

ข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการควบคุมการให้บริการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัดภายในสถานพยาบาลของประเทศไทย

พัชรพรพรรณ กิจพันธ์, ระพีพรรณ นลองสุข

ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการควบคุมการให้บริการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (advanced therapy medicinal products: ATMPs) ชนิดเซลล์บำบัดภายในสถานพยาบาล วิธีการ: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ ดำเนินการวิจัยระหว่างเดือนมีนาคม – กันยายน 2564 ประกอบด้วย 1. การทบทวนวรรณกรรมจากเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 2. การสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญจำนวน 17 คนด้วยแบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง ผู้ให้ข้อมูลสำคัญถูกเลือกมาแบบเฉพาะเจาะจงจากนักวิจัยหรือแพทย์ที่ดำเนินการวิจัยด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy และผู้ที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแล ATMPs ชนิด cell-based therapy และ 3. การจัดทำเป็นข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการควบคุมการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลของประเทศไทย หลังจากนั้น ส่งข้อเสนอแนะที่ได้กลับไปยังผู้ให้ข้อมูลสำคัญพิจารณาอีกครั้ง ผลการวิจัย: ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นไปในทิศทางเดียวกันว่าเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยต่อการรับบริการด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ควรกำหนดเงื่อนไขเฉพาะสำหรับการให้บริการนี้ ได้แก่ คุณสมบัติของแพทย์ สถานที่ผลิต มาตรฐานห้องปฏิบัติการ สถานพยาบาล เวชปฏิบัติ รวมทั้งการติดตามการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy สรุป: การกำกับ ดูแลการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล ต้องมีการทำงานร่วมกันแบบบูรณาการของหลายหน่วยงาน เช่น กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ แพทย์สภา และราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย

คำสำคัญ: ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง เซลล์บำบัด เวชศาสตร์ฟื้นฟู สถานพยาบาล

รับต้นฉบับ: 23 ส.ค. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 30 ก.ย. 2564, รับลงตีพิมพ์: 11 ต.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: พัชรพรพรรณ กิจพันธ์ ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมืองนครปฐม จังหวัดนครปฐม 73000 E-mail: patcharaphun_k@yahoo.com

Preliminary Recommendations for Regulation on Service Provision on Advanced Therapy Medicinal Products: Cell-based Therapy in Health Institutions in Thailand

Patcharaphun Kidpun, Rapeepun Chalongsuk

Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Silapakorn University

Abstract

Objective: To formulate preliminary recommendations for regulation on service provision of care using advanced therapy medicinal products (ATMPs) in the case of cell-based therapy in health institutions within Thailand. **Methods:** The research was a qualitative study conducted during March to September 2021. Three parts of the study included 1. Review of literature and related documents 2. Interviews with 17 key informants using semi-structured questionnaire. Key informants were purposively selected from researchers or physicians conducting the study using ATMPs: cell-based therapy and regulators of these products and 3. The formulation of preliminary recommendations on the regulation of provision of care using ATMPs: cell-based therapy within Thai health institution, and sent the summary of the recommendations to the interviewees for reconsideration. **Results:** All key informants agreed upon that in order to ensure patient safety using ATMPs: cell-based therapy, specific requirements for this service should be established including those for qualification of physicians providing the service, production site, standard of laboratory and health institutions, medical practices, and monitoring of the use of ATMPs: cell-based therapy. **Conclusion:** The regulation for providing services using ATMPs: cell-based therapy in health institutions require collaboration from various organizations, such as Department of Health Service Support, Thai Food and Drug Administration, Department of Medical Sciences, The Medical Council and relevant Royal Colleges in order to ensure patient access and safety.

Keywords: advanced therapy medical products, cell therapy, regenerative medicine, health institutions

บทนำ

ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคได้พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว และมุ่งหมายให้มีความจำเพาะต่อพยาธิสภาพของโรค หรือผู้ป่วยมากขึ้น โดยมีการตัดต่อพันธุกรรม หรือนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยหรือผู้บริจาคมาเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา มีชื่อเรียกว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (advanced therapy medicinal products: ATMPs) (1) เพื่อใช้ในการบำบัด บรรเทา พิ้นฟู และรักษา เช่น โรคมะเร็ง (2) หรือโรคที่เกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท (neurodegenerative diseases) (3) ATMPs สามารถจำแนกได้เป็น 4 ประเภท คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (combined ATMPs) ซึ่งหมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์ เนื้อเยื่อ หรือยีนที่มีส่วนประกอบร่วมกับเครื่องมือแพทย์ (4-5) แหล่งที่มาของผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่ออาจได้มาจากตนเอง (autologous) ทำให้เกิดความจำเพาะกับผู้ป่วยรายนั้น (personalized medicine) หรือมาจากผู้บริจาค (allogeneic)

การกำกับ ดูแล ATMPs ในประเทศต่าง ๆ จำแนกได้เป็นสองเส้นทางหลัก คือ 1. การกำกับ ดูแลแบบผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และต้องปฏิบัติตามกฎหมายด้านยา เช่น Regulation (EC) No 1394/2007 ของ European Parliament and The Council of European Union (1), Food, Drug & Cosmetics Act (FDCA) 21 CFR 600-680 และ Public Health Service Act (PHS Act) section 351 ของสหรัฐอเมริกา (6) และ กฎหมาย Pharmaceutical Medical Device and Other Therapeutic Product Act (PMD Act) ของญี่ปุ่นที่ควบคุมผลิตภัณฑ์ Regenerative Medicine (RM) ซึ่งเป็นชื่อเรียก ATMPs ในประเทศญี่ปุ่น (7) โดยมีการควบคุมตั้งแต่การวิจัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก การวิจัยทางคลินิก กระบวนการผลิต การประเมินคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาก่อนได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา และการติดตามหลังวางจำหน่าย 2. การกำกับ ดูแลแบบการรักษาภายใต้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแนวทางสากล และอาจมีกฎหมายเฉพาะเพิ่มเติมมากำกับดูแลได้ เช่น Directive 2004/23/EC, Directive 2006/17/EC และ Directive 2006/86/EC ของสหภาพยุโรป กฎหมาย 21 CFR 1271

ของสหรัฐอเมริกา และ The Act on the Safety of Regenerative Medicine (ASRM) ของญี่ปุ่น

