

การวิเคราะห์นโยบายการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

น้ำฝน ศรีบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับกฎหมาย นโยบาย และมาตรการต่าง ๆ ในการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) ในต่างประเทศ วิเคราะห์นโยบายและจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบายในการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทย **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นวิจัยเอกสารโดยสืบค้นเอกสารงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เช่น Medline และ Google scholar ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 **ผลการวิจัย:** จากการวิจัยเอกสาร 39 ฉบับ พบว่า มาตรการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพื่อลดความเสี่ยงของผู้ใช้ยามีหลายแนวทาง ได้แก่ การใช้กฎหมาย แนวทางการรักษามาตรฐาน จริยธรรมในการประกอบวิชาชีพ การสร้างแรงจูงใจในการทำวิจัย การใช้กลไกการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ การให้ข้อมูลผู้ป่วย และการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนยานอกข้อบ่งใช้ มาตรการที่ใช้ทั้งหมดมีความเกี่ยวข้องกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกกลุ่ม ทั้งในกลุ่มหน่วยงานที่กำกับดูแลระบบยา ผู้ผลิตยา สถานพยาบาล องค์กรวิชาชีพด้านการแพทย์ ผู้สั่งใช้ยา และผู้ป่วย ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย คือ มาตรการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพโดยคัดเลือกยานอกข้อบ่งใช้ที่ส่งผลต่อการเข้าถึงยาของผู้ป่วยภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์ ร่วมกับมาตรการการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ การพัฒนาแนวทางการรักษามาตรฐาน รวมถึงแพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ใช้ยาและให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจในการรักษาด้วยยานอกข้อบ่งใช้ และต้องมีมาตรการในการส่งเสริมให้บริษัทผู้ผลิตทำการวิจัยและขึ้นทะเบียนยาเพิ่มตามข้อบ่งใช้ใหม่ในการวิจัย **สรุป:** มาตรการการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ประกอบด้วย มาตรการด้านกฎหมาย มาตรการเพิ่มการศึกษาวิจัย มาตรการใช้กลไกการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ มาตรการด้านจริยธรรมของผู้ประกอบวิชาชีพ และมาตรการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนยา

คำสำคัญ: การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ การกำกับดูแลการใช้ยา ความปลอดภัยด้านยา

รับต้นฉบับ: 3 ก.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 23 .กค. 2562, รับลงตีพิมพ์: 24 ก.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: น้ำฝน ศรีบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

E-mail: sribundit_n@su.ac.th

Policy Analysis on the Regulation of Off-label Uses of Medication

Namfon Sribundit

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Objective: To review the literature on laws, policies and measures in regulating off-label use of medications in foreign countries, analyze policies and formulate policy proposals to regulate off-label use of medications in Thailand. **Method:** This study was a documentary research by searching for research papers from electronic databases such as Medline and Google Scholar since the inception of the databases until December 2018. **Results:** From 39 identified research articles, there were various regulating measures of off-label use to reduce the risk among medication users including legal implementation, issuing standard treatment guidelines, implementing professional ethics, creating motivation in conducting research in off-label use, use of reimbursement mechanisms in health insurance system, providing information to patients, and the development of drug registration systems for off-label use. All measures involved all stakeholders ranging from regulatory agencies on drug system, pharmaceutical manufacturers, health care institutions, professional organizations, prescribers, and patients. Policy recommendations for appropriate measures in Thailand were the measures on health technology assessment together with the use of empirical evidence for selecting drugs with off-label uses and potential impact on patients' access, reimbursement measures in the health insurance system, development of standard treatment guidelines, provision of information to patients by physician, allowing patients to participate in making decision on treatment with off-label use, and measures to encourage manufacturers to research and register for additional new indications found in research. **Conclusion:** Measures for regulating off-label use of medication include legal measures, measure to increase relevant research, reimbursement mechanism in the health insurance system, ethical measures for professional practitioners and measures on development of drug registration systems.

Keywords: off-label use, regulation of drug use, drug safety

บทนำ

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) หมายถึง การใช้ยาที่มีขนาดการใช้ยา วิธีการบริหารยา ข้อบ่งใช้ และกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างจากข้อมูลที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนกับหน่วยงานที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยา วัตถุประสงค์ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้มีสูงถึงร้อยละ 20 ของการสั่งจ่ายยา โดยพบมากในการสั่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยมะเร็ง และผู้ป่วยจิตเวช (1) สำหรับในประเทศไทยพบว่ามีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ร้อยละ 15 (2) สาเหตุของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ไม่มียาที่ขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาโรคบางโรค หรือการที่ไม่มียานิววิจัยสนับสนุนการขึ้นทะเบียนโดยเฉพาะในกลุ่มเด็ก หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร รวมถึงบริษัทผู้ผลิตยาขาดแรงจูงใจทางการเงินในการทำวิจัยทางคลินิกเพื่อขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้อื่นเพิ่มเติมจากที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว (3)

การศึกษาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในระดับปฐมภูมิของประเทศแคนาดา พบว่า มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ร้อยละ 11 ของจำนวนใบสั่งยาทั้งหมด โดยเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในโรคเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง ร้อยละ 26.3 รองลงมาคือระบบโสตนาสิกและลาริงซ์ ร้อยละ 15.2 และระบบทางเดินอาหาร ร้อยละ 12.4 ในภาพรวมพบว่าเป็นการใช้ยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แต่ไม่มีการขึ้นทะเบียน ร้อยละ 21 และเป็นการใช้ยาที่ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ ร้อยละ 79 (4)

นวกา ณรงค์ และจันทรรัตน์ สิทธิวรนนท์ (2) เปรียบเทียบยาที่สั่งจ่ายในโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งในช่วง 2 สัปดาห์ กับข้อมูลของยาตามที่ขึ้นทะเบียนยาและปรากฏในเอกสารกำกับยา พบการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ร้อยละ 15 จากการสั่งจ่ายยาทั้งหมด 3,155 ครั้ง โดยร้อยละ 14 เป็นการสั่งยานอกข้อบ่งใช้ประเภทขนาดยาและความถี่ในการให้ยา ร้อยละ 1 เป็นการสั่งยานอกข้อบ่งใช้ประเภทสรรพคุณ และพบการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 35.3) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 14.9) ยาที่สั่งจ่ายนอกข้อบ่งใช้ในการศึกษา 5 ลำดับแรก ได้แก่ bromhexine, carminative mixture, vitamin B complex, brown mixture และ gemfibrozil

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยทั้งทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา มีรายงานพบว่า การใช้ยานอกข้อบ่งใช้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาร้อยละ 44 (4) แต่การใช้ยา

นอกข้อบ่งใช้บางกรณีมีประโยชน์ต่อการเข้าถึงยาของผู้ป่วย เช่น กรณีการใช้ยา bevacizumab ที่ขึ้นทะเบียนเป็นยารักษามะเร็งลำไส้ แต่นำมาใช้ในการรักษาภาวะจอตาเสื่อมเนื่องจากยาดังกล่าวมีราคาถูกมากกว่ายาที่ขึ้นทะเบียนในการรักษาภาวะจอตาเสื่อมถึง 50-60 เท่า (5) หรือกรณียานortriptyline ซึ่งเป็นยาด้านเศร้าที่มีประสิทธิผล แต่มีความปลอดภัยเมื่อใช้ในการเลิกบุหรี่ และมีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาเลิกบุหรี่อื่น ๆ แต่ไม่สามารถกำหนดเป็นทางเลือกแรกในแนวทางการรักษาผู้เสพยาสูบของประเทศไทยได้ เนื่องจากยาดังกล่าวไม่ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อเลิกบุหรี่ไว้ (6) ดังนั้น การพิจารณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ จึงต้องใช้มุมมองทั้งทางด้านประสิทธิผลทางคลินิก ความปลอดภัยของผู้ป่วย จริยธรรมจรรยาบรรณวิชาชีพ กฎหมายที่เกี่ยวข้อง รวมถึงทางด้านเศรษฐศาสตร์ (7)

การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกันไป เช่น มาตรการการบังคับใช้กฎหมาย มาตรการเบิกจ่ายของหน่วยงานประกันสุขภาพ มาตรการด้านหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพื่อสนับสนุนการตัดสินใจ การสนับสนุนให้ภาคอุตสาหกรรมหรือหน่วยงานด้านการศึกษาทำวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม

สำหรับประเทศไทยในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีการที่ชัดเจนในการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ทั้งด้านการคัดเลือกยาในระดับประเทศและระดับสถานพยาบาล การสั่งจ่ายยาในสถานพยาบาล กลไกการเบิกจ่ายกับกองทุนประกันสุขภาพต่าง ๆ รวมถึงระบบในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นจึงควรวิเคราะห์มาตรการการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของประเทศต่าง ๆ และพัฒนาข้อเสนอแนะเชิงนโยบายเพื่อให้เกิดมาตรการที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับกฎหมาย นโยบาย หรือมาตรการต่าง ๆ ในการกำกับดูแล การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในต่างประเทศและในประเทศไทย จากรายงานการวิจัย บทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ ประกาศ และรายงานการประชุมที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Medline, Science Direct และ SpringerLink รวมถึงสืบค้นจากเว็บไซต์ Google scholar โดยสืบค้นข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือน

ธันวาคม พ.ศ.2561 นอกจากนี้ยังสืบค้นเพิ่มเติมจากรายการเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องด้วย คำสำคัญที่ใช้ ประกอบด้วย (“off label use” [Mesh]) OR (“off label prescribing” [Mesh]) OR (“Unlabel indication” [Mesh]) AND (“pharmaceutical policy” [Mesh]) OR (“drug regulation” [Mesh])) และใช้คำค้น “การใช้ยานอกข้อบ่งใช้” ในเว็บไซต์ของ Google

