไม่มีการกำหนดอายุไว้ ถ้าหนังสือรับรองฉบับนั้นมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่
- 2.5 คำรับรองการขึ้นทะเบียนตำรับยา ในการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP)
- 2.6 เอกสารอื่นๆ (ถ้ามี)

**ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)**

ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ก. เอกสารด้านวัตถุบิตัวยาสำคัญ และ ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา ดังนี้

ก. เอกสารด้านวัตถุบิตัวยาสำคัญ (Drug Substance) ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)
  - 1.1 ชื่อ (Nomenclature)
  - 1.2 โครงสร้าง (Structure)
  - 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)
2. การผลิต (Manufacture)
  - 2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))



- 2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)
- 2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)
- 2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
- 2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
- 2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
3. การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)
  - 3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other Characteristics)
  - 3.2 สารเจือปน (Impurities)
4. การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Control of Drug Substance)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
  - 4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
  - 4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
5. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
6. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
7. ความคงสภาพ (Stability)

**ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ได้แก่**

1. ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)
2. การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)
  - 2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)
  - 2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)
  - 2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)
  - 2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
  - 2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
  - 2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)
  - 2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)
3. การผลิต (Manufacture)
  - 3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)
  - 3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)
  - 3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
  - 3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
4. การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of Excipients)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)
  - 4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)

## 5. การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)

- 5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
- 5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
- 5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
- 5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
- 5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)
- 5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)

## 6. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)

## 7. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)

## 8. ความคงสภาพ (Stability)

เอกสารทั้งสองส่วนข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

## ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

### 1. เภสัชวิทยา (Pharmacology)

- 1.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)
- 1.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)
- 1.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)
- 1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics Drug Interactions)

### 2. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) (ถ้ามี)

- 2.1 วิธีการวิเคราะห์และรายงานการตรวจสอบความถูกต้อง (Analytical Methods and Validation Reports)
- 2.2 การดูดซึม (Absorption)
- 2.3 การกระจายยา (Distribution)
- 2.4 เมแทบอลิซึม (Metabolism)
- 2.5 การขับถ่ายยา (Excretion)
- 2.6 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (ส่วนที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) (Pharmacokinetic Drug Interactions)
- 2.7 การศึกษาอื่นๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Other Pharmacokinetics Studies)

### 3. พิษวิทยา (Toxicology)

- 3.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single Dose Toxicity)
- 3.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeated Dose Toxicity)
- 3.3 การก่อมะเร็ง(ถ้ามี) (Carcinogenicity, if available)
  - 3.3.1 การศึกษาในระยะยาว (Long-term Studies)
  - 3.3.2 การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short- or Medium-term Studies)
  - 3.3.3 การศึกษาอื่นๆ (Other Studies)
- 3.4 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน (Reproductive and Developmental Toxicity)
  - 3.4.1 ภาวะเจริญพันธุ์และการพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก (Fertility and Early Embryonic Development)
  - 3.4.2 การพัฒนาการของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal Development)

- 3.4.3 การพัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอด (Prenatal and Postnatal Development)
- 3.4.4 การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม (Studies in Which the Offspring are Dosed and/or Further Evaluated)
- 3.5 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)
- 3.6 การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ (ถ้ามี) (Other Toxicity Studies, if available)
  - 3.6.1 การก่อภูมิคุ้มกัน (Antigenicity)
  - 3.6.2 พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)
  - 3.6.3 การติดยา (Dependence)
  - 3.6.4 เมแทบอไลต์ (Metabolites)
  - 3.6.5 สารเจือปน (Impurities)
  - 3.6.6 อื่นๆ (Other)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

#### ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)
2. รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies)
3. รายงานการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies)
4. รายงานการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Reports of Efficacy and Safety Studies)
  - 4.1 รายงานของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่แจ้งไว้ (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)
  - 4.2 รายงานของการศึกษาทางคลินิกต่างๆ ที่ไม่มีกลุ่มควบคุม (Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies)
  - 4.3 รายงานการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาที่มากกว่าหนึ่งการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์ผลโดยรวมที่เป็นระเบียบแบบแผน การวิเคราะห์ห่อภิมาณ และการวิเคราะห์โดยเชื่อมโยงข้อมูล (Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses)
  - 4.4 รายงานการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ (Other Clinical Study Reports)
5. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)
6. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับกรทตลอกกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)
7. แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)
  - 7.1 Risk Identification
  - 7.2 Potential Risk Identification
  - 7.3 แผนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance Plan)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

2. ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

**ข้อกำหนดรายการเอกสารประกอบคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin  
กรณียื่นแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556**

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative Data and Product Information)

ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)

ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)

เอกสารในส่วนที่ 1 ถึง 4 ต้องเป็นข้อมูลหรือการศึกษาของผลิตภัณฑ์ตนเอง และต้องแสดงหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

**ส่วนที่ 1 รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. คำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา
2. เอกสารประกอบในส่วนข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ มีอย่างน้อยดังนี้
  - 2.1 สารบัญ (Table of Contents) ของเอกสารที่ยื่นในส่วนที่ 1
  - 2.2 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1 ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ 14 พฤษภาคม 2556)
  - 2.3 ฉลากและเอกสารกำกับยา ในกรณีที่ต้องแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารกำกับยาให้สอดคล้องกับเอกสารหลักฐานในปัจจุบันและให้มีหัวข้อเป็นไปตามแนวทางที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ กำหนด
  - 2.4 หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งต้องมีมาตรฐานอย่างน้อยเทียบเท่ากับมาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยาฉบับปัจจุบัน โดยใบรับรองต้องไม่หมดอายุตลอดเวลาที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยายังมีผล

ในกรณีที่หนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตหมดอายุแล้ว ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่ แต่กรณีที่ตำรับยาใดมีหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตไม่มีการกำหนดอายุไว้ ถ้าหนังสือรับรองฉบับนั้นมีอายุเกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือรับรอง ให้ยื่นหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตฉบับใหม่

- 2.5 คำรับรองการขึ้นทะเบียนตำรับยาในการจัดส่งยาและการจัดเก็บยา ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice: GDP) และ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice: GSP)
- 2.6 เอกสารอื่นๆ (ถ้ามี)

**ส่วนที่ 2 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (Quality Part)**

ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ ก. เอกสารด้านวัตถุดิบตัวยาสำคัญ ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา และ ค. เอกสารด้านการทดสอบความเปรียบกันได้ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ทั้งตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ ดังนี้

ก. เอกสารด้านวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance) ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป (General Information)
  - 1.1 ชื่อ (Nomenclature)
  - 1.2 โครงสร้าง (Structure)

- 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)
2. การผลิต (Manufacture)
  - 2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))
  - 2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)
  - 2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)
  - 2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
  - 2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
  - 2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
3. การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)
  - 3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other Characteristics)
  - 3.2 สารเจือปน (Impurities)
4. การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Control of Drug Substance)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
  - 4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
  - 4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
5. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
6. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
7. ความคงสภาพ (Stability)

**ข. เอกสารด้านผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ได้แก่**

1. ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)
2. การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)
  - 2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)
  - 2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)
  - 2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)
  - 2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)
  - 2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
  - 2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)
  - 2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)
3. การผลิต (Manufacture)
  - 3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)
  - 3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)
  - 3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)
  - 3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
4. การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)
  - 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)

