

เนื้อความที่เกี่ยวข้องมาจากรายงานการประชุมคณะกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยา สำหรับมนุษย์ ครั้งที่ 3/2561 วันอังคารที่ 17 กรกฎาคม 2561 เวลา 13.30-16.30 น. ณ ห้องประชุมกองแผนงานและวิชาการ ชั้น 4 อาคาร 5 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

วาระที่ 4 เรื่องสืบเนื่อง

4.1 ประเด็นความปลอดภัยของ gadolinium-based contrast agents (GBCAs)

ฝ่ายเลขานุการฯ รายงานต่อที่ประชุม ดังนี้

ความเป็นมา

1. European Medicines Agency (EMA) และ US Food and Drug Administration (US FDA) ในปี 2017 ได้มีการสื่อสารประเด็นความปลอดภัยใหม่ของ Gadolinium-based Contrast Agents (GBCAs) ออกมา เนื่องจากมีผลการศึกษาใหม่ที่พบ gadolinium ตกค้างในสมอง ทำให้เกิดความเคลื่อนไหวของหน่วยงานที่กำกับดูแลทั้งในยุโรป และอเมริกา

2. สรุปข้อมูลเกี่ยวกับ GBCAs เบื้องต้น มีดังนี้

- ประโยชน์ของ GBCAs คือ ใช้เป็นสารเปรียบเทียบกับความชัดที่ใช้ในการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (Magnetic resonance imaging) ทำให้การเห็นมะเร็ง การอักเสบ และรอยโรคที่อวัยวะภายในของร่างกายดีขึ้น

- GBCAs ประกอบด้วย Gadolinium ซึ่งเป็น paramagnetic metal ion นำมาผ่านการคีเลชัน คือนำโมเลกุลของสารอินทรีย์ขนาดใหญ่มาล้อมรอบ gadolinium ทำให้เกิดเป็น complex คงตัวมากขึ้น ซึ่งจะลดการเกิดพิษของ gadolinium ที่เป็น cytotoxic โดย complex ของ GBCAs ที่คงตัวนี้จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางไตเป็นส่วนใหญ่

- GBCAs แบ่งตามโครงสร้างทางเคมีเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

(1) **Linear group** 6 รายการ ได้แก่ Gadobenic acid, Gadoxetic acid, Gadopentetic acid, Gadodiamide, Gadoversetamide และ Gadofosveset trisodium

(2) **Macrocyclic group** 3 รายการ ได้แก่ Gadoterate meglumine, Gadobutrol และ Gadoteridol

- ในประเทศไทย มีการขึ้นทะเบียน GBCAs เป็นยาควบคุมพิเศษ โดยมีทะเบียนที่อยู่ใน Linear group 5 รายการ ได้แก่ Gadobenic acid, Gadoxetic acid, Gadopentetic acid, Gadodiamide, Gadoversetamide และอยู่ใน Macrocyclic group 2 รายการ ได้แก่ Gadoterate meglumine และ Gadobutrol

1. ประเด็นความปลอดภัย

3.1 ผลข้างเคียงของการฉีดสารเปรียบเทียบกับความชัด GBCAs ได้แก่

● ผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันที่ไม่เกี่ยวกับไต ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น การรับรสเปลี่ยนแปลง การเกิด anaphylactoid reaction

- ผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับไต อาจทำให้เกิด Contrast-Induced Nephropathy (CIN) แต่น้อย

- ผลข้างเคียงแบบล่าช้า คือ Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ โดยทำให้เกิดพังผืดของผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้มีความลำบากในการยืดเหยียดและการงอของข้อ เริ่มจากที่ขา และอาจเกิดพังผืดในช่องอก อาจทำให้เสียชีวิตได้

- ผลข้างเคียงต่อบริเวณที่ฉีด เช่น ปวดหรือรู้สึกอุ่นหรือเย็น ตรงบริเวณฉีดยา

- ผลข้างเคียงต่อผลเลือดที่ห้องปฏิบัติการ Gadodiamide และ Gadoversetamide ทำให้ระดับแคลเซียมที่วัดจากทางห้องปฏิบัติการผิดพลาดได้