เกณฑ์การคัดเลือกบทความเข้าได้แก่ บทความที่เกี่ยวข้องกับกฎหมาย นโยบาย หรือมาตรการของการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ โดยจะเลือกบทความที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษหรือไทย และสามารถเข้าถึงบทความฉบับเต็มได้ เกณฑ์การคัดออกคือบทความที่ศึกษาเฉพาะอุบัติการณ์ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่เฉพาะโรคเฉพาะกลุ่มยาหรือเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย

ผู้วิจัยประเมินบทความที่ผ่านเกณฑ์โดยพิจารณาความเกี่ยวข้องของบทความจากบทคัดย่อ หากเกี่ยวข้องกับกฎหมาย นโยบาย หรือมาตรการในการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ผู้วิจัยสรุปเนื้อหาบทความในประเด็นของที่มา ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย และผลกระทบของนโยบาย จากนั้นใช้กระบวนการวิเคราะห์นโยบายภายใต้กรอบการวิเคราะห์นโยบายที่ประกอบด้วย การวิเคราะห์บริบท (context) การวิเคราะห์สาระสำคัญของนโยบาย (content) และการวิเคราะห์กระบวนการนโยบาย (process) และการวิเคราะห์ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (actors) เพื่อจัดทำข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่ใช้กำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

ผลการวิจัย

ผลการทบทวนวรรณกรรม

ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Medline ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 พบเอกสารที่เกี่ยวข้องกับกฎหมาย นโยบาย หรือมาตรการการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ จำนวน 81 ฉบับ เมื่อพิจารณาบทคัดย่อพบว่า มีบทความที่มีเนื้อหาเกี่ยวข้อง 9 ฉบับ การสืบค้นจาก google scholar พบเอกสารที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม 50 ฉบับ การสืบค้นเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงในเอกสารที่สืบค้นมาได้ (hand searching) พบงานที่เกี่ยวข้องอีก 19 ฉบับ จากบทความ 69 ฉบับทั้งหมด พบว่า บทความที่มีเนื้อหาเกี่ยวข้องทั้งหมด 39 ฉบับ โดยที่ 9 ฉบับซ้ำซ้อนกับเอกสารจากฐานข้อมูล Medline ดังนั้นในการศึกษา

จึงใช้เอกสารในการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับมาตรการการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ทั้งสิ้น 39 ฉบับ

การศึกษานี้วิเคราะห์นโยบายการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ตามตัวแบบการวิเคราะห์นโยบายของ Liechter (8) ที่ประกอบด้วย การวิเคราะห์บริบท ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย กระบวนการนโยบาย และสาระสำคัญของนโยบาย

การวิเคราะห์บริบทของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ คือการใช้ยาที่มีขนาดการใช้ยา วิธีการบริหารยา ข้อบ่งใช้ และกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างจากข้อมูลที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือหน่วยงานที่รับผิดชอบในการขึ้นทะเบียนยา (3) การใช้ยานอกข้อบ่งใช้มีมากถึง ร้อยละ 21 ของการสั่งจ่ายยา การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในโรคกลุ่มต่าง ๆ ที่รวบรวมจากการศึกษาในหลายประเทศ (9) แสดงตัวอย่างได้ดังตารางที่ 1

นวภา ณรงค์ และจันทรัตน์ สิทธิวรพันธ์ (2) เปรียบเทียบการใช้ยาในโรงพยาบาลชุมชนในช่วง 2 สัปดาห์ กับข้อมูลตามที่ยื่นทะเบียนยาที่ปรากฏในเอกสารกำกับยา พบ การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ร้อยละ 15 ระพีพรรณ ฉลองสุข (10) ศึกษาการรายงานในบัญชียาหลักแห่งชาติ พบว่า ยาบางรายการมีการระบุเงื่อนไขการใช้ที่ไม่เป็นไปตามข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน เช่น ยา bevacizumab ใช้สำหรับ age-related macular degeneration (AMD) และ diabetic macular edema (DME) ในขณะที่ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนคือ การรักษามะเร็งต่าง ๆ เหตุผลของการใช้ยานี้นอกข้อบ่งใช้ คือ การใช้ยานี้มีความคุ้มค่ามากกว่ายาที่มีข้อบ่งใช้โดยตรง ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลัก ทำให้ผู้ป่วยมีรายโรคที่มีราคาสูงกว่าและสามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพได้ นอกจากยา bevacizumab แล้ว ยา nortriptyline hydrochloride เป็นยาที่ใช้ในการเลิกบุหรี่ตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้เสพยาสูบของประเทศไทย แต่มีข้อบ่งใช้ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับรองให้ขึ้นทะเบียนคือใช้เป็นยาสงบประสาทและยาด้านเศร้า

สาเหตุของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

สาเหตุสำคัญของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ คือ การที่ไม่มียาที่ขึ้นทะเบียนสำหรับใช้ในการรักษาโรคบางโรคหรือข้อบ่งใช้ นั้น ๆ โดยตรงอันเนื่องจากการที่ไม่มีงานวิจัยทางคลินิกสนับสนุนการขึ้นทะเบียน การขาดหลักฐานเชิง

ประจักษ์หรืองานวิจัยทางคลินิกซึ่งมักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเปราะบาง (vulnerable subjects) ได้แก่ กลุ่มทารก กลุ่มเด็ก หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร รวมถึงบริษัทผู้ผลิตยาขาดแรงจูงใจทางการเงินในการทำวิจัยทางคลินิกเพื่อขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้อื่นเพิ่มเติมจากที่ยาได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว

สาเหตุอื่น ๆ ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ได้แก่ การไม่มียารักษาโดยเฉพาะ ยากำพริ้ว (orphan drug) หรือยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่พบไม่บ่อย ทำให้ไม่มีผู้ผลิตยากรณียาที่มีความจำเป็นทางการแพทย์ในผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น การเตรียมยาเฉพาะราย หรือเภสัชภัณฑ์สำหรับการรักษาแบบมุ่งเป้า (target therapy) หรือการบริหารยาบาง

ตารางที่ 1. ตัวอย่างการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกลุ่มโรคต่าง ๆ (9)

กลุ่มยา	ข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน
โรคภูมิแพ้	
Diphenhydramine	Chemotherapy-related emesis, insomnia
ยาสลบ	
Propofol	Intracranial hypertension
Dexamethasone	Post operative nausea
โรคหัวใจและหลอดเลือด	
Amiodarone	Supraventricular tachycardia
Aspirin	Antithrombosis in AF, Kawasaki disease
Atorvastatin	Extended-interval dosing for hyperlipidemia
โรคผิวหนัง	
Azathioprine	Atopic dermatitis, penphigus psoriasis
Biological agents e.g. rituximab, IVIG	Dermatitis, alopecia areata, dermatomyositis
โรคในระบบทางเดินอาหาร	
Erythromycin	Gastroparesis
Omeprazole	Reflux-related laryngitis
โรคทางโลหิตวิทยาและมะเร็ง	
Alendronate	Hypercalcemia of malignancy
Dabigatram	VTE prophylaxis
Doxorubicin	Refractory multiple myeloma
Furosemide	Dyspnea
Rituximab	Idiopathic thrombocytopenic purpura
โรคติดเชื้อ	
Linezolid	Infective endocarditi
Sulfamethoxazole -trimethoprim	Sinusitis
โรคทางระบบประสาท	
Atenolol, metoprolol	Migraine prophylaxis
Donepezil	Frontaltemporal demantia
Gabapenttin	Bipolar disorder, diabetes, fibromyalgia neuropathic pain, headache, hiccups
Tricyclic antidepressant	Bulimia, irritable bowel syndrome neuropathic pain
โรคไต	
Acetylcysteine	Prevention of contrast nephrotoxicity
Abuterol	Hyperkalemia
EPO	Anemia of chronic disease
โรคทางสูตินารีเวช	
Magnesium sulfate	Premature labor
โรคเด็ก	
Amoxicillin high dose	Otitis media in children
Atenolol	Hypertension in children
Morphine	Pain in children
Sildenafil	Pulmonary hypertension in children
โรคทางเดินหายใจ	
Volatile anesthetics	Status asthmaticus
โรคทางจิตเวช	
Atypical antipsychotics	Anxiety, demantia, eating disorder, obsessive-compulsive disorder personality disorder , substance abuse
Beta blocker	Social phobia, public speaking
Citalopram	Alcoholism, obsessive-compulsive disorder
Fluoxetine	Borderline personality disorder, diabetic neuropathy
Trazodome	Insomnia in elderly
โรคระบบทางเดินปัสสาวะ	
Sildenafil	Sexual dysfunction in women

อย่างที่ใช้ระยะเวลาแตกต่างกันไปจากที่ขึ้นทะเบียนไว้ เช่น การรักษามะเร็งเต้านมด้วย trastuzumab ที่มีการศึกษาพบว่าสามารถใช้ในระยะสั้นได้ โดยให้ประสิทธิผลเท่าเดิม

นอกจากเหนือจากสาเหตุทางคลินิกแล้ว การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ยังมีเหตุผลในด้านการบริหารจัดการระบบสุขภาพ หรือการลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของผู้ป่วย สถานพยาบาล รวมถึง แรงจูงใจในการลดค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพของระบบประกันสุขภาพ (3)

ผลกระทบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยทั้งทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา มีรายงานพบว่า การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาร้อยละ 44 (4) Pamela และคณะ (11) ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤตในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 3 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่เพิ่มขึ้น 1 รายการ สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 8 Danes และคณะ (12) ศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ใน 5 โรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศสเปนในปี 2012 พบว่ามีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในผู้ป่วย 226 รายสาเหตุในการใช้เนื่องจากยาที่เป็นมาตรฐานไม่ได้ผลหรือให้ผลการรักษาไม่ดี ร้อยละ 72.1 มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ 232 รายการใน 102 ข้อบ่งใช้ ยาที่มีการใช้มากที่สุดคือ คือ rituximab (ร้อยละ 21.1) รองลงมาคือ botulinum toxin (ร้อยละ 10.1) ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยานอกข้อบ่งใช้พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นบ้างร้อยละ 36.3 หายจากอาการที่เป็นร้อยละ 31.1 และอาการเหมือนเดิมร้อยละ 4.9 ผู้ป่วยร้อยละ 26.5 มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ โดยร้อยละ 4.9 มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

ผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์และการเข้าถึงยา

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในบางกรณีมีประโยชน์ต่อการเข้าถึงยาของผู้ป่วย เช่น กรณีการใช้ยา bevacizumab ที่ขึ้นทะเบียนเป็นยารักษามะเร็งลำไส้ แต่นำมาใช้ในการรักษาภาวะจอตาเสื่อม เนื่องจากยาดังกล่าวมีราคาถูกมากกว่ายาที่ขึ้นทะเบียนในการรักษาภาวะจอตาเสื่อมถึง 50-60 เท่า (5) หรือกรณียา nortriptyline ซึ่งเป็นยาด้านเศร้าที่มีประสิทธิผล มีความปลอดภัยในการเลิกบุหรี่ และมี

ราคาถูกเมื่อเทียบกับยาเลิกบุหรี่อื่น ๆ แต่ไม่สามารถกำหนดเป็นทางเลือกแรกในแนวทางการรักษาผู้เสพยาสูบของประเทศไทยได้เนื่องจากยาดังกล่าวไม่ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อเลิกบุหรี่ไว้ (6) ดังนั้น การพิจารณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ จึงต้องใช้มุมมองทั้งทางด้านประสิทธิผลทางคลินิก ความปลอดภัยของผู้ป่วย จริยธรรมจรรยาบรรณวิชาชีพ กฎหมายที่เกี่ยวข้อง รวมถึงทางด้านเศรษฐศาสตร์

มุมมอง ของแพทย์ เภสัชกร ผู้ป่วย อุตสาหกรรมยา

McLay และคณะ (13) ศึกษาทัศนคติและพฤติกรรมของกุมารแพทย์ในประเทศอังกฤษต่อการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ในเด็ก พบว่า แพทย์ร้อยละ 70 กังวลเรื่องความปลอดภัย และร้อยละ 47 กังวลเรื่องประสิทธิผล แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์ร้อยละ 67 ไม่ได้ให้ข้อมูลว่า การใช้ยานี้เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้แก่ผู้ปกครอง และร้อยละ 45 เห็นว่าไม่จำเป็นต้องมีการวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาในกลุ่มเภสัชกรของประเทศอังกฤษในฐานะผู้รับผิดชอบในการจ่ายยา พบว่า เภสัชกรส่วนใหญ่มีความตระหนักในปัญหานี้ แต่เภสัชกรไม่ทราบว่า การจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ในเด็กมีสัดส่วนมากเพียงใด เภสัชกรเพียงร้อยละ 50 คิดว่าควรให้ข้อมูลกับผู้ป่วยว่า ยาที่ได้รับเป็นการใช้ยาที่นอกข้อบ่งใช้ (14)

นอกจากแพทย์และเภสัชกรแล้ว ยังมีภาคส่วนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น อุตสาหกรรมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา บริษัทประกันสุขภาพ ผู้ที่เกี่ยวข้องกับนโยบายด้านสุขภาพ นักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (15) บริษัทายมีความกังวลเกี่ยวกับการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ และการทดลองทางคลินิกในการขึ้นทะเบียนยา (16) เนื่องจากบริษัทมีข้อจำกัดในการทำวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม และมีข้อกังวลต่อรายได้ที่อาจลดลงหรือเสียโอกาสในการขาย ผู้จ่ายเงินในระบบสุขภาพมีมุมมองเรื่องการประหยัดต้นทุนในการใช้ยาที่มีประสิทธิผล แต่ต้นทุนถูกมากกว่า เช่น กรณี bevacizumab (10,17)

จากข้อมูลที่ได้พบทวนวรรณกรรมมาทั้งหมด สามารถสรุปเหตุผลของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ได้ดังนี้ 1. ความจำเป็นในการใช้ยาของผู้ป่วย 2. เป็นการใช้จ่ายเพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยด้วยเมตตา (compassionate use) เช่น ในกรณีการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยระยะท้าย หรือกรณียากำพร้า 3. ระบบสุขภาพต้องการเพิ่มการเข้าถึงยาของผู้ป่วย 4. สถานพยาบาลต้องการควบคุมค่าใช้จ่ายใน

การรักษาพยาบาล และ 5. บริษัทผู้ผลิตยาสามารถเพิ่มอัตราการใช้จ่ายจากข้อบ่งชี้ใหม่ ๆ ได้ แต่บริษัทผู้ผลิตยาไม่มีแรงจูงใจทางการเงินที่จะวิจัยประสิทธิผลและความปลอดภัยเพิ่มเติม แต่ในขณะเดียวกัน การใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้เพื่อตอบสนองความต้องการหรือความจำเป็นดังกล่าวทำให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยทั้งทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ดังนั้นในแต่ละประเทศจึงต้องพัฒนามาตรการ หรือนโยบายที่ดูแลกำกับกับการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ภายใต้บริบทของระบบสุขภาพของประเทศนั้น ๆ เพื่อตอบสนองปัญหาสุขภาพที่เกิดขึ้น และเพื่อให้เกิดการใช้จ่ายที่มีความปลอดภัย มีประสิทธิผล รวมถึงเกิดประสิทธิภาพในระบบสุขภาพ

การวิเคราะห์ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (actors)

ในการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ มีผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องหลากหลาย ได้แก่ หน่วยงานที่ดูแลการขึ้นทะเบียนยา หน่วยงานที่ดูแลระบบยาและบัญชียาหลักแห่งชาติ สถานพยาบาลทุกระดับ สมาคมแพทย์ แพทย์สภา แพทย์ผู้จ่าย ผู้ป่วยและกลุ่มผู้ป่วย ระบบประกันสุขภาพ บริษัทผู้ผลิตยา หน่วยงานด้านการการศึกษาและวิจัย เช่น มหาวิทยาลัย ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียมีบทบาทและความสนใจที่แตกต่างกัน ดังการวิเคราะห์ที่แสดงในตารางที่ 2

การวิเคราะห์กระบวนการนโยบาย (process)

มาตรการหรือนโยบายที่เกี่ยวข้องกับการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้มีการก่อตัวจากปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ที่อยู่ในความสนใจของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่าง ๆ ดังนี้ ผู้กำกับดูแลระบบยาในระดับประเทศต้องการให้ยาที่ใช้ในประเทศเป็นยาที่มีประสิทธิผลและมีความปลอดภัยผ่านการรับรองจากหน่วยงานภาครัฐ หากจะใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ หน่วยงานฯ จะอนุญาตให้ใช้เท่าที่จำเป็น และควรมีหลักฐานวิชาการยืนยัน เมื่อต้องการใช้จะต้องมีระบบการบันทึกข้อมูลและติดตามผลการใช้จ่าย รวมถึงมีการควบคุมการโฆษณาเพื่อป้องกันการใช้อย่างแพร่หลาย

บริษัทผู้ผลิตและจำหน่ายยาไม่มีแรงจูงใจในการวิจัยในข้อบ่งชี้ใหม่ ๆ เพื่อขึ้นทะเบียน แต่ต้องการเพิ่มยอดขายโดยขายข้อบ่งชี้ แต่บริษัทผู้ผลิตที่มียาตามข้อบ่งชี้จะต่อต้านการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ เนื่องจากมีผลกระทบต่อยอดขายของยาที่ขึ้นทะเบียนตามข้อบ่งชี้ นั้น ๆ บริษัทผู้ผลิตและจัดจำหน่ายในบางประเทศจะทำหน้าที่

ควบคุมดูแลตนเอง (self-regulator) ในเรื่องการโฆษณาที่บอกสรรพคุณนอกข้อบ่งชี้

ผู้ป่วยต้องการใช้ยาที่มีประสิทธิผล มีความปลอดภัย และต้องการทางเลือกในการรักษาที่ไม่ต้องการจ่ายค่ารักษาพยาบาลในราคาแพง กลุ่มผู้ป่วยในบางประเทศมีส่วนร่วมในการจัดทำข้อตกลงในระดับประเทศ เช่น Austrian patient advocacy ทำให้ผู้ป่วยมีสิทธิในการได้รับข้อมูลความเสี่ยงและประโยชน์จากแพทย์ที่สั่งยา

ในส่วนผู้สั่งจ่ายยา ถูกกำหนดให้ต้องปฏิบัติตามมาตรฐานวิชาชีพและจริยธรรมทางการแพทย์ แพทย์จะต้องไม่ทำในสิ่งที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย แต่การใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายได้ ทำให้สภาวิชาชีพทางการแพทย์กำหนดแนวทางปฏิบัติต่าง ๆ เพื่อให้การจ่ายยานอกข้อบ่งชี้เป็นไปโดยปลอดภัยที่สุด หรือมีการใช้กลไกการออกกฎหมายยา หรือกฎหมายเกี่ยวกับละเมิดและความรับผิดชอบทางการแพทย์ (liability law) เพื่อให้แพทย์เลือกใช้ทางเลือกในการรักษาที่ปลอดภัยที่สุดสำหรับผู้ป่วย

