Original article

THAI BULLETIN OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
ISSN 2586-8659 (online)

ข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัดของประเทศไทย

พัชราพรรณ กิจพันธ์[1,*], ระพีพรรณ ฉลองสุข[2]

[1] นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาเภสัชศาสตร์สังคมและบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

[2] ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้นิพนธ์: Patcharaphun_k@yahoo.com

บทคัดย่อ

การรักษาได้มีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วเพื่อให้เกิดความจำเพาะต่อพยาธิสภาพของโรคและผู้ป่วยมากขึ้น จึงเกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยารูปแบบใหม่เรียกว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชนิดเซลล์บำบัด ซึ่งมีสารตั้งต้นมาจากเซลล์มนุษย์ทั้งที่มาจากตนเองและผู้อื่น นอกจากนั้นผลิตภัณฑ์มีความจำเพาะต่อผู้ป่วย ปริมาณการผลิตจำกัด ผลิตภัณฑ์จึงมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุทั่วไป จึงจำเป็นต้องพิจารณากฎระเบียบในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อนำมาปรับใช้กับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดที่เหมาะสมกับประเทศไทย เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ โดยการสัมภาษณ์ด้วยแบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงซึ่งมีผู้ให้ข้อมูลสำคัญจำนวน 19 คน จากหน่วยงานกำกับ ดูแลผลิตภัณฑ์ยาภาครัฐและผู้ประกอบการ (ผู้รับอนุญาตผลิตหรือผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบัน) ผลการศึกษาพบว่า ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดมีลักษณะแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุจึงทำให้การกำกับดูแลมีความแตกต่างกันในบางมิติ เช่น การอนุมัติทะเบียนตำรับยาอย่างมีเงื่อนไขควรมีแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาเข้ามาเป็นส่วนหนึ่ง พิจารณามาตรการอื่นที่ไม่ต้องใช้ตัวอย่างยาสำหรับการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการก่อนขึ้นทะเบียนตำรับยา การรับรองรุ่นการผลิต การเก็บตัวอย่างยาโดยเฉพาะรูปแบบ autologous product ที่มีปริมาณจำกัดและจำเพาะกับผู้ป่วย นำ Risk-based: SMP ระดับ 1 มาใช้ในการติดตามผู้ป่วยโดยสองปีแรกติดตามเชิงรุกหลังจากนั้นติดตามตลอดชีวิต นอกจากนี้ อย. สามารถที่จะกำหนดรูปแบบการติดตามที่เฉพาะกับผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเพื่อให้เกิดการคุ้มครองประชาชน ปัจจุบัน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดยังไม่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ดังนั้น อย. ถือว่าเป็นหน่วยงานหลักด้านการควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพและกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เป็นหน่วยงานสนับสนุนควรเตรียมความพร้อมด้านองค์ความรู้ ความสามารถทางห้องปฏิบัติการและบุคลากรเพื่อรองรับการนำ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดมาขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศ

คำสำคัญ: ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง, เซลล์บำบัด, การขึ้นทะเบียนตำรับยา

รับต้นฉบับ: 24 ตุลาคม 2564; แก้ไข: 22 ธันวาคม 2564; ตอบรับตีพิมพ์: 23 มกราคม 2565

PRELIMINARY RECOMMENDATIONS FOR REGISTRATION OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: THE CASE OF CELL THERAPY MEDICINAL PRODUCTS IN THAILAND

Patcharaphun Kidpun[1,*], Rapeepun Chalongsuk[2]

[1] PhD Candidate in Social and Administrative Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

[2] Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: Patcharaphun_k@yahoo.com

ABSTRACT

Medical treatment has evolved rapidly and is being increasingly tailored for specific diseases of particular patients, leading to an emergence of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). These ATMPs entail cell therapy medicinal products which are derived from both patients themselves and other individuals. Because the products are made specific to each patient, the amount of production is smaller than the production of other medical products. Henceforth, there is a need for regulatory bodies to come up with new regulation for drug registration to be applied to cell therapy medicinal products in Thailand. The objective of this study is to formulate such preliminary recommendations for drug registration. This is qualitative research conducted through semi-structured questionnaire with 19 key informants, purposively selected, which entail members of regulatory bodies dealing with medical products in the government and entrepreneurs, which encompass manufacturers and importers who are licensed with Drug Act B.E. 2510. It is found that cell therapy medicinal products are different from biologic drugs; therefore, regulations should be different in certain dimensions. For example, risk management should be an element of conditional approval of drug registration, since autologous medical products are being produced in limited amount there should be other pathway of examination that do not require the drug samples themselves before authorization for marketing, issuance of Certificate of Lot Release, and retainment of drug samples, and risk-based: SMP level 1 follow-up should be implemented, whereby patients are followed up actively in the first two years and regularly thereafter. Other than that Thai FDA freely able to tailor made following up procedure of patients of cell therapy medicinal products in order to better protect consumers of the products. At the moment, cell therapy medicinal products have not been registered in Thailand. Thus, Thai FDA is the main institution in oversight the health products with supports from the Department of Medical Sciences and they should be equipped with knowledge, laboratory capabilities, and manpower for cell therapy medicinal products to be registered in Thailand.

Keywords: advanced therapy medical products, cell therapy, drug registration

Received: 24 October 2021; Revised: 22 December 2021; Accepted: 23 January 2022

บทนำ

แนวทางการรักษาในปัจจุบันมีการบูรณาการนำองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ชีววิทยา และเทคนิคการดัดแปลงพันธุกรรมมาผสมผสานระหว่างเซลล์ หรือเนื้อเยื่อของมนุษย์หรือสัตว์มาสร้างเป็นนวัตกรรมการรักษารูปแบบใหม่เรียกว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs)[1] เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคที่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้หรือโรคหายาก เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukaemia), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma), มะเร็งไขกระดูกมัยอิโลมา (Myeloma) โรคบกพร่องทางพันธุกรรม และโรคที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ร่างกาย เช่น โรคกระดูกและข้อ โรคพาร์กินสัน โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease)[2-5] เป็นต้น ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงจำแนกเป็น 4 ประเภทตามประเภทผลิตภัณฑ์ คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ และผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงแบบผสมที่มีส่วนประกอบร่วมกับเครื่องมือแพทย์[1,6] อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ยังต้องมีเงื่อนไขกรรมวิธีในการดัดแปลงเซลล์ที่มากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) และ/หรือ มีการเปลี่ยนแปลงหน้าที่แตกต่างไปจากคุณสมบัติเดิม (heterologous use)[7] นอกจากนี้ยังสามารถจำแนกผลิตภัณฑ์ตามแหล่งที่มาของเซลล์หรือเนื้อเยื่อแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ ผลิตภัณฑ์จากตนเอง (autologous product) และผลิตภัณฑ์จากผู้อื่น (allogenic product) โดยที่ผลิตภัณฑ์จากตนเองคือผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อตนเอง เพื่อใช้สำหรับตนเองเท่านั้น เช่น CD-19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells เป็นการนำ T cells ซึ่งเป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายมาดัดแปลงโดยการตัดต่อยีนพันธุกรรม ให้มีความจำเพาะต่อผิวเซลล์มะเร็ง CD-19 หลังจากนั้นนำผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปกลับเข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยอีกครั้ง โดย CAR T cells CD-19 มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ ชนิด B-cell Acute lymphoblastic leukemia (ALL) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง B-cell ขนาดใหญ่แบบแพร่กระจาย (Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)) ที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน[8-10] ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในท้องตลาด เช่น KYMRIAH® (tisagenlecleucel), YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) และกำลังมีผลิตภัณฑ์ในลักษณะนี้ทยอยออกวางจำหน่าย แต่อาจมีความจำเพาะต่อชนิดของเซลล์มะเร็งที่แตกต่างกัน ผลิตภัณฑ์ SPHEROX® และ MACI® มีข้อบ่งใช้สำหรับซ่อมแซมกระดูกอ่อนข้อเข่าโดยใช้เซลล์ chondrocytes จากตัวผู้ป่วยมาเพาะเพิ่มจำนวน[11,12] สำหรับผลิตภัณฑ์จากผู้อื่นหรือผู้บริจาคที่สามารถผลิตได้ในปริมาณมาก เช่น TEMCELL® HS และ PROCHYMAL® เป็นผลิตภัณฑ์ mesenchymal stromal cells (MSCs) จากเซลล์ไขกระดูก มีข้อบ่งใช้สำหรับภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (Acute Graft Versus Host Disease (aGVHD)) ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้สเตียรอยด์หรือได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้สเตียรอยด์[13] และ ALOFISEL®[14] เป็นผลิตภัณฑ์ MSCs จากเซลล์ไขมันมีข้อบ่งใช้สำหรับโรคโครห์น (Crohn's disease) หรือภาวะอักเสบของลำไส้เมื่อไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน หรือกรณี Matched allogeneic products คือ การนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากพี่น้อง บิดามารดาหรือญาติ (sibling หรือ related donor) หรือผู้บริจาคซึ่งต้องมีความเข้ากันได้ของลักษณะทางหมู่เนื้อเยื่อกับผู้ป่วย เป็นการผลิตยาที่เฉพาะกับผู้ป่วยแต่ละรายเท่านั้น พบผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา คือ เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด (hematopoietic progenitor cell: HPC) เป็นผลิตภัณฑ์สำหรับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่มาจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ เช่น ALLOCORD®, CLEVECORD® และ DUCORD®[15] เป็นต้น