จากที่กล่าวมาข้างต้น หลักการสำคัญในการพิจารณาการกำกับดูแล ATMPs ประกอบด้วย 2 ประการหลัก คือ 1. ระดับของการดัดแปลงเซลล์หรือเนื้อเยื่ออย่างมีนัยสำคัญ (more than minimal manipulation หรือ substantial manipulation) (1,8-9) ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดถูกจัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ยา ประเทศที่นำหลักการนี้มาใช้ มีอาทิ เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป เกาหลี แคนาดา และ 2. ความมุ่งหมายของ ATMPs เป็นการผลิตเพื่อวางจำหน่ายหรือเพื่อการรักษาผู้ป่วยเฉพาะราย โดยไม่ได้พิจารณาถึงระดับการดัดแปลงเซลล์หรือเนื้อเยื่อ ประเทศที่นำหลักการนี้มาใช้ เช่น ญี่ปุ่น ออสเตรเลีย และไทย แต่อย่างไรก็ตามในสหภาพยุโรป ได้กำหนดการใช้ ATMPs รูปแบบ Hospital exemption (HE) (1) ภายใต้ต้นิยามการรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นการรักษาแบบไม่ประจำ (non-routine) ที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาล โดยให้อยู่ภายใต้การรับผิดชอบของแพทย์ และใช้ ATMPs ภายในประเทศของตนเท่านั้น แต่ต้องมีมาตรฐานด้านคุณภาพ ความปลอดภัย เจกเช่น ATMPs ที่วางจำหน่าย ทั้งนี้เป็นหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ของแต่ละรัฐสมาชิกที่ต้องหาแนวทางในการกำกับ ดูแล เพื่อความปลอดภัยและควบคุมคุณภาพ ATMPs ในประเทศของตน โดยไม่ต้องนำทะเบียนตำรับยามาขออนุมัติที่หน่วยงานควบคุมยากลาง (European Medicines Agency) แต่ต้องอยู่ภายใต้การกำกับ ดูแล ของ อย. ประเทศนั้น ๆ

ATMPs ไม่ว่าจะเป็นผลิตภัณฑ์ยาหรือการรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ในแต่ละประเทศจะมีการกำกับ ดูแล ATMPs เป็นการเฉพาะ แต่สำหรับประเทศไทย การผลิตยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม (10) ไม่ต้องขอรับใบอนุญาตเป็นผู้รับอนุญาตตามกฎหมาย จึงไม่มีผลบังคับตามกฎหมายให้ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การผลิตที่ดี ไม่ต้องนำผลิตภัณฑ์มาขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อนการผลิต และไม่ต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผลิตภัณฑ์ไปยัง อย.

ข้อพึงระวังในการรักษาด้วย ATMPs ภายใต้การดูแลของแพทย์ คือ มาตรฐานการได้มาของเซลล์ทั้งที่มาจากตนเองหรือผู้บริจาค สถานที่ผลิต กระบวนการผลิต คุณสมบัติของสถานพยาบาล นอกจากนั้นยังพบรายงาน

ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการฉีดสเตมเซลล์จากไขมันเพื่อรักษาโรคจอประสาทตาเสื่อม (aged-related macular degeneration) เกิดตาบอด 3 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา (11) และการเสียชีวิตด้วยภาวะเส้นเลือดอุดตันในปอด หลังการฉีดสเตมเซลล์ ในประเทศญี่ปุ่น (12-13) จึงเป็นที่มาของการออกกฎหมาย ASRM เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ATMPs ในสถานพยาบาลของประเทศญี่ปุ่น นอกจากนี้ประเทศไทยยังพบการโฆษณาและการให้บริการการรักษาที่ยังไม่ได้พิสูจน์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้เซลล์ต้นกำเนิดหรือเซลล์อื่น ๆ จากร่างกาย (14)

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีมีการกำกับ ดูแล ATMPs อย่างเป็นทางการกรณีการผลิตยา ATMPs ตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม (15) หรือการใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยภายในสถานพยาบาล การวิจัยด้าน ATMPs มีจำนวนเพิ่มขึ้นในแต่ละปี ในปี ค.ศ. 2021 พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์บำบัด (16) นอกจากนั้นพบว่า ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อวางจำหน่าย ส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มาจากตัวผู้ป่วย (autologous) (17) เนื่องมาจากความเข้ากันได้ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (18) อีกทั้ง ATMPs ส่วนใหญ่มีเซลล์เป็นองค์ประกอบ การวิจัยในครั้งนี้จึงมุ่งเน้นไปที่การกำกับ ดูแล ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล เพราะสามารถที่จะต่อยอดไปสู่การกำกับ ดูแล ATMPs ชนิดอื่น ๆ ได้ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภคจึงควรกำหนดมาตรฐานหรือแนวทางเฉพาะสำหรับการกำกับ ดูแล ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล เพื่อทำให้เกิดมาตรฐานด้านคุณภาพ ปลอดภัย และเกิดแนวปฏิบัติที่เป็นไปในทางเดียวกันสำหรับ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลในประเทศไทย วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ คือ เพื่อสร้างข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการควบคุมการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลของประเทศไทย

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (เลขที่โครงการ REC 64.0126-011-

0192) เมื่อวันที่ 25 มีนาคม 2564 ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญระหว่างเดือนมีนาคม – กันยายน 2564 วิธีการศึกษาประกอบด้วย 3 ส่วน คือ การทบทวนวรรณกรรมจากเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องต่อการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิด cell-based therapy การสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญ และการจัดทำเป็นข้อเสนอแนะเบื้องต้น

การสัมภาษณ์

หลังการทบทวนวรรณกรรมจากเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ผู้วิจัยออกแบบคำถามที่มีลักษณะกึ่งโครงสร้าง โดยมีวัตถุประสงค์และกรอบของการสัมภาษณ์ของผู้ให้ข้อมูลสำคัญดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ให้ข้อมูล

การศึกษาใช้วิธีการเลือกผู้ให้ข้อมูลแบบเจาะจง (purposive sampling) และสามารถเข้าร่วมงานวิจัยได้ เนื่องจาก ATMPs ชนิด cell-based therapy เป็นองค์ความรู้เฉพาะทางที่ใหม่และมีจำนวนผู้รู้จัก ผู้วิจัยได้ติดต่อนัดพบผู้ให้ข้อมูลสำคัญท่านแรก (gate way) ซึ่งเป็นหนึ่งในคณะทำงานและฝ่ายเลขานุการในการจัดทำมาตรฐานห้องปฏิบัติการเซลล์ทางการแพทย์ ทำให้ทราบข้อมูลสถานการณ์ด้านเซลล์บำบัด ข้อมูลของผู้ที่มีความเกี่ยวข้องและมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาเซลล์บำบัดของประเทศไทย เพื่อนำไปสู่ผู้ให้ข้อมูลสำคัญท่านต่อไป ผู้ให้ข้อมูลสำคัญในการศึกษานี้แสดงอยู่ในตารางที่ 2

วิธีการเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลใช้วิธีการสัมภาษณ์แบบเผชิญหน้าหรือผ่านแพลตฟอร์มการประชุมออนไลน์ เช่น โปรแกรม Zoom, Google Meet หรือ Microsoft Team ประมาณ 45-60 นาทีต่อครั้ง ผู้วิจัยบันทึกเสียงในขณะสัมภาษณ์ หลังจากการสัมภาษณ์เสร็จสิ้น ผู้วิจัยขอให้ผู้ให้ข้อมูลสำคัญแนะนำผู้รู้หรือผู้ที่มีประสบการณ์ ท่านอื่นเพิ่มเติม (snowball sampling) การสัมภาษณ์ดำเนินไปจนได้ข้อมูลอิ่มตัวหรือไม่พบประเด็นใหม่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยสรุปสาระสำคัญจากข้อมูลที่ได้หลังจากการสัมภาษณ์สิ้นสุดลง และส่งข้อมูลกลับให้ผู้ให้ข้อมูลสำคัญตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลภายใน 1 สัปดาห์ นอกจากนี้มีการตรวจสอบข้อมูลแบบสามเส้าด้านข้อมูล (data triangulation) โดยการสรุปเนื้อหาที่สำคัญจากการ

ทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ (secondary data) ร่วมกับการสัมภาษณ์ (primary data) เพื่อตรวจสอบ
ผู้วิจัยนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เชิงเนื้อหา (content analysis) โดยจัดกลุ่มแบ่งประเภทและจัดหมวดหมู่ของข้อมูล จัดทำเป็นข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการ
ควบคุมการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy
ภายในสถานพยาบาลของประเทศไทย แล้วส่งกลับไปยัง
ผู้ให้ข้อมูลสำคัญพิจารณาอีกครั้ง

ผลการวิจัย

ข้อมูลเบื้องต้น

แพทย์ที่ทำวิจัยด้านเซลล์บำบัดให้ข้อมูลว่า
ปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้เซลล์ชนิด T cells, NK cells, limbal stem cells ของมนุษย์ทั้งที่มาจากตนเองหรือญาติ
บางครั้งอาจมีการดัดแปลงพันธุกรรมของเซลล์ หรือ
เพาะเลี้ยงเซลล์เพื่อเพิ่มจำนวน แล้วนำเซลล์เหล่านั้น
กลับไปยังผู้ป่วยเพื่อใช้ในการรักษาโรค เช่น โรคมะเร็งที่มีความจำเพาะต่อ CD-19 เช่น B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) หรือ diffuse large B-cell lymphoma

(DLBCL) และโรคทางตาที่เกี่ยวข้องกับ limbal stem cells deficiency หลายประเทศเรียกผลิตภัณฑ์เหล่านี้ว่า ATMPs หรือ RM หรือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ปัจจุบันประเทศไทย
ยังไม่มีการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ใน
ลักษณะที่เป็นการผลิตสำหรับผู้ป่วยหลายราย การรักษา
รูปแบบใหม่นี้มีความซับซ้อนของกระบวนการผลิต ซึ่ง
แตกต่างจากการรักษาในอดีตโดยมีการนำเซลล์มาเป็นส่วน
หนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา และมีความเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วย
แต่ละราย (personalized medicine)

การรักษาที่มีในปัจจุบันดังที่กล่าวมาทั้งหมดใน
ขณะนี้ยังคงเป็นการวิจัยในโรงพยาบาลระดับโรงเรียน
แพทย์ อย่างไรก็ตามก็มีการรักษาโดยใช้ ATMPs ชนิด cell-
based therapy ในสถานพยาบาลเอกชน แม้ว่าจะยังไม่มี
หลักฐานเชิงประจักษ์ที่เพียงพอที่แสดงให้เห็นถึง
ประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงอาจก่อให้เกิดการเข้าใจ
ผิดในสรรพคุณของ ATMPs ชนิด cell-based therapy และ
เรียกเก็บค่าบริการที่สูงในการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูล
ต่างประเทศที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยพยายามหาวิธีการ
รักษาด้วยเซลล์บำบัดมากขึ้นในทุกปี (19-20) โดยเฉพาะ

ตารางที่ 1. วัตถุประสงค์และกรอบของการสัมภาษณ์ของผู้ให้ข้อมูลสำคัญ

วัตถุประสงค์	กรอบของการสัมภาษณ์
1. แนวทางการกำกับ ควบคุม ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย	-แนวทางการกำกับ ดูแล ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล ควรเป็นอย่างไร -การติดตามการรักษา ATMPs ชนิด cell-based therapy ควรเป็นอย่างไร -ประเด็น ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่คาบเกี่ยวระหว่างผลิตภัณฑ์ยากับการ ผลิตยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย ภายใต้ มาตรา 13 (2) ของพรบ. ยาฯ
2. คุณสมบัติแพทย์ที่เหมาะสมสำหรับการรักษา ATMPs ชนิด cell-based therapy	-คุณสมบัติของแพทย์ที่เหมาะสมสำหรับการรักษา ATMPs ชนิด cell-based therapy ควรเป็นอย่างไร -บุคลากรที่อยู่ในทีมการรักษา ATMPs ชนิด cell-based therapy นอกเหนือจากผู้ ประกอบวิชาชีพ
3. คุณสมบัติสถานพยาบาลที่มีความเหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy	-คุณลักษณะของสถานพยาบาลที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell- based therapy ควรเป็นอย่างไร -การรับรองคุณภาพและการตรวจประเมินสถานพยาบาลที่ให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ควรเป็นอย่างไร
4. คุณสมบัติห้องปฏิบัติการด้านเซลล์ทางการแพทย์สำหรับการผลิต ATMPs ชนิด cell-based therapy	-คุณสมบัติของห้องปฏิบัติการด้านเซลล์ทางการแพทย์ที่มีความเหมาะสมสำหรับการ ผลิต ATMPs ชนิด cell-based therapy ควรเป็นอย่างไร -การตรวจประเมินเพื่อรับรองห้องปฏิบัติการด้านเซลล์ทางการแพทย์ควรเป็นอย่างไร

