

การวิเคราะห์ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ในประเทศไทย



นางสาวเขวลักษณ์ อ่ำรำไพ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชา เกษศาสตร์สังคมและบริหาร (นานาชาติ)

คณะ เกษศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2357-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ANALYSIS OF NEW DRUG SAFETY MONITORING PROGRAMME (SMP)
IN THAILAND**

Miss Yaowalak Amrumpai

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Social and Administrative Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University


Academic year 2005

ISBN 974-53-2357-8

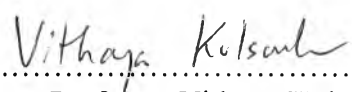
Copyright of Chulalongkorn University

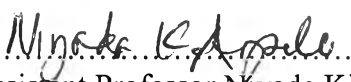
Thesis Title ANALYSIS OF NEW DRUG SAFETY MONITORING PROGRAMME (SMP) IN THAILAND
By Miss Yaowalak Amrumpai
Field of study Social and Administrative Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Niyada Kiatying-Angsulee, Ph.D.
Thesis Co-adviser Assistant Professor Kanittha Chamroonsawasdi, Ph.D.


Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree

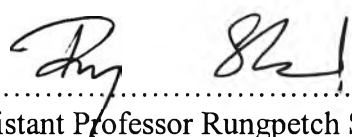

.....Dean of the Faculty of
Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

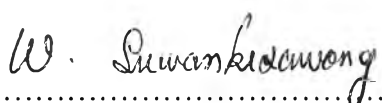
THESIS COMMITTEE



.....Chairman
(Assistant Professor Vithaya Kulsomboon, Ph.D.)


.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Niyada Kiatying-Angsulee, Ph.D.)


.....Thesis Co-adviser
(Assistant Professor Kanittha Chamroonsawasdi, Ph.D.)


.....Member
(Assistant Professor Rungpetch Sakulbumrungsil, Ph.D.)


.....Member
(Ms. Wimon Suwankesawong, MPA.)


.....Member
(Mr. Stephen Kerr, Ph.D.)

เขาวลีักษณ์ อ่ำรำไพ : การวิเคราะห์ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ของประเทศ
ประเทศไทย (Analysis of New Drug Safety Monitoring Programme (SMP)
in Thailand). อาจารย์ที่ปรึกษา : ผศ.ดร.นิตยา เกียรติยิ่งอังสุลี, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม :
ผศ.ดร.กนิษฐา จำรูญสวัสดิ์ 176 หน้า. ISBN 974-53-2357-8.

ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ในประเทศไทยเกิดขึ้นเพื่อสร้างข้อมูลความปลอดภัยเกี่ยวกับการใช้ยาใหม่ให้กับคนไทย ปัจจุบันมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ในประเทศไทยเพิ่มขึ้นอย่างมาก ประกอบกับการศึกษาเกี่ยวกับระบบนี้มีไม่มากนัก และยังไม่เคยมีการประเมินระบบการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่นี้ว่าเป็นระบบ ดังนั้นการวิเคราะห์ระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ประเทศไทยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ระบบควบคุมความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ในประเทศไทยว่ามีประสิทธิภาพในการทำให้เกิดข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศอย่างไร หลักการของการบริหารแบบองค์รวม โครงสร้าง วิธีการปฏิบัติ และผลสัมฤทธิ์จากระบบ ถูกนำมาใช้เป็นกรอบในการพิจารณา การศึกษานี้ได้กำหนดดัชนีบ่งชี้เกี่ยวกับความปลอดภัยของระบบควบคุมความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ขึ้น วิธีการศึกษาใช้หลายวิธีประกอบกัน คือ การศึกษาเชิงเอกสาร วิธีการทำเดลไฟแบบประยุกต์ การสัมภาษณ์แบบมีโครงสร้าง และการใช้ตัวอย่างในการสืบค้นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นภายใต้สถานการณ์ที่เกิดขึ้นจริง โดยใช้กลุ่มยาออกซิบ และกลุ่มสเตติน เป็นตัวอย่างศึกษา

ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความสมบูรณ์และครบถ้วนของข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศ คือ นโยบาย กฎหมายและแนวทางหรือคู่มือการดำเนินงานที่เกี่ยวข้อง ซึ่งส่งผลต่อส่วนอื่นๆทั้งในส่วนของโครงสร้าง วิธีการปฏิบัติ เช่น ระบบข้อมูลข่าวสาร การจัดองค์กร ระบบการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งในระดับประเทศ และระดับโรงพยาบาล โดยเฉพาะในขั้นตอนการระบุนโยบายไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ เป็นต้น การกำหนดดัชนีบ่งชี้ความปลอดภัยของระบบควบคุมยาใหม่จากการทำเดลไฟรวม 3 รอบ ดัชนีที่ได้ในรอบแรกมี 71 ตัวชี้วัด รอบที่ 2 ได้ 40 ตัวชี้วัด และในที่สุดได้ดัชนีในรอบสุดท้ายทั้งสิ้น 19 ตัวชี้วัด เมื่อวิเคราะห์ระบบควบคุมความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่กับดัชนีบ่งชี้เกี่ยวกับความปลอดภัยที่ได้ 19 ตัวชี้วัดแล้วพบว่า มีสิ่งที่บ่งชี้ว่าทำให้เกิดความปลอดภัยในระบบควบคุมยาใหม่ของประเทศได้รวมทั้งสิ้น 9 ประการ โดยอยู่ในส่วนของโครงสร้าง 6 ประการ จาก 9 ตัวชี้วัด อยู่ในส่วนวิธีการปฏิบัติ 1 ประการ จาก 6 ตัวชี้วัด และส่วนผลสัมฤทธิ์ 2 ประการ จาก 4 ตัวชี้วัด ข้อค้นพบที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและผู้บริหารควรแก้ไขในระดับนโยบายและกฎหมายให้ชัดเจนเพื่อปรับปรุงระบบนี้ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น อันจะทำให้เกิดโครงสร้างและวิธีการปฏิบัติที่เอื้อให้ระบบนี้สามารถปฏิบัติได้จนเกิดข้อมูลความปลอดภัยของยาใหม่ได้อย่างแท้จริง นอกจากนี้ดัชนีบ่งชี้ความปลอดภัยที่ได้ควรที่จะได้รับการพัฒนาต่อเพื่อสามารถนำไปใช้ประเมินระบบควบคุมความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่อย่างต่อเนื่องต่อไป

สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและบริหาร(นานาชาติ) ลายมือชื่อนิตยา

ปีการศึกษา 2548

Yasavakul Amungrui

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา... Niyata K. Angsuli

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม... N. Chennudi

4476962833: MAJOR SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY
 KEY WORD: NEW DRUG SAFETY / SAFETY MONITORING PROGRAMME / SMP/
 NEW DRUG SAFETY INDICATORS / DELPHI METHOD / THAILAND

YAOWALAK AMRUMPAI: (ANALYSIS OF NEW DRUG SAFETY
 MONITORING PROGRAMME (SMP) IN THAILAND). THESIS
 ADVISOR: ASST.PROF. NIYADA KIATYING-ANGSULEE, PH.D. , THESIS
 CO-ADVISOR: KANITTHA CHAMROONSAWASDI, PH.D. 176 pp. ISBN
 974-53-2357-8.

The Safety Monitoring Programme (SMP), Thailand's new drug safety monitoring system, aims to perform new drug safety profiles for Thailand. There has been an increasing number of new drugs in Thailand and only a few studies have explored this particular issue. This study was therefore aimed to perform situational analysis of new drug Safety Monitoring Programme in Thailand and identify safety indicators of the SMP system through the structure, process and outcome model. Various methods including documentation analysis, modified Delphi method, semi-structure interviews, and a case study strategy were used for analyzing the SMP system. Coxibs and Statins were the case study drugs to explain how structure, process affected the safety of new drug in the SMP.

The results revealed that there were essential elements in the SMP influencing the quality of safety profile of new drug. Policy, law, regulation and guideline were critical to safety profiles which affecting structure and process components such as information system, organization and ADR management system at both national and local level. The safety indicators of the SMP were identified by the 3-round Modified Delphi method. Seventy-one indicators were identified in the first round, 40 indicators in the second and 19 indicators in the final round. The assessment of the SMP through the 19 core safety indicators found that there were 6 existent elements of 9 structure indicators, 1 existent element of 6 process indicators and 2 of 4 outcome indicators. From these findings, the amendment of law, regulation and national policy should be strengthened to better the effectiveness of the SMP system. The safety indicators should be further developed and continuing used and improved.

Field of study Social and Administrative Pharmacy.

