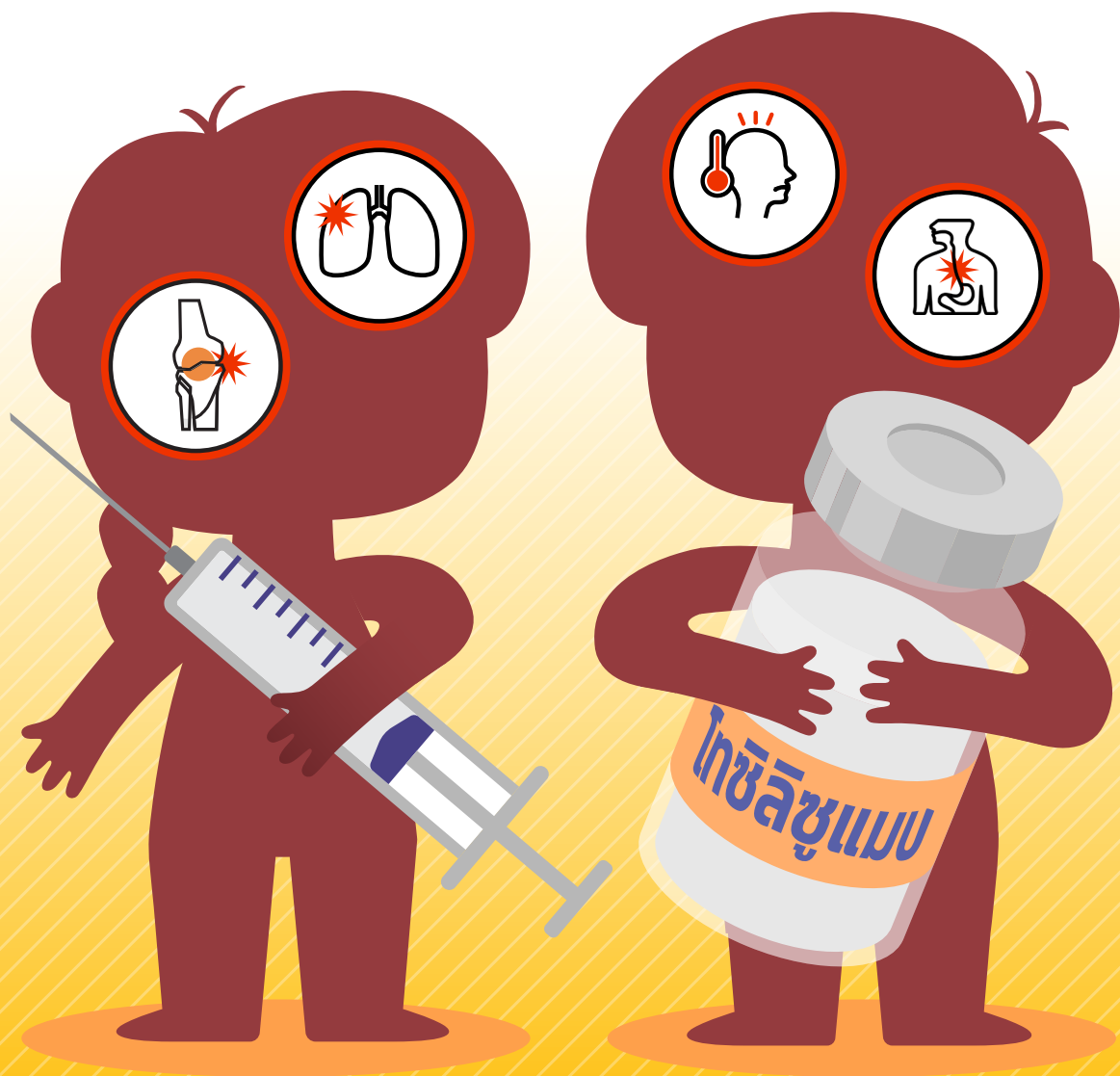


การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุ ในเด็กชนิด systemic



รายงานวิจัย

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab
รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2561

รายงานวิจัยการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบ โดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

คณะผู้วิจัย

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล

ภก. ดิศรณ์ กุลโกศิน

นางสาวชลธิชา จันทน์แจ่ม

นางสาวสลักจิต ชื่นชม

ดร. ภญ. พัชรา ลีฬหรวงศ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

รศ. พญ. โสมรัชช์ วิไลยุค

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผศ. พญ. ศิริรัตน์ จารุวณิช

สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาเลเซีย

พต. นพ. กัมย์ พงษ์สามารถ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พญ. ปารีชาติ ขาวสุทธิ์

โรงพยาบาลขอนแก่น

พญ. มนสิตา ตันยะ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ศ. พญ. รัตนาดี ณ นคร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นพ. สิริระ นันทพิศาล

คำนำ

โรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic หรือ systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) เป็นประเภทรึ่งหนึ่งของโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (juvenile idiopathic arthritis; JIA) ตามแนวทางการวินิจฉัยกลุ่มโรค JIA ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการก่อนอายุ 16 ปี ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นการเกิดโรคอย่างชัดเจน สำหรับประเทศไทยยาหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค SJIA ที่ครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ คือ การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ซึ่งประกอบด้วย กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) กลุ่มยาสเตียรอยด์ (systemic corticosteroids) และกลุ่มยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพเนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่ตอบสนองต่อการรักษาและยาบางกลุ่มมีผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ติดกันเป็นเวลานาน กรอบแนวคิดการรักษาในยุคหลังจึงเริ่มแนะนำให้ใช้สารชีวภาพ (biologic agents) แต่ยาใหม่ก็มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยค่อนข้างจำกัดรวมถึงมีราคาสูง ในบริบทของประเทศไทยมีการใช้สารชีวภาพคือยา tocilizumab เพื่อรักษาโรค SJIA แต่ยานี้ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ป่วยและครอบครัวจึงต้องแบกรับภาระค่ายาเอง คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาออโรโรปิติกส์และโรคข้อจึงเสนอว่าดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ ยาดังกล่าวยังไม่เคยผ่านการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงมอบหมายคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ดำเนินการจัดทำข้อมูลทางด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อประกอบการพิจารณา tocilizumab ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

รายงานวิจัยฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยผลการศึกษานำไปใช้ประโยชน์ในการตัดสินใจเชิงนโยบายได้ต่อไป ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์จากภายนอกหรือผลประโยชน์ส่วนตนที่ส่งอิทธิพลต่องานวิจัยที่ได้รับมอบหมาย ทั้งผลประโยชน์ด้านการเงิน หน้าที่การงาน และทางวิชาชีพ

คณะผู้วิจัย

มิถุนายน 2563

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะผู้เชี่ยวชาญอันประกอบด้วย พญ.บุษบง ฤกษ์วลีกุล และ พญ.ศิริสุชา โสภณคณาภรณ์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พญ.เมณาท สุขารมณ์ และ พญ.สิริกักรีย์ ตั้งชีวินศิริกุล ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พญ.ทัศนภา แดงสุวรรณ สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาหาราชินี พญ.ดารา ไม้เรียง หน่วยกุมารเวชศาสตร์โรคมุมิแพ้ทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ขอขอบพระคุณผู้ประสานงานทุกท่านที่ให้การสนับสนุนการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลกลุ่มตัวอย่างอันประกอบด้วย คุณจุฑามาศ แยมสุวรรณ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี คุณเดือนใจ ศีละเสนา สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาหาราชินี คุณธันวาทิพย์ ธนธรเทียนสิริ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คุณวัลลภา วีระภรณ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รวมถึงผู้แทนจากหน่วยงานและภาคส่วนต่าง ๆ ที่อนุเคราะห์ข้อมูลและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาครั้งนี้ พร้อมกันนี้ขอขอบพระคุณฝ่ายสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ฝ่ายสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในการอนุเคราะห์ข้อมูลสำหรับวิเคราะห์ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และขอขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่สนับสนุนข้อมูลแก่การศึกษานี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ผู้สนับสนุนทุนแก่โครงการฯ ทั้งนี้ ผลการศึกษา การตีความ และข้อสรุปที่ได้จากงานวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้แสดงทัศนคติของหน่วยงานผู้ให้ทุนแต่อย่างใด

บทสรุปผู้บริหาร

ข้อค้นพบ

โรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (systemic juvenile idiopathic arthritis; SJIA) เป็นประเภทหนึ่งของโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (juvenile idiopathic arthritis; JIA) ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิด SJIA อย่างชัดเจน ในประเทศไทยยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค SJIA ที่ครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้แก่ กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) กลุ่มยาสเตียรอยด์ (systemic corticosteroids) และกลุ่มยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพ (efficacy) และผลข้างเคียงที่รุนแรง (side effects) เมื่อใช้ติดกันเป็นเวลานาน ซึ่งกรอบแนวคิดการรักษาในยุคหลังเริ่มเข้าสู่แนวทางการรักษาด้วยสารชีวภาพ (biologic agents) แต่ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย (safety) ยังคงค่อนข้างจำกัด และสารชีวภาพเหล่านี้มีราคาสูงเนื่องจากเป็นยาใหม่ ทั้งนี้ ในประเทศไทยที่มีความเหมาะสมกับบริบทของประเทศ คือ ยา tocilizumab แต่ยังไม่เคยมีการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวรักษาผู้ป่วยโรค SJIA จึงเป็นที่มาของโครงการนี้ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis; BIA) ในการใช้ยา tocilizumab รักษาผู้ป่วยโรค SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ corticosteroids, NSAIDs และ DMARDs ดำเนินการศึกษาตามข้อแนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 ผลการศึกษา พบว่า ยา tocilizumab ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวและการรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab มีค่าเท่ากับ 1,116,928 บาทต่อปีสุขภาพ และกรณีที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ร้อยละ 100 จะมีผลกระทบต่องบประมาณ 149 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือเฉลี่ย 30 ล้านบาทต่อปี แต่ตามสถานการณ์ปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ไม่เกินร้อยละ 50 ซึ่งการสนับสนุนยา tocilizumab จะมีผลกระทบต่องบประมาณไม่เกิน 76 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือเฉลี่ยปีละ 15 ล้านบาท

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

แม้ยา tocilizumab ไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แต่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติอาจพิจารณาบรรจุยา tocilizumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อเพิ่มทางเลือกในการรักษา เนื่องจากปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) ยังไม่มีทางเลือกลำดับที่สอง (second-line treatment) สำหรับรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ขณะที่ทางเลือกแรกในการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม corticosteroids, NSAIDs และ DMARDs มีข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยบัญชีย่อยที่เหมาะสมคือ จ(1) เนื่องจากการเก็บข้อมูลปฐมภูมิแบบย้อนหลังเพื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยามีข้อจำกัดด้านคุณภาพ เนื่องจากยา tocilizumab มีราคาสูงทำให้ผู้ป่วยบางรายได้รับยาไม่ต่อเนื่องหรือขนาดยาต่ำกว่าที่ควร อีกประเด็นหนึ่งที่สำคัญ คือ การ

ได้รับยา tocilizumab ล่าช้ามีผลต่ออัตราการหาย (remission rate) ตามข้อค้นพบจากการศึกษาในประเทศ ไทยซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab เป็นลำดับแรกหรือทันทีที่มีข้อบ่งใช้มีอัตราการหายประมาณ ร้อยละ 55 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ล่าช้าไม่เกิดผลลัพธ์ดังกล่าว นอกจากนี้ จากการจำลอง สถานการณ์เพื่อวิเคราะห์อิทธิพลของต้นทุนอื่น ๆ ที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีการให้ยา tocilizumab พบว่า การบริหารจัดการการกระจายยาที่มีประสิทธิภาพสามารถช่วยลดต้นทุนดังกล่าวได้เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มาจาก ต่างจังหวัด ดังเห็นได้จากค่า ICER ที่ลดลงครึ่งหนึ่ง (645,983 บาทต่อปีสุขภาพ) เมื่อราคายา tocilizumab ลดลงร้อยละ 50 และความถี่ในการเข้ารับบริการลดลงเป็น 1 ครั้งต่อ 3 เดือน ดังนั้น การพัฒนารูปแบบการ ให้บริการผู้ป่วยอาจเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยลดต้นทุนดังกล่าวลง รวมทั้งช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้เพิ่มขึ้น และทันต่อช่วงเวลาผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตาม หากจะบรรจุยา tocilizumab ในบัญชียา หลักแห่งชาติ ควรพิจารณาใช้แบบจำลอง risk-sharing หรือ managed entry agreements ในการต่อรอง กับบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ เพื่อลดความเสี่ยงที่รัฐจะต้องแบกรับภาระงบประมาณค่ายาเพียงฝ่ายเดียว เนื่องจากข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ทั้งนี้ บริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ อาจร่วมพัฒนารูปแบบการให้บริการหรือสนับสนุนงานด้านระบบเพื่อช่วยลดต้นทุนและเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะ ได้รับยาอย่างเหมาะสมซึ่งจะส่งผลให้การรักษาของผู้ป่วยดีขึ้นและต้นทุนต่าง ๆ ลดลง ด้วยปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ หากบรรจุยา tocilizumab ไว้ในบัญชียอย จ(1) จะทำให้มีระบบติดตามและประเมินผลหลังจากยาเข้าสู่บัญชี ยาหลักแห่งชาติและสามารถนำข้อมูลจากระบบดังกล่าวมาประกอบการพิจารณาบรรจุยา tocilizumab ไว้ใน บัญชีอื่นหรือเฟิกถอนออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

เมื่อพิจารณาถึงการสนับสนุนยา tocilizumab ในต่างประเทศพบว่า ประเทศอังกฤษภายใต้ระบบของ National Health Service (NHS) กำหนดให้ยา tocilizumab สำหรับผู้ป่วย SJIA เป็นสิทธิประโยชน์ภายใต้ Patient Access Scheme ซึ่งการดำเนินงานดังกล่าวช่วยให้ยาที่มีความคุ้มค่ามากขึ้น เนื่องจากบริษัทยาได้ทำ ข้อตกลงในการลดราคา (discount) ให้แก่ NHS นอกจากนี้ประเทศออสเตรเลียเป็นอีกประเทศหนึ่งที่ สนับสนุนค่ายาให้แก่ผู้ป่วย SJIA ที่โรคกำเริบแบบรุนแรง (severe active SJIA) สำหรับประเทศไทยคณะ ผู้เชี่ยวชาญควรเสนอแนวเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) ในการรักษาโรค SJIA ของประเทศไทยต่อ ราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคนี้เป็นทางการทั้งประเทศไทย และต่างประเทศ ทำให้แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรค SJIA ยังไม่ชัดเจน อีกทั้ง ผู้กำหนดนโยบายควรคำนึงถึงการ พัฒนาแผนการดำเนินงานต่าง ๆ เช่น แนวทางการกำกับการใช้ยา ระบบบริหารเวชภัณฑ์ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถ เข้าถึงยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและเท่าเทียมกัน เนื่องจากประเทศไทยมีกุมารแพทย์สาขาโรคข้อและ รูมาตีสซึมค่อนข้างน้อย

สารบัญ

คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
บทสรุปผู้บริหาร.....	ค
สารบัญ	จ
สารบัญรูปภาพ.....	ช
สารบัญตาราง	ฉ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 ความรุนแรงของโรคหรือปัญหาสุขภาพ	2
1.2.1 สาเหตุของการเกิดโรค	2
1.2.2 อาการและอาการแสดง	2
1.2.3 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ	3
1.2.4 ผลลัพธ์ในระยะยาว (long-term outcomes)	4
1.2.5 การดำเนินของโรค (course of disease)	5
1.2.6 การศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย SJIA ในประเทศไทย	5
1.3 แนวทางการรักษา	6
1.3.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).....	7
1.3.2 Corticosteroids.....	7
1.3.3 Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)	8
1.3.4 Biologic agents.....	10
1.4 แนวทางการรักษาโรค SJIA ด้วยสารชีวภาพของประเทศไทย.....	17
1.5 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement).....	18
1.6 ข้อมูลเกี่ยวกับภาระและต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness) และการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation).....	20

1.6.1	ภาวะและต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness).....	20
1.6.2	การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation).....	21
บทที่ 2	วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	24
2.1	คำถามงานวิจัย.....	24
2.2	วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	24
บทที่ 3	ระเบียบวิธีวิจัย.....	25
3.1	ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	25
3.2	การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน.....	25
3.2.1	กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา.....	26
3.2.2	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (subjects).....	27
3.3	เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ.....	28
3.4	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	29
3.5	มุมมองของการศึกษา.....	30
3.6	กรอบเวลา.....	30
3.7	อัตราปรับลด.....	30
3.8	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	30
3.8.1	ข้อมูลทั่วไปของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	30
3.8.2	สมมติฐานของแบบจำลอง (model assumption).....	32
3.9	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	32
3.9.1	ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (transitional probability).....	32
3.9.2	ประสิทธิภาพของยา (efficacy).....	34
3.9.3	ต้นทุน (cost).....	38
3.9.4	ค่าอรรถประโยชน์ (utility score).....	42
3.9.5	ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	43
3.10	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	43
3.10.1	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	43

3.10.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	43
3.10.3	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	44
บทที่ 4	ผลการศึกษา	45
4.1	การวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์.....	45
4.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	45
4.2.1	การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis)	45
4.2.2	การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA).....	46
4.2.3	การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis).....	47
4.3	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	48
บทที่ 5	อภิปรายผลการศึกษา.....	50
5.1	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ	50
5.2	การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	50
5.3	ข้อจำกัดที่สำคัญ.....	51
5.4	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	54
เอกสารอ้างอิง		56
ภาคผนวก		63
ภาคผนวก ก	การทบทวนวรรณกรรม	
ภาคผนวก ข	แบบเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและแบบสอบถามสำหรับสัมภาษณ์ผู้ป่วย	
ภาคผนวก ค	เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์และการปรับเปลี่ยนรายละเอียดการวิจัย	
ภาคผนวก ง	รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ	

สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่ 1-1	ขั้นตอนการรักษาโรค juvenile idiopathic arthritis กรณีมี systemic features ร่วมด้วย....	17
รูปที่ 3-1	แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล	26
รูปที่ 3-2	แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย	31
รูปที่ 3-3	แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย โดยไม่พิจารณาความบกพร่องในการดำเนินชีวิต (functional impairments) อย่างถาวร	31
รูปที่ 3-4	การคัดกรองบทความ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559).....	37
รูปที่ 4-1	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น	46
รูปที่ 4-2	ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) สำหรับการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยพิจารณาระหว่างการรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab ณ ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (เส้นประ).....	47

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย SJIA ตามทางเลือกในการรักษา	6
ตารางที่ 1-2	กลุ่มยา รายการยา ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.....	15
ตารางที่ 1-3	รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ของผู้ป่วย JIA.....	19
ตารางที่ 1-4	เปรียบเทียบรายงานผลการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ	22
ตารางที่ 3-1	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาและการใช้ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล	28
ตารางที่ 3-2	หลักการและระยะเวลาในการให้ยา tocilizumab	29
ตารางที่ 3-3	ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ.....	33
ตารางที่ 3-4	ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559)	36
ตารางที่ 3-5	การเปรียบเทียบรูปแบบการศึกษาและจุดยุติปฐมภูมิ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559)	37
ตารางที่ 3-6	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนค่ายา tocilizumab	39
ตารางที่ 3-7	ค่ายา tocilizumab จำนวน 1 คอร์สการรักษา.....	39
ตารางที่ 3-8	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์	39
ตารางที่ 3-9	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์	40
ตารางที่ 3-10	ตัวแปรความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน)	41
ตารางที่ 3-11	แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ.....	42
ตารางที่ 3-12	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับค่าอรรถประโยชน์	42
ตารางที่ 3-13	จำนวนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย	43
ตารางที่ 4-1	การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ในการรักษาผู้ป่วยโรค SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab	45
ตารางที่ 4-2	ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน....	48
ตารางที่ 4-3	ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน กรณีผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาร้อยละ 27 ตามสถานการณ์ใน 7 โรงพยาบาลที่ทำการศึกษา	48
ตารางที่ 4-4	ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน กรณีผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาร้อยละ 50 ตามประมาณการของผู้เชี่ยวชาญ	49

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (systemic juvenile idiopathic arthritis; SJIA) จัดเป็นประเภทหนึ่ง (subtype) ของโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (juvenile idiopathic arthritis; JIA) ซึ่ง SJIA เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune system) ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิด SJIA อย่างชัดเจน (1-3) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Thierry S. และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในโรค JIA วิเคราะห์ข้อมูลความชุก (prevalence) จาก 29 บทความใน 16 ประเทศ และอุบัติการณ์ (incidence) จาก 33 บทความใน 14 ประเทศ พบความชุกและอุบัติการณ์ของ JIA มีค่าเท่ากับ 20.5/100,000, 95%CI [19.8, 21.3] และ 7.8/100,000, 95%CI [7.6, 8.1] ตามลำดับ (4) และจากการศึกษาในประชากรชาวอเมริกันและยุโรป พบว่า ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย JIA เป็นชนิด systemic ขณะที่การศึกษาในประชากรชาวเอเชียพบประมาณ ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย JIA และการศึกษาในประเทศไทยแบบ retrospective cohort ใน single center ระหว่าง ค.ศ. 1997-2012 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น JIA ชนิด systemic ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 33.8 (5) ในประเทศไทยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ ชนิดฉีดหรือรับประทาน (systemic corticosteroids) และยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครุมตอยด์ที่ไม่ใช่สารชีวภาพ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (6) อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพ กล่าวคือ ยากลุ่ม NSAIDs มีผลเพียงบรรเทาอาการชั่วคราว จึงต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วย JIA เพียงร้อยละ 25-33 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม NSAIDs และโดยมากเป็นผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarthritis สำหรับยาในกลุ่ม corticosteroids มีข้อจำกัดในเรื่องของผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก (cataracts) และผลทางเมแทบอลิก (metabolic effects) ขณะที่ยากลุ่ม non-biologic DMARDs มีประสิทธิภาพค่อนข้างจำกัด อีกทั้ง ยางานชนิดยงขาดหลักฐานทางวิชาการคุณภาพดีที่จะช่วยยืนยันประสิทธิภาพในการรักษา SJIA (7) และเนื่องจากหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่า SJIA มีความเกี่ยวข้องกับ pro-inflammatory cytokines หลายชนิด กรอบแนวคิดการรักษาในยุคหลัง เริ่มเข้าสู่แนวทางการรักษาด้วยยากลุ่มสารชีวภาพ (biologic agents) ซึ่งมีหลายกลุ่ม เช่น interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists, interleukin-6 (IL-6) receptor antagonists เป็นต้น โดยข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารชีวภาพหลายชนิดยังค่อนข้างจำกัด ขณะที่ราคาค่อนข้างสูงเนื่องจากเป็นยาใหม่ กอปรกับในบริบทของประเทศไทยยังไม่เคยมีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้สารชีวภาพรักษาผู้ป่วย SJIA จึงเป็นที่มาของหัวข้อการวิจัยดังกล่าว

1.2 ความรุนแรงของโรคหรือปัญหาสุขภาพ

1.2.1 สาเหตุของการเกิดโรค

ผู้ป่วย SJIA มีอาการอักเสบของหลายระบบในร่างกาย อันเป็นผลมาจากอันตรกิริยาที่ซับซ้อนของ เซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) และ cytokine ที่เซลล์เหล่านั้นสร้างขึ้น ในช่วงเริ่มต้นกระบวนการเกิดโรค เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (monocytes, macrophages และ neutrophils) จะถูกกระตุ้น และหลั่ง pro-inflammatory cytokines รวมถึงโปรตีนต่างๆ (เช่น IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α และ macrophage colony-stimulating factor) ซึ่งสารเหล่านี้จะขยาย (amplify) กระบวนการอักเสบ และทำให้เกิดอาการและอาการแสดงทางคลินิกต่างๆ เช่น IL-1 β ทำให้เกิดอาการไข้ เบื่ออาหาร ข้อถูกทำลาย หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) และลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) เป็นต้น (1)

1.2.2 อาการและอาการแสดง

International League of Association for Rheumatology (ILAR) ได้ให้นิยามว่า JIA คือ โรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งเกิดขึ้นก่อนอายุ 16 ปี และคงอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ (2, 8) โดยผู้ป่วย JIA ชนิด systemic (SJIA) จะมีอาการข้ออักเสบร่วมกับอาการทาง systemic (systemic features) ซึ่งแตกต่างจาก JIA ชนิดอื่น โดย SJIA มีความเกี่ยวข้องกับ innate immune system อย่างชัดเจนและจัดเป็น autoinflammatory disease ซึ่งอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) ของผู้ป่วย JIA เท่ากับร้อยละ 0.4-2 และ 2 ใน 3 ของอัตราการเสียชีวิตมีสาเหตุมาจาก SJIA (9)

SJIA พบมากที่สุดในช่วงที่เด็กอายุ 2 ปี ในระยะแรกของโรค ผู้ป่วยมักมีอาการทาง systemic อย่างชัดเจน โดยที่อาการข้ออักเสบอาจจะยังไม่ปรากฏ ซึ่งอาการทาง systemic ที่พบบ่อย ได้แก่ มีไข้ (ร้อยละ 98-100) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และมีอุณหภูมิร่างกายสูงสุดอย่างน้อย 39 องศาเซลเซียสทุกวัน วันละ 1-2 ครั้ง โดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะมีอาการไข้ร่วมกับผื่น (salmon pink) ซึ่งมักเกิดขึ้นบนใบหน้า ลักษณะเป็นผื่นแดง (erythematous rash) เกิดขึ้นแล้วหายไปอย่างรวดเร็ว และมีการเคลื่อนย้ายตำแหน่ง นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) (ร้อยละ 31) ตับและม้ามโต (hepatosplenomegaly) เยื่อบุอวัยวะอักเสบ (serositis) (ร้อยละ 14-16) เช่น เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อบุช่องท้อง นอกจากนี้ผู้ป่วย SJIA มีความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจที่พบได้บ่อยและรุนแรงกว่า JIA ชนิดอื่น โดยสามารถพบภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) และภาวะน้ำในถุงเยื่อหุ้มหัวใจเกิน (pericardial effusions) ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย SJIA ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ (10)

สำหรับอาการข้ออักเสบในผู้ป่วย SJIA มีลักษณะที่ไม่แน่นอน ผู้ป่วยอาจมีอาการข้ออักเสบ 1-4 ข้อ (oligoarticular) หรือมีอาการข้ออักเสบตั้งแต่ 5 ข้อขึ้นไป (polyarticular) โดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทาง systemic ซึ่งข้อที่เกิดอาการได้บ่อย ได้แก่ ข้อเข่า ข้อมือ และข้อเท้า ขณะที่มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเป็นโรคของกระดูกสันหลังส่วนคอ (cervical spine) และกระดูกสะโพก รวมถึงมีอาการ

อักเสบของข้อขนาดเล็กตามมือและข้อต่อขากรรไกร (temporomandibular joint) นอกจากนี้ อาจพบภาวะเยื่อหุ้มเส้นเอ็นอักเสบ (tenosynovitis) และ synovial cyst เกิดขึ้นได้ (10)

1.2.3 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ

(1) Macrophage Activation Syndrome (MAS)

MAS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นอันตรายต่อชีวิต ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย SJIA จะเกิดภาวะนี้ (10, 11) กลไกการเกิด MAS ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยมีความเกี่ยวข้องกับ T lymphocytes และ macrophages นำไปสู่การเกิด hypercytokinemia และ hemophagocytic activity ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับภาวะ hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงต่างๆ ได้แก่ อาการไข้สูงคงที่ (ร้อยละ 96.1) ต่อม้ำเหลืองโต (ร้อยละ 51.4) ตับโต (ร้อยละ 70) ตับบวมพร่อง ม้ามโต (ร้อยละ 57.9) เม็ดเลือดต่ำ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ชัก ไม่รู้สึกตัว (ร้อยละ 35) โดย 1 ใน 3 ของผู้ป่วย MAS ต้องได้รับการรักษาใน ICU และอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 8-22 (11-13)

(2) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) และภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis)

ผู้ป่วย JIA มีการอักเสบของเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกายอย่างเรื้อรัง ซึ่งสามารถทำให้เกิดอาการข้อติดและผิดรูป นำไปสู่การเจริญเติบโตที่ล่าช้าอย่างมีนัยสำคัญ โดยเด็กจะมีความสูงต่ำกว่าความสูงเฉลี่ย (mean) ของประชากรมากกว่า 2 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ซึ่งสัดส่วนของผู้ป่วย JIA ที่มี ความสูงผิดปกติอยู่ที่ร้อยละ 10-40 (14) การเจริญเติบโตที่ล่าช้านี้มีความรุนแรงมากใน SJIA และในกรณีที่มีอาการของข้อ (joint) หลายตำแหน่ง โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตช้า ได้แก่ ความถี่ของการติดข้อ ภาวะทุพโภชนาการ ความเครียดในระยะยาวซึ่งสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยเรื้อรังและความพิการ รวมถึงผลข้างเคียงจากการรักษา ซึ่งในผู้ป่วย JIA การเพิ่มสูงของ pro-inflammatory cytokines เป็นเวลานานส่งผลให้การหลั่ง growth hormone ลดลง และมีผลโดยตรงต่อ growth plates ของ long bone นอกจากนี้ อีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การเจริญเติบโตลดลงในเด็กที่เป็นโรค JIA คือการใช้ corticosteroid เป็นระยะเวลานาน ซึ่งมีผลต่อการเจริญเติบโตได้หลายทาง เช่น ยับยั้งการหลั่ง growth hormone, growth factor-1 (IGF-1) และ IGF binding protein เป็นต้น (14) สำหรับภาวะกระดูกพรุนสามารถเกิดได้ใน JIA ทุกประเภท แต่พบมากใน SJIA และ polyarticular ซึ่งในผู้ป่วย JIA กระบวนการงอกของกระดูกจะถูกยับยั้งด้วยกลไกทั้งทางตรงและทางอ้อมจากภาวะอักเสบ การรักษาด้วยยา และสภาวะที่ผู้ป่วยเคลื่อนไหวไม่ได้ (immobilization) การศึกษาหนึ่งพบว่าร้อยละ 41 ของผู้ใหญ่ที่เคยมีประวัติเป็น JIA เกิดภาวะกระดูกพรุน (15)

(3) การติดเชื้อรุนแรง (serious infection)

เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาโรค JIA มีความเกี่ยวข้องกับยาที่มีกลไกเป็น immunosuppressive และ anti-inflammatory agents จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานาน (16) จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของ Ringold และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ทุก 6 เดือน ตั้งแต่ ค.ศ. 2008-2012 เพื่อติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากยารักษาโรค JIA โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงเท่ากับ 0.54 ต่อ 100 person-years ซึ่งการติดเชื้อรุนแรงเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 46.9 ของประชากรที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรงทั้งหมด (17) ซึ่งยาที่มีการศึกษาว่ามีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อส่วนใหญ่ คือ ยาในกลุ่ม Biologic agents (18, 19) โดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti-TNF alpha จากการทบทวนวรรณกรรมของ Hashkes และคณะ พบอัตราการเกิดการติดเชื้อรุนแรงเท่ากับ 1-3 ต่อ 100 person-years (18) ทั้งนี้ เมื่อผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา 1 ชนิด ผู้เชี่ยวชาญจำเป็นต้องเพิ่มชนิดของยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ทำให้ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น (16) โดยจากการศึกษาของ Salonen และคณะ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบในผู้ป่วย JIA เปรียบเทียบกับคนทั่วไปที่เป็นโรคปอดอักเสบในช่วงเวลาเดียวกัน โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ในโรงพยาบาลของประเทศฟินแลนด์ ตั้งแต่ ค.ศ. 1999-2014 พบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบในผู้ป่วย JIA เท่ากับ 386 คนต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งสูงกว่าคนทั่วไปที่เป็นโรคปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วย 150 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบด้วยการทำ radiography มีประวัติการได้รับยารักษาโรค JIA มาก่อน คิดเป็นร้อยละ 84 และได้รับยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 47 (20)

(4) โรคต้อกระจก (cataract) และต้อหิน (glaucoma)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของ Angeles-Han และ Yeh ซึ่งรายงานความชุกของผู้ป่วย JIA เกิด uveitis ร้อยละ 9-30 แตกต่างกันตามชนิดของโรค JIA อีกทั้ง การเกิด uveitis จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นต้อกระจก (cataract) โดยมีอุบัติการณ์เท่ากับ 0.04/eye-year และมีความชุกตั้งแต่ร้อยละ 9-80 แตกต่างกันขึ้นอยู่กับระยะเวลาการเป็น uveitis ความรุนแรงของโรค และการใช้ topical steroid ร่วมด้วย (21) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Heiligenhaus และคณะ และการศึกษาของ Sijssens และคณะ โดยมีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 19-81 และร้อยละ 20-70 ตามลำดับ (22, 23) ทั้งนี้ การเกิด uveitis นอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดต้อกระจกแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดต้อหิน (glaucoma) ด้วยเช่นกัน (21) จากการศึกษาของ Heiligenhaus และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น JIA ร่วมกับ uveitis มีความชุกของการเกิดต้อหินประมาณร้อยละ 10-40 (22)

1.2.4 ผลลัพธ์ในระยะยาว (long-term outcomes)

แม้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย SJIA จะน้อยกว่าร้อยละ 2 แต่ความเจ็บป่วยจาก SJIA มีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก จากการติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับการวินิจฉัยในช่วง 1 ปี และ 5 ปี พบว่า ผู้ป่วย SJIA จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) คิดเป็นร้อยละ 55 และ 56

ตามลำดับ และไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ตามหลักสูตรของโรงเรียน (full school program) เนื่องจากเกิดภาวะข้ออักเสบคิดเป็นร้อยละ 11 และ 44 ตามลำดับ อีกทั้ง การประเมินความบกพร่องในการดำเนินกิจกรรมตาม Steinbrocker classification ที่เวลา 5 ปี พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยอยู่ใน class 3¹ และร้อยละ 20 อยู่ใน class 4² (24) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมของ Adib และคณะในช่วงเวลา 10 ปีย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 4-30 อยู่ใน Steinbrocker class 3 หรือ 4 และตาม Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 13.5 ปี พบว่าร้อยละ 22 ของผู้ป่วยจัดอยู่ใน moderate-to-severe disability (CHAQ score ≥ 0.75) (25) จากการติดตามผู้ป่วย SJIA เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5 ปี พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วย SJIA มีอาการข้ออักเสบแบบ severe polyarticular ซึ่งรักษาได้ยากและนำไปสู่ความพิการอย่างมีนัยสำคัญ (11) และจากการศึกษาของ Packham และ Hall ซึ่งติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 30 ปี พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วย SJIA ต้องได้รับการเปลี่ยนข้อ (joint replacement) (26)

