

**แนวทางการกำกับการใช้ยา sapropterin (BH4)
เงื่อนไขใช้สำหรับโรค tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies**

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา sapropterin (BH4) จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรก และขออนุมัติครั้งต่อไปทุก ๆ 6-12 เดือน
- 1.3 การขออนุมัติการใช้ยาเริ่มต้น การใช้ยาต่อเนื่อง และการหยุดยาของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น แพทย์ผู้ทำการรักษาควรมีการนำผลการรักษา ข้อมูลผู้ป่วย และแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) เสนอต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้ หรือคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค คือ

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์ที่ระบุไว้ในข้อที่ 3 โดยให้สถานพยาบาลนั้นแจ้งความประสงค์ต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์เพื่อขออนุมัติและลงทะเบียนสถานพยาบาลแต่ละแห่งเป็นกรณีไป โดยมีการลงทะเบียนสถานพยาบาลกับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย
- 2.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจ และแปลผลการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรคกลุ่ม tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies ที่รักษาได้ด้วยยา sapropterin ได้แก่ Guanosine triphosphate cyclohydrolase I (*GCH1*), 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (*PTS*) และ Pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase 1 (*PCBD1*) ได้ รวมถึงสามารถทำและแปลผล BH4 loading test ได้

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาเวชพันธุศาสตร์ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา sapropterin ในผู้ป่วย BH4 deficiencies โดยต้องมีครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ตรวจ plasma amino acids พบระดับ phenylalanine ในเลือดสูงกว่าปกติ

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.3 ผู้ป่วยที่มีอาการหรือตรวจพบ ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 4.3.1 มีอาการทางคลินิกแสดง เช่น ลำตัวอ่อนแต่แขนขาเกร็ง ชัก oculogyric crisis การเคลื่อนไหวผิดปกติ (dystonia, hypokinetic rigid syndrome, bradykinesia, resting tremor, cogwheel rigidity) สติปัญญาบกพร่อง รอบศีรษะเล็ก พุดไม่ชัด พัฒนาการล่าช้า
- 4.3.2 มีประวัติครอบครัว (พี่น้องร่วมบิดามารดา) เป็นโรค BH4 deficiencies
- 4.3.3 ตรวจพบความผิดปกติจาก newborn screening โดยพบ phenylalanine สูง

4.4 ได้รับการตรวจยืนยันด้วย ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 4.4.1 ตรวจยืนยันและพบตำแหน่งกลายพันธุ์ก่อโรคในยีน *GCH1*, *PTS*, และ/หรือ *PCBD1* ยืนยันการวินิจฉัยโรค BH4 deficiencies ที่ควรได้รับการรักษาด้วย sapropterin (หากยังไม่มีผลการตรวจยืนยันในการยื่นขออนุมัติครั้งแรก ควรยื่นผลการตรวจยืนยันตามหลังการขออนุมัติครั้งแรกภายใน 4 เดือน)
- 4.4.2 ผลการทดสอบ BH4 loading test พบว่ามีการตอบสนองได้ดีเข้าได้กับ BH4 deficiencies (การแปลผลการตอบสนองดูในหมายเหตุข้อ 2)

หมายเหตุ

- 1) การเบิกจ่ายการทดสอบ BH4 loading test ให้เป็นไปตามที่แต่ละกองทุนประกาศกำหนด
- 2) ขนาดยาที่ใช้สำหรับประเมินการตอบสนองต่อยา sapropterin (ทดสอบ BH4 loading test) คือ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และประเมินการตอบสนองที่ 8 และที่ 24-48 ชั่วโมง โดยผู้ที่เข้าเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาต่อยาได้ดี คือ ระดับ plasma/blood phenylalanine ที่ 8 ชั่วโมงหลังได้ sapropterin ลดลงมากกว่า 80% ของ baseline ก่อนเริ่มยา มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ทุกครั้งที่จะเข้ายากับผู้ป่วย**

5. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

กรณีใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วย BH4 deficiencies ขนาดยาที่ใช้ คือ 2-4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ปรับตามน้ำหนักตัว อาการและผลทางห้องปฏิบัติการ)

6. การติดตามและการประเมินผลการรักษา

- 6.1 ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 3-6 เดือน
- 6.2 การเริ่มให้ยาครั้งแรก ต้องสั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาที่ลงทะเบียนให้ผู้ป่วย และในสถานพยาบาลของแพทย์ผู้ทำการรักษา
- 6.3 ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อติดตามอาการอย่างน้อยทุก 6 เดือน ก่อนที่จะสั่งยาต่อไป

** โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ (2)

6.4 แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องส่งรายงานการประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษาตามตารางที่ 1 ให้แก่หน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน ทุก 6-12 เดือน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการติดตามผลการรักษา

ช่วงอายุ	ติดตามทางคลินิก	ประเมินอาการทางระบบประสาท	ประเมินพัฒนาการและ/หรือระดับเซาว์นปัญญา	ติดตามระดับ phenylalanine ในเลือด
0-12 เดือน	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 3 เดือน	ทุก 1-3 เดือน
1-6 ปี	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 6 เดือน	ทุก 3-6 เดือน
6-12 ปี	ทุก 4-6 เดือน	ทุก 4-6 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน
>12 ปี	ทุก 6 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน

7. เกณฑ์การหยุดยา

พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- 7.2 ผู้ป่วยไม่สามารถให้ยาในรูปแบบรับประทานได้
- 7.3 ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา sapropterin ชนิดรุนแรง
- 7.4 ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาตามกำหนดการรักษาหรือไม่ยินยอมที่จะใช้ยา sapropterin
- 7.5 ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทแยลง หรือเป็นมากขึ้น (severe or advanced disease) หลังจากให้ยาขนาดสูงสุดต่อเนื่องมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี
- 7.6 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา sapropterin (BH4)