- 4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
- 4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)
- 4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)
5. การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)
  - 5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)
  - 5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
  - 5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
  - 5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)
  - 5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)
  - 5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)
6. สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)
7. ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)
8. ความคงสภาพ (Stability)

ค. เอกสารด้านการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุ คล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ทั้งตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ ได้แก่

1. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้เปรียบเทียบ (Reference product for biosimilars)
2. วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)
3. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)
4. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical Properties)
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological Activity)
6. ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปน (Purity and Impurities)
7. ความคงสภาพ (Stability)
8. การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)

เอกสารทั้งสามส่วนข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) รวมทั้งหลักฐาน ข้อมูลที่ยืนยันว่ามีผลการทดสอบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

### ส่วนที่ 3 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Part)

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

#### 1. เภสัชวิทยา (Pharmacology)

- 1.1 การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (In Vitro Pharmacodynamic Comparability Studies on Reactivity with the Reference Medicinal Product)
- 1.2 การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อเปรียบเทียบผลการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (In Vivo Pharmacodynamic Comparability Studies on Erythrogenic Effect with the Reference Medicinal Product)

#### 2. พิษวิทยา (Toxicology)

- 2.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeated Dose Toxicity)
- 2.2 ความทนเฉพาะที่ (Local Tolerance)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว

**ส่วนที่ 4 เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical Part)**

เอกสารส่วนนี้ประกอบด้วย

1. รายงานการศึกษาของชีวเภสัชกรรม (Reports of Biopharmaceutic Studies)
2. รายงานการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ทางเภสัชวิทยาคลินิกในแต่ละข้อบ่งใช้ (Comparability Exercise Study of Clinical Pharmacology for Each Claimed Indication)
3. รายงานการทดสอบความเปรียบเทียบกันได้ทางคลินิก ด้านความปลอดภัยและการก่อภูมิคุ้มกันในแต่ละข้อบ่งใช้ (Comparability Exercise Study of Clinical Safety and Immunogenicity for Each Claimed Indication)
4. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยา (Reports of Post-Marketing Experience)
5. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)
6. แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)
  - 6.1 Risk Identification
  - 6.2 Potential Risk Identification
  - 6.3 แผนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance Plan)

เอกสารข้างต้นให้แนบเอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference) และหลักฐานข้อมูลที่ยืนยันผลการศึกษาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดดังกล่าว



3. แนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบชีววัตถุคล้ายคลึง  
ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

## แนวทางเฉพาะในการประเมินยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ท้ายคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความซับซ้อนทางโมเลกุลมากจึงไม่สามารถใช้แนวทางการประเมินเดียวกับยาสามัญได้แม้มีวิธีการวิเคราะห์มากมายในปัจจุบันก็อาจไม่เพียงพอในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง การแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมและชีวสมมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสามัญไม่สามารถนำมาใช้เป็นข้อกำหนดในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งที่ต้องตระหนักอย่างยิ่ง ในที่สุดมีเพียงการศึกษาทางคลินิกและการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาภายหลังออกสู่ท้องตลาดเพื่อติดตามความสามารถในการก่อภูมิคุ้มกันที่จะให้หลักฐานที่ชัดเจนในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงบางชนิด มีโมเลกุลที่ไม่ซับซ้อนและง่ายต่อการพิสูจน์หรือแยกสาร ตัวอย่างเช่น อินสุลิน ซึ่งเป็นเพปไทด์ฮอร์โมนที่มีโครงสร้างโมเลกุลไม่ซับซ้อน เปรียบเทียบและลอกแบบได้โดยตรง แต่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงบางกลุ่ม เช่น interferon และ epoetin ซึ่งจัดเป็นโปรตีนที่มีกลุ่มน้ำตาลมาเกาะ (glycosylated protein) หรือมี isoform ที่ต่างกัน ซึ่งซับซ้อนมากกว่าและยากที่จะพิสูจน์คุณลักษณะ ดังนั้นความแตกต่างในกระบวนการผลิตอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติด้านโครงสร้าง ความแตกต่างของเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่ต่างกัน กรณีที่มีหลักฐานว่าแตกต่างกับยาชีววัตถุอ้างอิง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องได้รับการประเมินคุณลักษณะอย่างเหมาะสม มีการประเมินในสัตว์ทดลอง (preclinical) และในคน โดยเป็นแต่ละกรณีไป เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยเพราะเทคโนโลยีที่มีในปัจจุบันไม่สามารถทำนายผลจากความแตกต่างดังกล่าวได้

แนวทางต่อไปนี้จะใช้กับข้อกำหนดเฉพาะของยา epoetin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ข้อกำหนดในแนวทางฉบับนี้เป็นส่วนเสริมของแนวทางทั่วไปสำหรับการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง หรือแนวทางการประเมินของ EMA การพัฒนาทางเภสัชกรรมและพารามิเตอร์อื่นๆ (ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์) ควรเป็นเทคโนโลยีล่าสุดและเป็นไปตามแนวทางทั่วไปในการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง (ยาต้นแบบ) จำเป็นต้องทำในทุกๆ ด้าน สำหรับตัวเลือกของยาชีววัตถุอ้างอิงในกลุ่มยา epoetin alfa คือ Eprex® และยา epoetin beta คือ Recormon®

### 1) ข้อมูลทั่วไป

Erythropoietin ในมนุษย์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 165 โมเลกุล ซึ่งแบ่งประเภทตามหมู่ น้ำตาลที่มาเกาะ erythropoietin ผลิตจากไตและทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย erythropoietin เป็นยาที่ใช้สำหรับโรคเลือดจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โรคเลือดจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด และการเก็บเลือดของตนเองเพื่อใช้ในอนาคต (pre-donation program)

### 2) การพิจารณาด้านการผลิต

Erythropoietin ที่ใช้ในทางการแพทย์ คือยา epoetin ซึ่งผลิตจากเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA technology) โดยใช้เซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นเซลล์ให้อาศัย (host cell) ยา epoetin ทุกชนิดที่ใช้ในทางการแพทย์มีลำดับการเรียงของกรดอะมิโนเหมือนกับ erythropoietin ที่ผลิตขึ้นในร่างกายมนุษย์แต่แตกต่างกันที่รูปแบบของหมู่ น้ำตาลที่มาเกาะ รูปแบบการเกาะของหมู่ น้ำตาลมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน การตรวจลักษณะเฉพาะของโปรตีนในปัจจุบันมีทั้งวิธีทางฟิสิกส์เคมีและชีวภาพ

APRLICDSR	VLERYLLEAK	EAENITGCA
EHCSLNENIT	VPDTKVNIFYA	WKRMEVGGQA
VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL	LVNSSQPWEP
LQLHVDKAVS	GLRSLTLLR	ALGAQKEAIS
PPDAASAAPL	RTITADTFRK	LFRVYSNFLR
GKCLKLYTGEA	CRTGD	

$M_r$  approx. 30 600

**รูปที่ 1** ลำดับกรดอะมิโนแบบปฐมภูมิของ erythropoietin มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 30 กิโลดัลตัน

