



### จาก GCP สู่กฎหมายควบคุม clinical trials ในสหภาพยุโรป

สารจากประธาน.....	1
จาก GCP สู่กฎหมายควบคุม clinical trials.....	1
บรรณาธิการแถลง.....	7

### จาก GCP สู่กฎหมายควบคุม clinical trials ในสหภาพยุโรป

รศ. นิมิตร มรกต

#### จาก Guideline เป็น Directive

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ถือกำเนิดเมื่อปี ค.ศ. 1990 จากการรวมตัวของภาคอุตสาหกรรมยา และกองควบคุมยาเพื่อร่วมอภิปรายประเด็นวิทยาศาสตร์และด้านเทคนิคการพัฒนา และพัฒนาแนวทางปฏิบัติ ทั้งนี้เพื่อการทำงานอย่างสอดคล้องกันทั่วโลกภายใต้มาตรฐาน เพื่อให้ได้ยาที่ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และมีคุณภาพ ผลงานสำคัญที่พวกเราใช้กัน คือ Good Clinical Practice Guideline ที่เรียกกันสั้น ๆ ว่า ICH GCP ซึ่ง ICH Steering Committee ได้อนุมัติ step 4 เมื่อเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 1996 ให้กองควบคุมยาของ 3 ภาคนำไปปรับใช้ เรียกว่า Step 5<sup>(1)</sup>

- The Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP) ของ European Medicine Agency (EMA) ของสหภาพยุโรปอนุมัติ ฉบับสมบูรณ์ 17 กรกฎาคม ค.ศ.1997 (CPMP/ICH/135/95)
- Food and Drug Administration (FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกาตีพิมพ์ในชื่อ Good Clinical Practice: Consolidated Guideline ใน Federal Register ฉบับวันที่ 9 พฤษภาคม ค.ศ.1997
- Ministry of Health and Welfare ประเทศญี่ปุ่น ตีพิมพ์เผยแพร่เดือนพฤษภาคม ค.ศ.1997

สหภาพยุโรปประกอบด้วยรัฐสมาชิก (Member State) 27 ประเทศ สหภาพยุโรปต้องการให้มีกฎหมายบังคับใช้ เพื่อให้รัฐสมาชิกดำเนินการตาม GCP อย่างกลมกลืนในทุกภาคส่วน จึงร่างกฎหมายมารับประชาพิจารณในปี ค.ศ.1996 และตีพิมพ์ออกมาใช้เป็นทางการในปี ค.ศ.2001 ชื่อยาว คือ

**DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use**

### สารจากประธานชมรมฯ



#### เรียน ท่านกรรมการและสมาชิกชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทยที่เคารพรักทุกท่าน

ในศุภวาระดิถีขึ้นปีใหม่ พ.ศ. 2564

ขออำนาจคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายโปรดดลบันดาลให้ชาวชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย (FERCIT)

ทุกท่านพร้อมครอบครัวประสบแต่ความสุขความเจริญด้วยจตุรพิธพรชัย และสัมฤทธิ์ผลในสิ่งอันพึงปรารถนาทุกประการ ขอสวัสดิ์ปีใหม่นะครับ

ในช่วงปี 2563 ที่ผ่านมา เราประสบกับการแพร่ระบาดของเชื้อ Corona virus จนทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบวิถีชีวิตใหม่เป็น New normal หรือความปกติใหม่ในทุกๆ ด้าน ไม่เว้นแม้แต่การดำเนินงานกิจกรรมของชมรมฯ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องรูปแบบการประชุม คณะกรรมการ งานประชุมวิชาการประจำปีของชมรมฯ รูปแบบจำนวนฉบับของสารชมรมฯ ก็ต้องปรับเปลี่ยนใหม่ อย่างไรก็ตามเรายังมีเรื่องที่น่ายินดี ของชาวชมรม FERCIT ทุกๆ ท่านในช่วงปีใหม่นี้ ก็คือ หนังสือ “แนวทางและต้นแบบเอกสารข้อมูลและขอความยินยอมสำหรับการวิจัยทางคลินิกในประเทศไทย” ซึ่ง รศ.ดร.นพ.ณัฐ คุณรังสีสมบูรณ์, รศ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช และ ศ.นพ.ชัยรัตน์ ฉายากุล ได้ลงแรงเรียบเรียงเขียนตามคำเรียกร้องได้เสร็จสมบูรณ์แล้ว พร้อมทั้งจะวางจำหน่ายให้กับสมาชิกผู้สนใจ และส่งให้ฟรีกับคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของสถาบันต่างๆ ที่เป็นสมาชิกอุปถัมภ์ที่ให้เงินสนับสนุนกิจกรรมของชมรมฯ นะครับ

อนึ่งผมขอกราบขอบพระคุณท่านสมาชิกชมรมฯ ทุกๆ ท่านที่มอบความไว้วางใจให้ผมได้ทำหน้าที่ประธานชมรมฯ ในวาระ พ.ศ. 2563-2565 นี้ ผมจะทำหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายให้เต็มที่เท่าที่ตัวผมและคณะกรรมการชุดใหม่จะทำได้ครับ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความเมตตาและความช่วยเหลือจากท่านสมาชิกทุกๆ ท่าน เหมือนเช่นเคยนะครับ กราบขอบพระคุณครับ