ตารางที่ 2. คุณสมบัติของผู้ให้ข้อมูลสำคัญ

คุณสมบัติ	จำนวน
1. ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านกฎหมาย (ร่าง) พระราชบัญญัติว่าด้วยเซลล์บำบัด พ.ศ... และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี รวมทั้งผู้ที่ทำหน้าที่ฝ่ายเลขานุการหรือคณะทำงานการออก (ร่าง) พระราชบัญญัติดังกล่าว	2
2. ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด หรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุก่อนออกสู่ตลาดหรือหลังออกสู่ท้องตลาด และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี	2
3. ผู้ที่ดำรงตำแหน่งคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาและการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทยสภา หรือผู้ที่ดำรงตำแหน่งคณะกรรมการแพทยสภา หรือผู้บริหารแพทยสภา หรือเคยดำรงตำแหน่งในคณะกรรมการ แพทยสภา หรือผู้บริหารแพทยสภา	4
4. ผู้ที่มีประสบการณ์ในการพัฒนาคุณภาพห้องปฏิบัติการและระบบควบคุมคุณภาพห้องปฏิบัติการเซลล์บำบัด และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี หรือผู้ที่มีหน้าที่ในการตรวจประเมินห้องปฏิบัติการหรือรับรองคุณภาพห้องปฏิบัติการด้านสาธารณสุข หรือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี	2
5. นักวิจัยหรือแพทย์ที่ดำเนินการวิจัยในมนุษย์ด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy หรือมีส่วนประกอบของเซลล์เพื่อการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์	7
6. ผู้ที่ดำรงตำแหน่งหัวหน้าห้องปฏิบัติการเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ หรือผู้ที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับห้องปฏิบัติการเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ที่มีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี	1

หมายเหตุ มีแพทย์นักวิจัย 1 ท่านดำรงตำแหน่งคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาและการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทยสภา

โรคที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย โรคเรื้อรัง และโรคที่การรักษาก่อนหน้านี้ไม่สามารถรักษาได้ จึงทำให้เกิดการแสวงหาการรักษาที่เรียกว่า medical tourism บางครั้งการรักษาหรือผลิตภัณฑ์เซลล์ที่นำมาใช้ยังไม่มีหลักฐานเชิงวิชาการที่ชัดเจน และพบอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการรักษา เช่น เนื้องอก (21-22)

ผู้ให้ข้อมูลจากคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิด และผู้ให้ข้อมูลจากแพทยสภา ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ขณะนี้แพทยสภายอมรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโลหิตเท่านั้นที่ถือว่าเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน ปัจจุบันกำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณารับรองการรักษาด้วย limbal stem cells ในโรคกระจกตาเสื่อม การนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษานอกเหนือจากนี้ยังคงเป็นการทำวิจัย อย่างไรก็ตามคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทยสภา มีหน้าที่ในการพิจารณาอนุมัติงานวิจัยและรับรองวิธีการรักษามาตรฐานเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดเท่านั้น

การรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลบางครั้ง มีการดัดแปลงเซลล์จาก

ภายนอกร่างกายผู้ป่วยได้เป็นเซลล์ชนิดใหม่ ก่อนนำกลับไปใช้กับผู้ป่วยคนเดิม หรือเพาะเลี้ยงเซลล์เพื่อเพิ่มจำนวน กระบวนการเหล่านี้นับว่าเป็นการผลิตยาตามพรบ.ยาฯ (10) ผู้ให้ข้อมูลที่คือนักวิจัยและแพทย์ในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์ให้ข้อมูลว่า การรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลสามารถแบ่งได้เป็นสองส่วนหลัก คือ 1. เวชปฏิบัติในการรักษา และ 2. การผลิตยาที่เกิดจากใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

การควบคุมของระหว่างผลิตภัณฑ์ยากับการผลิตยาตามใบสั่ง

ในประเทศไทย ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ผลิตภัณฑ์ยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาดเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตเพื่อผู้ป่วยหลายราย โดยผลิตในปริมาณมากต่อครั้ง และมีการควบคุมการผลิต การนำเข้า และการจำหน่ายโดย พรบ.ยาฯ แต่ ATMPs มักเป็นผลิตภัณฑ์ที่จำเพาะตัวต่อผู้ป่วย เนื่องจากมีการนำเซลล์ของผู้ป่วยมาเป็นส่วนหนึ่งของการผลิตยา (17) ผู้ให้ข้อมูลสำคัญจากหน่วยงานควบคุมยา กล่าวว่า ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ ATMPs ประเภท

autologoust ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาจากหน่วยงานควบคุมยา เช่น Kymriah®, Yescarta®, Spherex® และ Maci® แสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ที่นำมาขึ้นทะเบียนตำรับยาไม่ต้องมีปริมาณการผลิตที่มาก จึงทำให้เกิดการความทับซ้อนระหว่างผลิตภัณฑ์ยา และเวชปฏิบัติที่มีการผลิตยาและใช้เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย จึงส่งผลให้เกิดการกำกับดูแลที่แตกต่างกันขึ้นกับมุมมองของผู้ควบคุมด้านยาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายว่าเข้าข่ายผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับ หรือเป็นเวชปฏิบัติที่มีการผลิตยาและใช้เพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญที่เป็นนักวิจัยและแพทย์ของโรงพยาบาลในระดับโรงเรียนแพทย์มีความคิดเห็นไปในทิศทางเดียวกันว่า ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่มีการผลิตและการใช้เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายที่เกิดขึ้นภายในสถานพยาบาล ไม่ควรถูกบังคับตามมาตรา 13 (2) ของ พรบ. ยาฯ เพราะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง ต้องมีการกำกับ ดูแลที่เหมาะสม ดังคำกล่าว

“...การผลิตเซลล์ไม่ได้ simple เหมือนผลิตยาครีมที่ใช้เองในโรงพยาบาล มันมีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน และต้องควบคุมคุณภาพ...” (นักวิจัยและแพทย์โรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์)

ผู้ให้ข้อมูลในกลุ่มเดียวกันให้ความคิดเห็นเพิ่มเติมว่า มาตรา 13 (2) ของ พรบ.ยาฯ มีความยืดหยุ่นและเป็นช่องทางที่ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษากรณีไม่มีผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือไม่มีวิธีการรักษาอื่น แต่ต้องพึงระวังเพราะอาจก่อให้เกิดการนำไปใช้ในทางที่ผิดและไม่ปลอดภัย

