



### ICH GCP, EU Regulation และ CFR

สารจากประธานชมรมฯ.....	1
ICH GCP, EU Regulation และ CFR.....	1
กรณีศึกษา EXCEL trial.....	9
รายนามคณะกรรมการชมรมฯ ปี พ.ศ.2563-2565.....	11

### สารจากประธานชมรมฯ

เรียน ท่านกรรมการและสมาชิกชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทยที่เคารพทุกท่าน



สารชมรมฯ ฉบับที่ 2 นี้ยังคงได้รับความกรุณาจากท่านอาจารย์นิมิตร มรกต อีกเช่นเคยในการเขียนบทความต่อเนื่องในเรื่อง GCP ของสหภาพยุโรป และครั้งนี้เป็นการเพิ่มเติมเรื่อง CFR ของสหรัฐอเมริกาอีกด้วย ซึ่งเป็นเรื่องที่น่าสนใจมากครับ หวังว่าจะเป็นประโยชน์กับท่านสมาชิกชมรมฯเป็นอย่างมากนะครับ

มีเรื่องที่คุณเรียนท่านสมาชิกฯ ในปีนี้เมื่อสถานการณ์ของการระบาดไวรัสโควิด 19 ผ่อนคลายลง ทางชมรมฯ มีแผนจะจัดการประชุมสามัญประจำปี 2564 และจัดอบรม Human Subject Protection Course ไปด้วยเลยในช่วงเดือนสิงหาคม ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า โดยจะร่วมกับสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) กระทรวงการอุดมศึกษา วิทยาศาสตร์ วิจัย และนวัตกรรม (อว.) หวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านสมาชิกจะได้มาพบปะและรับฟังการอภิปรายทางวิชาการด้านจริยธรรมวิจัย อาทิเช่น พรบ. คุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 กับความสำคัญในงานวิจัย การวิจัยทางการแพทย์เกี่ยวกับกัญชา มุมมองจาก ผู้สนับสนุนทุนวิจัย และ ประเด็นทางจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับ AI ในปัจจุบัน กันนะครับ

กราบขอบพระคุณครับ



### ICH GCP, EU Regulation และ CFR

รศ.นิมิตร มรกต

ฉบับที่แล้วพูดถึงการนำ Good Clinical Practice (GCP) ไปออกเป็นกฎหมายของสหภาพยุโรป บทความต่อไปนี้จะลงรายละเอียดของ European Union (EU) Regulation และลองเทียบไปดู Code of Federal Regulation (CFR) ของประเทศสหรัฐอเมริกาพอเป็นสังเขป

### International Conference on Harmonization (ICH) - Good Clinical Practice (GCP)

ICH GCP E6(R2) Step 4 หนา 65 หน้า เป็น guideline แบ่งเป็น 8 ภาค ได้แก่ (1) คำศัพท์ (2) หลักจริยธรรม (3) บทบาทคณะกรรมการจริยธรรม (4) บทบาทนักวิจัย (5) บทบาทผู้สนับสนุนการวิจัย (6) โครงร่างวิจัยและการแก้ไขเพิ่มเติม (7) คู่มือนักวิจัย (8) เอกสารที่สำคัญ

การอ่านเข้าใจไม่ยากเพราะเรื่องเดียวกันแต่เชื่อมโยงไปแต่ละภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง เช่น คณะกรรมการจริยธรรมต้องพิจารณาเอกสารอะไรบ้าง เอกสารที่วางก็อยู่ในภาคนักวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยต้องส่งเอกสารให้นักวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมสามารถขอข้อมูลเพิ่มเติมได้หากจำเป็นต่อการพิจารณา

GCP เป็นแนวปฏิบัติที่ harmonize นักวิจัย ผู้สนับสนุนการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรม ว่ากำลังพูดถึงเรื่องเดียวกันอยู่ เช่น บทบาทนักวิจัยจะบอกว่าต้องยื่นเอกสารอะไรบ้างต่อคณะกรรมการจริยธรรม บทบาทคณะกรรมการจริยธรรมจะบอกว่าต้องทบทวนเอกสารอะไรบ้าง ซึ่งก็ตรงกัน แต่บางส่วนก็ทิ้งไว้ให้แต่ละฝ่ายใส่รายละเอียดเอง เช่น คณะกรรมการออก Certificate of Approval ต้องใส่เนื้อหาอะไรบ้าง ผู้อ่านลองวิเคราะห์จาก 3 ภาคส่วน ตามตารางที่ 1 ดังนั้น หากคณะกรรมการจริยธรรมจากหลายสถาบันออกแบบหนังสือรับรองโดยอิงสาระจาก GCP ก็คงมีสาระสำคัญที่ตรงกัน ส่วนอื่นที่ไม่ใช่สาระหลักก็แล้วแต่แต่ละแห่งจะเพิ่มเติม

### EU Regulation

EU Regulation 2014 หนา 72 หน้า แต่มีเนื้อหา รายละเอียดแน่น รวม 19 หมวด 99 มาตรา ประกอบด้วย

ตารางที่ 1. เนื้อหาใน ICH GCP ที่เกี่ยวกับการเห็นชอบ/อนุมัติโครงการวิจัย

<p>3. IRB/IEC</p> <p>3.1.2 The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- approval/favourable opinion;</li> </ul>
<p>4. INVESTIGATOR</p> <p>4.4.1 Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.</p>
<p>5. SPONSOR</p> <p>5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC</p> <p>5.11.1 The sponsor should obtain from the investigator/institution:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) The name and address of the investigator's/institution's IRB/IEC.</li> <li>(b) A statement obtained from the IRB/IEC that it is organized and operates according to GCP and the applicable laws and regulations.</li> <li>(c) Documented IRB/IEC approval/favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures, and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB/IEC may have requested.</li> </ul>