พอ.สศ.อุว.สุธี พาณิชกุล

Directive เป็นกฎหมายสหภาพยุโรป ประเภทที่กำหนดเพียงเป้าหมาย แต่ให้รัฐสมาชิกเป็นผู้กำหนดรูปแบบและบังคับใช้<sup>(2)</sup>

ตามชื่อ Directive 2001/20/EC ก็บอกแล้วว่า ต้องการให้รัฐสมาชิกรับ GCP ไปปรับใช้เป็นกฎหมายของแต่ละประเทศ อันจะเกิดการกลมกลืน (harmonization) ของกฎเกณฑ์ที่ใช้บังคับ ซึ่งวัตถุประสงค์นี้เขียนไว้ในกฎหมายว่า

*“It is therefore necessary to simplify and harmonise the administrative provisions governing such trials by establishing a clear, transparent procedure and creating conditions conducive to effective coordination of such clinical trials in the Community by the authorities concerned.”*

ในกฎหมายนี้

- กำหนดให้แต่ละรัฐสมาชิกจัดให้มี “single opinion” สำหรับ multi-center clinical trial และการวิจัยจะเริ่มได้เมื่อได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และคณะกรรมการอาหารและยาไม่แจ้ง “non-acceptance”
- ให้คณะกรรมการยุโรปจัดทำรูปแบบกลางของแบบฟอร์มที่ใช้ยื่นขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
- มีการจัดตั้งฐานข้อมูลกลางยุโรปที่รัฐสมาชิกต้องลงข้อมูล เช่น การให้ความเห็นชอบโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย การแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัย การแจ้งสิ้นสุดการวิจัย การตรวจตราว่าการวิจัยเป็นไปตาม GCP
- ต้องจัดให้มีประกันภัย (insurance) หรือ ค่าสินไหมทดแทน (indemnity) ที่ครอบคลุมการรับผิด (liability) ของนักวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย
- Directive ระบุให้รัฐสมาชิกรับไปใช้เป็นแนวทางจัดทำกฎหมาย ระเบียบข้อบังคับ ของตนเองภายใน 1 พฤษภาคม ค.ศ.2003 (2 ปีหลังออก Directive) และบังคับใช้ไม่ช้ากว่า 1 ปี หลังออกกฎหมาย หรือระเบียบข้อบังคับ ประเทศสหราชอาณาจักรออกกฎหมาย The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 ผู้ฝ่าฝืนมีโทษทั้งจำทั้งปรับ !
- การมี Directive น่าจะได้ตามวัตถุประสงค์ของ GCP คือ ปกป้องสิทธิและความปลอดภัยของอาสาสมัคร และได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ ขณะเดียวกันก็เพิ่มประสิทธิภาพกระบวนการจากการมีฐานข้อมูลกลาง และผู้กำกับดูแลส่วนกลาง

## ผลการออกกฎหมาย Directive

การนำไปใช้มีอุปสรรคหลายประการ<sup>(3)</sup> ปัญหาหนึ่งคือ investigator-initiated trial ซึ่งเป็น non-commercial trial ต้องจัดให้มีประกันภัยหรือค่าสินไหม หลายหน่วยงานแก้ปัญหาคือให้นักวิจัยทำข้อตกลงกับโรงพยาบาลต้นสังกัด โรงพยาบาลทำข้อตกลงกับผู้ถือหุ้นหรือองค์กรสาธารณะ และเจ้าของโรงพยาบาลกับหน่วยงานของรัฐ ประเทศสหราชอาณาจักรทำความร่วมมือระหว่าง Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), มหาวิทยาลัย,

และ Department of Health ที่ทำให้สมาคมและหน่วยงานการกุศลสามารถเป็นผู้สนับสนุนการวิจัยได้ การกำหนดให้ยาวิจัยแก่อาสาสมัครโดยไม่คิดค่ายาเป็นอีกปัญหาที่ติดขัดในหลายประเทศเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายที่ต้องให้ร่วม (co-medication)

การตีความใน Directive ที่แตกต่างกันยังนำไปสู่ความแตกต่างของกฎหมายระหว่างประเทศต่าง ๆ นำไปสู่ความยุ่งยากในการบริหารจัดการโครงการวิจัยขนาดใหญ่ที่ดำเนินการในหลายประเทศ แต่ละประเทศได้ออกแนวปฏิบัติที่นักวิจัยมากกว่าร้อยหน้า ยิ่งกว่านั้นบางประเทศยังออกกฎหมายให้ครอบคลุมการวิจัยทางคลินิกอื่นที่ไม่ใช่ clinical trial อีกด้วย นอกจากนั้น การกำหนดให้โครงการวิจัย multi-national trials ต้องผ่านการพิจารณาจากแต่ละรัฐสมาชิก ประกอบด้วย สำนักยา และคณะกรรมการจริยธรรม ทั้งสองส่วน ปรากฏว่าผลการพิจารณาที่มีความแตกต่างกัน