1.2.5 การดำเนินของโรค (course of disease)

Monophasic disease จัดเป็นรูปแบบที่ดีที่สุด กล่าวคือผู้ป่วยมี active disease ไม่เกิน 24 เดือน จากนั้นอยู่ในภาวะโรคสงบ (inactive disease) โดยไม่มีการกลับเป็นซ้ำ (recurrence of active disease) รูปแบบต่อมา คือ Persistent disease ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยมีภาวะกำเริบของโรคนานกว่า 24 เดือน และรูปแบบสุดท้าย Polycyclic disease คือ ผู้ป่วยมีภาวะกำเริบของโรคที่เวลาใดๆ ก็ตาม จากนั้นเข้าสู่ภาวะโรคสงบที่เวลาใดๆ ก็ตาม แต่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะโรคกำเริบ (27)

1.2.6 การศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย SJIA ในประเทศไทย

จากการสืบค้นข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ SJIA ในประเทศไทยพบว่า ข้อมูลค่อนข้างจำกัด โดยพบการศึกษาที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับของโสเมรัซซ์และคณะ (5) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective ใน single center ติดตามผลลัพธ์ของผู้ป่วย JIA จำนวน 158 ราย ในช่วงระยะเวลากว่า 15 ปี ตั้งแต่ ค.ศ. 1997-2012 พบว่า JIA ชนิดที่พบมากที่สุด คือ SJIA (ร้อยละ 33.8) ซึ่งช่วงอายุที่เริ่มเกิด SJIA น้อยกว่า JIA ชนิดอื่น คือ เริ่มเกิดเมื่อผู้ป่วยอายุ 5.4 ± 3.5 ปี โดยผู้ป่วย SJIA มีอาการทาง systemic ร่วมด้วย ณ ช่วงเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย ได้แก่ มีไข้เป็นเวลานาน (ร้อยละ 100) ผื่น salmon (ร้อยละ 76.8) ตับและม้ามโต (ร้อยละ 28.6) และเยื่อหุ้มอวัยวะอักเสบ (serositis) ในส่วนของสภาวะโรค (disease status) SJIA มี remission rate มากที่สุดในส่วนของการถูกทำลายเชิงโครงสร้าง (structure damage) พบ bone erosion ในผู้ป่วย SJIA ร้อยละ 34.3 โดยมีผู้ป่วย SJIA ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนสะโพกเนื่องจากเกิด severe avascular necrosis 1 ราย และได้รับการผ่าตัดเนื่องจากเกิดกระดูกข้อผิดรูป 1 ราย ในส่วนของภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วย SJIA เกิด MAS จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 15.8) เสียชีวิตจำนวน 3 รายจากการติดเชื้ออย่างรุนแรง โดยมี 1 ใน 3 รายไม่สามารถคุม MAS ได้ (5)

¹ Class III - Limited to little or none of the duties of usual occupation or self-care

² Class IV - Incapacitated, largely or wholly bed-ridden or confined to a wheelchair with little or no self-care

1.3 แนวทางการรักษา

การให้การรักษาผู้ป่วย JIA ด้วยยามีเป้าหมายเพื่อให้หายจากโรคอย่างสมบูรณ์ (complete remission) เพื่อให้เด็กสามารถเจริญเติบโตได้อย่างปกติ มีพัฒนาการ สามารถเข้าร่วมศึกษาในโรงเรียนได้อย่างเต็มที่ สามารถประกอบอาชีพ เล่นกีฬา รวมถึงทำสิ่งต่างๆ ที่เป็นการใช้ชีวิตอย่างปกติได้ จากการสืบค้นข้อมูล ไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) สำหรับการรักษา SJIA ของประเทศไทย ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อคิดเห็นว่า แนวทางการรักษา SJIA ในประเทศไทยที่ใช้ในทางปฏิบัติได้ดัดแปลงมาจากคำแนะนำ (recommendations) ของ American College of Rheumatology (ACR) (28) แบ่งการรักษาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- (1) SJIA with active systemic features and varying degrees of synovitis
- (2) SJIA without active systemic features and with varying degrees of active synovitis
- (3) SJIA with features concerning for MAS

การพิจารณาเลือกการรักษาตามคำแนะนำของ ACR จะขึ้นอยู่กับผลการประเมินสถานะของผู้ป่วยโดยแพทย์ (Physician Global Assessment; MD global) ซึ่งมีคะแนนตั้งแต่ 1-10 คะแนน และ/หรือจำนวนข้อที่มีอาการ (Active Joint Count; AJC) โดยสามารถสรุปกลุ่มยาที่ใช้ทั้งหมดได้ดังตารางที่ 1-1

ตารางที่ 1-1 กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย SJIA ตามทางเลือกในการรักษา (28)

Options	SJIA with each feature		
	1) active systemic features and varying degrees of synovitis	2) no active systemic features and varying degrees of active synovitis	3) features concerning for MAS
Initial therapeutic options	<ul style="list-style-type: none"> ● Anakinra ● Systemic corticosteroid monotherapy ● NSAID monotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> ● Intraarticular corticosteroid injection ● Methotrexate (MTX) or leflunomide ● NSAID monotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anakinra ● Calcineurin inhibitor ● Systemic corticosteroid monotherapy
Therapeutic options for continued disease activity*	<ul style="list-style-type: none"> ● Abatacept ● Anakinra ● Calcineurin inhibitor ● Canakinumab ● Systemic corticosteroid monotherapy ● Intraarticular corticosteroid injection ● MTX or leflunomide ● TNF-alpha inhibitor ● Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ● Abatacept ● Anakinra ● Canakinumab ● MTX or leflunomide ● TNF-alpha inhibitor ● Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ● N/A
Uncertain or inappropriate options for continued disease activity	<ul style="list-style-type: none"> ● IVIG ● Nonbiologic DMARD combinations (MTX plus leflunomide and/or a calcineurin inhibitor) ● Riloncept 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nonbiologic DMARD combinations (MTX plus leflunomide and/or a calcineurin inhibitor) ● Riloncept ● Rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> ● Abatacept ● Canakinumab ● IVIG ● MTX or leflunomide ● Riloncept

Options	SJIA with each feature		
	1) active systemic features and varying degrees of synovitis	2) no active systemic features and varying degrees of active synovitis	3) features concerning for MAS
	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab 		<ul style="list-style-type: none"> Rituximab TNF-alpha inhibitor Tocilizumab

* Therapeutic options for continued disease activity ไม่ได้หมายความว่าถึงการรักษาที่เป็น second line การเลือกด้วยในกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับการรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้า (previous treatment) และการประเมินสภาวะของผู้ป่วยโดยแพทย์ (MD global) และ/หรือจำนวนข้อที่มีอาการอักเสบ (AJC)

หากพิจารณาเฉพาะการรักษาที่จัดเป็น initial therapeutic options และ therapeutic options for continued disease activity สามารถสรุปกลุ่มยาและรายละเอียดของยาแต่ละชนิดได้ดังนี้

1.3.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ยากลุ่มนี้ใช้สำหรับรักษาอาการปวด ข้อติด และไข้ โดย ibuprofen, meloxicam, naproxen, tolmetin, และ celecoxib เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. Food and Drug Administration (FDA) (12) ในการรักษาผู้ป่วย JIA ซึ่งพิจารณาให้เป็นการรักษาเดี่ยว ใช้ในช่วงเริ่มต้นการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มี low disease activity หากไม่สามารถควบคุมอาการได้ใน 1-2 เดือน ควรพิจารณาให้การรักษาอื่นเพิ่มเติม (10, 28) อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในเด็กที่ได้รับ traditional NSAIDs คือ ปวดท้อง ปกขี้ถ่าย และปวดศีรษะ (29) นอกจากนี้ อาจพบ pseudoporphyria ในผู้ป่วยที่ได้รับยา naproxen (12)

1.3.2 Corticosteroids

(1) Intra-articular corticosteroid (IAC) injections

ตามคำแนะนำของ American College of Rheumatology (ACR) แนะนำให้ใช้ IAC injections เป็นตัวเลือกสำหรับเริ่มต้นการรักษาในกรณีผู้ป่วย SJIA มี AJC ≤ 4 และไม่มี active systemic features (28) ในกรณีที่มีอาการทาง systemic อาจพิจารณาให้ IAC injections เป็นยาเสริม (adjunct therapy) โดยคาดหวังว่า อาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือน หลังจาก 4 เดือนแล้ว จึงจะให้ IAC injections ซ้ำได้ จากการศึกษาใน ค.ศ. 2008 โดย Marti และคณะ พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่อาการจะกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในผู้ป่วย JIA อยู่ที่ 23.1 เดือน (30) ในด้านของประสิทธิภาพในการรักษา พบว่า triamcinolone hexacetonide (TH) มีประสิทธิภาพมากกว่า triamcinolone acetate (TA), hydrocortisone acetate และ methylprednisolone acetate (31) อย่างไรก็ตาม TH ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย (32) สำหรับอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดของ IAC injections คือ subcutaneous atrophy นอกจากนี้ การให้ IAC injections อาจจำเป็นต้องให้ยาสลบหรือระงับความรู้สึกร่วมด้วย (33)

(2) Systemic corticosteroids

Systemic corticosteroids (oral or intravenous route) ถูกใช้ในการรักษา JIA มาหลายทศวรรษ แต่การใช้ในผู้ป่วย SJIA นั้นค่อนข้างจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยจะเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ corticosteroids เป็นระยะเวลานาน (30) ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized สำหรับการใช้ systemic

corticosteroids ในผู้ป่วย SJIA ตามคำแนะนำของ ACR 2013 แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีอาการทาง systemic (active systemic features) โดยอาจจะใช้เป็นยาตัวแรกหรือใช้ในกรณีที่มีการรักษาด้วย NSAIDs ล้มเหลว แต่ไม่ควรให้ติดต่อกันนานเกิน 2 สัปดาห์ (28) ซึ่งขนาดยา corticosteroid ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ควรจะต่ำกว่าขนาดยาที่เทียบเท่ากับฤทธิ์ของ prednisolone 0.5 mg/kg/day และใช้ในขนาดที่น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เพื่อลดผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้หลายประการ (34) เช่น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) ภาวะกระดูกพรุน ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก (cataracts) ต้อหิน (glaucoma) และผลทางเมแทบอลิก (metabolic effects) เป็นต้น สำหรับการรักษาในระยะยาวควรพิจารณาให้ยากลุ่มอื่น เช่น DMARDs เป็นต้น (12, 30, 35)

1.3.3 Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

ตามคำแนะนำของ ACR ยาในกลุ่ม non-biologic DMARDs ที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ MTX, leflunomide และ calcineurin inhibitor (เช่น cyclosporine-A) จากการทบทวนวรรณกรรมพบรายละเอียดของยาแต่ละตัวที่เกี่ยวข้องกับโรค SJIA ดังนี้

(1) Methotrexate (MTX)

MTX เป็นยากลุ่ม antimetabolite ที่ใช้มากที่สุดในการรักษา JIA แต่ในผู้ป่วย SJIA กลับพบว่า อัตราการตอบสนองไม่สูงเท่ากับ JIA ชนิด oligoarthritis และ polyarthritis อีกทั้ง ยังไม่มีหลักฐานว่า MTX มีผลต่อการรักษาอาการทาง systemic จากการศึกษาระบบ placebo-controlled trial พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ ACR 30 response rate, systemic feature score, erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) ระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาหลอกและได้รับ MTX (11, 34) อาการข้างเคียงที่เกิดจาก MTX มักจะสัมพันธ์กับ folate antagonism เนื่องจาก MTX เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ dihydrofolate reductase อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ อาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ไม่สบายท้อง คลื่นไส้ เอนไซม์ตับเพิ่มสูง นอกจากนี้ อาจพบแผลในปากและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงขึ้น เนื่องจากผลในการกดภูมิคุ้มกันของ MTX โดย ACR แนะนำให้มีการตรวจติดตาม complete blood count, liver transaminases และ creatinine ที่ baseline และทุก 12 weeks ขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย MTX (30)

(2) Leflunomide

Leflunomide เป็นยาในกลุ่ม isoxazole derivative ซึ่งมีผลต่อหลายส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการอักเสบ มีรายงานกรณีศึกษาว่า leflunomide สามารถรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อ MTX ได้สำเร็จ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเชิงทดลองที่จำเพาะต่อ SJIA (34) นอกจากนั้น leflunomide ยังเป็นยาที่มีหลักฐานด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ในเด็กที่ค่อนข้างจำกัด ตามเอกสารกำกับยาไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี อาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ผมร่วง ผื่น ท้องเสีย ปวดศีรษะ ติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ (36)

(3) Cyclosporine-A (calcineurin inhibitor)

จากการศึกษาแบบ open, prospective study พบว่า cyclosporine-A มีประโยชน์ต่ออาการทาง systemic โดยสามารถทำให้อาการไขข้อหายได้อย่างรวดเร็วในร้อยละ 52 ของผู้ป่วย SJIA แต่ผลในการลดอาการอักเสบของข้อไม่ค่อยเป็นที่น่าพอใจ มีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่มีจำนวนข้ออักเสบลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน 1 ใน 4 ของผู้ป่วยหยุดใช้ยาเนื่องจากมาจากความเป็นพิษของ cyclosporine-A และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยหยุดใช้ยาเนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้มีผลการศึกษาแบบ multicenter open study ในผู้ป่วย SJIA จำนวน 184 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 5 ที่มีการตอบสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมี mild disease activity และร้อยละ 65 มี moderate หรือ severe disease activity (11, 34)

นอกจากยา non-biologic DMARDs ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (37) ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า บางกรณีจำเป็นต้องใช้ยา non-biologic DMARDs ชนิดอื่นเพิ่มเติม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น sulfasalazine, hydroxychloroquine และ azathioprine

(4) Sulfasalazine

Sulfasalazine เป็นยาในกลุ่ม 5-aminosalicylic acid analogue linked to a sulfonamide สามารถต้านการอักเสบด้วยการรบกวนกระบวนการผลิต prostaglandins leukotrienes และการสะสมสาร adenosine จากการทบทวนวรรณกรรมพบคำแนะนำให้ใช้ยา sulfasalazine รักษาอาการอักเสบบริเวณตำแหน่งของปลายเอ็นซึ่งยึดติดกับกระดูก (enthesitis) ในกลุ่มผู้ป่วย JIA ที่เคยได้รับยากลุ่ม NSAID ร่วมกับยา glucocorticoids แบบฉีด ในการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled ของการใช้ยา sulfasalazine ในการรักษาผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarticular และ polyarticular พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยประเมินจาก articular severity score global assessment และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังจากปรับข้อมูลด้านความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา sulfasalazine มีผลการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 30 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 4.2 เท่า และอีกการศึกษาหนึ่งพบว่า ร้อยละ 29 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา sulfasalazine เกิดอาการข้างเคียงจนนำไปสู่การหยุดยา ซึ่งอาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ การระคายเคืองทางเดินอาหาร ผื่นคัน ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ และการเกิดแผลในช่องปาก โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรใช้ในการติดตามการเกิดพิษจากยาดังกล่าว ได้แก่ complete blood count, liver transaminases และ creatinine (30)

(5) Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine เป็นยาตัวแรกที่น่ามาใช้รักษาโรคมาลาเรีย พัฒนาขึ้นมาจาก chloroquine เพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับดวงตา สามารถลดอาการปวดและบวมของข้อ และอาจป้องกันการทำลายข้อได้ รวมถึงลดโอกาสเกิดความพิการถาวรได้ มีการนำ hydroxychloroquine มาใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis, childhood arthritis หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) และ

autoimmune disease ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านผลการรักษาที่ชัดเจนในผู้ป่วย SJIA จากการศึกษาระบบ double-blind placebo-controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยา penicillamine กับ hydroxychloroquine รักษาผู้ป่วย JIA ชนิดรุนแรง (38) โดยติดตามเป็นเวลาทั้งหมด 12 เดือน พบว่า hydroxychloroquine สามารถบรรเทาอาการปวดได้ดีกว่ายาหลอก นอกจากนี้พบการศึกษาระบบ randomized, parallel clinical trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา hydroxychloroquine กับ gold sodium thiomalate (GSTM) และ D-penicillamine (PEN) โดยติดตามผลที่ 50 สัปดาห์ พบว่ายา hydroxychloroquine สามารถลด erythrocyte sedimentation rate (ESR) ได้ดีกว่าการใช้ยา GSTM และ PEN (39)

(6) Azathioprine

Azathioprine เป็นยาในกลุ่ม purine synthesis inhibitor มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและ autoimmune diseases เช่น rheumatoid arthritis (6) จากการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย juvenile rheumatoid arthritis (JRA) ที่ได้รับยา azathioprine พบว่าผู้ป่วย 15 คน (ร้อยละ 62.5) มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และอีก 9 คน (ร้อยละ 37.5) เข้าสู่ระยะโรคสงบ (remission) azathioprine สามารถลดขนาดการใช้ยา corticosteroids ลงได้ร้อยละ 50 ในเด็ก 7 คน และสามารถหยุดการใช้ยา corticosteroids ลงได้ 8 คน จากการศึกษาครั้งนี้ ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับอาการข้างเคียงจากยา azathioprine แต่มีคนไข้ 2 รายที่ได้รับยา azathioprine เกินขนาดที่กำหนด (overdose) มีอาการ pancytopenia และ disseminated infection (40) นอกจากนี้พบการศึกษาระบบ uncontrolled prospective ที่ศึกษาผลการใช้ยา azathioprine ในผู้ป่วย juvenile chronic arthritis ในช่วง ค.ศ. 1980 ถึง 1989 โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาเฉลี่ย 13 เดือน (3 วัน-8.5 ปี) และทำการติดตามผลทุก 2 เดือน จนครบ 2 ปี มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 129 คน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 38 (49 คน) ที่ได้รับการรักษาจนครบ 2 ปี มีอาการทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการที่ดีขึ้น ผู้ป่วยร้อยละ 14 (18 คน) เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ทั้งนี้ มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา azathioprine ในผู้ป่วย JIA ที่มีภาวะ uveitis (41)

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การรักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่มมีข้อจำกัดหลายประการ NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่ใช้สำหรับบรรเทาอาการของโรคเท่านั้น ส่วน corticosteroids ก่อนข้างมีประสิทธิภาพดี แต่มีข้อจำกัดในเรื่องของผลข้างเคียงในการใช้เป็นเวลานาน ขณะที่ DMARDs เป็นยาที่มีการใช้อย่างเป็นแบบแผนในผู้ป่วย SJIA โดยมีเป้าหมายเพื่อลดการใช้ corticosteroids แต่ประสิทธิภาพของ DMARDs ก็ค่อนข้างจำกัดเช่นกัน และเนื่องจากหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่า SJIA มีความเกี่ยวข้องกับ pro-inflammatory cytokines หลายชนิด กรอบแนวคิดการรักษาในยุคหลัง จึงเริ่มเข้าสู่แนวทางการรักษาด้วยสารชีวภาพ (biologic agents)

1.3.4 Biologic agents

จากหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่า SJIA มีความเกี่ยวข้องกับ pro-inflammatory cytokines หลายชนิด โดย 3 ชนิดหลักที่สำคัญ คือ IL-1, IL-6 และ TNF- α การคิดค้นและพัฒนาสำหรับการรักษา SJIA จึงมีเป้าหมายเพื่อต้าน cytokines เหล่านี้ โดยเป็นยาในรูปแบบของสารชีวภาพ ได้แก่

(1) *Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists: anakinra, canakinumab, rilonacept*

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-1 ได้ 3 วิธี คือ IL-1 receptor antagonist (anakinra), IL-1 β antibody (canakinumab) และ IL-1R-IL1RacP-Fc fusion protein (rilonacept) (12) อาการข้างเคียงที่พบบ่อยในยาในกลุ่มนี้ คือ injection site reactions และความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น (30)

(2) *Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonists: tocilizumab*

ยาในกลุ่มนี้มีเพียง 1 ตัว คือ tocilizumab ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน IL-6 โดยมีเป้าหมายทั้ง soluble และ membrane-bound IL-6 receptor (12) อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ระดับ neutrophils ต่ำ (neutropenia) และระดับ transaminase เพิ่มขึ้น (30)

(3) *Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab*

ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วยยาที่แตกต่างกัน 3 ชนิด คือ 1) soluble TNF- α receptor (etanercept) 2) chimeric monoclonal TNF- α antibody (infliximab) และ 3) humanized monoclonal antibody (adalimumab) (12) นอกจากนี้ยังมีการใช้ TNF- α inhibitor ชนิด humanized monoclonal antibody อีกตัวหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย JIA ในประเทศไทย คือ golimumab ในด้านความปลอดภัย สิ่งที่ควรระมัดระวังคือ ผลในการกดภูมิคุ้มกันของยาในกลุ่มนี้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการกำเริบของวัณโรค ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองวัณโรคก่อนที่จะเริ่มใช้ยาในกลุ่มนี้ หรือเมื่อมีการเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ คือ การเพิ่มความเสียหายต่อการเกิด demyelinating disease, leukocytoclastic vasculitis และ drug-induced lupus (30)

นอกจากยาทั้ง 3 กลุ่มที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ตามคำแนะนำของ ACR 2013 ได้มีการแนะนำให้พิจารณาใช้สารชีวภาพอีกกลุ่มหนึ่ง คือ

(4) *T-cell co-stimulation modulator: abatacept*

ยาในกลุ่มนี้มีเพียงตัวเดียว คือ abatacept ออกฤทธิ์เป็น cytotoxic T lymphocyte antigen immunoglobulin (CTLA-4 Ig) มีผลในการต้านการอักเสบโดยทำให้เกิด down regulating T cell activation ด้วยการจับกับ CD80 and CD86 receptors ที่อยู่บน antigen-presenting cell และป้องกันไม่ให้ CD80 and CD86 receptors เกิดปฏิกิริยากับ CD28 บน T-cell เพื่อให้ T-cell activation เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม (12, 36) ในด้านความปลอดภัย จากการศึกษาในผู้ป่วย 153 ราย พบการติดเชื้อรุนแรง 6 ราย และการเกิด infusion reaction อย่างเฉียบพลัน 5 ราย

จากการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับการเปรียบเทียบสารชีวภาพแต่ละชนิด พบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ของ Simon Tarp และคณะ (42) ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลจาก randomized controlled trial (RCT) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) และ

ความปลอดภัย (safety) ของการใช้สารชีวภาพ (biological agents; BAs) รักษาโรค SJIA พบว่า มีการใช้สารชีวภาพ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ IL-1 receptor antagonist ได้แก่ anakinra canakinumab และ rilotacept กลุ่มที่สอง คือ IL-6 receptor antagonist ได้แก่ tocilizumab ซึ่งมี RCT ทั้งหมด 5 การศึกษา ประกอบด้วย anakinra canakinumab และ tocilizumab อย่างละ 1 การศึกษา และ rilotacept 2 การศึกษา โดยทุกการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วย American College of Rheumatology Paediatric 30 (ACR30) response criteria หลังการใช้สารชีวภาพเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (ยกเว้น การศึกษาของ tocilizumab ประเมิน ACR30 response หลังจากผู้ป่วยได้รับยา 12 สัปดาห์ แต่ข้อมูลที่นำมาใช้ในการศึกษานี้ เลือกใช้ค่า ACR30 response ที่ 4 สัปดาห์) และวัดความปลอดภัยจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse events; SAEs) ผลการศึกษา พบว่า canakinumab และ tocilizumab มีประสิทธิภาพเหนือกว่า riloncept ในขณะที่ anakinra และ riloncept มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ด้านความปลอดภัย พบว่าสารชีวภาพทุกตัวมีความปลอดภัยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ หลักฐานทางวิชาการและการศึกษาที่นำมาใช้มีคุณภาพต่ำ เนื่องจากการเปรียบเทียบแบบ indirect comparison และแต่ละการศึกษายังขาดความสอดคล้องกัน (consistency) จึงไม่อาจสรุปได้ว่าสารชีวภาพตัวใดเหมาะสมสำหรับการรักษา SJIA มากที่สุด ทราบเพียงว่าไม่ควรใช้ rilotacept เป็นทางเลือกแรกในการรักษา (42)

นอกจากนี้ พบการศึกษาแบบ retrospective observational study (43) ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของการใช้สารชีวภาพรักษาโรค SJIA ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ International League of Associations for Rheumatology (ILAR) จำนวน 77 ราย ระยะเวลาติดตามการรักษารวม 245.5 ปีผู้ป่วย (patient-years) และระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยที่ไม่เคยมีการเปลี่ยนสารชีวภาพมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 33.8 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสารชีวภาพ มีระยะเวลาติดตามเฉลี่ยที่ 6.7 เดือนหลังการได้รับสารชีวภาพตัวแรก 12 เดือนหลังจากได้รับสารชีวภาพตัวที่สอง และ 10.6 เดือนสำหรับการได้รับสารชีวภาพตัวที่สาม โดยประเมินประสิทธิภาพจากการรักษาสองรูปแบบ คือ รูปแบบที่หนึ่ง ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ (inactive disease; ID) หมายความว่า ผู้ป่วยไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการทางข้อ และไม่มีอาการข้อติดในช่วงเช้า (morning stiffness) โดยมีผลการประเมิน visual analogue scale (VAS) โดยแพทย์ไม่เกิน 10/100 และรูปแบบที่สอง ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบมากกว่า 6 เดือน (clinical remission; CR) ภายใต้การใช้ยา DMARDs corticosteroids หรือ สารชีวภาพ ซึ่งการศึกษานี้เปรียบเทียบสารชีวภาพทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ IL-1 receptor antagonists ได้แก่ anakinra และ canakinumab กลุ่มที่สองคือ IL-6 receptor antagonist ได้แก่ tocilizumab และกลุ่มที่สาม คือ TNF- α inhibitor คือ etanercept ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับสารชีวภาพเป็นครั้งแรกบรรลุผลการรักษาเข้าสู่ระยะ ID ทั้งหมด 37 ราย โดยผู้ป่วย 1 รายจาก 12 ราย ใช้ etanercept ผู้ป่วย 26 รายจาก 51 ราย ใช้ anakinra ผู้ป่วย 7 รายจาก 10 ราย ใช้ canakinumab ผู้ป่วย 1 ราย ใช้ abatacept และผู้ป่วย 2 ราย ใช้ tocilizumab ส่วนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนสารชีวภาพเป็นครั้งที่ 2 มีจำนวน 34 ราย ครั้งที่ 3 มีจำนวน 18 ราย และครั้งที่ 4 มีจำนวน 4 ราย โดยพบว่า มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ ID ทั้งหมด 13 ราย (7 รายจากการใช้ canakinumab และ 6 รายจากการใช้ tocilizumab)

สำหรับการติดตามผลครั้งสุดท้ายพบว่า มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ CR ทั้งหมด 40 ราย จึงกล่าวโดยสรุปได้ว่า จากผลการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้สารชีวภาพเป็นครั้งแรกในสารชีวภาพกลุ่ม IL-receptor antagonist ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะ ID ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้สารชีวภาพในกลุ่ม TNF inhibitor และในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการเปลี่ยนสารชีวภาพเป็น canakinumab หรือ tocilizumab ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ระยะ ID ได้ ขณะที่การเปลี่ยนเป็น etanercept ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่เข้าสู่ระยะ ID โดยผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดมากกว่าครึ่งหนึ่งสามารถเข้าสู่ระยะ CR ได้ (43)

เมื่อพิจารณาสารชีวภาพแต่ละชนิดตามการอนุมัติข้อบ่งใช้โดย U.S. FDA พบว่า ยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย JIA ได้แก่ canakinumab, tocilizumab, adalimumab, etanercept และ abatacept ซึ่งยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยเด็กโรค JIA ที่มีอายุ 2 ปีขึ้นไป ยกเว้น abatacept ชนิดฉีดได้ผิวหนังที่ควรใช้ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป ทั้งนี้มีเพียง canakinumab และ tocilizumab ที่มีข้อบ่งใช้ที่จำเพาะต่อโรค SJIA ขณะที่ในประเทศไทย tocilizumab etanercept และ abatacept เท่านั้นที่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA Thailand) สำหรับการใช้ในผู้ป่วย JIA และมีเพียง tocilizumab เท่านั้นที่มีข้อบ่งใช้จำเพาะต่อโรค SJIA (ตารางที่ 1-2)

ยา tocilizumab เป็น recombinant humanized monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง interleukin-6 signal transduction ตามการศึกษาหลัก (landmark study) คือ TENDER study ของ De Benedetti F และคณะ (44) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย SJIA อายุ 2-17 ปีที่มีสภาวะโรคคงอยู่นาน (≥ 6 เดือน) และตอบสนองต่อ NSAIDs และ corticosteroid ได้ไม่ดีพอ จำนวน 112 ราย โดยเปรียบเทียบ tocilizumab กับยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ACR30 response และไม่มีไข้ ในกลุ่มที่ได้รับ tocilizumab มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (85% vs. 24%, $p < 0.001$) เมื่อพิจารณา ACR70 และ ACR90 response พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tocilizumab มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (71% vs. 8%, 37% vs. 5%; $p < 0.001$) ส่วนอาการทาง systemic ต่างๆ (systemic symptoms) และค่าทางห้องปฏิบัติการ (laboratory values) ของผู้ป่วยที่ได้รับ tocilizumab ก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การติดตามผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 52 พบว่าร้อยละ 59 ของผู้ป่วยมี ACR90 response และไม่มีไข้ร้อยละ 48 ของผู้ป่วยไม่มีอาการทางข้อ (active joint) และร้อยละ 52 ของผู้ป่วยสามารถหยุดการรักษาด้วย oral corticosteroid ได้ (44)

ในด้านความปลอดภัยพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่ม tocilizumab และกลุ่มยาหลอก จำนวน 66 รายและ 11 ราย ตามลำดับ โดยมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 4 เหตุการณ์ในผู้ป่วย 3 รายของกลุ่ม tocilizumab และ 2 เหตุการณ์เป็นการติดเชื้อ ขณะที่ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่มยาหลอก นอกจากนั้น มีรายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วย 6 ราย โดย 3 รายเสียชีวิตในช่วงที่ได้รับการรักษาด้วย tocilizumab จาก suspected tension pneumothorax, probable streptococcal sepsis และอุบัติเหตุทางจราจร ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย tocilizumab เสียชีวิตหลังจากถอนตัวออกจากการศึกษาเป็นเวลา 6, 12 และ 13 เดือน โดยรายแรกเสียชีวิตจาก pulmonary hypertension ที่มี

สาเหตุมาจาก suspected pulmonary veno-occlusive disease รายที่สองเสียชีวิตจาก pulmonary hypertension และอีก 1 รายเสียชีวิตจาก probable macrophage activation syndrome โดยสองรายสุดท้ายเสียชีวิตระหว่างที่ได้รับสารชีวภาพชนิดอื่นเพื่อรักษา persistent active SJIA (44)

ใน พ.ศ. 2554 สถาบันแห่งชาติเพื่อความเป็นเลิศด้านสุขภาพและการแพทย์ (National Institute for Health and Care Excellence; NICE) ของประเทศอังกฤษ ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ tocilizumab ในการรักษาผู้ป่วย SJIA (45) ดังนี้

- (1) แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ในกรณี que ผู้ป่วยตอบสนองต่อ NSAIDs, systemic corticosteroids และ MTX ได้ไม่ดีเพียงพอ
- (2) ไม่แนะนำให้ใช้ tocilizumab ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ MTX หรือยังไม่เคยได้รับ MTX
- (3) สำหรับผู้ป่วย SJIA ที่ไม่อยู่ในเงื่อนไขข้อ (1) แต่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วย tocilizumab ควรให้การรักษาต่อไปจนกว่าจะได้รับการพิจารณาว่าควรหยุดสารชีวภาพดังกล่าว โดยการตัดสินใจควรเกิดขึ้นร่วมกันระหว่างแพทย์ ผู้ป่วย และ/หรือ พ่อแม่หรือผู้ดูแลผู้ป่วย

ในประเทศไทยมี tocilizumab จำหน่ายในรูปแบบ IV ขนาดความแรง 80 mg/4 ml และ 400 mg/20 ml ขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อ พ.ศ. 2552 และรูปแบบ SC ขนาดความแรง 162 mg/0.9 mL ซึ่งนำเข้าโดยบริษัท โรช (ประเทศไทย) จำกัด (32)

ตารางที่ 1-2 กลุ่มยา รายการยา ขี้อប់ใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