เมื่อแยกสารออกฤทธิ์ออกจากยาชีววัตถุอ้างอิง (reference biological medicinal product: RBP) เพื่อนำสารออกฤทธิ์ที่ได้ไปใช้วิเคราะห์เปรียบเทียบกับสารสำคัญ ผู้รับอนุญาตต้องแสดงให้เห็นว่าสารออกฤทธิ์ที่แยกได้นั้นเป็นตัวแทนของสารออกฤทธิ์ในยาชีววัตถุอ้างอิง โดยทำการทดสอบเพื่อพิสูจน์ว่าสารออกฤทธิ์ที่แยกได้มีฤทธิ์ที่เฉพาะ (specific activity) มากกว่า 1 แสนหน่วยสากลต่อมิลลิกรัม เพื่อแสดงว่าสารออกฤทธิ์ไม่เสียสภาพ (denaturation)

การทดสอบการปลดปล่อยสารสำคัญและความคงสภาพ ประกอบด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์ของยา ความบริสุทธิ์ ปริมาณการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องผ่านการทดสอบให้มั่นใจว่าเป็นไปตามมาตรฐานตามตำรายาของสหภาพยุโรปฉบับปัจจุบัน (European Pharmacopoeia; Ph.Eur.) หัวข้อ recombinant erythropoietin concentrated solution (Ph. Eur: erythropoietin concentrated solution) หรือตำราบริติชฟาร์มาโคเปียฉบับปัจจุบัน (British Pharmacopoeia) หรือวิธีทดสอบอื่นที่ใช้แทนหรือใช้เพิ่มนั้นต้องแสดงเหตุผลไว้ด้วย (ตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** ข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องกับความบริสุทธิ์ ความปลอดภัยและความแรงของสารสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

Parameter	Method	Specification
Host Cell Protein (HCP)	Specific Immunoassay	The specified host cell protein limits are determined on a case-by-case basis, giving consideration to the capability of the analytical method employed. In addition, the purification process should be validated to demonstrate its capability to remove host-cell proteins to an acceptable level.
Host Cell DNA	Threshold method	$\leq 120$ pg/mg rhEPO or $< 100$ pg/dose
Dimers and related substances of higher molecular mass	Size Exclusion Chromatography (Ph. Eur. or alternative validated method)	$< 2\%$
Endotoxins	LAL-test (Ph. Eur. 2.6.14)	$< 20$ IU/100,000 IU rhuEPO

Parameter	Method	Specification
Bioburden	Membrane filter method (Ph. Eur.)	< 10 CFU (colony forming units)/10 mL
Bioactivity	Normocythaemic mouse assay (Ph. Eur.) OR Polycythaemic mouse assay (Ph. Eur.)	100,000 – 150,000 IU/mg rhuEPO
Sialic Acids	Sialic acids (Ph. Eur. monograph for rhuEPO or alternative validated method)	Minimum of 10 mol of sialic acids (calculated as N-acetylneuraminic acid) per mole of erythropoietin. An upper limit for sialic acids shall also be established on a case-by-case basis.

ข้อกำหนดมีความเกี่ยวข้องกับเซลล์ให้อาศัยทั้งในด้านโปรตีน (host cell protein: HCP) ดีเอ็นเอ เอ็นโดทอกซิน จำนวนจุลชีพที่เหลืออยู่ (bioburden) ตามข้อกำหนดในตำราของสหภาพยุโรปและแนวทางของ EMA การพิจารณาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในร่างกายของสารสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ใช้วิธีชีววิเคราะห์บนพื้นฐานการวัดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ยังเจริญเติบโตไม่สมบูรณ์ (reticulocyte) ด้วย rhEPO ในหนูที่มีเม็ดเลือดแดงปกติ (normocythaemic mouse) สารมาตรฐานที่นำมาใช้เปรียบเทียบอาจเป็นสารมาตรฐานของสหภาพยุโรปหรือสารมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก ทั้งนี้สารสำคัญของยาในรุ่นการผลิตถัดๆ ไป ควรมีฤทธิ์ทางชีวภาพไม่น้อยกว่า 100,000 หน่วยสากลต่อมิลลิกรัมของ rhEPO อย่างต่อเนื่องและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในร่างกายของยาทุกรุ่นการผลิตควรอยู่ในพิสัยที่ยอมรับได้ (ค่าพิสัย 80 – 125% ความแรงมากกว่า 100,000 หน่วยสากลต่อมิลลิกรัมของ rhEPO)

ในการพิจารณาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องแสดงการเปรียบเทียบโครงสร้างของโปรตีนกับยาชีววัตถุต้นแบบ การเปรียบเทียบและการตรวจคุณลักษณะเฉพาะนั้นหมายรวมถึงการทดสอบโครงสร้างของโปรตีนทั้งระดับปฐมภูมิและระดับที่เหนือขึ้นไป (ทุติยภูมิ ตติยภูมิ) ไอโซฟอร์ม (isoforms) การเกาะกลุ่มของโปรตีน การจับของโปรตีนและฤทธิ์ทางชีวภาพ ตัวอย่างวิธีการวิเคราะห์และเทคนิคการตรวจคุณลักษณะเฉพาะที่ใช้ในกระบวนการทดสอบเปรียบเทียบและการตรวจคุณลักษณะเฉพาะ แสดงดังตารางที่ 2

คุณลักษณะเฉพาะของสารสำคัญต้องได้รับการตรวจวิเคราะห์อย่างครอบคลุมด้วยชุดวิธีวิเคราะห์ที่ใช้เทคโนโลยีล่าสุดเพื่อแสดงคุณลักษณะเชิงโครงสร้างของโปรตีนและการเกาะของหมู่คาร์โบไฮเดรตของสารสำคัญได้อย่างชัดเจน ต้องแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงของรูปแบบไอโซฟอร์ม (isoform) และการดัดแปลงโปรตีนหลังแปลรหัส (post-translational modification) ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ต้องยืนยันได้ว่าโครงสร้างปฐมภูมิของโมเลกุลมีโปรตีนที่เชื่อมกับพันธะ disulfide อย่างถูกต้องรวมทั้ง ความสมบูรณ์ของปลาย C และ N โดยใช้เทคโนโลยีขั้นสูงสุดได้แก่การวิเคราะห์การเรียงตัวของเพปไทด์ (peptide mapping) และการวิเคราะห์เพื่อระบุชนิดและคุณสมบัติของโปรตีนด้วยเทคนิค peptide mass fingerprint โดยใช้ matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (ตารางที่ 2) การวิเคราะห์การเปลี่ยนสีคู่ควงแหวนของรังสีเหนือม่วงทั้งระยะใกล้และระยะไกล (near - and far ultraviolet circular dichroism analyses) ควรใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการ

เปรียบเทียบโครงสร้างของโครงสร้างทุติยภูมิและตติยภูมิ นอกจากนี้คุณสมบัติด้านประจุ/ขั้วและ isoforms ควรแสดงถึงรูปแบบที่คล้ายตามระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

ตารางที่ 2 วิธีการเปรียบเทียบโครงสร้างของโปรตีน การจับกันของโปรตีนและฤทธิ์ทางชีวภาพ

Molecular attributes	Methods
Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing
Higher-order structure conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA
Post translational modification conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD
Polarity charge, isoforms	RP-HPLC, CZE
Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC
Binding	Cell assays, SPR, ELISA
Biological activity	Cell assays, In vivo assay

LC-MS: liquid chromatography-mass spectroscopy; MALDI: matrix assisted laser desorption/ ionisation; MS: mass spectroscopy; TOF: time of flight; UV CD: ultraviolet circular dichroism, NMR: nuclear magnetic resonance; SPR: surface plasmon resonance spectroscopy, ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay; GC-MS: gas chromatography-mass spectroscopy; HPAEC-PAD: high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection; RP-HPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography; CZE: Capillary zone electrophoresis; SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis; SEC: size exclusion chromatography; AF4: asymmetrical flow field-flow fractionation; AUC: analytical ultracentrifugation