การประชุมสัมมนาที่มหาวิทยาลัยปรินซ์ตันระบุจำนวน clinical trials ในแต่ละปีลดลงร้อยละ 70 ในทศวรรษที่ผ่านมา และค่าใช้จ่ายวิจัยที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 85 โดย non-commercial trials ลดไปกว่าร้อยละ 50 การวิจัยมะเร็งดูเหมือนได้รับผลกระทบมากที่สุด<sup>(4)</sup>

ปัญหาที่เกิดกับการวิจัยของมหาวิทยาลัยได้นำไปสู่การประชุมของคณะกรรมการยุโรป และเสนอการปรับปรุง Directive ส่วนผลกระทบต่อจำนวน clinical trials ก็มีการศึกษาและรายงานว่าไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าการออก Directive ทำให้ clinical trials เพิ่มขึ้นหรือลด เพราะแต่ละประเทศได้ผลต่างกันเพราะมาตรการต่างกัน เช่น อิตาลีมีจำนวนเพิ่มขึ้นจากการที่รัฐบาลสนับสนุน non-commercial clinical trials ส่วนประเทศสหราชอาณาจักร และเยอรมนีมีจำนวนลดลงจากความยุ่งยากในขั้นตอนการยื่นขอ<sup>(5)</sup>

แต่ที่ละเอียดกว่าคือรายงานการศึกษาของคณะกรรมการยุโรปถึงผลกระทบของ Directive ซึ่งหนานกว่า 72 หน้า ซึ่งน่าสนใจยิ่ง<sup>(6)</sup>

- แต่ละปีในสหภาพยุโรปมีกว่า 4,400 clinical trials เท่ากับ 10,000 applications ในรัฐภาคี (หนึ่ง clinical trials อาจนำมาซึ่ง 27 applications)
- ประมาณร้อยละ 60 เป็น pharmaceutical-sponsored trials และ ร้อยละ 40 จากภาคส่วนอื่น เช่น มหาวิทยาลัย
- เพียงส่วนน้อยคือประมาณร้อยละ 24 เป็น multinational clinical trials แต่กลับมีจำนวนอาสาสมัครรวมมากถึง ร้อยละ 67 ของอาสาสมัครที่เข้า clinical trial
- หลังออก Directive มีข้อวิจารณ์ว่ายุ่งยากและ เป็นระบบราชการ (bureaucratic) (คงหมายถึงขั้นตอนการปฏิบัติที่ยุ่งยาก ขาดประสิทธิภาพ...ผู้เขียน)
- ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น ค่าใช้จ่ายการบริหารจัดการในภาคส่วนที่ไม่ใช่บริษัทยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 98, ค่าธรรมเนียมประกันภัยของบริษัทยาเพิ่มร้อยละ 800, ระยะเวลานับตั้งแต่ปรับโครงร่างวิจัยฉบับสุดท้ายจนถึงรับอาสาสมัครคนแรกยืดนานขึ้นกว่าร้อยละ 90 คือนานถึง 152 วัน

- จำนวนการยื่นขอลดลง จำนวนการยื่นขอทำ clinical trials เมื่อปี ค.ศ. 2010 ลดลงร้อยละ 12 เมื่อเทียบกับปี ค.ศ.2007
- แม้ว่าการออก Directive อาจจะไม่ใช้สาเหตุเดียวที่ทำให้การยื่นขอ clinical trials ลดจำนวนลง แต่ก็มีหลายประเด็นที่เป็นปัญหาและต้องแก้ไข จึงเสนอนโยบายหลายเรื่อง เช่น
  - ไม่ให้บังคับใช้กฎหมายกับ non-commercial sponsor
  - ข้อบังคับให้มีประกันการบาดเจ็บ/เสียชีวิต ไม่ใช้กับ sponsor-investigator-initiated trials แต่ชัดเจนตามกฎหมายอื่นที่มีใช้
  - เปิดช่องให้การวิจัยที่วางตลาดแล้วสะดวกมากขึ้นโดยตัดเกณฑ์ “no additional diagnostic or monitoring procedures are applied to the patients and epidemiological methods are used for the analysis of the collected data” ในนิยาม “non-interventional trial” ออก
  - จัดให้มี single submission และให้มีกรรมการกลางจากรัฐสมาชิกที่ประเมินส่วนที่ไม่ใช่ ethics

### การออกกฎหมาย Regulation

จากรายงานการวิเคราะห์ และการเสนอแนวทางแก้ไขของคณะกรรมการมาธิการนำไปสู่การออกกฎหมายอีกฉบับมาแทนที่ Directive กฎหมายฉบับนี้มีชื่อว่า Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014 มีผลบังคับใช้กันยายน ค.ศ.2018

Regulation เป็นกฎหมายที่บังคับใช้โดยตรงต่อรัฐสมาชิกและพลเมืองโดยไม่ต้องมีการบัญญัติเป็นกฎหมายภายในของแต่ละประเทศอีก<sup>(2)</sup>