หน่วยงานด้านการประกันสุขภาพต้องการควบคุมค่ารักษาพยาบาล แต่ในขณะเดียวกันก็ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วย จึงมีมาตรการใช้กลไกการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพที่กำหนดรายการยาหรือเงื่อนไขในการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้ที่สามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพได้

ในหลาย ๆ ประเทศ องค์กรวิชาชีพแพทย์และหน่วยงานด้านประกันสุขภาพเป็นผู้จัดทำข้อเสนอให้หน่วยงานประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (health technology assessment agency) ประเมินยานอกข้อบ่งชี้เพื่อสนับสนุนการตัดสินใจในการใช้และการเบิกจ่ายโดยการประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าของการใช้จ่ายนอกข้อบ่งชี้

หน่วยงานกำกับดูแลการใช้ยาในระดับสถานพยาบาล เช่น คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดกำหนดนโยบายในการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งชี้ของสถานพยาบาล เช่น กำหนดบัญชียาของสถานพยาบาล หรือกำหนดแนวทางในการสั่งจ่ายนอกข้อบ่งชี้

สาระสำคัญของนโยบาย (content) ในประเทศต่าง ๆ ประเทศสหรัฐอเมริกา

ประเทศสหรัฐอเมริกาไม่มีมาตรการในระดับประเทศที่ห้ามการสั่งจ่ายนอกข้อบ่งชี้ แพทย์สามารถสั่ง

ตารางที่ 2. การวิเคราะห์ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย	บทบาท	การสนับสนุนนโยบาย	อิทธิพล	ความสนใจ
ผู้ป่วยและกลุ่มผู้ป่วย	ผู้ใช้ยา	สนับสนุน	ปานกลาง	ประสิทธิผล ความปลอดภัย ลดค่าใช้จ่าย
แพทย์และราชวิทยาลัยทางการแพทย์	ผู้สั่งจ่ายยา	สนับสนุน	สูง	ผู้ป่วยหายจากโรค จริยธรรมในการดูแลผู้ป่วย นวัตกรรมการรักษา
สภาวิชาชีพการแพทย์	กำหนดแนวทางการสั่งจ่ายยา	สนับสนุน/ไม่สนับสนุน	สูง	จริยธรรมในการดูแลผู้ป่วย
บริษัทผู้ผลิตยา	ผู้ผลิตและจำหน่าย	สนับสนุน	สูง	ยอดขาย ผลตอบแทน ต้นทุน ในการวิจัยค้นคว้า
หน่วยงานประกันสุขภาพ	เบิกจ่ายค่ายาที่ใช้ในการรักษาพยาบาล	สนับสนุน	สูง	ประสิทธิผล ความปลอดภัย ลดต้นทุนค่ารักษาพยาบาล
หน่วยงานดูแลการขึ้นทะเบียนยา	ขึ้นทะเบียนยา	ไม่สนับสนุน	สูง	ประสิทธิผล ความปลอดภัย หลักฐานเชิงประจักษ์
หน่วยงานติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา	ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา	สนับสนุน	ต่ำ	ความปลอดภัย
หน่วยงานดูแลระบบยาและบัญชียาหลักแห่งชาติ	การกำหนดรายการยาในบัญชีาระดับประเทศ	ไม่สนับสนุน/สนับสนุน	ปานกลาง	ประสิทธิผล ความปลอดภัย ความจำเป็นต่อปัญหาสุขภาพ
หน่วยงานประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์	แหล่งข้อมูลในการตัดสินใจเกี่ยวกับประสิทธิผล ความปลอดภัย ความคุ้มค่า	สนับสนุน	สูง	ประสิทธิผล ความปลอดภัย ความคุ้มค่า
หน่วยงานด้านการศึกษาและการวิจัย	ดำเนินการวิจัยทางคลินิก	สนับสนุน	ต่ำ	งานวิจัยที่ตอบสนองต่อปัญหาของประเทศ

ยานอกข้อบ่งใช้ที่เป็นยาที่ขึ้นทะเบียนได้ (11) รวมถึงหน่วยงานที่กำกับดูแลการใช้ยาในระดับประเทศไม่ได้มีการออกประกาศแนวทางในการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม แต่องค์กรวิชาชีพมีข้อเสนอแนะเป็นแนวทางแก่แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาให้ประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ก่อนการสั่งจ่ายยา (18) และควรมีการตัดสินใจภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์ (15) รวมถึงควรให้ข้อมูลแก่ผู้ใช้อย่าง

American Society of Health System Pharmacists (ASHP) แนะนำการประเมินการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ โดยเน้นในหลักการว่าจะต้องตั้งอยู่บนหลักฐานเชิงประจักษ์ เน้นความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดควรกำหนดแนวทางการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของสถานพยาบาลโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ ในกรณีที่มีการใช้บ่อยในสถานพยาบาลนั้น ๆ ผู้สั่งจ่ายยาต้องรับผิดชอบต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยา

นอกข้อบ่งใช้ และแพทย์ควรปรึกษาเภสัชกรที่เกี่ยวข้องตามเมื่อจำเป็น รวมถึงควรทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์อย่างครอบคลุม และระมัดระวังการนำหลักฐานที่มีอคติเชิงบวกหรือเชิงลบมาใช้ในการตัดสินใจ (19)

ในบางกรณี หน่วยงานภาครัฐเป็นผู้ดำเนินการทดลองทางคลินิกเพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา เช่น การเปรียบเทียบยา bevacizumab กับ ranibizumab ในกลุ่มผู้ป่วย AMD (15) และนำผลการศึกษามาตัดสินใจเลือกสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ และเกณฑ์ในการเบิกจ่ายยาสำหรับบริษัทประกันสุขภาพของเอกชน

ยากกลุ่มใหม่ที่มีโอกาสใช้ยาไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียน เช่น ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา มีแนวทางการพัฒนาระบบประเมินข้อมูลสนับสนุนในการขึ้น

ทะเบียนยาเพื่อขยายข้อบ่งใช้สำหรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ โดยไม่ต้องทำวิจัยทางคลินิกขึ้นมาใหม่ โดยพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ตามเกณฑ์การพิจารณาทางด้านกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนพลศาสตร์ ความปลอดภัยของยา และปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เพื่อให้เกิดการเข้าถึงยาที่มากขึ้น (3) ข้อมูลดังกล่าวจะเข้ากระบวนการประเมินเทคโนโลยีและรวบรวมไว้ใน Compendia for Coverage of Off-label Uses of Drugs and Biologics in an Anticancer Chemotherapeutic Regimen (20) สำหรับแนวทางการกำกับส่งเสริมการขายหรือการโฆษณาภายนอกข้อบ่งใช้ มีกฎหมายเกี่ยวกับกลไกการควบคุมกันเองภายในกลุ่มอุตสาหกรรมยา ส่วนในกลุ่มวิชาชีพแพทย์กำหนดให้มีการเปิดเผยความสัมพันธ์ทางการเงินระหว่างแพทย์และบริษัทยา รวมถึงมีมาตรการกำกับคุณภาพของการเผยแพร่ข้อมูลในการตีพิมพ์การศึกษาวิจัยภายนอกข้อบ่งใช้ในวารสารวิชาการทางการแพทย์ (19)

ประเทศในสหภาพยุโรป

หน่วยงานที่ดูแลการขึ้นทะเบียนยาในสหภาพยุโรปคือ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ซึ่งได้กำหนดแนวปฏิบัติที่ระบุว่า หากยาที่ขึ้นทะเบียนมีข้อบ่งใช้ตามความจำเป็นในการรักษาของผู้ป่วยแล้ว แพทย์ควรใช้ยาดังกล่าวก่อน โดยไม่ควรใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้ด้วยเหตุผลเกี่ยวกับต้นทุน ความสะดวกในการใช้ยา หรือความจำเป็นในด้านการบริหารจัดการ (3,21) สหภาพยุโรปกำกับดูแลการใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้ด้วยกฎหมายหรือข้อบังคับ โดยในแต่ละประเทศมีกฎหมายที่เกี่ยวข้องแสดงได้ดังตารางที่ 3

จากสถานการณ์การใช้ยาในเด็ก ที่มีอัตราการใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้สูงถึงร้อยละ 50 สาเหตุสำคัญเกิดจากการขาดการวิจัยในเด็กเพราะเด็กถูกจัดเป็นกลุ่มผู้ร่วมวิจัยที่เปราะบาง ทำให้ไม่มีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุน ดังนั้นการใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้ในเด็กจึงไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนมากนัก หากแต่เป็นการคาดการณ์ผลลัพธ์การใช้ยาจากการวิจัยที่ทำในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ดังนั้น ในปี 2008 สหภาพยุโรปจึงประกาศ Regulation (EC) No 1901/2006 เพื่อสร้างระบบที่ทำให้เกิดการวิจัยพัฒนาและขึ้นทะเบียนยาสำหรับข้อบ่งใช้ในเด็ก โดยมุ่งใจด้วยการให้คำตอบแทนเป็นรางวัลกับอุตสาหกรรมยาที่ทำการวิจัยในกลุ่มเด็ก และมีการกระตุ้นให้ภาคสังคมสนับสนุนการวิจัยการใช้ยาข้อบ่งใช้ต่าง

ๆ ในเด็กให้มากขึ้น ข้อกำหนดนี้มีเจตนารมณ์มุ่งหวังให้มีการเพิ่มงานวิจัยเพื่อให้เกิดหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการขึ้นทะเบียนยาที่ใช้ในเด็กให้มากขึ้น (22)