ต้องมีการวิเคราะห์โครงสร้างของ N-glycans และ O-glycans ซึ่งประกอบด้วยการวิเคราะห์น้ำตาลเชิงเดี่ยว (monosaccharide analysis) การตรวจลักษณะเฉพาะของกรดไขมัน การวิเคราะห์ลำดับ (sequence analysis) ของ N-glycans และ O-glycans ทั้งในด้านคุณภาพและปริมาณ

ให้ทำการแยกส่วนหมู่น้ำตาลทั้งหมดที่ปลดปล่อยจากแกนหลักของโปรตีนและแยกต่อไปอีกจนกว่าจะมีส่วนของหมู่น้ำตาลที่มีความบริสุทธิ์เพียงพอ จากนั้นนำส่วนที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างของหมู่น้ำตาลเพื่อพิสูจน์ว่ามีความผิดปกติหรือไม่

ในแต่ละขั้นตอนของการแยกหมู่น้ำตาล (sub-fractionation) ต้องมีการวิเคราะห์ตำแหน่งเฉพาะของหมู่น้ำตาล (site-specific glycan analysis) และแยกชนิดของหมู่น้ำตาล ด้วยวิธีการเติมกรดไขมัน (sialylation) และการวิเคราะห์การเรียงตัวของหมู่คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนบนสายโพลีเปปไทด์ (antennarity) นอกจากนี้ ต้องแสดงตำแหน่งการเรียงตัวซ้ำๆ ของหมู่ N-acetyl galactosamine การขาดกรดไขมันที่หมู่คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนบนสายโพลีเปปไทด์ และตำแหน่งการเติมน้ำตาลฟูโคสรวมทั้ง ยืนยันว่ามีการเติมหมู่อะเซทิลที่ตำแหน่งออกซิเจน (O-acetylated group)

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องได้รับการทดสอบอย่างกว้างขวางเพียงพอด้วยวิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ รวมถึงการใช้เทคโนโลยีล่าสุดสำหรับ HP-SEC หรือ ultracentrifugation chromatography หรือ AF-4 เพื่อแสดงให้เห็นถึง dimers หรือการเกาะกลุ่มในสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยา นอกจากการทดสอบตามมาตรฐานของตำรายาว่าด้วยยาฉีดแล้ว ควรทดสอบการรวมกลุ่มของโปรตีนและการสลายตัวของโปรตีน (เช่น ออกซิเดชัน) ซึ่งควรทดสอบก่อนปล่อยผ่านยา และในส่วนของ การทดสอบความคงสภาพ เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตนั้นไม่ได้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพ รวมทั้งแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของการผลิตในแต่ละรุ่น

### 3) การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

#### 3.1) การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์

##### 3.1.1) การศึกษาในหลอดทดลอง

เพื่อประเมินความแตกต่างเกี่ยวกับความไวปฏิกิริยา (reactivity) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ผู้รับอนุญาตจะต้องส่งข้อมูลชีววิเคราะห์ (bioassays) เปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง (เช่น การศึกษาการจับกับตัวรับ การวิเคราะห์การเจริญของเซลล์) ข้อมูลเหล่านี้หลายส่วนอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ด้านคุณภาพ

##### 3.1.2) การศึกษาในสัตว์ทดลอง

ผลการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ควรเปรียบเทียบด้วยการวิเคราะห์ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม (เช่น mouse assay แบบ polycythaemic หรือ normocythaemic ตามตำราของสหภาพยุโรป ข้อมูลนี้อาจได้จากการศึกษาชีววิเคราะห์ด้านคุณภาพ) นอกจากนี้ ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์การเพิ่มเม็ดเลือดแดงอาจได้จากการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ

#### 3.2) การศึกษาพิษวิทยา

อย่างน้อยควรมีข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ 1 การศึกษาในสัตว์สายพันธุ์ที่เหมาะสม เช่น หนู (rat) ระยะเวลาการศึกษาไม่ควรน้อยกว่า 4 สัปดาห์ ทั้งนี้ ควรพิจารณาเป็นพิเศษเกี่ยวกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน

ควรมีการศึกษาความทนเฉพาะที่ในสัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 สายพันธุ์ ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำๆ

การศึกษาเภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย พิษวิทยาด้านการเจริญพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็งของยา epoetin ไม่ได้เป็นข้อกำหนดทั่วไปที่ต้องทำในการทดสอบด้านพรีคลินิก

### 4) การศึกษาทางคลินิก

#### 4.1) การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ควรพิจารณาจากการศึกษาแบบไขว้โดยฉีดยาเพียงครั้งเดียว (single dose cross over study) ทั้งที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรพิจารณาอาสาสมัครสุขภาพดีเป็นประชากรในการศึกษา ขนาดยาที่ใช้ควรเลือกจากช่วงที่ไวของเส้นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองต่อยา พารามิเตอร์ปฐมภูมิของเภสัชจลนศาสตร์คือพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve: AUC) และพารามิเตอร์ทุติยภูมิคือความเข้มข้นสูงสุด (maximum Concentration: Cmax) และค่าครึ่งชีวิต (half-life: T1/2) หรือการขจัดยาจากพลาสมา (apparent clearance: CL/F) ทั้งนี้ ต้องกำหนดขอบเขตของความเท่าเทียม (margin of equivalence) ที่เหมาะสมก่อน การออกแบบการศึกษาให้คำนึงถึงความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และการออกฤทธิ์ของ epoetin ซึ่งขึ้นกับขนาดของยา

#### 4.2) การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์

การประเมินเภสัชพลศาสตร์ควรเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดยาที่ใช้ควรอยู่ในส่วนเส้นตรงขาขึ้นของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองต่อยา ในการศึกษาโดยให้ยาครั้งเดียว การนับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังไม่เจริญเต็มที่นั้นมีความเหมาะสมที่สุด จึงแนะนำให้เป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ในการประเมินฤทธิ์ของยา epoetin แต่ยังไม่มีการยอมรับว่าการนับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ไม่เจริญเต็มที่เป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) ของประสิทธิภาพของยา epoetin ดังนั้น การศึกษาทางคลินิกจึงยังไม่มีจุดยุติ (endpoint) ที่เหมาะสม

#### 4.3) การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์ของยา epoetin ในทุกข้อบ่งใช้ที่อนุมัตินั้นเหมือนกัน แต่ขนาดยาที่ใช้อาจแตกต่างกันมาก เพื่อให้เกิดผลที่ต้องการ ขนาดยาที่สูงที่สุดคือขนาดยาในข้อบ่งใช้ด้านมะเร็งวิทยา การบริหารยานั้นสามารถฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำก็ได้

ยา epoetin มีช่วงความปลอดภัยกว้าง ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี เนื่องจากการกระตุ้นไขกระดูกถูกควบคุมโดยจำนวนและอัตราการเพิ่มของฮีโมโกลบิน อัตราการเพิ่มฮีโมโกลบินอาจแตกต่างกันผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ขึ้นกับขนาดยาและตารางการให้ยาแล้วยังมีปัจจัยอื่น เช่น ปริมาณการสะสมของเหล็กในร่างกาย ระดับฮีโมโกลบินและ erythropoietin ที่มีอยู่เดิม และสภาพความเจ็บป่วยในขณะนั้น เช่น มีการอักเสบ เป็นต้น