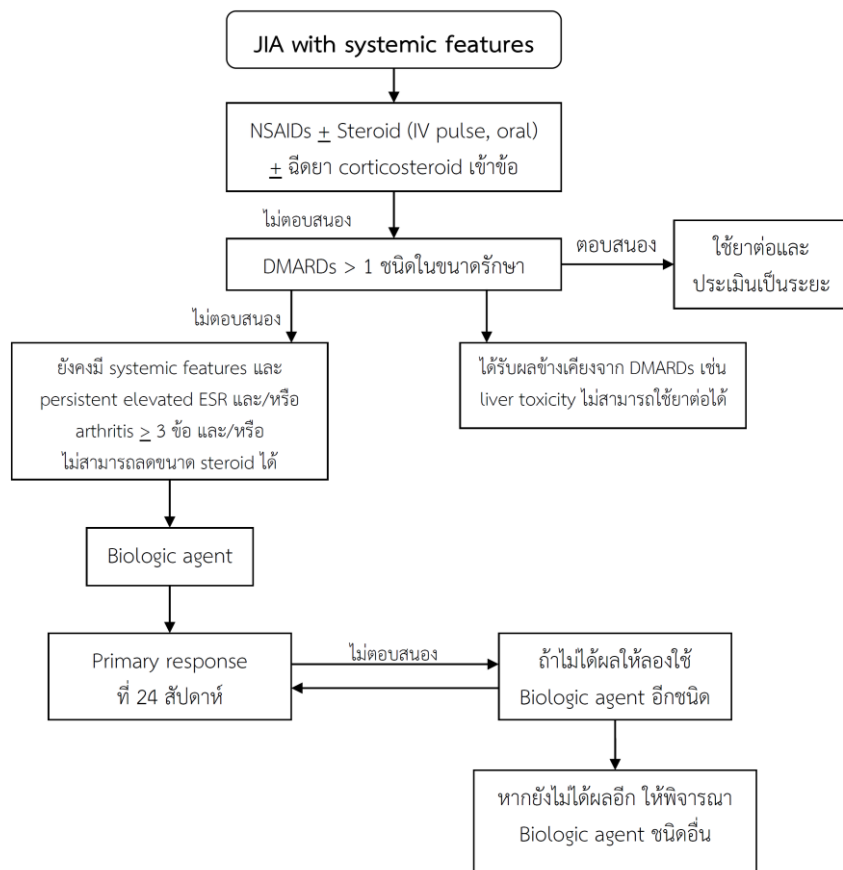
Category	Medications	U.S. FDA approval (36)		FDA Thailand approval (32)	
		Approved indications	Pediatric use		
1. IL-1 receptor antagonist	Anakinra	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome	yes	<ul style="list-style-type: none"> ● ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย 	
		Rheumatoid arthritis	no		
	Canakinumab	Cryopyrin associated periodic syndrome	4 years or older		<ul style="list-style-type: none"> ● รักษา Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป รวมถึง Familiak Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)/ Familial Cold Urticaria (FUC)/ Muckle-Wells Syndrome (MWS)/ Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)/ Chronic Infantile Neurological/Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA) ● ไม่ทำการตลาดในประเทศไทย
		Deficiency of mevalonate kinase	yes		
		Familial cold urticaria	4 years or older		
		Familial Mediterranean fever	yes		
		Hyper-IgD periodic fever syndrome (HIDS)	yes		
		Muckle-Wells syndrome	4 years or older		
		Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older		
	TNF receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS)	yes			
Riloncept	Cryopyrin associated periodic syndrome	12 years or older	● ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย		
2. IL-6 receptor antagonist	Tocilizumab	Cytokine release syndrome	2 years or older	<ul style="list-style-type: none"> ● โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis) ● โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis และ Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) 	
		Giant cell arteritis	no		
		Polyarticular juvenile rheumatoid arthritis	2 years or older		
		Rheumatoid arthritis (M to S)*	no		
		Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older		
3. TNF- α inhibitors	Adalimumab	Ankylosing spondylitis	no	<ul style="list-style-type: none"> ● ใช้สำหรับลดอาการและอาการแสดง และยับยั้งไม่ให้เกิดการทำลายโครงสร้างของข้อเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการของโรค RA ระดับ M to S ที่ได้ผลการตอบสนองไม่เพียงพอจากการใช้ DMARDs 1 ชนิดหรือมากกว่า โดยใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ MTX หรือ DMARDs อื่น ๆ 	
		Crohn's disease (M to S)#	6 years or older		
		Hidradenitis suppurativa (M to S)	no		
		Juvenile idiopathic arthritis	2 years or older		
		Plaque psoriasis (M to S), Chronic	no		
		Psoriatic arthritis	no		
		Rheumatoid arthritis (M to S)	no		
		Ulcerative colitis (M to S), Active, refractory	No		
Uveitis	No				

Category	Medications	U.S. FDA approval (36)		FDA Thailand approval (32)
		Approved indications	Pediatric use	
3. TNF- α inhibitors	Golimumab	Ankylosing spondylitis, Active	No	<ul style="list-style-type: none"> มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่ไม่มีข้อมูลข้อบ่งใช้ ลดอาการและอาการแสดง และยับยั้งการทำลายโครงสร้างที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรค RA ที่มีอาการขั้น M to S เริ่มต้นโดยใช้ร่วมกับ MTX หรือเป็นยาเดี่ยว ลดอาการและอาการแสดงของโรค JIA ที่เกี่ยวข้องกับข้อต่อหลายข้อ (polyarticular-course JIA) ที่มีอาการขั้น M to S ในผู้ป่วยที่ใช้ DMARDs 1 ชนิดหรือมากกว่าแล้วให้ผลไม่ดีพอ/ โรคข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) ในผู้ป่วยโรค RA จากโรคสะเก็ดเงิน โดยใช้ร่วมกับ MTX ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการใช้ MTX เพียงอย่างเดียวไม่ดีพอ/ โรคข้อสันหลังอักเสบตติยัค รักษาผู้ป่วย (อายุ 18 ปี หรือมากกว่า) ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินผื่นหนาที่มีอาการขั้น M to S และเรื้อรัง โดยเป็นผู้ป่วยที่เลือกการรักษาด้วย systemic therapy หรือการบำบัดด้วยแสง
		Psoriatic arthritis, Active	No	
		Rheumatoid arthritis (M to S)\$, Active,	No	
		Ulcerative colitis (M to S), Active	No	
	Etanercept	Ankylosing spondylitis	No	
		Juvenile idiopathic arthritis (M to S)	2 years and older	
		Plaque psoriasis, chronic (M to S)+	4 years or older	
		Psoriatic arthritis	No	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	No	
	Infliximab	Ankylosing spondylitis	No	
		Crohn's disease, Fistulizing	No	
		Crohn's disease (M to S)#	6 years and older	
		Plaque psoriasis, chronic (Severe)	No	
		Psoriatic arthritis	No	
Rheumatoid arthritis (M to S)\$		No		
Ulcerative colitis (M to S)#	6 years or older			
4. T-cell co-stimulation modulator	Abatacept	Juvenile idiopathic arthritis (M to S), active, polyarticular	6 years or older, IV; 2 years or older, subQ	
		Psoriatic arthritis	No	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	No	

Note: M to S = Moderate to Severe/ * In patients who had an inadequate response to disease modifying antirheumatic therapy/ # In patients with an inadequate response to conventional therapy/ + In patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy/ \$ In combination with MTX

1.4 แนวทางการรักษาโรค SJIA ด้วยสารชีวภาพของประเทศไทย

ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic สมมาตรมาติสซิมแห่งประเทศไทยอยู่ระหว่างการพัฒนา “แนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก” (รายละเอียดดังรูปที่ 1-1) โดยดัดแปลงมาจาก “Current management of juvenile idiopathic arthritis” ของ Carol A. Wallace. (46)



*หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค systemic juvenile idiopathic arthritis Biologic agent ชนิดแรกให้เลือกใช้ควรเป็น tocilizumab

รูปที่ 1-1 ขั้นตอนการรักษาโรค juvenile idiopathic arthritis กรณีมี systemic features ร่วมด้วย

จากรูปที่ 1-1 จะเห็นได้ว่า ก่อนที่ผู้ป่วย SJIA จะได้รับการรักษาด้วยสารชีวภาพจะต้องผ่านการรักษาด้วยยากลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และ/หรือยากลุ่ม DMARDs มาก่อน ซึ่งในผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อยาทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าว หากจะเริ่มต้นการรักษาด้วยสารชีวภาพควรใช้ยา tocilizumab เป็นทางเลือกแรก ทั้งนี้ จากการศึกษาในประเทศไทยแบบ retrospective ใน single center ติดตามผู้ป่วย JIA 158 ราย (5) พบว่า systemic corticosteroids ทั้งชนิดรับประทานและฉีดทางหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) ถูกใช้เป็นหลักในผู้ป่วย JIA ซึ่งในส่วนของผู้ป่วย SJIA มีร้อยละ 90 ได้รับ methotrexate (MTX) สำหรับการส่งใช้สารชีวภาพในผู้ป่วย SJIA พบมากเป็นอันดับที่ 2 (ร้อยละ 43.4) และมีผู้ป่วย 3 รายที่มีการเปลี่ยนชนิดของสารชีวภาพจาก etanercept หรือ infliximab ไปเป็น tocilizumab ซึ่งเป็นสารชีวภาพที่มีการใช้มากที่สุดในการรักษาผู้ป่วย SJIA นอกจากนี้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มี active disease มีอาการทางคลินิกดีขึ้น

หลังจากเริ่มใช้สารชีวภาพ อย่างไรก็ตาม การรักษาในปัจจุบันหากผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึง tocilizumab ได้ แพทย์จำเป็นต้องให้การรักษาด้วย systemic corticosteroids ในขนาดที่สูงขึ้น หรือใช้ในในกลุ่ม DMARDs มากกว่าหนึ่งตัวเนื่องจากยาในกลุ่ม DMARDs มีประสิทธิภาพจำกัด จึงใช้เป็นเพียง steroid-sparing drugs ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab โดยมากจะได้รับยาเป็นระยะเวลา (duration) ไม่เกิน 5 ปี (47) ซึ่งจากประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญและการศึกษาในประเทศไทย (48) พบว่า หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยรวดเร็ว (early diagnosis) และได้รับ tocilizumab ในช่วงเวลาที่เหมาะสม จะสามารถควบคุมโรคได้ดีและหยุดใช้สารชีวภาพได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้า

ในประเทศไทยการรักษามาตรฐาน ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และยาในกลุ่ม DMARDs ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและครอบคลุมโดยระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (6) แต่ยาเหล่านี้ค่อนข้างมีข้อจำกัดในด้านของประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยเมื่อใช้เป็นเวลานาน ขณะที่สารชีวภาพมีประสิทธิภาพค่อนข้างดี แต่มีราคาสูงและยังไม่ถูกบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ครอบครัวของผู้ป่วยในสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าต้องแบกรับภาระค่าใช้จ่าย ส่วนสิทธิข้าราชการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต้องยื่นเอกสารขอเป็นรายกรณี ขณะที่สิทธิรัฐวิสาหกิจสามารถเบิกจ่ายสารชีวภาพนี้ได้ กล่าวคือ ยังมีความไม่เท่าเทียมกันในแต่ละสิทธิการรักษาพยาบาล นอกจากนี้ ในประเทศไทยมีบุคลากรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านข้ออักเสบและรูมาตัสซิมในเด็กจำนวนน้อย ทำให้ผู้ป่วยที่มีเศรษฐฐานะไม่ดีเข้าถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ยาก เนื่องจากส่วนใหญ่อยู่ในโรงเรียนแพทย์ ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า

1.5 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement)

การประเมินสถานะโรคและผลลัพธ์ในผู้ป่วย JIA สามารถทำได้หลายวิธี จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าการศึกษาทางคลินิก (clinical trials) นิยมวัด primary outcome ด้วย ACR paediatric (ACR pedi) response criteria ประกอบด้วย 6 ตัวแปรหลัก (core outcome variables) ได้แก่

- (1) Physician global assessment of disease activity (PhGA)
- (2) Patient/parent global assessment of well-being (PtGA)
- (3) Active joint count (AJC)
- (4) Limited joint count (LJC)
- (5) Acute phase reactant (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR)
- (6) Function (Childhood Arthritis Assessment Questionnaire; CHAQ)

โดยการวัดผลลัพธ์ด้วย ACR pedi response เป็นการประเมินประสิทธิภาพโดยเปรียบเทียบ (relative efficiency) คือ พิจารณาสัดส่วนการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น เช่น ร้อยละ 30 ร้อยละ 50 และร้อยละ 70 ดังรายละเอียดในตารางที่ 1-3 ซึ่งวิธีการนี้ไม่ได้สะท้อนสถานะโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (49) อย่างไรก็ตาม มีวิธีการวัดผลลัพธ์ที่สามารถบ่งบอกสถานะโรคของผู้ป่วยได้ คือ Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) ประกอบด้วย 4 ส่วน คือ PhGA, PtGA, AJC และ ESR (49) รายละเอียดของวิธีการวัดผลลัพธ์ รวมถึงจุดแข็งและจุดอ่อน แสดงดังตารางที่ 1-3

ตารางที่ 1-3 รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ของผู้ป่วย JIA (49)**

Disease activity or outcome measure	Definition	Strengths	Weaknesses
The ACR paediatric response criteria (JIA definition of Improvement)	<ul style="list-style-type: none"> ● ACR Pedi30: three of any six of the core set criteria* improved by at least 30% with no more than one worsening by >30% ● ACR Pedi50: three of any six of the core set criteria* improved by at least 50% with no more than one worsening by >30% ● ACR Pedi70: three of any six of the core set criteria* improved by at least 70% with no more than one worsening by >30% <p>*JIA core set criteria (variables)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Physician global assessment of disease activity (PhGA) 2. Patient/parent global assessment of well-being (PtGA) 3. Active joint count (AJC) 4. Limited joint count (LJC) 5. Acute phase reactant (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) 6. Function (Childhood Arthritis Assessment Questionnaire; CHAQ) 	<ul style="list-style-type: none"> ● High sensitivity, specificity and face validity. ● Allows the standardized assessment of changes in disease activity over time, an important outcome in interventional trials. ● Allows comparison of study results. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cannot be used to define an individual patient's disease status at a single point in time. ● Cannot be used to compare one patient with another. ● Not easy for patients and families to understand. ● A definition including levels of improvement (e.g. low, moderate, high) may be more meaningful in the clinical setting.
The Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)	<p>Linear sum of four components:</p> <ol style="list-style-type: none"> (i) PhGA: 0-10 cm VAS (ii) PtGA: 0-10 cm VAS (iii) Active joint count assessed in one of three ways: <ul style="list-style-type: none"> ● JADAS-10: any involved joint up to a maximum of 10 ● JADAS-27: 27 joints including cervical spine, elbows, wrists, first to third metacarpophalangeals, proximal interphalangeals, hips, knees and ankles ● JADAS-71: all 71 joints (iv) ESR: Normalized on a 0-10 scale using the formula below to avoid excessive weight in the overall index: $[ESR (mm/h)-20]/10$ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Good construct and discriminant validity with good responsiveness to change. ● Allows comparison of current disease activity or responsiveness between two patients or two groups of patients. ● Has the potential to standardize care across different clinical settings. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Further validation studies are indicated to ascertain the validity of JADAS in the clinical setting. ● Extra-articular features such as systemic features and uveitis are not captured by this index.

**ดัดแปลงจาก McErlane F BM, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2013 Nov;52(11):1941-51

1.6 ข้อมูลเกี่ยวกับภาระและต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness) และการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation)

1.6.1 ภาระและต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness)

จากรายงานของ Minden และคณะ (2004) (50) ซึ่งวิเคราะห์ต้นทุนจากการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วย JIA ในประเทศเยอรมนีเป็นเวลา 17 ปี พบว่า ค่าเฉลี่ยของต้นทุนทั้งหมด (total cost) ของผู้ป่วย JIA เท่ากับ 3,471 €/คน/ปี (ประมาณ 136,703.54 บาท) โดยร้อยละ 55 ของต้นทุนมาจากบริการทางการแพทย์ และอีกร้อยละ 45 เป็นต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) และ loss of productivity เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วย SJIA พบว่า ค่าประมาณต้นทุนทั้งหมดเฉลี่ยเท่ากับ 6,758 €/คน/ปี (266,160.34 บาท) ขณะที่การศึกษาโดย Thornton และคณะ (2008) (51) พบว่า ต้นทุนการรักษาในปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยของผู้ป่วย SJIA ในประเทศอังกฤษเท่ากับ 1929 £/คน/ปี (102,708.99 บาท) สำหรับประเทศไทยยังไม่พบข้อมูลรายงานต้นทุนทั้งหมดของผู้ป่วย SJIA

จากหลักฐานทางวิชาการและบริบทของประเทศไทย สารชีวภาพที่เริ่มเข้ามามีบทบาท คือ tocilizumab ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลาง ยา tocilizumab มี 2 ความแรง และ 2 รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (52, 53) ได้แก่

- (1) Tocilizumab 80 mg/4 ml (1 vial) for IV infusion ราคา 5,055.75 บาท
- (2) Tocilizumab 400 mg/20 ml (1 vial) for IV infusion ราคา 25,198.50 บาท
- (3) Tocilizumab 162 mg/0.9 ml (0.9 ml) for SC injection ราคา 7,839.50 บาท

โดยขนาดยา tocilizumab (36) ที่แนะนำสำหรับ SJIA ขึ้นกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ดังนี้

- (1) กรณีน้ำหนัก < 30 kg : 12 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์
- (2) กรณีน้ำหนัก \geq 30 kg : 8 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์

จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา (44) ซึ่งแบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่ (1) a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, two-group, 12-week และ (2) a singlegroup, open-label extension (up to 5 years) เมื่อพิจารณาเฉพาะ phase แรก ซึ่งผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (6 ครั้ง) หากประมาณค่าราคาจากผู้ป่วยน้ำหนัก 30 kg สามารถคำนวณปริมาณยาทั้งหมดได้เท่ากับ $30 \times 8 = 240$ mg/ครั้ง หรือ 3 vial/ครั้ง (กรณีใช้ยาความแรง 80 mg/4 ml) หากผู้ป่วยต้องได้รับยาทั้งหมด 6 ครั้ง คิดเป็น $3 \times 6 = 18$ vial จะมีรายจ่ายค่ายาประมาณ $18 \times 5,055.75 = 91,003.50$ บาท ขณะที่รายได้เฉลี่ยต่อครัวเรือนของคนไทยทั่วราชอาณาจักร พ.ศ. 2560 เท่ากับ 323,352 บาท/ปี (54) ค่ายาดังกล่าวจึงอาจส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจของครัวเรือนได้ อย่างไรก็ตาม ผลการคำนวณค่ายาดังกล่าวไม่สามารถนำมาใช้ประมาณการค่ายา และ/หรืองบประมาณค่ายาทั้งหมดได้ เนื่องจากระยะเวลาในการใช้ tocilizumab ทั้งในการศึกษาที่กล่าวมานี้และในทางปฏิบัติมีระยะเวลามากกว่า 3 เดือน ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับสภาวะโรคและอาการของผู้ป่วย

1.6.2 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation)

จากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อศึกษางานวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic ใน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline, Embase, Pubmed และ ISPOR รวมถึงการสืบค้นทั่วไป (hand searching) โดยไม่กำหนดช่วงเวลาเริ่มต้นแต่กำหนดช่วงเวลาสิ้นสุดใน ค.ศ. 2018 (ภาคผนวก ก) พบบทความทั้งหมด 18 เรื่อง ซึ่งมีบทความซ้ำซ้อน จำนวน 6 เรื่อง จึงเหลือบทความที่เข้าสู่ขั้นตอนการคัดกรองเพียง 12 เรื่อง หลังจากคัดกรองแล้วพบว่า เป็นบทความที่ไม่ใช่ประชากรที่สนใจ 1 เรื่อง และไม่ใช้รูปแบบการศึกษาที่สนใจ 5 เรื่อง จึงเหลือบทความที่เข้าสู่การประเมินเพียง 6 เรื่อง ซึ่งทั้งหมดไม่ใช่ต้นฉบับ (original article) และเป็นการศึกษาในต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศอังกฤษ (2011) เม็กซิโก (2011 และ 2012) ฟินแลนด์ (2012) แคนาดา (2013) และรัสเซีย (2014) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1-4 โดยการศึกษาของประเทศอังกฤษเป็นรายงานการทบทวนงานวิจัยของบริษัทผู้ผลิตยา tocilizumab โดย Riemsma และคณะ เพื่อเสนอต่อ NICE ส่วนการศึกษาที่เหลือเป็นบทความย่อยจากงานประชุมวิชาการ เมื่อสกัดข้อมูลและเปรียบเทียบรายละเอียดแต่ละการศึกษาพบว่า รูปแบบการศึกษาเป็นการประเมินต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ ซึ่งเทคโนโลยีที่ศึกษามีทั้งการใช้ยา tocilizumab แบบเดี่ยวและแบบ add-on ส่วนตัวเปรียบเทียบมีทั้งการรักษามาตรฐาน (เช่น MTX และ corticosteroid) การรักษาด้วยสารชีวภาพชนิดอื่น และยาหลอก (placebo) ขณะที่ประชากรกลุ่มเป้าหมายมีทั้งผู้ป่วย SJIA ทั่วไปและผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ด้านการวิเคราะห์ มุมมองที่ใช้ค่อนข้างหลากหลายขึ้นอยู่กับระบบสุขภาพของแต่ละประเทศซึ่งส่วนใหญ่เป็นมุมมองของผู้ให้บริการ สำหรับแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้มีทั้งแบบจำลอง Markov และแผนภูมิการตัดสินใจ (decision tree) กรอบระยะเวลาที่ใช้อยู่ระหว่าง 12 สัปดาห์ ถึง 16 ปี และไม่มีการศึกษาใดพิจารณากรอบระยะเวลาตลอดชีวิต (lifetime) ส่วนระยะเวลาต่อรอบนั้นข้อมูลค่อนข้างจำกัด มีรายงานเพียง 2 ใน 6 การศึกษาเท่านั้น โดยระยะเวลาที่ใช้ใกล้เคียงกันคือ 12 สัปดาห์ หรือ 3 เดือน สำหรับข้อมูลต้นทุนใช้หน่วยเงินตราของแต่ละประเทศ ขณะที่ผลลัพธ์ที่สนใจขึ้นอยู่กับรูปแบบการศึกษา กล่าวคือ การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ใช้ปีสุขภาวะเป็นผลลัพธ์ ส่วนการประเมินต้นทุนประสิทธิผลใช้การบรรลุผลลัพธ์ทางคลินิก คือ ACR response เช่น ACR 70 และ ACR 90 ในส่วนของอัตราปรับลด มีการรายงานเพียง 3 ใน 6 การศึกษา โดยใช้อัตราร้อยละ 3-5 ปรับลดทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ ด้านการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองมีรายละเอียดค่อนข้างน้อย บางการศึกษาไม่ได้กล่าวถึงประเด็นดังกล่าวและบางการศึกษาระบุว่ามีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน แต่ไม่ให้รายละเอียดเกี่ยวกับวิธีวิเคราะห์ สำหรับผลการศึกษา 5 ใน 6 การศึกษาพบว่ายา tocilizumab มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่ไม่ได้ระบุเขตแดนความคุ้มค่าของแต่ละประเทศ ด้านผลประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest; COI) การศึกษาส่วนใหญ่มีความเกี่ยวข้องกับบริษัทผู้ผลิตยา tocilizumab ยกเว้นเพียงการศึกษาของประเทศรัสเซียที่ไม่มีรายละเอียดในประเด็นดังกล่าว

ตารางที่ 1-4 เปรียบเทียบรายงานผลการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

บทความที่	1 (55)	2 (56)	3 (57)	4 (58)	5 (59)	6 (60)
ลักษณะบทความ	รายงาน*	บทคัดย่อ	บทคัดย่อ	บทคัดย่อ	บทคัดย่อ	บทคัดย่อ
ชื่อวารสาร	N/A	Value in Health	Value in Health	Ann Rheum Dis	Value in Health	Value in Health
ปีที่พิมพ์ (ค.ศ.)	2011	2011	2012	2012	2013	2014
ชื่อผู้แต่ง	Riemsma R et al.	Carlos F et al.	Lechuga D et al.	T. Hallinen et al.	Vicente C et al.	Ryazhenov V.V. et al
ประเทศ	อังกฤษ	เม็กซิโก	เม็กซิโก	ฟินแลนด์	แคนาดา	รัสเซีย
รูปแบบการศึกษา	Cost-utility analysis	Cost-utility analysis	Cost-effectiveness analysis	Cost-utility analysis	Cost-utility analysis	(1) Cost-effectiveness (2) Impact on social and economic burden
เทคโนโลยีที่ศึกษา	tocilizumab ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	tocilizumab	tocilizumab, etanercept, adalimumab หรือ infliximab	tocilizumab ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	tocilizumab ± MTX	tocilizumab
ตัวเปรียบเทียบ	anakinra ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	placebo	placebo	1 st scenario: MTX ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept 2 nd scenario: เปลี่ยน MTX เป็น anakinra	placebo ± MTX	MTX และ prednisolone (standard treatment)
ประชากรกลุ่มเป้าหมาย	1. ผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs และ systemic corticosteroids 2. ผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs, systemic corticosteroids และ MTX	ผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs และ systemic corticosteroids	ผู้ป่วย SJA	ผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs และ systemic corticosteroids	ผู้ป่วย SJA	ผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs และ systemic corticosteroids
มุมมอง	1. National Health Service 2. Personal Social Services	ระบบสาธารณสุข (the public health care system)	N/A	ผู้ให้บริการ	1. รัฐบาล (Ministry of Health) 2. สังคม	N/A
แบบจำลอง	Markov model	Decision model	Decision model	Markov model	Markov model	N/A
กรอบระยะเวลา	11 ปี (เริ่มต้นที่อายุ 7 ปี)	Model 1: 12 สัปดาห์ Model 2: 1 ปี	12 สัปดาห์	16 ปี	16 ปี (อายุ 2-18 ปี)	CEA: 12 สัปดาห์ Burden of illness: 1 ปี
ระยะเวลาต่อรอบ	12 สัปดาห์	N/A	N/A	3 เดือน	N/A	N/A

บทความที่	1 (55)	2 (56)	3 (57)	4 (58)	5 (59)	6 (60)
ต้นทุน	2010 British pounds	2011 euros (€)	US dollars	2010 Finnish euros	2011 Canadian dollars	Russian ruble (RUB)
ผลลัพธ์	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ACR Pedi 70	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ACR 90 และ ACR 70
อัตราการปรับลด	ร้อยละ 3.5 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์	N/A	N/A	ร้อยละ 3 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์	ร้อยละ 5 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์	N/A
การวิเคราะห์ ความไม่แน่นอน	One-way deterministic sensitivity analysis, scenario analyses และ probabilistic sensitivity analysis	N/A	N/A	ไม่ระบุชนิด	ไม่ระบุชนิด	N/A
เกณฑ์ความคุ้มค่า	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ผลการศึกษา	£42,552 per QALY	10,636€ ถึง 10,681€ per QALY	tocilizumab: \$1,886 etanercept: \$2,702 infliximab: \$11,898 adalimumab: \$12,835	โอกาสคุ้มค่าร้อยละ 100 เมื่อ 1. WTP** threshold of 27,000 euros/QALY gained: TCZ vs MTX 2. WTP** threshold of 37,000 euros/QALY gained: TCZ vs anakinra	1. รัฐบาล: \$69,787 per QALY 2. สังคม: Dominant	<u>CEA:</u> (1) standard treatment: ACR 90: 4,428,262.96 RUB ACR 70: 2,952,175.31 RUB (2) tocilizumab ACR 90: 1,166,111.66 RUB ACR 70: 615,218.74 RUB <u>Burden of illness:</u> (1) standard treatment: 426,144.63 RUB ต่อราย (2) tocilizumab 226,729.10 RUB ต่อราย
ความคุ้มค่า	N/A	คุ้มค่า	คุ้มค่า	คุ้มค่า	คุ้มค่า	คุ้มค่า
ผลประโยชน์ทับซ้อน	มี	มี	มี	มี	มี	ไม่ชัดเจน

*รายงานการประเมินผลการศึกษาคู่มือค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา tocilizumab จากบริษัทผู้ผลิตยา โดย NICE

**The willingness to pay (WTP) level

บทที่ 2

วัตถุประสงค์งานวิจัย

2.1 คำถามงานวิจัย

การใช้ยา tocilizumab รักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory-SJIA) มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยหรือไม่

2.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

- (1) เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ในการใช้ยา tocilizumab รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (standard treatment)
- (2) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ในการใช้ยา tocilizumab รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (standard treatment)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และผลกระทบด้านงบประมาณสำหรับการใช้ tocilizumab รักษาโรค SJIA ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory-SJIA) บนพื้นฐานการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-base economic evaluation) คือ แบบจำลอง Markov โดยแนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (61, 62)

3.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

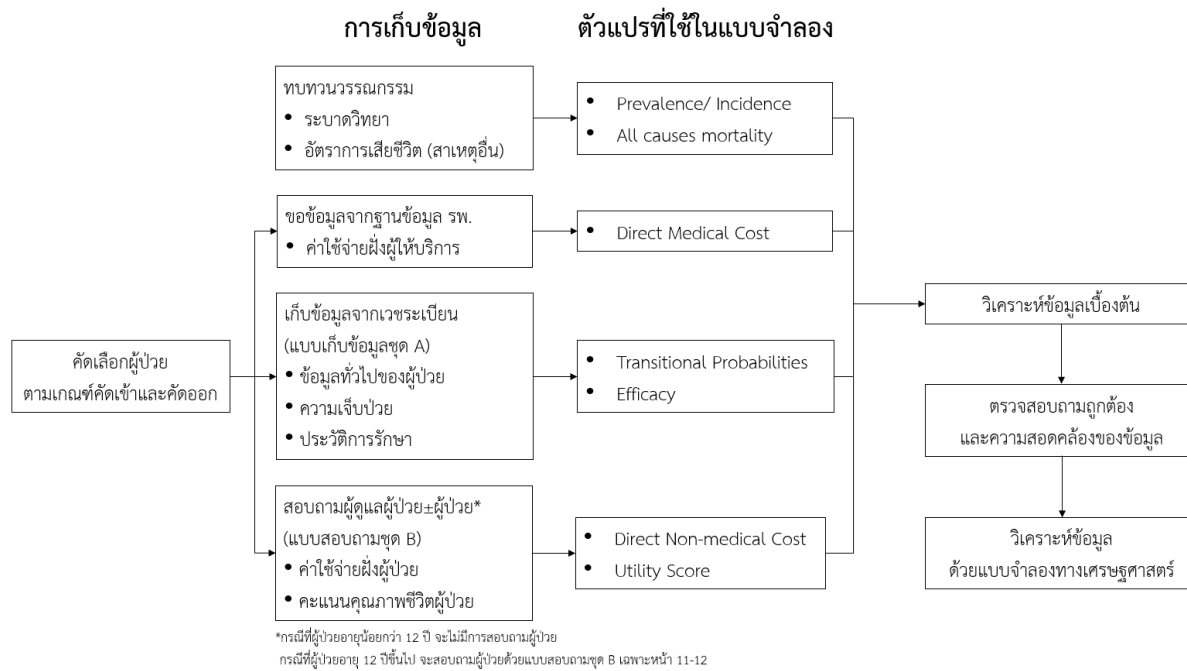
ประชากรกลุ่มเป้าหมายที่จะเข้าสู่แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์คือผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ซึ่งมีลักษณะตรงตามข้อกำหนดต่อไปนี้ทุกข้อ

- (1) ผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SJIA ตามเกณฑ์ของ International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification 2004
- (2) มีการดำเนินไปของโรค (active disease) มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน
- (3) ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ
 - ก. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs ขนาดสูงสุด โดยให้ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 1 เดือน หรือไม่สามารถใช้ NSAIDs ได้ เนื่องจากเกิดผลข้างเคียง และ
 - ข. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 1 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA with systemic features และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 2 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA without systemic features (ซึ่งอาจให้ DMARDs ทีละชนิดหรือให้พร้อมกัน) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน หรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้ และ
 - ค. ไม่สามารถหยุดหรือลดขนาดยาในกลุ่ม corticosteroids ให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับขนาดยาที่เทียบเท่ากับยา prednisolone 0.5 mg/kg/d ภายในระยะเวลา 6 เดือน และ/หรือ มีผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์

3.2 การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน

คณะผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามแผนการดำเนินงานในรูปที่ 3-1 ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ 1) การทบทวนวรรณกรรม เพื่อสืบค้นข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในกรณีที่ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่เพียงพอ รวมถึงสืบค้นข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรค SJIA และ 2) การเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลตรงทางการแพทย์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ข้อมูลการเจ็บป่วยและประวัติการรักษาจากเวชระเบียน (ภาคผนวก ข) และข้อมูลต้นทุนตรงที่ไม่ใช่การแพทย์และต้นทุนทางอ้อมจากการสอบถามผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแล (ภาคผนวก ข) ซึ่งการศึกษานี้ไม่มีการจัดกระทำ (intervention) หรือให้ยาแก่

ผู้ป่วยเพื่อศึกษาทดลอง และการศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลทุกแห่งที่ทำการศึกษา (ภาคผนวก ค) อีกทั้ง คณะผู้วิจัยได้พิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง โดยชี้แจงให้ทราบถึงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการดำเนินงานของโครงการวิจัย รวมถึงชี้แจงสิทธิที่กลุ่มตัวอย่างสามารถยินยอมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการได้โดยไม่ส่งผลต่อการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ กรณีที่กลุ่มตัวอย่างยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะต้องลงนามไว้เป็นหลักฐาน ในส่วนของการรายงานข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างอยู่ในรูปแบบภาพรวม ซึ่งไม่สามารถระบุตัวตนหรือก่อให้เกิดความเสียหายแก่กลุ่มตัวอย่างได้



รูปที่ 3-1 แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล

3.2.1 กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษามีลักษณะเช่นเดียวกันกับประชากรเป้าหมายในการศึกษา โดยมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

- (1) ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้
 - ก. การเก็บข้อมูลในเวชระเบียน: ผู้ป่วยมีลักษณะในข้อ 3.1 ครบทุกข้อ
 - ข. การเก็บข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิต: ผู้ป่วยมีลักษณะในข้อ 3.1 ข้อย่อย (1) เป็นอย่างน้อย
- (2) ผู้ป่วยในข้อ 3.2.1 (1) ที่อยู่ในสถานะสุขภาพใดสถานะสุขภาพหนึ่ง ดังนี้
 - ก. ผู้ป่วย SJIA มีภาวะ active disease (AC) กล่าวคือ ผู้ป่วยมีอาการทาง systemic และมีหรือไม่มีอาการของข้อ (systemic features with or without arthritis) หรือมีแต่อาการของข้อ (arthritis) เท่านั้น
 - ข. ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ inactive disease (IN) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และอาจอยู่ระหว่างได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยยา

- ค. ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ remission (RM) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และสามารถหยุดการรักษาด้วยยาเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี
- ง. ผู้ป่วย SJIA มีภาวะ active disease (AC) กล่าวคือ ผู้ป่วยมีอาการทาง systemic และมีหรือไม่มีอาการของข้อ (systemic features with or without arthritis) หรือมีแต่อาการของข้อ (arthritis) เท่านั้น โดยมีความพิการด้านร่างกายในระดับ Steinbrocker class III/IV ร่วมด้วย
- จ. ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ inactive disease (IN) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และอาจอยู่ระหว่างได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยยา โดยมีความพิการด้านร่างกายในระดับ Steinbrocker class III/IV ร่วมด้วย
- ฉ. ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ remission (RM) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และสามารถหยุดการรักษาด้วยยาเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี โดยมีความพิการด้านร่างกายในระดับ Steinbrocker class III/IV ร่วมด้วย
- ช. ผู้ป่วย SJIA เสียชีวิต (death) ผู้ป่วยมีเวชระเบียน (medical record) ที่สามารถทบทวนข้อมูลการรักษาย้อนหลังได้

(3) ผู้ป่วยมีประวัติการมาติดตามการรักษา (follow up) อย่างน้อย 2 ครั้ง ยกเว้นกรณีเสียชีวิต

(4) ผู้ให้ข้อมูล เช่น พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย ยินยอมให้ข้อมูล

เกณฑ์การคัดออก

- (1) ผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab หรือสารชีวภาพอื่น ตั้งแต่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (เฉพาะการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน)
- (2) พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารภาษาไทยได้
- (3) พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย เป็นชาวต่างชาติ