Regulation ได้ปรับแก้ Directive หลายเรื่อง<sup>(7,8)</sup> เช่น

- การยื่นขออนุญาตทำวิจัยให้ยื่นทีเดียวเพื่อความสะดวกรวดเร็ว
- Regulation ใช้กับวิจัยยาเท่านั้น ไม่ครอบคลุมถึงเครื่องมือแพทย์ การผ่าตัด หรือพยาธิสรีรวิทยา
- การพิจารณาด้าน scientific และ technical รวมศูนย์ แต่การพิจารณาจริยธรรมให้เป็นหน้าที่ของรัฐสมาชิกแต่ละประเทศ
- ใช้ยาวิจัยในกรณีผู้ป่วยฉุกเฉินได้ หากต้องรีบให้ใน therapeutic window โดยขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมภายหลัง
- สามารถเก็บรักษาข้อมูลวิจัยที่ได้มาก่อนอาสาสมัคร

### ถอนความยินยอม

ที่น่าสนใจคือการให้ผู้สนับสนุนการวิจัยยื่นขอรับการพิจารณาผ่าน “EU portal” จุดเดียวซึ่งรับผิดชอบโดย European Medicines Agency (EMA) และใช้ interface หลายภาษาเพื่อความสะดวก หากเป็นโครงการวิจัยที่ทำในหลายประเทศ ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องระบุว่า จะให้รัฐสมาชิกใดเป็นผู้พิจารณาหลัก เรียกว่า “Reporting Member State” ส่วนรัฐสมาชิกที่เหลือที่มี trial site จะเรียกว่า “Member State concerned” การยื่นเอกสารมีรายการแสดงไว้ใน Annex I ของ Regulation อย่างละเอียด เมื่อได้รับเอกสารที่ยื่นขอแล้ว จะตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์ (validation) ให้แล้วเสร็จใน 10 วัน (ดูแผนภาพ 1 ประกอบ)

ขั้นตอนการพิจารณาเริ่มต้นเรียกว่า initial assessment phase ให้ Reporting Member State ร่างผลประเมิน Part I ของ assessment report ภายใน 26 วัน แล้วเวียนแจ้งรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้อง (Member state concerned)

ระยะที่สองเรียกว่า coordinated review phase โดยรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องทุกประเทศจะประเมินร่างรายงานให้แล้วเสร็จภายใน 12 วัน

ระยะที่สามเรียกว่า consolidation phase ให้ Reporting Member State ดำเนินการให้แล้วเสร็จภายใน 7 วัน และจัดทำ assessment report ฉบับสมบูรณ์ ซึ่งแสดงการพิจารณาประเด็นที่รัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องเสนอ และให้สรุปผลการพิจารณาดังนี้

- ยอมรับการวิจัยว่าเป็นไปตาม Regulation
- ยอมรับการวิจัยแบบมีเงื่อนไข (ระบุ)
- ไม่สามารถยอมรับการวิจัยได้เมื่อดูจาก Regulation

แล้วแจ้งผลต่อผู้ยื่นขอและรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องผ่านระบบ EU portal

จากนั้น รัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องเป็น trial site (Member State concerned) ประเมิน local issues แล้วเขียนใน Part II ของ assessment report ให้แล้วเสร็จภายใน 45 วัน หลังจาก validation หัวข้อประเมินแสดงในตารางที่ 1

ผลการพิจารณาของแต่ละประเทศจะแจ้งผ่าน EU portal ว่า (ก) อนุมัติ (authorized) (ข) อนุมัติโดยมีเงื่อนไข (authorized subject to conditions) หรือ (ค) ไม่อนุมัติ (authorization is refused) ภายใน 5 วัน หลังส่งรายงานฉบับสมบูรณ์

การพิจารณาใน Part II โดยรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องต้องเป็น “single decision” คือให้หน่วยงานรับผิดชอบที่ประเทศตั้งขึ้น หรือจะให้สำนักยารับผิดชอบเป็นผู้ประเมิน แต่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยต้องมีบทบาทในการพิจารณาด้วย

*“It should be left to the Member State concerned to determine the appropriate body or bodies to be involved in the assessment of the application to conduct a clinical trial and to organise the involvement of ethics committees*

## ตารางที่ 1. หัวข้อประเมิน

**Reporting Member State** ประเด็นที่ต้องประเมิน ระบุใน Article 6 ของ Regulation ดังนี้

(ก) เป็น low-intervention clinical trial ตามผู้สนับสนุนการวิจัยกล่าวอ้างหรือไม่

(ข) เป็นไปตามบทที่ 5 ว่าด้วย

(1) The anticipated therapeutic and public health benefits ทั้งนี้ให้พิจารณาถึงลักษณะและความรู้เกี่ยวกับยาที่วิจัย ความเหมาะสมของการวิจัยรวมถึงกลุ่มอาสาสมัครว่าเป็นตัวแทนกลุ่มประชากรที่ต้องรักษาหรือไม่ ถ้าไม่ใช่ต้องอธิบายเหตุผล ความรู้ในปัจจุบัน ความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่จะได้มาจากการวิจัย ดูจากการออกแบบวิจัย วิธีทางสถิติ ขนาดตัวอย่าง ตัวเปรียบเทียบ และ endpoints

(2) ความเสี่ยงและความไม่สะดวก รวมถึงมาตรการลดความเสี่ยง การรายงานความปลอดภัย และแผนการติดตามความปลอดภัย

(ค) การทำตามข้อกำหนดการผลิตและการนำเข้า

(ง) การทำตามระเบียบการติดฉลากยา

(จ) ความสมบูรณ์และเพียงพอของ investigator's brochure.