<b>บทนำ</b>	85 ข้อ		
<b>หมวด 1</b>	บทบัญญัติทั่วไป (General Provision) มาตรา 1-3	<b>หมวด 9</b>	Sponsor, Training and Experience, Auxiliary Medicinal Products) มาตรา 47-59
<b>หมวด 2</b>	กระบวนการอนุมัติสำหรับการวิจัยทางคลินิก (Authorization Procedure for a Clinical Trial) มาตรา 4-14		การผลิตและนำเข้ายาวิจัย และยาที่ใช้ประกอบ (Manufacturing and Import of Investigational Medicinal Products and Auxiliary Medicinal Products) มาตรา 60-65
<b>หมวด 3</b>	กระบวนการอนุมัติสำหรับการแก้ไขเพิ่มเติมอย่างมาก (Authorization Procedure for a Substantial Modification of a Clinical Trial) มาตรา 15-24	<b>หมวด 10</b>	การติดฉลาก (Labelling) มาตรา 66-70
<b>หมวด 4</b>	แบบยื่นขออนุมัติ (Application Dossier) มาตรา 25-27	<b>หมวด 11</b>	ผู้สนับสนุนการวิจัยและนักวิจัย (Sponsor and Investigator) มาตรา 71-75
<b>หมวด 5</b>	การปกป้องอาสาสมัครและการขอความยินยอม (Protection of Subjects and Informed Consent) มาตรา 28-35	<b>หมวด 12</b>	การชดเชยความเสียหาย (Damage Compensation) มาตรา 76
<b>หมวด 6</b>	การเริ่ม สิ้นสุด ยุติชั่วคราว และยุติการวิจัยก่อนกำหนด (Start, End, Temporary Halt, and Early Termination of a Clinical Trial) มาตรา 36-39	<b>หมวด 13</b>	การให้คำปรึกษาโดยรัฐสมาชิก สหภาพ และการควบคุม (Supervision by Member States, Union Inspections and Controls) มาตรา 77-79
<b>หมวด 7</b>	การส่งรายงานความปลอดภัยในบริบทของการวิจัยทางคลินิก (Safety Reporting in the Context of a Clinical Trial) มาตรา 40-46	<b>หมวด 14</b>	โครงสร้างเทคโนโลยีสารสนเทศ (IT Infrastructure) มาตรา 80-82
<b>หมวด 8</b>	การดำเนินการวิจัยทางคลินิก การให้คำปรึกษาโดยผู้สนับสนุนการวิจัย การฝึกอบรมและประสบการณ์ ผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ประกอบ (Conduct of a Clinical Trial, Supervision by the	<b>หมวด 15</b>	ความร่วมมือระหว่างรัฐสมาชิก (Cooperation Between Member States) มาตรา 83-85
		<b>หมวด 16</b>	ค่าธรรมเนียม (Fee) มาตรา 86-87
		<b>หมวด 17</b>	การบังคับใช้กฎหมายและกฎหมายลำดับรอง (Implementing Acts and Delegated Acts) มาตรา 88-89
		<b>หมวด 18</b>	บทบัญญัติอื่น ๆ (Miscellaneous Provisions) มาตรา 90-95
		<b>หมวด 19</b>	บทเฉพาะกาล (Final Provisions) มาตรา 95-99

## ภาคผนวก 7 เรื่อง ได้แก่

ANNEX I	Application Dossier for the Initial Application
ANNEX II	Application Dossier for Substantial Modification
ANNEX III	Safety Reporting
ANNEX IV	Content of the Summary of the Results of the Clinical Trial
ANNEX V	Content of The Summary of the Results of the Clinical Trial for Laypersons
ANNEX VI	Labelling of Investigational Medicinal Products and Auxiliary Medicinal Products
ANNEX VII	Correlation Table

## บทวิเคราะห์

### 1. นิยาม Clinical trial, Clinical study และ Low-intervention clinical trial

ICH GCP ให้ clinical trial และ clinical study คือคำเดียวกัน หมายถึงการวิจัยยาในคนเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผล แต่ EU regulation ให้ clinical study เป็น clinical trial ก็ต่อเมื่อ (ก) มีการวางแผนล่วงหน้าในการ assign อาสาสมัครเข้ารับยาและไม่อยู่ในกรอบเวชปฏิบัติของรัฐสมาชิก (ข) การตัดสินใจให้ยาวิจัย เกิดพร้อมกับการตัดสินใจที่จะให้อาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย หรือ (ค) มีกระบวนการติดตามหรือวินิจฉัยเพิ่มเติมจากเวชปฏิบัติ เหตุผลที่ให้เกณฑ์ละเอียดเพราะต้องการแยก clinical trial ออกจาก non-interventional study ซึ่งไม่อยู่ในกรอบกฎหมายที่วางไว้ แบบนี้สอดคล้องกับระเบียบของ United States Food and Drug Administration (US FDA) ที่ว่า การวิจัยยาที่ขึ้นทะเบียนแล้วที่เป็นเพียงการเก็บข้อมูลสามารถพิจารณาแบบ expedited review ได้

ใน regulation มีนิยาม low-intervention clinical trial หมายถึงการวิจัยยาที่ขึ้นทะเบียนแล้ว ซึ่งมีความเสี่ยงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาใหม่ การวิจัยประเภทนี้ต้องยื่นขออนุมัติเช่นเดียวกัน แต่ไม่ควรใช้เกณฑ์เข้มเหมือนวิจัยยาใหม่ เรื่องนี้มาจากความเห็นของคณะกรรมการการยุโรปที่เห็นว่าการวิจัยยาที่ขึ้นทะเบียนแล้วยังมีความสำคัญต่อสาธารณสุขในแง่การใช้ยาอย่างเหมาะสมที่สุด (optimizing use) การกำหนดว่ามีความเสี่ยงต่ำ สอดคล้องกับเกณฑ์ของ Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Council on the Governance of Clinical Trials of 10 December 2012 ใน regulation ให้นิยาม low-intervention ว่า เป็น clinical trial ที่เข้าเกณฑ์ทุกข้อต่อไปนี้

(1) ยาที่วิจัยเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนกับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) แล้ว

## (2) ในโครงร่างวิจัย

- (ก) ใช้ยาตามกำหนดในเอกสารกำกับยา หรือ
- (ข) การใช้ยา อิงหลักฐานเชิงประจักษ์และสนับสนุน โดยบทความที่ตีพิมพ์เผยแพร่ด้านความปลอดภัย และประสิทธิผลในรัฐสมาชิก และ
- (ค) วิธีติดตามหรือวินิจฉัยเพิ่มเติมมีความเสี่ยงไม่เกิน ความเสี่ยงต่ำเมื่อเทียบกับเวชปฏิบัติปกติในรัฐสมาชิก

ข้อ (ข) เปิดโอกาสให้ใช้ยานอกเหนือจากที่แสดงในเอกสารกำกับยาหากผู้เสนอโครงการมีหลักฐานแสดงความปลอดภัยและประสิทธิผล และยังสามารถขอความยินยอมแบบกลุ่มได้ (cluster trials)

ถ้าจะแปลความมาใช้กับคณะกรรมการจริยธรรมของเรา ก็คือว่า low-intervention clinical trial ยังต้องเข้าประชุมพิจารณา แต่เอกสารประกอบและการติดตามความปลอดภัยไม่เข้มข้นเหมือนโครงการวิจัยยาใหม่

### 2. การแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัย

ICH GCP เขียนว่า ให้คณะกรรมการจริยธรรมจัดวิธีการพิจารณาแบบเร่งรัด (expedited review) สำหรับการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (minor change) ของการวิจัยที่กำลังดำเนินการอยู่ แต่ไม่ได้บอกว่า การเปลี่ยนแปลงเพียงใดที่เรียกว่า “เล็กน้อย” และ Common rule ก็ใช้ “minor change” เช่นเดียวกัน

EU Regulation ระบุว่า การเปลี่ยนแปลงมาก (substantial modification) จะต้องยื่นขออนุมัติ และให้มีกระบวนการพิจารณาคล้ายโครงร่างวิจัยใหม่ คือ reporting Member State ประเมิน Part I scientific/risk-benefit ส่วน Member State concerned ประเมิน local issues การตัดสินใจจะเหมือนกับการพิจารณาโครงการใหม่

