

แนวทางการกำกับการใช้ยา sapropterin (BH4)  
เงื่อนไขใช้สำหรับโรค phenylketonuria (PKU)

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 และแปลผล plasma amino acids หรือ blood phenylalanine (Phe) levels ได้ รวมถึงสามารถทำและแปลผล BH4 loading test ได้ เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา sapropterin ในผู้ป่วย phenylketonuria (PKU)

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาเวชพันธุศาสตร์ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา sapropterin ในผู้ป่วย PKU โดยต้องมีครบทุกข้อดังต่อไปนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)<sup>+</sup>
- 4.2 ผู้ป่วยมีอายุ 1 เดือนขึ้นไป
- 4.3 ผล plasma amino acids มีระดับ phenylalanine ในเลือดก่อนการรักษา >360  $\mu\text{mol/L}$

<sup>+</sup> ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4 ได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรค PKU ทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการในข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้ (เพื่อแยกผู้ป่วยโรค BH4 deficiencies ออกจาก PKU)

4.4.1 ผลการตรวจวิเคราะห์สาร pterins ในปัสสาวะและ DHPR activity ในเลือดปกติ

4.4.2 ผลการตรวจ mutation analysis พบการกลายพันธุ์ของยีน phenylalanine hydroxylase (PAH)

4.4.3 การทำการทดสอบการตอบสนองต่อการให้ยา sapropterin 20 mg/kg/day (24-48 ชั่วโมง) แล้วมีการตอบสนองที่เป็นลักษณะของโรค PKU คือ ระดับ phenylalanine ในเลือดที่ 8 ชั่วโมง หลังได้รับยาลดลงมาน้อยกว่า 80% ของ baseline และ ระดับ phenylalanine ในเลือดที่ 24-48 ชั่วโมง ยังสูงกว่าค่าปกติ

4.5 ผู้ป่วยต้องเป็นไปตามเกณฑ์ทั้ง 2 ข้อ คือ

4.5.1 ได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหารแล้วยังมีระดับ phenylalanine ในเลือดเกินกว่า 360  $\mu\text{mol/L}$  และ

4.5.2 ผล BH4 loading test พบว่ามีการตอบสนองต่อยา sapropterin โดยระดับ phenylalanine ในเลือดลดลงมา  $\geq 30\%$  จากระดับ baseline

**หมายเหตุ** การเบิกจ่ายการทดสอบ BH4 loading test ให้เป็นไปตามที่แต่ละกองทุนประกาศกำหนด

4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด<sup>++</sup>

## 5 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ให้ยา sapropterin รูปแบบรับประทานที่อนุมัติ ตามขนาดที่แนะนำ ดังนี้

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 5-20 mg/kg/day (ขนาดยาสูงสุด คือ 1,400 mg/day) โดยเริ่มต้นที่ 10 mg/kg/day วันละครั้ง หลังจากนั้นสามารถปรับขนาดยาให้ระดับ phenylalanine ในเลือดผู้ป่วยอยู่ในช่วง 120-360  $\mu\text{mol/L}$

**หมายเหตุ** การให้ยา sapropterin ต้องให้ควบคู่กับการจำกัด phenylalanine ในอาหารและ/หรือนมพิเศษ

## 6. การติดตามและการประเมินผลการรักษา

6.1 ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 6 เดือน

6.2 การเริ่มให้ยาครั้งแรก ต้องสั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาที่ลงทะเบียนให้ผู้ป่วย และในสถานพยาบาลของแพทย์ผู้ทำการรักษา

6.3 ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อติดตามอาการอย่างน้อยทุก 6 เดือน ก่อนที่จะสั่งยาต่อไป

<sup>++</sup> โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ (2)

6.4 แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องส่งรายงานการประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษาตามตารางที่ 1 ให้แก่หน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน ทุก 6-12 เดือน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการติดตามผลการรักษา

ช่วงอายุ	ติดตามทางคลินิก	ติดตามระดับ phenylalanine ในเลือด	ประเมินพัฒนาการหรือระดับความปัญญา
0-12 เดือน	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 2-12 สัปดาห์	
1-3 ปี	ทุก 3-4 เดือน	ทุก 1-4 เดือน	
3-6 ปี	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 1-6 เดือน	1 ครั้ง
6-12 ปี	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 2-6 เดือน	1 ครั้ง
12 ปี ขึ้นไป	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 3-12 เดือน	