**Member State concerned** พิจารณาประเด็นดังต่อไปนี้

(1) ทำตามข้อกำหนดของ informed consent ในบทที่ 5

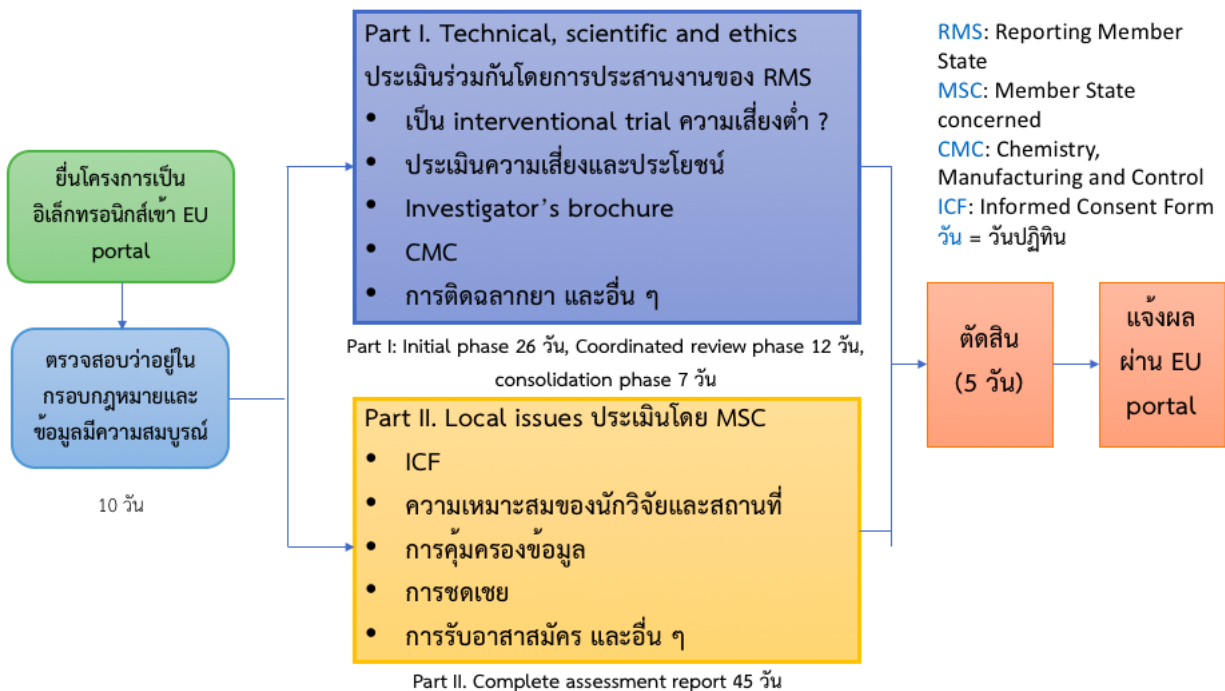
(2) การให้เงินชดเชย หรือค่าตอบแทน

(3) การเก็บตัวอย่างชีวภาพไว้วิจัยในอนาคต

(4) ความเหมาะสมของนักวิจัย

(5) ความเหมาะสมของสถานที่วิจัย

(6) การชดเชยหากบาดเจ็บจากการวิจัย



แผนภาพ 1 กระบวนการอนุมัติ (authorization) การวิจัยคลินิกภายใต้ Regulation กำหนดเวลา (วันปฏิทิน) แต่สามารถขยายได้ตามระบุใน Regulation<sup>(9)</sup>

*within the timelines for the authorisation of that clinical trial as set out in this Regulation.*

*A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation. The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned. The review by the ethics committee may encompass aspects addressed in Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial...*

คณะกรรมการระดับชาตินี้สามารถมีมติไม่ยอมรับ Part I ที่ Reporting Member State ประเมินให้ผ่าน แต่ต้องเป็นเรื่องที่ (ก) กลุ่มเปรียบเทียบได้ยาที่ด้อยกว่าที่ใช้ในเวชปฏิบัติ (ข) ขัดต่อกฎหมายประเทศ (ค) เป็นห่วงเรื่องความปลอดภัยของอาสาสมัคร และความน่าเชื่อถือของข้อมูล จึงปฏิเสธไม่ให้ทำวิจัยในประเทศได้ กล่าวคือ หากคณะกรรมการระดับชาติ หรือคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ไม่เห็นด้วยกับ Part I, หรือ II สามารถลงมติ “ไม่เห็นชอบ” ได้

แต่ความไม่ชัดเจนของ Regulation ที่ไม่แสดงวิธีการให้คณะกรรมการจริยธรรมมีส่วนร่วม จึงขึ้นกับรัฐสมาชิกว่าสำนักยาจะประสานงานกับคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยอย่างไรให้ทำงานอย่างทันกาล ปัญหานี้ Petrini<sup>(10)</sup> ที่ NIH ประเทศอิตาลีเสนอแนวคิดไว้ 3 แบบ