‘Substantial modification’ หมายถึงการเปลี่ยนแปลงในประเด็นใด ๆ ของ clinical trial ที่ได้รับอนุมัติไปแล้ว และอาจกระทบต่อความปลอดภัยของสิทธิ ความปลอดภัยของอาสาสมัคร หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้มาจาก clinical trial

ในแบบฟอร์มการยื่นขออนุมัติ จะมีรายการให้กรอกว่า แก้ไขส่วนไหน อย่างไร เหตุผลใด ถ้าแก้ไขเพิ่มเติมไม่มาก อาจแสดงเป็นข้อความเปรียบเทียบให้ดู แต่ถ้าแก้ไขหลายส่วนทั่วโครงร่างวิจัยควรเสนอเป็นโครงร่างวิจัยฉบับใหม่ ตัวอย่าง substantial amendment แสดงใน ‘CT1’ <sup>(1)</sup> ดังแสดงใน ตารางที่ 2

ส่วน non-substantial amendment ผู้สนับสนุนการวิจัยไม่ต้องแจ้งสำนักยาหรือคณะกรรมการจริยธรรม แต่ให้จัดทำเป็นบันทึกไว้ แล้วยื่นพร้อมกับ substantial amendment ครั้งต่อไป

## ตารางที่ 2. ตัวอย่างการเปลี่ยนแปลงในโครงร่างวิจัยว่าเปลี่ยนแปลงมากหรือน้อย

เปลี่ยนแปลงมาก (substantial amendment)	เปลี่ยนแปลงน้อย (non-substantial amendment)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปลี่ยนวัตถุประสงค์หลัก</li> <li>- เปลี่ยนตัววัดใน primary endpoint</li> <li>- เพิ่ม trial arm หรือกลุ่มยาหลอก</li> <li>- เปลี่ยนเกณฑ์คัดเข้า/คัดออก เช่น ช่วงอายุ ที่กระทบต่อคุณค่าทางวิทยาศาสตร์หรือความปลอดภัย</li> <li>- การลดความถี่ของการตรวจติดตาม ฯลฯ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปลี่ยนชื่อโครงการวิจัย</li> <li>- เพิ่มหรือตัด exploratory/tertiary endpoint</li> <li>- ขยายระยะเวลาวิจัยไม่เกิน ร้อยละ 10 ทั้งนี้ ต้องไม่เปลี่ยนจำนวนครั้งที่ให้ยาวิจัย นิยามการสิ้นสุดวิจัย และการตรวจติดตาม</li> <li>- การเปลี่ยนแปลงจำนวนอาสาสมัครที่ site ใด ๆ หากจำนวนรวมทั้งหมดของโครงการไม่เปลี่ยนหรือเปลี่ยนเล็กน้อย ฯลฯ</li> </ul>

การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ

เปลี่ยนแปลงมาก (substantial amendment)	เปลี่ยนแปลงน้อย (non-substantial amendment)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปลี่ยนผู้สนับสนุนการวิจัย หรือผู้แทน</li> <li>- การขึ้นทะเบียนยาฉุกเฉินหรือระงับ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปลี่ยน clinical research associate (CRA)</li> <li>- เปลี่ยนหน้าที่ภายในหน่วยงานของผู้สนับสนุนการวิจัย</li> </ul>

ส่วน 21 CFR 312.30 ไม่ใช้คำว่า substantial amendment เพียงแต่บอกว่าผู้สนับสนุนการวิจัยต้องยื่นขออนุมัติจาก FDA และผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมหากมีการเปลี่ยนแปลงโครงร่างการวิจัยที่ส่งผลกระทบต่ออย่างสำคัญต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร การดำเนินการวิจัย และคุณภาพทางวิทยาศาสตร์ของการวิจัย พร้อมกับแสดงตัวอย่างไว้เพียง 3 ตัวอย่าง

### 3. การวิจัยในกลุ่มเปราะบาง

ICH GCP ให้นิยามกลุ่มเปราะบางไว้ และกล่าวถึงการวิจัยในบุคคลที่ไม่สามารถยินยอมได้จึงจำเป็นต้องขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรม เช่น ผู้เยาว์ ผู้ป่วย dementia และระบุว่ายังคงต้องขอความยินยอมตามความสามารถของบุคคลเหล่านี้ และหากสามารถ ก็ให้เซ็นหนังสือแสดงความยินยอม นอกจากนี้ยังกำหนดเงื่อนไขว่าจะทำวิจัยประเภท non-therapeutic trial กับบุคคลเหล่านี้ต้อง (1) จำเป็นสำหรับตอบคำถามวิจัย (2) ความเสี่ยงต่ำ (3) ผลกระทบต่อความเป็นอยู่ที่อยู่ระดับต่ำ (4) ไม่ขัดต่อกฎหมาย (5) ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรม เกณฑ์นี้มักเป็นเกณฑ์ที่คณะกรรมการจริยธรรมใช้พิจารณาหากการวิจัยทำในกลุ่มเปราะบาง

EU Regulation กล่าวถึงกลุ่มเปราะบางไว้ 4 กลุ่ม ได้แก่ มาตรา 31 บุคคลขาดความสามารถให้ความยินยอม (incapacitated subjects) มาตรา 32 ผู้เยาว์ (minors) และมาตรา 33 หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร (pregnant or breastfeeding women) กรอบเงื่อนไขไม่ต่างจาก ICH GCP แต่มีเงื่อนไขที่ต้องตีความอย่างรอบคอบคือ ไม่ให้สิ่งจูงใจ หรือเงินจูงใจแก่อาสาสมัคร หรือผู้แทนโดยชอบธรรม

เว้นแต่เป็นเงินชดเชย (no incentive or financial inducement)

อีกประเด็นที่สำคัญใน Regulation คือการประเมินโครงร่างการวิจัยต้องมีกรรมการเชี่ยวชาญเป็นผู้ประเมิน ความเชี่ยวชาญที่หมายถึงเชี่ยวชาญด้านโรคที่วิจัย และด้านประชากรที่ศึกษา หรือหลังจากได้รับคำปรึกษาจากที่ปรึกษาอิสระที่มีความเชี่ยวชาญดังกล่าว

The assessment of applications for the authorisation of clinical trials should be conducted on the basis of appropriate expertise. Specific expertise should be considered when assessing clinical trials involving subjects in emergency situations, minors, incapacitated subjects, pregnant and breastfeeding women and, where appropriate, other identified specific population groups, such as elderly people or people suffering from rare and ultra rare diseases

...specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and the patient population concerned.