หลายประเทศมีการพัฒนาการรักษาโรคต่าง ๆ ด้วย ATMPs เพิ่มมากขึ้นและมีการอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ATMPs เพื่อวางจำหน่าย[16] นำมาใช้ในการรักษาโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ สำหรับประเทศไทยเริ่มมีการรักษาโดยนำเซลล์มาใช้ในการบำบัดรักษาโรคที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ร่างกาย เช่น การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตา (Limbal Stem Cells) เพื่อการรักษาโรคกระจกตาเสื่อม และการดัดแปลงพันธุกรรมของ T cells เพื่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ขณะนี้ยังคงเป็นการรักษาในเชิงงานวิจัยหรือการรักษาเพื่อผู้ป่วยเฉพาะรายภายใต้การดูแลของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม[17,18] จึงมีความเป็นไปได้ว่าในอนาคตการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์จากเซลล์ หรือการผสมผสานระหว่างเซลล์กับยีนจะถูกพัฒนาจนเป็นผลิตภัณฑ์เพื่อออกวางจำหน่ายเหมือนในต่างประเทศที่ผลิตภัณฑ์เหล่านี้มักเกิดจากการวิจัยและพัฒนาในโรงพยาบาล หรือสถาบันการศึกษาเป็นหลักและต่อยอดทางอุตสาหกรรม[19-21] นอกจากนั้น ATMPs ส่วนใหญ่มีองค์ประกอบจากเซลล์ ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งเน้นไปที่การกำกับ ดูแล ควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงชนิดเซลล์บำบัดเพื่อนำไปสู่เพื่อนำไปสู่ข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการควบคุมผลิตภัณฑ์ ATMPs ประเภทอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (เลขที่โครงการ REC 64.0126-011-0192 เมื่อวันที่ 25 มีนาคม 2564) ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญระหว่างเดือนมีนาคม – กันยายน 2564 วิธีการศึกษาประกอบด้วย 3 ส่วน คือ การทบทวนวรรณกรรมจากเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องต่อการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ผ่านการสืบค้นจากเว็บไซต์หน่วยงานควบคุมยาทั้งภายในและต่างประเทศ เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.), The European Medicines Agency (EMA), United States Food and Drug Administration (USFDA), Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA), PubMed และ Google scholar เพื่อนำข้อมูลมาสร้างเป็นแบบสัมภาษณ์กึ่งโครงสร้าง (semi-structured) โดยกำหนดคุณสมบัติของผู้ให้ข้อมูลสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 1

การสัมภาษณ์ใช้วิธีการเลือกผู้ให้ข้อมูลแบบเฉพาะเจาะจงเนื่องจาก ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่และสามารถเข้าร่วมงานวิจัยได้ ผู้วิจัยได้ติดต่อนัดพบกับผู้ที่ให้ข้อมูลสำคัญท่านแรกเพื่อนำไปสู่การติดต่อผู้ให้ข้อมูลสำคัญท่านต่อไป ดังนี้

1. ภาครัฐ ผู้ที่ได้รับมอบหมายให้ดำเนินงานด้านการพัฒนาระบบการควบคุมผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)

2. ภาครัฐ หน่วยงานที่ทำหน้าที่ตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการด้านชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

3. ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร โดยผู้วิจัยได้สืบค้นจากเว็บไซต์องค์กรควบคุมยาในประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ที่แสดงรายชื่อผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงที่ถูกขึ้นทะเบียนและบริษัทผู้ผลิต นำข้อมูลมาตรวจสอบว่าบริษัทเหล่านั้นมีสาขาในประเทศไทยหรือไม่ หลังจากนั้นผู้วิจัยได้มีการนัดหมายพบกับหัวหน้าแผนกทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา

4. ผู้รับอนุญาตผลิตยาชีววัตถุได้ในประเทศโดยผู้วิจัยสืบค้นรายชื่อบริษัทยาที่ได้รับอนุญาตผลิตยาชีววัตถุ หลังจากนั้นผู้วิจัยได้มีการนัดหมายกับหัวหน้าแผนกทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา

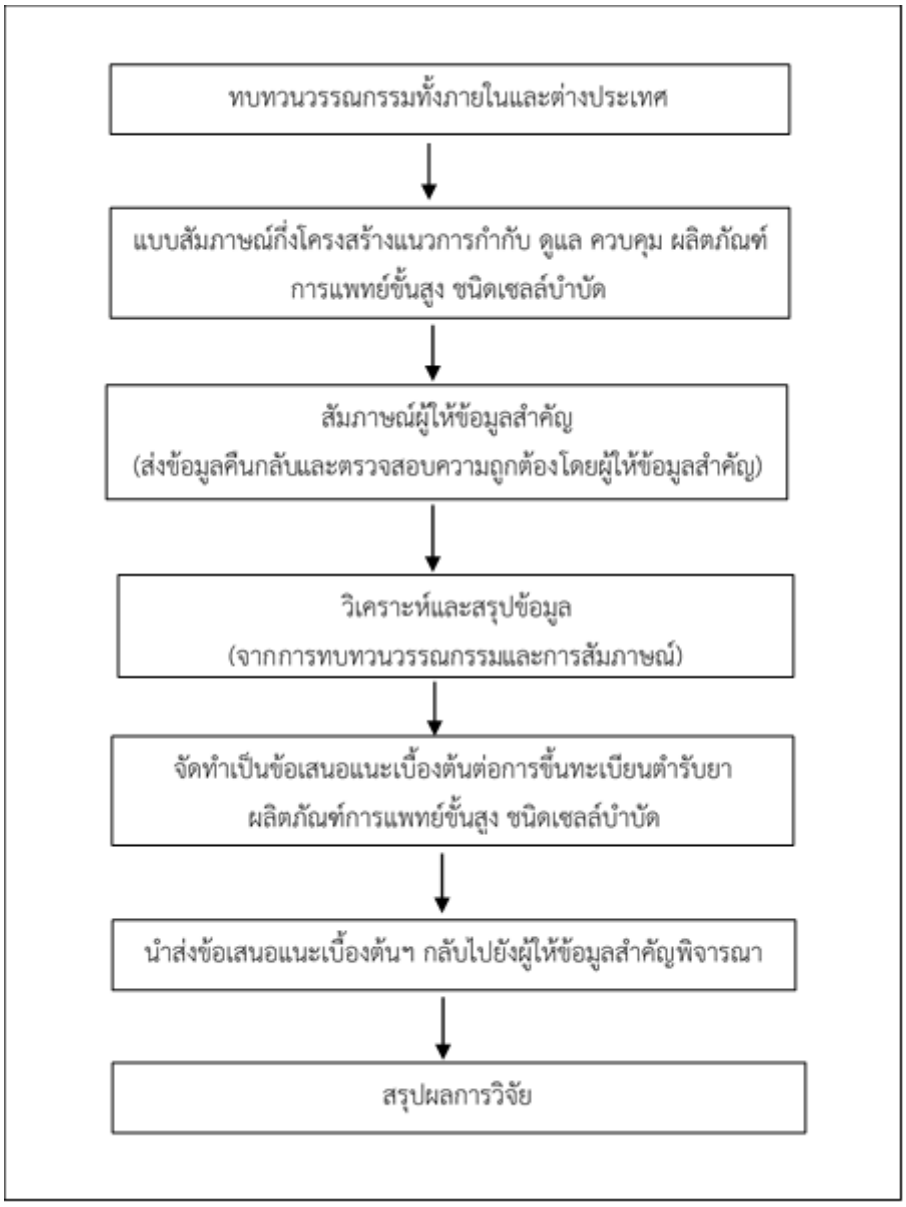
วิธีการเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลใช้วิธีการสัมภาษณ์แบบเผชิญหน้าหรือผ่านแพลตฟอร์มการประชุมออนไลน์ เช่น โปรแกรม Zoom, Google Meet หรือ Microsoft Team ประมาณ 45-60 นาทีต่อครั้ง โดยมีวัตถุประสงค์และกรอบการสัมภาษณ์ ดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้วิจัยบันทึกเสียงในขณะสัมภาษณ์ หลังจากการสัมภาษณ์เสร็จสิ้นผู้วิจัยขอให้ผู้ให้ข้อมูลสำคัญแนะนำผู้รู้หรือผู้ที่มีประสบการณ์ท่านอื่น

เพิ่มเติม การสัมภาษณ์ดำเนินไปจนได้ข้อมูลอิ่มตัวหรือไม่พบประเด็นใหม่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยสรุปสาระสำคัญที่ได้จากการสัมภาษณ์และส่งข้อมูลกลับคืนผู้ให้ข้อมูลสำคัญตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลภายใน 1 สัปดาห์ นอกจากนี้มีการตรวจสอบข้อมูลแบบสามเส้าด้านข้อมูล โดยการสรุปเนื้อหาที่สำคัญจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศร่วมกับการสัมภาษณ์ ผู้วิจัยนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เชิงเนื้อหาโดยจัดกลุ่มแบ่งประเภทและจัดหมวดหมู่ของข้อมูลจัดทำเป็นข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดของประเทศไทย แล้วส่งกลับไปยังผู้ให้ข้อมูลสำคัญพิจารณาอีกครั้ง