ผู้ให้ข้อมูลจากธนาคารเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแห่งชาติ สภาวิชาชีพเห็นว่าการควบคุมการนำเซลล์ไปใช้ในผู้ป่วยเป็นสิ่งที่มีความสำคัญที่สุด ต้องมีระบบในการควบคุมที่เหมาะสม และต้องมีการติดตามผู้ป่วยภายหลังการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม นักวิจัยและแพทย์ในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์แห่งหนึ่งมีความคิดเห็นว่าการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่มีการผลิตและการใช้เพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายที่เกิดขึ้นภายในสถานพยาบาล ไม่ควรถูกควบคุมด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา เนื่องจากการผลิตในแต่ละครั้งเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น การต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา มีผลที่ตามมา คือ ทำให้ราคาของผลิตภัณฑ์สูง เหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน

ตำรับยาในต่างประเทศ ซึ่งจะส่งผลต่อการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยในอนาคต ดังนั้นถ้าประเทศไทยใช้แนวคิดในการกำกับ ดูแล ไม่ว่าจะเป็นไปตามมาตรา 13 (2) หรือการขึ้นทะเบียนตำรับยา อาจไม่เหมาะสมกับ ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่มีการผลิตและใช้ภายในสถานพยาบาล แต่อย่างไรก็ตาม ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่เตรียมจากผู้บริจาคเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยหลายราย หรือกรณีการผลิตเซลล์แล้วแจกจ่ายไปยังสถานที่อื่น ยังคงต้องขึ้นทะเบียนตำรับยาภายใต้ พรบ. ยาฯ

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นไปในทิศทางเดียวกันว่า ATMPs ชนิด cell-based therapy เป็นนวัตกรรมรักษาใหม่ ที่เพิ่มโอกาสของผู้ป่วยในการรักษาโรคที่ไม่สามารถรักษาได้ แต่ข้อพึงระวัง คือ การควบคุมการนำ ATMPs ชนิด cell-based therapy เพื่อใช้กับผู้ป่วยภายในสถานพยาบาลที่ไม่เพียงพอ ที่อาจก่อให้เกิดการนำไปใช้ในทางที่ผิดและไม่ปลอดภัย เพราะมีช่องทางของกฎหมายที่สามารถดำเนินการได้ภายใต้มาตรา 13 (2) ของ พรบ. ยาฯ

เงื่อนไขในการควบคุม

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดเงื่อนไขการนำ ATMPs ชนิด cell-based therapy มาใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยภายในสถานพยาบาล จากการทบทวนวรรณกรรม การสัมภาษณ์ และการตอบกลับของแบบสอบถามในประเด็นที่มีความสำคัญต่อการควบคุมการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล พบผลดังนี้

1. การจัดระดับความเสี่ยงของ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล: ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่มีลักษณะดังนี้ทุกข้อ จะถูกจัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงต่ำ การกำกับ ดูแล ให้อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ประกอบวิชาชีพ และกฎหมายสถานพยาบาล: 1) มีการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimally manipulated) ทั้งนี้อ้างอิงนิยามจากสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกา (1,8) 2) การใช้เซลล์เพื่อการรักษาระหว่างผู้ให้และผู้รับต้องมีลักษณะและคุณสมบัติเหมือนเดิม (homologous use only) 3) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะคุณสมบัติของเซลล์ทางชีววิทยา และ 4) การดำเนินการผลิตและการใช้ต้องอยู่ภายในสถานพยาบาลเดียวกัน

แต่หากอยู่นอกเหนือจากที่กล่าวมาเพียงข้อใดข้อหนึ่ง ผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นจะถูกจัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ความ

เสี่ยงสูง ซึ่งต้องมีข้อกำหนดเฉพาะในการควบคุมการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล

2. ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่มีการผลิตและการใช้ภายในสถานพยาบาลไม่ควรถูกยกเว้นตาม มาตรา 13 (2) ของ พรบ. ยาฯ เพราะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง จึงต้องมีการกำกับ ดูแลที่เหมาะสมมากกว่า การใช้โดยไม่มีการควบคุมใด ๆ หรือใช้โดยการตัดสินใจของผู้ประกอบวิชาชีพกรรมเพียงคนเดียว แต่การควบคุมโดยกฎหมายต้องพิจารณาให้รอบคอบ เพื่อไม่ให้กระทบต่อการวิจัยและพัฒนาที่เป็นส่วนสำคัญที่สนับสนุนการขับเคลื่อนประเทศด้วยนวัตกรรมการรักษารูปแบบใหม่

3. ATMPs ชนิด cell-based therapy สามารถแบ่งออกได้เป็นสองประเภท คือ 1) ผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยากับ ออย. และสามารถกระจายไปยังสถานพยาบาลอื่น ๆ ได้ เพื่อใช้ตามข้อบ่งชี้ในเอกสารกำกับยา และ 2) ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยากับ ออย. และต้องใช้ภายในสถานพยาบาลที่มีการผลิตเท่านั้น

4. การกำหนดรายการโรคหรือเวชปฏิบัติที่สามารถใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy กรณีที่การผลิตและการใช้เกิดขึ้นภายในสถานพยาบาล อาจเป็นไปได้สองแนวทาง ดังนี้ 1) แพทยสภาหรือราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง ประกาศกำหนดรายการโรค และแนวทางการรักษาว่า โรคใดที่สามารถนำเซลล์มาใช้ในการรักษากับผู้ป่วยได้ หรือ 2) แพทย์ผู้วิจัยทำการทดลองอย่างน้อยในมนุษย์ระยะที่ 2 ภายในโรงพยาบาล เพื่อให้ได้ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย แล้วเสนอไปยังราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องหรือแพทยสภา เพื่อประกาศรับรองเป็นวิธีมาตรฐานการรักษาก่อนเปิดบริการ

แต่ผู้ให้ข้อมูลที่เป็นนักวิจัยและแพทย์ในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่จัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ยา จะต้องมีการพิสูจน์ผลิตภัณฑ์ว่ามีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยด้วยการรับรองของ ออย. ก่อนแล้ว จึงจะสามารถนำไปใช้ตามข้อบ่งชี้ตามเอกสารกำกับยา

5. ข้อกำหนดเฉพาะในการควบคุมการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล

คุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม: ผู้ให้ข้อมูลสำคัญส่วนใหญ่มีความคิดเห็นว่า แพทยสภาหรือราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องต้องกำหนดคุณสมบัติของแพทย์ที่สามารถใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy โดยต้องเป็น