3.2.2 จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (subjects)

การคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างใช้สูตรของ Lemeshow และคณะ (63) ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

โดย n = sample size $z_{1-\alpha/2}$ = level of statistical significance
 σ^2 = standard deviation d = effect size

โดยค่ามาตรฐาน $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ และกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 0.07 สำหรับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่คาดว่าจะพบในประชากร (σ) แบ่งออกเป็น 2 ค่า ตามลักษณะโรค คือ สถานะสุขภาพที่โรคกำเริบ (active disease) มีค่า $\sigma = 0.21$ (64) ซึ่งคิดเป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 35 คน และสถานะสุขภาพที่โรคสงบ (inactive disease and remission) มีค่า $\sigma = 0.09$ (64) คิดเป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 21 คน โดยมีผู้ป่วยอีกสองกลุ่มที่มีสถานะสุขภาพดังกล่าว คือ ผู้ป่วยที่มีความบกพร่อง (functional impairment) และผู้ป่วยที่ไม่มีความบกพร่อง ดังนั้น จึงคิดเป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด เท่ากับ $(35+21)*2 = 112$ คน อย่างไรก็ตาม

ตาม เนื่องจากโรคดังกล่าวเป็นโรคหายาก (rare disease) และมีจำนวนผู้ป่วยน้อย จึงวางแผนเก็บข้อมูลของผู้ป่วย SJIA ทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ทำการศึกษานี้ในโรงพยาบาล จำนวน 7 แห่ง ได้แก่ (1) โรงพยาบาลรามาริบัติ (2) โรงพยาบาลศิริราช (3) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (4) โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (5) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และ (6) สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และ (7) โรงพยาบาลขอนแก่น หลังจากการเก็บข้อมูลเสร็จสิ้นได้ข้อมูลจากผู้ป่วยในแต่ละโรงพยาบาลดังรายละเอียดในตารางที่ 3-1 นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้นำข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยจากการศึกษาเดิมใน พ.ศ. 2559 มาวิเคราะห์ร่วมด้วย โดยได้ขอปรับเปลี่ยนรายละเอียดการวิจัย (amendment) ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนและได้รับการรับรองเป็นที่เรียบร้อยแล้ว (ภาคผนวก ค)

ตารางที่ 3-1 จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาและการใช้ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล

ลำดับ	ชื่อโรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)		ฐานข้อมูล ^c
		เวชระเบียน ^a	แบบสอบถาม ^b	
1	โรงพยาบาลรามาริบัติ	12	19	✓
2	โรงพยาบาลศิริราช	11	6	✓
3	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	2	11	✓
4	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	0	1	-
5	โรงพยาบาลศรีนครินทร์	1	1	-
6	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	10	25	-
7	โรงพยาบาลขอนแก่น	7	5	✓
รวม		43	68	

หมายเหตุ

a เก็บข้อมูลของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

b สัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วย SJIA

c ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในการวิเคราะห์ต้นทุนตรงทางการแพทย์

3.3 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

เนื่องจากแนวทางการรักษาของประเทศไทย หากผู้ป่วย SJIA ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic corticosteroids และไม่สามารถเข้าถึง tocilizumab ได้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษามาตรฐาน ได้แก่ systemic corticosteroids ในขนาดที่สูงขึ้น และยากกลุ่ม DMARDs จำนวนหลายชนิด แม้ว่ายากกลุ่ม DMARDs ไม่ค่อยมีผลต่ออาการทาง systemic และใช้เป็นเพียง steroid sparing เท่านั้น (11, 34) สำหรับสารชีวภาพในกลุ่มอื่นส่วนใหญ่ไม่ได้มีข้อบ่งชี้ที่จำเพาะต่อ SJIA เช่น สารชีวภาพในกลุ่ม TNF- α inhibitors ก็ให้ผลการรักษาได้ไม่ดีเท่าที่ควร ขณะที่สารชีวภาพซึ่งมีข้อบ่งชี้ในต่างประเทศที่จำเพาะต่อ SJIA อย่าง canakinumab ก็ยังไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษา SJIA ในประเทศ อีกทั้ง มีราคาที่สูงกว่า tocilizumab มาก และไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า tocilizumab (32, 36, 42, 43) ดังนั้น เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ ได้แก่

3.3.1 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน: การรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab

(1) การรักษามาตรฐาน ประกอบด้วยรายการยาต่อไปนี้

- ยากลุ่ม systemic corticosteroids เช่น methylprednisolone (ยาฉีด) prednisolone (ยารับประทาน)
 - ยากลุ่ม DMARDs เช่น methotrexate (ยาฉีดและยารับประทาน) sulphasalazine (ยารับประทาน) hydroxychloroquine (ยารับประทาน) cyclosporin (ยารับประทาน) leflunomide (ยารับประทาน) และ azathioprine (ยารับประทาน)
 - ยากลุ่ม NSAIDs เช่น naproxen (ยารับประทาน)
- (2) ยา **tocilizumab** ซึ่งตลอดชีวิตผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาเพียง 1 คอร์สการรักษา โดยมีรายละเอียดขนาดยา (dosage) หลักการให้ยา (regimen) และระยะเวลา (duration) ดังนี้
- กรณีน้ำหนัก < 30 kg : 12 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์
 - กรณีน้ำหนัก ≥ 30 kg : 8 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์

ตารางที่ 3-2 หลักการและระยะเวลาในการให้ยา tocilizumab

หลักการให้ยา (regimen)	ระยะเวลา (duration)
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 2 สัปดาห์	6 เดือน
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 8 สัปดาห์	6 เดือน
รวม	21 เดือน (1.75 ปี)

หมายเหตุ กรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษามาตรฐานเท่านั้น

3.3.2 เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ: การรักษามาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน (current practice) ซึ่งประกอบด้วยยากลุ่มยาเดียวกันกับการรักษามาตรฐานในหัวข้อ 3.3.1(1) ดังนี้

- ยากลุ่ม systemic corticosteroids เช่น methylprednisolone (ยาฉีด) prednisolone (ยารับประทาน)
- ยากลุ่ม DMARDs เช่น methotrexate (ยาฉีดและยารับประทาน) sulphasalazine (ยารับประทาน) hydroxychloroquine (ยารับประทาน) cyclosporin (ยารับประทาน) leflunomide (ยารับประทาน) และ azathioprine (ยารับประทาน)
- ยากลุ่ม NSAIDs เช่น naproxen (ยารับประทาน)

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

3.4.1 ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีชีวิต (life-years) เช่น จำนวนปีชีวิตที่รักษาไว้ได้ (life-year saved; LYS) หรือจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (life-year gained; LYG)

3.4.2 ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years; QALYs) คือ จำนวนปีชีวิตที่ผู้ป่วยจะมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่า

อรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสถานะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สถานะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สถานะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)

3.5 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ และต้นทุนทางตรงและทางอ้อมที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ

3.6 กรอบเวลา

การกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และสำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

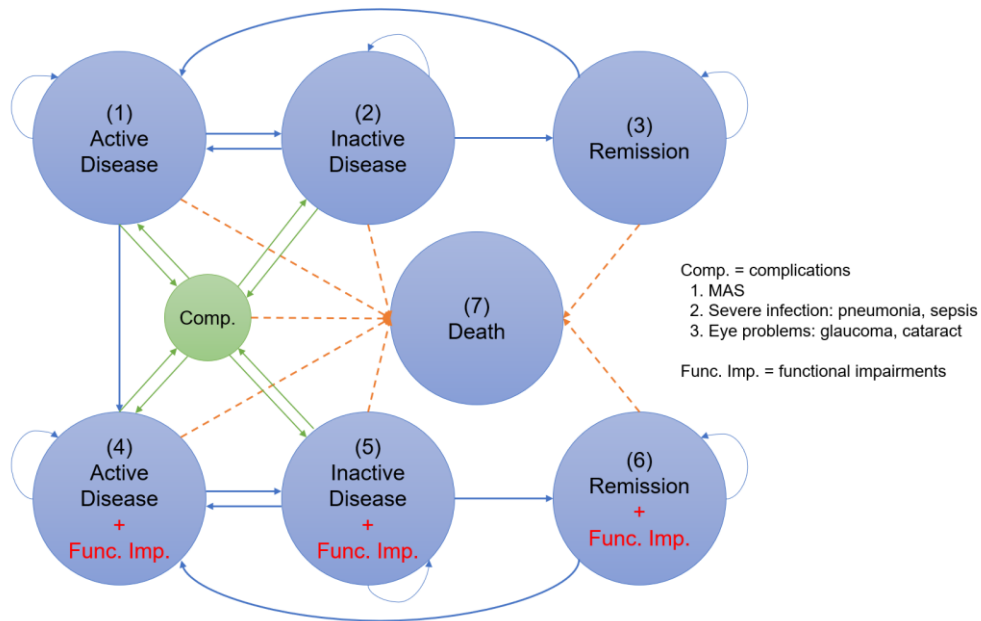
3.7 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

3.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

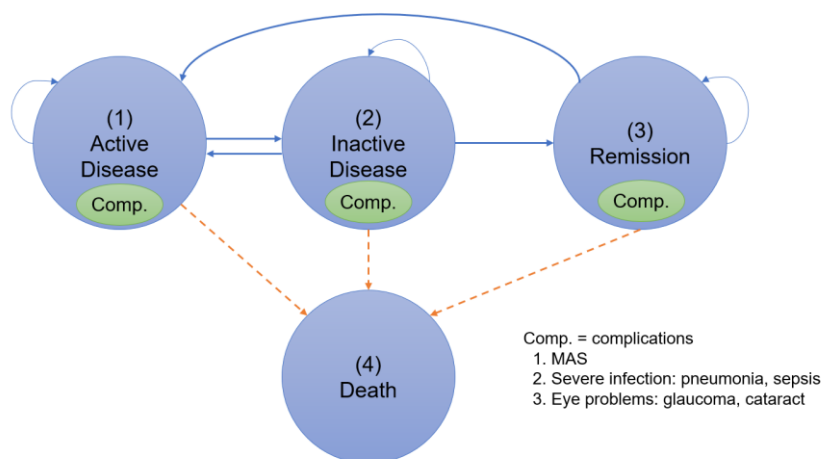
3.8.1 ข้อมูลทั่วไปของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ แบบจำลอง Markov (รูปที่ 3-2) ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วย SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม (10, 11, 65) และข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ (37, 47, 66, 67) ประกอบด้วย 7 สถานะสุขภาพ (health state) คือ 1) ผู้ป่วย SJIA มีภาวะ active disease (AC) กล่าวคือ ผู้ป่วยมีอาการทาง systemic และมีหรือไม่มีอาการของข้อ (systemic features with or without arthritis) หรือมีแต่อาการของข้อ (arthritis) เท่านั้น 2) ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ inactive disease (IN) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และอาจอยู่ระหว่างได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยยา 3) ผู้ป่วย SJIA อยู่ในภาวะ remission (RM) คือ ไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการของข้อ มีค่า ESR หรือ CRP ปกติ และสามารถหยุดการรักษาด้วยยาเป็นเวลายาวนานอย่างน้อย 1 ปี สำหรับสถานะสุขภาพที่ 4) - 6) คือ ผู้ป่วยในภาวะ AC, IN และ RM ที่มีความบกพร่องในการดำเนินชีวิต (functional impairments) อย่างถาวร ตาม Steinbrocker functional classification ในระดับที่ 3 หรือ 4 รวมด้วย และสถานะสุขภาพที่ 7) ผู้ป่วย SJIA เสียชีวิต (death) ทั้งนี้ ในสถานะสุขภาพ AC, IN, AC with functional impairments และ IN with functional impairments มีการพิจารณาการเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อน (comp.) ที่เกิดขึ้นชั่วคราวในระยะเวลาหนึ่ง ๆ รวมด้วย ได้แก่ MAS การติดเชื้อรุนแรง และปัญหาเกี่ยวกับดวงตา ซึ่งเป็นไปตามข้อเสนอแนะที่ได้รับจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (37) สำหรับระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) เท่ากับ 12 สัปดาห์ (3 เดือน) (44)



รูปที่ 3-2 แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย

อย่างไรก็ตาม หลังจากดำเนินการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลพบข้อจำกัดในด้านความครบถ้วนของข้อมูล กล่าวคือ จากการเก็บข้อมูลเชิงเวชระเบียนของผู้ป่วย SIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน มีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่ผลการประเมินตาม Steinbrocker functional classification อยู่ในระดับที่ 3 และ 4 โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงกลับเป็นระดับที่ 1 หรือ 2 (irreversible status) จึงต้องปรับเปลี่ยนแบบจำลองในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยได้รับความเห็นชอบจากที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้สอดคล้องต่อผลการศึกษา เมื่อวันที่ 29 พฤษภาคม พ.ศ. 2562 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ซึ่งแบบจำลองใหม่ปรับเปลี่ยนจากเดิมโดยนำสถานะสุขภาพที่ (4)-(6) ออกจากการวิเคราะห์รายละเอียดดังรูปที่ 3-3



รูปที่ 3-3 แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย โดยไม่พิจารณาความบกพร่องในการดำเนินชีวิต (functional impairments) อย่างถาวร

3.8.2 สมมติฐานของแบบจำลอง (model assumption)

- (1) **อายุเริ่มต้นของผู้ป่วยที่ใช้ในแบบจำลอง:** จากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียนพบอายุเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น refractory-SJIA เท่ากับ 9.41 (3.65) ปี จึงใช้อายุดังกล่าวเป็นอายุเริ่มต้นที่ cycle 0 ทั้งนี้ ผลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วย SJIA เกิดภาวะ refractory ที่อายุเฉลี่ย 6.25-9.50 ปี (68-70)
- (2) **การรักษาผู้ป่วยด้วยยา tocilizumab:** การศึกษานี้กำหนดแนวทางการให้ยา tocilizumab ตามประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ (รายละเอียดหัวข้อ 3.3.1(2)) เนื่องจากยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) สำหรับโรค SJIA และข้อมูลจากเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไม่ได้ระบุรายละเอียดเกี่ยวกับวิธีการให้ยา (regimen) และระยะเวลา (duration) ที่ชัดเจน ทั้งนี้ การวิเคราะห์ในแบบจำลองฯ กำหนดให้ตลอดชีวิตของผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยา tocilizumab เพียง 1 คอร์สการรักษาเท่านั้น เมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ขนาดยา tocilizumab ที่ผู้ป่วยควรได้รับขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งในเด็กค่อนข้างแตกต่างจากผู้ใหญ่เนื่องจากน้ำหนักของเด็กที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เด็กโตมีแนวโน้มต้องใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าเด็กเล็ก การศึกษานี้มีสมมติฐานว่าผู้ป่วยโรค SJIA มีน้ำหนักเฉลี่ยตามเกณฑ์อ้างอิงน้ำหนักของเด็กไทย (71) และใช้น้ำหนักดังกล่าวในการคำนวณขนาดยา tocilizumab ตามอายุของผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเริ่มจากผู้ป่วยอายุ 9.41 ปี ตามอายุเริ่มต้นของผู้ป่วยที่ใช้ในแบบจำลอง
- (3) **ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากโรค SJIA:** ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนเกี่ยวกับประเด็นดังกล่าว แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วย JIA มีโอกาสเสียชีวิตเท่ากับคนปกติ จึงมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ inactive disease และ remission มีความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตเท่ากับคนปกติ (72)
- (4) **คะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย refractory SJIA:** เนื่องจากจำนวนผู้ป่วย refractory-SJIA มีจำนวนน้อย การศึกษานี้มีสมมติฐานว่าผู้ป่วย refractory-SJIA มีคะแนนคุณภาพชีวิตและต้นทุนตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วย SJIA ที่อยู่ในสถานะสุขภาพเดียวกัน แต่มีจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแตกต่างกัน (จำนวน visit ต่อปี)

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.9.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (transitional probability)

การศึกษานี้ใช้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis) แบบพารามेटริกซ์ (parametric) โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกที่เก็บจากเวชระเบียน และเลือกรูปแบบการกระจาย (distribution) ตามข้อเสนอแนะของ Alastair M. Gray และคณะ (73) กล่าวคือกรณีเสียชีวิต (mortality) ใช้การกระจายแบบ Gompertz และผลลัพธ์อื่น ๆ ใช้การกระจายแบบ Weibull ยกเว้นความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ IN เป็น RM ที่ใช้การกระจายแบบ Exponential เนื่องจากพิจารณา Akaike information criterion (AIC) และ Bayesian information criterion (BIC) รวมถึงประเมินจากกราฟ พบว่ามีความเหมาะสมกว่า นอกจากนี้ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

RM เป็น AC ได้จากการทบทวนวรรณกรรม เนื่องจากไม่พบข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) จากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน โดยคณะผู้วิจัยได้สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Embase และ Medline (ภาคผนวก ก) และใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจากการศึกษาของ Kiem Oen และ คณะ (74) เนื่องจากผลลัพธ์ที่ศึกษามีความสอดคล้องกับการศึกษานี้รวมถึงมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย นานที่สุดถึง 15 ปี (ตารางที่ 3-3) สำหรับความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของประชากรหรือการเสียชีวิตจาก สาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรค SJIA มาจากการวิเคราะห์ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) พ.ศ. 2558 (75)

ตารางที่ 3-3 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ค่าความน่าจะเป็น ^a ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
1. ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพที่ได้จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ					
1.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (Standard treatment)					
1.1.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพ AC เป็น IN (การกระจายแบบ Weibull)					
สัมประสิทธิ์อายุ (coefficient) ^b	Log-normal	0.102	0.043		
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-6.410	0.893	0.216	0.278
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.043	0.102		
แลมบ์ดา (lambda)		0.0043			
1.1.2 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก IN เป็น AC (การกระจายแบบ Weibull)					
สัมประสิทธิ์อายุ (coefficient) ^b	Log-normal	0.119	0.050		
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-8.808	1.190	0.115	0.454
แกมมา (gamma)	Log-normal	0.211	0.109		
แลมบ์ดา (lambda)		0.0005			
1.1.3 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก IN เป็น RM (การกระจายแบบ Exponential)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-9.247	0.707	0.009	0.009
แลมบ์ดา (lambda)		0.0001			
1.2 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab (add-on tocilizumab)					
1.2.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก AC เป็น IN (การกระจายแบบ Weibull)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-4.482	1.106		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.193	0.170	0.128	0.374
แลมบ์ดา (lambda)		0.0113			
1.2.2 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก IN เป็น AC (การกระจายแบบ Weibull)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-5.671	1.269		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.042	0.169	0.178	0.230
แลมบ์ดา (lambda)		0.0034			
1.2.3 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก IN เป็น RM (การกระจายแบบ Exponential)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-8.987	0.707	0.011	0.011
แลมบ์ดา (lambda)		0.0001			
1.3 ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากโรค SJIA ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม					
1.3.1 ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากโรค SJIA (การกระจายแบบ Gompertz)					
สัมประสิทธิ์อายุ (coefficient) ^b	Log-normal	-0.578	0.254		
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-8.524	1.475	0.000	1.000
แกมมา (gamma)	Log-normal	0.001	0.001		
แลมบ์ดา (lambda)		0.000 ^d			
2. ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจากการทบทวนวรรณกรรม					
2.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก RM เป็น AC					

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ค่าความน่าจะเป็น ^a	
				ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ความน่าจะเป็นในช่วง 5 ปีแรก หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.005	0.013	0.005	0.005
ความน่าจะเป็นในช่วง 10 ปีแรก หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.018	0.026	0.018	0.018
ความน่าจะเป็นในช่วง 15 ปีแรก ^c หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.018	0.026	0.018	0.018
หมายเหตุ	a ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก deterministic model แสดงเป็นค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดในกรอบระยะเวลาตลอดชีวิต b อายุที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน นำมาวิเคราะห์เฉพาะกรณีที่มีนัยสำคัญทางสถิติ c หลังจาก 15 ปีใช้ค่าความน่าจะเป็นเดียวกันตลอดกรอบระยะเวลา d แลมบ์ดา มีค่าเท่ากับ 0.00000086				

3.9.2 ประสิทธิภาพของยา (efficacy)

การศึกษานี้สร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่สอดคล้องกับการดำเนินไปของโรค SJIA ตามความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญซึ่งใช้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่สนใจ ได้แก่ ภาวะโรคสงบ (inactive disease) หรือการหายจากโรค (remission) แต่ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา tocilizumab ในการศึกษาแบบ RCT ส่วนใหญ่ใช้วิธีการประเมินผลลัพธ์ (outcome assessment) ที่เหมาะสมกับ JIA ชนิดอื่น เช่น ACR response ร่วมกับการพิจารณาการใช้หรือผื่น เนื่องจากยังไม่มีวิธีการประเมินที่จำเพาะต่อโรค SJIA โดยการประเมินดังกล่าวเป็นการพิจารณาความเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษาเท่านั้น (ตารางที่ 1-3) จึงไม่สามารถระบุสถานะโรคของผู้ป่วยได้ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญเห็นว่าผลลัพธ์หลักที่พบในการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่ achieve ACR30 ร่วมกับไม่มีอาการไข้ ในช่วง 3 เดือนแรกนั้น ไม่ใช่ผลลัพธ์สุดท้าย การเลือกพิจารณาผลลัพธ์ในระดับ inactive disease (IN) มีความเหมาะสมกว่าการใช้ ACR30 และการที่ผู้ป่วยประสบความสำเร็จแค่ในระดับ ACR30 เป็นผลลัพธ์ที่ไม่เหมาะสมกับบราคาญาที่บริษัทจำหน่าย นอกจากนี้สถานะโรค SJIA สามารถประเมินได้ด้วย JADAS แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ให้นิยามว่าคะแนนใดเทียบเท่ากับความรุนแรงของโรคในระดับใด ทำให้เกิดข้อจำกัดในการสร้างแบบจำลองฯ อีกทั้ง เมื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูล ACR response และ JADAS แล้ว พบว่ามีเพียง 2 ใน 7 โรงพยาบาลเท่านั้นที่มีการเก็บข้อมูลตัวแปรย่อยที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ดังกล่าว (ตารางที่ 1-3)

นอกจากนี้ ใน พ.ศ. 2559 คณะผู้วิจัยได้ดำเนินการศึกษาเรื่อง “การประเมินความคุ้มค่าในการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic” และได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา tocilizumab โดยสืบค้นข้อมูลตามขั้นตอนต่อไปนี้

(1) **ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (search strategy)** การทบทวนวรรณกรรมของการศึกษานี้พิจารณาหลักการตามที่ได้แนะนำไว้ในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (61, 62) การสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูล มีการกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

ก. ประชากร (population): ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (SJIA) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

- ข. **การรักษา (interventions):** ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
- ค. **การรักษาเปรียบเทียบ (comparators):** ยาหลอก (placebo) และ/หรือ การรักษามาตรฐาน ได้แก่ ยากลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และ DMARDs
- ง. **ผลลัพธ์ (outcomes):** การตอบสนองต่อการรักษาจากค่า American College of Rheumatology Paediatric (ACR response) และประสิทธิภาพที่วัดในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ภาวะโรคสงบ (inactive) การหายจากโรค (remission) คุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น การลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อน หรือการเสียชีวิต เป็นต้น

(2) **ฐานข้อมูล (database)** ผู้วิจัยจะทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ 2 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline และ Embase แล้วทำการคัดบทความที่ซ้ำกันออก (duplication remove)

(3) **การกำหนดคำค้นหา (search terms)** เพื่อให้การค้นหามีประสิทธิภาพและครอบคลุมที่สุด ผู้วิจัยจะพิจารณาใช้หลักการ use subject headings ในการค้นหาโดยใช้เครื่องมือ อาทิ “Map Term to Subject Heading” และ “Explode function” โดยคำค้นหา (key terms) จากงานทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ซึ่งคำค้นหาตาม PICO search strategy ได้แก่

- P : Systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA, juvenile idiopathic arthritis, JIA
- I : Tocilizumab
- C : Placebo, nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ NSAIDs, systemic corticosteroids/ corticosteroids และ disease-modifying antirheumatic drugs/DMARDs/ MTX
- O : ACR response, Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS, quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year, QALY, life-year, Lys, inactive disease, remission

ทั้งนี้ เนื่องจากโรค SJIA เป็นโรคที่พบน้อย ผู้วิจัยจึงกำหนดคำค้นในรูปแบบ mesh term ด้วย P และ I คือ systemic juvenile idiopathic arthritis และ tocilizumab ตามลำดับ ดังนี้

ฐานข้อมูล	คำค้น
Medline	systemic juvenile idiopathic arthritis.mp. AND tocilizumab.mp.
Embase	systemic juvenile idiopathic arthritis. mp. or exp systemic juvenile idiopathic arthritis/ AND tocilizumab.mp. or exp tocilizumab

จากนั้นจำกัดการสืบค้นเป็นการศึกษาในมนุษย์ (limit to human) และการศึกษาทางคลินิก (limit to clinical trial) เท่านั้น

(4) **การคัดกรองบทความ เหน็บคัดเข้าและคัดออก** หลังจากการค้นหาและได้บทความแล้ว ขั้นตอนต่อไปทำการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยผู้วิจัยจำนวน 2 คนเป็นผู้คัดกรอง ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- ก. การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทั้งนี้ ไม่ได้กำหนดปีที่ตีพิมพ์ของบทความ
- ข. การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (SJIA)
- ค. การศึกษาในผู้ป่วย SJIA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab

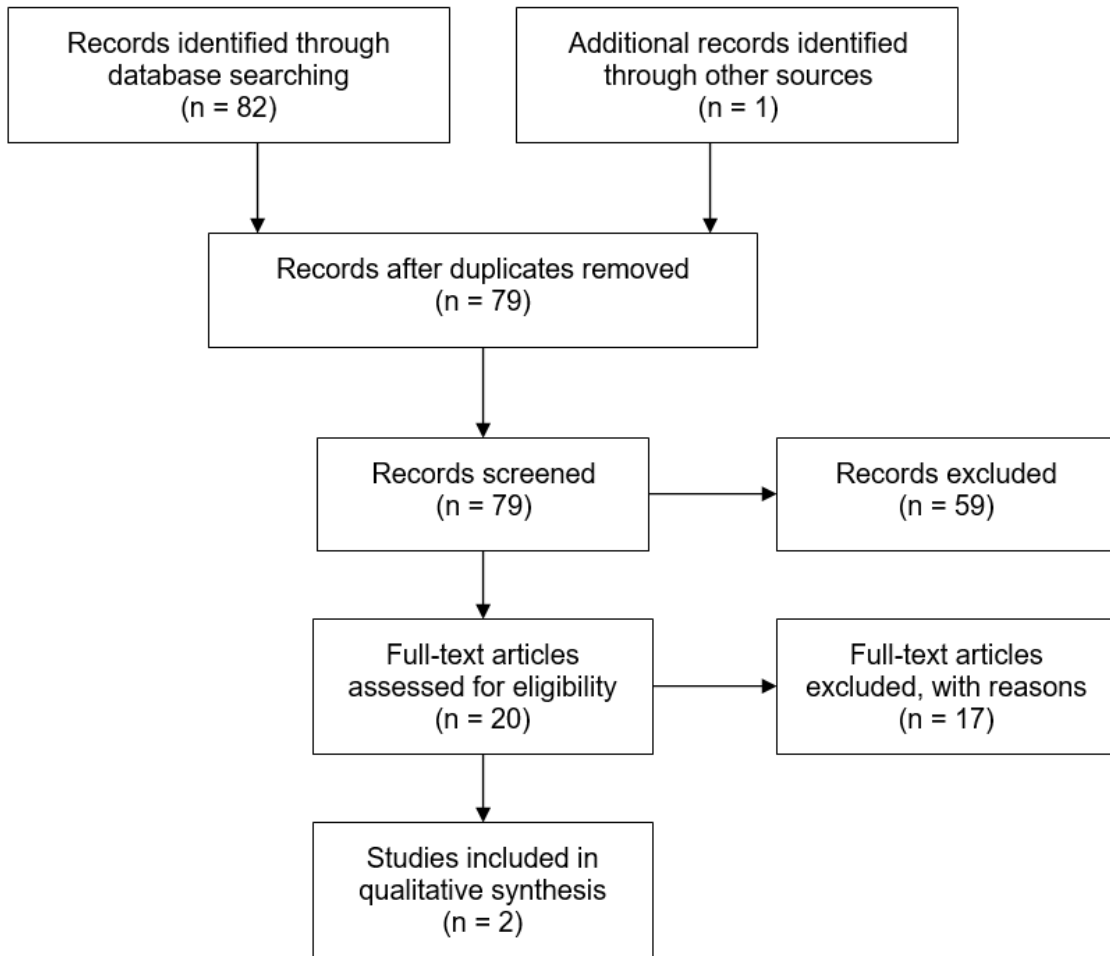
- (5) **การบันทึกข้อมูล (data extraction)** ขั้นตอนต่อไปหลังจากคัดกรองบทความ คือการพิจารณาอ่านบทความทั้งหมดอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ในทบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความที่รวบรวมได้
- (6) **การวิเคราะห์ข้อมูล** การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่รวบรวมได้จะใช้แนวทางของ Cochrane collaboration ซึ่งเป็นวิธีการประเมินคุณภาพที่ได้รับการยอมรับค่อนข้างสูง มีความครอบคลุม และมีการประเมินที่ชัดเจน (62)

โดยการสืบค้นข้อมูลในการศึกษาเดิมไม่ได้กำหนดวันเริ่มต้นและสืบค้นถึงวันที่ 22 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 ใช้คำค้นหมวด P และ I สืบค้นในสองฐานข้อมูล ได้แก่ Embase และ Medline และจำกัดการค้นหาเป็นการศึกษาในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิกสำหรับฐานข้อมูล Embase ส่วนฐานข้อมูล Medline จำกัดเป็นการศึกษาในมนุษย์เท่านั้น เนื่องจากเมื่อจำกัดเป็นการศึกษาทางคลินิกทำให้ผลการสืบค้นเป็น 0 บทความ นอกจากนี้ได้สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมจาก Google Search พบบทความที่เกี่ยวข้องจำนวน 1 บทความ (

ตารางที่ 3-4) รวมเป็นบทความทั้งหมด 83 เรื่อง ซึ่งมีบทความซ้ำกัน (duplicate) จำนวน 4 เรื่อง เหลือบทความที่เข้าสู่กระบวนการคัดกรอง 79 เรื่อง หลังจากคัดกรองด้วยชื่อเรื่อง (title) และบทคัดย่อ (abstract) พบบทความที่ไม่เกี่ยวข้อง เช่น การศึกษาทางภูมิคุ้มกันวิทยา การศึกษาทางพยาธิวิทยา การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ จำนวน 50 เรื่อง เหลือบทความที่เข้าสู่กระบวนการประเมินบทความฉบับเต็ม (full-text) จำนวน 29 เรื่อง แต่สามารถเข้าถึงบทความได้เพียง 20 เรื่อง โดย 13 ใน 20 เรื่องไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก เช่น บทความปริทัศน์ รายงาน จดหมายถึงบรรณาธิการ และ 5 ใน 20 เรื่องไม่ใช่ผลลัพธ์ที่สนใจ ดังนั้นเหลือเพียง 2 เรื่องที่สามารถนำเข้าสู่การสกัดข้อมูลได้ แต่ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ เนื่องจากทั้ง 2 การศึกษามีความแตกต่างกันในเรื่องรูปแบบการศึกษาและจุดยุติปฐมภูมิดังรายละเอียดในตารางที่ 3-5

ตารางที่ 3-4 ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559)

Search Terms		Results
Medline		
1	systemic juvenile idiopathic arthritis.mp.	285
2	tocilizumab.mp.	1,464
3	1 AND 2	55
4	limit to human and clinical study	0
Embase		
5	systemic juvenile idiopathic arthritis.mp. or exp systemic juvenile idiopathic arthritis/	504
6	tocilizumab.mp. or exp tocilizumab	6,754
7	5 AND 6	115
8	limit to human and clinical trial	27
Hand Searching		
9	systemic juvenile idiopathic arthritis and Tocilizumab and RCT	1



รูปที่ 3-4 การคัดกรองบทความ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559)

ตารางที่ 3-5 การเปรียบเทียบรูปแบบการศึกษาและจุดยุติปฐมภูมิ (งานวิจัยใน พ.ศ. 2559)

Studies included in qualitative synthesis		
	De Benedetti F et al. (44)	Yokota et al. (76)
Study design	<i>Two parts:</i> a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, two-group, 12-week phase and a single group, open-label extension (up to 5 years).	<i>Three phases:</i> an open-label lead-in phase of 6 weeks, a double-blind, randomised, placebo-controlled phase of 12 weeks, and an open-label extension phase of at least 48 weeks
Primary endpoint	The proportion of patients who had a JIA ACR 30 response, and an absence of fever.	<i>The open-label lead-in phase:</i> The proportion of children achieving an ACR Pedi 30 response and the proportion of those showing improvements in CRP concentrations (<5 mg/L) at the end of the 6-week treatment. <i>The double-blind phase:</i> The proportion of patients in each treatment group who completed the 12-week period and maintained an ACR Pedi 30 response and CRP concentrations of less than 15 mg/L.