รูปที่ 1 แผนภาพขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของผู้ให้ข้อมูลสำคัญ

กลุ่ม	สังกัด	คุณสมบัติ	จำนวน
1	ภาครัฐ (regulators)	1. ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุก่อนออกสู่ตลาด หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด 2. ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุหลังออกสู่ตลาด หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด 3. ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี	4
2	ภาครัฐ (regulators)	1. ผู้ที่มีประสบการณ์ในการควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด หรือ 2. ผู้ที่มีประสบการณ์การตรวจวิเคราะห์ ประกันคุณภาพและประเมินความเสี่ยงด้านผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด หรือ 3. ผู้ที่มีประสบการณ์ในการพัฒนาระบบและกำหนดมาตรฐานการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการด้านชีววัตถุ หรือ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด และมีประสบการณ์ไม่น้อยกว่า 5 ปี	2
3	ภาคเอกชน (sponsors)	ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ	6
4	ภาคเอกชน (sponsors)	ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร (พิจารณาจากบริษัทที่มีการวางจำหน่าย ATMPs ในต่างประเทศ หรือ บริษัทยามีแนวโน้มใน การวิจัยและพัฒนาด้าน ATMPs และมีสาขาในประเทศไทย)	7

ตารางที่ 2 วัตถุประสงค์และกรอบของการสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญ

วัตถุประสงค์	กรอบของการสัมภาษณ์
1. แนวทางการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	- แนวทางการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรเป็นอย่างไร มีความแตกต่างไปจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ หรือไม่ - การขึ้นทะเบียนตำรับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ควรเป็นอย่างไร
2. แนวทางการเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยด้านยาของ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	- การติดตามผู้ป่วยหลังภายหลังการใช้ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ควรเป็นอย่างไร
3. แนวโน้มของการผลิตหรือนำเข้า ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ในประเทศไทย	- แนวโน้มการผลิต หรือ การนำสั่ง ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดในประเทศไทย

ผลการศึกษา

ข้อมูลจากการสัมภาษณ์

สถานการณ์การผลิตหรือนำสั่ง ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดในประเทศไทย

ผู้ผลิตยาชีววัตถุภายในประเทศ:

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญทุกคนทราบว่า ATMPs มีจำหน่ายในต่างประเทศเป็นการรักษารูปแบบใหม่ที่มีส่วนประกอบของเซลล์ ยีน เวกเตอร์ ส่วนผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดเกิดจากการนำเซลล์ หรือเซลล์ต้นกำเนิดมาเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยา แต่ไม่ได้มีการศึกษารายละเอียดเพิ่มเติม เนื่องจาก ATMPs ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์เป้าหมายของบริษัท การลงทุนสูง การผลิตต่อครั้งมีปริมาณน้อยอาจไม่คุ้มค่า โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ autologous product ที่มีความจำเพาะต่อผู้ป่วย และความไม่ชัดเจนทางธุรกิจในประเทศไทย เช่น นโยบาย การสนับสนุนจากภาครัฐ มีเพียง 1 บริษัทเท่านั้นที่สนใจผลิต ATMPs ในระดับอุตสาหกรรมที่มีจุดเริ่มต้นมาจากการวิจัยภายในโรงพยาบาลของโรงเรียนแพทย์ และภายหลังได้รับสนับสนุนทุนวิจัยจากหน่วยงานภายนอกจึงเกิดการขยายผลนำไปสู่การผลิตเพื่อจำหน่ายในรูปแบบผลิตภัณฑ์ยา ผลิตภัณฑ์ตัวแรกของบริษัทเกิดจากนวัตกรรมระหว่างเซลล์และยีนคือผลิตภัณฑ์ CAR T cells

ผู้นำสั่งยาชีววัตถุภายในประเทศ:

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญ 7 บริษัท ทั้งหมดมีบริษัทแม่อยู่ต่างประเทศ ปัจจุบันมีการนำสั่งผลิตภัณฑ์ยาเคมีและยาชีววัตถุแต่ไม่มีการนำสั่ง ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเข้ามาในประเทศไทย จาก 7 บริษัทมีเพียง 1 บริษัทสาขาประเทศไทยที่สนใจนำ ATMPs มาขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาด้วยนวัตกรรมชนิดใหม่ในโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ (B-cell ALL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง B-cell ขนาดใหญ่แบบแพร่กระจาย (DLBCL) และโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (spinal muscular atrophy) ที่เกิดจากความบกพร่องของยีนในเด็กและคาดหวังภาครัฐให้การสนับสนุนการเบิกจ่ายเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา

การกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดที่เหมาะสมกับประเทศไทย

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นในทิศทางเดียวกันว่าในระยะแรกสามารถนำหลักการกำกับ ดูแล ควบคุมผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมาประยุกต์ใช้กับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด เนื่องจากมีแหล่งกำเนิดที่มาจากสิ่งมีชีวิตและปัจจุบันการผลิตหรือนำสั่งเข้ามาในประเทศไทยมีน้อย แต่ถ้าในอนาคตมีการผลิตหรือนำสั่งมากขึ้นก็อาจมีการออกกฎหมายใหม่ที่เฉพาะ สิ่งที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างยาชีววัตถุและ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดคือการผลิตโดยใช้เซลล์ของผู้ป่วยมาเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยาและมีความจำเพาะต่อผู้ป่วย ขณะที่ยาชีววัตถุอื่นเป็นการผลิตสำหรับผู้ป่วยจำนวนมาก ข้อมูลจากการสัมภาษณ์สามารถจำแนกตามกระบวนการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ได้ 3 กระบวนการ ประกอบด้วย

กระบวนการก่อนอนุมัติทะเบียนตำรับยา: การขออนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุประกอบไปด้วย 2 องค์ประกอบหลัก คือ เอกสารทางวิชาการในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ASEAN COMMON TECHNICAL DOSSIER (ACTD) หรือ ICH COMMON TECHNICAL DOSSIER (ICH CTD) ที่แสดงถึงคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยา และผลวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจากสถาบันชีววัตถุ กรมวิทย์ฯ ผลิตภัณฑ์ประเภท allogeneic product ไม่มีข้อจำกัดเรื่องปริมาณตัวอย่างดังนั้นสามารถปฏิบัติตามกฎระเบียบเดิมในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุได้ แต่ผลิตภัณฑ์ประเภท autologous product มีข้อจำกัดเรื่องปริมาณตัวอย่างจึงมีความเป็นไปได้ที่จะไม่มีตัวอย่างเพื่อการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ในขณะที่มุมมองของห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพภาครัฐ ต้องพิจารณาความคุ้มค่าในการพัฒนาวิธีวิเคราะห์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ถ้าปริมาณการใช้มีจำนวนไม่มาก

กระบวนการอนุมัติทะเบียนตำรับยา: ผู้ให้ข้อมูลสำคัญกลุ่มผู้ผลิตและผู้นำสั่งบางคนมีความคิดเห็นว่าการอนุมัติทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรมีความยืดหยุ่นเหมาะสมกับลักษณะของผลิตภัณฑ์เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยอาจมีจำนวนจำกัดเพราะเป็นผลิตภัณฑ์เฉพาะราย ควรมีการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (Conditional approval) โดยติดตามข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพจากการใช้ยาในผู้ป่วยจริงภายหลังจากอนุมัติทะเบียนตำรับยา หลังจากนั้นนำข้อมูลทั้งหมดมาประเมินอีกครั้งเพื่อขอรับการอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข และควรนำหลักการพัฒนาผลิตภัณฑ์ผ่านเส้นทางเร่งด่วน (Expedited pathways) มาประยุกต์ใช้กับกลุ่มยาที่มีความจำเป็นต่อปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือการรักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น Fast Track Designation และ Breakthrough Therapy Designation ในประเทศสหรัฐอเมริกา Priority Medicine scheme ในสหภาพยุโรป และ SAKIGAKE Designation ในประเทศญี่ปุ่น โดยมีเงื่อนไขว่าผลิตภัณฑ์เป็นนวัตกรรมด้านการรักษาและมีข้อมูลระยะเริ่มต้นว่าผลิตภัณฑ์มีประโยชน์ต่อการรักษาโรคที่การรักษาในปัจจุบันไม่สามารถรักษาให้หายหรือไม่มีประสิทธิภาพที่เพียงพอ โดยหน่วยงานภาครัฐเข้ามามีส่วนให้การสนับสนุนส่งเสริม เช่น การให้คำปรึกษาด้านวิชาการและกฎระเบียบการพิจารณาเอกสารอย่างต่อเนื่อง (rolling review) ลดระยะเวลาในการพิจารณาอนุมัติทะเบียน (priority review) ผู้ให้ข้อมูลสำคัญหน่วยงานควบคุมยาให้ข้อมูลว่าการขึ้นทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดสามารถใช้หลักการอนุมัติทะเบียนตำรับยาชีววัตถุใหม่ และขณะนี้ อย. กำลังพัฒนาการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไขโดยนำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan: RMP) เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณาการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข ปัจจุบันการยื่นเอกสาร RMP ไม่ใช่ข้อบังคับสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยา ยกเว้นผลิตภัณฑ์จำพวกยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar), อีริโทรโพอิติน (Erythropoietin) และ โบทูลินั่ม ท็อกซินเอ (Botulinum toxin A)