แพทย์มีความเชี่ยวชาญในโรคของผู้ป่วย ได้รับวุฒิบัตร หรือ หนังสืออนุมัติจากแพทยสภาหรือหน่วยงานที่แพทยสภารับรอง ผ่านการอบรมตามหลักสูตรจากราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องหรือแพทยสภากำหนด และควรมีระบบการขึ้นทะเบียนแพทย์ที่สามารถให้การรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy นอกจากนั้นยังเสนอแนะเพิ่มเติมว่า หน่วยงานที่ต้องดำเนินการขึ้นทะเบียนแพทย์ คือ แพทยสภาหรือกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (สบส.) และควรมีการต่ออายุทะเบียนของแพทย์เพื่อปรับปรุงข้อมูลให้เป็นปัจจุบัน

แต่แพทย์บางท่านมีมุมมองว่า ATMPs ชนิด cell-based therapy คือยาประเภทหนึ่งที่ใช้ขึ้นอยู่กับการเฝ้าระวังกำกับยาที่ระบุ ไม่จำเป็นต้องขึ้นทะเบียนแพทย์ โดยเป็นไปตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์จากการพิจารณาของ ออย. แต่สิ่งที่สำคัญ คือ แพทยสภาและราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้องต้องจัดการสอนในหลักสูตรให้แพทย์ได้เรียนและใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ได้อย่างถูกต้อง ซึ่งอาจไม่ใช่เป็นการสอนในหลักสูตรวุฒิปัตร โดยอาจเป็นเพียงการฝึกอบรมเฉพาะ

บุคลากรที่อยู่ในทีมการรักษาที่ใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy นอกเหนือจากผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม: จากการสัมภาษณ์พบว่า บุคลากรกลุ่มนี้ได้แก่ 1. ผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ผลิตเซลล์จากผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ซึ่งส่วนใหญ่คือนักวิทยาศาสตร์หรือนักเทคนิคการแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญด้านการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือติดต่อพันธมิตรภายนอก 2. พยาบาลผู้ดูแลผู้ป่วย และ 3. เกสเซอร์ที่มีส่วนดูแลสถานที่ผลิตให้เป็นไปตามมาตรฐาน GMP ตลอดจนดูแลกระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพ ATMPs ชนิด cell-based therapy

คุณสมบัติของสถานที่หรือห้องปฏิบัติการด้านเซลล์ทางการแพทย์: คุณสมบัติในประเด็นนี้สามารถเป็นไปได้ในสองแนวทางหลัก 1. สถานพยาบาลต้องได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ตาม พรบ. ยาฯ ในกรณีที่มีการผลิต ATMPs ชนิด cell-based therapy ความเสี่ยงสูง และการผลิตต้องสอดคล้องกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา ข้อดีของแนวทางนี้ คือ ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มาตรฐาน แต่ข้อเสีย คือ การนำไปสู่การปฏิบัติเป็นไปได้ยากเนื่องจากค่าใช้จ่ายที่สูงด้านสถานที่ เครื่องมือ และบุคลากร และ 2. สถานพยาบาลได้รับการรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการเซลล์ทางการแพทย์ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จัดทำขึ้น

แต่โดยภาพรวม การดำเนินการเกี่ยวกับ ATMPs ชนิด cell-based therapy ต้องนำระบบคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อ คือ Current Good Tissue Practices (cGTP) เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของการควบคุมคุณภาพกระบวนการผลิตร่วมด้วย

คุณสมบัติของสถานพยาบาล: สถานพยาบาลต้องมีคุณสมบัติดังนี้ 1. ต้องเป็นสถานพยาบาลที่ขึ้นทะเบียนตาม พรบ. สถานพยาบาล พ.ศ. 2541 และที่แก้ไขเพิ่มเติม และเพิ่มบริการการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy 2. ระดับของสถานพยาบาลที่เปิดบริการการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy นั้น ผู้ให้ข้อมูลมีความคิดเห็นที่หลากหลาย เช่น ต้องดำเนินการในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์เท่านั้น เนื่องจากการรักษาบางอย่างต้องมีความพร้อมเรื่องสถานที่ อุปกรณ์ และบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญ หรือความเห็นที่ว่า ช่วงแรกควรดำเนินการภายในโรงพยาบาลเท่านั้น แต่ในอีกด้านหนึ่ง ผู้ให้ข้อมูลบางส่วนมีความคิดเห็นว่าปัจจุบันมีคลินิกแพทย์เฉพาะทางหรือสหคลินิก หากผู้ประกอบการวิชาชีพกรรมได้รับอนุมัติบัตรหรือวุฒิบัตรที่แพทยสภากำหนด ซึ่งสภาวิชาชีพเป็นผู้ควบคุมดูแลการประกอบวิชาชีพ ก็ควรจะสามารถให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy ได้ ดังนั้นโดยภาพรวม จึงควรพิจารณาตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์และกำหนดคุณสมบัติของแพทย์ให้เหมาะสมต่อการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy และ 3. ต้องมีการตรวจประเมิน และต่ออายุใบอนุญาตสถานพยาบาลทุกปีหากมีการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy โดยผู้รับผิดชอบหลัก คือ สปส. ทั้งนี้ควรต้องพิจารณาถึงทรัพยากรที่ต้องใช้โดยหน่วยงานผู้ตรวจประเมินร่วมด้วย

กระบวนการติดตามหลังการรักษาภายในสถานพยาบาล: ควรมีกระบวนการติดตามทั้งความปลอดภัยและประสิทธิภาพ เช่น รายงานอาการไม่พึงประสงค์ รายงานผลการรักษา รายงานการผลิต โดยสองปีแรกหลังจากการรักษาต้องมีการติดตามแบบใกล้ชิด หลังจากนั้น ควรติดตามตามความเหมาะสมของผู้ป่วยหรือตลอดชีวิตของผู้ป่วย ผู้ให้ข้อมูลสำคัญเสนอแนะว่าหน่วยงานที่ควรเป็นผู้ติดตาม คือ อย. สปส. และแพทยสภา หรือพิจารณาตั้งหน่วยงานเฉพาะที่ต้องดำเนินงานร่วมกันเพื่อสร้างฐานข้อมูลการให้บริการ ATMPs ชนิด cell-based therapy และร่วมกันพิจารณาผลลัพธ์จากการรักษาชนิดนี้

ไม่ว่าจะเป็นด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย เพื่อเป็นข้อมูลการประเมินการให้บริการนี้ ถ้าหน่วยบริการแห่งใดไม่มีประสิทธิภาพหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดความปลอดภัย ก็สามารที่จะปิดการให้บริการหรือพิจารณาลงโทษ นอกเหนือจากนั้นเจ้าหน้าที่ควรสามารถเข้าไปยังสถานพยาบาลเมื่อเกิดเหตุที่อาจทำให้เกิดความปลอดภัยกับผู้ป่วย หรือระงับการให้บริการเซลล์บำบัดได้ทันที นอกจากนี้ ควรมีข้อกำหนดเกี่ยวกับการสุ่มตรวจหรือมีช่องทางรับเรื่องร้องเรียน

