

การพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการ ความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา : กรณีศึกษา ยา epoetin

The development of guidance to assess risk management plan
for drug re-evaluation : A case study of epoetin

วินิต อัครกวีวีรี¹ วรสุดา ยุงทอง¹
อนันต์ชัย อัครเมธิน² วิทวัส วิริยะบัญชา¹
¹สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
²มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกและประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวดได้พัฒนาแผนการจัดการความเสี่ยงเพื่อใช้เป็นเครื่องมือสำหรับประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาอย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยเพิ่มบทบาทของผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสีย เพื่อพัฒนาระบบดังกล่าวในประเทศไทย คณะผู้วิจัยได้ทำการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อใช้เป็นต้นแบบในการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา คณะผู้วิจัยได้คัดเลือกแนวทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของสหภาพยุโรปมาใช้โดยพัฒนาเป็นแนวทางการประเมินแล้วนำไปทดลองปฏิบัติกับแผนการจัดการความเสี่ยงของคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin 17 ผลิตภัณฑ์ ผลการประเมินพบว่าส่วนใหญ่การจัดทำคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทำให้แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและมาตรการลดความเสี่ยงยังไม่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขกระดูกไปสร้างเม็ดเลือดแดงถาวร (PRCA) จากยา epoetin เพิ่มเติม เพื่อประกอบการประเมิน พบว่าแผนการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมต้องมีการเฝ้าระวังเชิงรุกเพื่อติดตามความเสี่ยงสำคัญ เช่น PRCA รวมทั้งมาตรการลดความเสี่ยงโดยการสื่อสารความเสี่ยงกับผู้ใช้ยาและผู้ป่วย 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

บทนำ

ด้วยประโยชน์กับความเสี่ยงของยา เปลี่ยนแปลงไปตามเวลาตามองค์ความรู้ และความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับยาและโรค รัฐจึงต้องจัดระบบการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ดำเนินการจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาหลังเข้าสู่ตลาดมารวมเข้าไว้กับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาดให้เชื่อมโยงกัน ระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยงสามารถ

ใช้เป็นกลไกในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่องตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา และเอื้อต่อการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบยามีบทบาทในการควบคุมให้ยามีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงตั้งแต่การวิจัยพัฒนา การทดสอบ การผลิต การสั่งใช้ยา การจ่ายยา และการใช้ยา^(1,2)

ในประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มงวด ได้มีการนำแนวคิดในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงมาเป็นข้อกำหนดหนึ่งในการอนุญาตทะเบียนตำรับยา

ทำให้เกิดมาตรการเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยผู้ประกอบการและผู้มีส่วนได้เสียที่เกี่ยวข้องเข้ามามีบทบาทและความรับผิดชอบในการดูแลความปลอดภัยจากการใช้ยา สำหรับประเทศไทย⁽³⁾ มีการศึกษารูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการนำไปสู่การปฏิบัติ โดยมีข้อเสนอแนะให้มีการพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาให้เชื่อมโยงกันเป็นระบบเดียวด้วยระบบการจัดการความเสี่ยงหรือแผนจัดการความเสี่ยง ควบคู่ไปกับการปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักสากล โดยเริ่มทดสอบระบบกับยา epoetin และยาที่มีแผนทบทวนให้แล้วเสร็จภายใน 1-2 ปี ส่งผลให้ในปี 2556 กระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎหมายให้มีวิธีการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกช่องทางหนึ่ง^(4,5) และกำหนดให้ต้องมีการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง สำหรับยา epoetin alfa และ beta ได้กำหนดวิธีการขึ้นทะเบียน 2 ช่องทางคือยาชีววัตถุใหม่และยาชีววัตถุคล้ายคลึง และต้องทำแผนการจัดการความเสี่ยง นอกจากนี้ได้มีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ด้วย⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งแนวทางนี้จะ เป็นเครื่องมือสำคัญต่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาที่มีความเสี่ยงสูง

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา เพื่อใช้เป็นต้นแบบสำหรับการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูงโดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา

วิธีการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ โดยศึกษาเชิงคุณภาพ ขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

1. ศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล และศึกษาแนวทางสากลใน

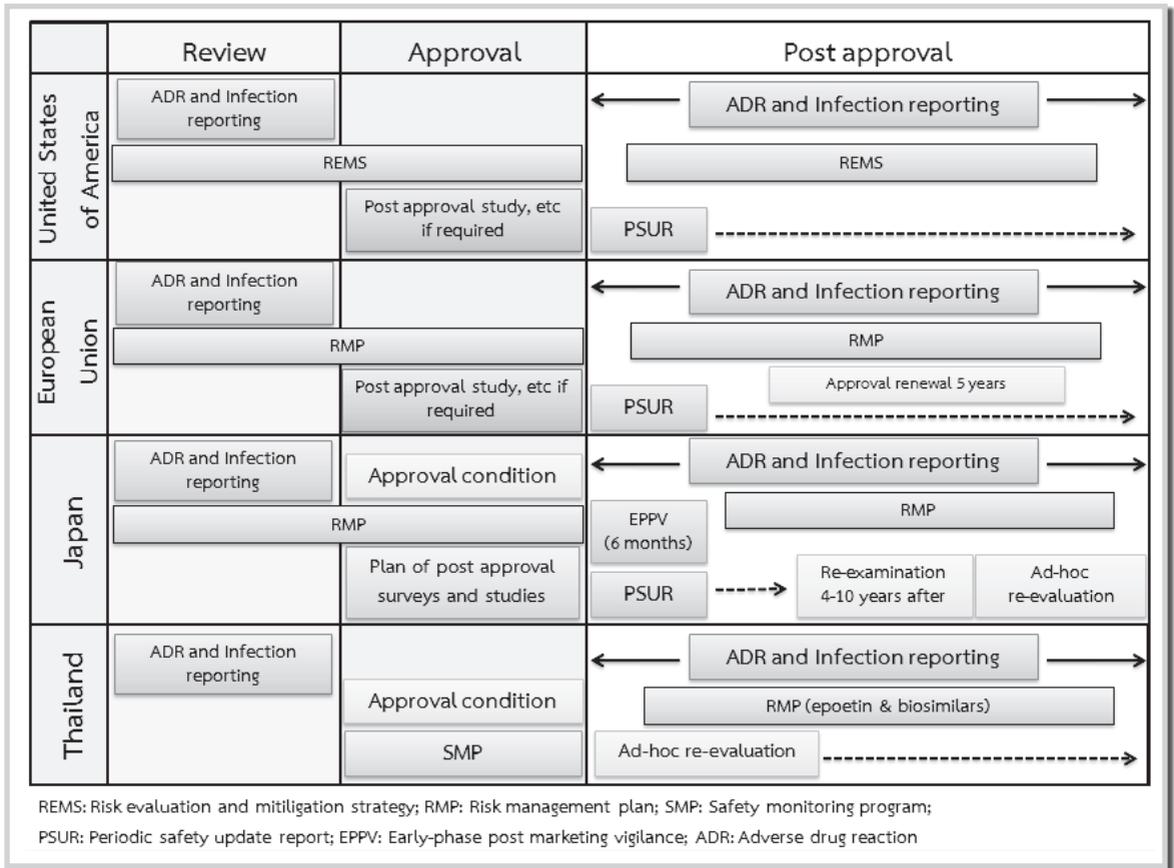
การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

2. จัดทำแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา โดยวิเคราะห์ผลจากข้อ 1

3. นำแนวทางที่ได้ไปทดลองใช้โดยการวิเคราะห์และประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในแต่ละคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin จำนวน 17 รายการ และจัดทำผลการประเมิน RMP ของยา epoetin

ผลการวิจัย

คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล (แผนภาพที่ 1) โดยคัดเลือกประเทศที่มีแนวทางที่ชัดเจนในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง ได้แก่ สหภาพยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น สรุปได้ว่าทั้งสามระบบมีความสอดคล้องกัน กล่าวคือ มีการนำระบบการตรวจประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมไว้ตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ให้เป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนตำรับยา และเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตในการดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการจัดการความเสี่ยง และรายงานต่อองค์กรควบคุมยาเป็นระยะตามความเหมาะสม โดยมีการจัดระบบในการตรวจสอบเพื่อควบคุมคุณภาพและตรวจสอบให้เป็นไปตามกฎหมาย สำหรับประเทศไทย อาศัยระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ (Spontaneous Reporting System; SRS) เป็นหลัก สำหรับยาใหม่หรือยาชีววัตถุใหม่จะมีระบบเพิ่มเติมที่กำหนดให้เป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP) โดยรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ใช้ในโครงการประมาณ 2 ปี ก่อนขออนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข สำหรับข้อกำหนดการดำเนินการจัดการความเสี่ยงเริ่มมีเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2556



แผนภาพที่ 1 การเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล

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

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ระบบสากลข้างต้นพบว่า มีหลักการของการจัดการความเสี่ยงที่ไม่แตกต่างกัน โดยระบบได้จัดทำขึ้นเพื่อ