ความเท่าเทียมด้านประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ให้แสดงด้วยหลักฐานการศึกษาทางคลินิกอย่างน้อยสองการศึกษาที่เปรียบเทียบกลุ่มคู่ขนานแบบสุ่ม (randomized, parallel group clinical trials) ที่มีกำลังการทดสอบ (power) เพียงพอ การศึกษาที่ใช้ยืนยันควรเป็นแบบปกปิดสองทางเพื่อป้องกันอคติ หากเป็นไปได้ อย่างน้อยที่สุดบุคคลที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจ (เช่น ผู้รับขนาดยา) ต้องไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่กลุ่มใด

ความไวต่อยา epoetin ในกลุ่มที่ขาด erythropoietin นั้นมีมากกว่ากลุ่มที่ไม่ขาด และความไวนี้ยังขึ้นกับการตอบสนองของไขกระดูก ดังนั้น จึงแนะนำให้ศึกษาในผู้ป่วยโรคเลือดจางที่มีสาเหตุจากโรคไต และควรคัดผู้ป่วยโรคเลือดจางจากสาเหตุอื่นออกจากการศึกษา

การศึกษาทางคลินิกควรรวม “ช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)” และ “ช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)” โดยการศึกษาช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบินนั้นมีความสำคัญต่อการพิจารณาการตอบสนองและขนาดยาที่ให้ และควรศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา epoetin มาก่อน หรือหยุดยา epoetin มาแล้วและไม่ได้รับเลือดอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งนี้แนะนำให้ระยะเวลาที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพที่เท่าเทียมระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงควรเป็น 6 เดือนโดยผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินและขนาดการให้ยา epoetin ที่คงที่ระยะเวลาการศึกษาที่สั้นกว่านี้ต้องมีเหตุผลเพียงพอ

รูปแบบการศึกษาสำหรับช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน ควรลดความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐานให้น้อยที่สุด รวมทั้งผลจากการให้ยาในช่วงก่อนให้น้อยที่สุด ดังนั้นในการศึกษาต้องให้ผู้ป่วยได้รับยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นเวลา 3 เดือน เพื่อปรับระดับฮีโมโกลบินให้คงที่ โดยขนาดยาและตารางการให้ยามีความคงที่แล้วและไม่มีการให้เลือด จากนั้นจึงสุ่มผู้ป่วยเพื่อให้ยาชีววัตถุอ้างอิงหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง และติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป (6 เดือน หากทำได้) เพื่อหลีกเลี่ยงผลจากการให้ยาช่วงก่อน

ในระหว่างการศึกษาทั้งสองช่วง ควรปรับขนาดยา epoetin อย่างค่อยเป็นค่อยไปเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินตามเป้าหมาย (ช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน) หรือรักษาระดับ (ช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน) แผนการศึกษาควรกำหนดให้ชัดเจนล่วงหน้าถึงแนวทางการปรับขนาดยา ค่าพิสัยของฮีโมโกลบินที่ต้องการและตารางการปรับขนาดยาควรเป็นไปตามแนวเวชปฏิบัติที่เป็นปัจจุบัน

ในช่วงที่แก้ไขระดับฮีโมโกลบิน ควรใช้ “ผู้ตอบสนองฮีโมโกลบิน” (สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงเป้าหมาย) หรือ “การเปลี่ยนแปลงของฮีโมโกลบิน” เป็นจุดยุติปฐมภูมิ ส่วนการศึกษาช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน ควรใช้ “อัตราการคงระดับฮีโมโกลบิน” (สัดส่วนของระดับฮีโมโกลบินในช่วงเป้าหมายโดยไม่ได้รับเลือด) หรือ “การเปลี่ยนแปลงระดับของฮีโมโกลบิน” เป็นจุดยุติปฐมภูมิ ทั้ง 2 การศึกษาควรใช้ขนาดยา epoetin เป็นจุดยุติปฐมภูมิด้วย รวมทั้งควรคำนึงด้วยว่าการค่อยๆ ปรับขนาดยา epoetin เพื่อให้การตอบสนองถึงเป้าหมาย จะลดความไวของจุดยุติที่สัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบิน ซึ่งเป็นจุดยุติที่ใช้ในการพิสูจน์ความแตกต่างด้านประสิทธิภาพของยาในแต่ละกลุ่มทดลองได้

การตัดสินใจความเท่าเทียม (equivalence margin) ของจุดยุติทั้งสอง จะต้องมีการกำหนดขอบเขตไว้ล่วงหน้าและมีความเหมาะสม รวมทั้งใช้ในการคำนวณกำลังการทดสอบ (power) ของการศึกษา ควรรวมการให้เลือดไว้เป็นจุดยุติทุติยภูมิที่สำคัญด้วย ทั้งนี้ ขนาดของยา epoetin ที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินถึงเป้าหมาย มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด กับผู้ป่วยระยะฟอกเลือด จึงไม่ควรรวมประชากรทั้งสองกลุ่มอยู่ในการศึกษาเดียวกัน

การเปรียบเทียบทางคลินิกจำเป็นต้องศึกษาการให้ยาทั้งสองวิธี ทางที่ดีที่สุดควรแยกการศึกษาขึ้น เช่น ในการศึกษาช่วงแก้ไขระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ยังไม่ต้องฟอกเลือด ให้ยา epoetin โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนการศึกษาช่วงคงระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือด ให้ฉีดยา epoetin เข้าทางหลอดเลือดดำ

#### 4.4) ความปลอดภัยทางคลินิก

Pure red cell aplasia (PRCA) ที่เกิดจากสารภูมิต้านทานต่อต้าน erythropoietin พบได้บ่อยในผู้ป่วยเลือดจางจากโรคไตบกพร่องที่ได้รับยา epoetin โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ด้วยเหตุที่สารภูมิต้านทานเหนียวทำให้เกิด PRCA เป็นเหตุการณ์ที่พบน้อยและมักใช้เวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีในการเกิดเหตุการณ์ จึงยังไม่พบบ่อยในการศึกษาที่ยื่นขอขึ้นทะเบียน นอกจากนี้ความสามารถของยา epoetin ในการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และการส่งเสริมการเจริญของเนื้อเยื่ออาจมีความสำคัญต่อผู้ป่วยบางคนในการศึกษาด้วย

การเปรียบเทียบข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ได้จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพถือว่าเพียงพอที่จะเป็นฐานข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาก่อนออกสู่ท้องตลาด

ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรส่งข้อมูลเปรียบเทียบความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกันที่ศึกษาอย่างน้อย 12 เดือน ทั้งนี้แนะนำให้เก็บตัวอย่างจากการศึกษาช่วงแก้ไขระดับฮีโมโกลบินและช่วงที่คงระดับฮีโมโกลบิน การตรวจหาสารภูมิต้านทานต่อต้าน erythropoietin ควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่มีความไวสูงและได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

#### 4.5) แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan: RMP)

ในกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยา ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรแสดงถึงโปรแกรมการจัดการความเสี่ยง และแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา การศึกษาความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่พบน้อย เช่น PRCA ที่เกี่ยวข้องกับภูมิต้านทาน ต้องเก็บข้อมูลความปลอดภัยโดยการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยในทุกข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติ การพัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์หนึ่งๆ ต้องดำเนินการโดยอิงจากข้อมูลของผลิตภัณฑ์อื่นด้วย