3.2 จากรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลก (ตั้งแต่ปี 1988 จนถึง 12 กรกฎาคม 2018) พบว่า :

- Linear GBCAs มี 22,364 รายงาน จากทั่วโลก โดย 66 รายงานมาจากไทย

- Macrocyclic GBCAs มี 17,556 รายงาน จากทั่วโลก โดย 53 รายงานมาจากไทย

- รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ส่วนใหญ่ ได้แก่ urticaria, pruritis, nausea, vomiting

- Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) เกิดจาก linear มากกว่า Macrocyclic GBCAs

3.3 รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ที่ได้รับรายงานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 - 12 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 จำนวน 119 ฉบับ ที่ระบุว่า GBCAs เป็นยาที่สงสัย โดยในจำนวนนี้ เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ Linear GBCAs 66 ฉบับ โดยมี 3 ฉบับเป็นรายงาน anaphylactic reaction/shock สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ Macrocyclic GBCAs มี 53 ฉบับ โดย 2 ฉบับเป็นรายงาน anaphylactic reaction/shock ทั้งนี้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รายงานส่วนใหญ่เป็นอาการทางผิวหนัง เช่น pruritis, urticaria, rash erythematous เป็นต้น ส่วนรายงาน anaphylactic reaction/shock ไม่พบผู้เสียชีวิต

4. ประเด็นข้อกังวลความปลอดภัยใหม่ของ GBCAs

- ประเด็นข้อกังวลใหม่ของ GBCAs คือเรื่องการตกค้างของ gadolinium ในสมอง จากผลการศึกษาของ Dr. Robert J. McDonald และคณะ จาก Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota ที่รายงานในวารสาร Radiology เมื่อ March 5, 2015 ว่าผลการชันสูตรศพของผู้ที่ฉีด GCBA ทาง IV หลายครั้ง พบการสะสมของ gadolinium ในสมอง ในขณะที่ไม่พบการสะสมในกลุ่มควบคุมที่ไม่ฉีด GCBA โดยทุกรายมีภาวะของไตที่ปกติ

- การพบ Gadolinium ตกค้างในสมองนั้น จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานว่ามีอันตรายต่อสุขภาพเพียงใด แต่เพื่อป้องกันความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น ประเทศต่างๆ จึงมีมาตรการจัดการความเสี่ยงออกมา

5. การบริหารจัดการความเสี่ยงของหน่วยงานกำกับดูแลในประเทศต่างๆ สรุปได้ดังนี้

- EU EMA (ตั้งแต่ กรกฎาคม 2017) ได้ดำเนินการ update product information และ

- suspend การใช้ Linear GBCAs ทาง i.v. ยกเว้น การใช้ gadoxetic acid ,

- gadobenidic acid (i.v.) for liver scan และ gadopenpetic acid (intra-articular) for joint scan

- maintain การใช้ Macrocylic GBCAs

● US FDA, Health Canada, Australian TGA และ Japanese PMDA (จนถึงต้นปี 2017)

ได้ทำ Risk communication ประเด็นการสะสมของ GBCAs ในร่างกาย แต่ยังไม่ได้ suspend การใช้ GBCAs

6. คณะอนุกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ ได้มีการประชุม ครั้งที่ 1/2561 เมื่อวันที่ 17 มกราคม 2561 พิจารณาแนวทางการบริหารจัดการความเสี่ยงของ GBCAs ในประเด็น ผลกระทบของการตกค้างในร่างกาย สรุปได้ดังนี้

6.1 ที่ประชุมได้ให้ความเห็นและข้อสังเกต ดังนี้

- การศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน และความเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางรังสีวินิจฉัยจากทั่วโลก ที่มีการประชุมในเดือนธันวาคม 2017 สรุปได้ว่า GBCAs ทุกชนิดสามารถตกค้างในร่างกายได้ โดย Linear GBCAs ตกค้างในร่างกายอยู่นานกว่า Macrocylic GBCAs แต่ยังไม่ทราบว่า การตกค้างดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อร่างกายอย่างไร