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

แผนการจัดการความเสี่ยงมี 2 ส่วน คือ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา และการลดความเสี่ยงจากการใช้ยา (แผนภาพที่ 2) ซึ่งการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาเป็นองค์ประกอบใหม่ที่มีการพัฒนาเพิ่มเติมขึ้นใหม่

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

ในด้านการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin คณะผู้วิจัยได้เสนอให้ใช้แนวทางของสหภาพยุโรปโดยเสนอในการประชุมคณะกรรมการเฉพาะกิจประเมินทะเบียนตำรับยา epoetin ซึ่งได้ให้ความเห็นชอบ และนำไปสู่การปฏิบัติ โดยการจัดประชุมชี้แจงผู้รับอนุญาตที่เกี่ยวข้องเพื่อสร้างความเข้าใจเกี่ยวกับการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin

แผนการจัดการความเสี่ยงของยาตามแนวทางของสหภาพยุโรปประกอบด้วย 7 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์

ส่วนที่ 2 คุณลักษณะด้านความปลอดภัย

ส่วนที่ 3 แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

ส่วนที่ 4 แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด

ส่วนที่ 5 มาตรการลดความเสี่ยง

ส่วนที่ 6 สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง

ส่วนที่ 7 ภาคผนวก

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

<p>1. คุณลักษณะด้านความปลอดภัย (Safety specification)</p> <ul style="list-style-type: none"> มีข้อมูลในแต่ละส่วนตามที่กำหนดหรือไม่ นำข้อมูลที่มีความเหมาะสมครบถ้วนมาทบทวนหรือไม่ (ขาดข้อมูลในประเด็นสำคัญหรือไม่) ในกรณีที่มีการใช้ยาในประชากรบางกลุ่มโดยไม่มีการศึกษารองรับ ได้มีการแสดงข้อกังวลด้านความปลอดภัยโดยกำหนดจากความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาและข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไปหรือไม่ ข้อจำกัดของข้อมูลด้านความปลอดภัยมีอะไรบ้าง และมีมาตรการอะไรที่นำมาใช้ในการลดข้อจำกัดดังกล่าว มีความเสี่ยงจากการใช้ยาที่นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์หรือไม่ เช่น การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในทะเบียนตำรับยา (off-label use) การใช้ยาในทางที่ผิด (misuse) การแพร่ของโรคติดเชื้อ (transmission of infectious disease) ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) เป็นต้น คุณลักษณะด้านความปลอดภัยได้สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทั้งความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และข้อมูลสำคัญที่ขาดหาย หรือไม่ การใช้ผลิตภัณฑ์มีความสอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของยาและแนวปฏิบัติทางการแพทย์ในปัจจุบันหรือไม่
<p>2. แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance plan)</p> <ul style="list-style-type: none"> แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีความครอบคลุมข้อกังวลด้านความปลอดภัยทุกรายการที่ระบุในคุณลักษณะด้านความปลอดภัยหรือไม่ การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาแบบทั่วไปเพียงพอหรือไม่ จำเป็นต้องมีกิจกรรมเพิ่มเติมหรือไม่ กิจกรรมในแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีความชัดเจนและเหมาะสมในการค้นหาความเสี่ยง ระบุลักษณะความเสี่ยง หรือระบุข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป ได้หรือไม่ มีการแสดงข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยตามเงื่อนไขที่กำหนดโดยหน่วยงานควบคุมยาหรือไม่ (เช่น Safety Monitoring Program, Thai-EPO Registry เป็นต้น) ถ้าความคลาดเคลื่อนทางยาเป็นข้อกังวลด้านความปลอดภัย แผนการจัดการความเสี่ยงมีข้อเสนอที่เหมาะสมในการติดตามความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่

ตารางที่ 1 แนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง (ต่อ)