กระบวนการหลังอนุมัติทะเบียนตำรับยา: ผู้ให้ข้อมูลสำคัญทั้งบริษัทผู้ผลิตและผู้นำสั่งมีความคิดเห็นเป็นไปในทิศทางเดียวกันว่าการรักษาด้วย ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดการติดตามหลังวางจำหน่ายเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดควรติดตามทั้งด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์อาจใช้ระยะเวลานานในการแสดงออกหลังจากได้รับยา เช่น เซลล์มะเร็ง หรือเนื้องอก และการบริหารยาอาจเกิดขึ้นเพียงครั้งเดียวแต่ต้องการฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาตลอดชีวิต นอกจากนั้นผู้ให้ข้อมูลสำคัญบริษัทผู้ผลิต ผู้นำสั่ง และหน่วยงานควบคุมยามีความคิดเห็นว่า ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรนำ RMP เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งในเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนเพื่อประเมินความเสี่ยง วางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและกำหนดมาตรการที่จะดำเนินการเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดกับผู้ป่วยโดยมีแผนการติดตามอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม RMP ต้องยื่นต่อ อย. เพื่อประเมินก่อนนำไปปฏิบัติ นอกจากนั้นภายหลังการใช้ยาเมื่อได้รับรายงานข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาทั้งในประเทศหรือต่างประเทศ เช่น การรายงานข้อมูล Periodic Safety Update Report (PSUR) หน่วยงานภาครัฐต้องประเมิน RMP ฉบับเดิมว่ายังคงมีประสิทธิภาพหรือต้องเพิ่มกิจกรรมในการติดตามเพื่อกำจัดหรือลดความเสี่ยงจากการใช้ยา เพื่อทำให้ RMP มีความเป็นปัจจุบัน ทันสมัย มีความเป็นพลวัตรเท่าทันต่อรายงานด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา

การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-based approach Safety Monitoring Program: risk-based:SMP) คือข้อกำหนดเฉพาะของประเทศไทยสำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาภายในประเทศเพื่อให้เกิดการติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด การติดตามความปลอดภัยแบ่งตามลักษณะความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ โดยการติดตามจะมีข้อกำหนดเพิ่มเติม เช่น กำหนดผู้ประสานงานด้าน

ความปลอดภัยด้านยา ปรับปรุง แก้ไข จัดทำฉลากหรือเอกสารกำกับยาให้เป็นไปตามที่ อย. เห็นชอบ กำหนดรายการความเสี่ยงด้านความปลอดภัยที่ต้องติดตาม แจ้งข้อมูลข่าวสารด้านความปลอดภัยกับบุคลากรทางการแพทย์ก่อนและหลังวางจำหน่ายตามระยะเวลาที่กำหนด การลงทะเบียนผู้ป่วยทุกรายเฉพาะระดับความเสี่ยงที่ 1 นอกจากนั้นนำส่งรายงานการผลิต นำสั่ง กระจายยา และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภายในประเทศไปยัง อย. และเมื่อครบระยะเวลาที่กำหนดในแต่ละความเสี่ยงผู้ประกอบการยื่นเอกสารแสดงข้อมูลด้านความปลอดภัยทั้งภายในและต่างประเทศเพื่ออนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไข หลังจากได้รับการอนุมัติทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขแล้วการติดตามการใช้ยาจะลดระดับเหลือเพียงการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยความสมัครใจเท่านั้น

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุบางชนิด เช่น วัคซีน ต้องมีการรับรองรุ่นการผลิตซึ่งเป็นกิจกรรมหลังจากการขึ้นทะเบียนตำรับยาแต่ก่อนออกจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ใช้ เมื่อได้รับอนุญาตจึงสามารถนำรุ่นนั้นออกวางจำหน่ายได้ สำหรับประเทศไทยการรับรองรุ่นการผลิต ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ใช้กับมนุษย์ใช้วิธีพิจารณาเอกสารสรุปกระบวนการผลิต (summary production protocol) เอกสารข้อมูลคุณภาพและอุณหภูมิของการขนส่งและการตรวจตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการจากภาครัฐ

ข้อเสนอแนะต่อการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนของประเทศไทยจากการสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลสำคัญ

1. การปรับปรุง เปลี่ยนแปลง หรือเพิ่มกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด เนื่องจากกฎหมายที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์รูปแบบใหม่ โดยเฉพาะลักษณะ autologous product ที่ไม่เคยขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยมาก่อน

2. โครงสร้างการกำกับ ดูแล ควบคุมผลิตภัณฑ์ของ อย. มีลักษณะที่เป็นสากล แต่ควรพิจารณาสร้างความเข้มแข็งภายในระบบการควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด เช่น จัดตั้งคณะทำงานเฉพาะโดยมีผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ทบทวนแนวทาง หลักเกณฑ์สากลและปรับปรุงให้ทันสมัย รวมถึงพิจารณาบริบทของประเทศร่วมด้วย

3. พัฒนาบุคลากรด้านการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด เช่น ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการประเมิน ทะเบียน การติดตามหลังวางจำหน่าย การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ใช้ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดภายในสถานพยาบาล เนื่องจากประเทศไทยยังมีองค์ความรู้จำกัด

4. ภาครัฐควรให้การส่งเสริมและสนับสนุน เช่น นโยบาย ทุนวิจัย การสร้างความเชื่อมโยงระหว่างนักวิจัยและภาคอุตสาหกรรมเพื่อสร้างระบบนิเวศน์ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาอย่างครบวงจร และสร้างแผนที่นำทาง (road map) เพื่อให้เกิดการทำงานที่ต่อเนื่องเหมือนในประเทศเกาหลี และญี่ปุ่น นอกจากนั้นควรมีระบบรองรับการเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาของผู้ป่วยเนื่องจากยามีราคาสูง

ข้อมูลจากการตอบแบบสอบถาม

ผู้วิจัยนำข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม การสัมภาษณ์มาวิเคราะห์เชิงเนื้อหาโดยจัดกลุ่มแบ่งประเภทและจัดหมวดหมู่ของข้อมูล จัดทำเป็นแบบสอบถาม “ข้อเสนอแนะเบื้องต้นต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด” แล้วส่งกลับไปยังผู้ให้ข้อมูลสำคัญพิจารณาและแสดงความคิดเห็นอีกครั้ง ผู้ให้ข้อมูลสำคัญทั้งหมด 19 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. กลุ่มผู้กำกับ ดูแล ควบคุม (regulators) จำนวน 6 คน ตอบแบบสอบถามไม่ครบทุกข้อ 3 คน 2. กลุ่มผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร 13 คน (sponsors) ตอบแบบสอบถามไม่ครบทุกข้อ 2 คน จำนวนการตอบกลับของแบบสอบถามทั้งหมด 19 ฉบับ ในกรณีที่ผู้ให้ข้อมูลสำคัญตอบแบบสอบถามไม่ครบทุกข้อ ผู้วิจัยจะติดต่อไปยังผู้ให้ข้อมูลสำคัญเพื่อขอความอนุเคราะห์ในการตอบแบบสอบถามให้ครบถ้วน พบว่าผู้ให้ข้อมูลสำคัญบางคนพิจารณาตอบแบบสอบถามในส่วนที่

เกี่ยวข้องเท่านั้น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทุกคำตอบ แสดงตามรายการที่ปรากฏในตารางที่ 3

พบว่าผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นในประเด็นต่าง ๆ แยกตามกระบวนการหลักได้ดังต่อไปนี้

กระบวนการก่อนอนุมัติทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญทุกคนมีความคิดเห็นที่สอดคล้องกันว่าการผลิต ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อวางจำหน่ายต้องผ่านการรับรองมาตรฐาน Good manufacturing practice: GMP และเพิ่มมาตรฐานด้าน Good tissue practice: GTP เพื่อการันตีคุณภาพการผลิตเซลล์ เนื้อเยื่อจากมนุษย์ และ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดถูกจัดเป็นยาชีววัตถุใหม่ตามนิยามของ อย. แต่ในต่างประเทศมีการวิจัยและพัฒนาจนได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาและวางจำหน่าย โดยผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดมีส่วนประกอบของเซลล์ทั้งที่มาจากตนเองหรือผู้บริจาคซึ่งมีความแตกต่างไปจากยาชีววัตถุประเภทอื่น ๆ ผู้ให้ข้อมูลสำคัญให้ข้อมูลเพิ่มเติมเซลล์บำบัดลักษณะ autologous product เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะกับบุคคลเท่านั้นซึ่งแตกต่างไปจากยาชีววัตถุ ในขณะที่เซลล์บำบัดลักษณะ allogeneic product มีส่วนคล้ายกับยาชีววัตถุที่สามารถใช้กับผู้ป่วยหลายคน

กระบวนการอนุมัติทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นที่สอดคล้องกันว่าการอนุมัติทะเบียนยา ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดสามารถนำหลักการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุมาปรับใช้ได้ และโดยส่วนใหญ่เห็นด้วยกับ

1) การอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไขสำหรับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด และกำหนดเงื่อนไขสำหรับการอนุมัติอย่างชัดเจน เช่น รักษาโรคร้ายแรงต่อชีวิต มีความจำเป็นต่อระบบสาธารณสุข โดยนำ RMP และ PSUR เป็นส่วนหนึ่งของการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข นอกจากนี้ PSUR ควรรายงานตามช่วงเวลาที่กำหนด ไม่ใช่รายงานเฉพาะตอนปลด risk-based: SMP ของยาใหม่

2) การอนุมัติทะเบียนในกรณีเร่งด่วน ควรใช้เฉพาะกรณีจำเป็นต่อระบบสาธารณสุข รักษาโรคร้ายแรงต่อชีวิต และมีเงื่อนไขด้านความปลอดภัยโดยผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการ และสามารถนำผลการประเมินเอกสารแบบอ้างอิงการขึ้นทะเบียนจากหน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ เพื่อลดระยะเวลาการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยา

3) การนำระบบ Expedite Programs มาใช้ควรเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเป็นต่อระบบสาธารณสุข รักษาโรคร้ายแรงต่อชีวิต และเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการพัฒนา วิจัย และผลิตภายในประเทศ นอกจากนั้นควรพิจารณาความพร้อมของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญส่วนใหญ่เห็นด้วยกับการให้บริการ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรดำเนินการภายในสถานพยาบาลที่ขึ้นทะเบียนกับกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ นอกจากนี้มีความเห็นเพิ่มเติมว่าสถานพยาบาลที่เปิดบริการ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรได้รับการอบรมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และการบริหารยาจากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะนำไปใช้กับผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นที่แตกต่างกันต่อประเด็นการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปก่อนขึ้นทะเบียนตำรับยา กลุ่ม regulators ให้ข้อมูลว่าต้องพิจารณาความพร้อมของห้องปฏิบัติการในการตรวจวิเคราะห์และควรให้หน่วยงานภาครัฐนอกเหนือจากสถาบันชีววัตถุ กรมวิทย์ฯ ที่มีศักยภาพในการตรวจวิเคราะห์ดำเนินการทดสอบได้เพื่อไม่ให้เป็นข้อจำกัดในการตรวจวิเคราะห์ กลุ่ม sponsors มีความเห็นว่าควรพิจารณาปริมาณตัวอย่างที่ใช้ตรวจวิเคราะห์โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ลักษณะ autologous product หรือ allogeneic product ที่มีปริมาณจำกัด ราคาสูง อายุยาสั้น ต้องเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำ เช่น -60 °C ร่วมกับพิจารณา

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	**ความคิดเห็น (n=19)**					
	เห็นด้วย (n)		**เห็นด้วยบางส่วน (n)**		**ไม่เห็นด้วย (n)**	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
1. กระบวนก่อนอนุมัติทะเบียนยา (pre marketing authorization)						
1.1 กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด เพื่อวางจำหน่ายต้องกระทำภายในสถานที่ผลิตยาที่เป็นไปตามแนวทางการผลิตที่ดี Good manufacturing practice: GMP ภายใต้ข้อบังคับของ พรบ. ยา พ.ศ. 2510 และที่แก้ไขเพิ่มเติม และภาคผนวกที่เกี่ยวข้อง (annex) อีกทั้งต้องนำหลักการ Good tissue practice: GTP ร่วมด้วย	5	13	-	-	-	-
1.2 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ถูกจัดว่าเป็นยาชีววัตถุใหม่	5	9	-	3	-	1
1.3 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัดประเภท autologous product เป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่และแตกต่างไปจากยาชีววัตถุดั่งเดิม	5	12	-	-	-	1
1.4 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ประเภท allogeneic product เป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่และแตกต่างไปจากยาชีววัตถุดั่งเดิม	3	11	2	2	-	-
2. กระบวนการอนุมัติทะเบียนยา (marketing authorization application)						
2.1 หลักการประเมินทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด เหมือนกับการประเมินทะเบียนยาชีววัตถุที่มีพื้นฐานหลักของ quality, safety และ efficacy	4	9	1	4	-	-
2.2 เอกสารประกอบการขออนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด รูปแบบ autologous product หรือ matched allogeneic product ควรประกอบด้วย 1. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาที่แสดงถึงคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) ประสิทธิผล (efficacy) ที่จัดเรียงในรูปแบบ ACTD หรือ ICHCTD และ 2. ผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ทางห้องปฏิบัติการโดยหน่วยงานสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	3	6	2	5	-	2

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ต่อ)

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	**ความคิดเห็น (n=19)**					
	เห็นด้วย (n)		**เห็นด้วยบางส่วน (n)**		**ไม่เห็นด้วย (n)**	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
2. กระบวนการอนุมัติทะเบียนยา (marketing authorization application)						
2.3 เอกสารประกอบการขออนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด รูปแบบ allogeneic product ประกอบด้วย 1. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาที่แสดงถึงคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) ประสิทธิผล (efficacy) ที่จัดเรียงในรูปแบบ ACTD หรือ ICHCTD และ 2. ผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปทางห้องปฏิบัติการโดยหน่วยงานสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	3	6	2	5	-	2
2.4 การพิจารณาตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปจากหน่วยงานภาครัฐ ควรพิจารณาองค์ประกอบ - จุดประสงค์การตรวจวิเคราะห์ - ศักยภาพของการดำเนินการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ - ปริมาณตัวอย่างที่ใช้ - ราคาของผลิตภัณฑ์ - หลักปฏิบัติของสากล - ความคุ้มค่าจากการตรวจวิเคราะห์ เนื่องจากค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจะเป็นส่วนหนึ่งของการการวิจัย พัฒนายา และการขึ้นทะเบียน มีผลต่อราคาขายในอนาคตที่สามารถส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย	2	10	1	2	1	1
2.5 การอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ควรมีช่องทางในการอนุมัติทะเบียนในกรณีที่เร่งด่วน สำหรับผลิตภัณฑ์ยากลุ่ม life-threatening condition, unmet medical need	3	11	1	2	1	-
2.6 ควรพิจารณาอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) สำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด	5	9	-	4	-	-

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ต่อ)

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	ความคิดเห็น (n=19)					
	เห็นด้วย (n)		เห็นด้วยบางส่วน (n)		ไม่เห็นด้วย (n)	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
2. กระบวนการอนุมัติทะเบียนยา (marketing authorization application)						
2.7 อนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) อย. สามารถกำหนดให้ผู้ขออนุญาตขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทำการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อติดตามความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ภายหลังการอนุญาต และนำข้อมูลเหล่านั้นมาประกอบการอนุมัติทะเบียนแบบถาวร หรือ ยกเลิกทะเบียน กรณีที่ไม่สามารถพิสูจน์ให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยภายหลังการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข	5	9	-	3	-	1
2.8 อนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (conditional approval) ต้องประกอบด้วย Risk management plan (RMP) และการแสดงข้อมูลด้านความปลอดภัย Periodic Safety Update Report (PSUR) ที่ทันสมัย	4	8	1	4	-	1
2.9 ควรมีระบบ Expedite Programs ATMPs ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด เช่น 1. Fast track Designation เป็นโครงการในประเทศสหรัฐอเมริกา 2. Breakthrough Therapy Designation เป็นโครงการในประเทศสหรัฐอเมริกา 3. Priority Medicine scheme เป็นโครงการในสหภาพยุโรป 4. SAKIGAKE Designation เป็นโครงการในประเทศญี่ปุ่น	3	9	2	2	-	1
2.10 จากข้อกำหนดของ พรบ. ยาฯ มาตรา 25 (6) และ 27 (6) กรณีของการผลิตหรือนำสั่งต้องมีการเก็บตัวอย่างยาที่นำเข้า หรือ ผลิต (retain samples) ของผลิตภัณฑ์ แต่ผลิตภัณฑ์รูปแบบ autologous product หรือ matched allogeneic product **ไม่**ต้องดำเนินการข้อกำหนดนี้ แต่ต้องเก็บฉลาก ภาชนะบรรจุ เอกสารทุกอย่างที่มีลักษณะเหมือนผลิตภัณฑ์ยา	2	6	3	4	-	3
2.11 จากข้อกำหนดของ พรบ. ยาฯ มาตรา 25 (6) และ 27 (6) กรณีของการผลิตหรือนำสั่งต้องมีการเก็บตัวอย่างยาที่นำเข้า หรือ ผลิต (retain samples) ของผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์รูปแบบ allogeneic product ต้องดำเนินการตามข้อกำหนด	4	5	1	5	-	3

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ต่อ)