ประเด็นอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง: ผู้ให้ข้อมูลเสนอประเด็นอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

1. การโฆษณาการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ต่อประชาชน ถ้าหากพิจารณาว่า ผลิตภัณฑ์นี้ คือ ยาประเภทหนึ่ง ก็สามารถนำพรบ. ยาฯ เรื่องการโฆษณาเข้ามาควบคุมการโฆษณาตัวผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ภายใต้พรบ. ยาฯ ไม่อนุญาตให้โฆษณาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษต่อประชาชนโดยตรง แต่อีกด้านหนึ่ง ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นว่า ปัจจุบันประชาชนจำนวนมากมีความรู้เพียงพอในการตัดสินใจ จึงไม่ควรปิดกั้นการโฆษณา เพียงแต่หน่วยงานที่เกี่ยวข้องต้องกำกับดูแลไม่ให้มีการโฆษณาเกินจริง

2. กรณีเมื่อมีการนำเข้าหรือผลิต ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่ผ่านการอนุมัติทะเบียนจาก อย. แล้วควรยกเลิกการรักษาที่ใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ซึ่งผลิตและใช้ภายในสถานพยาบาลในข้อบังคับเดียวกัน เพราะผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการอนุมัติทะเบียนมีหลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงอย่างชัดเจน แต่ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่เห็นด้วยเนื่องจากอาจเป็นอุปสรรคในการเข้าถึง ATMPs ชนิด cell-based therapy ที่อาจมีราคาถูกกว่าผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการขึ้นทะเบียน อีกทั้งไม่ควรปิดกั้นนวัตกรรมของคนไทย

3. ระบบการเบิกจ่าย (reimbursement) สำหรับการรักษามีมูลค่าสูงแต่มีผลลัพธ์ทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาในปัจจุบัน ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่เห็นว่า การรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy มีค่าใช้จ่ายที่สูง ดังนั้นเพื่อก่อให้เกิดการเข้าถึงการรักษา จึงควรมีระบบที่ทำให้การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถเบิกจ่ายได้ แต่อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาถึงความพร้อมด้านการเงินของประเทศ จำนวนผู้ป่วย และค่าใช้จ่ายต่อการรักษา

การอภิปรายผล

การกำกับ ดูแล ATMPs ชนิด cell-based therapy แบ่งออกได้เป็นสองแนวทางหลัก คือ 1. การกำกับ ดูแลแบบผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา และ 2. การกำกับ ดูแลแบบการรักษาภายใต้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งเป็นข้อยกเว้นไม่ต้องปฏิบัติตามกฎหมายยาในเรื่องการขอใบอนุญาตผลิตยาและการขึ้นทะเบียนยา ซึ่งในกรณีที่สองจำเป็นต้องกำหนดมาตรฐานหรือเงื่อนไขเพื่อการคุ้มครองประชาชน ดังเช่น กฎหมายของ ASRM ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งกำหนดคุณสมบัติของสถานที่ มาตรฐานการรักษา และการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ RM ตามระดับความเสี่ยง (23-24) ประเทศออสเตรเลียกำหนดเงื่อนไขการลงทะเบียนสถานพยาบาลลงทะเบียนแพทย์ และเงื่อนไขในการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ประเทศเกาหลีกำหนดว่า การกำกับ ดูแลแบบการรักษาภายใต้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย ใช้กับผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่ำภายใต้เงื่อนไขการดัดแปลงเซลล์เพียงเล็กน้อย (minimal manipulation) และการผลิตและการใช้ผลิตภัณฑ์ต้องอยู่ในสถานที่เดียวกัน นอกเหนือจากนั้นผลิตภัณฑ์ ATMPs ชนิด cell-based therapy จัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา เงื่อนไขการกำกับ ดูแลแบบการรักษาภายใต้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายที่กล่าวมาข้างต้นเป็นข้อกำหนดใหม่หรือกฎหมายใหม่ที่เกิดขึ้นเพื่อให้สอดคล้องกับลักษณะและความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เพื่อคุ้มครองประชาชนให้ปลอดภัยจาก ATMPs ชนิด cell-based therapy ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยนี้ กรณีการผลิตและการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลถือว่าเป็นรูปแบบการรักษาใหม่ ผลิตภัณฑ์นี้ถือว่ามีความเสี่ยงสูงเพราะมีความซับซ้อนของกระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการรักษาหรือการใช้ที่ไม่เหมาะสม ดังนั้น จำเป็นต้องกำหนดเงื่อนไขเฉพาะเพื่อให้เกิดความปลอดภัยทั้งในแง่ของการผลิตและการใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล

ดังนั้น ในกรณีของการผลิตและใช้ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล ควรมีข้อกำหนดที่เฉพาะซึ่งสามารถดำเนินการโดยมาตรการด้านกฎหมายเหมือนกับต่างประเทศ เช่น การเพิ่มเงื่อนไขที่เหมาะสมภายใต้กฎหมายมาตรา 13 (2) ของพรบ.ยา หรือการออก

กฎหมายใหม่เฉพาะสำหรับ ATMPs ชนิด cell-based therapy หรือการออกกฎระเบียบภายใต้ พรบ. สถานพยาบาล พ.ศ. 2541 มาตรา 15 การประกาศกำหนดมาตรฐานการบริการด้านเซลล์บำบัดภายในสถานพยาบาล (25) ซึ่งทั้งหมดคือกฎหมายหรือระเบียบใหม่ที่ต้องดำเนินการโดยมีหน่วยงานที่เข้ามาเกี่ยวข้อง คือ แพทยสภา กำหนดคุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม เวชปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง และกำหนดหลักสูตรสำหรับการรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy สบส. มีบทบาทในการควบคุมมาตรฐานการให้บริการด้านสุขภาพภายในสถานพยาบาล กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ควบคุมมาตรฐานห้องปฏิบัติ ย. พิจารณาด้านสถานที่ผลิตยาหรือกระบวนการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เซลล์ แต่อย่างไรก็ตามเงื่อนไขเฉพาะสำหรับ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาลที่กล่าวข้างต้นนี้ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยซึ่งมีคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของแต่ละสถาบัน กำกับ ดูแลอยู่ก่อนแล้ว