ตรงนี้ไม่ต่างจาก US Policy

If an IRB regularly reviews research that involves a category of subjects that is vulnerable to coercion or undue influence,

such as children, prisoners, individuals with impaired decision-making capacity, or economically or educationally disadvantaged persons, consideration shall be given to the inclusion of one or more individuals who are knowledgeable about and experienced in working with these categories of subjects. (§.107 IRB membership)

#### 4. การรายงานความปลอดภัย (safety report)

ICH GCP ระบุว่านักวิจัยควรรายงาน serious adverse events ต่อผู้สนับสนุนการวิจัยทันที เว้นแต่เป็นเหตุการณ์ที่กำหนดไว้ในโครงร่างวิจัยหรือคู่มือนักวิจัยว่าไม่ต้องรายงาน และผู้วิจัยต้องรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ร้ายแรงและไม่คาดคิด (suspected unexpected serious adverse drug reactions; SUSARs) ต่อคณะกรรมการจริยธรรม และผู้สนับสนุนการวิจัยต้องแจ้งเหตุการณ์เหล่านี้ต่อคณะกรรมการจริยธรรมโดยเร็ว ที่น่าสังเกตคือ ข้อความจะปิดท้ายด้วย “ตามระเบียบที่สถาบันกำหนด (as required by applicable regulatory requirement) (ตรงนี้อาจเป็นระเบียบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือประกาศมหาวิทยาลัย... ผู้เขียน)

ผู้สนับสนุนการวิจัยมีหน้าที่ประเมินความปลอดภัยของยาที่กำลังดำเนินการวิจัย และควรแจ้งนักวิจัย/สถาบัน และสำนักยา ทันทีถึงเหตุการณ์ที่กระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร ผลกระทบต่อการทำวิจัย หรือต่อความเห็นชอบของคณะกรรมการจริยธรรมที่จะให้ดำเนินการวิจัยต่อไป

EU Regulation กำหนดไม่ต่างกับ ICH GCP แต่ให้ผู้สนับสนุนการวิจัยส่งรายงานผ่านระบบฐานข้อมูลกลางของ European Medicine Agency (EMA) (Eudravigilance database) ทั้งนี้ให้รวมถึง SUSARs ที่ผู้สนับสนุนการวิจัยพบหรือได้รับแจ้งหลังสิ้นสุดการวิจัย (มาตรา 42(1)) ระยะเวลาที่ต้องรายงานที่ระบุใน Regulation เป็นไปตาม ICH E2a แต่ถ้าผู้สนับสนุนการวิจัยไม่สามารถเข้าถึงระบบฐานข้อมูลเนื่องจากขาดทรัพยากรที่จำเป็นก็ให้แจ้งรัฐสมาชิกซึ่งจะเป็นผู้ส่งต่อในระบบต่อไป

EMA มีหน้าที่ส่งต่อรายงาน SUSARs ให้รัฐสมาชิกทางอิเล็กทรอนิกส์ และรัฐสมาชิกต้องให้คณะกรรมการจริยธรรมมีส่วนร่วมในการพิจารณาหากกฎหมายของรัฐสมาชิกบัญญัติไว้ ภาคผนวก 3 ของ Regulation กำหนดกรอบให้ผู้สนับสนุนการวิจัยรายงาน SUSARs ไว้ดังนี้

1. Adverse Events and Causality
2. Expectedness, unexpectedness and the ‘Reference Safety Information’ (RSI)
3. Information for the reporting of SUSARs
4. Follow-up reports of SUSARs
5. Unblinding treatment allocation

ทั้ง ICH GCP และ Regulation กำหนดให้ผู้สนับสนุนการวิจัยส่ง Annual safety report

แต่แนวทางปฏิบัติ ‘CT-3’ ความยาว 12 หน้า<sup>(2)</sup> ที่ European Commission ที่ออกในปี ค.ศ.2011 เพื่อตอบสนองต่อ EU Directive 2001 มีรายละเอียดที่น่าสนใจ กล่าวคือ กำหนดให้ผู้สนับสนุนการวิจัย

- รายงาน SUSAR ไม่ว่าจะเกิดในรัฐสมาชิกหรือนอกสหภาพยุโรป ต่อสำนักยาทางฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
- รายงาน SUSAR ต่อคณะกรรมการจริยธรรมระดับชาติที่ให้ ‘single opinion’ เพราะคณะกรรมการไม่สามารถเข้าสู่ฐานข้อมูลได้ และให้ทั้งสำนักยาและคณะกรรมการจริยธรรมประสานงานอย่างใกล้ชิดในเรื่องความปลอดภัยของอาสาสมัคร

การประเมินรายงานความปลอดภัยจึงอยู่ในหน้าที่ของผู้สนับสนุนการวิจัยเป็นหลักเพราะมีข้อมูลมากที่สุด ส่วนสำนักยาจะคอยติดตามประมวลจากฐานข้อมูล และเมื่อพบข้อต้องระวังจะแจ้งผู้สนับสนุนการวิจัยและคณะกรรมการจริยธรรม

คณะกรรมการจริยธรรมมีข้อจำกัดในเรื่องข้อมูลความปลอดภัย โดยเฉพาะนอกสถาบัน และขาดผู้เชี่ยวชาญที่จะวิเคราะห์เชิงลึก จึงต้องอาศัยข่าวสารจากสำนักยาและผู้สนับสนุนการวิจัย และพร้อมที่จะดำเนินการในเรื่องที่จำเป็นโดยเฉพาะการแก้ไขเพิ่มเติมเอกสารขออนุญาตโดยบอกกล่าว ดังนั้นรายงาน SUSAR ที่ละรายอาจจะแค่ตอบรับทราบ แต่หากเป็นรายงานความปลอดภัยประจำปีที่มีข้อมูลครบถ้วนจึงจะพิจารณาโดยคณะอนุกรรมการ หรือพิจารณาในที่ประชุม<sup>(3)</sup>

US FDA ระบุไม่ต่างจาก EU Regulation โดย 21 CFR Part 312<sup>(4)</sup> ระบุให้ผู้สนับสนุนการวิจัยรายงานความเสี่ยงที่ร้ายแรงที่พบในการวิจัยยาใหม่ (investigational new drug, IND) และ bioavailability/ bioequivalence studies ของยาใหม่ต่อ FDA และแจ้งนักวิจัยทุก site โดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเร็วได้ 15 วัน หลังผู้สนับสนุนการวิจัยประเมินว่าเข้าข่าย SUSAR เฉพาะที่มีหลักฐานสนับสนุนความเชื่อมโยงกับยาวิจัย (only if there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event) ทั้งนี้หากรายงานเหตุการณ์เดียว ผู้สนับสนุนการวิจัยต้องระบุเหตุการณ์แบบเดียวกันที่เคยรายงานมาก่อนหน้าด้วย และต้องวิเคราะห์ความสำคัญของเหตุการณ์โดยมองเหตุการณ์ที่เคยรายงานและข้อมูลข่าวสารอื่นที่เกี่ยวข้อง

FDA ยังออกแนวทางการรายงานความปลอดภัยสำหรับนักวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัย<sup>(5)</sup> ระบุว่าผู้สนับสนุนการวิจัยมักส่งรายงานความปลอดภัยที่ไม่เข้าเกณฑ์ทำให้เป็นภาระของทั้ง FDA นักวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรม เพราะเป็นข้อมูลที่ไม่ก่อประโยชน์ต่อการปกป้องอาสาสมัคร ทั้งนี้อาจเกิดจากการตีความ “there is a reasonable possibility that the experience may have been caused by the drug” ใน CFR ผิดไป แนวทางฉบับนี้จึงปรับ

Suspected adverse reaction means any adverse event for which *there is a reasonable possibility that the drug caused the adverse event*. For the purposes of IND safety reporting, 'reasonable possibility' means there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event. A suspected adverse reaction implies a lesser degree of certainty about causality than adverse reaction, which means any adverse event caused by a drug.