ประเทศฝรั่งเศสและประเทศอิตาลีสนับสนุนเงินทุนเพื่อการวิจัยภายนอกข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยในสหภาพยุโรป ภายใต้นโยบาย temporary recommendations for use (RTUs) ของฝรั่งเศสและนโยบาย pre-authorization by listafarmaci off label (AIFA) ในประเทศอิตาลี และมีการจัดตั้งหน่วยงาน Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) off-label expert group ซึ่งเป็นหน่วยงานพิจารณาสนับสนุนทุนวิจัยสำหรับยาภายนอกข้อบ่งใช้เพิ่มเติม (23)

การส่งเสริมการขายยาภายนอกข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรปถูกกำกับดูแลด้วยกฎหมายห้ามการส่งเสริมการขายยาภายนอกข้อบ่งใช้ที่กำหนดโดย MHRA (24) แต่ทั้งนี้ในแต่ละประเทศจะมีกฎหมาย ข้อกำหนด และองค์กรที่กำกับดูแลการส่งเสริมการขายในแต่ละประเทศเป็นการเฉพาะ เช่น หน่วยงาน Prescription Medicine Code of Practice Authorities (PMCPA) ในประเทศอังกฤษ จะดูแลกำกับส่งเสริมการขายตามเกณฑ์จริยธรรมของ Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI code)

ประเทศอังกฤษ

ประเทศอังกฤษมีนโยบายและมาตรการควบคุมการสั่งจ่ายยาภายนอกข้อบ่งใช้ของแพทย์ โดยแพทย์ผู้จ่ายยาต้องปฏิบัติตามแนวทางเวชปฏิบัติในการจ่ายยาของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) รวมถึงนโยบายการเบิกจ่ายยาของหน่วยงานในระบบประกันสุขภาพส่วนกลาง (NHS Hospital Trusts) และระดับพื้นที่ (Clinical Commissioning Groups) (25) หน่วยงานในระบบประกันสุขภาพพื้นที่ในแต่ละพื้นที่สามารถออกนโยบายและแนวปฏิบัติในการใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้ได้ เช่น แนวทางการเบิกจ่าย แนวทางการสั่งจ่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ไม่มีการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้นั้นหรือมียาเพียงไม่กี่รายการสำหรับข้อบ่งใช้นั้น ๆ เช่น การใช้ยาภายนอกข้อบ่งใช้ในเด็ก หรือกรณีที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัย

ในขณะเดียวกัน NICE สนับสนุนข้อมูลของยาภายนอกข้อบ่งใช้เพื่อให้แพทย์ผู้สั่งจ่ายประเมินประโยชน์และ

ตารางที่ 3. กฎหมายหรือข้อบังคับเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในสหภาพยุโรป (3,7)

ประเทศ	กฎหมายที่เกี่ยวข้อง	การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้
ออสเตรีย	Medical law, §8 (AMG)และ §§ 6, 88 und 110 StGB Austria	ระบุเงื่อนไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกฎหมาย และกำหนดให้มีการลงนามยินยอมในการใช้ยานอกข้อบ่งใช้
ฝรั่งเศส	Law No 2011- 2012 from December 29, 2011;regulation No 2012-743, TRU	การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้แบบชั่วคราว (temporary recommendations of use)
อิตาลี	Law 94/98 (Legge di Bella), Art 3, subsection 2	ระบุเงื่อนไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกฎหมาย
สเปน	Law 41/2002 and royal decree 1015/2009	ระบุเงื่อนไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกฎหมาย
สวิสเซอร์แลนด์	Swiss federal law on medicinal products and medical devices, Art 9, Art 26	ระบุเงื่อนไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกฎหมายแบบชั่วคราว
เยอรมัน	Medical law, §21 section 2 No 6 (AMG)	ระบุเงื่อนไขที่ยกเว้นการใช้ยาตามข้อบ่งใช้
ฮังการี	Section25 of Act No. XCV of 2005, Decree No. 44/2004 of the Ministry for Health Care, Social Affairs and Family	ระบุเงื่อนไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกฎหมาย

ความเสี่ยงของผู้ป่วย ข้อมูลการประเมินนี้จัดทำโดยหน่วยงานประเมินเทคโนโลยีโดยรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัย รวมถึงใช้กระบวนการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของยานอกข้อบ่งใช้ และตีพิมพ์เอกสารวิชาการ evidence summaries: unlicensed and off-label medicine (25,26) เพื่อเป็นหลักฐานเชิงวิชาการให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยา และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเกี่ยวกับยาดังกล่าว

หน่วยงานที่กำกับดูแลวิชาชีพทางการแพทย์ของประเทศอังกฤษ (General Medical Council) ประกาศแนวทางการสั่งจ่ายยาของแพทย์ ที่ระบุว่า แพทย์ควรสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้ และกำหนดแนวทางการพิจารณาจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นรายบุคคล (27)

ประเทศฝรั่งเศส

ในปี 2011 ได้มีการประกาศกฎหมาย Health and Safety Law ทำให้เกิดความตื่นตัวเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้เป็นอย่างมาก โดยก่อนหน้าปี 2011 ประเทศฝรั่งเศสมีกฎหมาย Article R4127-8 of the public health code (1971) ที่ระบุว่า การสั่งจ่ายยาของแพทย์ต้องคำนึงถึงประโยชน์และความเสี่ยงเสมอ ในประเทศฝรั่งเศสมีกลไกในการควบคุมยานอกข้อบ่งใช้ 2 กลไกสำคัญ คือ การกำหนดรายการยานอกข้อบ่งใช้ที่สามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ และการบังคับใช้กฎหมาย

หน่วยงานที่ดูแลด้านข้อกำหนดการจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศฝรั่งเศส คือ Afssaps (French agency for the safety and health products), HAS (High health authority) และ INCA (National Institute against Cancer) ทั้งสามหน่วยงานร่วมกันในการกำหนดรายการยาที่เกี่ยวข้อง โดยการรวบรวมข้อมูลการศึกษาและประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เมื่อหน่วยงานรับรองการใช้ยานั้น ๆ การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ดังกล่าวจะสามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพได้ ยาที่ถูกเสนอเข้ากระบวนการนี้เป็นยาที่มีราคาแพง ยาที่ใช้ในโรคที่พบได้น้อย หรือยาที่ไม่มียาอื่นที่ใช้ในการรักษาได้แล้ว (28)

ส่วนระบบกฎหมายกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ คือ พระราชกฤษฎีกา ชื่อ temporary use recommendations (TUR) (10,28–30) ที่กำหนดให้แพทย์สามารถสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ได้และผู้ป่วยสามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพ ภายใต้ระบบติดตามผลลัพธ์การรักษาและการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์สำหรับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ติดต่อกันเป็นเวลา 3 ปี หากมีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยที่เพียงพอต่อการขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ก็จะดำเนินการขึ้นทะเบียนโดยบริษัทเอกชนหรือหน่วยงานอื่น ๆ ที่ไม่ใช่อุตสาหกรรมยา นอกจากนี้ อุตสาหกรรมยายังได้รับการสนับสนุนหากทำวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม หรือหากไม่สามารถขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ใหม่ได้ การใช้ยานอก

ข้อบ่งใช้ดังกล่าวจะถูกประกาศเป็นข้อแนะนำในการใช้ยา โดยหน่วยงาน National Agency of Medicine and Health Product Safety (ANSM) ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เช่น Social Security Insurance, High Health Authority, National Cancer Institute, Reference Centers for Rare Diseases, หรือกลุ่มเรียกร้องสิทธิ์ของผู้ป่วย (patient advocacy groups) สามารถยื่นความต้องการในการเสนอขอเข้าระบบดังกล่าวได้ผ่าน French National Agency for Medicines and Health Products Safety (28)

ประเทศเยอรมัน

กฎหมายยาของประเทศเยอรมันไม่ได้ห้ามการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ แต่อนุญาตให้ใช้ได้ภายใต้ขอบเขตของการบริการการแพทย์และการเบิกจ่ายกับประกันสุขภาพตาม SGBV (Sozialgesetzbuch 5) หรือ social security code 5 โดยมีเงื่อนไขการใช้ในกรณีที่มีอาการอาจถึงแก่ชีวิตที่ไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่น และต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์ของประสิทธิผลและความปลอดภัย (31) องค์กรที่เกี่ยวข้องกับการพิจารณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ คือ BfArM (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte) off-label expert group ซึ่งมีการกำหนดกลุ่มโรคเพื่อพิจารณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เช่น กลุ่มยามะเร็ง กลุ่มยาจิตเวช และประสาทวิทยา กลุ่มยาที่ใช้ทางจักษุวิทยาและยาที่ใช้ในโรค HIV/AIDS และเสนอรายการยาดังกล่าวแก่ Health Insurance Fund เพื่อพิจารณาตัดสินใจในการอนุมัติการเบิกจ่าย (3)

ประเทศฮังการี

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของประเทศฮังการีถูกกำกับดูแลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยโดย Health Technology Assessment Committee และ National Institute for Quality Organizational Development in Healthcare and Medicines ซึ่งทำหน้าที่ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาดังกล่าว โดยจะต้องมีคำขอหรือข้อเสนอมาจากแพทย์ผู้รักษา และมีระบบการเบิกจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ในระบบประกันสุขภาพซึ่งจะพิจารณาเป็นรายกรณีหรือรายบุคคลโดย National Insurance Fund ซึ่งพิจารณาบนหลักการของการประหยัดทรัพยากรและต้นทุนด้านสุขภาพ (3)