**แบบ 1.** แต่งตั้งคณะกรรมการระดับชาติชุดเดียว ข้อดีคือพิจารณาได้รวดเร็ว ข้อเสียคือ (1) ไม่มีผู้เชี่ยวชาญครบสาขา clinical trials (2) ภาระงานมาก (3) กรรมการมาจากหลายแห่งอาจไม่ทราบกรอบของบางศูนย์วิจัย (4) แรงกดดันจาก sponsor และผลประโยชน์ทับซ้อนอาจเกิดได้กับกรรมการบางคน (4) การขาด local EC ทำให้ขาดมุมมองในบางเรื่องที่สำคัญที่อาจพบได้

**แบบ 2.** แต่งตั้งคณะกรรมการระดับชาติไม่เกิน 10 ชุด ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะสาขา เช่น มะเร็งวิทยา ประสาทวิทยา และอื่น ๆ และให้มีกลไกประสานงานกับ local EC ข้อดีคือแก้ปัญหาจากแบบ 1 ข้อเสียคืออาจมีความเชี่ยวชาญทับซ้อนระหว่างชุด

**แบบ 3.** คงแบบเดิม คือทุกคณะกรรมการของแต่ละสถาบันยังคงทำหน้าที่อยู่ แต่ให้คณะกรรมการของสถาบันระดับชาติเป็นผู้พิจารณาแล้วเสนอผลการพิจารณาไปยัง local EC และถือว่าการตัดสินใจเป็น “single decision” ข้อดีคือทุกคณะกรรมการมีส่วนร่วม ข้อเสียคือ (1) อาจใช้เวลานาน ไม่สามารถบรรลุได้ตาม Regulation (2) คณะกรรมการจำนวนมากอาจขาดประสิทธิภาพและเชี่ยวชาญ (3) คณะกรรมการของบางสถาบันอาจสวมบทบาทเอก ปลดปล่อยให้แก่งอื่นเป็นตัวประกอบ

สหภาพยุโรปประกอบด้วยหลายประเทศและหลายภูมิภาค การพยายาม harmonize ผ่าน Regulation อาศัยความร่วมมือจากภูมิภาคเป็นอย่างมาก ตัวอย่างประเทศในกลุ่มนอร์ดิกก็ปรึกษากันเพื่อให้การดำเนินการกลมกลืนกันอันเป็นการแข่งขันดึงดูด clinical trials เข้ามาในกลุ่มประเทศซึ่งมีวัฒนธรรมใกล้เคียงกัน<sup>(11)</sup>

## ยังมีข้อวิจารณ์

การเพิ่มประสิทธิภาพในการดำเนินการผ่านการพิจารณา รวมศูนย์ในเรื่อง scientific และ risk/benefit โดย Reporting Member State ในขณะที่รัฐสมาชิกที่เป็น trial site ประเมินแค่ local issues ก็เป็นประเด็นว่าทำให้บทบาทคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในรัฐสมาชิกอ่อนลง มีผลต่อ “ethics standards” ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของ clinical trials<sup>(12)</sup> การเปิดโอกาสให้รัฐสมาชิกเลือกได้ว่าจะให้คณะกรรมการจริยธรรมประเมิน Part II อย่างเดียวหรือทั้ง Part I และ II ก็มีการปฏิบัติต่างกันตามกฎหมายแต่ละประเทศ เช่น 14 รัฐสมาชิกเลือกประเมินทั้งสองส่วน มี 3 รัฐสมาชิกที่ให้คณะกรรมการจริยธรรมเลือกประเมินเฉพาะ Part II และที่เหลือยังไม่ชัดเจน ประเทศอิตาลีตั้งศูนย์ประสานงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยขึ้นภายใต้สำนักยา ศูนย์นี้ขอคำปรึกษาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน Part II เท่านั้น เช่นเดียวกับประเทศฝรั่งเศสและกรีซก็จะพิจารณาเฉพาะ Part II ซึ่งเป็นแค่ local issues

ดังนั้น คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของรัฐสมาชิกจึงไม่ได้ทำหน้าที่อย่างสมบูรณ์ แต่ทิ้งไว้ให้เป็นหน้าที่ของศูนย์รวมคือ Reporting Member State

## บทวิเคราะห์

เพื่อให้การวิจัยทางคลินิกเป็นไปอย่างกลมกลืนทั่วยุโรปโดยการตรากฎหมายมีข้อดี ได้แก่ กฎหมายมีรายละเอียดดีมาก ความยาวกว่า 72 หน้า สามารถ harmonize ข้อมูลเนื้อหาที่ต้องยื่นขอได้ มีกำหนด timeline ไว้อย่างละเอียด แต่ขยายเวลาได้ตามกรอบเวลาที่ระบุ การใช้ EU portal ในการสื่อสารระหว่าง sponsor กับรัฐสมาชิก การรวมศูนย์กลางการพิจารณาที่ Reporting Member State ในขณะที่พิจารณา local issues โดย Member State concerned น่าจะทำให้การตัดสินใจรวดเร็วและเป็นเอกภาพมากขึ้น ส่วนข้อเสียเท่าที่เห็นคือบทบาทคณะกรรมการจริยธรรมไม่ชัดเจนว่าอยู่ตรงไหน แบ่งหน้าที่กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอย่างไร หรือประสานงานกันอย่างไร ทิ้งไว้ให้แต่ละประเทศไปสร้างระบบกันเอง แต่ผู้เขียนมองในแง่ดีว่าให้แต่ละประเทศพัฒนาระบบขึ้นมาก็เหมาะสมแล้ว