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	**ความคิดเห็น (n=19)**					
	เห็นด้วย (n)		**เห็นด้วยบางส่วน (n)**		**ไม่เห็นด้วย (n)**	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
2. กระบวนการอนุมัติทะเบียนยา (marketing authorization application)						
2.12 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ไม่ต้องมีการรับรองรุ่นการผลิต (certificate of lot release) เพราะไม่ได้อยู่ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชนิดหรือรายการของยาชีววัตถุที่ต้องได้รับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตก่อนออกจำหน่ายหรือส่งมอบให้ผู้ใช้ พ.ศ. 2555	-	8	2	1	3	4
2.13 การให้บริการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ควรดำเนินการภายในสถานพยาบาลที่ถูกขึ้นทะเบียนกับกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (สบส.) กระทรวงสาธารณสุข	4	10	-	1	1	1
2.14 สถานพยาบาลที่จะดำเนินการเปิดบริการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ควรได้รับการตรวจประเมินจากผู้ผลิต หรือ Marketing authorization holder ก่อน โดยเฉพาะกรณีผลิตภัณฑ์ autologous product หรือ matched allogeneic product เนื่องจากมีการเก็บเลือด หรือเซลล์ และขนส่งไปยังสถานที่ผลิต เพื่อให้เกิดมาตรฐานที่เหมาะสมระหว่างการขนส่ง และการรักษา	3	10	1	3	1	-
3. กระบวนการหลังอนุมัติทะเบียนยา (post- marketing authorization)						
3.1 กระบวนการติดตามหลังอนุมัติทะเบียนยามีความสำคัญ**มากที่สุด**ของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด	4	11	2	2	-	-
3.2 การติดตามหลังอนุมัติทะเบียนยาของผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด สามารถใช้หลักการของ risk-based approach Safety Monitoring Program เหมือนยาประเภทอื่นๆ ได้	3	8	2	4	1	1
3.3 ควรออกหลักเกณฑ์การติดตาม**เฉพาะ**กับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด เพราะเป็นผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงสูงมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น	6	8	-	5	-	-

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ต่อ)

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	**ความคิดเห็น (n=19)**					
	เห็นด้วย (n)		**เห็นด้วยบางส่วน (n)**		**ไม่เห็นด้วย (n)**	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
3. กระบวนการหลังอนุมัติทะเบียนยา (post- marketing authorization)						
3.4 **หลักเกณฑ์เฉพาะ**กับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ควรมีองค์ประกอบเหล่านี้ - ความพร้อมด้านสถานที่ โดยการลงทะเบียนสถานที่ให้บริการผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด - ความพร้อมด้านบุคลากรในทีมการรักษา (medical team) เช่น แพทย์ (มีความเชี่ยวชาญในโรคของผู้ป่วย) เภสัชกร (การจัดเก็บยา รักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา) พยาบาล (ดูแลในการให้การบริบาลผู้ป่วย) รวมถึงพนักงานขนส่ง - ความพร้อมของอุปกรณ์ในการเก็บรักษาคุณภาพของยาภายในสถานพยาบาล - ความพร้อมด้านยา เมื่อเกิดอาการฉุกเฉินจากการใช้ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด - ระบบการทวนสอบ traceability system เพื่อมั่นใจในการทำกระบวนการผลิต การขนส่ง การเก็บรักษา และการนำไปใช้ - การรักษาความลับข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วย การขอความยินยอม (consent form) การส่งข้อมูลที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของผู้ป่วย	5	10	1	2	-	-
3.5 Risk Management Plan (RMP) ควรเป็นเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด	6	11	-	2	-	-
3.6 ควรมีการประเมิน RMP ทุก 1-2 ปี เพื่อความทันสมัยต่อการเปลี่ยนแปลงข้อมูลด้านความปลอดภัย	5	10	1	2	-	1
3.7 ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัดต้องมีการติดตามเชิงรุกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 ปี เช่น การลงทะเบียนผู้ป่วย หรือระบบที่ทำให้สามารถติดตามผู้ป่วยได้ทุกราย	5	10	1	3	-	-

ตารางที่ 3 จำนวนความคิดเห็นต่อข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ต่อ)

ข้อกำหนดการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด	**ความคิดเห็น (n=19)**					
	เห็นด้วย (n)		**เห็นด้วยบางส่วน (n)**		**ไม่เห็นด้วย (n)**	
	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)	Regulators (n)	Sponsors (n)
3. กระบวนการหลังอนุมัติทะเบียนยา (post- marketing authorization)						
3.8 การติดตามผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัดควรมีการติดตามทั้งด้าน**ความปลอดภัย**และ**ประสิทธิผล**	5	10	1	2	-	1
3.9 การติดตามหลังอนุมัติทะเบียนยาของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด ควรนำหลักการปฏิบัติของ Adverse Events Following Immunization: AEFI มาประยุกต์ใช้	**3**	**9**	**1**	**3**	**2**	**1**
3.10 สร้างฐานข้อมูลกลาง เพื่อเชื่อมโยง และส่งต่อข้อมูล ให้หน่วยงานทั้งภายใน อย. และภายนอกที่เกี่ยวข้อง เป็นสิ่งที่มีความสำคัญ	**5**	**13**	**1**	**-**	**-**	**-**
3.11 อย. ควรมีการตรวจสอบระบบ pharmacovigilance ของผู้ผลิต หรือผู้นำสั่ง สำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด	**5**	**12**	**-**	**1**	**-**	**-**
4. ประเด็นอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง						
4.1 พิจารณาระบบการเบิกจ่าย (reimbursement) การรักษาที่มีราคาสูง แต่มีผลลัพธ์การรักษาที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน เช่น ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดเซลล์บำบัด	**3**	**12**	**-**	**-**	**1**	**1**

นิยามคำศัพท์

1. Autologous product; คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่เตรียมจากเซลล์ หรือเนื้อเยื่อตนเอง เพื่อใช้สำหรับตนเองเท่านั้น

2. Allogeneic product; คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่เตรียมจากเซลล์ หรือเนื้อเยื่อมนุษย์ เพื่อใช้สำหรับผู้อื่น ยกเว้นฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน

3. Matched allogeneic products; คือ การนำเซลล์ เนื้อเยื่อจากพี่น้อง ร่วมบิดามารดาหรือญาติ (sibling หรือ related donor) โดยผู้บริจาคจะต้องมีความเข้ากันได้ของลักษณะทางหมู่เนื้อเยื่อ หรือ human leukocyte antigen (HLA) กับผู้ป่วย เป็นการผลิตยาที่เฉพาะกับผู้ป่วยเท่านั้น

ศักยภาพของห้องปฏิบัติการของภาครัฐในการตรวจวิเคราะห์ ขณะที่กลุ่ม regulators และ sponsors บางคนมีความเห็นว่า ราคา ปริมาณตัวอย่าง และความคุ้มค่าในการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ได้เกี่ยวข้องกับการประกันคุณภาพ ความปลอดภัยของ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด นอกจากนี้ผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นที่แตกต่างกันในประเด็นการเก็บตัวอย่างยาตามข้อกำหนดของ พรบ. ยาฯ มาตรา 25 (6) และ 27 (6) โดยกลุ่ม sponsors มีความคิดเห็นว่าไม่ควรมีการเก็บตัวอย่างยาโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ลักษณะ autologous product หรือ allogeneic product เนื่องจากผลิตภัณฑ์มีปริมาณจำกัด เก็บรักษายาก ราคาแพง ขณะที่กลุ่ม regulators มีความเห็นว่าผลิตภัณฑ์ลักษณะ allogeneic product ไม่ได้มีข้อจำกัดเรื่องของปริมาณ ดังนั้นควรดำเนินการตามข้อกำหนดและในกรณีที่ปริมาณยาเป็นข้อจำกัดควรพิจารณามาตรการอื่น ๆ ที่เหมาะสม เช่น การกำหนดระยะเวลาและปริมาณตัวอย่างที่เก็บ

ปัจจุบัน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดไม่ได้อยู่ในรายการของการรับรองรุ่นการผลิต เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ กลุ่ม regulators มีความคิดเห็นว่า อย. และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรพิจารณาความเสี่ยงหรือพิจารณามาตรการเสริมอื่น ๆ มาใช้กับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด ในขณะที่กลุ่ม sponsors มีทั้งที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยต่อการตรวจรับรองรุ่นการผลิต คนที่ไม่เห็นด้วยที่ต้องตรวจรับรองรุ่นการผลิตเนื่องจากปริมาณการผลิตน้อย การเก็บรักษา และราคา ส่วนคนที่เห็นว่าควรตรวจรับรองรุ่นการผลิตโดยมีความคิดเห็นให้ยึดหลักปฏิบัติตามสากล และปรับเงื่อนไขให้เหมาะสมกับชนิดของผลิตภัณฑ์โดยเฉพาะ autologous product

กระบวนการหลังอนุมัติทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด

มีความคิดเห็นไปในทิศทางเดียวกันว่ากระบวนการติดตามหลังอนุมัติทะเบียนตำรับยามีความสำคัญมากที่สุดสำหรับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด เนื่องจากปริมาณยามีจำกัด ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา และการบริหารยาอาจเกิดเพียงครั้งเดียวแต่ต้องการฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาตลอดชีวิตของผู้ป่วย การติดตามหลังอนุมัติทะเบียนสามารถใช้หลักการของ risk-based: SMP ระดับ 1 และสามารถกำหนดหลักเกณฑ์เพิ่มเติมได้ ระยะเวลาในการติดตามแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงแรกติดตามแบบเชิงรุกอย่างน้อยสองปี หลังจากนั้นติดตามตลอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ กลุ่ม regulators บางคนเสนอให้มีการติดตามด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ร่วมด้วย และการติดตามไม่ควรจำกัดเวลาอย่างน้อย 2 ปี ตาม risk-based: SMP ระดับ 1 ดังนั้นควรนำ RMP มาเป็นส่วนหนึ่งของการติดตามและมีการประเมินซ้ำทุก 1-2 ปี หรือเมื่อพบรายงานที่ไม่ปลอดภัยจากการรายงาน PSUR อย่างไรก็ตามหากมีการยื่นเอกสารทั้ง risk-based: SMP และ RMP อย. ควรพิจารณาความซ้ำซ้อนของเอกสารและควรกำหนดหน่วยงานที่รับผิดชอบในการประเมินและติดตาม risk-based: SMP และ RMP ซึ่งอาจเป็นความร่วมมือกันระหว่างกองยา, ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ และแพทย์ที่ประเมินข้อมูลด้านความปลอดภัย กลุ่ม sponsors ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่าการติดตามหลังการใช้ผลิตภัณฑ์ต้องได้รับการสนับสนุนจากภาครัฐเพื่อให้เกิดความร่วมมือจากแพทย์ที่ทำการรักษา ทุกคนเห็นด้วยที่จะมีการเชื่อมโยงข้อมูลเพื่อสร้างฐานข้อมูลกลาง แต่ต้องมีระบบป้องกันข้อมูลที่เป็นความลับระหว่างหน่วยงานภาครัฐและเอกชน และส่วนใหญ่เห็นด้วยว่าสามารถนำหลักการ Adverse Events Following Immunization: AEFI มาประยุกต์ใช้ในการติดตามผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ขณะที่กลุ่ม regulators บางคนไม่เห็นด้วยเพราะ AEFI คือการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาที่ใช้กับวัคซีนเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นการเฝ้าระวังแบบเชิงรับหรือแบบเชิงรุกก็ได้ นอกจากนี้ อย. ควรมีการตรวจสอบ (inspector) ระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของผู้รับอนุญาตทั้งผู้ผลิต และผู้นำหรือสั่งยาเข้ามาในประเทศสำหรับ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเพื่อจัดการแก้ไขปัญหาได้อย่างทันทีเมื่อพบปัญหา

หรือความเสี่ยงที่เกิดจากระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของบริษัทยา

ประเด็นอื่น ๆ

ส่วนใหญ่เห็นด้วยต่อการพิจารณาระบบการเบิกจ่ายการรักษาที่มีราคาสูงแต่ต้องพิจารณาการเงินในระบบประกันสุขภาพของประเทศด้วย

อภิปรายผลการศึกษา

ผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปมีปริมาณการผลิตในแต่ละครั้งจำนวนมากซึ่งอยู่ภายใต้การกำกับ ดูแล ของ พรบ.ยาฯ แต่ปัจจุบันเทคโนโลยีการรักษาก้าวหน้าไปอย่างมากทำให้เกิดการรักษาที่มีลักษณะเฉพาะรายและถูกรับรองอนุมัติทะเบียนตำรับยาในต่างประเทศ พ.ศ. 2561 อย. ประกาศว่าผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงถูกจัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ยา[22] ดังนั้นการผลิตหรือนำสั่งที่ไม่อยู่ภายใต้ข้อยกเว้นจาก พรบ. ยาฯ ต้องปฏิบัติตามกฎหมายยา จากการศึกษาพบว่าผู้ให้ข้อมูลสำคัญมีความคิดเห็นที่สอดคล้องกันในประเด็น การอนุมัติทะเบียน ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดควรพิจารณาตามลักษณะของผลิตภัณฑ์ เช่น จำนวนผู้ป่วยน้อยราย เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับโรคหายากหรือมีความเฉพาะต่อบุคคล การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาอาจยังไม่ชัดเจนจากการทดลองทางคลินิก ส่งผลต่อการอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อวางจำหน่าย ปัจจุบันหลายประเทศได้มีการพัฒนาการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และญี่ปุ่น[23,24] กรณีที่มีข้อมูลจำกัดด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่สามารถแสดงด้วยข้อมูลทางคลินิกในเฟส 3 แต่มีการแสดงข้อมูลด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลลัพธ์ที่เป็นตัวแทนทางคลินิกว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง นอกจากนี้ขณะที่ดำเนินการสัมภาษณ์พบว่า อย. กำลังพัฒนาการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไขเพื่อให้เกิดการเข้าถึงยาอย่างรวดเร็วสำหรับยาที่มีความจำเป็นต่อชีวิตผู้ป่วย ผู้ให้ข้อมูลสำคัญเห็นด้วยว่า ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดรูปแบบ autologous product มีลักษณะที่แตกต่างไปจากยาอื่น ๆ ที่เคยขึ้นทะเบียนมาก่อนในประเทศไทย จึงไม่สามารถใช้หลักการเดิมได้ทั้งหมดเหมือนเช่นยาชีวัตถุ เช่น การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการก่อนขึ้นทะเบียน การตรวจรับรองรุ่นการผลิต การเก็บตัวอย่างยาภายหลังการวางจำหน่าย เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตเฉพาะเมื่อมีคำสั่งใช้ ปริมาณจำกัด มีความจำเพาะต่อผู้ป่วย หรือในบางครั้งยามีอายุสั้น หน่วยงานภาครัฐที่เกี่ยวข้องต้องพิจารณาหาหรือข้อกำหนดที่ทดแทนการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือกำหนดเงื่อนไขเพื่อยืนยันและรับรองว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ จากคำแนะนำของ The European Medicines Agency และ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: PIC/S ผลิตภัณฑ์ ATMPs สามารถละเว้นไม่ต้องตรวจก่อนขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อพบว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีปริมาณจำกัดหรือ มีอายุยาสั้น แต่กระบวนการผลิตต้องผ่านมาตรฐานการผลิตที่ดี GMP[25,26] ทั้งนี้ผู้ผลิตต้องแสดงหลักฐานทางวิชาการที่เหมาะสม เช่น ปริมาณการผลิต อายุยา การตรวจสอบด้านคุณภาพ

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญส่วนใหญ่เห็นด้วยว่าการติดตามหลังวางจำหน่ายมีความสำคัญและจำเป็นสำหรับ ATMPs เนื่องจากความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา ปริมาณยาจำกัดซึ่งอาจไม่สามารถตรวจสอบผลิตภัณฑ์เมื่อเกิดปัญหา การบริหารยาอาจเกิดขึ้นเพียงครั้งเดียวแต่ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอยู่ในร่างกายได้นานหรือตลอดไป จึงต้องมีการควบคุมผลิตภัณฑ์ไม่ให้แพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ หรือเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่ไม่ต้องการซึ่งอาจนำไปสู่การกลายพันธุ์จนลดประสิทธิภาพ และเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา[27-29] หน่วยงานควบคุมยาสหภาพยุโรปแนะนำให้มีการติดตามอย่างเข้มงวดภายในระยะเวลา 2 ปี และอาจมีการติดตามถึง 15 ปี หลังจากใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีส่วนผสมของการดัดแปลงพันธุกรรม จากผลการศึกษานี้แนะนำให้มีการติดตามตลอดชีวิตของผู้ป่วย การติดตามหลังการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยควร

ใช้ Risk-based: SMP ระดับ 1 มีการลงทะเบียนผู้ป่วย[30] และนำ RMP มาเป็นเครื่องมือหนึ่งในการจัดการความเสี่ยงด้านยาและติดตามผู้ป่วย[31] เนื่องจาก RMP สามารถที่จะกำหนดเงื่อนไขในการติดตามผลิตภัณฑ์ยาได้ตามความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์และไม่ได้จำกัดระยะเวลาอย่างน้อยสองปีเหมือนกับ risk-based: SMP นอกจากนั้น risk-based: SMP เมื่อครบระยะเวลาการติดตามอย่างใกล้ชิดแล้วสามารถที่จะลดระดับการติดตามเป็นการรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบสมัครใจ (spontaneous reporting) และไม่ต้องส่งรายงานการผลิต นำสั่ง หรือการกระจายยา ดังนั้นกฎหมายและกฎระเบียบที่เกี่ยวข้องต้องมีการปรับปรุงให้เท่าทันกับความก้าวหน้าของเทคโนโลยี โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ autologous product ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนตำรับยามาก่อนในประเทศไทย ในหลายประเทศได้ออกกฎหมาย กฎระเบียบเพิ่มเติม เช่น Regulation (EC) No 1394/2007 เป็นกฎหมายหลักที่ใช้ในการกำกับดูแล ATMPs ที่วางจำหน่ายในสหภาพยุโรป Pharmaceutical medical device and other therapeutic product Act ของประเทศญี่ปุ่น[32,33] และ Regulatory pathways for autologous human cells and tissues products ของประเทสออสเตรเลีย[34] เป็นต้น ทั้งหมดเป็นกฎหมายใหม่ที่เกิดขึ้นภายหลัง