ประเทศออสเตรีย

การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้เป็นข้อตกลงร่วมกันระหว่างผู้เกี่ยวข้อง 4 ฝ่าย ประกอบด้วย Austrian Federal Office for Safety in Health Care, Austrian Medicines and Medical Devices Agency, Austrian Society for Anesthesia, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) และ Austrian Patient Advocacy ตามข้อตกลงดังกล่าวแพทย์สามารถสั่งจ่ายนอกข้อบ่งใช้ได้ แต่จะเป็นความรับผิดชอบของสถานพยาบาลและแพทย์ผู้สั่งยา ทั้งยังมีข้อบังคับเกี่ยวกับการลงนามของผู้ป่วยเพื่อรับทราบและยินยอมให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้กับตน ระบบการพิจารณาการเบิกจ่ายกับระบบประกันสุขภาพของประเทศออสเตรียจะไม่เข้มงวดเกี่ยวกับคุณภาพของหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิผลและประสิทธิผล หลักฐานในระดับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญก็สามารถใช้สนับสนุนการเบิกจ่ายภายใต้ระบบประกันสุขภาพของประเทศออสเตรียได้ (3)

ประเทศแคนาดา

องค์กรประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศแคนาดา (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH) รับผิดชอบในการประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประโยชน์ ความเสี่ยง รวมถึงความคุ้มค่าของยาที่ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เช่น sildenafil และ tadalafil สำหรับกรณี pulmonary arterial hypertension และยารักษาามะเร็งสำหรับกรณี retina condition โดยจัดเป็นการขยายของเขตของการใช้ยาตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ข้อบ่งใช้ที่กำหนด ยาที่ผ่านการประเมินจาก CADTH สามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพได้ (32,33)

ประเทศออสเตรเลีย

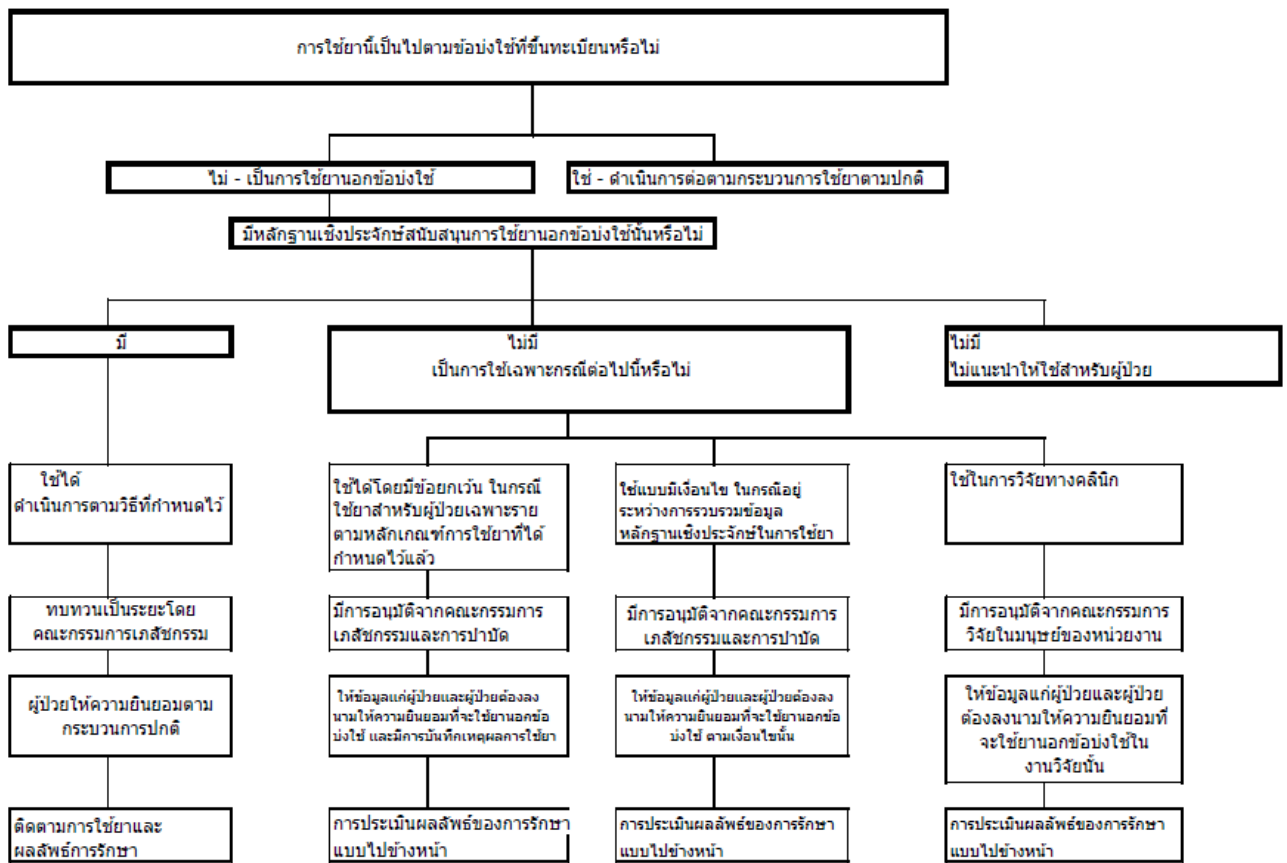
Council of Australian Therapeutic Advisory Groups (CATAG) ได้จัดทำ Guiding Principles for the quality use of off-label medicines เพื่อเป็นแนวทางการตัดสินใจและกรอบการใช้ยานอกข้อบ่งใช้อย่างมีคุณภาพในระดับโรงพยาบาลของรัฐ ดังแสดงในรูปที่ 1 (34) ในการตัดสินใจเหมาะสมของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้นั้นจะพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผล ประโยชน์และความเสี่ยงในการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ แนวทางนี้แบ่งกลุ่มการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ออกเป็น 4 ประเภท คือ 1) การใช้ได้เป็นการทั่วไป (routine

use): มีหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพสูงในการสนับสนุนว่า ยามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเมื่อใช้นอกข้อบ่งใช้ 2) การใช้ในผู้ป่วยเฉพาะราย (individual use): มีหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพต่ำหรือต่ำมาก แต่พบว่ามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าความเสี่ยง และควรมีการกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกยาเข้าประเภทนี้ เช่น ใช้เพื่อรักษาโรคที่พบน้อย ยาขาดแคลน ไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่น 3) การใช้ตามเงื่อนไขที่กำหนดร่วมกับการศึกษา (conditional use with evidence development): มีหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพต่ำหรือปานกลาง มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าความเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะที่ต้องมีการกำหนดเกณฑ์พิจารณา เช่น ระดับความรุนแรง ชนิดของโรคที่เป็น หรือการรักษาตามมาตรฐานการรักษาแล้วไม่ได้ผล ยาในกลุ่มนี้จะต้องมีการทบทวนการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ และ 4) การใช้ในงานวิจัย (research and investigation use): มีหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพต่ำหรือต่ำมาก ไม่สามารถประเมินประโยชน์ต่อความเสี่ยงได้ หรือมีโอกาสมันจะมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ แนวทางการประเมินการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ การอนุมัติการใช้ยา และการติดตามผลการรักษาในด้าน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยแสดงได้ดังรูปที่ 1

หลักการใช้นอกข้อบ่งใช้อย่างมีคุณภาพของประเทศ ออสเตรเลีย ถูกกำหนดบนหลักการที่ว่า การใช้นอกข้อบ่งใช้จะทำได้ต่อเมื่อไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสม ไม่มียาที่ขึ้นทะเบียนให้เลือกใช้ หรือเกิดวิกฤตยาขาดแคลน การตัดสินใจอยู่ภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพสูง ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลต้องมีส่วนร่วมในการตัดสินใจใช้นอกข้อบ่งใช้ ต้องมีการแจ้งข้อมูลไปยังคณะกรรมการเภสัชกรรม และการบำบัดประจำสถานพยาบาลในทุกกรณี ยกเว้นการจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ที่ถูกพิจารณาให้เป็นการใช้ได้เป็นการทั่วไป มีระบบติดตามผลการรักษา ผลลัพธ์ด้านสุขภาพ และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และมีการพิจารณาถึงผู้ที่ต้องรับผิดชอบต่อการจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ทุกครั้ง ระบบประกันสุขภาพของประเทศออสเตรเลียจะเบิกจ่ายได้เฉพาะรายการยาตามสิทธิประโยชน์ที่ CATAG ประกาศใช้เท่านั้น

ประเทศนิวซีแลนด์

Medicine Act 1981 ของประเทศนิวซีแลนด์ไม่ได้ห้ามการใช้นอกข้อบ่งใช้ แต่จะต้องใช้ภายใต้ข้อกำหนดของ Code of health and disability services consumers' rights regulation 1996 และ common law ที่กำหนดให้การ



รูปที่ 1. หลักการใช้นอกข้อบ่งใช้อย่างมีคุณภาพของประเทศออสเตรเลีย (34)

ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดได้แก่ ผู้ป่วยต้องได้รับทราบข้อมูลอย่างครบถ้วนและต้องได้รับคำยินยอมจากผู้ป่วยด้วย (35)

ประเทศอินเดีย

ในปี 2004 ประเทศอินเดียออกกฎหมายกำหนดให้การจ่ายยาที่นอกเหนือจากข้อบ่งใช้เป็นสิ่งที่ไม่ผิดกฎหมายตาม Indian Medical Council Act (36,37) และหน่วยงาน Drug Controller General of India ที่รับผิดชอบในการดูแลและการขึ้นทะเบียนยา ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนต่อการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ แต่มีกรณีศึกษาของยา bevacizumab ที่หน่วยงานกำกับดูแลการใช้ยาออกประกาศการห้ามใช้ยาแบบ intraocular เนื่องจากการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ แต่ได้ยกเลิกประกาศดังกล่าวเพื่อประโยชน์ในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยโดยพิจารณาถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ที่พบว่า มีประสิทธิผลและความปลอดภัย (15)