การทำความเข้าใจในระบบของยุโรป แล้วเหลียวกลับมามองไทย ก็เห็นความแตกต่างข้อแรกเลยคือการดำเนินการมาจากความร่วมมือผ่านคณะกรรมการยุโรป (European Commission) นั้นหมายถึงงบประมาณและการมอบหมายหน้าที่ให้ EMA ไปพัฒนา EU portal และ ฐานข้อมูลรายงานความปลอดภัย รวมถึงผลการวิจัย ซึ่งจะสร้างความโปร่งใสในการดำเนินการวิจัย ความพยายามในไทยก็น้อยหน้า เริ่มตั้งแต่การประชุม ThaiTECH นานมาแล้ว กับ stakeholders คือตัวแทนภาคอุตสาหกรรมยา คณะกรรมการจริยธรรม ผู้บริหารมหาวิทยาลัย และกระทรวงสาธารณสุข และตั้ง Joint Research Ethics Committee (JREC) แต่ก็ยังไม่ได้ดีตามปรารถนา

การที่สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ ตั้งหน่วยมาตรฐานการวิจัยขึ้นมาและให้การสนับสนุน Central Research Ethics Committee (CREC) ในด้านสถานที่และงบประมาณบางส่วน เป็นจุดเริ่มที่มองเห็น

ทางสว่าง การพัฒนาระบบ e-submission ของ CREC กำลังดำเนินการ หากสำเร็จก็จะเข้าระบบ สร้างความสะดวกและโปร่งใส ให้ sponsor และสถาบันวิจัยเข้าไปดูผลการดำเนินการได้ เรื่องนี้ไม่ง่าย จะเห็นจากการที่กฎหมาย Regulation บังคับใช้แล้ว แต่การยื่นขออนุมัติยังต้องรอ Clinical Trial Information System (CTIS) ว่าทำงานได้เต็มโดยผ่านการตรวจรับรองอิสระ (independent audit)<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตามในส่วนนี้มีข้อคำนึงหลายประเด็นซึ่งสามารถเรียนรู้จาก EU authorization process ได้ เช่น

- ระบบ submission กลาง เป็นส่วนสำคัญยิ่ง และควรให้คณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันที่ลงนามใน MOU เข้าไปดูเนื้อหาที่จำเป็นได้
- ในยุโรป EMA มีบทบาทสำคัญในการพิจารณาอนุมัติการวิจัย ส่วนนี้ทาง มูลนิธิส่งเสริมการศึกษาวินิจฉัยในคนในประเทศไทย (มสจท). จะร่วมมือกับคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้อย่างไรบ้าง โดยเฉพาะการพิจารณาด้าน technical และ safety report
- ตำแหน่งและสังกัดของเจ้าหน้าที่ประจำที่ทำการ validation process และจัดประชุมคณะกรรมการจริยธรรม จะทำให้มั่นคงและยั่งยืนได้อย่างไร

ส่วนต่อมาเกี่ยวข้องกับสิ่งที่ต้องมี single decision ซึ่งนอกจากจะฟังความเชี่ยวชาญของ CREC แล้ว ยังต้องรับภาระงานที่จะเข้ามาไหวด้วย ส่วนนี้ CREC ก็ได้พัฒนาในปีที่ผ่านมา คือ การเพิ่มคณะกรรมการตามความเชี่ยวชาญเป็น 4 ชุด มีกรรมการมาจากสถาบันที่ได้รับรองมาตรฐานจาก SIDCER-FERCAP มาเป็นกรรมการกลาง แต่ส่วนที่ยัง harmonize ไม่ได้ และเป็นปัญหาที่คู่กันไม่จบคือสถาบันร่วมยังพิจารณาแบบ “expedited review” อยู่ แทนที่จะอิงผลการพิจารณาจาก CREC คล้ายกับรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องในสหภาพยุโรปอิงผลการพิจารณาจาก “Reporting Member State” ในจุดนี้ ผู้เขียนลองเสนอว่าเอาแบบ EU Regulation ดีไหม คือ CREC ร่าง Assessment report ส่งเข้าระบบ และให้คณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันที่เกี่ยวข้องเสนอประเด็นและให้ finalize ภายใน 15 วัน แต่อันนี้ต้องทำเมื่อระบบ portal ของ CREC สมบูรณ์แล้ว

การให้ local IRB พิจารณา local issues และ local Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) เป็นต้น ก็คล้ายโมเดลของสหภาพยุโรป แต่สิ่งที่ยังต้องทำในความเห็นผู้เขียนคือฐานข้อมูลรายงาน SUSAR ในประเทศ ซึ่งสามารถให้ sponsor ลงข้อมูล และ CREC ติดตาม (monitor) ความปลอดภัยของอาสาสมัครได้