<ul style="list-style-type: none"> - กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา จำเป็นหรือไม่ มีประโยชน์หรือไม่ - โครงสร้างการศึกษาที่เสนอ (ถ้ามี) สามารถตอบคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยงจากการใช้ยาได้อย่างเพียงพอหรือไม่ และมีความเป็นไปได้ในการศึกษาหรือไม่ - แผนที่เสนอมีเป้าหมายและกำหนดเวลาของแต่ละกิจกรรมตลอดจนการรายงานผลเหมาะสมหรือไม่
3. แผนการศึกษาประสิทธิภาพหลังออกสู่ตลาด (Plans for post-authorisation efficacy studies)
<ul style="list-style-type: none"> - การศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์มีความสอดคล้องกับเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือไม่ - การศึกษาที่เสนอมีคำถามวิจัยถูกต้องตามวัตถุประสงค์หลักหรือไม่ และมีการออกแบบการวิจัยเพื่อขยายขอบเขตการใช้ยาหรือไม่
4. มาตรการลดความเสี่ยง (Risk minimisation measures)
<ul style="list-style-type: none"> - เอกสารกำกับยาแสดงข้อมูลความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยาและข้อมูลสำคัญที่ขาดหาย ได้อย่างครบถ้วนและเพียงพอหรือไม่ - มีการระบุความเสี่ยงที่เป็นไปได้จากการใช้ยาไว้ในเอกสารกำกับยาหรือไม่ หากความเสี่ยงดังกล่าวมีข้อมูลเพียงพอว่ามีความสัมพันธ์กับความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา - เอกสารกำกับยามีการแสดงผลความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยการใช้คำที่เหมาะสมและจัดเรียงไว้ในตำแหน่งที่ถูกต้องสอดคล้องกับแนวทางที่กำหนด เช่น แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา หรือ SmPC เป็นต้น - มีมาตรการลดความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่ การออกแบบเอกสารกำกับยาและบรรจุภัณฑ์มีความเหมาะสมในการลดความคลาดเคลื่อนทางยาหรือไม่ - กิจกรรมในการลดความเสี่ยงที่เสนอมีความเหมาะสมและเพียงพอหรือไม่ - มีกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยงหรือไม่ กิจกรรมดังกล่าวมีความเหมาะสมและเพียงพอกับความเสี่ยงหรือไม่ - ระเบียบวิธีวิจัยมีความชัดเจนและเหมาะสมในการวัดและประเมินประสิทธิภาพของกิจกรรมในการลดความเสี่ยงหรือไม่ - การประเมินความสำเร็จของกิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยงมีการกำหนดเกณฑ์ไว้ล่วงหน้าหรือไม่
5. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง (Summary of the risk management plan)
<ul style="list-style-type: none"> - แผนการจัดการความเสี่ยงเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์นี้หรือไม่ - มีการแสดงข้อเท็จจริงไว้อย่างเหมาะสมหรือไม่ - รูปแบบ องค์ประกอบ และภาษาที่ใช้มีความเหมาะสมกับผู้อ่านหรือไม่ - มีการจัดรูปแบบของแผนตามที่กำหนดหรือไม่
6. กำหนดการประเมินซ้ำ (When an update is being assessed)
<ul style="list-style-type: none"> - มีข้อมูลใหม่เพิ่มเติมในส่วนของคุณลักษณะด้านความปลอดภัยหรือไม่ - แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างเหมาะสมหรือไม่ (จำเป็นต้องปรับปรุงถ้ามีข้อมูลใหม่) - มีการประเมินประสิทธิภาพของมาตรการลดความเสี่ยงหรือไม่ - ข้อเสนอในการเปลี่ยนแปลงมาตรการลดความเสี่ยง (ตามความจำเป็น) มีความเหมาะสมหรือไม่ - มีข้อมูลใหม่ที่มีนัยยะว่าจำเป็นต้องมีการประเมินสมดุลของความเสี่ยงและประโยชน์อย่างเป็นทางการหรือไม่

คณะผู้วิจัยได้นำแนวทางข้างต้นไปทดลองใช้ ในการวิเคราะห์และประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ในแต่ละคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ตามคำสั่ง กระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียน ตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta ซึ่งมีผลบังคับใช้ ในวันที่ 17 มกราคม 2557 เมื่อครบกำหนดมีผู้รับอนุญาต 18 ราย ยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta จำนวน 60 ตำรับ จาก 17 ชื่อการค้า โดยมีแผนการจัดการความเสี่ยงของ 17 ผลิตภัณฑ์ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาเดียวกันใช้แผนการจัดการความเสี่ยง ร่วมกันได้

คณะผู้วิจัยได้ประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ของยา epoetin โดยเริ่มจากการตรวจสอบความสอดคล้อง ของเนื้อหาในแต่ละหัวข้อกับ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V-Risk management systems แล้วประเมิน ตามแนวทางการประเมินในตารางที่ 1 เมื่อนำผลการประเมินที่ได้มาเปรียบเทียบกับโดยการประชุม กลุ่มย่อยพบว่าผู้ประเมินทุกคนสามารถประเมิน ตามแนวทางดังกล่าวได้และมีผลสรุปสอดคล้องกัน ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงที่เป็นปัญหา สำคัญ สรุปดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin (17 ผลิตภัณฑ์)