การจ่ายยาแทนกันโดยร้านยาต้องมีหลักฐานที่ตรวจสอบกลับได้เพื่อให้สามารถเจาะจงว่ายา epoetin ตำรับไหนก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การตัดสินใจให้ใช้ยา epoetin คล้ายคลึงแทนยา epoetin อ้าอิง (หรือในทางกลับกันก็ตาม) ควรให้แพทย์มีส่วนร่วมในการตัดสินใจและยินยอมให้ใช้ยาแทนกันโดยมีหลักฐานและตรวจสอบกลับได้

ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรจัดทำข้อกำหนดเกี่ยวกับความเสี่ยงในเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และให้รวมถึงคำอธิบายเกี่ยวกับประเด็นความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้นซึ่งเกี่ยวข้องกับความปลอดภัย ซึ่งอาจเป็นผลมาจากกระบวนการผลิตที่แตกต่างไปจากผู้ผลิตยาต้นแบบ ผู้ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาควรแสดงแผนการจัดการความเสี่ยงหรือแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาตามกระบวนการและแนวทางของ EMA ทั้งนี้ให้นำข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในระหว่างพัฒนาผลิตภัณฑ์และความเสี่ยงที่สำคัญมาใช้ในการจัดทำ RMP ด้วย

หลังจากได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว เมื่อผู้รับอนุญาตได้รับรายงานและข้อมูลอื่นๆ เกี่ยวกับความปลอดภัย ผู้รับอนุญาตต้องทำการประเมินรายงานและข้อมูลเหล่านี้ด้วยหลักการทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการไม่พึงประสงค์และความถี่ที่เกิดขึ้น

การพัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงที่ดีขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ทั้งนี้อาจเริ่มต้นจากข้อมูลของยา epoetin ตำรับอื่นก่อนหน้า ที่เคยมีการส่ง RMP (หากทราบข้อมูล) รวมทั้งศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมในประเด็นนี้จาก ICH Q9



## ภาคผนวก

### Specific Guidance for Erythropoietin Biosimilars

Biosimilar products are very complex molecules and, therefore, cannot be treated as conventional generic drugs. Although varieties of assay methods are available, they may not be adequate to reliably predict the safety and efficacy of biosimilars. The demonstration of pharmaceutical equivalence and pharmacokinetic bioequivalence of conventional generic drugs is not applicable to the approval of biosimilars. The immunogenicity of recombinant therapeutic proteins has become a significant safety concern. Ultimately, only clinical studies and post-authorization pharmacovigilance to monitor potential immunogenicity will provide definitive evidence for product comparability to the innovator product with respect to safety and efficacy.

Some biosimilar molecules are relatively simple and easy to identify and isolate. An example is insulin, a peptide hormone with a relatively simple molecular structure that is comparatively straightforward to be identified and copied. Some biosimilars such as interferon and erythropoietin, which are glycosylated protein with different isoforms, are more complex and rather difficult to characterize. Differences in a manufacturing process may lead to structural variations and different pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of a product, which has a different safety and efficacy profile. For patient safety, it is important that appropriate characterization as well as preclinical and clinical evaluation of a biosimilar product are carried out on a case-by-case basis in case when negligible deviation from the reference product is evident, as results with current and evolving technology are unpredictable.

The following guideline deals with specific requirements for erythropoietin biosimilar products. The requirements described in this guideline are in addition to what is described in general guidelines for biosimilars. If no specific point related to quality, efficacy, safety, risk management, and pharmacovigilance is mentioned, it means that they are mentioned in the main guideline, and must be followed. Pharmaceutical development and all other parameters (preclinical and clinical) should represent the current state-of-the-art, and must meet relevant Thai FDA general biosimilars guideline. Comparability to the reference biotherapeutic (innovator's) product (RBP) for all aspects of production is mandatory. The choice of the reference products for erythropoietin biosimilar products, epoetin alfa is Eprex®, and epoetin beta is Recormon®.

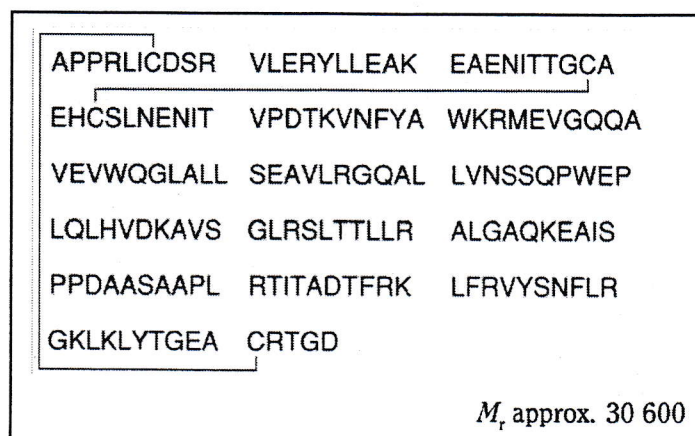
#### 1. General Outline

Human erythropoietin is a 165 amino acid, which is classified as glycoprotein mainly produced in the kidneys and responsible for the stimulation of red blood cell production. Erythropoietin-containing medical products are currently indicated for several conditions such as anemia in patients with chronic renal failure, chemotherapy-induced anemia in cancer patients, and for increasing the yield of autologous blood from patients in a pre-donation program.

#### 2. Manufacturing considerations

Erythropoietin for clinical usage is produced by recombinant DNA technology (epoetin) using mammalian cells as expression system. All erythropoietin in clinical use have a similar amino acid

sequence as endogenous erythropoietin but differ in the glycosylation pattern. Glycosylation influences pharmacokinetics and may affect efficacy and safety, particularly immunogenicity. Physicochemical and biological methods are available for characterization of the protein.



**Figure 1.** Primary amino acid sequence of erythropoietin, having molecular weight of approximately 30 kDa

When the active substance from the RBP is isolated in order to perform the comparative analysis at the active substance level, the applicant shall demonstrate that the isolated active substance used in the comparability exercise is representative of the active substance present in the RBP. Isolated material should be tested to verify the specific activity of >100,000 IU/mg to rule out denaturation.

Drug substance release and stability specifications include tests for drug identity, purity, content and potential microbiological contamination. Biosimilar shall be tested to ensure that it conforms to the current European Pharmacopeia (Ph. Eur.) monograph for recombinant erythropoietin concentrated solution (Ph. Eur: erythropoietin concentrated solution), Testing following the current USP will require alternative or additional methodologies. Alternative or additional testing methodologies may be used with justification. (Table 1.)

**Table 1.** Specifications related to purity, safety and potency of biosimilar drug substance

Parameter	Method	Specification
Host Cell Protein (HCP)	Specific Immunoassay	The specified host cell protein limits are determined on a case-by-case basis, giving consideration to the capability of the analytical method employed. In addition, the purification process should be validated to demonstrate its capability

Parameter	Method	Specification
		to remove host-cell proteins to an acceptable level.
Host Cell DNA	Threshold method	≤120 pg/mg rhEPO or < 100 pg/dose
Dimers and related substances of higher molecular mass	Size Exclusion Chromatography (Ph. Eur. or alternative validated method)	< 2%
Endotoxins	LAL-test (Ph. Eur. 2.6.14)	< 20 IU/100,000 IU rhuEPO
Bioburden	Membrane filter method (Ph. Eur.)	< 10 CFU (colony forming units)/10 mL
Bioactivity	Normocythaemic mouse assay (Ph. Eur.) OR	100,000 – 150,000 IU/mg rhuEPO
	Polycythaemic mouse assay (Ph. Eur.)	
Sialic Acids	Sialic acids (Ph. Eur. monograph for rhuEPO or alternative validated method)	Minimum of 10 mol of sialic acids (calculated as N-acetylneuraminic acid) per mole of erythropoietin. An upper limit for sialic acids shall also be established on a case-by-case basis.