ประเทศเกาหลีใต้

การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ดำเนินการโดย Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) HIRA อนุญาตให้มีการเบิกจ่ายค่ายานอกข้อบ่งใช้บางอย่างภายใต้เงื่อนไขที่การใช้ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (38)

ประเทศจีน

การกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของประเทศจีนประกอบด้วยกลไก 3 ด้านคือ การกำหนดข้อจำกัดหรือเงื่อนไขในการสั่งยานอกข้อบ่งใช้ของแพทย์ การกำกับดูแลการโฆษณาส่งเสริมการขาย-การใช้ยานอกข้อบ่งใช้โดยบริษัทผู้ผลิตและผู้นำเข้า และการใช้กฎหมายกำหนดความผิดฐานละเมิดในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการที่แพทย์สั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ให้ผู้ป่วย กฎหมายดังกล่าวกำหนดบทลงโทษและการเยียวยาผู้เสียหายจากกรณีดังกล่าวด้วย (39,40)

ประเทศสิงคโปร์

ประเทศสิงคโปร์กำหนดแนวทางเวชปฏิบัติที่ดีของแพทย์เกี่ยวกับการจ่ายยา โดยกำหนดแนวทางการจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ของแพทย์ว่า การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ต้องมี

หลักฐานเชิงประจักษ์ที่เพียงพอหรือมีประสบการณ์ในการใช้ที่เพียงพอให้เห็นประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานอกข้อบ่งใช้นั้น ๆ แพทย์ผู้สั่งยาต้องรับผิดชอบในการบันทึกข้อมูลการจ่ายยาที่ครบถ้วนถูกต้องชัดเจน โดยระบุเหตุผลความจำเป็นที่ต้องใช้ยานอกข้อบ่งใช้ นั้นว่าเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างไร นอกจากนี้ยังมีเกณฑ์จริยธรรมทางการแพทย์ที่ประกาศ ซึ่งระบุว่า แพทย์ไม่ควรจ่ายยาที่ไม่ได้รับการยอมรับในวิชาชีพ เว้นเสียแต่ว่ายานั้นมีการศึกษาวิจัยรองรับ นอกจากนี้ยังมีเงื่อนไขการเบิกจ่ายการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ตาม Handbook of Healthcare Professionals ที่จัดทำโดยกระทรวงสาธารณสุข (41)

ประเทศญี่ปุ่น

การกำกับดูแลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศญี่ปุ่นใช้ข้อมูลเชิงประจักษ์ที่ปรากฏในหนังสืออ้างอิงมาตรฐานและแนวทางเวชปฏิบัติในการรับรองการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (41)

การกำกับดูแลการโฆษณายานอกข้อบ่งใช้

การโฆษณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้เป็นสิ่งต้องห้ามในทุกประเทศ เนื่องจากการโฆษณายาต้องผ่านการรับรองจากหน่วยงานภาครัฐ หากหน่วยงานภาครัฐอนุญาตให้มีการโฆษณาได้ ถือว่าเป็นการส่งเสริมการใช้ยาที่ไม่ปลอดภัยในทางอ้อม (10) การกำกับดูแลการโฆษณายานอกข้อบ่งใช้ในสหรัฐอเมริกา มีกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับกลไกกำกับดูแลกันเองในกลุ่มอุตสาหกรรมยาและกลุ่มวิชาชีพแพทย์ การเปิดเผยความสัมพันธ์ทางการเงินระหว่างแพทย์และบริษัทยา รวมถึงการกำกับคุณภาพของการเผยแพร่ข้อมูลในการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทาง การแพทย์ที่ประกาศใช้ในปี 1997 (19) แต่ในทางปฏิบัติพบว่า การส่งเสริมการขายเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ยังพบเห็นได้ทั่วไป เช่น ผู้ผลิตยากระจายเอกสารหรือบทความวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ได้ แม้จะมีการลงโทษปรับผู้ผลิต แต่ก็ค่าปรับดังกล่าวมีมูลค่าน้อยกว่ามูลค่าการตลาดที่ผู้ผลิตได้จากการที่มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (42) เมื่อสำรวจกลยุทธ์การตลาดของบริษัทยาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในสหรัฐอเมริกาช่วงปี 1996-2010 พบว่ามีบริษัท 41 บริษัทที่ส่งเสริมการขายยานอกข้อบ่งใช้ ร้อยละ 85 เป็นการขยายขอบเขตการใช้ยาไปใช้ในโรคอื่น ๆ ที่ยังไม่ได้รับการรับรอง (unapproved diseases) ร้อยละ

54 เป็นการใช้จ่ายในโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เป้าหมายหลักของยา แต่ยังไม่ผ่านการรับรอง (unapproved disease subtypes) และร้อยละ 34 เป็นการใช้จ่ายในขนาดที่ไม่ได้รับรอง ทั้งนี้ บริษัทยาได้อาศัย 4 กลยุทธ์หลักในการส่งเสริมการใช้จ่าย นอกข้อบ่งใช้ ได้แก่ การสร้างความสัมพันธ์กับผู้สั่งจ่ายยา ความสัมพันธ์เชิงธุรกิจ ความสัมพันธ์กับผู้จ่ายเงินในระบบ ประกันสุขภาพ และความสัมพันธ์กับผู้บริโภค ความสัมพันธ์กับผู้สั่งจ่ายยาอยู่ในรูปแบบการนำเสนอข้อมูลยาด้วยตนเอง ร้อยละ 76 การให้ตัวอย่างยาแบบไม่คิดมูลค่าร้อยละ 20 การให้คำตอบแทนเพื่อจูงใจในการใช้ยาร้อยละ 85 การให้เป็นผู้สอนเกี่ยวกับยาร้อยละ 54 และกิจกรรมงานวิจัย ร้อยละ 20 (10, 42)

สรุปและข้อเสนอแนะ

นโยบายหรือมาตรการในการแก้ไขปัญหาการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ที่พบจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ามีความหลากหลาย หากจำแนกตามเจตนารมณ์ของการกำหนดนโยบายและเครื่องมือที่ใช้ สามารถกำหนดเป็นกลุ่มนโยบายได้ดังตารางที่ 4 การใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ใช้จ่ายในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย แต่การใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ในบางกรณีเป็นการแก้ปัญหาการเข้าถึงยาของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลได้

ประเทศต่าง ๆ มีมาตรการในการกำกับดูแลการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ที่มีเจตนารมณ์เพื่อให้เกิดความปลอดภัย มาตรการเพื่อความปลอดภัยประกอบด้วย การกำหนดเงื่อนไขการสั่งจ่ายอย่างชัดเจน เช่น กฎหมายยา การกำหนดเงื่อนไขโดยองค์กรที่ดูแลระบบยา การประกาศให้ใช้ยาบางรายการได้แบบชั่วคราวและมีระบบติดตาม รวมถึงมีแนวปฏิบัติและเงื่อนไขการสั่งจ่ายทั้งในระดับองค์กรวิชาชีพ ราชวิทยาลัยทางการแพทย์ และระดับสถานพยาบาล มาตรการในการเพิ่มหลักฐานเชิงประจักษ์ โดยให้แรงจูงใจทางการเงินแก่บริษัทผู้ผลิตยาหรือองค์กรภาครัฐทำการวิจัยแทนบริษัทผู้ผลิตยา การกำหนดให้หน่วยงานประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพรับผิดชอบในการประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าของยา นอกข้อบ่งใช้ มาตรการการเบิกจ่ายค่ายาที่เป็นยาออกข้อบ่งใช้ในระบบประกันสุขภาพภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด มาตรการทางด้านจริยธรรมกำหนดให้ผู้ใช้จ่ายต้องขอความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนการใช้จ่ายด้วย หน่วยงานในการกำกับดูแลระบบยามีมาตรการเพิ่มแนวทางในการขึ้น

ทะเบียนที่เป็นการขยายจากผลิตภัณฑ์เดิมโดยไม่ต้องทำการวิจัยใหม่ มาตรการที่ใช้ทั้งหมดมีความเกี่ยวข้องกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกกลุ่ม ทั้งในกลุ่มผู้ผลิตยา แพทย์และองค์กรวิชาชีพ สถานพยาบาล หน่วยงานที่กำกับดูแลระบบยา และผู้ป่วย

การพัฒนาข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ต้องพิจารณาถึงประสิทธิผล ความปลอดภัย จริยธรรม และเศรษฐศาสตร์ รวมถึงความเป็นไปได้ในระบบสุขภาพในปัจจุบัน

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายสำหรับประเทศไทย

ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีมาตรการที่ชัดเจนในการกำกับดูแลการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ ดังนั้นจึงควรมีแนวทางที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ดังนี้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรจัดลำดับความสำคัญของยาที่มีการใช้นอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทย และใช้กลไกการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพเพื่อประเมินประสิทธิผลทางคลินิก ความปลอดภัย จริยธรรม และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง รวมถึงการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์ของยาออกข้อบ่งใช้ เพื่อคัดเลือกยาและข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมเพื่อประกาศใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ผู้เกี่ยวข้องควรใช้กลไกการเบิกจ่ายของหน่วยงานประกันสุขภาพต่าง ๆ เช่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลางในการสนับสนุนการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ที่ผ่านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพและประกาศในบัญชียาหลักแห่งชาติ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรสร้างช่องทางการติดตามความปลอดภัยและพัฒนาระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้เพิ่มเติมจากระบบเดิม ราชวิทยาลัยทางการแพทย์ควรพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อสนับสนุนการใช้จ่ายนอกข้อบ่งใช้ภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์