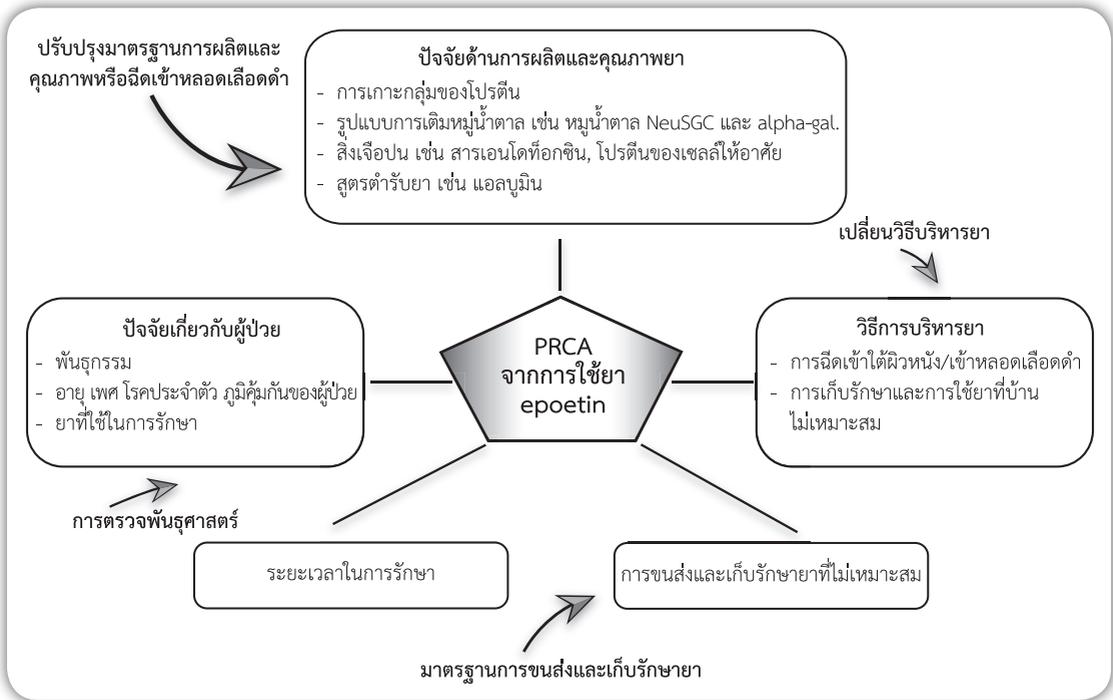
องค์ประกอบและหัวข้อย่อย (จำนวนผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูล)	สรุปผลการประเมินและประเด็นปัญหาสำคัญ
1. ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์ (11 ผลิตภัณฑ์)	<ul style="list-style-type: none"> - บางตำรับระบุข้อบ่งใช้ไม่ตรงกับเอกสารกำกับยาที่ได้รับอนุญาต - ข้อบ่งใช้บางส่วนที่ได้รับอนุมัติในประเทศไทยไม่สอดคล้องกับสากล
2. คุณลักษณะด้านความปลอดภัย <ol style="list-style-type: none"> 2.1 ระบาดวิทยาของข้อบ่งใช้และกลุ่มประชากรเป้าหมาย (5 ผลิตภัณฑ์) 2.2 การระบุความปลอดภัยจากการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (9 ผลิตภัณฑ์) 2.3 ข้อมูลการได้รับยาในการศึกษาทางคลินิก (clinical trial exposure) (9 ผลิตภัณฑ์) 2.4 กลุ่มประชากรที่ไม่ได้มีการศึกษาทางคลินิก (9 ผลิตภัณฑ์) 2.5 ประสบการณ์การใช้ยาหลังได้รับอนุญาต (9 ผลิตภัณฑ์) 2.6 ข้อกำหนดเพิ่มเติมในการระบุความเสี่ยง (8 ผลิตภัณฑ์) 2.7 ความเสี่ยงจากการใช้ยาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา <ul style="list-style-type: none"> - ความเสี่ยงจากการใช้ยา (11 ผลิตภัณฑ์) - ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (12 ผลิตภัณฑ์) - ข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป (3 ผลิตภัณฑ์) 2.8 สรุปข้อกังวลด้านความเสี่ยง (9 ผลิตภัณฑ์) 	<p>ส่วนใหญ่แสดงข้อมูลคุณลักษณะด้านความปลอดภัยที่ยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ทั้งความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยา ความเสี่ยงสำคัญที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป โดยมี 13 ผลิตภัณฑ์ ที่มีข้อมูลบางส่วนตามที่กำหนดตามแนวทางของสหภาพยุโรป แต่ข้อมูลยังไม่เหมาะสมครบถ้วน สรุปดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> - ส่วนใหญ่ไม่ได้นำผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งผลการศึกษาหรือการตัดสินใจทั้งในและต่างประเทศมาวิเคราะห์คุณลักษณะด้านความปลอดภัย - แต่ละตำรับระบุความเสี่ยงเดียวกันไว้ต่างกัน เช่น ไม่ระบุว่ามีความเสี่ยง ไม่ระบุความเสี่ยงสำคัญจากการใช้ยาที่เป็นที่ยอมรับ เช่น PRCA เป็นต้น รวมทั้งการจัดประเภทความเสี่ยงยังไม่เหมาะสม - บางผลิตภัณฑ์กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยโดยการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งไม่ใช่ข้อมูลผลิตภัณฑ์ตนเอง - บางผลิตภัณฑ์มีการใช้ยาในประชากรบางกลุ่มโดยไม่มีการศึกษารองรับ แต่มีการแสดงข้อกังวลด้านความปลอดภัย และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาหรือข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไป เช่น ไม่มีผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ Myelodysplastic syndrome ซึ่งควรระบุเป็นข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไป เป็นต้น
3. แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา <ol style="list-style-type: none"> 3.1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (11 ผลิตภัณฑ์) 3.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (8 ผลิตภัณฑ์) 	<ul style="list-style-type: none"> - ส่วนใหญ่แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยายังไม่ครอบคลุมข้อกังวลด้านความปลอดภัยทุกรายการที่จำเป็นต้องระบุในคุณลักษณะด้านความปลอดภัย - ความเสี่ยงจาก PRCA ของประเทศไทยสูงกว่าต่างประเทศมาก แต่ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เสนอให้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาแบบทั่วไป เช่น รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ รายงานความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตามช่วงเวลาเท่านั้น ยกเว้นบางตำรับที่เสนอกิจกรรมเพิ่มเติม เช่น การลงทะเบียนผู้ป่วย การติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดของ PRCA
4. แผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาด (2 ผลิตภัณฑ์)	ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไปจึงไม่มีแผนการศึกษาประสิทธิภาพยาหลังออกสู่ตลาดที่เหมาะสม
5. มาตรการลดความเสี่ยง <ol style="list-style-type: none"> 5.1 กิจกรรมทั่วไปในการลดความเสี่ยง (9 ผลิตภัณฑ์) 5.2 กิจกรรมเพิ่มเติมในการลดความเสี่ยง (2 ผลิตภัณฑ์) 	ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เสนอมาตรการปรับปรุงเอกสารกำกับยา โดยมี 2 ผลิตภัณฑ์ ที่เสนอกิจกรรมเพิ่มเติมในการสื่อสารข้อมูลความเสี่ยงแก่บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย แต่ในภาพรวมมาตรการลดความเสี่ยงยังไม่เหมาะสมและเพียงพอ เนื่องจากข้อมูลคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม
6. สรุปแผนการจัดการความเสี่ยง (5 ผลิตภัณฑ์)	- ส่วนใหญ่ยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ส่งผลให้แผนการจัดการความเสี่ยงไม่เหมาะสม
7. ภาคผนวก (5 ผลิตภัณฑ์)	- ส่วนใหญ่ไม่จัดทำจึงทำให้ข้อมูลประกอบการประเมินไม่ครบถ้วน