## 7. เกณฑ์การหยุดยา

พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยเปลี่ยนสถานะเป็นระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- 7.3 ผู้ป่วยไม่สามารถให้ยาในรูปแบบรับประทานได้
- 7.4 ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา sapropterin ชนิดรุนแรง
- 7.5 ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับยาตามกำหนดการรักษาหรือไม่ยินยอมที่จะใช้ยา sapropterin
- 7.6 ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง (severe disease) หรือเป็นมากขึ้น (advanced disease) (มีclinical progression of disease เมื่อเทียบกับ baseline โดยไม่ได้เกิดจาก co-morbidity)
- 7.7 ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาระดับ phenylalanine ในเลือด ให้น้อยกว่า 600  $\mu\text{mol/L}$  ต่อเนื่องกัน 2 ครั้ง (ห่างกันไม่เกิน 6 เดือน)

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา sapropterin (BH4)  
เงื่อนไขใช้สำหรับโรค phenylketonuria (PKU)

(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"/>			
6. วัน/เดือน/ปีเกิด ...../ ...../ .....		7. อายุ ..... ปี ..... เดือน	
8. สิทธิการรักษา <input type="radio"/> สปสช.		<input type="radio"/> ประกันสังคม	
	<input type="radio"/> สวัสดิการข้าราชการ	<input type="radio"/> อื่น ๆ	

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา กรณีขออนุมัติใช้ยาครั้งแรก

	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ผู้ป่วยมีอายุ 1 เดือนขึ้นไป	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ตรวจ plasma amino acids พบระดับ phenylalanine ในเลือดก่อนการรักษา >360 µmol/L ระดับ phenylalanine ในเลือด = ..... µmol/L	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรค PKU ทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการในข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 4.1 ผลการตรวจวิเคราะห์สาร pterins ในปัสสาวะและ DHPR activity ในเลือดปกติ		
<input type="checkbox"/> 4.2 ผลการตรวจ mutation analysis พบการกลายพันธุ์ของยีน phenylalanine hydroxylase (PAH)		
<input type="checkbox"/> 4.3 BH4 loading test เข้าได้กับโรค PKU		
5. ผู้ป่วยต้องเป็นไปตามเกณฑ์ทั้ง 2 ข้อ ดังนี้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 5.1 ได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหารแล้วยังมีระดับ phenylalanine ในเลือดเกินกว่า 360 µmol/L ระดับ phenylalanine ในเลือด = ..... µmol/L		
<input type="checkbox"/> 5.2 ผล BH4 loading test พบว่ามีการตอบสนองต่อยา sapropterin โดยระดับ phenylalanine ในเลือดลดลงมา ≥30% จากระดับ baseline ระดับ phenylalanine ในเลือด = ..... µmol/L (ลดลงจาก baseline = ..... %)		
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 phenylketonuria (PKU)

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

กรณีขออนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง ครั้งที่ .....

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"/> <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 กรณีขออนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง

	ใช่	ไม่ใช่
วัน/เดือน/ปีที่ขออนุมัติ ...../...../.....		
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. ผู้ป่วยไม่มีอาการรุนแรง (severe disease) หรือเป็นมากขึ้น (advanced disease) ระบุ (หากมีอาการรุนแรงหรือเป็นมากขึ้น) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาระดับ phenylalanine ในเลือด ให้น้อยกว่า 600 µmol/L ต่อเนื่องกัน 2 ครั้ง (ห่างกันไม่เกิน 6 เดือน) โปรดระบุในข้อ 8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. การประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษา		

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

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

10. ระยะเวลาที่ขอใช้ยา เริ่มต้นให้ยาตั้งแต่วันที่ ...../ ...../ ..... ถึง ...../ ...../ .....

(อนุมัติให้ยาทุก 6-12 เดือน)

แพทย์ผู้ส่งใช้ยา

ลงชื่อ .....

(.....)

ว.....

สำหรับผู้อนุมัติตามที่กองฯ กำหนด

อนุมัติ  ไม่อนุมัติ

ลงชื่อ .....

(.....)

ว.....