รายละเอียดในแนวทางฉบับนี้ว่าจะเพียงพอที่จะให้นักวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยส่งรายงานความปลอดภัยที่มีความหมายให้ FDA และคณะกรรมการจริยธรรม และสอดคล้องกับกฎหมายของสหภาพยุโรป กล่าวคือ การประเมินเหตุการณ์ว่าร้ายแรง (serious) อาจเป็นนักวิจัยหรือผู้สนับสนุนการวิจัย แต่การประเมินว่าไม่คาดคิด (unexpected) เป็นหน้าที่ผู้สนับสนุนการวิจัย และสุดท้ายการประเมินว่าสัมพันธ์กับยาวิจัย (reasonable possibility) ผู้วิจัยต้องให้ความเห็นต่อผู้สนับสนุนการวิจัย แล้วผู้สนับสนุนการวิจัยประเมินต่อว่าเข้าข่ายต้องรายงานหรือไม่ (reportability)

สำหรับการรายงานความปลอดภัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมถือว่า SUSARs เป็นส่วนหนึ่งของ unanticipated problems นักวิจัยจึงต้องรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมโดยเร่งด่วนตาม 21 CFR 312.66 ในส่วนนี้จะเห็นว่า EU regulation เพียงระบุให้ผู้สนับสนุนการวิจัยรายงานต่อคณะกรรมการระดับชาติที่ให้ 'single opinion'

#### Sec. 312.66 Assurance of IRB review.

... The investigator shall also assure that he or she will promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risk to human subjects or others, ....

### 5. การระงับหรือยุติการวิจัย

ICH GCP ให้อำนาจคณะกรรมการจริยธรรมระงับ (suspend) หรือเพิกถอน (terminate) การรับรองที่ให้ไว้ได้ หากเกิดกรณีขึ้น นักวิจัยต้องรายงานต่อสถาบัน สถาบันแจ้งผู้สนับสนุนการวิจัยพร้อมเหตุผลในรายละเอียด แต่ ICH GCP ไม่ได้ให้รายละเอียดวิธีพิจารณา ส่วน Common rule ขยายความไว้ว่าคณะกรรมการจริยธรรมมีอำนาจระงับหรือเพิกถอนการเห็นชอบหากการวิจัยไม่ดำเนินการตามข้อกำหนดของคณะกรรมการ หรือเกิดอันตรายร้ายแรงที่ไม่คาดคิดต่ออาสาสมัคร

EU Regulation กำหนดในมาตรา 74 ถึงมาตรการแก้ไข (corrective action) ว่า เมื่อรัฐสมาชิกที่เกี่ยวข้องพบหลักฐานว่าการดำเนินการวิจัยไม่สอดคล้องกับ Regulation สามารถดำเนินการดังนี้ (ก) เพิกถอนการอนุมัติให้ทำวิจัย (ข) ระงับการวิจัย (ค) ขอให้ผู้สนับสนุนการวิจัยแก้ไขเพิ่มเติมหัวข้อใด ๆ ในโครงการวิจัย

แต่ก่อนที่จะดำเนินการดังกล่าวข้างต้น อาจปรึกษาหารือกับรัฐสมาชิกอื่นได้ เมื่อตัดสินใจแล้วให้ถามความเห็นของผู้สนับสนุนการวิจัยและ/หรือนักวิจัยถึงมติดังกล่าวภายใน 7 วัน ทาง EU portal (เว้นแต่จำเป็นต้องออกมาตรการทันที) จากนั้นต้องแจ้งรัฐสมาชิกอื่นที่เกี่ยวข้องทราบ

**US Common rule** ให้อำนาจคณะกรรมการจริยธรรมเช่นเดียวกับ ICH GCP

ในประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถระงับหรือหยุดการศึกษาวิจัย หากนักวิจัยไม่ทำตามระเบียบที่กำหนด<sup>(6)</sup>

มาตรา ๗๗ จัตุวา เพื่อประโยชน์ในการส่งเสริมสนับสนุน และพัฒนาการศึกษาวิจัยเพื่อการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้มีประสิทธิภาพและได้มาตรฐานการศึกษาวิจัยในคน รัฐมนตรีมีอำนาจประกาศในราชกิจจานุเบกษา กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขในการศึกษาวิจัยยาได้ ทั้งนี้ ในประกาศดังกล่าวอย่างน้อยต้องคุ้มครองความปลอดภัยของอาสาสมัครที่เข้าร่วมศึกษาวิจัยด้วย

ให้ผู้ศึกษาวิจัยปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขตามวรรคหนึ่ง

ในกรณีที่มีการไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขตามวรรคหนึ่ง เป็นเหตุให้เกิดความไม่ปลอดภัยและอันตรายต่อบุคคล สิ่งแวดล้อม หรือสาธารณชน อันเนื่องมาจากกระบวนการหรือขั้นตอนที่เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยยา ให้เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยามีอำนาจสั่งให้ปรับปรุงการศึกษาวิจัยยา ระงับการศึกษาวิจัยยาเป็นการชั่วคราว หรือหยุดการศึกษาวิจัยยา ตามความรุนแรงของความไม่ปลอดภัยและอันตรายนั้น

### 6. การกระทำที่เบี่ยงเบนไปจากโครงร่างการวิจัย (protocol deviation)

ICH GCP มีรายละเอียดเรื่องนี้น้อยมาก เพียงแต่ระบุว่าคณะกรรมการจริยธรรมควรกำหนดว่านักวิจัยไม่ควรกระทำการเบี่ยงเบน (deviation) หรือเปลี่ยนแปลงจากโครงร่างการวิจัยที่ได้รับอนุมัติไปแล้วโดยไม่ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม เว้นแต่เป็นการกระทำเพื่อกำจัดอันตรายต่ออาสาสมัครในทันที หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงในแง่โลจิสติกส์ หรือการบริหารจัดการของการวิจัย (เช่น เปลี่ยน monitor หมายเลขโทรศัพท์) นักวิจัยต้องหรือผู้สนับสนุนการวิจัยหากจะเปลี่ยนแปลงในโครงร่างการวิจัย

แต่รายละเอียดเพิ่มเติมปรากฏใน ICH E3<sup>(7)</sup> และ ICH M4 ซึ่งประมวลได้ว่ามีทั้งคำว่า protocol deviation และ protocol violation คำอธิบาย<sup>(8)</sup> คือ

- Protocol deviations หมายถึงการเปลี่ยนแปลง (change) การเบี่ยงเบน (divergence) การออกนอกทาง (departure) ไปจากการออกแบบวิจัย หรือวิธีการวิจัยที่กำหนดไว้ในโครงร่างการวิจัย

- Important protocol deviations เป็นชุดย่อยของ protocol deviations ที่อาจส่งผลกระทบต่อความสำคัญต่อความสมบูรณ์ ความแม่นยำ และ/หรือความน่าเชื่อถือของข้อมูลวิจัย หรือ สิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัคร เช่น การรับอาสาสมัครเข้าการวิจัยที่ฝ่าฝืนเกณฑ์รับสมัคร หรือ ไม่เก็บรวบรวมข้อมูลที่จำเป็นเพื่อประเมิน primary endpoints ทำให้เสีย scientific validity ของการวิจัย

### 10.2 Protocol Deviations

*All important deviations related to study inclusion or exclusion criteria, conduct of the trial, patient management or patient assessment should be described.*

- คำว่า Protocol violations และ important protocol deviations บางครั้งใช้สลับกันได้เพื่ออ้างถึงการเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากข้อกำหนดในโครงร่างการวิจัย อย่างไรก็ตาม ใน Annex IVa ของ ICH E3 guidance ใช้ protocol violations โดยความหมายเฉพาะว่าเป็น protocol deviations ที่เกิดจากกระทำของอาสาสมัครหรือผู้วิจัยและส่งผลให้อาสาสมัครถอนตัวจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อป้องกันการสับสน จึงแนะนำให้ผู้สนับสนุนการวิจัย ใช้คำว่า “protocol deviations” แทน “protocol violations” หรือใช้คำอื่นก็ได้ตราบดีที่ข้อมูลข่าวสารที่เสนอสอดคล้องกับที่แสดงในนิยาม important protocol deviations ที่กล่าวข้างต้น

EU regulation ไม่พูดถึง deviations แต่กำหนดในมาตรา 52 ว่า ให้ผู้สนับสนุนการวิจัยรายงานการฝ่าฝืนหรือละเมิดกฎหรือโครงร่างวิจัยฉบับที่อนุมัติอย่างร้ายแรง (serious breaches of this regulation or of the version of the protocol applicable at the time of the breach) ต่อรัฐสมาชิก ผ่าน EU portal ภายใน 7 วัน หลังทราบเหตุการณ์ และให้นิยามการฝ่าฝืนอย่างร้ายแรงว่าหมายถึงการฝ่าฝืนที่ก่อผลกระทบต่อสิทธิและความปลอดภัย หรือความน่าเชื่อถือหรือความสมบูรณ์ของข้อมูลที่ได้จาก clinical trial อย่างมีนัยสำคัญ

21 CFR 812.150 ของ US FDA ให้นักวิจัยรายงานการกระทำที่เบี่ยงเบนไปจากแผนการวิจัยของเครื่องมือแพทย์ต่อผู้สนับสนุนการวิจัยและคณะกรรมการจริยธรรม แต่ไม่ระบุในการวิจัยยา ทำให้ The Secretary’s Advisory Committee on Human Research Protections (SACHRP) ระบุว่ามีความหลายคำที่ใช้ ได้แก่ “protocol deviations,” “protocol violations,” “protocol variances,” และ “non-compliance” และเสนอแนะให้ใช้ protocol deviations และให้ The Office for Human Research Protections (OHRP) และ FDA ร่วมกันออกแนวทางในการดำเนินการเกี่ยว

กับเรื่องนี้<sup>(9)</sup>

ความไม่ชัดเจนของกฎระเบียบเกี่ยวกับรายงาน protocol deviations ทำให้เป็นภาระผู้สนับสนุนการวิจัย และ trial site โดยไม่เกิดผลในการปกป้องอาสาสมัครที่แท้จริง<sup>(10)</sup> มีบทความที่น่าสนใจเสนอวิธีการลดการเบี่ยงเบนที่เกิดเป็นระบบ (systematic deviations) ในการจัดการความเสี่ยง และมีตัวอย่างการรายงานการเบี่ยงเบน 8 ราย และวิธีป้องกัน/แก้ไข<sup>(11)</sup>

### แนวทางการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในประเทศไทย

การทำงานของคณะกรรมการจริยธรรมในประเทศไทยไม่มีตัวบทกฎหมายกำกับ แต่อิงระเบียบหลักคือ 45 CFR 46 และ ICH GCP เนื่องจากมีความคุ้นเคยมานาน เมื่อมาอ่าน EU Clinical Trial Regulation แล้วก็จะได้แนวคิดกว้างขึ้นในบางประเด็นและอาจนำสู่การทำงานที่กลมกลืนกันระหว่างคณะกรรมการจริยธรรมในประเทศไทยได้ การพิจารณาที่เรียกว่า initial review และ continuing review ดูเหมือนว่าคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในประเทศไทยจะคุ้นเคยแล้วแม้จะมี ‘room for improvement’ บ้างจากคณะกรรมการตรวจเยี่ยมแต่ก็ไม่ใช่เรื่อง regulatory non-compliance แต่เรื่องที่น่าสนใจคือการพิจารณารายงานความปลอดภัย ทั้ง SUSAR และ periodic safety report ว่าคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในประเทศไทยมีแนวทางพิจารณาอย่างไร อิงแนวปฏิบัติใด และประสานงานกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้วิจัย ผู้สนับสนุนการวิจัยอย่างไร เมื่อไรที่จะระงับ/เพิกถอนการเห็นชอบ และทุกฝ่ายเห็นพ้อง ข้อมูลจะแบ่งปันกันอย่างไร เป็นเรื่องที่ต้องอาศัยหน่วยงานระดับประเทศในการให้ความรู้ ลองดูตัวอย่าง

- อาสาสมัครโรค hemophilia A ที่เข้า Phase II trial ของยา fitusiran เสียชีวิต ก่อนนั้นเขาปวดศีรษะรุนแรงและได้รับการวินิจฉัยว่าเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองจากภาพ Computerized Tomography Scan (CT) สภาพเขาแยลงและเสียชีวิตจากสมองบวม ผู้วิจัยรายงานการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าไม่สัมพันธ์กับยา ผู้สนับสนุนการวิจัยสอบสวนเหตุการณ์โดยมีนักประสาทรังสีวิทยาอิสระ 3 คน ประเมินภาพรังสี และพบว่าเป็น cerebral venous sinus thrombosis ไม่ใช่เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง จึงสอบสวนความสัมพันธ์กับยาต่อและพบว่าอาจสัมพันธ์กับยา (possibly related) จึงพักการวิจัยและจัดทำแผนการลดความเสี่ยง (risk mitigation plan) ผู้สนับสนุนการวิจัยแจ้งผู้วิจัย และหน่วยงานควบคุมยาทั่วโลก<sup>(12)</sup>
- US FDA อนุมัติให้ผู้สนับสนุนการวิจัยดำเนินการต่อหลังได้ข้อตกลงเกี่ยวกับมาตรการที่เสนอมารวมถึงแนวทางฉบับปรับปรุงและการให้การศึกษาก่อนการวิจัยและอาสาสมัครในบางเรื่องที่เกี่ยวข้อง<sup>(13)</sup>