ภาครัฐควรสร้างกลไกในการสนับสนุนการทำวิจัยทางคลินิกเพื่อขึ้นทะเบียนยาทั้งในภาคอุตสาหกรรมและหน่วยงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกาวิจัย เช่น สถาบันการศึกษา สถาบันวิจัย เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จาก เภสัชกรหญิง รศ. ดร.จิราพร ลิ้มปานานนท์ เภสัชกรหญิง

ตารางที่ 4. เครื่องมือที่ใช้ในนโยบายการกำกับดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

นโยบาย	เครื่องมือที่ใช้	ตัวอย่างประเทศที่ใช้
การควบคุมกำกับให้ การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เป็นไปอย่างปลอดภัย	กำหนดเงื่อนไขการสั่งใช้ยาอย่างชัดเจนในกฎหมายยา แนวปฏิบัติที่ออกโดยหน่วยงานที่ควบคุมกำกับระบบยา หรือองค์กรทางการแพทย์ กฎหมายเกี่ยวกับการรับผิดชอบต่อความเสียหายจากสินค้าหรือ บริการ หรือกฎหมายเกี่ยวกับการละเมิด ประกาศอนุญาตให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้แบบชั่วคราวและ ติดตามผลข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ เกณฑ์วิธีการสั่งใช้ยาในระดับโรงพยาบาล สถาน พยาบาล หรือพื้นที่สุขภาพ ข้อตกลงร่วมระหว่างทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง	ออสเตรีย อิตาลี สเปน สวิสเซอร์แลนด์ เยอรมัน อังกฤษ สหภาพยุโรป อังกฤษ จีน อังกฤษ สหรัฐอเมริกา ฝรั่งเศส สวิสเซอร์แลนด์ อังกฤษ ออสเตรเลีย
การเพิ่มการศึกษาวิจัย ยานอกข้อบ่งใช้ และ การสนับสนุนข้อมูลเพื่อ การตัดสินใจ	หน่วยงานประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพรับผิดชอบในการ ประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าของยา นอกข้อบ่งใช้และสนับสนุนข้อมูลให้แก่หน่วยงานอื่น การออกแนวทางการรักษาหรือแนวทางเวชปฏิบัติ การเพิ่มแรงจูงใจในการทำวิจัยของบริษัทยา การให้ทุนสนับสนุนองค์กรภาครัฐทำการศึกษาวิจัยแทน บริษัทผู้ผลิตยา	อังกฤษ แคนาดา เกาหลี อังกฤษ เนเธอร์แลนด์ สหภาพยุโรป NIH ของสหรัฐอเมริกา
กลไกการเบิกจ่ายใน ระบบประกันสุขภาพ	การกำหนดเกณฑ์การเบิกจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ในระบบ ประกันสุขภาพโดยจะต้องเป็นการใช้ยาภายใต้เงื่อนไขหรือ เกณฑ์ที่กำหนดเช่น ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน	อังกฤษ เยอรมัน
จริยธรรม	เกณฑ์จริยธรรมของแพทย์ การให้ความยินยอมของผู้ป่วย	อังกฤษ สิงคโปร์ ออสเตรีย เนเธอร์แลนด์ นิวซีแลนด์
การพัฒนาระบบการขึ้น ทะเบียนยา	การเพิ่มแนวทางในการขึ้นทะเบียนที่เป็นการขยายจาก ผลิตภัณฑ์เดิมโดยไม่ต้องทำการวิจัยใหม่ เช่น แนวทางการ ขึ้นทะเบียนยาประเภทชีววัตถุคล้ายคลึง	สหรัฐอเมริกา
ห้ามโฆษณา	กฎหมาย การสอดส่องดูแลกันเองในผู้ผลิตและจำหน่ายยา	ทุกประเทศ สหรัฐอเมริกา

พรพรรณ สุนทรธรรม ที่ให้คำแนะนำชี้แนะอย่างดียิ่งใน
ฐานะผู้เชี่ยวชาญ และขอขอบคุณแผนงานพัฒนาวิชาการ
และกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ (คคส.) ที่ให้ทุน
สนับสนุนการศึกษาในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Gupta S, Nayak R. Off-label use of medicine: Pers-
 pective of physicians, patients, pharmaceutical

companies and regulatory authorities. J Pharmacol
 Pharmacother 2014; 5: 88-92.

2. Narong N, Sitthiworanan C. A survey of off-label and
 unlicensed prescribing drugs at a community hospi-
 tal in Thailand. Thai Journal of Pharmaceutical Scien-
 ces. 2007; 34: 13-6.

3. Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, Hulstaert
 F, Stordeur S, Cleemput I, Vinck I. Towards a better

- managed off-label use of drugs. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015.
4. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary Care. *Arch Intern Med.* 2012; 172:781-88.
 5. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-Label versus gold standard. *PLoS ONE.* 2012; 7: e42701.
 6. Sribundit N, Chalongsuk R, Lochidamnuy S. Survey of providers toward using nortriptyline for smoking cessation. *Veridian E-Journal, Silpakorn University* 2013; 6: 1–10.
 7. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 537-46.
 8. Leichter HM. A comparative approach to policy analysis: Health care policy in four nations. New York: Cambridge University Press; 1979.
 9. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 982–90.
 10. Chalongsuk R. Off-label drug use in Thailand. *Silpakorn University Journal of Social Sciences, Humanities and Arts.* 2018; 38: 170–98.
 11. Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, Sokol S, Lat I, Handler SM, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med.* 2015; 43: 1612–21.
 12. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70: 1385–93.
 13. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 584–7.
 14. Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 90–5.
 15. Narayanan R, Honavar S. A tale of two drugs: Off and on-label. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65: 549.
 16. Barlas S. Drug companies worry about new “totality of evidence” standard: is it an about-face from the FDA on off-label promotion? *PT* 2017;42:295–329.
 17. Brower A. Is there a better way to guide payers on off-label coverage? *Biotechnol Healthc.* 2008; 5 :9–10.
 18. Anon. Liability and off-label prescriptions. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 43–4.
 19. Ventola CL. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *PT* 2009; 34: 428–40.
 20. Abernethy AP, Hammond JM, Hubbard ML, Patwardhan MB, Orlando LA, McCrory DC, et al. Compendia for coverage of off-label uses of drugs and biologics in an anticancer chemotherapeutic regimen. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
 21. Donovan G, Parkin L, Wilkes S. Special unlicensed medicines: what we do and do not know about them. *Br J Gen Pract.* 2015 ;65:e861–3.
 22. Lehmann B. Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use & clinical research in vulnerable populations. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008; 2: 37.
 23. Charafi N, Darnis MG, Conti C. Off-label use of intravenous immunoglobulins (IVIGs): Funding Mechanism in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom (EU5). *Value Health.* 2015; 18: A552.
 24. Vilhelmsson A, Davis C, Mulinari S. Pharmaceutical industry off-label promotion and self-regulation: A

- document analysis of off-label promotion rulings by the United Kingdom prescription medicines code of practice authority 2003–2012. *PLOS Med.* 2016; 13: e1001945.
25. Hill P. Off license and off label prescribing in children : litigation fears for physicians. *Arch Dis Child.* 2005 ;90 Suppl 1:i17-8.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence summaries: Unlicensed and off-Label medicines – Integrated process statement. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.
27. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology: Clarifying unlicensed and off-label uses of medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83: 2615–25.
28. Le Jeunne C, Billon N, Dandon A, Berdaï D, Adgibi Y, Bergmann J-F, et al. Off-label prescriptions: how to Identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? *Thérapie.* 2013; 68: 233–9.
29. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France’s new framework for regulating off-Label drug use. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1279–81.
30. Degrasat-Théas A, Bocquet F, Sinègre M, Peigné J, Paubel P. The “temporary recommendations for use”: A dual-purpose regulatory framework for off-label drug use in France. *Health Policy* 2015; 119: 1399–405.
31. Ditsch N, Kümper C, Summerer-Moustaki M, Rückert S, Toth B, Lenhard M, et al. Off-label use in Germany - a current appraisal of gynaecologic university departments. *Eur J Med Res.* 2011 27; 16: 7–12.
32. Nigel SB Rawson. Including off-label drug indications in HTA jeopardizes patient health and discourages innovation. *Can Health Policy Inst.* 2016; 19: 1-10.
33. Zheng M, Yang M, Wu J. Ethical off-label drug-use: Need for a rethink? *Indian Pediatr.* 2017; 54:447–50.
34. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006; 185: 544–8.
35. Cook RJ. Off-label drug use as a consent and health regulation issue in New Zealand. *J Bioethical Inq.* 2015; 12: 251–8.
36. Mudur G. Indian medical association wants off-label prescribing. *BMJ.* 2004; 328: 974.
37. Oberoi S. Regulating off-label drug use in India: The arena for concern. *Perspect Clin Res.* 2015; 6: 129-33.
38. Na Y, Choi YJ, Bae S, C.H.O. M, Kim AR, Kang IH, et al. Off-label use of anticancer drugs In South Korea. *Value Health.* 2014; 17: A656.
39. Ma F, Lou N. Chinese regulation of off-label use of drugs. *Food Drug Law J.* 2013; 68: 189–200.
40. Wu H, Wu G. Strategy to address innovative off-label medication use in China: grading management. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 1271–3.
41. Soewondo P, Permanasari VY, Nurfitriyani M. Review of laws, regulations, and uses of off-label drugs in Indonesia. Seattle: PATH; 2017.
42. Kesselheim AS, Wang B, Studdert DM, Avorn J. Conflict of interest reporting by authors involved in promotion of off-label drug use: An analysis of journal disclosures. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001280.