สำหรับการศึกษานี้ คณะผู้วิจัยดำเนินการสืบค้นข้อมูลต่อเนื่องจากงานวิจัยในอดีตด้วยวิธีการเดียวกันแต่กำหนดช่วงเวลาที่ได้รับการศึกษาให้อยู่ระหว่าง พ.ศ. 2560-2561 ผลการสืบค้นข้อมูลพบบทความทั้งหมด 58 บทความ หลังจากคัดกรองพบว่า เป็นบทความซ้ำซ้อนจำนวน 3 บทความ ภาษาอื่นที่ไม่ใช่ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษจำนวน 4 บทความ ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก 27 บทความ ไม่ใช่ประชากรกลุ่มเป้าหมาย 10 บทความ ไม่ใช่เทคโนโลยีที่สนใจ 7 บทความ และไม่ใช่ผลลัพธ์ที่สนใจ 7 บทความ จึงไม่มีการศึกษาที่สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ได้

ดังนั้น ด้วยข้อจำกัดของข้อมูลต่าง ๆ คณะผู้วิจัยจึงดำเนินการศึกษาโดยไม่ใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) มาปรับแก้ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน แต่วิเคราะห์ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโดยจำแนกตามการรักษาที่ได้รับและสถานะสุขภาพต่าง ๆ สำหรับความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากโรค SJA นั้น ไม่ได้จำแนกตามการรักษา แต่ใช้ค่าเดียวกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนว่า ยา tocilizumab สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวได้รับการยอมรับตามมติของที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการวิจัย เมื่อวันที่ 13 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2561 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (37)

3.9.3 ต้นทุน (cost)

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ โดยพิจารณาต้นทุนต่าง ๆ ในส่วนของต้นทุนที่เกิดจากโรค SJA และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน (medical record) และฐานข้อมูลต้นทุน (database) ของโรงพยาบาล โดยแบ่งตามสถานะสุขภาพ รวมทั้งเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย ตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้น สำหรับราคาขายอ้างอิงจากราคาขายที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทย นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดถูกปรับค่าให้เป็นต้นทุนใน พ.ศ. 2561 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) (77) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา และปรับให้ค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนด้วยค่าอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อต้นทุน เท่ากับ 1.63 (62)

(1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) เช่น ต้นทุนทางการแพทย์ เริ่มตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง การฟื้นฟูสมรรถภาพ และการรักษาระยะสุดท้าย (terminal care) ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) การดูแลที่บ้าน (home care) การซื้อยามารักษา และการรักษาแบบทางเลือก โดยมีรายละเอียดตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนค่ายา tocilizumab ดังตารางที่ 3-6 และการแจกแจงรายละเอียดค่ายา tocilizumab จำนวน 1 คอร์สการรักษา (ตารางที่ 3-7) ขณะที่รายละเอียดตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์แสดงดังตารางที่ 3-8

ตารางที่ 3-6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนค่ายา tocilizumab

ตัวแปร	ต้นทุน (บาท)
ต้นทุนค่ายา tocilizumab 80 mg/ 4 ml จำนวน 1 vial	5,055.75 ^a
ต้นทุนค่ายา tocilizumab จำนวน 1 คอร์สการรักษา	485,352.00 ^b

หมายเหตุ

a อ้างอิงจากประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2561 ประกาศ ณ วันที่ 23 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 (53)

b คำนวณจากกรณีอ้างอิงเมื่อผู้ป่วยอายุ 9.41 ปี ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ และใช้น้ำหนักเฉลี่ยตามเกณฑ์อ้างอิงการเจริญเติบโตของเด็กไทย (71)

ตารางที่ 3-7 ค่ายา tocilizumab จำนวน 1 คอร์สการรักษา

การให้ยา	ระยะเวลา (เดือน)	ต้นทุน (บาท)
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 2 สัปดาห์	6	242,676.00
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 3 สัปดาห์	3	80,892.00
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 4 สัปดาห์	3	60,669.00
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 6 สัปดาห์	3	40,446.00
tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 8 สัปดาห์	6	60,669.00
รวม	21 (1.75 ปี)	485,352.00

หมายเหตุ การศึกษานี้มีสมมติฐานว่าตลอดชีวิตผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยา tocilizumab เพียง 1 คอร์สการรักษาเท่านั้น

จากตารางข้างต้น ต้นทุนค่ายา tocilizumab พิจารณายาในขนาด 80 mg ต่อ 1 vial เท่านั้น เนื่องจากเป็นขนาดที่ใช้บ่อยในเด็กเล็ก ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อ NSAIDs, systemic corticosteroids และ MTX ได้ไม่ดีเพียงพอ และไม่แนะนำให้ใช้ tocilizumab ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ MTX หรือยังไม่เคยได้รับ MTX (78) แต่รูปแบบที่มีจำหน่ายในประเทศไทยตามข้อมูลในเอกสารกำกับยา ได้แก่ 80 mg 200 mg และ 400 mg ในส่วนของต้นทุนค่ายา ต่อ 1 คอร์สการรักษา ยังไม่ได้รวมค่าบริการอื่นที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา tocilizumab แบบ IV drip ซึ่งค่าบริการในส่วนนี้ได้รวมไว้กับค่าบริการอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ค่ายา เนื่องจากการบริหารยา tocilizumab ในโรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (IPD) อย่างไรก็ตาม อาจมีแนวทางที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล

ตารางที่ 3-8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ต้นทุนค่ายาสำหรับการรักษามาตรฐาน (บาท)				A
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab				
● การรักษาแบบผู้ป่วยใน สถานะสุขภาพ AC	Gamma	233.88	122.83	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,446.60	501.66	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,594.50	1,428.55	
2. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
● การรักษาแบบผู้ป่วยใน สถานะสุขภาพ AC	Gamma	2,133.53	1,774.61	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,409.20	300.97	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,429.25	374.96	
ต้นทุนค่ายาสำหรับการรักษาโรครื่นและ/หรือภาวะแทรกซ้อน (บาท)*				A
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab				
● การรักษาแบบผู้ป่วยใน สถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,997.69	727.88	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,801.20	828.79	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	411.08	230.79	
2. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
● การรักษาแบบผู้ป่วยใน สถานะสุขภาพ AC	Gamma	2,662.14	1,687.91	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	302.72	67.01	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	3,121.42	2,803.76	
ต้นทุนค่าบริการอื่น ๆ (ไม่รวมค่ายา) (บาท)**				A
● การรักษาแบบผู้ป่วยใน สถานะสุขภาพ AC	Gamma	8,616.61	2,017.63	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,890.93	206.83	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,965.26	417.38	
● การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ RM	Gamma	158.11	11.41	

หมายเหตุ

* ต้นทุนค่ายาสำหรับการรักษาโรคและ/หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น เป็นต้นทุนที่เกิดจากโรคและ/หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ (1) Macrophage-activation syndrome (MAS) (2) การติดเชื้อรุนแรง (severe infection) ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) และการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) (3) ปัญหาเกี่ยวกับดวงตา (eye problems) ได้แก่ ต้อหิน (glaucoma) และ ต้อกระจก (cataract)

** ต้นทุนค่าบริการอื่น ๆ (ไม่รวมค่ายา) เป็นต้นทุนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในสถานพยาบาลที่ไม่ใช่ค่ายา เช่น ค่าบริการผู้ป่วยนอก ค่าบริการผู้ป่วยใน ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าแพทย์ เป็นต้น

A หมายถึง ฐานข้อมูลโรงพยาบาล

(2) **ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)** ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) ซึ่งมาจากการสอบถามรายได้ที่สูญเสียจากการขาดงานเพื่อพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดหมาย และ/หรือ เพื่อดูแลผู้ป่วยที่บ้าน รายละเอียดดังตารางที่ 3-9

ตารางที่ 3-9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์				B
1. การรักษาแบบผู้ป่วยนอก ต่อ 1 visit	Gamma	1,962.00	209.36	
2. การรักษาแบบผู้ป่วยใน ต่อ 1 visit	Gamma	6,884.83	1,454.85	
3. ต้นทุนที่เกิดเฉพาะปีแรก	Gamma	521.03	202.38	

หมายเหตุ B หมายถึง ข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติของผู้ป่วย และ/หรือผู้ป่วย

(3) **ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)** หมายถึง ต้นทุนผลิตภาพ (productivity cost) ได้แก่ มูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการลาป่วย การลดประสิทธิภาพการทำงาน การที่ต้องยุติการทำงานก่อนเกณฑ์อายุเกษียณจากความพิการอย่างรุนแรงจนทำงานไม่ได้ และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยไม่แนะนำให้ต้นทุนดังกล่าวมาวิเคราะห์ร่วมด้วย แต่จากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ที่ประชุมมีมติให้นำต้นทุนดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (sensitivity analysis) เพื่อประกอบการนำเสนอผลการศึกษาต่อผู้กำหนด

นโยบาย (37) อย่างไรก็ตาม เมื่อคณะผู้วิจัยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลทั้ง 7 แห่ง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรค ดังนั้น ผู้ป่วยจึงยังไม่ได้ประกอบอาชีพและยังไม่มีช่วงเวลาที่เขาทำงาน ส่วนผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 16 ปี อยู่ระหว่างศึกษาในระดับอุดมศึกษา หรือระดับบัณฑิตศึกษา หรือประกอบอาชีพแล้ว แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีปัญหาเรื่องการขาดงาน ดังนั้น การศึกษานี้จึงไม่พิจารณาต้นทุนทางอ้อมที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรค SJIA

(4) **ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit)** การวิเคราะห์ข้อมูลความถี่ของการมารับการรักษาพยาบาล โดยจำแนกตามแผนกที่ผู้ป่วยมารับการรักษา (ผู้ป่วยใน/ผู้ป่วยนอก) และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ (การรักษามาตรฐาน/การรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab) ทั้งนี้ ในช่วงที่ผู้ป่วยมารับการรักษาด้วย tocilizumab ความถี่ของการมาโรงพยาบาลคำนวณได้จากวิธีการให้ยา tocilizumab ในช่วง 1.75 ปี (รายละเอียดหัวข้อ 3.3.1) จึงไม่มีความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน สำหรับการมาโรงพยาบาลเพื่อรักษาแบบผู้ป่วยในใช้ข้อมูลความถี่ในการมาพบแพทย์ตามข้อมูลจากเวชระเบียน เนื่องจากการรักษาแบบผู้ป่วยในเกิดขึ้นโดยไม่สามารถคาดการณ์ได้ขึ้นอยู่กับอาการกำเริบของโรค ขณะที่การรักษาแบบผู้ป่วยนอกพิจารณาจากส่วนต่างของระยะเวลาระหว่างการนัดหมายของแพทย์ เนื่องจากแต่ละโรงพยาบาลมีระยะเวลาในการนัดหมายผู้ป่วยแตกต่างกันซึ่งขึ้นอยู่กับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยร่วมกับวิธีการบริหารจัดการของโรงพยาบาล

ตารางที่ 3-10 ตัวแปรความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน) เพื่อรับยา tocilizumab ในช่วง 1.75 ปี (หน่วย: ครั้ง/3 เดือน)*				
1. Cycle 1: ให้ยา tocilizumab ทุก 2 สัปดาห์	-	6.00	-	C
2. Cycle 2: ให้ยา tocilizumab ทุก 2 สัปดาห์	-	6.00	-	
3. Cycle 3: ให้ยา tocilizumab ทุก 3 สัปดาห์	-	4.00	-	
4. Cycle 4: ให้ยา tocilizumab ทุก 4 สัปดาห์	-	3.00	-	
5. Cycle 5: ให้ยา tocilizumab ทุก 6 สัปดาห์	-	2.00	-	
6. Cycle 6: ให้ยา tocilizumab ทุก 8 สัปดาห์	-	1.50	-	
7. Cycle 7: ให้ยา tocilizumab ทุก 8 สัปดาห์	-	1.50	-	
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน) เพื่อรับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (หน่วย: ครั้ง/3 เดือน)				
1. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน	Gamma	0.04	0.01	D
2. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab	Gamma	0.40	0.01	
ส่วนต่างระยะเวลาระหว่างการนัดหมายของแพทย์ในแต่ละครั้ง เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (หน่วย: วัน)				
1. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				D
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	45.22	4.43	
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	58.58	3.79	
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ RM	Gamma	204.75	36.75	
2. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab				
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ AC	Gamma	34.93	6.09	
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ IN	Gamma	48.77	9.49	
• การรักษาแบบผู้ป่วยนอก สถานะสุขภาพ RM	Gamma	204.75	36.75	

หมายเหตุ C หมายถึง แนวทางการให้ยา tocilizumab ตามข้อคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

D หมายถึง ข้อมูลจากเวชระเบียน

3.9.4 ค่าอรรถประโยชน์ (utility score)

ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่าง ๆ เก็บรวบรวมข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย โดยสอบถามตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วย SJA เป็นอยู่ในขณะนั้น และพิจารณาถึงภาวะแทรกซ้อนจากยา systemic corticosteroids ซึ่งมีได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการตอบสนองต่อ ยามาตรฐาน กล่าวคือ ในทางเลือกการรักษามาตรฐานใช้ค่าอรรถประโยชน์เฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน จากยา systemic corticosteroids ในการวิเคราะห์ ขณะที่ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab ใช้ค่าอรรถประโยชน์เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากยา systemic corticosteroids ในการ วิเคราะห์ เนื่องจาก tocilizumab ไม่ใช่ทางเลือกแรกในการรักษาโรค SJA (first-line treatment) ผู้ป่วยจะ ได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroids มาก่อน (65) ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tocilizumab อาจมี ภาวะแทรกซ้อนจาก systemic corticosteroids ได้เช่นกัน แต่การได้รับ tocilizumab มีผลต่อการลดขนาด การใช้ systemic corticosteroids (44) จึงลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก systemic corticosteroids ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พิจารณาในการศึกษานี้ ได้แก่ 1) Macrophage-activation syndrome (MAS) 2) การ ติดเชื้อรุนแรง (severe infection) ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) และการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) 3) ปัญหาเกี่ยวกับดวงตา (eye problems) ได้แก่ ต้อหิน (glaucoma) และต้อกระจก (cataract) เครื่องมือที่ใช้คือแบบประเมิน EQ-5D-3L ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย EuroQol Group ในฉบับภาษาไทย (79, 80) และเลือกใช้แบบประเมินตามอายุของผู้ป่วย ดังนี้

ตารางที่ 3-11 แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ

อายุของผู้ป่วย	ชนิดของแบบประเมิน	ผู้ให้ข้อมูล
น้อยกว่า 12 ปี	EQ-5D-3L	ตัวแทนผู้ป่วย
12-15 ปี	EQ-5D-3L	ตัวแทนผู้ป่วยและผู้ป่วย
15 ปี ขึ้นไป	EQ-5D-3L	ผู้ป่วย

จากนั้นนำคำตอบมาคำนวณหาค่าอรรถประโยชน์ด้วยตารางคะแนนอรรถประโยชน์ ซึ่งมาจากการ คำนวณด้วยสมการที่พัฒนาขึ้นสำหรับประชากรไทย (61, 62, 79, 80) อย่างไรก็ตาม หลังจากคณะผู้วิจัย ดำเนินการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลแล้ว ไม่สามารถสรุปได้ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วย SJA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมีจำนวนน้อย เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทำให้ผู้ป่วยมีจำนวนน้อยมาก ดังนั้น การวิเคราะห์ข้อมูล อรรถประโยชน์จึงไม่ได้พิจารณาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น กล่าวคือ ไม่มีการหักลบค่าอรรถประโยชน์ (disutility)

ตารางที่ 3-12 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับค่าอรรถประโยชน์

ตัวแปร	รูปแบบ การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	จำนวนผู้ให้ ข้อมูล (คน)	อ้างอิง
ค่าอรรถประโยชน์					B
1. ผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ AC	Gamma	0.714	0.051	31	
2. ผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ IN	Gamma	0.886	0.021	50	
3. ผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ RM	Gamma	0.937	0.042	8	

หมายเหตุ B หมายถึง ข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติของผู้ป่วย และ/หรือผู้ป่วย

3.9.5 ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ตัวแปรที่จำเป็นต่อการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เพื่อนำมาวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลต้นทุนที่ได้จากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี เช่น ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลทั้ง 7 แห่ง (ตารางที่ 3-13) ซึ่งมีความชุกเท่ากับ 171 ราย และอุบัติการณ์เท่ากับ 17 รายต่อปี อย่างไรก็ตามจากการเก็บข้อมูลพบว่าใน 7 โรงพยาบาล มีผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานเข้าถึงการรักษาเพียงร้อยละ 27 เท่านั้น และตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญคาดว่าในประเทศไทยมีผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาไม่เกินร้อยละ 50 จึงทำการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อประมาณการตามสถานการณ์จริงเพิ่มเติม

ตารางที่ 3-13 จำนวนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย

หัวข้อ	ร้อยละ	จำนวน (คน)		เอกสารอ้างอิง
		ความชุก	อุบัติการณ์	
จำนวนประชากรเด็กไทยที่มีอายุตั้งแต่ 2-17 ปี	100.000	12,597,816	12,597,816	(81)
ความชุกของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.020	2,520	-	(82)
อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.002	-	252	(82)
สัดส่วนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (SJIA)	33.800	852	85	(5)
สัดส่วนผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NSAIDs, steroids และ DMARDs	20.090	171	17	E
จำนวนผู้ป่วยที่เข้าถึงการรักษาใน 7 โรงพยาบาล	25.000	43	4	E
จำนวนผู้ป่วยที่เข้าถึงการรักษาในประเทศไทย	50.000	86	9	F

หมายเหตุ E หมายถึง ข้อมูลจากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาล 7 แห่ง
F หมายถึง ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยทางเลือกต่าง ๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (83)

3.10.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

(1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นคือการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับ

ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI) ของตัวแปร ซึ่งจะทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER และในกรณีที่ไม่มีค่า 95%CI ใช้สัดส่วนร้อยละ 30 แทน 95%CI การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram รวมทั้งอาจมีการวิเคราะห์ two-way sensitivity analysis หรือ multi-way sensitivity analysis สำหรับตัวแปรบางตัว และมีการวิเคราะห์ความไวโดยการเปรียบเทียบระหว่างกรณีที่พิจารณาและไม่พิจารณาด้านทุนทางอ้อมร่วมด้วย

(2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis, PSA)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นคือการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ที่ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพภาวะ ที่เพิ่มขึ้น

(3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

กรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพภาวะ

3.10.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดประมาณการภาระด้านการเงินของผู้กำหนดนโยบายและ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยา tocilizumab เพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยประมาณการในช่วงระยะเวลา 5 ปี

บทที่ 4 ผลการศึกษา

4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

จากการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยเปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่อายุ 9.41 ปี ซึ่งเป็นอายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างขณะที่ได้รับการวินิจฉัยว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม และปีสุขภาวะรวมในมุมมองทางสังคมของการรักษามาตรฐาน เท่ากับ 641,065 บาท 30.43 ปี และ 12.42 ปี ตามลำดับ ขณะที่กรณีผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab มีค่าเท่ากับ 1,470,724 บาท 31.98 ปี และ 13.16 ปี ตามลำดับ ซึ่งผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) มีค่าเท่ากับ 1,116,928 บาทต่อปีสุขภาวะ (ตารางที่ 4-1)

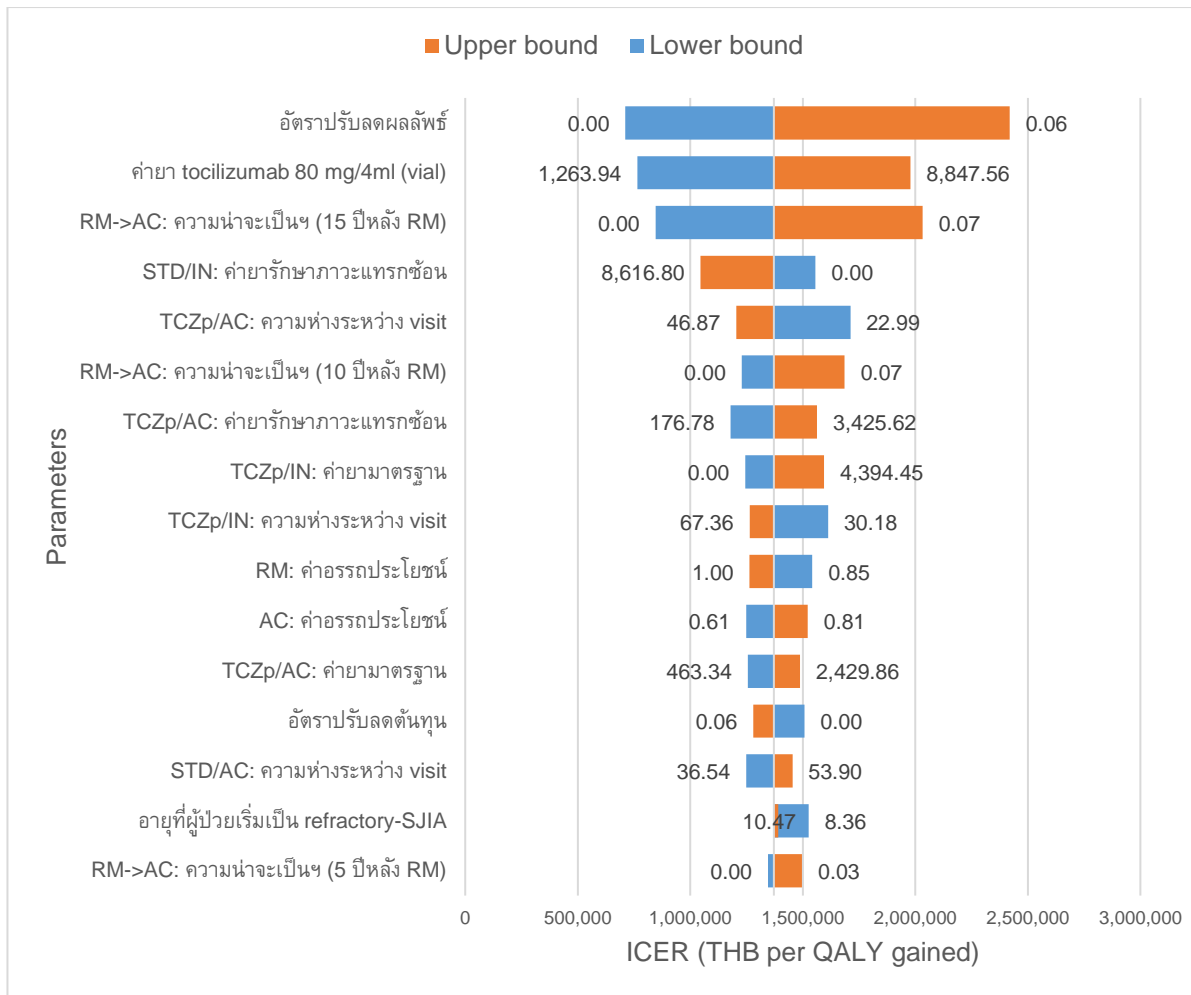
ตารางที่ 4-1 การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ในการรักษาผู้ป่วยโรค SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab

ทางเลือกในการรักษา	จำนวนต้นทุนตลอดชีวิต ต่อรายของผู้ป่วย (บาท)	จำนวนปีชีวิต ต่อรายของผู้ป่วย (ปี)	จำนวนปีสุขภาวะ ต่อรายของผู้ป่วย (ปี)	อัตราส่วนต้นทุน ต่อ ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีสุขภาวะ)
การรักษามาตรฐาน	641,065	30.43	12.42	
การรักษามาตรฐาน ร่วมกับ tocilizumab	1,470,724	31.98	13.16	1,116,928
ส่วนต่าง	829,659	1.55	0.74	

4.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.2.1 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis)

จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) พบว่า ตัวแปร (parameters) ที่มีความไม่แน่นอนสูง 3 ลำดับแรก ได้แก่ (1) อัตราปรับลดผลลัพธ์ (2) ราคายา tocilizumab 80 mg/ 4 ml (1 vial) และ (3) ความน่าจะเป็นในการกลับเป็นซ้ำหรือความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก RM เป็น AC หลังจากเข้าสู่สถานะ RM อย่างน้อย 15 ปี อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรทั้งหมด พบว่าไม่มีตัวแปรใดทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าน้อยกว่า 160,000 ดังรูปที่ 4-1

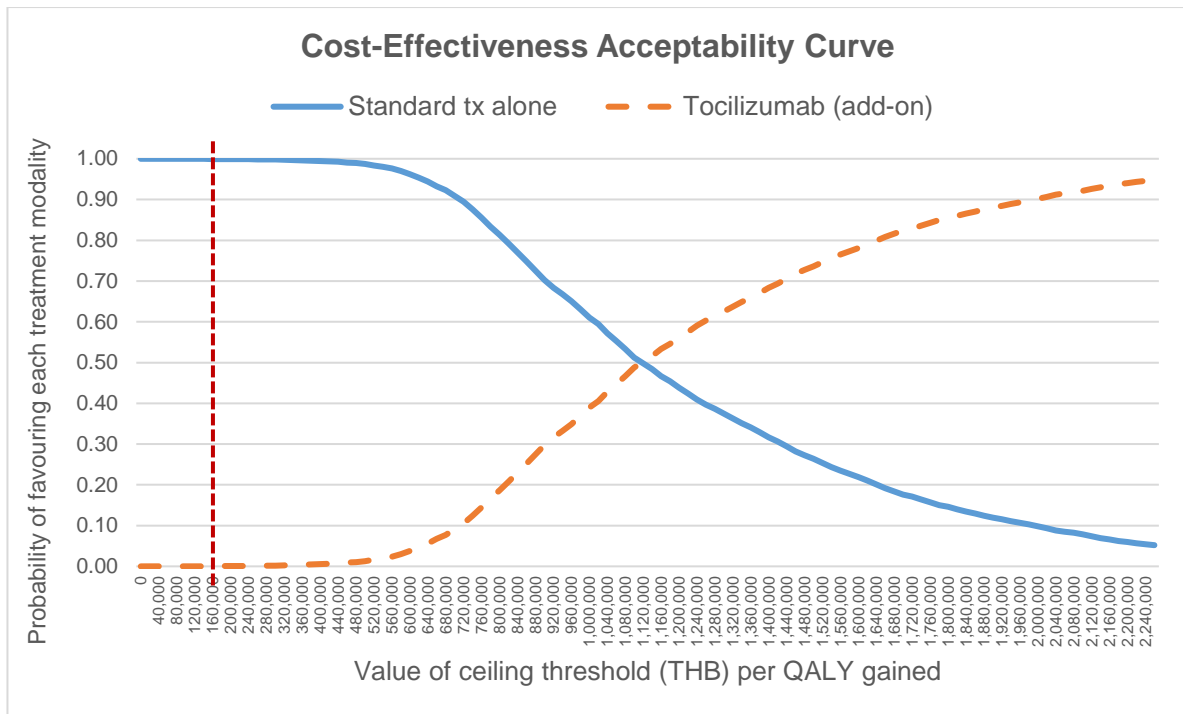


หมายเหตุ STD = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน/ TCZp = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab/ IPD = แผนกผู้ป่วยใน
AC = สถานะสุขภาพ AC/ IN = สถานะสุขภาพ IN/ RM = สถานะสุขภาพ RM

รูปที่ 4-1 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น

4.2.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA)

จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือก คือ การรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab เพื่อหาโอกาสที่ทางเลือกในการรักษาจะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นภายใต้มุมมองทางสังคม (societal willingness to pay per QALY gained) พบว่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 160,000 บาท การรักษามาตรฐานมีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 100 ขณะที่การรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab ไม่มีโอกาสคุ้มค่า ดังรูปที่ 4-2



รูปที่ 4-2 ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) สำหรับการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยพิจารณาระหว่างการรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab ณ ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (เส้นประ)

4.2.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

เนื่องจากผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ พบว่า ยา tocilizumab ไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ จึงวิเคราะห์หาขีดจำกัดราคายาที่จะคุ้มค่าผลการวิเคราะห์ พบว่า ยา tocilizumab ยังคงไม่มีความคุ้มค่าเมื่อลดราคายา tocilizumab 80 mg/4 ml (1 vial) for IV infusion เหลือ 0 บาท เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานต้องเข้ารับบริการที่สถานพยาบาลบ่อยครั้ง (ตารางที่ 3-7 และตารางที่ 3-10) โดยในช่วง 6 เดือนแรกผู้ป่วยต้องได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ คิดเป็น 12 ครั้งต่อ 6 เดือน (2 cycle length) จากนั้นความถี่จะค่อย ๆ ลดลงและเหลือเพียง 3 ครั้งต่อ 6 เดือน สำหรับจำนวนครั้งของการรับยา tocilizumab ทั้งหมดใน 1 คอร์สการรักษา คือ 24 ครั้ง (1.75 ปี) ซึ่งแตกต่างจากการรักษาด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวที่ผู้ป่วยเข้ารับบริการที่สถานพยาบาลทุก 1-3 เดือน ด้วยความถี่ในการรับบริการที่สถานพยาบาลที่แตกต่างกันดังกล่าว ส่งผลให้เกิดต้นทุนส่วนต่างที่มาจาก การได้รับยา tocilizumab เพิ่มเติม (bundle cost) เมื่อปรับเปลี่ยนต้นทุนดังกล่าว โดยจำลองสถานการณ์ให้ผู้ป่วยมารับบริการที่สถานพยาบาลเพียง 1 ครั้งต่อ 3 เดือนและราคายา tocilizumab ลดลงร้อยละ 50 (ราคายา tocilizumab 80 mg/4 ml (1 vial) เหลือ 2,527.88 บาท) ICER มีค่าลดลงเหลือ 645,983 บาทต่อปีสุขภาวะ และภายใต้สถานการณ์เดียวกัน หากราคายา tocilizumab ลดลงร้อยละ 75 (ราคายา tocilizumab 80 mg/4 ml (1 vial) เหลือ 1,263.94 บาท) ICER มีค่าลดลงเหลือ 574,024 บาทต่อปีสุขภาวะ นอกจากนี้ เมื่อวิเคราะห์ในสถานการณ์เดิมโดยใช้ราคายา tocilizumab 80 mg/4 ml (1 vial) เท่ากับ 0 บาท ICER มีค่าลดลงเหลือ 321,535 บาทต่อปีสุขภาวะ

4.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

จากการทบทวนวรรณกรรมและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนพบความชุกของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานจำนวน 171 ราย และอุบัติการณ์ 17 รายต่อปี การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการรักษามาตรฐานเป็นภาระงบประมาณ 24 ล้านบาท/5 ปี และการเพิ่มการรักษาด้วยยา tocilizumab จะเป็นภาระงบประมาณ 173 ล้านบาท/5 ปี ดังนั้น การสนับสนุนยา tocilizumab เพื่อเป็นสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าต้องใช้งบประมาณเพิ่มเติม 149 ล้านบาท สำหรับ 5 ปี หรือเฉลี่ย 30 ล้านบาท/ปี

ตารางที่ 4-2 ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

ปีงบประมาณ	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)		
	การรักษามาตรฐาน	การรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab	ส่วนต่างงบประมาณ
ปีที่ 1	5.80	83.11	77.31
ปีที่ 2	4.29	32.30	28.01
ปีที่ 3	4.48	18.65	14.17
ปีที่ 4	4.60	19.31	14.71
ปีที่ 5	4.75	19.95	15.20
รวม 5 ปี (ล้านบาท)	23.93	173.33	149.40
เฉลี่ย/ปี (ล้านบาท)	4.79	34.67	29.88

อย่างไรก็ตาม จากการเก็บรวบรวมข้อมูลในโรงพยาบาลทั้งหมด 7 แห่ง พบว่า ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้เพียงร้อยละ 25 ดังนั้น ในสถานการณ์ปัจจุบันมีผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานประมาณ 43 ราย และผู้ป่วยใหม่ que เข้าถึงการรักษาประมาณ 4 รายต่อปี ซึ่งผลกระทบงบประมาณในการรักษาด้วยการรักษามาตรฐานเท่ากับ 6 ล้านบาทต่อ 5 ปี และการรักษาโดยเพิ่ม tocilizumab เท่ากับ 48 ล้านบาทต่อ 5 ปี ซึ่งเป็นงบประมาณส่วนเพิ่มเท่ากับ 50 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือเฉลี่ยปีละ 10 ล้านบาท

ตารางที่ 4-3 ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานกรณีผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาร้อยละ 25 ตามสถานการณ์ใน 7 โรงพยาบาลที่ทำการศึกษา

ปีงบประมาณ	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)		
	การรักษามาตรฐาน	การรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab	ส่วนต่างงบประมาณ
ปีที่ 1	1.46	22.36	25.03
ปีที่ 2	1.07	8.90	9.46
ปีที่ 3	1.11	5.28	5.00
ปีที่ 4	1.14	5.48	5.16
ปีที่ 5	1.17	5.67	5.30
รวม 5 ปี (ล้านบาท)	5.95	47.69	49.95
เฉลี่ย/ปี (ล้านบาท)	1.19	9.538	9.99

นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในกรณีที่อัตราการเข้าถึงการรักษา เท่ากับร้อยละ 50 เนื่องจากการประมาณการในตารางที่ 4-3 มาจากข้อมูลจริงใน 7 โรงพยาบาลเท่านั้น จึงประมาณการในระดับประเทศเพื่อให้ครอบคลุมโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่มีกุมารแพทย์สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ผลการวิเคราะห์พบว่า งบประมาณส่วนเพิ่มเท่ากับ 76 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือเฉลี่ยปีละ 15 ล้านบาท

ตารางที่ 4-4 ผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน กรณีผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาร้อยละ 50 ตามประมาณการของผู้เชี่ยวชาญ

ปีงบประมาณ	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)		
	การรักษามาตรฐาน	การรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab	ส่วนต่างงบประมาณ
ปีที่ 1	2.92	41.80	38.88
ปีที่ 2	2.17	16.46	14.29
ปีที่ 3	2.28	9.66	7.38
ปีที่ 4	2.35	10.02	7.67
ปีที่ 5	2.43	10.36	7.92
รวม 5 ปี (ล้านบาท)	12.15	88.30	76.15
เฉลี่ย/ปี (ล้านบาท)	2.43	17.66	15.23

บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา

5.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ จากการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยการคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับยา tocilizumab มีค่าเท่ากับ 1,116,928 บาทต่อปีสุขภาพะ เมื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ สามารถสรุปได้ว่า ยา tocilizumab ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ จากการประมาณการภาระด้านการเงิน หากรัฐบาลสนับสนุนยา tocilizumab เพื่อเป็นสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าและเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน รัฐบาลจะต้องสนับสนุนงบประมาณเพิ่มเติมเป็นจำนวน 149 ล้านบาท ในระยะเวลา 5 ปี หรือเฉลี่ย 30 ล้านบาทต่อปี เพื่อดูแลผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานประมาณ 171 รายในปีแรกและผู้ป่วยใหม่ประมาณ 17 รายต่อปี อย่างไรก็ตามสถานการณ์ปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ไม่เกินร้อยละ 50 ดังนั้น การสนับสนุนยา tocilizumab จะมีผลกระทบต่องบประมาณไม่เกิน 76 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือเฉลี่ยปีละ 15 ล้านบาท

5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

จากการทบทวนวรรณกรรมพบรายงานผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา tocilizumab สำหรับรักษาโรค SJIA ในต่างประเทศ จำนวน 6 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาในประเทศอังกฤษ (2011) เม็กซิโก (2011 และ 2012) ฟินแลนด์ (2012) แคนาดา (2013) และรัสเซีย (2014) โดยไม่พบรายงานวิจัยหรือบทความวิชาการของการศึกษาในประเทศอังกฤษ เอกสารที่ถูกเผยแพร่เป็นเพียงรายงานการทบทวนงานวิจัยของบริษัทเจ้าของยา tocilizumab ซึ่งมีข้อมูลไม่ครบถ้วน ส่วนการศึกษาในอีก 5 ประเทศที่เหลือเป็นบทความย่อยจากงานประชุมวิชาการ และยังไม่มีการเผยแพร่ต้นฉบับ (original article) (รายละเอียดหัวข้อ 1.6.2) ทั้งนี้ 5 ใน 6 การศึกษามีผลประโยชน์ทับซ้อนอย่างชัดเจนเนื่องจากผู้วิจัยหรือผู้สนับสนุนทุนวิจัยคือบริษัทเจ้าของยา tocilizumab ยกเว้นการศึกษาในประเทศรัสเซียที่ไม่ปรากฏหลักฐานชัดเจน