การพิจารณารายงาน protocol deviation ที่เป็นทั้ง unplanned deviations (เช่น เครื่องเสียทำให้ตรวจไม่ได้ หรือ ตรวจพบภายหลังโดย monitor ว่ารับอาสาสมัครเกินจำนวน) และ planned deviations (เช่น อาสาสมัครแจ้งว่ามาไม่ได้และ จะมาเกินจากกำหนดนัดไว้ 1 วัน)<sup>(11)</sup> ดังนั้น protocol deviations มีเหตุจากทั้งนักวิจัย และจากอาสาสมัคร ทุกรายงานต้อง นำเข้าประชุมโดยไม่แยกว่าเป็น “important deviation” หรือไม่ หรือเป็น “serious breaches” หรือไม่ ทำให้เป็นภาระของ คณะกรรมการจริยธรรม แต่ยังไม่มีการบูรณาการพิจารณาที่ harmonize ในประเทศไทย ที่จะทำให้การพิจารณา “มีความหมาย”

ทั้งนี้เพื่อเป้าหมายหลัก คือ ค้ำครองสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดี ของอาสาสมัคร

## เอกสารอ้างอิง

1. European Commission. Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1) (2010/C 82/01)
2. European Commission. Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (‘CT-3’) (2011/C 172/01)
3. UK Health Departments, Research Ethics Service. Standard Operating Procedures for Research Ethics Committees. Version 7.4 June 2019 P.154-155. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/www.hra.nhs.uk/media/documents/RESStandardOperatingProceduresVersion7.4June2019LHKuibH.pdf>
4. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 5 [Revised as of April 1, 2020] TITLE 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER D - DRUGS FOR HUMAN USE PART 312 -- INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION Subpart B - Investigational New Drug Application (IND) Sec. 312.32 IND safety reporting. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.access-data.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312>.
5. Guidance for Industry and Investigators. Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December 2012, Drug Safety
6. พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๖) พ.ศ. ๒๕๖๒
7. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. Step 5. Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95) July 1996.
8. Guidance for Industry E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions and Answers (R1). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). January 2013 ICH
9. Attachment C: Recommendation on Protocol Deviations. March 30, 2012 SACHRP letter to the HHS Secretary. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/2012-march-30-letter-attachment-c/index.html>.
10. Protocol Deviation Reporting: Cutting Through The Ambiguity. By Catherine Stewart, clinical sciences group lead, Pfizer, and Laura Galuchie, TransCelerate program lead, Merck. November 26, 2019. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.clinicalleader.com/doc/protocol-deviation-reporting-cutting-through-the-ambiguity-0001>.
11. Zhukova A, Batson E, Teslenko I, Belotserkovsky M, Kosov M. Minimisation of Systematic Deviations: An Example of Risk Management in the Conduct of Clinical Trials. Journal for Clinical Studies. 2014; 6 (5) September: 22-7.
12. Alnylam suspends Fitusiran dosing due to thrombotic event in phase 2 open-label extension study. World Federation of Hemophilia - September 7, 2017. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://news.wfh.org/alnylam-suspends-fitusiran-dosing-due-thrombotic-event-phase-2-open-label-extension-study/>.



## กรณีศึกษา EXCEL trial

### กรณีศึกษา EXCEL trial

รศ.ดร.นพ.ณัฐ คุณรังษีสมบุรณ์  
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ไม่บ่อยนักที่เราจะเห็นนักวิจัยขอถอนชื่อตัวเองออกจากบทความวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสาร The New England Journal of Medicine ซึ่งถือเป็นหนึ่งในวารสารการแพทย์ชั้นนำของโลก แต่เหตุใด Prof. David Taggart หนึ่งในนักวิจัยของโครงการ EXCEL trial จึงทำเช่นนั้น เหตุใดสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรปถึงต้องขอถอนคำแนะนำในแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันที่สมาคมฯ เป็นผู้เขียนร่วม บทความนี้จะมาไล่เรียงลำดับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับ EXCEL trial ซึ่งถือเป็นประเด็นที่มีการพูดถึงอย่างมากในช่วงหลายปีที่ผ่านมา

EXCEL trial หรือ The Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization trial เป็นการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบวิธีการรักษาผู้ป่วยโรค left main coronary artery disease ด้วย 2 วิธีที่แตกต่างกัน ได้แก่ การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูนและใส่ขดลวดชนิดเคลือบยาเอเวอโรลิมีส (percutaneous coronary intervention using everolimus-eluting stents) เปรียบเทียบกับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft)<sup>(1)</sup>

EXCEL trial ดำเนินการวิจัยใน 17 ประเทศ และเริ่มรับผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการตั้งแต่วันที่กันยายน พ.ศ. 2553 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2557 โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 1,905 คน แบ่งเป็น 948 คนอยู่ในกลุ่มได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูนและใส่ขดลวด และ 957 คน อยู่ในกลุ่มได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ ผลลัพธ์หลักของการวิจัยนี้คือ ผลลัพธ์รวม (composite endpoint) ของการเสียชีวิต (death) การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)

ผลการวิจัยหลังติดตามผู้ป่วยไป 3 ปี สรุปว่าการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูนและใส่ขดลวด ได้ผลการรักษาไม่ด้อยไปกว่าการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งผลการวิจัยดังกล่าวได้ตีพิมพ์ในวารสาร The New England Journal of Medicine ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 และไม่มีใครเห็นแย้ง<sup>(2)</sup>

ผลการวิจัยนี้ถือว่ามีส่วนสำคัญต่อการปรับแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (myocardial revascularization) โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจและสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรป โดยจัดระดับของน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐานของทั้ง 2 วิธีการรักษา อยู่ในระดับ IA (หนึ่งเอ) เท่ากัน<sup>(3)</sup>

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่เกิดขึ้นตามมาหลังจากนั้นคือ Prof. David Taggart หนึ่งในนักวิจัยของโครงการ EXCEL trial ขอถอนชื่อตัวเองออกจากบทความวิจัยที่รายงานผลการวิจัยหลังติดตามผู้ป่วยไป 5 ปี นอกจากนี้ สมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรปได้ขอถอนคำแนะนำในแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันที่สมาคมฯ เป็นผู้เขียนร่วม สรุปแล้วมันเกิดอะไรขึ้นกับผลการวิจัย EXCEL trial เหตุใดนักวิจัยถึงต้องขอถอนชื่อตัวเองออกจากบทความที่ได้ตีพิมพ์ในวารสารชั้นนำของโลก และเหตุใดสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรปถึงกับต้องขอถอนคำแนะนำที่สมาคมเป็นผู้เขียนร่วมและตีพิมพ์ไปก่อนหน้านี้

เมื่อมีการสืบค้นย้อนกลับก็พบความผิดปกติต่าง ๆ มาเป็นระยะ เริ่มจากต้นปี พ.ศ. 2559 คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยของการวิจัย (data safety and monitoring board) ของโครงการ EXCEL trial ได้รับรายงานอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูนและใส่ขดลวดมานานมากกว่า 3 ปี อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์ดังกล่าวไม่ได้ถูกรวมอยู่ในบทความวิจัยที่ตีพิมพ์ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 ซึ่งรายงานผลเฉพาะช่วงการติดตามใน 3 ปีแรกเท่านั้น<sup>(2)</sup>