The specifications are relevant to the host cell protein (HCP), host cell DNA, bacterial endotoxin, bioburden based on Ph.Eur monographs and EMA guideline. The *in vivo* biological activity of the drug substance in biosimilars product is determined using a bioassay based on the measurement of reticulocyte stimulation induced by rhEPO in normocythaemic mice (Ph.Eur). The method is routinely applied for release of drug substance. This is compared to a standard preparation of the European Directorate for the Quality of Medicines – the EPO BRP (biological reference preparation). The World Health Organization International Standard for recombinant human erythropoietin may be used as a primary reference standard as an alternative to the EPO RBP. According to the monograph, the specific bioactivity should be at least 100,000 IU/mg rhEPO in consecutive batches of drug substance. The *in vivo* biological activity of all batches should be within the accepted range specified by the rhEPO (80-125% range, potency to exceed 100,000 IU/mg).

Biosimilar products are required to demonstrate comparability in terms of protein structure to an existing epoetin alfa and beta as part of the approval process. This comparability and characterization exercise include testing for primary and higher-order protein structure, isoforms, aggregates, protein binding and biological activity. Some of the many analyses and characterization techniques that were included in the comparability and characterization exercise are shown in Table 2.

Using a set of orthogonal state-of-the-art analytical methods, an extensive characterization program shall be conducted for drug substance to elucidate structural features of the protein backbone as well as the carbohydrate moieties. Biosimilars product and comparator epoetin alfa shall be demonstrated with similar isoform pattern and post-translational modification. The primary structure shall be confirmed to show that the molecule has an intact protein structure with correctly linked disulfide bonds and integrity of the C-and N-termini using the state of the art techniques including peptide mappings as well as by peptide mass fingerprint analysis using matrix assisted laser desorption/ionization- time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (Table 2). Near- and far ultraviolet circular dichroism analyses shall be used to indicate the comparable conformational in secondary and tertiary structure. In addition, the polarity/charge, isoforms shall be demonstrated conformable pattern between biosimilar and comparator epoetin alfa.

**Table 2.** Methods applied for comparison of protein structure, binding and biological activity

Molecular attributes	Methods
Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing
Higher-order structure conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA
Post translational modification conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD
Polarity charge, isoforms	RP-HPLC, CZE
Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC
Binding	Cell assays, SPR, ELISA
Biological activity	Cell assays, In vivo assay

LC-MS: liquid chromatography-mass spectroscopy; MALDI: matrix assisted laser desorption/ ionisation; MS: mass spectroscopy; TOF: time of flight; UV CD: ultraviolet circular dichroism, NMR: nuclear magnetic resonance; SPR: surface plasmon resonance spectroscopy, ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay; GC-MS: gas chromatography-mass spectroscopy; HPAEC-PAD: high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection; RP-HPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography; CZE: Capillary zone electrophoresis; SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis; SEC: size exclusion chromatography; AF4: asymmetrical flow field-flow fractionation; AUC: analytical ultracentrifugation

Structural analysis of N-glycans and O-glycans shall be done. It comprises monosaccharide analysis, sialic acids characterization, sequence analysis of N- glycans and O-glycans qualitative and quantitative basis.

The total glycan pool released from the backbone shall be subjected to fractionation and if necessary further sub-fractionation can be performed in order to yield sub-fractions of sufficient purity. Further analysis of the sub-fractions shall be done to identify and/or exclude unique or unusual structures.

Site-specific glycan analysis and classification of the glycans with respect to sialylation and antennarity on each level of sub-fractionation need to be done. Positions of N-acetyllactosamine repeat on antennae, lack of sialylation of antennae, position of fucosylation shall be elucidated and presence of O-acetylated groups shall be confirmed.

Extensive testing of biosimilars using validated assays, including state-of-the-art methods for HP-SEC, ultracentrifugation chromatography and/or AF-4, shall demonstrate dimers or aggregates in the drug substance or drug product. In addition to standard pharmacopoeia requirements for parenteral drug products, aggregate testing, and testing for protein degradation (e.g., oxidation) should be performed at release and stability to assure no impact to these qualities owing to the formulation process, and to demonstrate manufacturing consistency from batch-to-batch.

### 3. Preclinical issues

#### 3.1 Pharmacodynamic Studies

##### 3.1.1 *In vitro* studies

In order to assess any alterations in reactivity between the biosimilar product and the RBP, data from a number of comparative bioassays (e.g. receptor-binding studies, cell proliferation assays), many of which may already be available from quality-related bioassays, should be provided.

##### 3.1.2 *In vivo* studies

The erythrogenic effects of the biosimilar product and the RBP should be quantitatively compared in an appropriate animal assay (e.g. the European Pharmacopoeia polycythaemic and/or normocythaemic mouse assay; data may be already available from quality-related bioassays). Additional information on the erythrogenic activity may be obtained from the described repeat dose toxicity study.

#### 3.2 Toxicological studies

Data from at least one repeat dose toxicity study in a relevant species (e.g. rat) should be provided. Study duration should be at least 4 weeks. In this context, special emphasis should be laid on the determination of immune responses.

Data on local tolerance in at least one species should be provided. If feasible, local tolerance testing can be performed as part of the described repeat dose toxicity study.

Safety pharmacology, reproduction toxicology, mutagenicity and carcinogenicity studies are not routine requirements for non-clinical testing of products containing EPO as active substance.

## 4. Clinical studies

### 4.1 Pharmacokinetic studies

The relative pharmacokinetic properties of the biosimilar product and the RMP should be determined in single dose crossover studies using subcutaneous and intravenous administration. Healthy volunteers are considered as an appropriate study population. The selected dose should be in the sensitive part of the dose-response curve. The primary pharmacokinetic parameter is AUC and the secondary pharmacokinetic parameters are C<sub>max</sub> and T<sub>1/2</sub> or CL/F. Equivalence margins have to be defined a priori and appropriately justified. Differences in T<sub>1/2</sub> for the IV and the SC route of administration and the dose dependence of erythropoietin should be taken into account when the studies are designed.

### 4.2 Pharmacodynamic studies

Pharmacodynamics should preferably be evaluated as part of the comparative pharmacokinetic studies. The chosen dose should be in the linear ascending part of the dose-response curve. In single dose studies, reticulocyte count is the most relevant and it is therefore recommended for Pharmacodynamics marker for assessment of the activity of erythropoietin. On the other hand, reticulocyte count is not an established surrogate marker for efficacy of erythropoietin and therefore there is no suitable endpoint in clinical trials.

### 4.3 Clinical efficacy studies

The mechanism of action of erythropoietin is the same in all currently approved indications but the doses required to achieve the desired response may vary considerably and are highest in the oncology indications: Erythropoietin can be administered intravenously or subcutaneously.

Recombinant erythropoietin has a relatively wide therapeutic window and is usually well tolerated provided, that the stimulation of bone marrow is controlled by limiting the amount and increasing rate of hemoglobin. The increasing rate of hemoglobin may considerably vary between patients and is dependent not only on the dose and dosing regimen of erythropoietin, but also other factors, such as iron stores, baseline hemoglobin and erythropoietin levels, and the presence of concurrent medical conditions such as inflammation.