Academic year 2005

Student's signature.....*Yaowalak Amrumpai*

Advisor's signature.....*Niyada Kiatying-Angsulee*

Co-advisor's signature.....*Kanittha Chamroonsawasdi*

ACKNOWLEDGEMENTS

I am deeply grateful to Assistant Professor Dr. Niyada Kiatying-Angsulee, my advisor, who always encouraged me and gave me more than “performing a research”. Many valuable suggestions, comments, and indefinite supports from the very beginning to the end of my study were always warmly sent to me. Known to us, Ph.D. students, as her as “Mother long legs”, is not her physique but her abundant and everlasting generosity.

My gratitude also goes to Assistant Professor Dr. Kanittha Chamroonsawasdi, a wonderful co-adviser. Every time we met, not only “resolutions” for my research she provided but also those for all problems in my life.

I am appreciated by all of my committee members who gave me valuable comments and suggestions to strengthen my research. My appreciation is extended to Assistant Professor Dr. Rungpetch Sakulbumrungsil, for her warm kindness and thoughtful suggestions. I would like to thank Assistant Professor Dr. Vithaya Kulsomboon for his sharp ideas and applicable suggestions. My research would not be accomplished without active ADR monitoring work of Ms. Wimon Suwankesawong at the Thai FDA, APRMC. Her contributions benefit not only this research but also the patients suffered from the adverse drug reactions.

My appreciation also goes to Dr. Stephen Kerr for his kind support in helping me merging my huge data by his impressive technique. His intellectual ideas and suggestions help raise the value of this work.

My research would not be completed if not supported from Dr. Charoen Treesak, my old friend. His patience in editing my writing is always appreciated.

I would like to thank all of my key informants at the APRMC, the New Drug Unit in the Drug Control Division, the Thai Food and Drug Administration, drug companies, academics, and hospitals for kindly sharing their experiences that are extremely helpful to my research.

I whole-heartedly appreciate my best friends, Nunthaluxna Sathapornnanon for her everlasting friendship, Dr. Kornkaew Chanthapasa for her sincere supports, Siripa Udomaksorn for being my beautiful younger and smart sister, and all of my student fellows here in this Ph.D. program for all academic exchange and friendship during my wonderful study period.

I would like to thank the faculty of Pharmacy, Silpakorn University for allowing me on study leave and also my colleagues at the Department of Community Pharmacy for taking care a lot of works in my department while I was on study leave. I thank my friends from my faculty for their concerns, encouragements and supports during my study. Thanks to Chulalongkorn University for research funding.

Last but not least, there is no word to express all of my love to my mother who is always besides me whenever I need a warm support. My life is hers and her life is mine.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES	xii
ABBREVIATIONS	xiii
CHAPTER I INTRODUCTION	1
1.1. Rationale.....	1
1.2. The Safety Monitoring Programme (SMP) of Thailand.....	2
1.3. Research Questions.....	8
1.4. General Objectives	8
1.5. Specific Objectives	8
1.6. Definition of Terms	9
CHAPTER II LITERATURE REVEIW	13
2.1. Concepts of New Drug Regulations and Post-marketing Surveillance.....	13
2.2. Situation of New Drug Safety Monitoring System: Cross- country Comparison	18
2.3. The Safety Monitoring Programme (SMP) in Thailand.....	35
2.4. Related Research in New Drug Safety Monitoring Programme.....	41
2.5. Indicators for Assessing New Drug Safety System.....	43
2.6. Model for Exploring the SMP: Total Quality Management (TQM); Structure-Process-Output/Outcome Model.....	44
2.7. Conceptual Framework for the Analysis of the SMP.....	47
CHAPTER III METHODOLOGY	49
3.1. Study Framework and Study Design	49
3.2. Study Samples.....	51
3.3. Methods of Data Collection.....	51
3.4. Data Collection Procedures.....	56

Page		
	3.5. Method of Data Analysis.....	57
	CHAPTER IV ANALYSIS OF NEW DRUG ADR DATABASE.....	62
	4.1. Sources of New Drug ADR Database.....	62
	4.2. Analysis of ADRs Database.....	63
	4.2.1. Safety Profile of Case Study Drug: A Case of Coxibs....	63
	4.2.2. Safety Profile of Case Study Drug: A Case of Statins.....	70
	CHAPTER V SAFETY INDICATORS OF THE SMP	
	MODIFIED DELPHI METHOD.....	78
	5.1. Conceptual Framework for Identifying Safety Indicators	78
	5.2. The Modified Delphi Procedure.....	80
	5.3. Characteristics of Delphi Experts	83
	5.4. Safety Indicators of the SMP in Each Round.....	84
	CHAPTER VI SITUATION ANALYSIS OF NEW DRUG SAFETY	
	MONITORING PROGRAMME (SMP).....	103
	6.1. Structure Component.....	105
	6.1.1. Policy, Laws, Regulations and Guidelines.....	105
	6.1.2. Organizations.....	109
	6.1.3. Personnel.....	113
	6.1.4. Information System.....	116
	6.2. Process Component.....	121
	6.2.1. Evaluation Process for New Drug Application to the SMP.....	121
	6.2.2. ADR Management System of New Drugs.....	126
	6.2.3. Evaluation Process for Releasing New Drug from the SMP.....	132
	6.2.4. The Assessment of the Process Component in the SMP System Using Core Structure Indicators from Modified Delphi Method.....	133
	6.3. Outcome Component.....	134
	6.3.1. Administrative Outcome.....	134
	6.3.2. Safety Outcome.....	138
	6.3.3. Regulatory Outcome.....	141