- ความเสี่ยงของการตกค้างของ GBCAs จะมีมากขึ้นในกรณีของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ป่วยที่มีการใช้ GBCAs หลายๆ ครั้ง นอกจากนี้ ประชากรกลุ่มที่ควรระมัดระวังเป็นพิเศษ ได้แก่ หญิงมีครรภ์ (เพื่อป้องกันผลต่อเด็กในครรภ์) และผู้ป่วยเด็ก (เพราะห่วงผลของการสะสมของ GBCAs แบบเรื้อรัง ในช่วงชีวิตที่เหลืออีกยาว)

- การดำเนินงานของราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้มีการสื่อสารในระหว่างแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับ GBCAs มาเป็นลำดับ และร่วมงานกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการพัฒนาคู่มือคำแนะนำการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เรื่องสารช่วยวินิจฉัยโรคด้านรังสีวินิจฉัย

- ไทยควรยึดแนวทางการบริหารจัดการความเสี่ยงของ GBCAs ของ US FDA, Health Canada, Australian TGA และ Japanese PDMA ซึ่งยังไม่ได้มีการ suspend Linear GBCAs แต่ให้ดำเนินการสื่อสารความเสี่ยงเกี่ยวกับการสะสมในร่างกายของทั้ง Linear GBCAs และ Macrocylic GBCAs ไปก่อน นอกจากนี้ ควรนึกถึงประเด็นในเรื่องราคาซึ่ง Linear GBCAs มีราคาที่ถูกลงกว่า Macrocylic GBCAs

6.2 ที่ประชุมคณะอนุกรรมการฯ มีมติมอบฝ่ายเลขานุการฯ ให้

1. จัดทำจดหมายข่าว (HPVC Safety News) แจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์ เรื่อง การตกค้างของ GBCAs ในร่างกาย

2. ดำเนินการในการกำหนดให้ GBCAs เป็นยาที่ต้องมีค่าเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งค่าเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยา ให้มีข้อความค่าเตือน ดังนี้

(1) ยานี้ทำให้มีการตกค้างในสมองและเนื้อเยื่ออื่น และเพิ่มขึ้นเมื่อใช้หลายครั้งติดกัน

(2) ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง หญิงมีครรภ์ และเด็ก

ข้อพิจารณา

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้ดำเนินการตามมติที่ประชุมคณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 1/2561 แล้ว ดังนี้

1. จัดทำจดหมายข่าว (HPVC Safety News) แจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์ ฉบับที่ 14 ปี พ.ศ. 2561 วันที่ 6 มีนาคม 2561 เรื่อง ประเด็นความปลอดภัยของ Gadolinium-based Contrast Agents และการตกค้างในสมอง และเผยแพร่แล้ว รายละเอียดตามเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 4.1.1

2. ดำเนินการในการกำหนดให้ GBCAs เป็นยาที่ต้องมีค่าเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งค่าเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยา ฯ ตามลำดับขั้นตอน คือให้รับฟังความ

ความเห็นของผู้มีส่วนได้เสีย โดยได้มีหนังสือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ สธ 1004.04/ว.4289 ลงวันที่ 4 เมษายน 2561 เรื่องรับฟังความคิดเห็นเรื่องยาในกลุ่ม Gadolinium-based Contrast Agents รายละเอียดตามเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 4.1.2 ไปยังผู้รับอนุญาตยาในกลุ่มดังกล่าวในประเทศไทยทั้งสิ้น 5 บริษัท คือ (1) บริษัท อินเทอร์เน็ตฟาร์มาแคร์ จำกัด (2) บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด (3) บริษัท เอ. เมเนารินี (ประเทศไทย) จำกัด (4) บริษัท ไบโอดีนิเทค จำกัด และ (5) บริษัท แปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัด รวมทั้งสมาคมที่เกี่ยวข้อง และได้เผยแพร่หนังสือดังกล่าวในเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตามตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรี ฯ ที่กำหนดให้มีระยะเวลารับฟังความคิดเห็นไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ ตามที่แจ้งในหนังสือฯเปิดรับฟังความคิดเห็นถึง 8 พฤษภาคม 2561