นอกจากนี้ ข้อสรุปผลการวิจัย EXCEL trial วิเคราะห์จากผลลัพธ์รวม (composite endpoint) ซึ่งมีภาวะหัวใจขาดเลือดเป็นหนึ่งในผลลัพธ์ที่วัด ซึ่งประเด็นที่สำคัญคือ EXCEL trial เลือกใช้นิยามของภาวะหัวใจขาดเลือดที่แตกต่างไปจากนิยามสากล<sup>(4)</sup> และทีมวิจัยไม่ได้รายงานผลการวิเคราะห์โดยใช้นิยามสากลในบทความดังกล่าว

ข้อมูลที่ถูกเปิดเผยในภายหลังพบว่า นิยามของภาวะหัวใจขาดเลือดส่งผลต่อข้อสรุปของ EXCEL trial อย่างมาก หากใช้นิยามสากล ข้อสรุปจะกลายเป็นว่า การผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูนและใส่ขดลวด<sup>(5)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของอีกโครงการคือ NOBLE trial ซึ่งตีพิมพ์ออกมาในเวลาไล่เลี่ยกันในวารสาร The

(ต่อจากหน้า 8)

- FDA allows Alnylam to restart hemophilia treatment trials. December 15, 2017. By Reuters Staff. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-alnylam-pharms-fda/fda-allows-alnylam-to-restart-hemophilia-treatment-trials-idINKBN1E91EP>.

หมายเหตุ อ่านบทความ protocol deviation เพิ่มเติมได้ในสารชมรมฯ ฉบับที่ 1 ปีที่ 17

Lancet ปี พ.ศ. 2559<sup>(6)</sup>

และในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 ทีมวิจัยของ EXCEL trial ได้รายงานผลการวิจัยหลังติดตามผู้ป่วยไป 5 ปี และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวดมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตาม บทความวิจัยนี้กลับเขียนสรุปผลการวิจัยไว้ว่า การรักษาทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกัน โดยอิงตามผลลัพธ์รวมเป็นหลัก<sup>(7)</sup> ซึ่ง Prof. David Taggart หนึ่งในทีมวิจัยไม่เห็นด้วยกับการสรุปผลเช่นนี้ เนื่องจากอาจทำให้ผู้อ่านเข้าใจผิดได้ จึงได้ขอถอนชื่อออกจากบทความวิจัยดังกล่าว

จากผลการวิจัยของโครงการ EXCEL trial ที่นำมาซึ่งคำถามมากมายถึงความถูกต้องของการวิเคราะห์ข้อมูลและการสรุปผลสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรปจึงได้ยื่นขอถอนคำแนะนำในแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน ว่าด้วยเรื่องการรักษาด้วยวิธีการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด และได้เชิญสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจร่วมพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่<sup>(8)</sup>

สิ่งที่เกิดขึ้นกับ EXCEL trial และแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันโดยสมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรป ถือเป็นกรณีศึกษาที่น่าสนใจสำหรับคนในแวดวงวิทยาศาสตร์การแพทย์ เราก็คงต้องติดตามกันต่อไปว่าท้ายสุดแล้ว สมาคมศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอกของยุโรปจะแก้ไขแนวทางการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันอย่างไร และผลการวิจัยของ EXCEL trial ในที่สุดแล้ว จะให้ข้อสรุปว่าอย่างไร และมีข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติมอีก อย่างน้อยที่สุด ความสำคัญของความถูกต้องของระเบียบวิธีวิจัย การดูแลเรื่องผลประโยชน์ทับซ้อนและความโปร่งใสของการรายงานผลการวิจัย คงเป็นประเด็นที่เราได้เรียนรู้จากกรณีศึกษา

### เอกสารอ้างอิง

1. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 2016;12(7):861-72.

NEWS | CATH LAB | JANUARY 02, 2020 | DAVE FORNELL, EDITOR

### EXCEL Trial Authors Say European Surgery Society Claims of Bad Science Are Groundless

SCAI and EXCEL study investigators respond to EACTS withdrawing support for European practice guidelines that endorse stents

2. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-2235. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019;381(18):1789.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(37):3096.
4. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
5. Gregson J, Stone GW, Ben-Yehuda O, et al. Implications of alternative definitions of peri-procedural myocardial infarction after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1609-21.
6. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52. Erratum in: *Lancet*. 2016;388(10061):2742.
7. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020;382(11):1078.
8. Mahase E. Surgical association withdraws support for stent advice after controversy over study. *BMJ*. 2019;367:l7006.



## รายนามคณะกรรมการชมรมฯ ปี พ.ศ.2563-2565

### ที่ปรึกษาชมรมฯ

ศ.กิตติคุณ พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
รศ.ดร.นิมิตร มรกต  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### ประธานชมรมฯ

พ.อ.รศ.นพ.สุธี พานิชกุล  
ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

### รองประธานฝ่ายบริหาร

รศ.นพ.จักรชัย จิ่งธีรพานิช  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

### รองประธานฝ่ายวิชาการ

ผศ.ดร.นพ.ชูศักดิ์ โอภาสเจริญ  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### ผู้ช่วยรองประธานฝ่ายบริหาร

พ.อ.รศ.นพ.สหพล อนันต์น้ำเจริญ  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

### ผู้ช่วยรองประธานฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.จรณิต แก้วกั้งवाल  
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

### Country representative to FERCAP

พล.ต.หญิง รศ.พญ.อาภรณ์ภรณ์ เกตุปัญญา  
ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย

### ผู้ช่วย Country representative to FERCAP

รศ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

### เหรียญก

ผศ.ดร.บุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี  
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัย นวมินทราธิราช

### ประชาสัมพันธ์

พญ.สุนนมาลย์ มนต์ศิริวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัย นวมินทราธิราช

### ผู้ช่วยประชาสัมพันธ์

พ.อ.ผศ.นพ.นิธิพันธ์ สุขสุเมธ  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

### กรรมการกลาง

ผศ.ดร.ธัญญา ทองตัน  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.คลินิก นพ.วีระศักดิ์ ศรีนภการ  
โรงพยาบาลราชวิถี

รศ.นพ.ไวพจน์ จันทรวิเมลิอง  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รศ.ดร.นพ.ณัฐ คุณรังสีสมบูรณ์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.ดร.ภญ.สุพัตรา ปรศุพัฒนา  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ท.รศ.นพ.ปิยะ รุกกิจยานนท์  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

ผศ.ดร.เกสัชกร ณ์ถุฒิมิ แซ่ลิ้ม  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

พญ.จันทรเพ็ญ ขวัญศิริกุล  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

ศ.พิเศษ มานิต ศรีประโมทย์  
สำนักการแพทย์ กทม.

รศ.ดร.พญ.อัจฉรีย์ อินทุโสมา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

รศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์  
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### กรรมการและเลขานุการชมรมฯ

พ.อ.รศ.นพ.ชาญชัย ไตรวาริ  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

กรุณาสง