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบการศึกษาทั้ง 6 พบว่า กลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน บางการศึกษามีกลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วย SJIA แต่ไม่เจาะจงว่าผู้ป่วยต้องไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ๆ มาก่อน สำหรับเทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบมีความหลากหลาย อาจเนื่องมาจากกลุ่มเป้าหมายและแนวทางการรักษาของแต่ละประเทศแตกต่างกัน ในส่วนของข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา tocilizumab 4 ใน 6 การศึกษาอ้างอิงจาก TENDER study (44) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกของ De Benedetti และคณะ ด้านการวิเคราะห์แต่ละการศึกษาใช้กรอบระยะเวลา อัตราปรับลด และมุมมองที่ใช้แตกต่างกัน เนื่องด้วยบริบทของแต่ละ

ละประเทศ ในส่วนของผลการศึกษพบว่า ยา TCZ มีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายของแต่ละ การศึกษา ยกเว้นการศึกษาของประเทศอังกฤษที่ไม่มีข้อสรุปเรื่องความคุ้มค่าของยา tocilizumab อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้ง 6 เรื่องนี้ไม่สามารถให้ข้อสรุปและรายละเอียดที่ชัดเจนได้ เนื่องจากการเผยแพร่งานวิจัยใน รูปแบบรายงานอย่างไม่เป็นทางการและบทคัดย่อในงานประชุมวิชาการแสดงรายละเอียดได้ไม่ครบถ้วนและมีความน่าเชื่อถือค่อนข้างน้อย

5.3 ข้อจำกัดที่สำคัญ

5.3.1 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

จากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงการวิจัย เมื่อวันที่ 13 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (37) ที่ประชุมมีมติให้คณะผู้วิจัย ขยายขอบเขตการศึกษา โดยครอบคลุมผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว (long term effects) กล่าวคือ ครอบคลุม กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความพิการ คณะผู้วิจัยจึงแก้ไขแบบจำลองฯ จากเดิมมี 4 สถานะสุขภาพหลัก ได้แก่ AC, IN, RM และ death เป็น 7 สถานะสุขภาพ ได้แก่ AC, IN, RM, AC with functional impairment, IN with functional impairment, RM with functional impairment และ death (รายละเอียดหัวข้อ 3.8) อย่างไรก็ตามเมื่อคณะผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทั้ง 7 โรงพยาบาลพบผู้ป่วยเพียง 3 รายเท่านั้นที่มีความ บกพร่องทางร่างกาย (functional impairment) ซึ่งทั้ง 3 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ทั้งหมด โดย 1 รายเกิดความบกพร่องดังกล่าวก่อนได้รับยา tocilizumab ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องใช้แบบจำลองฯ เดิมที่มีเพียง 4 สถานะสุขภาพเนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์

นอกจากนี้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์มีข้อจำกัดในด้านความรุนแรงของโรค เนื่องจากในสถานะ สุขภาพ Active Disease หรือ AC นั้น หมายถึง ผู้ป่วยที่โรคยังไม่สงบซึ่งอาการของผู้ป่วย SJIA มีระดับความ รุนแรงที่แตกต่างกัน เช่น กลุ่มอาการ systemic features ประกอบด้วยอาการที่ไม่รุนแรงมาก (เช่น ไข้สูง ผื่น) ไปจนถึงอาการที่ค่อนข้างรุนแรงมาก (เช่น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เยื่อหุ้มปอดอักเสบ) กลุ่มอาการ arthritis คือ อาการข้ออักเสบซึ่งนับได้ตั้งแต่มีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ข้อ ไปจนถึงทุกข้อในร่างกาย โดยใน การศึกษานี้ไม่สามารถแบ่งแยกกลุ่มผู้ป่วยเป็นระดับความรุนแรงต่าง ๆ ได้ เนื่องจากไม่พบการศึกษาที่ให้นิยาม ว่าแต่ละระดับความรุนแรงต้องประกอบด้วยอาการทางคลินิกชนิดใดในระดับใด อีกทั้ง หากแยกวิเคราะห์กลุ่ม ย่อย (subgroup analysis) จะมีข้อจำกัดในเรื่องของจำนวนผู้ป่วยเพราะเป็นโรคที่เกิดค่อนข้างน้อย ดังเห็นได้ จากจำนวนผู้ป่วยที่ประมาณการไว้ในตัวแปรสำหรับวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (รายละเอียดหัวข้อ 3.9.5)

5.3.2 ประสิทธิภาพของยา tocilizumab

การศึกษานี้สร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่สอดคล้องกับการดำเนินไปของโรค SJIA ตามความ คิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งผลลัพธ์ด้านสุขภาพที่สนใจ ได้แก่ inactive disease และ remission แต่ข้อมูล ประสิทธิภาพของยา tocilizumab จากการศึกษาแบบ RCT ไม่ครอบคลุมผลลัพธ์ดังกล่าว และมักใช้วิธีการ

ประเมินผลลัพธ์ (outcome assessment) ที่เหมาะสมกับ JIA ชนิดอื่น เช่น ACR response หรือ JADAS ร่วมกับการไม่มีอาการไข้หรือผื่น เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีวิธีการประเมินที่จำเพาะต่อโรค SJIA ซึ่งมีพยาธิวิทยาของโรคที่ค่อนข้างแตกต่างจาก JIA ชนิดอื่น (9) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบไม่พบการศึกษาประสิทธิผลของยา tocilizumab ที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินความคุ้มค่า ได้ คณะผู้วิจัยจึงไม่สามารถใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) จากการศึกษาทางคลินิกมาปรับค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน แต่เก็บข้อมูลปฐมภูมิแบบย้อนหลัง (retrospective study) จากเอกสารเชิงเวชระเบียนและวิเคราะห์ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามการรักษาที่ได้รับและตามสถานะสุขภาพของผู้ป่วยด้วยการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต (survival analysis) อย่างไรก็ตาม การเก็บข้อมูลดังกล่าวมีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ จำนวนผู้ป่วย SJIA ค่อนข้างน้อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ซึ่งบางกรณีไม่สามารถนำข้อมูลของผู้ป่วยมาวิเคราะห์ได้ เช่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab ไม่ครบ 3 เดือน ขณะที่แนวโน้มการได้รับยา tocilizumab ของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างล่าช้า เนื่องจากยามีราคาแพงและการเข้าถึงยานี้ยังไม่เท่าเทียมกันในแต่ละสิทธิการรักษาพยาบาล บางครั้งผู้ป่วยจึงต้องรออนุญาตจากหน่วยงานต่าง ๆ โดยระยะเวลาตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น refractory SJIA ถึงวันที่ผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab ครั้งแรกมีค่าเฉลี่ย 20.65 เดือน (ค่าสูงสุด 110.95 เดือน ค่าต่ำสุด 0 เดือน) ทั้งนี้ ระยะเวลาที่ล่าช้าดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($p > 0.05$) เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต จึงไม่มีการปรับค่าดังกล่าว

5.3.3 ต้นทุนตรงทางการแพทย์

ข้อมูลต้นทุนตรงทางการแพทย์มาจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลซึ่งเป็นราคาเรียกเก็บ (charge) จึงต้องปรับเป็นต้นทุน (cost) ด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อราคาเรียกเก็บ (cost-to-charge ratio) แต่ในประเทศไทยยังไม่มีอัตราส่วนดังกล่าวสำหรับโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์/โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย จึงจำเป็นต้องใช้ค่า 1.63 ซึ่งมาจากการศึกษาระดับโรงพยาบาลศูนย์แทน

5.3.4 ค่าอรรถประโยชน์

ตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ (62) แนะนำให้ใช้แบบสอบถาม HUI-2 (Health Utilities Index Mark 2) หรือ EQ-5D-3L ในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็ก แต่ HUI-2 มีข้อจำกัดในแง่ของความครอบคลุมกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา เนื่องจาก HUI-2 ใช้ในการประเมินคุณภาพชีวิตของเด็กอายุ <8 ปี ถึง 12 ปี แต่กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป และตารางคะแนนอรรถประโยชน์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อใช้คำนวณค่าอรรถประโยชน์ของ HUI-2 มาจากประชากรเด็กชาวอังกฤษ ขณะที่ EQ-5D-3L ครอบคลุมกลุ่มตัวอย่างตลอดช่วงอายุที่ศึกษา แต่มีข้อจำกัดในการประเมินคุณภาพชีวิตเด็ก จึงต้องใช้ตัวแทน (proxy) เป็นผู้ประเมินแทน และตารางคะแนนอรรถประโยชน์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อคำนวณค่าอรรถประโยชน์มาจากประชากรชาวไทยในวัยผู้ใหญ่ จากการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมพบว่า ปัจจุบันมีการพัฒนา EQ-5D-Y ฉบับภาษาไทย สำหรับเด็กอายุ 8-15 ปี แต่ยังไม่มีการพัฒนาอรรถประโยชน์สำหรับ

ประชากรไทย คณะผู้วิจัยจึงเลือกใช้ EQ-5D-3L ตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีฯ ฉบับที่ 2 ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาข้อมูลเกี่ยวกับค่าอรรถประโยชน์จากการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์อื่น ๆ ซึ่งพบเอกสารจำนวน 3 ฉบับ (รายละเอียดหัวข้อ 1.6.2) แต่ 2 ใน 3 การศึกษาเป็นบทความย่อ จึงไม่สามารถเข้าถึงค่าอรรถประโยชน์ได้ อีก 1 การศึกษาเป็นรายงานการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่บริษัทผู้ผลิตทำการศึกษาค่าความคุ้มค่า ซึ่งการศึกษาที่ 3 นี้ ใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่ปรับค่ามาจากการวัดคุณภาพชีวิตด้วยวิธีอื่น ซึ่งไม่ได้ตรงตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีฯ ของประเทศไทย (62)

5.3.5 ตัวแปรต้นทุนและอรรถประโยชน์กรณีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน

การศึกษานี้มีการพิจารณาด้านทุนที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อน โดยนำข้อมูลราคาเรียกเก็บ (charge) จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลมาวิเคราะห์ แต่ไม่มีการปรับลดค่าอรรถประโยชน์เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน เนื่องจากไม่สามารถสรุปได้ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญด้วยข้อจำกัดที่เกี่ยวข้องกับจำนวนผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานนั้นมีจำนวนค่อนข้างน้อย เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทำให้ผู้ป่วยน้อยมาก อีกทั้งไม่สามารถเก็บข้อมูลในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนบางอย่าง เช่น การติดเชื้อรุนแรง เนื่องจากเกิดในช่วงระยะเวลาสั้นและไม่พบผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวในช่วงที่เก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์

5.3.6 ค่ายา tocilizumab

เนื่องจากยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรค SJIA ของประเทศไทย การศึกษานี้จึงประมาณการค่ายา tocilizumab ตามวิธีการให้ยา tocilizumab ในแง่ของขนาดยา (dosage) ความถี่ (frequency) และระยะเวลา (duration) ซึ่งมาจากประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญและแตกต่างจากข้อมูลในเอกสารกำกับยาที่แนะนำให้บริหารยาทุก 2 สัปดาห์ โดยไม่ระบุระยะเวลาในการรักษา ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากการพิจารณาหยุดยาขึ้นอยู่กับสภาวะโรคของผู้ป่วยแต่ละราย

ค่ายา tocilizumab ประมาณการตามรายละเอียดในหัวข้อ 3.3.2 ซึ่งเป็นวิธีการให้ยาสำหรับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดี เมื่อพิจารณาวิธีการให้ยาจากการศึกษาแบบ RCT (44) ของผู้ผลิตยาต้นแบบพบว่าระยะสูงสุดที่ผู้ป่วยจะได้ยา tocilizumab เท่ากับ 5 ปี โดยรูปแบบการศึกษาแบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่ 1) a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, two-group, 12-week phase และ 2) a single group, open-label extension (up to 5 years) อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบบทความวิชาการที่รายงานผลการศึกษา ณ จุดสิ้นสุดการศึกษาที่ระยะเวลา 5 ปี จากการประมาณการค่ายา tocilizumab สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มได้ยาที่อายุ 9.41 ปี ตามวิธีการใน RCT คือ ทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าค่ายา tocilizumab สูงขึ้นเป็นอย่างมาก จาก 485,352.00 บาทต่อราย เป็น 3,586,212 บาทต่อราย ซึ่งอาจส่งผลให้ยา tocilizumab ไม่มีความคุ้มค่ามากยิ่งขึ้น นอกจากนั้นการศึกษานี้ไม่ได้พิจารณาการให้ยา tocilizumab เมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) หากพิจารณาประเด็นดังกล่าวร่วมด้วย ต้นทุนค่ายา tocilizumab จะสูงขึ้นเช่นกัน

5.4 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา tocilizumab เพื่อรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐานยังไม่มีคุณค่าในบริบทของประเทศ แต่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติควรพิจารณาบรรจุยา tocilizumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อเพิ่มทางเลือกในการรักษา เนื่องจากปัจจุบัน (พ.ศ. 2562) ยังไม่มีทางเลือกลำดับที่สอง (second-line treatment) สำหรับรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ขณะที่ทางเลือกแรกในการรักษา ได้แก่ ยาในกลุ่ม corticosteroids, NSAIDs และ DMARDs มีข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยบัญชีย่อยที่เหมาะสมคือ จ(1) เนื่องจากรายงานผลการศึกษาทางคลินิกโดย De Benedetti และคณะ (44) แสดงให้เห็นว่า ยา tocilizumab มีประสิทธิภาพชัดเจนตามผลการประเมิน ACR response คณะผู้ทำการศึกษาทางคลินิกจึงเปลี่ยนแปลงการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา หลอกไปเป็น tocilizumab ด้วยเหตุผลทางจริยธรรม อย่างไรก็ตาม ACR response ดังกล่าวไม่ใช่ผลลัพธ์สุดท้าย (final outcome) และไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงสภาวะโรคได้ (disease activity) ขณะที่ผลลัพธ์ที่สะท้อนสภาวะโรค เช่น ภาวะโรคสงบ (inactive disease) หรือการหายจากโรค (remission) ยังไม่ชัดเจน การประเมินคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์ในครั้งนี้ คณะผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องเก็บข้อมูลปฐมภูมิแบบย้อนหลัง เพื่อวิเคราะห์ผลของยาต่อการเกิด inactive disease และ remission ซึ่งข้อมูลผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทยยังมีข้อจำกัดด้านคุณภาพ เนื่องจากยา tocilizumab มีราคาสูงทำให้ผู้ป่วยบางรายได้รับยาไม่ต่อเนื่องหรือขนาดยาต่ำกว่าที่ควร ดังรายละเอียดที่กล่าวไว้ในข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษา อีกทั้ง ประเด็นหนึ่งที่สำคัญคือการได้รับยา tocilizumab ค่าใช้จ่ายมีผลต่อการตอบสนองต่อยาและอัตราการหาย (remission rate) ตามข้อค้นพบของ Pacharapakompong และคณะซึ่งดำเนินการศึกษาแบบ observational study ในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย SJIA 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab เป็นการรักษาระดับแรก (first line therapy) หรือได้รับยาทันทีที่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ (early TCZ treatment) และกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab หลังจากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ไปแล้ว 6 เดือน (late TCZ treatment) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า กลุ่ม early TCZ treatment มีอัตราการหาย ร้อยละ 54.5 ขณะที่ไม่มีผู้ป่วยคนใดในกลุ่ม late TCZ treatment เกิด remission (48) นอกจากนี้ จากการจำลองสถานการณ์เพื่อวิเคราะห์อิทธิพลของต้นทุนอื่น ๆ ที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับยา tocilizumab (bundle cost) พบว่า การบริหารจัดการการกระจายยาที่มีประสิทธิภาพสามารถช่วยลดต้นทุนดังกล่าวได้เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มาจากต่างจังหวัด ดังเห็นได้จากผลการวิเคราะห์ค่า ICER ในกรณีที่ราคายา tocilizumab ลดลงร้อยละ 50 และความถี่ในการเข้ารับบริการลดลงเป็น 1 ครั้งต่อ 3 เดือน ค่า ICER จะลดลงจาก 1,116,928 บาทต่อปีสุขภาพะ เป็น 645,983 บาทต่อปีสุขภาพะ ดังนั้น การพัฒนารูปแบบการให้บริการผู้ป่วยอาจเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยลดต้นทุนดังกล่าวลง รวมทั้งอาจช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้เพิ่มขึ้นและทันต่อช่วงเวลา ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาได้ดี เช่น การพบผู้เชี่ยวชาญที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือโรงพยาบาลศูนย์ ทุก 3 เดือน แต่รับยา tocilizumab ที่สถานพยาบาลใกล้บ้านแทน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม หากจะบรรจุยา tocilizumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรพิจารณาใช้แบบจำลอง risk-sharing หรือ managed entry agreements ในการต่อรองกับบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ เพื่อลดความเสี่ยงที่รัฐจะต้องแบกรับภาระงบประมาณค่ายาเพียงฝ่ายเดียว เนื่องจากข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ทั้งนี้ บริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์อาจ

ร่วมพัฒนารูปแบบการให้บริการหรือสนับสนุนงานด้านระบบเพื่อช่วยลดต้นทุนและเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาอย่างเหมาะสมซึ่งจะส่งผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้นและต้นทุนต่าง ๆ ลดลง ด้วยปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ หากบรรจยา tocilizumab ไว้ในบัญชีย้อย จ(1) จะทำให้มีระบบติดตามและประเมินผลหลังจากยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติและสามารถนำข้อมูลจากระบบดังกล่าวมาประกอบการพิจารณาบรรจยา tocilizumab ไว้ในบัญชีอื่นหรือเพิกถอนออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

เมื่อพิจารณาถึงการสนับสนุนยา tocilizumab ในต่างประเทศ พบว่า ประเทศอังกฤษภายใต้ระบบของ National Health Service (NHS) กำหนดให้ยา tocilizumab สำหรับผู้ป่วย SJIA เป็นสิทธิประโยชน์ภายใต้ Patient Access Scheme ซึ่งการดำเนินงานดังกล่าวช่วยให้ยาที่มีความคุ้มค่าน่ามากขึ้น เนื่องจากบริษัทยาได้ทำข้อตกลงในการลดราคา (discount) ให้แก่ NHS ซึ่งยา tocilizumab อยู่กลุ่มการลดราคาแบบธรรมดา (a simple discount) ที่บริษัทจะต้องลดราคาให้ทุกใบแจ้งหนี้ (invoice) (45, 84-86) อีกประเทศหนึ่งที่สนับสนุนค่ายา tocilizumab แก่ผู้ป่วยคือประเทศออสเตรเลีย ซึ่งให้ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย SJIA ที่โรคกำเริบแบบรุนแรง (severe active SJIA) โดยสนับสนุนค่ายาในช่วงเริ่มต้น (initial treatment) จำนวน 16 สัปดาห์ และให้ประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 12 เพื่อพิจารณาการให้ยาต่อในช่วงการรักษาต่อเนื่อง (continuing treatment) อีก 24 สัปดาห์ (87) สำหรับประเทศไทยคณะผู้เชี่ยวชาญควรเสนอแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) ในการรักษาโรค SJIA ของประเทศไทยต่อราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากทั้งประเทศไทยและต่างประเทศยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคนี้อย่างเป็นทางการ ทำให้แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรค SJIA อาจไม่ชัดเจน อีกทั้ง ผู้เกี่ยวข้องควรคำนึงถึงการพัฒนาแผนการดำเนินงานต่าง ๆ เช่น แนวทางกำกับค่าใช้จ่าย ระบบบริหารเวชภัณฑ์ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและเท่าเทียมกัน เนื่องจากปัจจุบันยังมีจำนวนกุมารแพทย์สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มในประเทศไทยค่อนข้างน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Meer AV. Juvenile Idiopathic Arthritis 2014 [Available from: <http://www.pathophys.org/jia/>].
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
3. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9783):2138-49.
4. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-7.
5. Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(12):1342-50.
6. ราชกิจจานุเบกษา, 135 (2561, 19 มกราคม).
7. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005;294(13):1671-84.
8. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(8):477-85.
9. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(8):739-42.
10. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E Gabriel, Iain B. McInnes, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
11. James T. Cassidy, Ross E Petty, Ronald M. Laxer, Carol B Lindsley. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
12. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam*. 2012;2012:271569.
13. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3160-9.
14. Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):19-23.
15. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011;2011:569417.
16. Abinun M, Lane JP, Wood M, Friswell M, Flood TJ, Foster HE. Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(10):1720-7.

17. Ringold S, Hendrickson A, Abramson L, Beukelman T, Blier PR, Bohnsack J, et al. Novel method to collect medication adverse events in juvenile arthritis: results from the childhood arthritis and rheumatology research alliance enhanced drug safety surveillance project. *Arthritis care & research*. 2015;67(4):529-37.
18. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(10):561-71.
19. Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(3):284-8.
20. Salonen PH, Saila H, Salonen JH, Linna M, Helminen M, Kauppi MJ. Pneumonia in children with juvenile idiopathic arthritis in Finland 1999-2014: a nationwide retrospective register linkage study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(3):502-7.
21. Angeles-Han S, Yeh S. Prevention and management of cataracts in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Current rheumatology reports*. 2012;14(2):142-9.
22. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(6):92-100.
23. Sijssens KM, Rothova A, Van De Vijver DAMC, Stilma JS, De Boer JH. Risk Factors for the Development of Cataract Requiring Surgery in Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(4):574-9.e1.
24. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):394-400.
25. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(11):2402-9.
26. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002;41(12):1428-35.
27. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1595-601.
28. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(10):2499-512.
29. Madlen Gazarian, Linda V Gaudins. Safe use of NSAIDs in infants and children. *Med Today*. 2006;7(11):71-3.
30. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(4):337-46.

31. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(3):192-6.
32. สำนักยา. งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต 2018 [updated 2015 Dec 24. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/Dserch.asp>.
33. Jennings H, Hennessy K, Hendry GJ. The clinical effectiveness of intra-articular corticosteroids for arthritis of the lower limb in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:23.
34. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment 2015 [updated 2015 Aug 25; cited 2018 June 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment>.
35. Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *Journal of current glaucoma practice*. 2017;11(2):67-72.
36. Drugdex [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 24]. Available from: <http://www.micromedexolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#quickanspanelprint>.
37. ดิศรณ์ กุลโกศิน, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic. การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกคิดเห็นต่อโครงการวิจัย ครั้งที่ 1; 2561 13 มิถุนายน 2561; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
38. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *The New England journal of medicine*. 1986;314(20):1269-76.
39. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Slow acting antirheumatic drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis--evaluated in a randomized, parallel 50-week clinical trial. *The Journal of rheumatology*. 1985;12(3):533-9.
40. Lin YT, Yang YH, J Tsai M, Chiang B-L. Long-term effects of azathioprine therapy for juvenile rheumatoid arthritis 2000. 330-5 p.
41. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(12):2444-50.
42. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(4):669-79.
43. Woerner A, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD open*. 2015;1(1):e000036.

44. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-95.
45. National Institute for Health and Care Excellence. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis 2011 [updated 2011 Dec 14; cited 2019 June 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238>.
46. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(2):279-300.
47. เพียร เพลินบรรณกิจ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ออกคิดเห็นต่อโครงการวิจัย; 2559 18 มกราคม 2559; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
48. Pacharapakornpong T, Vallibhakara SA, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology international*. 2017;37(2):251-5.
49. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(11):1941-51.
50. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):836-42.
51. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baildam E, Foster H, Davidson J, et al. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(7):985-90.
52. MIMS. Actemra/Actemra SC 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/info/actemra-actemra%20sc/?type=brief>.
53. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2561 [cited 2561 พฤษภาคม 1]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_value/index/public/T/60.
54. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. รายได้เฉลี่ยต่อเดือนต่อครัวเรือน จำแนกตามภาค และจังหวัด พ.ศ. 2541-2558 2561 [cited 20 มิถุนายน 2561]. Available from: <http://service.nso.go.th/nso/web/statseries/statseries11.html>.
55. Riemsma R, Al MJ, Lhachimi SK, Armstrong N, Misso K, Manning N, et al. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. York; 2011 June 16. Report No.: 07/70/01 STA.
56. Carlos F, Clark P, Lechuga D. PMS39 Economic Evaluation of Tocilizumab for the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Mexico. *Value in Health*. 2011;14(7):A309.

57. Lechuga D, Alva M, Carlos F. PMS28 Economic Evaluation of the Use of Anti TNF's and Tocilizumab for the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) in Mexico. Value in Health. 2012;15(4):A38.
58. Hallinen T, Soini EJ, Diamantopoulos A, Dejonckheere F, Vihervaara V, Hautala A, et al. THU0305 Cost-utility of tocilizumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in finland. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;71(Suppl 3):258-9.
59. Vicente C, Sabapathy S, Formica L, Maturi B, Piwko C. PMS42 - Cost-Utility Analysis Of Tocilizumab In The Treatment Of Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Value in Health. 2013;16(3):A225.
60. Ryazhenov VV, Gorokhova SG, Emchenko IV. Pharmacoeconomic Evaluation of Treatment With Tocilizumab in Russian Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Value in Health. 2014;17(7):A380.
61. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบูรณ์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2550.
62. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2556.
63. Lemeshow S, Hosmer DJ, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of Sample Size in Health Studies. West Sussex: World Health Organization; 1990.
64. Ministry of Public Health Vietnam, editor Measuring health-related quality of life in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. The 6th HTAsiaLink Annual Conference 2017; 2017 17-20 April 2017; Hanoi, Vietnam.
65. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. Essentials in Clinical Rheumatology. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2555. 630 p.
66. สรายุทธ ชันชะ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ครั้งที่ 1; 2560 31 มีนาคม 2560; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
67. สรายุทธ ชันชะ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ครั้งที่ 2; 2560 19 มิถุนายน 2560; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
68. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(5):747-54.
69. Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;4(6):387-97.

70. Kaleda MI, Nikishina I, Rodionovskaya S, Shapovalenko A. Tocilizumab therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis – lessons of real clinical practice. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(1):P67.
71. อุไรพร จิตต์แจ้. คู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิงน้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย. นนทบุรี: กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2543.
72. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(34):1-222.
73. Gray A, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*: Oxford University Press; 2010.
74. Oen K, N Malleson P, Cabral D, Rosenberg A, Petty R, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort 2002. 1989-99 p.
75. World Health Organization. Life tables by country: Thailand 2018 [updated 2018 May 4; cited 2018 June 25]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61640>.
76. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9617):998-1006.
77. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์. ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศ เดือนธันวาคม 2560 และปี 2560 2561 [updated 3 มกราคม 2561; cited 25 มิถุนายน 2561. Available from: http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp.
78. National Institute for Health and Care Excellence. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis 2011 [updated 2011 Dec; cited 2018 June 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238>.
79. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide Basic, information on how to use the EQ-5D-3L instrument. The Netherlands: EuroQol Research Foundation; 2015 2015 Apr.
80. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L | Available modes of administration 2018 [updated 15 MAR 2018; cited 2018 June 20. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-available-modes-of-administration/>.
81. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. จำนวนประชากรจากการทะเบียน จำแนกตามอายุ เพศ และจังหวัด พ.ศ. 2560 2560 [cited 2562 พฤษภาคม 20]. Available from: <http://statbbi.nso.go.th/staticreport/page/sector/th/01.aspx>.
82. Abdwani R, Abdalla E, Al Arawi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):33.
83. Teerawattananon Y, Tritasavit N, Suchonwanich N, Kingkaew P. The use of economic evaluation for guiding the pharmaceutical reimbursement list in Thailand. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen*. 2014;108(7):397-404.

84. Finance and NHS/Medicines PaIG. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. London: Department of Health and Social Care,; 2013 2018 Jan.
85. National Institute for Health and Care Excellence. Patient access scheme submission template 2009 [cited 2019 June 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta247/documents/rheumatoid-arthritis-tocilizumab-rapid-review-ta198-patient-access-scheme-submission-from-roche2>.
86. National Institute for Health and Care Excellence. Procedure for the review of Patient Access Scheme proposals 2018 [updated 2018 Jan; cited 2019 June 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/PASLU/PASLU-procedure-guide.pdf>.
87. Australian Government Department of Human Services. The PBS subsidises tocilizumab for patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. 2019 [updated 2019 Feb 22; cited 2019 Jun 28]. Available from: <https://www.humanservices.gov.au/organisations/health-professionals/services/medicare/written-authority-required-drugs/drug-program-or-condition/arthritis-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis#a5>.
88. Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1997;100(6):994-7.
89. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Shiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(6):1092-8.

ภาคผนวก

- ก. การทบทวนวรรณกรรม
- ข. เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
- ค. แบบเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและแบบสอบถามสำหรับสัมภาษณ์ผู้ป่วย
- ง. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ

ภาคผนวก ก การทบทวนวรรณกรรม

1. การทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นงานวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
2. การทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะ Remission (RM) เป็นสถานะ Active Disease (AC)

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นงานวิจัยด้านการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

PICOS

Topics	Search terms
P :	systemic juvenile idiopathic arthritis
I :	tocilizumab
C :	-
O :	-
S :	economic evaluation

Search Strategy

Search Terms	Results
Medline	
1 systemic juvenile idiopathic arthritis.mp.	425
2 economic evaluation.mp. or exp Cost-Benefit Analysis/	80,417
3 tocilizumab.mp.	2,380
4 1 and 2 and 3	0
Embase	
5 systemic juvenile idiopathic arthritis.mp. or exp systemic juvenile idiopathic arthritis/	1,545
6 economic evaluation.mp. or exp economic evaluation/	287,254
7 tocilizumab.mp. or exp tocilizumab/	9,683
8 5 and 6 and 7	9
Pubmed	
9 systemic juvenile idiopathic arthritis[MeSH Terms]	2,208
10 economic evaluation[MeSH Terms]	77,083
11 tocilizumab	2,498
12 ((systemic juvenile idiopathic arthritis[MeSH Terms]) AND tocilizumab) AND economic evaluation[MeSH Terms]	2
ISPOR	
13 systemic juvenile idiopathic arthritis AND tocilizumab AND economic evaluation	6
Hand Searching	
14 systemic juvenile idiopathic arthritis AND tocilizumab AND economic evaluation	1
Records identified	18
Records after duplicates removed	12
Records screened	12
Records excluded	6
	Not population: 1
	Not intervention: 5
Full-text articles assessed	6
Full-text articles extracted	6

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะ Remission (RM) เป็นสถานะ Active Disease (AC)

PICOS

Topics	Search terms
P :	juvenile idiopathic arthritis, systemic juvenile idiopathic arthritis
I :	-
C :	-
O :	recurrence, recurrent disease, relapse, probability, rate
S :	-

Search Strategy

Search Terms	Results
Medline	
1 juvenile idiopathic arthritis.mp. or exp Arthritis, Juvenile/	10,782
2 exp Recurrence/ or recurrence.mp. or relapse.mp. or exp Relapse/	487,400
3 probability.mp. or exp Probability/ or rate.mp. or exp rate/	3,111,611
4 1 and 2 and 3	73
Embase	
5 juvenile idiopathic arthritis.mp. or exp juvenile rheumatoid arthritis /	22,511
6 recurrence.mp or exp recurrent disease/ or exp relapse/ or relapse.mp.	845,088
7 probability.mp. or exp probability/ or rate.mp. or exp rate/	3,469,268
8 5 and 6 and 7	206
9 Limit 8 to embase status	127
Records identified	200
Records after duplicates removed	162
Records screened	162
Records excluded	137
	<i>No abstract: 6</i>
	<i>Not English: 11</i>
	<i>Not population: 47</i>
	<i>Not outcome: 43</i>
	<i>Not study design: 30</i>
Full-text articles assessed	25
Full-text articles excluded	22
	<i>Not population: 11</i>
	<i>Not outcome: 7</i>
	<i>Not study design: 4</i>
Full-text articles extracted	3
	1. Gottlieb BS et al. (1997)
	2. Oen K et al. (2002)
	3. Guzman J et al. (2016)

Data Extraction

No.	Author	Year	Title	Study Design	Number of Patients		Intervention	Comparator	Outcome	Max follow-up duration
					JIA	SJIA with remission				
1	Gottlieb BS et al. (88)	1997	Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis	retrospective chart review	25	4	MTX	-	outcome after discontinuation of MTX including remission and relapse	62 months
2	Oen K et al. (74)	2002	Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort	retrospective cohort study	392	48	-	-	the probabilities of relapse after 5, 10, and 15 years of disease remission	15 years
3	Guzman J et al. (89)	2016	The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort	prospective cohort study	1146	37	-	-	cumulative probabilities of flare within 3, 6 and 12 months after stopping all antirheumatic treatments	12 months

ภาคผนวก ข แบบเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและแบบสอบถามสำหรับสัมภาษณ์ผู้ป่วย

1. แบบเก็บข้อมูลชุด A สำหรับเก็บข้อมูลพื้นฐาน สถานะโรค และประวัติการรักษาเบื้องต้นจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
2. แบบสอบถามชุด B สำหรับสอบถามเพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการรักษา ต้นทุนการเจ็บป่วย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

แบบเก็บข้อมูลชุด A

สำหรับเก็บข้อมูลพื้นฐาน สถานะโรค และประวัติการรักษาเบื้องต้นจากเวชระเบียน
ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

คำชี้แจง

- แบบเก็บข้อมูลชุดนี้มีเอกสารหน้าหลักจำนวน 12 หน้า กรุณาตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสารก่อนเริ่มกรอกข้อมูล กรณีที่ข้อมูลของผู้ป่วยในส่วนของ 2 มีมากกว่า 32 visits ให้ใช้เอกสารเพิ่มเติมในหน้าสุดท้าย
- การกรอกข้อมูลใช้ปากกาลูกกลิ้ง สีดำหรือน้ำเงินเท่านั้น
- การกรอกข้อมูลลงในช่องสี่เหลี่ยม ให้กรอกตรงกลางช่อง ห้ามเขียนนอกกรอบสี่เหลี่ยม
 - การกรอกข้อมูลในช่องสี่เหลี่ยม ใช้ในกรณีการเลือกข้อที่ต้องการ โดยทำเครื่องหมาย ✓ หน้าข้อนั้นๆ ในกรณีที่มีการแก้ไข ห้ามลบ ให้ขีดเส้นทับคู่ ✗ และลงชื่อพร้อมวันที่กำกับไว้ให้ชัดเจน
 - การกรอกข้อมูลในช่องสี่เหลี่ยม ใช้ในกรณีการกรอกตัวเลขลงไปช่องนั้นๆ
 - กรณีที่ไม่มีตัวเลขกรอกในช่องว่าง ให้กรอกเลข 0 ลงในช่องสี่เหลี่ยมที่ว่าง (ห้ามเว้นไว้)
 - กรณีตัวเลขหลักพันขึ้นไปไม่ต้องใส่เครื่องหมาย “,” ตัวอย่าง 1,200 กรอกเป็น
 - กรณีที่มีการแก้ไข ห้ามลบ ให้ขีดเส้นทับคู่ ✗ และลงชื่อพร้อมวันที่กำกับไว้ให้ชัดเจน จากนั้นเขียนตัวเลขที่ถูกต้องไว้นอกกรอบสี่เหลี่ยมที่กรอกข้อมูลผิด

****ข้อมูลนี้ไม่มีการระบุชื่อและจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ สำหรับใช้ในงานวิจัยนี้เท่านั้น**

เพื่อประโยชน์แก่การพัฒนาาระบบบริการสุขภาพในอนาคต**

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

□	□	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---

กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ในช่องสี่เหลี่ยมหรือวงกลม และกรอกข้อมูลในช่องว่าง

วัน เดือน ปี (พ.ศ.) ที่เก็บข้อมูล

□	□
---	---

 /

□	□
---	---

 /

□	□	□	□
---	---	---	---

ชื่อผู้เก็บข้อมูล (โปรดระบุชื่อและนามสกุลให้ชัดเจน)

ชื่อโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> (1) โรงพยาบาลรามธิบดี | <input type="checkbox"/> (2) โรงพยาบาลศิริราช | <input type="checkbox"/> (3) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ |
| <input type="checkbox"/> (4) โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ | <input type="checkbox"/> (5) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ | |
| <input type="checkbox"/> (6) สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี | <input type="checkbox"/> (7) โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น | |

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ในปัจจุบัน)

- รหัสผู้ป่วย M

□	□
---	---

 -

□	□	□	□
---	---	---	---
- เพศ (1) ชาย (2) หญิง
- วัน/เดือน/ปี (พ.ศ.) เกิด

□	□
---	---

 / _____ /

□	□	□	□
---	---	---	---

 (เช่น 01/ ม.ค./ 2561)
- สิทธิการรักษาพยาบาลหลัก

<input type="checkbox"/> (1) ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	<input type="checkbox"/> (2) ข้าราชการ	<input type="checkbox"/> (3) ประกันสังคม
<input type="checkbox"/> (4) รัฐวิสาหกิจ	<input type="checkbox"/> (5) ประกันสุขภาพเอกชน	<input type="checkbox"/> (6) ชำระเงินเอง
<input type="checkbox"/> (7) อื่นๆ ระบุ		
- บัตรประจำตัวผู้พิการ

<input type="checkbox"/> (0) ไม่มี						
<input type="checkbox"/> (1) มี ออกบัตร เมื่อวัน/เดือน/ปี (พ.ศ.) <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>□</td><td>□</td></tr></table> / _____ / <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>□</td><td>□</td><td>□</td><td>□</td></tr></table> (เช่น 01/ ม.ค./ 2561)	□	□	□	□	□	□
□	□					
□	□	□	□			
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SJIA

เมื่อวัน/เดือน/ปี (พ.ศ.)