	Page
CHAPTER VII DISCUSSION.....	144
7.1. Situation of the SMP System.....	144
7.1.1. Structure Component.....	144
7.1.2. Process Component.....	145,
7.1.3. Outcome Component.....	149
7.2. The Safety Indicators of the SMP System.....	149
7.3. The Strength and Limitation of the Study.....	150
CHAPTER VIII CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS.....	152
8.1. Conclusion	152
8.2. Recommendations.....	143
8.2.1. Recommendations for Actions.....	153
8.2.3. Recommendations for Further Study.....	153
REFERENCES.....	155
APPENDICES.....	161
Appendix A: New Drug Registration Process.....	162
Appendix B: Semi-interview Contents.....	166
Appendix C: ADR Types and Seriousness Associating with Coxibs... ..	167
Appendix D: ADRs of Statins by Seriousness of ADRs (1993- September, 2004).....	171
Appendix E: Form for Reporting ADR.....	175
BIOGRAPHY.....	176

LIST OF TABLES

	Page
Table 2.1	Comparisons of structure components in post-marketing drug surveillance in Japan, the New Zealand, and Australia 26
Table 2.2	Comparisons of process components in post-marketing drug surveillance in Japan, the New Zealand, and Australia..... 30
Table 3.1	Methods used for study specific objectives 50
Table 3.2	Sources of data and data analysis..... 59
Table 4.1	Number of Adverse Drug Reaction (ADR) reports 63
Table 4.2	ADRS events of Coxibs in Thailand 65
Table 4.3	ADR Events (Patients) Associating with Coxib use 65
Table 4.4	Action after ADR of Coxibs..... 66
Table 4.5	Patient Status Outcomes after ADR Event..... 66
Table 4.6	Probability of Coxibs on ADR Events (Based on Naranjo's)... 67
Table 4.7	Causality of ADR Events Associating with Coxibs 67
Table 4.8	ADR Types and Seriousness Associating with Coxibs..... 68
Table 4.9	ADR Events of Coxibs by the SMP status (On/Off) 69
Table 4.10	ADR Events of Coxibs By the SMP Status (On/Off) and Year 70
Table 4.11	ADRS events of Statins in Thailand (1999-2004) 71
Table 4.12	ADR Events (Patients) Associating with Statin Use 72
Table 4.13	Action after ADR of Statins..... 73
Table 4.14	Patient Status (Outcomes) after ADR Event..... 73
Table 4.15	Probability of Statins on ADR Events 74
Table 4.16	Causality of ADR Events Associating with Statins..... 74
Table 4.17	ADRs of Statins by Seriousness of ADRS 75
Table 4.18	ADR Events of Statins by the SMP Status 76
Table 5.1	Type of Experts in each Round 84
Table 5.2	Safety Indicators of the SMP from the First Round: 29 Structure indicators 85
Table 5.3	Safety Indicators of the SMP from the First Round: 17 Process Indicators 86
Table 5.4	Safety Indicators of the SMP from the First Round: 25 Outcome indicators 87