หมายเหตุ PRCA หมายถึง ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวร (Pure Red Cell Aplasia)

จากตารางที่ 2 ในภาพรวมแผนการจัดการ ความเสี่ยงที่ผู้รับอนุญาตเสนอจะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม ให้สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ โดยต้องปรับปรุงแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัย จากการใช้ยาและมาตรการลดความเสี่ยงให้เหมาะสม เนื่องจากแผนดังกล่าวยังมีข้อมูลไม่ครบถ้วนตามแนวทาง โดยเฉพาะข้อเท็จจริงในบริบทของประเทศไทยที่พบว่า ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงถาวรเป็นความเสี่ยง สำคัญจากการใช้ยา กล่าวคือ โครنگการลงทะเลเป็นผู้ป่วย เพื่อติดตามภูมิคุ้มกันต่อต้านยา epoetin โดยการฉีดเข้า ทางใต้ผิวหนัง เพื่อประเมินระบาศติภาพของ PRCA และประเมินประสิทธิภาพของยา epoetin⁽¹⁰⁾ รายงาน อุบัติการณ์ของการเกิด PRCA ของประเทศไทยในปี

2553 ประมาณ 1 : 2068⁽¹¹⁾ ซึ่งมากกว่าในต่างประเทศ ประมาณ 50 เท่า และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ในปี 2557 ประมาณ 1.6 : 1000 คน-ปี เมื่อเทียบกับรายงาน ในต่างประเทศที่พบประมาณ 1 : 3000 คน-ปี⁽¹²⁾ คณะผู้วิจัยจึงศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PRCA จากการใช้ยา epoetin โดยทบทวนวรรณกรรม และเอกสารที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ เพื่อให้ สามารถวางแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา และมาตรการลดความเสี่ยงที่เหมาะสม

ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PRCA จากการใช้ยา epoetin และแนวทางการจัดการ ความเสี่ยง สรุปลงแผนภาพที่ 3



แผนภาพที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PRCA จากการใช้ยา epoetin และแนวทางการจัดการความเสี่ยง

จากแผนภาพที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงด้านการผลิตและคุณภาพยาที่สำคัญ ได้แก่ การเกาะกลุ่มของโปรตีน (aggregation)⁽¹³⁾ ความแตกต่างของรูปแบบการเติมหมู่ น้ำตาล (glycosylation pattern) สิ่งเจือปน (impurities)⁽¹⁴⁾ ความแตกต่างของสูตรตำรับยา (formulation) ตลอดจนบรรจุภัณฑ์ เช่น สารเจือปนจากจุกยาง เข็มทั้งสแตนเลส^(15, 16, 17) ซึ่งอาจจัดการความเสี่ยงโดยการปรับปรุงมาตรฐานการผลิต สูตรตำรับยา และการควบคุมคุณภาพ หรือเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็นการฉีดทางหลอดเลือดดำ เพราะจากการทบทวนวรรณกรรมพบการเกิด PRCA เฉพาะการฉีดเข้า ใต้ผิวหนัง⁽¹⁸⁾ แต่ไม่พบจากการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ นอกจากนี้การขนส่งและเก็บรักษาที่ไม่ถูกต้องมีผลต่อความคงสภาพยา

จึงควรปรับปรุงมาตรฐานการขนส่งและเก็บรักษายา ให้เป็นไปตามแนวทางตามหลักเกณฑ์วิธีการขนส่งและการจัดเก็บที่ดี (Good Distribution Practice; GDP และ Good Storage Practice; GSP)

สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวกับผู้ป่วยและระยะเวลาการใช้ยาขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรม^(19, 20) อาจนำการตรวจทางพันธุศาสตร์มาใช้ทำนายความเสี่ยงต่อ PRCA อย่างไรก็ดีตามยังต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการตรวจดังกล่าว

จากผลการศึกษาข้างต้น คณะผู้วิจัยได้จัดทำสรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของยา epoetin ทุกผลิตภัณฑ์ ซึ่งมีประเด็นสำคัญที่ผู้รับอนุญาตต้องแก้ไขปรับปรุงดังนี้

- การรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง รวมทั้งการทบทวนรายงานการศึกษาหรือการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยา ทั้งในและต่างประเทศ เพื่อปรับปรุงคุณลักษณะด้านความปลอดภัยให้เหมาะสม

- แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ต้องปรับปรุงให้ครอบคลุมกิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา เช่น ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ สำหรับความเสี่ยงที่สำคัญ โดยเฉพาะ PRCA และภาวะยาไร้ประสิทธิภาพ (loss of efficacy) จำเป็นต้องทำกิจกรรมการเฝ้าระวังเชิงรุกเพิ่มเติมด้วยระเบียบวิธีที่เหมาะสมเพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ขนาดของปัญหา และปัจจัยสาเหตุของแต่ละความเสี่ยง

- มาตรการลดความเสี่ยงของแต่ละผลิตภัณฑ์ ต้องปรับปรุงให้เหมาะสมกับแต่ละความเสี่ยง ทั้งมาตรการทั่วไป เช่น การปรับปรุงฉลากและเอกสารกำกับยา การจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน สำหรับความเสี่ยงที่สำคัญควรมีกิจกรรมเพิ่มเติม เช่น การสื่อสารโดยตรงกับผู้สั่งใช้ยาให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงและแนวทางการลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

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

อภิปรายและข้อเสนอแนะ

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

ผลการประเมินในภาพรวมสรุปว่าคุณลักษณะด้านความปลอดภัยยังไม่สะท้อนข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวม ส่งผลให้กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาไม่เหมาะสม ดังนั้น คณะผู้วิจัย