ผู้ให้ข้อมูลสำคัญส่วนใหญ่เห็นด้วยที่ภาครัฐจะพิจารณาสนับสนุนการเบิกจ่าย เนื่องจากผลิตภัณฑ์มีราคาสูง โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตในประเทศเพื่อการพึ่งพาตนเองที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้มีโอกาสเข้าถึงผลิตภัณฑ์มากขึ้น ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ Regenerative Medicine (RM) เป็นชื่อเรียกผลิตภัณฑ์ ATMPs ในประเทศญี่ปุ่น สามารถขอเบิกชำระเงินคืนจากรัฐบาลได้ ทำให้เกิดแรงจูงใจการพัฒนาผลิตภัณฑ์ในประเทศ[24] ขณะที่บางประเทศไม่มีระบบเบิกจ่ายทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงการรักษาได้ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ราคาสูงและจำนวนการใช้น้อย ส่งผลทำให้บริษัทยายกเลิกการจำหน่ายยาในท้องตลาด[35,36] อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เป็นการสำรวจความคิดเห็นเบื้องต้นต่อการกำกับ ดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดเท่านั้น และข้อจำกัดของจำนวนการตอบกลับของแบบสอบถามไม่ครบถ้วนทุกข้อ ดังนั้นผู้ที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ต้องตระหนักถึงข้อจำกัดเหล่านี้ และยังมีประเด็นความเห็นที่มีความแตกต่างกันระหว่างหน่วยงานควบคุมกำกับภาครัฐที่เกี่ยวข้อง ผู้ผลิตและผู้ประกอบที่เป็นผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรที่ยังต้องหาข้อสรุปร่วมกันในการออกแบบแนวทางการกำกับดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยต่อไป

สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าปัจจุบันผู้ผลิตและผู้นำสั่งในประเทศไทยยังมีความสนใจ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดน้อย รวมทั้งนโยบาย ทิศทาง กฎหมาย กฎระเบียบการสนับสนุนของภาครัฐยังไม่มีความชัดเจน การกำกับดูแล ควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดยังสามารถนำหลักการของยาชีววัตถุใหม่มาประยุกต์ใช้ได้ในระยะแรก และควรพิจารณาการอนุมัติทะเบียนตำรับยาอย่างมีเงื่อนไขโดยนำ RMP เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาและการรายงานข้อมูล PSUR ตามระยะเวลาที่กำหนด นอกจากนั้น RMP ควรมีการประเมินซ้ำเมื่อมีข้อมูลความปลอดภัยเพิ่มเติม การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการก่อนขึ้นทะเบียนตำรับยา การตรวจรับรองรุ่นการผลิต การเก็บตัวอย่างยา จำเป็นต้องพิจารณาความเสี่ยง ลักษณะและข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์ ควรมีการติดตามภายหลังการขึ้นทะเบียนโดยใช้ Risk-based: SMP ระดับ 1 มีการติดตามเชิงรุกและติดตามตลอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพ อย. จะกำหนดรูปแบบการติดตามเพิ่มเติมได้เพื่อการคุ้มครองผู้บริโภค และควรมีการเชื่อมโยงข้อมูลระหว่างหน่วยงานภาครัฐและเอกชน ประเด็นที่ยังมีความเห็นแตกต่างกันควรจัดการหารือให้ได้ข้อสรุปร่วมกัน ทั้งนี้ อย. ซึ่งเป็นหน่วยงานหลักด้านกำกับ ดูแล ควบคุมผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศจำเป็นต้องมีการปรับเปลี่ยนหรือเพิ่ม

ข้อกำหนดเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการควบคุม ATMPs ชนิดเซลล์บำบัด และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่เป็นห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพยาชีววัตถุภาครัฐควรเตรียมความพร้อมทางห้องปฏิบัติการและบุคลากร เพื่อรองรับการนำ ATMPs ชนิดเซลล์บำบัดมาขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยและคุ้มครองประชาชนจากการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ให้ข้อมูลสำคัญทุกท่านที่สละเวลาอันมีค่าในการสัมภาษณ์ จนทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงผ่านไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. European Medicines Agency. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products [Internet]. 2015 [cited 2019 May 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf
2. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. Cell Stem Cell. 2015;17(1):11-22.
3. Li MD, Atkins H, Bubela T. The global landscape of stem cell clinical trials. Regen Med. 2014;9(1):27-39.
4. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy. 2016;4(1):31036.
5. Lindvall O, Björklund A. Cell replacement therapy: helping the brain to repair itself. NeuroRx. 2004;1(4):379-381.
6. Food and Drug Administration. Announcement of regulation on advanced therapy medicinal Products [Internet]. 2018 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180510.pdf
7. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. proposed approach to regulation of cellular and tissue- based products. [online]. 1997 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.fda.gov/media/70704/download
8. Bonini C, Mondino A. Adoptive T-cell therapy for cancer: The era of engineered T cells. Eur J Immunol. 2015;45(9):2457-69.
9. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science. 2018;359(6382):1361-1365.
10. Davila ML, Bouhassira DC, Park JH, et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies. Int J Hematol. 2014;99(4):361-371.
11. Gionet-Gonzales MA, Leach JK. Engineering principles for guiding spheroid function in the regeneration of bone, cartilage, and skin. Biomed Mater. 2018;13(3):034109.
12. United State Food and Drug Administration. maci-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 10]. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/maci-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane
13. Miyamura K. Insurance approval of mesenchymal stem cell for acute GVHD in Japan: need of follow up for some remaining concerns. Int J Hematol. 2016;103(2):155-164.
14. European Medicines Agency. Alofosel [Internet]. 2018 [cited 2019 May 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel.
15. United State Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products [Internet]. 2021 [cited 2019 Dec 22]. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products
16. The Alliance for Regenerative Medicine Organization. Regenerative medicine in 2021: a year of firsts and records [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 10]. Available from: http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/08/ARM-H1-2021-Report.pdf
17. Prasongtanakij S, Anurathapan U, Vanichapol T, et al Production and characterization of haploidentical CD19 CAR T cells: validated to induce a continuous complete remission in a patient with relapsed refractory B-cell ALL [published online ahead of print, 2020 Sep 24]. Asia Pac J Clin Oncol. 2020;10.1111/ajco.13474.

18. Prabhasawat P, Ekpo P, Uiprasertkul M, Chotikavanich S, Tesavibul N. Efficacy of cultivated corneal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. Clin Ophthalmol. 2012;6:1483-1492.
19. Pearce, KF, Hildebrandt, M, Greinix, H, Scheding, S, Koehl, U, Worel, N et al. (2014). Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. Cytotherapy 16: 289– 297.
20. De Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, Meij P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016;3:16073.
21. FDA Approves Personalized Cellular Therapy for Advanced Leukemia Developed by University of Pennsylvania and Children's Hospital of Philadelphia [Internet] .2017 [cited 2021 May 9]. Available from: https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2017/august/fda-approves-personalized-cellular-therapy-for-advanced-leukemia
22. Thai Food and drug Administration. The declaration to regulate on advanced therapy medical products [Internet] .2018 [cited 2019 May 9]. Available from: https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180307.pdf
23. United state Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 24] Available from: https://www.fda.gov/media/120267/download
24. Azuma K. Regulatory landscape of regenerative medicine in Japan. Cur Stem Cell Rep. 2015;1(2):118-28.
25. European Medicines Agency. Questions and answers on the exemption from batch controls carried out on ATMPs imported into the European Union from a third country [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-exemption-batch-controls-carried-out-atmps-imported-european-union-third-country_en.pdf
26. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co- operation scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://picscheme.org/docview/4102
27. Nagai S. Flexible and expedited regulatory review processes for innovative medicines and regenerative medical products in the US, the EU, and Japan. Int J Mol Sci. 2019;20(15):3801.
28. European Medicines Agency. Guidelines on good clinical practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2019 [cited 2019May 29]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf.
29. European Medicines Agency. Draft guideline on quality, non- clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials [online]. 2019 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf.
30. Thai Food and Drug Administration. The declaration of risk base approach safety monitoring program [Internet]. 2018 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/ Law0 4 - Notification- ThFDA/ risk- based- approach-safety-monitoring-program.pdf.
31. European Medicines Agency. guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products [Internet]. 2008 [cited 2019 May 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006326.pdf
32. Sipp D, Okano H. Japan strengthens regenerative medicine oversight. Cell stem cell. 2018;22(2):153-6.
33. Tobita M, Konomi K, Torashima Y, Kimura K, Taoka M, Kaminota M. Japan's challenges of translational regenerative medicine: act on the safety of regenerative medicine. Regen Ther. 2016;4:78-81.
34. Therapeutic Goods Administration. Autologous human cells and tissues products regulation Australian Regulatory Guidelines for Biologicals (ARGB) [Internet]. 2019 [cited 2020 May 9]. Available from: https://www.tga.gov.au/autologous-human-cells-and-tissues-products-regulation.

35. Warner E. Goodbye Glybera! the World's first gene therapy will be withdrawn [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 22]. Available from: https: / / www. labiotech. eu/ trends-news/uniqure-glybera-marketing-withdrawn/

36. McConaghie A. Glybera, the most expensive drug in the world, to be withdrawn after commercial flop [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 22]. Available from: https://pharmaphorum.com/news/glybera-expensive-drug-world-withdrawn-commercial-flop/