อีกเรื่องคือ deviation report ในขณะที่ฝั่ง US FDA หนักการที่อาสาสมัครไม่ทำตามขั้นตอนว่าเป็น deviation แต่ทางยุโรปเน้นความผิดพลาดของนักวิจัยและให้รายงานเฉพาะ serious non-compliance ซึ่งจะนำไปสู่การ suspension แต่การ suspension ต้องสื่อสารกับ sponsor ก่อน ผู้เขียนมีความเห็นว่า รายงาน local serious non-compliance ก็ควรลงฐานข้อมูลกลางและสถาบันที่มี MOU

ควรเห็นข้อมูลโดยไม่ต้องเห็นชื่อสถาบัน หรือเมื่อมีเหตุการณ์ควรแจ้งให้ site อื่นทราบ

ไม่ว่าอย่างไร ผู้เขียนเชื่อในความสามารถของผู้เกี่ยวข้องที่ช่วยกัน เพื่อนำประเทศไปสู่ความเป็นเลิศด้านการวิจัย เหลือเพียงการสนับสนุนด้านงบประมาณและบุคลากรเพื่อการทำงานที่ยั่งยืนซึ่งยากสุด ๆ

คงไม่ต้องให้ “ตูน” มาวิ่งหาเงินให้นะครับ

## เอกสารอ้างอิง

1. The European Medicine Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. Explanatory Note and Comments to the ICH Harmonized Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (CTMP/ICH/135/95) 8 September 1997
2. นริศ วงศ์ตระกูล ความสัมพันธ์ระหว่างกฎหมายสหภาพยุโรปกับกฎหมายของรัฐสมาชิก และการยอมรับกฎหมายสหภาพยุโรปของเบลเยียมและเยอรมัน <https://oia.coj.go.th/th/file/get/file/20190208e4da3b7fbbce2345d-7772b0674a318d5133451.pdf> (เข้าชม 5 มกราคม 2564)
3. Hartmann M, Hartmann-Vareilles F (2006) The Clinical Trials Directive: How is it affecting Europe’s noncommercial research? PLoS Clin Trials 1(2): e13. DOI: 10.1371/journal.pctr.0010013.
4. Clinical trials slump after European directive, say researchers by Karen Birmingham. ScienceBusiness News 07 Dec 2005 <https://sciencebusiness.net/news/74135/Clinical-trials-slump-after-European-directive%2C-say-researchers> เข้าชม 7 ธันวาคม 2564
5. Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. Trials 2012; 13:53. doi:10.1186/1745-6215-13-53.
6. Commission Staff Working Document. Impact assessment report on the revision of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC Accompanying the document Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 SWD (2012) 200 final VOLUME I.

7. Lemaire F, Matei M, Juvin P. New European regulation for clinical trials of medicinal products. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 191 (1) January 1: 16-7.
8. Tenti E, Simonetti E, Bochicchio MT, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemp Topics Clin Trials Communication* 2018;11:99-101.
9. Karl Broich. Federal Institute for Drugs and Medical Device. CT authorization in the EU: present and future. 09 March 2018. (Powerpoint presentation) <https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-5-clinical-trials-european-unionen.pdf> (เข้าชม 8 มกราคม 2564)
10. Petrini C. What is the role of ethics committees after Regulation (EU) 536/2014? *J Med Ethics* 2016;42:186–188.
11. NORDFORSK-NORDIC TRIAL ALLIANCE. Report on the Ethical Review Process for Clinical Trials in the Nordic Countries. The Challenges and Opportunities of the New Clinical Trial Regulation. <https://nta.nordforsk.org/files/NordForskNTAREPORTEthics.pdf> (เข้าชม 8 มกราคม 2564)
12. Lukaseviciene V, Hasford J, Lanzerath D, et al. Implementation of the EU clinical trial regulation transforms the ethics committee systems and endangers ethical standards. *J Med Ethics* 2020; Dec 23. Epub ahead of print. doi:10.1136/medethics-2020-106757.
13. Clinical Trial Regulation (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>) (เข้าชม 13 มกราคม 2564)

## บรรณาธิการแถลง

โควิดระลอกแรกมาก็มีผลต่อการทำงานของชมรมฯ ชมรมฯ ไม่สามารถจัดประชุมสามัญตามข้อบังคับได้ ก็เลื่อนมาจนกระทั่งประธานฯ ท่านเดิมเห็นว่าล่องเลยมาหลายเดือนอาจส่งผลเสียต่อการดำเนินงานของชมรมฯ จึงมอบหน้าที่ให้ประธานฯ คนใหม่ กระนั้น สารชมรมฯ ก็หายไปสองฉบับในปีที่ผ่านมา ได้แก่ฉบับที่ 3 และ 4

กรรมการชมรมฯ ชุดใหม่ นำโดย พอ.รศ.นพ.สุธี พานิชกุล ได้รับการแต่งตั้งแล้ว แต่ก็ยังหาบรรณาธิการไม่ได้ ผม รศ.นิมิตร มรกต ก็ช่วยไปพลาง ๆ ก่อน ก็นำเรื่องการออกกฎหมายควบคุม clinical trials ในสหภาพยุโรปมาเล่าสู่กันฟัง ฉบับหน้าจะต่อเรื่องนี้อีกหนึ่งตอน สมาชิกท่านใดมีบทความก็ส่งถึงผมได้ครับ/.

กรุณาส่ง