จึงวิเคราะห์ความเสี่ยงของยา epoetin ที่เกี่ยวข้องในบริบทของประเทศไทยเพิ่มเติม โดยเฉพาะในประเด็น PRCA เพื่อให้ทราบและระบุความเสี่ยงได้ชัดเจนขึ้น แล้วนำมาใช้ประกอบการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งสะท้อนการจัดการกับข้อกังวลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ในภาพรวมได้เหมาะสมยิ่งขึ้น กล่าวคือ ต้องมีการจัดทำแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาให้ครอบคลุมทั้งระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ และติดตามความเสี่ยงสำคัญของแต่ละผลิตภัณฑ์เป็นการเฉพาะโดยการเฝ้าระวังเชิงรุกที่เหมาะสมเพื่อระบุขนาดของปัญหาและสาเหตุของความเสี่ยงโดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการเป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยา และกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่าการใช้แนวทางข้างต้นสะท้อนให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา epoetin ที่หลากหลายซึ่งมีคุณภาพและปริมาณข้อมูลที่แตกต่างกัน ด้วยการวิเคราะห์ประเด็นความเสี่ยงของยาตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์อย่างเป็นระบบ จึงทำให้ผู้ประเมินสามารถประเมินข้อกังวลด้านความปลอดภัยในแผนการจัดการความเสี่ยงที่ผู้รับอนุญาตเสนอมาได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามแนวทางดังกล่าวควรนำไปทดลองเพื่อขยายผลกับทะเบียนตำรับยาโดยเฉพาะยาใหม่ ยาชีววัตถุ และยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อไป

เพื่อให้การพัฒนาระบบการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น คณะผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะว่า ในระยะสั้นควรจัดระบบการให้คำปรึกษาและจัดการอบรมเพื่อให้ผู้ประกอบการตระหนักถึงประโยชน์ของการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง และมีความรู้ความเข้าใจในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง และวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ตนเองได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งการพัฒนาผู้ประเมินและเจ้าหน้าที่ให้มีความเข้าใจในหลักการการจัดทำ ตรวจสอบ ติดตาม และประเมินผลสัมฤทธิ์ของมาตรการจัดการความเสี่ยง นอกจากนี้ ควรมีการประสานงานให้เกิดการสนับสนุนจากเครือข่ายบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้ผู้รับอนุญาตสามารถดำเนินกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตลอดจนการจัดให้มีระบบการตรวจสอบคุณภาพ (inspection) ของกิจกรรมการเฝ้าระวังและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา

ในระยะยาว ภาครัฐควรพัฒนาเครื่องมือด้านการบริหาร ได้แก่ นโยบาย กฎหมาย โครงสร้างองค์กร ทรัพยากรบุคคลและงบประมาณ และเครื่องมือทางวิชาการ ได้แก่ มาตรฐาน ข้อกำหนด หลักเกณฑ์ แนวทาง และกระบวนการ ในการจัดทำ ประเมิน ตรวจสอบ และติดตามแผนจัดการความเสี่ยงที่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงเป็นลำดับต้นๆ ก่อน สำหรับผู้ประกอบการจำเป็นต้องพัฒนาโครงสร้างและบุคลากรมารองรับให้สามารถนำแผนจัดการความเสี่ยงมาใช้เป็นเครื่องมือเชิงรุกในการป้องกันและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา โดยเฉพาะการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา การดำเนินมาตรการลดความเสี่ยงและการติดตามประเมินผล

เอกสารอ้างอิง

- 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 อัครกวีวีร์, วรสุดา ยูงทอง, อนันต์ชัย อัครเมฆิน, อัญชลี จิตรักษ์นที, 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 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Seidl A, Hainzl O, Richter M, Fischer R, Böhm S, Deutel B, et al. Tungsten–induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity. *Pharm res* 2012; 29(6) : 1454–67.
- 14 Halim L A, 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 : 1210–1218.
- 15 Schellekens H, Jiskoot W. Erythropoietin–Associated PRCA: Still an unsolved mystery. *J Immunotoxicol* 2006; 3(3) : 123–30.
- 16 Schellekens H, Jiskoot W. Eprex–associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat biotechnol* 2006; 24(6) : 613–4.
- 17 Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJA, Jiskoot W. Micelle–associated protein in epoetin formulations : A risk factor for immunogenicity?. *Pharm res* 2003; 20(12) : 1903–7.
- 18 Mcdougall LC, Roger SD, Francisco A, 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.
- 19 Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, Supasyndh O, Jootar S, Intarakumthornchai T, Pongskul 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.
- 20 Kupatawintu P, Pheanchaoen S, Srisuddee A, Tanaka H, Tadokoro K, Nathalang O. HLA–A, –B, –DR haplotype frequencies in the Thai Stem Cell Donor Registry. *Tissue antigens* 2010; 75 : 730–736.