3. ผลการรับฟังความคิดเห็น พบว่าจากผู้รับอนุญาต 5 ราย มี 3 รายที่ให้ความคิดเห็น สรุปได้ดังนี้

3.1 บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด (ผู้รับอนุญาตของ Primovist, Magnevist, Gadovist) ให้ความเห็นว่า เนื่องจากยังไม่เป็นที่ชัดเจนว่า ยาในกลุ่ม GBCAs ทำให้เกิดการตกค้างในทุกกรณี ดังนั้นเสนอให้มีการปรับแก้ข้อความในข้อ (1) คือให้เพิ่มคำว่า “อาจ” เป็นดังนี้ (1) ยานี้ทำให้มีการตกค้างในสมองและเนื้อเยื่ออื่น และอาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้หลายครั้งติดกัน รายละเอียดตามเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 4.1.3

3.2 บริษัท เอ. เมเนารินี (ประเทศไทย) จำกัด (ผู้รับอนุญาตของ Omniscan) ได้ให้ข้อมูลคำเตือนภาษาอังกฤษ เกี่ยวกับ Gadolinium retention ซึ่งไม่ได้ขัดแย้งกับข้อความคำเตือนที่เสนอ รายละเอียดตามเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 4.1.4

3.3 บริษัท แปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัด (ผู้รับอนุญาตของ Dotarem และ Dotarem prefilled syringe; Gadoterate meglumine) ได้ชี้แจงในประเด็นข้อดีของยา Dotarem โดยบริษัทยืนยันว่าไม่ทำให้เกิดการตกค้างในสมอง หลังจากที่ใช้ติดต่อกันหลายครั้งในการทำ MRI และยา Dotarem ที่ใช้ได้ในเด็ก และผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง รายละเอียดตามเอกสารหมายเลข 4.1.5

4. ฝ่ายเลขานุการฯ ได้สรุปประเด็นการรับฟังความคิดเห็นเรื่องยาในกลุ่ม GBCAs ให้ที่ประชุมพิจารณา ดังรายละเอียดตามเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 4.1.6 คือ บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด และบริษัท เอ. เมเนารินี (ประเทศไทย) จำกัด ไม่ได้แสดงข้อคิดเห็นขัดแย้งกับข้อความคำเตือนในสาระสำคัญสำหรับ

บริษัทแปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัด มีการให้ข้อมูลสนับสนุนข้อดีของยา Dotarem อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาแล้ว สรุปข้อคิดเห็นเพื่อประกอบการพิจารณาได้ดังนี้

- เอกสารที่บริษัท แปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัด (ผู้รับอนุญาตของ Dotarem) ใช้ยืนยันว่าไม่ทำให้เกิดการตกค้าง หลังจากที่ใช้ติดต่อกันหลายครั้งในการทำ MRI ในสมอง เป็นผลการวิจัยเรื่อง Signal intensity ของยา Multihance (Gadobenate dimeglumine) ที่แม้ว่าจะมีเปรียบเทียบกับ Magnevist (Gadopentetate Dimeglumine) และ Dotarem (Gadoterate meglumine) แต่เป็นลักษณะเปรียบเทียบกับผลการศึกษาอื่น ไม่ใช่ randomized trial และในตารางแสดง DN-to-pons และ DN-to-CSF SI ratio difference ของยา Dotarem (กลุ่ม macrocyclic) จะต่ำกว่ายาในกลุ่ม Linear อีก 2 ตัว แต่ไม่ได้หมายความว่ายา Dotarem ไม่มีการสะสมในสมอง

- เอกสารที่บริษัท แปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัดส่งมา เป็น Press release ยา Dotarem หน้า 2 และ เอกสารกำกับยา Dotarem ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อนุมัติเมื่อ 25

มกราคม 2560 หน้า 14 ยังมีการระบุคำเตือนเรื่องการใช้ยา Dotarem ในเรื่องความเสี่ยง ทำให้เกิด NSF ในคนที่มีภาวะไตบกพร่อง ทั้งแบบ chronic (GRF น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m²) และแบบ acute