เงื่อนไขใช้สำหรับโรค tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

กรณีขออนุมัติใช้ครั้งแรก

			ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย
1. ชื่อ	สกุล	2. เพศ <input type="radio"/> ชาย <input type="radio"/> หญิง	
3. HN	4. รหัสโรงพยาบาล		
5. เลขที่ประจำตัวประชาชน <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
6. วัน/เดือน/ปีเกิด//		7. อายุ ปี เดือน	
8. สิทธิการรักษา	<input type="radio"/> สปสช. <input type="radio"/> สวัสดิการข้าราชการ	<input type="radio"/> ประกันสังคม <input type="radio"/> อื่น ๆ	

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา กรณีขออนุมัติใช้ยาครั้งแรก

		ใช่	ไม่ใช่
	วัน/เดือน/ปีที่ขออนุมัติ//		
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ตรวจ plasma amino acids พบระดับ phenylalanine ในเลือดสูงกว่าปกติ ระดับ phenylalanine ในเลือด = µmol/L		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ผู้ป่วยที่มีอาการหรือตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> มีอาการทางคลินิกแสดง ระบุ			
<input type="checkbox"/> มีประวัติครอบครัว (พี่น้องร่วมบิดามารดา) เป็นโรค BH4 deficiencies			
<input type="checkbox"/> ตรวจพบความผิดปกติจาก newborn screening โดยพบ phenylalanine สูง ระดับ phenylalanine ในเลือด = µmol/L			
4. ได้รับการตรวจยืนยันด้วยข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> ตรวจยืนยันและพบตำแหน่งกลายพันธุ์ก่อโรคในยีน <i>GCH1</i> , <i>PTS</i> , และ/หรือ <i>PCBD1</i> ยืนยันการวินิจฉัยโรค BH4 deficiencies ที่ควรได้รับการรักษาด้วย sapropterin ระบุตำแหน่งกลายพันธุ์ก่อโรค			
<input type="checkbox"/> ผลการทดสอบ BH4 loading test พบว่ามีการตอบสนองได้ดีเข้าได้กับ BH4 deficiencies			
หมายเหตุ หากยังไม่มีผลการตรวจยืนยันในการยื่นขออนุมัติครั้งแรก ควรยื่นผลการตรวจยืนยันตามหลังการขออนุมัติครั้งแรกภายใน 4 เดือน			
5. ขนาดยา sapropterin (BH4) ที่ขออนุมัติใช้	มิลลิกรัม (..... มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		
6. ระยะเวลาที่ขอใช้ยา เริ่มต้นให้ยาตั้งแต่วันที่//	ถึง//		

สำหรับผู้อนุมัติตามที่กองทุนฯ กำหนด

อนุมัติ ไม่อนุมัติ

แพทย์ผู้สั่งใช้ยา

ลงชื่อ
(.....)
ว.....

ลงชื่อ
(.....)
ว.....

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา sapropterin (BH4)

เงื่อนไขใช้สำหรับโรค tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

กรณีขออนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง ครั้งที่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

1. ชื่อ สกกุล
2. เพศ ชาย หญิง
3. HN
4. รหัสโรงพยาบาล
5. เลขที่ประจำตัวประชาชน
6. วัน/เดือน/ปีเกิด//
7. อายุ ปี เดือน
8. สิทธิการรักษา สปสช. ประกันสังคม
- สวัสดิการข้าราชการ อื่น ๆ

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา กรณีขออนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง

- | | วัน/เดือน/ปีที่ขออนุมัติ// | ใช่ | ไม่ใช่ |
|---|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ผู้ป่วยไม่พบภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
ระบุ (หากพบภาวะแทรกซ้อน) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ผู้ป่วยสามารถให้ยาในรูปแบบรับประทานได้ | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ผู้ป่วยไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา sapropterin ชนิดรุนแรง
ระบุ (หากเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับยาตามกำหนดการรักษาหรือยินยอมที่จะใช้ยา sapropterin | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทดีขึ้นหรือไม่แยลงหลังการรักษา (กรณีแยลง หมายถึง มีอาการทางระบบประสาทแยลง หรือเป็นมากขึ้น (severe or advanced disease) หลังจากให้ยาขนาดสูงสุดต่อเนื่องมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี)
ระบุ (หากมีอาการทางระบบประสาทที่แยลง) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. การประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษา | | | |

ลำดับ	รายละเอียด	วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจ	ผลการตรวจ	หมายเหตุ
1	อาการทางคลินิก// 25.....		
2	อาการทางระบบ ประสาท// 25.....		
3	พัฒนาการและ/หรือ ระดับเซวาน์ปัญญา// 25.....		
4	ระดับ phenylalanine ในเลือด// 25.....		

8. ขนาดยา sapropterin (BH4) ที่ขออนุมัติใช้ มิลลิกรัม (..... มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)

9. ระยะเวลาที่ขอใช้ยา เริ่มต้นให้ยาตั้งแต่วันที่/...../.....ถึง/...../.....

(อนุมัติให้ยาทุก 6-12 เดือน)

แพทย์ผู้สั่งใช้ยา

ลงชื่อ

(.....)

ว.....

สำหรับผู้อนุมัติตามที่กองทุนฯ กำหนด

อนุมัติ ไม่อนุมัติ

ลงชื่อ

(.....)

ว.....