Comparable clinical efficacy between the biosimilar product and the RBP should be demonstrated in at least two adequately powered, randomized, parallel group clinical trials. Confirmatory studies should be double blind to avoid bias. If this is not possible, at minimum the person(s) involved in decision-making (e.g. dose adjustment) should be effectively masked to treatment allocation.

Sensitivity to the effects of erythropoietin is higher in erythropoietin-deficient than non erythropoietin-deficient conditions and is also dependent on the responsiveness of the bone marrow. Patients with renal anemia are therefore recommended as the target study population as this would provide the most sensitive model. Other reasons for anemia should be excluded.

The clinical trials should include a "correction phase" study during anemia correction and a "maintain phase" study in patients on erythropoietin maintenance therapy. A correction phase study

is important to determine response dynamics and dosing during the anemia correction phase. It should only include treatment naïve patients or previously treated patients after a suitably long epoetin-free and transfusion-free period (e.g. 3 months). It is recommended that the comparative phase be 6 months in order to establish comparable clinical efficacy of the biosimilar product and the RBP in patients with stabilized hemoglobin levels and erythropoietin dose. Shorter study duration should be justified.

The study design for a maintenance phase study should minimize baseline heterogeneity and carry over effects of previous treatments. Patients included in a maintenance phase study should be optimally titrated on the RBP (stable hemoglobin in the target range on stable erythropoietin dose and regimen without transfusions) for three month. Thereafter, study subjects should be randomized to the biosimilar product or the RBP and followed up for a least three and, ideally, six months to avoid carry over effects.

In the course of both studies, erythropoietin doses should be closely titrated to achieve (correction phase study) or maintain (maintenance phase study) target hemoglobin concentrations. The protocol should clearly pre-define the dose adjustment algorithm. Hemoglobin target range and titration schedule should be in accordance with current clinical practice.

In the correction phase study “hemoglobin responder” (proportion of patients achieving a pre-specified hemoglobin target) or “change in hemoglobin” is the preferred primary endpoint. In the maintenance phase study “hemoglobin maintenance rate” (proportion of patients’ hemoglobin levels within a pre-specified range without transfusion) or “change in hemoglobin” is the preferred primary end point. Erythropoietin dosage should be a co-primary endpoint in both studies. The fact that erythropoietin dose is titrated to achieve the desired response reduces the sensitivity of the hemoglobin-related endpoints to detect possible differences in the efficacy of the treatment arms.

Equivalence margins for both co-primary endpoints have to be pre-specified and appropriately justified and serve as the basis for powering the studies. Transfusion requirements should be included as an important secondary end point. Since erythropoietin doses necessary to achieve target hemoglobin levels differ in pre-dialysis and dialysis patients, these two groups of population should not be mixed in the same study.

Clinical comparability has to be demonstrated for both routes of administration. This is best achieved by performing separate studies, e.g. correction phase study in a pre-dialysis population using SC erythropoietin and a maintenance phase study in a hemodialysis population using IV erythropoietin.

#### 4.4 Clinical Safety

Pure red cell aplasia (PRCA), due to neutralizing anti-erythropoietin antibodies, has been observed predominantly in renal anemia patients treated with subcutaneously administered epoetin. Because antibody-induced PRCA is a very rare event and usually takes months to years of erythropoietin treatment to develop, such events are unlikely to be identified in pre-authorization

studies. In addition, possible angiogenic and tumor promoting effects of erythropoietin might be of importance in selected population.

Comparative safety data from the efficacy trials are sufficient to provide an adequate pre-marketing safety database.

The applicant should provide at least 12-month comparative immunogenicity data pre-authorization. Retention samples for both correction phase and maintenance phase studies are recommended. For detection of anti-erythropoietin antibodies, a validated, highly sensitive assay should be used.

#### 4.5 Risk management plan (RMP)

Within the authorization procedure the applicant should present a risk management program and pharmacovigilance plan. In order to further study the safety profile of the biosimilar product, particularly rare serious adverse events such as immune mediated PRCA, safety data should be collected from a cohort of patients representing all approved therapeutic indications. Developing RMP for any given drug needs to be carried out with reference to other products.

In order to appropriately attribute adverse events in a patient to a specific epoetin product, substitution by pharmacy without traceability should not be allowed. The physician's prior involvement and consent should always be included in the decision to substitute a biosimilar for a reference product (or vice versa) and the substitution should be properly documented and traceable.

The applicant should give a risk specification in the application dossier file for the medicinal product under revision review. This includes a description of possible safety issues related to tolerability of the medicinal product that may result from a manufacturing process different from that of the innovator. In the application dossier, the applicant should present a risk management plan or pharmacovigilance plan in accordance with current EMA procedures and guidelines. This should take into account risks identified during product development and potential risks.

The compliance of the marketing authorization holder with commitments (where appropriate) and their pharmacovigilance obligations will be closely monitored. The marketing authorization holder should address reports and any other information on tolerability of the biosimilar that the company has received. These reports or information must be evaluated and assessed by the marketing authorization holder in a scientific manner with regard to causality of adverse events or adverse drug reactions and related frequencies.

The development of a good RMP that will meet key stakeholder expectations will be based on many different factors, but knowing what has already been required for similar products in the past should be a starting point. For further information on this issue, ICH topic Q9 can be used.



## ภาคผนวก 2



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๒ ของประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอ และใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ออกตามความในข้อ ๙ ของกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ๒๕๕๕ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาออกประกาศไว้ ดังนี้

ข้อ ๑ ให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขอขึ้นทะเบียนตำรับยา epoetin ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ ๒ วิธี ดังนี้

- (๑) ยื่นคำขอตามแบบยาชีววัตถุใหม่
- (๒) ยื่นคำขอตามแบบชีววัตถุคล้ายคลึง

ข้อ ๒ ให้ผู้รับอนุญาตที่ยื่นคำขอตามข้อ ๑ ปฏิบัติเกี่ยวกับข้อมูลและรายการเอกสาร ประกอบคำขอตามข้อกำหนดในคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ ๙๔๒/๒๕๕๖ เรื่อง แก๊ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ลงวันที่ ๒๖ มิถุนายน ๒๕๕๖ และตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ประกาศ ณ วันที่ ๑๓ กันยายน พ.ศ. ๒๕๕๖

(นายบุญชัย สมบูรณ์สุข)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

### ภาคผนวก 3

(สำเนา)

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตามที่กระทรวงสาธารณสุขได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยตามความในข้อ ๒ ของประกาศฉบับดังกล่าว กำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแบบ ย.๑ พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานตามที่ระบุไว้ในแบบ ย.๑ รวมทั้งคำรับรองของผู้รับอนุญาตตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

ดังนั้น เพื่อให้การขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นไปตามข้อมูลวิชาการที่เหมาะสม ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา และเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับภายใน ๓๐ วัน นับแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ตามประกาศฉบับนี้

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพความปลอดภัยและประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

ข้อ ๓ ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานตามคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) แนบท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๒ ตุลาคม ๒๕๕๖

ลงชื่อ บุญชัย สมบูรณ์สุข

(นายบุญชัย สมบูรณ์สุข)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่ม ๑๓๐ ตอนพิเศษ ๑๖๔ ง วันที่ ๔ ธันวาคม ๒๕๕๖)

สำเนาถูกต้อง

ลงชื่อ นางสาวนันทลักษณ์ พูลวิวัฒน์ชัยการ

(นางสาวนันทลักษณ์ พูลวิวัฒน์ชัยการ)

เภสัชกรชำนาญการ