□	□
---	---

 / _____ /

□	□	□	□
---	---	---	---

 (เช่น 01/ ม.ค./ 2561)
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

เมื่อวัน/เดือน/ปี (พ.ศ.)

□	□
---	---

 / _____ /

□	□	□	□
---	---	---	---

 (เช่น 01/ ม.ค./ 2561)

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M -

ส่วนที่ 2: ข้อมูลสถานะสุขภาพ และประวัติการรักษาเบื้องต้น

คอลัมน์	หัวข้อ	นิยามของแต่ละหัวข้อ	วิธีการกรอกข้อมูลในแต่ละ visit
A	Visit no.	แต่ละ visit ที่ผู้ป่วยมารับการรักษา ซึ่งนับ visit ที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น โรค SJIA <u>ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน</u> เป็น visit ที่ 1	Visit ที่ 1-30 มีตัวเลขระบุไว้แล้ว ไม่ต้องกรอกข้อมูล กรณีที่มีมากกว่า 30 visits ให้ใช้เอกสารเพิ่มเติม ซึ่งต้องกรอกเลข visit ตั้งแต่เลขที่ 31 เป็นต้นไป พร้อมกันนี้ให้กรอกเลขที่เอกสาร (ตรงตำแหน่งมุมซ้าย) โดยระบุตั้งแต่หมายเลข 6 เป็นต้นไป เช่น “ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 06” เป็นต้น
B	Date	วันที่มารับการรักษาใน visit นั้น	กรอกข้อมูลวันที่/เดือน/ปี พ.ศ. เช่น 1 ม.ค. 2561 (ห้ามระบุข้อมูล “เดือน” เป็นตัวเลข)
C	Dept.	แผนกที่ผู้ป่วยรับการรักษา (department)	ทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “แผนกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาใน visit นั้น” โดย OPD คือ ผู้ป่วยรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก และ IPD คือ ผู้ป่วยรับการรักษาแบบผู้ป่วยใน
D	Main Dx*	ผลการวินิจฉัยโรคหลัก (main diagnosis)	ทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “ผลการวินิจฉัยหลักของแพทย์ใน visit นั้น” โดย SJIA คือ โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic และ Others คือ โรค/ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ (โปรดระบุชื่อโรค/ภาวะแทรกซ้อนนั้น)
E	Systemic Features	อาการทาง systemic (systemic features)	ทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “อาการทาง systemic ของผู้ป่วยใน visit นั้น” (เลือกได้ > 1 ข้อ) โดย No คือ ผู้ป่วยไม่มีอาการทาง systemic High grade fever คือ ผู้ป่วยมีไข้สูงตั้งแต่ 39 องศาเซลเซียส ขึ้นไป Salmon rash คือ ผู้ป่วยมีผื่น (evanescent (nonfixed) erythematous rash) Lymphadenopathy คือ ผู้ป่วยมีอาการต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) Hepatomegaly คือ ผู้ป่วยมีอาการตับโต (hepatomegaly) Splenomegaly คือ ผู้ป่วยมีอาการม้ามโต (splenomegaly) Serositis คือ ผู้ป่วยมีเยื่อหุ้มอวัยวะอักเสบ (serositis) เช่น pericarditis และ pleuritis
F	Arthritis	อาการข้ออักเสบ (arthritis)	ทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “อาการข้ออักเสบของผู้ป่วยใน visit นั้น” โดย No คือ ผู้ป่วย ไม่มี อาการข้ออักเสบ และ Yes คือ ผู้ป่วยมีอาการข้ออักเสบ อย่างน้อย 1 ข้อ
G	Health status	สถานะสุขภาพของผู้ป่วย (health status)	ทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “สถานะสุขภาพของผู้ป่วยใน visit นั้น”

คอลัมน์	หัวข้อ	นิยามของแต่ละหัวข้อ	วิธีการกรอกข้อมูลในแต่ละ visit
			และ Cataract คือ ผู้ป่วยเป็นต้อกระจก
M	Functional impairment*	ความบกพร่องที่ส่งผลต่อการดำเนินชีวิต (functional impairment) ซึ่งคงอยู่ถาวร โดยแบ่งตาม Steinbrocker functional classification	ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “ความบกพร่องทางร่างกาย” โดย No คือ ผู้ป่วย <u>ไม่มี</u> ความบกพร่องทางร่างกาย Class I คือ ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายฯ ตาม Steinbrocker Class I (Complete ability to carry out all the usual duties without handicaps) Class II คือ ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายฯ ตาม Steinbrocker Class II (Adequate for normal activities despite handicap of discomfort or limited motion of one of the joints) Class III คือ ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายฯ ตาม Steinbrocker Class III (Limited to little or none of the duties of usual occupation or self-care) และ Class IV คือ ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายฯ ตาม Steinbrocker Class IV (Incapacitated, largely or wholly bed-ridden or confined to a wheelchair with little or no self-care)
N	Med.	สถานะการรับยารักษาโรค SJIA	ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “สถานะการรับยารักษาโรค SJIA ใน visit นั้น” โดย Off คือ ผู้ป่วยสามารถหยุดยาสำหรับรักษาโรค SJIA ได้แล้ว และ On คือ ผู้ป่วยกำลังได้รับยารักษาโรค SJIA
O	TCZ	สถานะการได้รับยา tocilizumab	ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “สถานะการได้รับยา tocilizumab ใน visit นั้น” โดย No คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับ tocilizumab และ Yes คือ ผู้ป่วยได้รับ tocilizumab
P	Other biologics	สถานะการรับยาชีววัตถุอื่น ๆ	ทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง <input type="checkbox"/> เพื่อระบุ “สถานะการได้รับยาชีววัตถุอื่นใน visit นั้น” โดย No คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุอื่น ๆ และ Yes คือ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุอื่น ๆ (โปรดระบุชื่อยา เช่น infliximab)
Q	หมายเหตุ	ข้อมูล/ประเด็นเพิ่มเติม	กรอกข้อมูลเป็นตัวอักษร

*พิจารณาเฉพาะสิ่งที่สัมพันธ์กับโรค SJIA เป็นหลัก

ส่วนที่ 2 แผ่นที่

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
1		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
2		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
3		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
4		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 2

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
5		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
6		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
7		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
8		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
9		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
10		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
11		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
12		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 4

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
13		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
14		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
15		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
16		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 5

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
17		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
18		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
19		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
20		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 6

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
21		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
22		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
23		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
24		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 7

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
25		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
26		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
27		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
28		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	ESR: mm/hr CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

ส่วนที่ 2 แผ่นที่ 0 8

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
29		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
30		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
31		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
32		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

เอกสารเพิ่มเติม (กรณีมีมากกว่า 32 visits)

ส่วนที่ 2 แผ่นที่

หมายเลขของแบบเก็บข้อมูล (Record Id) M

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	N	O	P
Visit no.	Date	Dept.	Main Dx	Systemic Features	Arthritis	Health status	ESR/ CRP ^s	Cause of death	MAS	Severe infection	Eye problems	Func. Imp.	Med.	TCZ	Other biologics	หมายเหตุ
		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	
		<input type="checkbox"/> 1.OPD <input type="checkbox"/> 2.IPD		<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.High grade fever <input type="checkbox"/> 2.Salmon rash <input type="checkbox"/> 3.Lymphadenopathy <input type="checkbox"/> 4.Hepatomegaly <input type="checkbox"/> 5.Splenomegaly <input type="checkbox"/> 6.Serositis	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 1.AC <input type="checkbox"/> 2.IN <input type="checkbox"/> 3.RM <input type="checkbox"/> 4.Death	<input type="checkbox"/> ESR: mm/hr <input type="checkbox"/> CRP: mg/l	<input type="checkbox"/> 1.SJIA <input type="checkbox"/> 2.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Pneumonia <input type="checkbox"/> 2.Sepsis <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Glaucoma <input type="checkbox"/> 2.Cataract <input type="checkbox"/> 3.Others:	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Class I <input type="checkbox"/> 2.Class II <input type="checkbox"/> 3.Class III <input type="checkbox"/> 4.Class IV	<input type="checkbox"/> 0.Off <input type="checkbox"/> 1.On	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes	<input type="checkbox"/> 0.No <input type="checkbox"/> 1.Yes:	

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

แบบสอบถาม ชุด B

สำหรับสอบถามเพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการรักษา ต้นทุนการเจ็บป่วย และคุณภาพชีวิต
ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

คำชี้แจง

- แบบเก็บข้อมูลชุดนี้มีเอกสารหน้าหลักจำนวน 12 หน้า กรุณาตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสารก่อนเริ่มกรอกข้อมูล
- การกรอกข้อมูลใช้ปากกาลูกกลิ้ง สีดำหรือน้ำเงินเท่านั้น
- การกรอกข้อมูลลงในช่องสี่เหลี่ยม ให้กรอกตรงกลางช่อง ห้ามเขียนนอกกรอบสี่เหลี่ยม
 - การกรอกข้อมูลในช่องสี่เหลี่ยม ใช้ในกรณีการเลือกข้อที่ต้องการ โดยทำเครื่องหมาย ✓ หน้าข้อนั้นๆ ในกรณีที่มีการแก้ไข ห้ามลบ ให้ขีดเส้นทับคู่ ✗ และลงชื่อพร้อมวันที่กำกับไว้ให้ชัดเจน
 - การกรอกข้อมูลในช่องสี่เหลี่ยม ใช้ในกรณีการกรอกตัวเลขลงไปช่องนั้นๆ
 - กรณีที่ไม่มีตัวเลขกรอกในช่องว่าง ให้กรอกเลข 0 ลงในช่องสี่เหลี่ยมที่ว่าง (ห้ามเว้นไว้)
 - กรณีตัวเลขหลักพันขึ้นไปไม่ต้องใส่เครื่องหมาย “,” ตัวอย่าง 1,200 กรอกเป็น

0	0	1	2	0	0
---	---	---	---	---	---
 - กรณีที่มีการแก้ไข ห้ามลบ ให้ขีดเส้นทับคู่ ✗ และลงชื่อพร้อมวันที่กำกับไว้ให้ชัดเจน จากนั้นเขียนตัวเลขที่ถูกต้องไว้นอกกรอบสี่เหลี่ยมที่กรอกข้อมูลผิด

****ข้อมูลนี้ไม่มีการระบุชื่อและจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ สำหรับใช้ในงานวิจัยนี้เท่านั้น**

เพื่อประโยชน์แก่การพัฒนาาระบบบริการสุขภาพในอนาคต**

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

7. ระดับการศึกษาของผู้ป่วยในปัจจุบัน

- (1) ยังไม่อยู่ในวัยที่จะศึกษา (ข้ามข้อ 8)
- (2) ไม่ได้ศึกษา
- (3) อยู่ในระหว่างพักการศึกษา ซึ่งระดับชั้นล่าสุดที่ศึกษาคือ ระดับชั้น
- (4) กำลังศึกษาในระดับชั้น
- (5) อื่นๆ ระบุ

8. ผลกระทบของโรค SJIA ต่อการศึกษาของผู้ป่วย (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)

- (1) ผู้ป่วยต้องเรียนซ้ำชั้น
- (2) ผู้ป่วยต้องพักการศึกษาเป็นระยะเวลา ปี เดือน วัน
- (3) ผู้ป่วยประสบปัญหา/อุปสรรคอื่นๆ ในการเรียน ระบุ

1.2 ข้อมูลทั่วไปผู้ดูแล ***ผู้ดูแล หมายถึง พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติ และ/หรือ ผู้ดูแล ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วย ระหว่างได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้งแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก และการรักษาอื่นๆ***

9. ผู้ดูแลหลัก คือ

- (1) บิดา (2) มารดา
- (3) ญาติ ระบุความสัมพันธ์
- (4) อื่นๆ คือ

10. ระดับการศึกษาของผู้ดูแลหลัก

- (1) ไม่ได้ศึกษา (2) ประถมศึกษา (3) มัธยมศึกษา
- (4) อนุปริญญา (5) ปริญญาตรี (6) สูงกว่าปริญญาตรี

11. รายได้ของครอบครัวต่อเดือน

- (1) น้อยกว่า 10,000 บาท (2) 10,000-20,000 บาท (3) 20,001-30,000 บาท
- (4) 30,001-40,000 บาท (5) 40,001-50,000 บาท (6) มากกว่า 50,000 บาท

1.3 ข้อมูลการรักษาในวันสัมภาษณ์

12. ในวันที่ดำเนินการสัมภาษณ์นี้ ผู้ป่วยได้รับการรักษาในแผนกใด

- (1) การรักษาแบบผู้ป่วยใน (2) การรักษาแบบผู้ป่วยนอก

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

ส่วนที่ 2 ข้อมูลต้นทุน

2.1 ต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาติในช่วงการรักษา

2.1.1 การรักษาแบบผู้ป่วยนอก

(1) ข้อมูลการรักษาผู้ป่วย

13. ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก เมื่อวันที่/เดือน/ปี (พ.ศ.) ที่ / /

14. ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก จำนวน วัน

15. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพใด (เลือกเพียง 1 ข้อ)

(1) Active Disease (2) Inactive Disease (3) Remission

16. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายที่คงอยู่ถาวรหรือไม่

(0) ไม่มี (1) มี Steinbrocker Class I II III IV

17. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนใดบ้าง (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)

- (0) ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ
- (1) Macrophage activation syndrome (MAS)
- (2) Severe Infection คือ
- (3) Eye problems คือ a. Glaucoma b. Cataract

18. ในแผนการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาโรค SJIA ด้วยยา หรือไม่

(0) ไม่ได้รับ (1) ได้รับ

19. ในแผนการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารชีวภาพ หรือไม่

- (0) ไม่ได้รับ
- (1) ได้รับ tocilizumab ขนาด (regimen ที่แพทย์สั่งจ่าย)
- (2) ได้รับสารชีวภาพชนิดอื่นๆ ระบุชื่อยา

(2) ต้นทุนของผู้ป่วย

20. ในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกครั้งนี้ ผู้ป่วยมีค่ารักษาพยาบาลที่ต้องจ่ายเพิ่มเติมจากสิทธิการรักษาเป็น

จำนวน , บาท

21. กรณีที่ผู้ป่วยต้องเสียค่าที่พักเพื่อรอรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (เช่น ผู้ป่วยมาจากต่างจังหวัด)

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

ค่าที่พักในครั้งนี “**ของผู้ป่วย**” โดยเฉลี่ย , บาท/ วัน โดยพักอาศัยจำนวน วัน

22. ค่าเดินทางไป-กลับในครั้งนี “**ของผู้ป่วย**” โดยเฉลี่ย , บาท

(กรณีเดินทางไป-กลับพร้อมญาติให้คิดค่าเฉลี่ยต่อคนเฉพาะ**ของผู้ป่วย**)

23. ค่าอาหาร**ส่วนที่เพิ่ม**จากชีวิตปกติ “**ของผู้ป่วย**” เมื่อมารับการรักษาที่โรงพยาบาลในครั้งนี

เฉลี่ยเท่ากับ , บาท/ วัน

(3) ต้นทุนของญาติ/ผู้ดูแล

24. จำนวนผู้ดูแลของผู้ป่วยที่มาดูแลผู้ป่วยขณะมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมีจำนวนทั้งหมด คน

รายละเอียดข้อมูลต้นทุนของผู้ดูแล

คำชี้แจงย่อ

- ก. การกรอกข้อมูลให้คำนวณข้อมูลของผู้ดูแลรายบุคคล (เช่น ผู้ดูแล 3 คนเดินทางมาด้วยกันมีค่าใช้จ่ายทั้งหมด 1,500 บาท หารถยนต์ 3 มีค่าเท่ากับ 500 บาท ให้กรอกเลข “500” ลงในแต่ละคอลัมน์)
- ข. กรณีไม่มีค่าใช้จ่ายระบุเลข “0”
- ค. การเดินทางไป-กลับ นับเป็น 1 ครั้ง

รายการต้นทุน/ข้อมูลอื่น ๆ		ผู้ดูแล		
หัวข้อ	หน่วย	คนหลัก	คนที่ 2	คนที่ 3
25. อายุของผู้ดูแล	ปี			
26. ความสัมพันธ์กับผู้ป่วย (เช่น พ่อ แม่ ตา ยาย)	-			
27. ค่าเช่าที่พักชั่วคราว	บาท/วัน			
28. จำนวนวันที่พักในที่พักชั่วคราว	วัน			
29. ค่าเดินทางไป-กลับ (ที่พักชั่วคราว-รพ.)*	บาท/วัน			
30. จำนวนครั้งที่ไป-กลับ(ที่พักชั่วคราว-รพ.)*	ครั้ง			
31. ค่าเดินทางไป-กลับ (รพ.-บ้าน)*	บาท/วัน			
32. จำนวนครั้งที่ไป-กลับ(รพ.-บ้าน)*	ครั้ง			
33. ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากปกติของผู้ดูแล	บาท/วัน			
34. จำนวนเงินที่สูญเสียจากการขาดงานของผู้ดูแล	บาท/วัน			
35. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ระบุ				

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

2.1.2 การรักษาแบบผู้ป่วยใน (กรณีถ้ามีย้อนหลัง ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษามาแล้วไม่เกิน 12 เดือน)

(1) ข้อมูลการรักษาผู้ป่วย

36. ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน เมื่อวันที่/เดือน/ปี (พ.ศ.) ที่ / _____ /

37. ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน จำนวน วัน

38. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพใด (เลือกเพียง 1 ข้อ)

(1) Active Disease (2) Inactive Disease (3) Remission

39. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางร่างกายที่คงอยู่ถาวรหรือไม่

(0) ไม่มี (1) มี คือ Steinbrocker Class I II III IV

40. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนใดบ้าง (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)

(0) ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ

(1) Macrophage activation syndrome (MAS)

(2) Severe Infection คือ

(3) Eye problems คือ a. Glaucoma b. Cataract

41. ในแผนการรักษาแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาโรค SJIA ด้วยยา หรือไม่

(0) ไม่ได้รับ (1) ได้รับ

42. ในแผนการรักษาแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารชีวภาพ หรือไม่

(0) ไม่ได้รับ

(1) ได้รับ tocilizumab ขนาด (regimen ที่แพทย์สั่งจ่าย)

(2) ได้รับสารชีวภาพชนิดอื่นๆ ระบุชื่อยา

(2) ต้นทุนของผู้ป่วย

43. ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน มีค่ารักษาพยาบาลที่ต้องจ่ายเพิ่มเติมจากสิทธิการรักษาเป็น

จำนวนเฉลี่ย , บาท

44. ค่าเดินทาง ไป-กลับ “ของผู้ป่วย” โดยเฉลี่ย , บาท

(กรณีเดินทางไป-กลับพร้อมญาติให้คิดค่าเฉลี่ยต่อคนเฉพาะของผู้ป่วย)

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

45. ค่าอาหารส่วนที่เพิ่มจากชีวิตปกติ “ของผู้ป่วย” เมื่อมารับการรักษาที่โรงพยาบาล

เฉลี่ยเท่ากับ , บาท/ วัน

(3) ต้นทุนของผู้ดูแล ***ผู้ดูแล หมายถึง พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติ และ/หรือ ผู้ดูแล ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยระหว่างได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้งแบบผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก และการรักษาอื่นๆ***

46. จำนวนผู้ดูแลของผู้ป่วยที่มาดูแลผู้ป่วยระหว่างนอนโรงพยาบาลมีจำนวนทั้งหมด คน

รายละเอียดข้อมูลต้นทุนของผู้ดูแล

คำชี้แจงย่อ

- ก. การกรอกข้อมูลให้คำนวณข้อมูลของผู้ดูแลรายบุคคล (เช่น ผู้ดูแล 3 คนเดินทางมาด้วยกันมีค่าใช้จ่ายทั้งหมด 1,500 บาท หารถ้วย 3 มีค่าเท่ากับ 500 บาท ให้กรอกเลข “500” ลงในแต่ละคอลัมน์)
- ข. กรณีไม่มีค่าใช้จ่ายระบุเลข “0”
- ค. การเดินทางไป-กลับ นับเป็น 1 ครั้ง

รายการต้นทุน/ข้อมูลอื่น ๆ		ผู้ดูแล		
หัวข้อ	หน่วย	คนหลัก	คนที่ 2	คนที่ 3
47. อายุของผู้ดูแล	ปี			
48. ความสัมพันธ์กับผู้ป่วย (เช่น พ่อ แม่ ตา ยาย)	-			
49. ความถี่ในการมาดูแล (สัปดาห์ละกี่วัน)	วัน			
50. ระยะเวลาที่ใช้ในการดูแลต่อวัน	ชั่วโมง/วัน			
51. ค่าเช่าที่พักชั่วคราว	บาท/วัน			
52. จำนวนวันที่พักในที่พักชั่วคราว	วัน			
53. ค่าเดินทางไป-กลับ (ที่พักชั่วคราว-รพ.)*	บาท/วัน			
54. จำนวนครั้งที่ไป-กลับ(ที่พักชั่วคราว-รพ.)*	ครั้ง			
55. ค่าเดินทางไป-กลับ (รพ.-บ้าน)*	บาท/วัน			
56. จำนวนครั้งที่ไป-กลับ(รพ.-บ้าน)*	ครั้ง			
57. ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากปกติของผู้ดูแล	บาท/วัน			
58. จำนวนเงินที่สูญเสียจากการขาดงานของผู้ดูแล	บาท/วัน			
59. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ระบุ				

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

2.1.3 ต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาตินอกโรงพยาบาล

60. ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยเคยมีอาการเจ็บป่วยด้วยโรค SJIA จนต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษที่บ้าน และส่งผลให้ญาติต้องหยุดงานเพื่อดูแล หรือไม่

(0) ไม่เคย

(1) เคย เป็นจำนวน ครั้ง มีระยะเวลาที่ป่วยเฉลี่ย วัน/ ครั้ง

61. ผู้ป่วยต้องมีญาติหยุดงานเพื่อดูแลจำนวน คน

62. จำนวนเงินที่สูญเสียจากการขาดงานเฉลี่ย , บาท/ ครั้ง/ คน

63. จากข้อ 62 ญาติของผู้ป่วยพักอยู่บ้านเดียวกันกับผู้ป่วยหรือไม่

(0) ไม่ใช่ และต้องเสียค่าเดินทางไป-กลับเฉลี่ย , บาท ในการมาบ้านผู้ป่วยแต่ละครั้ง

(1) ใช่

64. หลังจากการป่วย ต้องเสียค่าจ้างผู้ดูแลหรือไม่ เช่น พยาบาลดูแลพิเศษที่บ้าน

(0) ไม่มีการจ้าง

(1) มีการจ้าง รวมเป็นเงิน , บาท/เดือน

65. หลังจากการป่วยด้วยโรค SJIA ต้องมีการปรับเปลี่ยนสภาพที่บ้านเพื่อให้สะดวกต่อการดำรงชีวิตประจำวันของผู้ป่วย หรือซื้ออุปกรณ์พิเศษเพื่อลดปัญหาจากการป่วย หรือไม่

(0) ไม่มี

(1) มี (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

a. ซื้อสิ่งอำนวยความสะดวก เช่น เตียงนอน เก้าอี้ รถเข็น ฯลฯ

ระบุ

เป็นจำนวนเงินรวม , บาท

b. มีการปรับเปลี่ยนสภาพภายในบ้าน เช่น การต่อเติมบ้าน เปลี่ยนบันได เพิ่มราวจับ ฯลฯ

ระบุ

เป็นจำนวนเงินรวม , บาท

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

66. ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา นอกเหนือจากผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลแห่งนี้แล้ว ผู้ป่วยยังไปรับการรักษาอาการป่วยหรือโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรค SJIA ในสถานพยาบาลอื่นร่วมด้วยหรือไม่

(0) ไม่

(1) รักษาจากแหล่งอื่นร่วมด้วย ดังนี้ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

1. รักษาที่โรงพยาบาล/คลินิกอื่น ชื่อโรงพยาบาล/คลินิก.....

เสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนเงิน , บาท/ 6 เดือน

2. ซื้อมาจากร้านยา

เสียค่าใช้จ่ายเป็นเงิน , บาท/ 6 เดือน

3. ใช้ยาแผนโบราณ/สมุนไพร

เสียค่าใช้จ่ายเป็นเงิน , บาท/ 6 เดือน

4. รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (เช่น อาหารทางการแพทย์ที่ซื้อเองจากนอกโรงพยาบาล)

เสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนเงิน , บาท/ 6 เดือน

5. อื่น ๆ (ระบุ).....

เสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนเงิน , บาท/ 6 เดือน

ส่วนที่ 3 ข้อมูลอรรถประโยชน์ (คุณภาพชีวิต) ของผู้ป่วย

67. ในวันที่ทำการสัมภาษณ์ ผู้ป่วยอายุ ปี

68. ผู้ตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย คือ

(1) ผู้ดูแล (proxy) เนื่องจากอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 2 - <12 ปี

(2) ทั้งผู้ดูแล (proxy) และผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยอายุระหว่าง 12 - 17 ปี

(3) เฉพาะผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยอายุมากกว่า 17 ปี

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

3.1 แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในมุมมองของผู้ดูแล (proxy)

*****สอบถามในกรณีที่ผู้ป่วยอายุ 2-17 ปี*****

คำชี้แจง

กรุณาทำเครื่องหมาย **X** ลงในช่องสี่เหลี่ยมของคำถามแต่ละข้อที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้มากที่สุด

การเคลื่อนไหว

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการเดิน
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการเดินบ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถไปไหนได้ และจำเป็นต้องอยู่บนเตียง

การดูแลตนเอง

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการอาบน้ำหรือการแต่งตัวบ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถอาบน้ำหรือแต่งตัวด้วยตนเองได้

กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ (เช่น การทำงาน, การเรียนหนังสือ, การทำงานบ้าน, การทำกิจกรรมในครอบครัว หรือการทำกิจกรรมยามว่าง)

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำ
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำอยู่บ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำได้

ความเจ็บปวด/ความไม่สบาย

- ข้าพเจ้าไม่มีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบาย
- ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายปานกลาง
- ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายมากที่สุด

ความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า

- ข้าพเจ้าไม่รู้สึกรู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้า
- ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้าปานกลาง
- ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้ามากที่สุด

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

เพื่อช่วยในการประเมินภาวะสุขภาพของท่าน ทางเราได้จัดทำสเกลวัดระดับสุขภาพขึ้น เริ่มตั้งแต่ระดับ 0 ถึง 100 โดยที่ 100 หมายถึงภาวะสุขภาพที่ดีที่สุด และ 0 หมายถึงภาวะสุขภาพที่แย่ที่สุด ตามความคิดของท่าน

กรุณาประเมินภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้ว่าดีหรือไม่ดีเพียงไร โดยการลากเส้น จากช่องสี่เหลี่ยมข้างล่างนี้ไปยังจุดบนสเกลวัดระดับสุขภาพที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่าน
ในวันนี้

ภาวะสุขภาพของท่าน ในวันนี้

ภาวะสุขภาพที่ ท่านรู้สึก ว่า ดีที่สุด

100



ภาวะสุขภาพที่ ท่านรู้สึก ว่า แย่ที่สุด

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

3.2 แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในมุมมองของผู้ป่วยเอง

สอบถามเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป

คำชี้แจง

กรุณาทำเครื่องหมาย **x** ลงในช่องสี่เหลี่ยมของคำถามแต่ละข้อที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้มากที่สุด

การเคลื่อนไหว

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการเดิน
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการเดินบ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถไปไหนได้ และจำเป็นต้องอยู่บนเตียง

การดูแลตนเอง

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการอาบน้ำหรือการแต่งตัวบ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถอาบน้ำหรือแต่งตัวด้วยตนเองได้

กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ (เช่น การทำงาน, การเรียนหนังสือ, การทำงานบ้าน, การทำกิจกรรมในครอบครัว หรือการทำกิจกรรมยามว่าง)

- ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำ
- ข้าพเจ้ามีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำอยู่บ้าง
- ข้าพเจ้าไม่สามารถทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำได้

ความเจ็บปวด/ความไม่สบาย

- ข้าพเจ้าไม่มีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบาย
- ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายปานกลาง
- ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายมากที่สุด

ความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า

- ข้าพเจ้าไม่รู้สึกรู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้า
- ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้าปานกลาง
- ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้ามากที่สุด

หมายเลขของแบบสอบถาม (Record Id) C

--	--	--	--	--	--

เพื่อช่วยในการประเมินภาวะสุขภาพของท่าน ทางเราได้จัดทำสเกลวัดระดับสุขภาพขึ้น เริ่มตั้งแต่ระดับ 0 ถึง 100 โดยที่ 100 หมายถึงภาวะสุขภาพที่ดีที่สุด และ 0 หมายถึงภาวะสุขภาพที่แย่ที่สุด ตามความคิดของท่าน

กรุณาประเมินภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้ว่าดีหรือไม่ดีเพียงไร โดยการลากเส้น จากช่องสี่เหลี่ยมข้างล่างนี้ไปยังจุดบนสเกลวัดระดับสุขภาพที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่าน **ในวันนี้**

ภาวะสุขภาพของท่าน
ในวันนี้

ภาวะสุขภาพที่ ท่านรู้สึก ว่า ดีที่สุด

100



90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

ภาวะสุขภาพที่ ท่านรู้สึก ว่า แย่ที่สุด

ภาคผนวก ค เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์และการปรับเปลี่ยนรายละเอียดการวิจัย

โครงการนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากโรงพยาบาลทั้ง 7 แห่ง ดังนี้

1. โรงพยาบาลรามธิบดี
2. โรงพยาบาลศิริราช
3. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
4. โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
5. โรงพยาบาลศรีนครินทร์
6. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
7. โรงพยาบาลขอนแก่น

โครงการนี้ได้รับการอนุมัติให้ใช้ข้อมูลงานวิจัยเดิม (พ.ศ. 2559) จากโรงพยาบาล 2 แห่ง ดังนี้

1. โรงพยาบาลรามธิบดี
2. โรงพยาบาลศิริราช



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

COA. No. MURA2018/709

Title of Project (English)	Cost-utility Analysis of Tocilizumab use in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)
Title of Project (Thai)	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่มีทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
Type of Review	Expedited
Protocol number	09-61-67
Principal Investigator	Nitichen Kittiratchakool
Official Address	Health Intervention and Technology Assessment Program
Co-investigator(s)	1. Mr. Disorn Kulpokin / HITAP 2. Miss Salakjit Chunchom / HITAP 3. Miss Chonticha Charjam / HITAP 4. Assoc. Prof. Soamarat Vilaiyuk, M.D. / Ramathibodi Hospital 5. Sirisucha Saponkanaporn, M.D. / Ramathibodi Hospital 6. Butsabong Lerkvaleeku, M.D. / Ramathibodi Hospital 7. Saroch Pattaratiansakul, M.D. / Ramathibodi Hospital 8. Sirinthip Kittivisuit, M.D. / Ramathibodi Hospital 9. Miss Juthamas Yamsuwan / Ramathibodi Hospital
Approval includes	1. Submission form protocol 2. Patient/Participant Information Sheet 3. Informed Consent Form 4. Certificate in Ethics Training 5. Curriculum Vitae 6. Questionnaire

Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval November 15, 2018

Date of Expiration November 14, 2019

Signature of Chair

(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D.)