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัด คือ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยสังกัดภาครัฐทั้งหมด และแพทย์ที่ทำการวิจัยด้านเซลล์ทั้งหมดสังกัดโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์ ทำให้ไม่เห็นมุมมองของภาคเอกชนหรือสถานพยาบาลระดับอื่น ซึ่งอาจมีปัญหาหรืออุปสรรคแตกต่างจากหน่วยงานของภาครัฐ และต่างจากนักวิจัยหรือแพทย์สังกัดโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์ เนื่องจากโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์มีความพร้อมทั้งด้านบุคลากร สถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวก

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การรักษาด้วย ATMPs ชนิด cell-based therapy ส่วนใหญ่เป็นการนำเซลล์ของผู้ป่วยมาเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา ปัจจุบันประเทศไทยมีการนำ ATMPs ชนิด cell-based therapy มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั้งที่อยู่ในรูปของการวิจัย หรือการใช้ภายใต้เงื่อนไขตามมาตรา 13 (2) ของ พรบ. ยาฯ จากผลการวิจัยพบว่า ATMPs ชนิด cell-based therapy เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูง อาจก่อให้เกิดอันตรายถ้ามีการผลิตและการใช้ที่ไม่ถูกต้อง ดังนั้นควรสร้างมาตรฐานที่เฉพาะสำหรับ ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล โดยข้อกำหนดควรมีความยืดหยุ่นเพื่อการเข้าถึงบริการ แต่ยังคงมีศักยภาพในการคุ้มครองผู้ป่วย โดยหน่วยงานภาครัฐที่ต้องเข้ามาเกี่ยวข้องในการกำหนดเงื่อนไขการรักษาด้วย

ATMPs ชนิด cell-based therapy ภายในสถานพยาบาล เพื่อก่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย ได้แก่ อย. สบส. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ แพทยสภา ราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง และผู้ที่มีส่วนได้เสียทั้งภาครัฐและเอกชน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ให้ข้อมูลสำคัญทุกท่านที่สละเวลาอันมีค่าในการสัมภาษณ์ จนทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงผ่านไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

- European Medicines Agency. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council 2007 [online]. 2007 [cited May 9, 2019]. Available from: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF
- Park TS, Rosenberg SA, Morgan RA. Treating cancer with genetically engineered T cells. Trends Biotechnol 2011; 29: 550-7.
- Hwang J-Y, Won J-S, Nam H, Lee HW, Joo KM, Current advances in combining stem cell and gene therapy for neurodegenerative diseases. Precis Future Med 2018; 2: 53-65.
- European Medicines Agency. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products [online]. 2015 [cited May 9, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf.
- Food and Drug Administration. Announcement of regulation on advanced therapy medicinal Products [online]. 2018 [cited May 29, 2019]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180510.pdf.
- United States Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 subchapter F-biologics part 600 biological products: general [cited May 19, 2019]. Available from: www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=600.
- Okura H, Matsuyama A. History of development and regulations for regenerative medicines in Japan. J Stem Cell Res Ther 2017; 7: 1. Doi: 10.4172/2157-7633.1000372
- Food and Drug Administration. Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products [online]. 1967 [cited May 9, 2019]. Available from: www.fda.gov/media/70704/download.
- Han E, Shin WJ. Regulation of cell therapy products in Korea [online]. 2015 [cited May 9, 2019] Available from: onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/voxs.12158
- Thai Food and drug Administration. Drug act B.E. 1967 [online]. 1967 [cited May 9, 2019]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/LawDrug/drug2510-krisdika-v2020.pdf
- Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH, Rodriguez M, Pandya HK, Leonard 2nd RE et al. Vision loss after intravitreal injection of autologous "stem cells" for AMD. N Engl J Med. 2017; 376: 1047-53.
- Sipp D, Okano HJ. Japan strengthens regenerative medicine oversight. Cell stem cell 2018; 22: 153-6.
- Cyranoski D. Korean deaths spark inquiry. Nature. 2010; 468(7323):485. doi: 10.1038/468485a.
- Thailand Medical News. Certain clinics in Thailand offering fraudulent stem cell treatments [online]. 2019 [cited May 21, 2021]. Available from: www.thailandmedical.news/news/certain-clinics-in-thailand-offering-fraudulent-stem-cell-treatments
- Regulation of Ministry of Public Health on Manufacture, import and ordering from foreign countries modern medicines by Ministry, and Department of the government with the duties on preventing or treating diseases or the Red Cross Society and Government Pharmaceutical Organization B.E. 2564 [online]. 2021 [cited May 19, 2021]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law02-Ministerial-regulations/ministerial-government-production-import.PDF

16. Alliance for Regenerative Medicine. Regenerative medicine in 2021: A years of first and record [online]. 2021 [cited May 12, 2021]. Available from: alliancerm.org/sector-report/h1-2021-report
17. Ramezankhani R, Torabi S, Minaei N, Madani H, Rezaeiani S, Hassani SN, et al. Two decades of global progress in authorized advanced therapy medicinal products: An emerging revolution in therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol* 2020; 88: 547653. doi: 10.3389/fcell.2020.547653.
18. Kazmi B, Inglefield CJ, Lewis MP. Autologous cell therapy: current treatments and future prospects. *Wounds* 2009; 21: 234–42.
19. Gunter KC, Caplan AL, Mason C, Salzman R, Janssen WE, Nichols K, et al. Cell therapy medical tourism: time for action. *Cytotherapy* 2010; 12: 965-8.
20. Deans RJ, Gunter KC, Dominici M, Forte M. Part 5: Unproven cell therapies and the commercialization of cell-based products. *Cytotherapy* 2016; 18: 138-42. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.11.001.
21. Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, Cohen Y, Loewenthal R, Trakhtenbrot L, et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med*. 2009; 6: 221–31.
22. Thirabanasak D, Tantiwongse K, Thorner PS. Angiomyelomatous lesions following autologous stem cell therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 7:1218 – 22.
23. Tobita M, Konomi K, Torashima Y, Kimura K, Taoka M, Kaminota MJ. Japan's challenges of translational regenerative medicine: Act on the safety of regenerative medicine. *Regen Ther* 2016; 4: 78-81.
24. Azuma K. Regulatory landscape of regenerative medicine in Japan. *Current Stem Cell Reports*. 2015; 1: 118-28.
25. Department of Health Service Support. Sanatorium Act, B.E.2541. 1998 [cited May 9, 2019]. Available from: web.krisdika.go.th/data/law/law2/%ca53/%ca53-20-9999-update.pdf