- แม้บริษัท แปซิฟิก เฮลแคร์ (ประเทศไทย) จำกัด จะมีหลักฐานที่แสดงว่า Dotarem สามารถใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี แต่การอนุญาตในกรณีดังกล่าวทาง US FDA เพิ่งอนุมัติให้ เมื่อ กันยายน 2017 ดังนั้น ยังไม่ทราบถึงผลกระทบในระยะยาวในช่วงชีวิตที่เหลืออีกยาวของเด็ก ตามหลักการป้องกันไว้ก่อน (Precautionary Principle) เห็นว่าควรมีคำเตือนให้ระมัดระวังการใช้ผู้ป่วยเด็ก

ข้อเสนอ

ฝ่ายเลขานุการฯ เสนอที่ประชุมพิจารณา กำหนดให้สารเปรียบเทียบความชัดที่ใช้ในการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กพวก GBCAs เป็นยาที่ต้องมีคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยา ให้มีข้อความคำเตือน ดังนี้

(1) ยานี้ทำให้มีการตกค้างในสมองและเนื้อเยื่ออื่น และเพิ่มขึ้นเมื่อใช้หลายครั้งติดกัน

(2) ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง หญิงมีครรภ์ และเด็ก

ที่ประชุมได้ให้ความเห็นและข้อสังเกต ดังนี้

- บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด และบริษัท เอ. เมนาเรนี (ประเทศไทย) จำกัด ไม่ได้แสดงข้อคิดเห็นขัดแย้งกับข้อความคำเตือนที่เสนอในสาระสำคัญ รวมทั้งอีก 2 บริษัทที่ไม่ได้มีจดหมายตอบ ถือได้ว่าบริษัทส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) ไม่ได้แสดงข้อคิดเห็นขัดแย้งกับข้อความคำเตือนที่เสนอ

- วัตถุประสงค์ในการออกประกาศนี้ เพื่อให้มีคำเตือนของยากลุ่ม GBCAs ทั้งแบบ Linear และ Macrocytic และเนื่องจากยังไม่เป็นที่ชัดเจนว่า ยาในกลุ่ม GBCAs ทำให้เกิดการตกค้างในทุกกรณี ที่ประชุมเห็นสมควรให้ปรับแก้ไขคำเตือนในข้อ (1) คือให้เพิ่มคำว่า “อาจ” เป็นดังนี้ (1) ยานี้อาจทำให้มีการตกค้างในสมองและเนื้อเยื่ออื่น และเพิ่มขึ้นเมื่อใช้หลายครั้งติดกัน

- จากการสืบค้นฐานข้อมูลของ US FDA พบว่า ใน Medication Guide ของ Dotarem ที่ US FDA รับรอง ฉบับ Rev. 4/2018 ยังให้ข้อความที่แสดงว่าการตกค้างในร่างกายของยากลุ่ม GBCAs จะมากขึ้นในคนไข้ที่ได้รับยานี้หลายครั้ง หญิงมีครรภ์ และเด็ก (young children) ดังนั้น ที่ประชุมเห็นสมควรยังคงมีคำเตือนในข้อ (2) ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง หญิงมีครรภ์ และเด็ก

ที่ประชุมพิจารณาแล้วมีมติ

มติ

1. เสนอคณะกรรมการยากำหนดให้สารเปรียบเทียบความชัดที่ใช้ในการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กพวก gadolinium-based contrast agents (GBCAs) เป็นยาที่ต้องมีคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยา ให้มีข้อความคำเตือน ดังนี้

(1) ยานี้อาจทำให้มีการตกค้างในสมองและเนื้อเยื่ออื่น และเพิ่มขึ้นเมื่อใช้หลายครั้งติดกัน

(2) ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง หญิงมีครรภ์ และเด็ก

2. ที่ประชุมรับรองมติข้อ 1. และมอบฝ่ายเลขานุการฯ ดำเนินการตามมติ