	Page
Table 5.5	Safety Indicators of the SMP from the Second Round: 17 Structure indicators 88
Table 5.6	Safety Indicators of the SMP from the Second Round: 12 Process indicators 90
Table 5.7	Safety Indicators of the SMP from the Second Round: 11 Outcome Indicators 91
Table 5.8	Safety Indicators of the SMP from the Third Round: 14 Structure indicators 93
Table 5.9	Safety Indicators of the SMP from the Third Round: 12 Process Indicators 95
Table 5.10	Safety Indicators of the SMP from the Third Round: 10 Outcome Indicators 96
Table 5.11	Summary of the Modified Delphi procedure..... 97
Table 5.12	Safety Indicators of the SMP: 9 Final Structure Indicators ... 98
Table 5.13	Safety Indicators of the SMP: 6 Final Process Indicators 99
Table 5.14	Safety Indicators of the SMP: 4 Final Outcome Indicators ... 100
Table 5.15	Safety Indicators of the SMP Excluded (36 indicators)..... 102
Table 6.1	Data Field in New Drug Registration Profile (as of December, 2003) 117
Table 6.2	Assessment of the SMP System Based on Indicators from Delphi: Structure Indicators..... 121
Table 6.3	Assessment of the SMP System Based on Indicators from Delphi: Process Indicators..... 133
Table 6.4	Ratio and Number of New Drug Licenses (1996-2004)..... 135
Table 6.5	Ratio and Number of New Drug Licenses by Manufacturing Modes..... 136
Table 6.6	Time till the First ADR Detected of Coxibs and Statins..... 141
Table 6.7	Number of New Drugs and New Drug Licenses by Status..... 142
Table 6.8	Assessment of the SMP System Based on Indicators from Delphi: Outcome Indicators..... 143

LIST OF FIGURES

		Page
Figure 1.1	Average time of new drugs with conditional approval in the SMP	4
Figure 2.1	Current New Drug Regulation Scheme.....	38
Figure 2.2	Model of Structures, Processes, Outputs/Outcomes.....	44
Figure 2.3	Conceptual Framework for the Analysis of the SMP.....	48
Figure 4.1	ADR Events of Coxibs by Year.....	69
Figure 4.2	ADRs Events of Statins by the SMP Status	77
Figure 5.1	Conceptual Framework for Identifying Safety Indicators.....	79
Figure 5.2	Procedure in the Modified Delphi Method.....	81
Figure 6.1	Conceptual Framework.....	104
Figure 6.2	Organizations Involving the SMP System.....	109
Figure 6.3	New Drug Registration Process.....	122
Figure 6.4	Number of New Drug Licenses by Production Modes of Drugs On SMP.....	136
Figure 6.5	Number of New Drug Licenses by Production Modes of Drugs Off SMP.....	137
Figure 6.6	Number of Licenses by Duration under the SMP.....	138

ABBREVIATIONS

ADR	Adverse Drug Reaction
ADRAC	Adverse Drug Reaction Advisory Committee (AUS)
ADRU	Adverse Drug Reaction Unit (AUS)
APRMC	Adverse Product Reaction Monitoring Center (Thailand)
BNF	British National Formulary
CBER	Center of Biological Evaluation and Research (US)
CDER	Center of Drug Evaluation and Research (US)
DDD	Defined Daily Dose
EPPV	Early Post-marketing Phase Vigilance (Japan)
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration (US)
GMP	Good Manufacturing Practice
GPMSP	Good Post-Marketing Surveillance Practice (Japan)
ICH	International Conference Harmonization
IMMP	Intensive Medicines Monitoring Programme (NZ)
JPEM	Japan's Prescription Event Monitoring (Japan)
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (Japan)
MAAC	Medicine Assessment Advisory Committee (NZ)
MHLW	Ministry of Health, Labour, and Welfare (Japan)
Medsafe	New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (NZ)
NC	Conditioned new drug (Thailand)
NCEs	New Chemical Entities
N	Non-Conditioned new drug (Thailand)
NMEs	New Molecular Entities
OTC	Over-the-Counter
PEM	Prescription Event Monitoring (Japan, British)
PFSB	Pharmaceutical and Food Safety Bureau (Japan)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency Ltd. (NZ)
PMDEC	Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation (Japan)
PMS	Post-Marketing Surveillance
PReMA	Pharmaceutical Research and Manufacturing Association (Thailand)
SG-FDA	Secretary General of FDA (Thailand)
SMP	Safety Monitoring Programme (Thailand)
SOP	Standard Operating Procedure
SRS	Spontaneous Reporting System
TGA	Therapeutic Goods Administration (AUS)
TGAL	Therapeutic Goods Administration Laboratories (AUS)
TQM	Total Quality Management
Thai FDA	Thai Food and Drug Administration
TPMA	Thai Pharmaceutical Manufacturers Association (Thailand)
UN	United Nations
UK	United Kingdom
UK-PEM	United Kingdom's Prescription Event Monitoring (UK)
US	United States of America
USTR	United State Trade Representative
WHO	World Health Organization
WTO	World Trade Organization