

แนวทางกำกับการใช้ยา 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 การให้ยาต่อเนื่อง และการหยุดยาของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น แพทย์ผู้ทำการรักษาควรมีการนำผลการรักษา ข้อมูลผู้ป่วย และแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) เสนอต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้ หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด 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
- 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 พูดไม่ชัด พัฒนาการล่าช้า
 - 4.3.2 มีประวัติครอบครัว (พี่น้องร่วมบิดามารดา) เป็นโรค BH4 deficiencies
 - 4.3.3 ตรวจพบความผิดปกติจาก newborn screening โดยพบ phenylalanine สูง

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4 ได้รับการตรวจยืนยันด้วยข้อใดข้อหนึ่ง 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

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย⁺⁺

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 ต้องส่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาที่ลงทะเบียนให้ผู้ป่วย และในสถานพยาบาลของแพทย์ผู้ทำการรักษา

6.3 ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อติดตามอาการอย่างน้อยทุก 6 เดือน ก่อนที่จะส่งยาต่อไป

6.4 แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องส่งรายงานการประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษาตามตารางที่ 1 ให้แก่หน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน ทุก 6-12 เดือน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการติดตามผลการรักษา

ช่วงอายุ	ติดตามทางคลินิก	ประเมินอาการทางระบบประสาท	ประเมินพัฒนาการและ/หรือระดับเขาวนปัญญา	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

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

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

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)⁺
- 4.2 ผู้ป่วยมีอายุ 1 เดือนขึ้นไป
- 4.3 ผล plasma amino acids มีระดับ phenylalanine ในเลือดก่อนการรักษา >360 $\mu\text{mol/L}$
- 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)

⁺ ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4.3 การทำการทดสอบการตอบสนองต่อการให้ยา Sapropterin 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (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⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ให้ยา Sapropterin รูปแบบรับประทานที่อนุมัติ ตามขนาดที่แนะนำ ดังนี้

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 5-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดยาสูงสุด คือ 1,400 มิลลิกรัม/วัน) โดยเริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน 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

6.4 แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องส่งรายงานการประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษาตามตารางที่ 1 ให้แก่หน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน ทุก 6-12 เดือน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการติดตามผลการรักษา

ช่วงอายุ	ติดตามทางคลินิก	ติดตามระดับ phenylalanine ในเลือด	ประเมินพัฒนาการหรือระดับเขาวนปัญญา
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	

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

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)