Office of The Committee for Research, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University
270 Rama 6 Rd. Phayatai Ratchathewi Bangkok 10400 Tel.(660)2012175, 2011544, 2010388, 2012772

Website. <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>

E-mail. raec.mahidol@gmail.com



Siriraj Institutional Review Board

Certificate of Approval

COA no. Si 757/2018

Protocol Title(English) : Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
Protocol Title(Thai) : การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
SIRB Protocol No. : 708/2561(EC3)
Principal Investigator/Affiliation : Miss Nitichen Kittiratchakool / Health Intervention and Technology Assessment Department of Health, Ministry of Public Health
Research site : Faculty of Medicine Siriraj Hospital
Duration of research : 1 year
Approval date : November 21, 2018
Expired date : November 20, 2019

This is to certify that Siriraj Institutional Review Board is in full compliance with international guidelines for human research protection such as the Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

(Prof. Chairat Shayakul, M.D.)

Chairperson

(Prof. Dr. Prasit Watanapa, M.D., Ph.D.)

Dean of Faculty of Medicine Siriraj Hospital

- 3 DEC 2018

date

- 4 DEC 2018

date

Approval includes :

1. SIRB submission form date October 9, 2018
2. Proposal
3. Participant information sheet date November 21, 2018
4. Participant information sheet (Parental/guardian subjects) date November 19, 2018
5. Informed consent form date November 21, 2018
6. Informed consent form date (Parental/guardian subjects) September 19, 2018
7. Assent form for subjects age 12-18 years date November 19, 2018
8. Case record form
9. Questionnaire
10. Curriculum vitae



COA No. 025/2019

IRB No. 611/61

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : ภาณุ.นิธิเจน กิตติรัชกุล

สังกัดหน่วยงาน : Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างการวิจัย Version 2 Date 20/11/2561
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1 Date 2/10/2561
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยอายุ 7-12 ปี
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัครอายุ 7-12 ปี Version 1.0, 20/11/2561
5. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยอายุ 12-15 ปี Version 1.0, 20/11/2561
6. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัครอายุ 12-15 ปี Version 1.0, 20/11/2561

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



7. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 2.0, 26/12/2561
8. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 1.0, 20/11/2561
9. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 1.0, 20/11/2561
10. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร Version 2 Date 20/11/2561
11. แบบเก็บข้อมูล ชุด A Version 1.0 date 02/10/2561
12. แบบสอบถาม ชุด B Version 2 Date 17/12/2018
13. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Nitichen Kittiratchakool
 - Disorn Kulpokin
 - Parichat Khaosut, M.D.
 - Chonticha Chanjarm
 - Salakjit Chuenchom.

ลงนาม
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พญ.ประภาพรณ รัชตะปิติ)
กรรมการและเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 2 มกราคม 2562
วันหมดอายุ : 1 มกราคม 2563



หนังสือรับรองการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในคน

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)

95 หมู่ 8 ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ. ปทุมธานี 12120

โทร. 02-9269704 , โทรสาร 02-5644444 ต่อ 7535

หนังสือรับรองเลขที่	230/2561
โครงการวิจัยเรื่อง	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
รหัสโครงการวิจัย	MTU-EC-PE-4-216/61
ผู้วิจัย	ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล อ.ดร.นพ.สิระ นันทพิศาล ภก.ติศรณ กุลโกศิน นางสาวสลักจิต ชื่นชม นางสาวชลธิชา จันทร์แจ่ม
หน่วยงานที่รับผิดชอบ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ โทร. 087-190-9554

เอกสารที่รับรอง

1. โครงร่างการวิจัย เวอร์ชัน 2 วันที่ 7 พฤศจิกายน 2561
2. เอกสารชี้แจงข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร เด็กอายุ 7-<13 ปี เวอร์ชัน 2 วันที่ 7 พฤศจิกายน 2561
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร เด็กอายุ 13-18 ปี เวอร์ชัน 2 วันที่ 7 พฤศจิกายน 2561
4. เอกสารชี้แจงข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร ผู้ใหญ่ เวอร์ชัน 2 วันที่ 7 พฤศจิกายน 2561
5. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เวอร์ชัน 1 วันที่ 25 กันยายน 2561
6. แบบสอบถาม เวอร์ชัน 2 วันที่ 7 พฤศจิกายน 2561

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)

พิจารณาจริยธรรมการวิจัยโดยยึดหลักของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines และ the International Practice (ICH-GCP)

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)

ได้พิจารณาอนุมัติด้านจริยธรรมการทำวิจัยในคนให้ดำเนินการวิจัยข้างต้นได้ ตามมติที่ประชุมครั้งที่ 20/2561 วันที่ 25 ตุลาคม 2561

ระยะเวลาที่อนุมัติ 1 ปี

กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้า 1 ปี : วันที่ 19 พฤศจิกายน 2562

ลงชื่อ.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไวยพจน์ จันทร์วิเมลิอง)
ประธานคณะอนุกรรมการฯ

ลงชื่อ.....
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงทิพาพร ธาระวานิช)
อนุกรรมการและเลขานุการ

อนุมัติ ณ วันที่ 20 พฤศจิกายน 2561
หมดอายุ วันที่ 19 พฤศจิกายน 2562



มหาวิทยาลัยขอนแก่น
หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

โครงการวิจัยเรื่อง	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
โครงการวิจัยเรื่อง	Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
ผู้วิจัย	เภสัชกรหญิงนิธิเจน กิตติรัชกุล โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข
ผู้ร่วมวิจัย	1. เภสัชกรศิริศรณี กุลโกศิน โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข 2. นางสาวสลักจิต ชื่นชม โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข 3. นางสาวชลทิชา จันทร์แจ่ม โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข 4. แพทย์หญิงดาร่า ไม้เรียง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สำหรับเอกสาร:

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชัน 1.0 ฉบับลงวันที่ 8 ตุลาคม 2561
2. โครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เวอร์ชัน 1.0 ฉบับลงวันที่ 2 ตุลาคม 2561
3. แบบคำชี้แจงสำหรับอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 13 ธันวาคม 2561
4. แบบใบยินยอมให้ทำการวิจัยจากผู้ถูกวิจัย เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 13 ธันวาคม 2561
5. แบบบันทึกข้อมูลชุด A เวอร์ชัน 1.0 ฉบับลงวันที่ 2 ตุลาคม 2561
6. แบบสอบถามชุด B เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 13 ธันวาคม 2561
7. ประวัติผู้วิจัย

ลำดับที่ 3.4.01 : 2/2562

เลขที่ : HE611543

วันหมดอายุ : 17 ธันวาคม พ.ศ. 2562

สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (สาขาย่อย)

Institutional Review Board Number; IRB00001189

ห้อง 5317 ชั้น 3 อาคารเวชวิชาการ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Federal wide Assurance; FWA00003418

โทร. 089-7141913 , 67133 - 4

ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยยึดหลักเกณฑ์ตามคำประกาศ
เฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) โดยขอให้รายงานความก้าวหน้า/ต่อ
อายุการรับรอง ภายในวันที่ 17 ธันวาคม 2562

รับรอง ณ วันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2561



(รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา)

รองประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ประจำสาขาวิชาคณะที่ 2
รักษาการแทนประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ประจำสาขาวิชาคณะที่ 1
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ลำดับที่ 3.4.01 : 2/2562

เลขที่ : HE611543

วันหมดอายุ : 17 ธันวาคม พ.ศ. 2562

สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (สาขาย่อย)

ห้อง 5317 ชั้น 3 อาคารเวชชีวศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โทร. 089-7141913 , 67133 - 4

Institutional Review Board Number; IRB00001189

Federal wide Assurance; FWA00003418



คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

22 ตุลาคม 2561

โครงการวิจัยเรื่อง : การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJA))

ผู้ดำเนินการวิจัย : เกษขกรหญิงนิธิเจน กิตติรัชกุล

ผู้ร่วมวิจัยในสถาบันฯ : พต.นายแพทย์กัมย์ พงษ์สามารถ

สถานที่ดำเนินการวิจัย : สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ระยะเวลาดำเนินการ : กรกฎาคม 2561 – กุมภาพันธ์ 2562

เอกสารที่พิจารณา :

1. โครงร่างการวิจัย การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic
2. ตัวอย่างตารางแบบบันทึกข้อมูล
3. ประวัติคณะผู้วิจัย

เอกสารที่รับรอง :

1. แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (REC-QSNICH.03) (Proposal version 02 date 12/10/61 : ฉบับภาษาไทย)
2. คำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information Sheet for Research Participant) (REC-QSNICH.05) (version 02 date 12/10/61)
3. คำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับอาสาสมัครเด็ก อายุ 7 – 12 ปี (Information Sheet for Research Participant) (REC-QSNICH.06) (version 02 date 12/10/61)
4. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent Form) (REC-QSNICH.07) (version 02 date 12/10/61)
5. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง (Informed Consent Form) (REC-QSNICH.08) (version 02 date 12/10/61)
6. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับอาสาสมัครเด็ก อายุ 7 -12 ปี (Informed Assent Form) (version 02 date 12/10/61)
7. แบบเก็บข้อมูลชุด A
8. แบบสอบถาม ชุด B

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ได้พิจารณารับรองโครงการวิจัยโดยยึดหลักเกณฑ์ตามคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) ทั้งนี้ให้ดำเนินการวิจัยตามเอกสารฉบับภาษาไทยเท่านั้น โดยขอให้รายงานความก้าวหน้าทุก 12 เดือน

Sobu m

(แพทย์หญิงรัตโนทัย พลับรูการ)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เลขที่ : REC.015/2562 (Full Board)

รหัสโครงการ : Document No.61-072

เลขที่เอกสารรับรอง : REC.015/2562

รับรองตั้งแต่วันที่ 19 ตุลาคม 2561

ถึงวันที่ 18 ตุลาคม 2562

ประชุมครั้งที่ 11/2561

วันที่ 8 ตุลาคม 2561

สำนักงานจริยธรรมการวิจัย สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

Institutional Review Board Number; IRB00007346

อาคารสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ชั้น 12

Federal Wide Assurance; FWA00002250

420/8 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 1415 ต่อ 5210, 5211



เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น

ชื่อคณะกรรมการ: คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น	
ที่อยู่คณะกรรมการ: 54, 56 ถนนศรีจันทร์ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000	
ชื่อผู้วิจัยหลัก: เกสัชกรหญิงนิธิเงิน กิตติรัชกุล	หน่วยงาน: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ผู้ร่วมโครงการวิจัย: 1. แพทย์หญิงมนสิดา ตันยะ	หน่วยงาน: กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น
2. เกสัชกรดิศรณ์ กุลโกศิน	หน่วยงาน: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
3. นางสาวสลักจิต ชื่นชม	หน่วยงาน: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
4. นางสาวชลธิชา จันทร์แจ่ม	หน่วยงาน: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ชื่อเรื่อง: การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA))	
รหัสโครงการวิจัย: KE61118	
สถานที่ทำวิจัย: งานเวชระเบียน, ห้องตรวจกุมารเวชกรรม กลุ่มงานผู้ป่วยนอก, กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น	
รายการเอกสาร	การอ้างอิง
แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	เวอร์ชัน 02 วันที่ 26 พฤศจิกายน 2561
โครงร่างการวิจัย	เวอร์ชัน 01 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยกรณีอายุ ≥ 18 ปี	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยกรณีอายุ 15-17 ปี	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย(สำหรับผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม)	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (สำหรับผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอายุ 7-17 ปี)	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (อายุตั้งแต่ 18ปีขึ้นไป)	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (สำหรับผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม)	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
แบบเก็บข้อมูลชุด A	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
แบบเก็บข้อมูลชุด B	เวอร์ชัน 02 วันที่ 28 พฤศจิกายน 2561
ประวัติความรู้ความชำนาญของนักวิจัย	
การพิจารณา: [] แบบเร็ว [<input checked="" type="checkbox"/>] แบบปกติ	
เสนอรายงานความก้าวหน้า: ทุกๆ <input type="checkbox"/> 3 เดือน <input type="checkbox"/> 6 เดือน <input checked="" type="checkbox"/> 12 เดือน	
วันที่เริ่มอนุมัติ: 21 มกราคม 2562 วันหมดอายุ: 20 มกราคม 2563	
ได้ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น โดยอ้างอิงปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) แล้ว และเห็นว่าผู้วิจัยต้องดำเนินการตามโครงการวิจัยที่ได้กำหนดไว้ หากจะมีการปรับเปลี่ยนหรือแก้ไขใด ๆ ควรผ่านความเห็นชอบหรือแจ้งต่อคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่นก่อน	
 (นางสาวทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา) นายแพทย์ผู้อำนวยการพิเศษ	



Office of The Committee for Research, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University
270 Rama 6 Rd. Phayatai Ratchathewi Bangkok 10400 Tel.(660)2012175, 2011544, 2010388
Website: <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>
E-mail: raec.mahidol@gmail.com

COA. MURA2019/662

Title of Project (English) Cost-utility Analysis of Tocilizumab Use in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

Title of Project (Thai) การประเมินความคุ้มค่าในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

Type of Review Expedited

Principal Investigator Nitichen Kittirachakul

Official Address Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)

Approval includes
1. Amendment Letter Date 21/06/2019
2. Protocol Version 2 Date 19/07/2019

Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval of Amendment July 25, 2019

Signature of Chair.....
(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D., Ph.D.)

This certificate is subject to the following conditions:

- 1) Approval is granted only for the project with details described in submitted proposal
- 2) Submission of modification to the approved project is needed before implementation
- 3) A yearly progress report is required for renewing of approval
- 4) Written notification is required when the project is complete or terminated



Approval of Amendment
Siriraj Institutional Review Board

This document is a record of review and approval/ acceptance of a study protocol.

Protocol Title : Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)

Principal Investigator: Miss Nitichen Kittiratchakool

SIRB Protocol No. : 708/2561(EC3)

Date of Meeting : August 16, 2019

Date of Approval : August 16, 2019

This is to certify that Siriraj Institutional Review Board is in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as the Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

(Prof. Chairat Shayakul, M.D.)
Chairperson

22 AUG 2019

date

Type of document : Protocol Amendment

- 1) SIRB submission form dated 30 Jul 2019
- 2) Proposal

Siriraj Institutional Review Board Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University Panel 3

Name and Function of Committee	Profession / Qualification (s)	Affiliation (place of work)	Gender (M/F)	Tick (✓) If member present
Chairperson Chairat Shayakul	Prof. / M.D.	Department of Medicine, Siriraj Hospital	M	✓
Vice – Chairperson Shusee Visalyaputra	Prof. / M.D.	Department of Anesthesiology, Siriraj Hospital	F	✓
Committee Sawaeng Boonchalermvipas	Prof. / LL.M.	Non-affiliate	M	---
Committee Achra Sumboonnanda	Prof. / M.D.	Department of Pediatrics, Siriraj Hospital	F	✓
Committee Nithima Ratanasit	Assoc. Prof./ M.D.	Department of Medicine, Siriraj Hospital	F	✓
Committee Bunpot Sitthinamsuwan	Assoc. Prof. / M.D.	Department of Surgery, Siriraj Hospital	M	---
Committee Irene Ruengkachorn	Assoc. Prof. / M.D.	Department of Obstetrics and Gynecology, Siriraj Hospital	F	---
Committee Punchama Pacharn	Assist. Prof. / M.D.	Department of Pediatrics, Siriraj Hospital	F	✓
Committee Nopadol Soparattanapaisarn	Instructor / M.D.	Department of Medicine, Siriraj Hospital	M	✓
Committee Junporn Kongwatcharapong	Pharmacists / Pharm D, BCP	Pharmacy Department, Siriraj Hospital	F	✓
Committee Pravaid Audthasupapon	Lawyer /LL.B., B.A. (Pol.Sc.)	Non-affiliate	M	✓
Committee Julaporn Pooliam	Statistician / M.S.	Office for Research and Development, Siriraj Hospital	F	✓
Committee and Secretary Sompol Tapechum	Instructor / M.D., Ph.D.	Department of Physiology, Siriraj Hospital	M	✓
Committee and Assistant Secretary Woraphat Ratta-apha	Assist.Prof. / M.D., Ph.D.	Department of Psychiatry, Siriraj Hospital	M	---
Committee and Assistant Secretary Penvadee Pattanaprichakul	Assist.Prof./ M.D.	Department of Dermatology, Siriraj Hospital	F	✓

The above SIRB members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial have voted–
provided opinion on the trial titled : *Cost-utility analysis of tocilizumab use in the treatment of
systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)*

Principal Investigator : Miss Nitichen Kittiratchakool
Protocol Number : 708/2561(EC3)
Date of Meeting : August 16, 2019


.....
(Prof. Chairat Shayakul, M.D.)
Chairperson

22 AUG 2019
.....
date

ภาคผนวก ง รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ

1. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อโครงร่างการวิจัย
2. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษา

รายงานการประชุมเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างการวิจัย
เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab
รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก Systemic
วันที่ 13 มิถุนายน พ.ศ. 2561 เวลา 09.00-12.00 น.
ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

รายนามผู้เข้าร่วมการประชุม

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. รศ.พญ.โสมรัชช์ วิไลยุค | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 2. อ.พญ.บุษบง ฤกษ์วิไลกุล | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 3. อ.พญ.ศิริสุชา โสภณคณาภรณ์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 4. ผศ.พญ.ศิริรัตน์ จารุวณิช | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. พต. นพ.กัณย์ พงษ์สามารถ | สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี |
| 6. นพ.สิระ นันทพิศาล | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 7. อ.พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 8. ภก.ธนวัฒน์ เลหาตุตานนท์ | สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) |
| 9. ดร.ภญ.นัยนา ประดิษฐ์สิทธิกร | สถาบันวิจัย จัดการความรู้ และมาตรฐานการควบคุมโรค |
| 10. ภญ.จุฑาทิพ เลหาเรื่องชัยยศ | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) |
| 11. ภญ.ปานตา เพื่อกสุบรรณ | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) |
| 12. น.ส.ปริญญช ดีบุกคำ | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์(PReMA) |
| 13. คุณ ชลากร ชนาทิตรัตน์ | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์(PReMA) |
| 14. ภญ.เนตรนภิส สุขนวนิช | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 15. ภญ.พัทธรา สิวหรวงค์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 16. ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 17. ภญ.สุธาสินี คำหลวง | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 18. ภก.ติศรณ กุลโกศิน | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

เริ่มประชุม 09.00 น.

ภญ.พัทธรา สิวหรวงค์ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมพร้อมทั้งชี้แจงวัตถุประสงค์และกำหนดการประชุมในครั้งนี้ จากนั้น ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล และ ภก.ติศรณ กุลโกศิน นำเสนอโครงร่างการวิจัย เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab (TCZ) รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก Systemic (Systemic juvenile idiopathic arthritis; SJIA) (เอกสารแนบ) จากนั้นที่ประชุมมีการอภิปรายและให้ข้อคิดเห็นดังนี้

ประเด็นที่ 1 : คำจำกัดความของโรค (Definition)

ทีมวิจัยนำเสนอข้อมูลจาก(ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยา บัญชี จ(2) ของการสั่งใช้ยา Tocilizumab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดซิสเต็มมิก โดยทีมวิจัยมีข้อซักถามถึงเกณฑ์การอนุมัติการสั่งใช้ยา ในข้อที่ 4.6.2 “...การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม DMARDs ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น JIA with systemic features...” ข้อความดังกล่าว นั้นให้ความหมายรวมถึงผู้ป่วย SJIA ด้วยหรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า JIA with systemic features ในที่นี้หมายถึง SJIA

มติที่ประชุม JIA with systemic features และ SJIA มีความหมายเดียวกัน

ประเด็นที่ 2 : ประชากรกลุ่มเป้าหมาย (Target Population)

2.1 ช่วงอายุของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องจากช่วงอายุของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา ส่งผลต่อการประมาณการจำนวนผู้ป่วยและค่ายา tocilizumab (TCZ) ทั้งนี้ (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ ไม่ได้ระบุช่วงอายุของผู้ป่วย และในแนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วย JIA ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย กำหนดอายุผู้ป่วยที่ 2 ปี ขึ้นไป ขณะที่การศึกษาทางคลินิก¹ ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 2-17 ปี ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงช่วงอายุของผู้ป่วยที่ควรพิจารณาในการศึกษานี้ ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ควรใช้ช่วงอายุผู้ป่วยเดิมตามที่ได้หารือกันในการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ครั้งก่อน² คือ ผู้ป่วยอายุระหว่าง 2-17 ปี สำหรับ (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ ทางผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการปรับปรุงแก้ไขให้มีความเหมาะสมต่อไป

มติที่ประชุม ให้ทีมวิจัยดำเนินการศึกษาโดยพิจารณาช่วงการรักษาขณะที่ผู้ป่วยอายุ 2-17 ปี

2.2 ข้อพิจารณาเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา TCZ

2.2.1 การไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

จาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ ได้กำหนดเกณฑ์อนุมัติการสั่งใช้ยา โดยมีเกณฑ์ว่า ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกำเริบ (active disease) และไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (standard treatment) ได้แก่ ยากลุ่ม Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) และ Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ซึ่งในการไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานนั้น หมายความว่ารวมถึงยากลุ่ม สเตียรอยด์ (steroids) ด้วยหรือไม่ เนื่องจากมีการระบุยากลุ่ม steroids ไว้ในเกณฑ์การพิจารณา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ซึ่งประเด็นดังกล่าวมีผลต่อการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษานี้ ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงนิยามของการรักษามาตรฐานและเกณฑ์ในการพิจารณาการไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ในผู้ป่วยบางรายมี systemic features แต่ไม่มีอาการทางข้อเด่นชัด จะได้รับการรักษาด้วย ยากลุ่ม NSAIDs และ steroids เป็นหลัก ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อเด่นชัด จะได้รับการ

¹ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-95. PubMed PMID: 23252525.

² <http://www.hitap.net/research/165070>

รักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่ม ส่วนนี้ขึ้นอยู่กับว่าเป็น SJIA with systemic features หรือ SJIA without systemic features ตัวแทนจากคณะอนุกรรมการฯ เห็นว่า จาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ ผู้ป่วยจะต้องมีภาวะไม่ตอบสนองต่อยาทั้ง 3 กลุ่ม ครบตามเกณฑ์ จึงจะได้รับการอนุมัติ ทั้งนี้ เมื่อผู้เชี่ยวชาญได้พิจารณาแนวทางการใช้สารชีวภาพ ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น JIA with systemic features แล้ว เห็นว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม DMARDs รวมด้วย จึงเห็นสมควรพิจารณาว่า การไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานนั้น หมายถึง การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่ม

มติที่ประชุม

1. การรักษามาตรฐานประกอบด้วยยา 3 กลุ่ม ได้แก่ NSAIDs, DMARDs และ steroids
2. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานต้องมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ ได้แก่
 - (1) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ขนาดเต็มที่ โดยให้ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 1 เดือน หรือไม่สามารถใช้ NSAIDs ได้ เนื่องจากเกิดผลข้างเคียง และ
 - (2) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 1 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA with systemic features และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 2 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA without systemic features (ซึ่งอาจให้ DMARDs ทีละชนิดหรือให้พร้อมกัน) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน หรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้
 - (3) ไม่สามารถหยุดยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) หรือลดยาได้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./กก./วัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน และ/หรือ มีผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น การเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ต้อหิน และ avascular necrosis เป็นต้น

2.2.2 การพิจารณาการทำลายของข้อจากภาพรังสี

ทีมวิจัยสอบถามเรื่องข้อกำหนดเพิ่มเติม คือการพิจารณาการทำลายของข้อจากภาพรังสี ในผู้ป่วยที่ได้รับยา DMARDs มากกว่า 2 ชนิด เป็นหนึ่งในเกณฑ์การให้ยา TCZ หรือไม่ เนื่องจากการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เดิมไม่ได้พิจารณาเกณฑ์ดังกล่าว ผู้เชี่ยวชาญชี้แจงว่าเกณฑ์ดังกล่าวเป็นการพิจารณาเสริม ผู้ป่วยอาจจะไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวก็ได้ ทางตัวแทนจากคณะอนุกรรมการฯ ให้ข้อมูลว่า การพิจารณาให้ยาตามเกณฑ์การอนุมัติใช้นั้น เป็นการพิจารณาผู้ป่วยตามเกณฑ์แต่ละข้อในแบบฟอร์ม ซึ่งผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์ตั้งแต่ข้อที่ 4.1-4.9 จึงจะได้รับการอนุมัติให้สั่งใช้ยาได้ ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาประเด็นดังกล่าวแล้วเห็นว่า ในทางปฏิบัติไม่ได้มีการถ่ายภาพรังสีเพื่อติดตามการทำลายข้อในผู้ป่วยทุกราย และความผิดปกติทางภาพรังสีอาจจะใช้ระยะเวลาในการติดตาม 1-2 ปี รวมถึงในเด็กพบอาการทางข้อค่อนข้างน้อย และส่วนใหญ่ยังเป็นกระดูกอ่อน ทำให้การถ่ายภาพรังสีในเด็กนั้น ไม่สามารถพิจารณาการทำลายของข้อได้ชัดเจนเหมือนในผู้ใหญ่ จึงเสนอให้ตัดเกณฑ์ข้อดังกล่าวออกจากเกณฑ์การพิจารณาให้ยา TCZ

มติที่ประชุม ลักษณะของประชากรในการศึกษานี้ไม่ต้องพิจารณาการทำลายของข้อจากภาพรังสี สำหรับ (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ จะมีการปรับแก้ตามกระบวนการต่อไป

ประเด็นที่ 3 : เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ

ทีมวิจัยได้ทำการทบทวนข้อมูลจากคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วย JIA ของ American College of Rheumatology ในปี 2013³ และแนวทางการใช้สารชีวภาพ พบว่า มีการแนะนำ biologic agent หลายตัว เมื่อสืบค้นข้อมูลข้อบ่งใช้ของยาแต่ละตัวในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา พบว่า ในประเทศไทยมียา TCZ เพียงตัวเดียวเท่านั้นที่มีข้อบ่งใช้จำเพาะต่อการรักษาโรค SJIA ส่วนในประเศสหรัฐอเมริกา มียา 2 ตัว ได้แก่ canakinumab และ TCZ ทั้งนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ยาทั้ง 2 ชนิด มีประสิทธิภาพดีกว่า biologic agent อื่น ๆ แต่ตามแนวทางการใช้สารชีวภาพ ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย แนะนำให้ TCZ เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วย SJIA ทีมวิจัยจึงมีข้อซักถามเกี่ยวกับการพิจารณา canakinumab ร่วมด้วย ทางผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ยา canakinumab แม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่าหรือสูงกว่า TCZ แต่มีราคาที่สูงกว่า TCZ อยู่หลายเท่าตัว ด้วยบริบทของประเทศไทย จึงไม่ได้แนะนำการใช้ยาดังกล่าว ดังนั้น เห็นควรให้พิจารณาเฉพาะ TCZ ในการศึกษานี้ สำหรับยา golimumab ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศอังกฤษในข้อบ่งใช้สำหรับรักษา SJIA แล้ว แต่ยังไม่มีการขออนุญาตใช้ในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา ทีมวิจัยจึงสืบค้นข้อมูลดังกล่าวไม่พบ

นอกจากนี้ทีมวิจัยได้สอบถามถึงวิธีการให้ biologic agent ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งจ่ายยา ระบุว่า “...อาจให้เดี่ยว หรือให้ร่วมกับ DMARDs ชนิดอื่น” ดังนั้น จึงไม่แน่ใจว่าการให้ biologic agent ควรเป็นแบบใด ระหว่างการรักษาเดี่ยวหรือการรักษาเสริม (add-on therapy) ทีมผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า ส่วนที่มีการระบุให้ใช้เป็นยาเดี่ยวนั้น เนื่องจากในทางปฏิบัติมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องได้รับ TCZ แบบ monotherapy เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและตับผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้ และผู้ป่วยที่มีภาวะ liver toxicity ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงของยากลุ่ม steroids และ DMARDs เป็นต้น แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนน้อย ที่ประชุมจึงเสนอให้ทำการศึกษสำหรับผู้ป่วยกรณีปกติ ซึ่งเป็นการรักษาแบบ add-on

มติที่ประชุม ทางเลือกที่พิจารณาในการศึกษา ได้แก่

1. การรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (ยากลุ่ม NSAIDs steroids และ/หรือ DMARDs)
2. การรักษามาตรฐาน ร่วมกับ TCZ แบบ add-on therapy

ประเด็นที่ 4 : ข้อมูลยา tocilizumab

เนื่องจากทีมวิจัยได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย SJIA จากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เช่น (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งจ่ายยา แนวทางการใช้สารชีวภาพ และแบบเสนอยา เป็นต้น หลังจากศึกษาข้อมูลแล้ว ทีมวิจัยมีประเด็นสอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับวิธีการให้ยา TCZ แก่ผู้ป่วย และข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา TCZ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

³ Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis care & research. 2013 Oct;65(10):1551-63.

4.1 วิธีการให้ยา TCZ แก่ผู้ป่วย

(1) รูปแบบเภสัชภัณฑ์และความแรง:

ทีมวิจัยมีข้อซักถามเกี่ยวกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ผู้เชี่ยวชาญเลือกใช้ เนื่องจากตามข้อมูลจากคณะทำงาน เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ทางคณะทำงานประสานผลฯ ได้มอบหมายให้ศึกษา TCZ แบบ sterile solution ความแรง 80 mg/4 mL และ 400 mg/20 mL ซึ่งทั้งสองความแรงมีราคาต่อมิลลิกรัมแตกต่างกันน้อยมาก ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า โดยส่วนใหญ่แล้วความแรงที่มีการใช้บ่อยคือ 80 mg/4 mL เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ในเด็ก บางรายใช้ไม่ถึง 400 mg ต่อครั้ง

มติที่ประชุม ดำเนินการศึกษาโดยใช้ยา TCZ ขนาด 80 mg/4 mL (1 vial) ในการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งสามารถนำมาคำนวณเปรียบเทียบเป็นยา TCZ ขนาด 400 mg/20 mL ได้เช่นกัน

(2) ความถี่ในการบริหารยา:

เนื่องจากความถี่ในการให้ยา TCZ แก่ผู้ป่วยที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา คือ ทุก 2 สัปดาห์ ส่วนในทางปฏิบัติความถี่ในการให้ยาเริ่มต้นที่ ทุก 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะมีการประเมินสภาวะโรคและการตอบสนองต่อยา และปรับเปลี่ยนความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน ในการศึกษาครั้งก่อนจึงประมาณการรูปแบบการให้ยาแก่ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยา TCZ ได้ดี ตามข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ ดังต่อไปนี้

ความถี่ในการบริหารยา	ระยะเวลารวม (แต่ละความถี่)
ทุก 2 สัปดาห์	6 เดือน
ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน
ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน
ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน
ทุก 8 สัปดาห์	6 เดือน
รวม	21 เดือน (1.75 ปี)

โดยทีมวิจัยมีข้อซักถามผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับความถี่ในการบริหารยา TCZ ที่จะใช้ในการศึกษานี้ เนื่องจากความถี่ที่ระบุไว้ใน (ร่าง)แนวทางกำกับการใช้ยาฯ คือ ทุก 2-4 สัปดาห์ มีความแตกต่างกับการศึกษาเดิม ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ควรคงความถี่ในการบริหารยาไว้ตามการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เดิม เนื่องจากรูปแบบดังกล่าวเป็นแนวทางที่ปฏิบัติจริงในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีและสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยซึ่งมีงบประมาณจำกัด โดยความถี่ในการบริหารยาจะลดลงเรื่อย ๆ และหยุดยาในที่สุด อีกทั้ง รูปแบบการให้ยาดังกล่าวไม่ได้เกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ (maximum dose) ในส่วนของ (ร่าง)แนวทางกำกับการใช้ยาฯ อาจจะมีการแก้ไขอีกครั้งหนึ่ง หากยานี้ได้รับการพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

มติที่ประชุม ดำเนินการศึกษาโดยใช้รูปแบบการให้ยาที่แบ่งความถี่ในการบริหารยาแตกต่างกันตามแต่ละช่วงเวลา ดังตารางที่แสดงรายละเอียดข้างต้น

(3) *การประเมินผลการรักษา:*

ข้อมูลจาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ กำหนดให้ประเมินผลการรักษาที่ 24 สัปดาห์ (6 เดือน) เพื่อต่อทะเบียนการใช้ยา TCZ และพิจารณาการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกที่มีการประเมินผู้ป่วยที่ 12 สัปดาห์ (3 เดือน) ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า เนื่องจากระยะเวลาในการเข้าสู่ maintenance phase ประมาณ 2 เดือน และลักษณะของผู้ป่วย SJIA ในไทยคือได้รับการรักษาและมีการปรับยาช้ากว่าในต่างประเทศ อีกทั้ง ในการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษามีลักษณะที่ดีกว่าผู้ป่วยในประเทศไทยและผลลัพธ์ที่พิจารณาคืออาการดีขึ้น แต่ไม่ได้พิจารณาภาวะ inactive disease (IN) ซึ่งจากประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วย การประเมินที่ 3 เดือน เป็นระยะเวลาที่เร็วเกินไป ยังไม่เห็นผลลัพธ์ที่ชัดเจน โดยเฉพาะอาการข้ออักเสบต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาจึงประมาณการที่ 6 เดือน

มติที่ประชุม ดำเนินการศึกษาโดยพิจารณาการประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 6 เดือน

4.2 ประสิทธิภาพของยา tocilizumab (TCZ):

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบการศึกษาจำนวน 2 การศึกษา^{4,5} ซึ่งทั้งสองการศึกษาไม่สามารถเข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ (meta-analysis) เนื่องจากรูปแบบการศึกษาและลักษณะของผู้ป่วยแตกต่างกัน การศึกษาเดิมในอดีตจึงเลือกใช้การศึกษาของ De Benedetti และคณะ โดยใช้สมมติฐานว่า หากผู้ป่วยที่ achieve ACR30 ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่สถานะสุขภาพ IN ได้ ซึ่งเป็นสมมติฐานที่ทำให้ TCZ มีผลลัพธ์สูงกว่าความเป็นจริง (overestimate) แต่ไม่ได้พิจารณาการเข้าสู่สถานะสุขภาพ remission (RM) เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการพิสูจน์ว่า การได้รับ TCZ มีผลต่อการหายจากการเป็นโรค SJIA ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า การเลือกพิจารณาผลลัพธ์ในระดับ IN นั้น มีความเหมาะสมกว่าการใช้ ACR30 ซึ่งไม่ใช่ผลลัพธ์สุดท้าย และการที่ผู้ป่วยประสบความสำเร็จแค่ในระดับ ACR30 นั้น เป็นผลลัพธ์ที่ยังไม่มากพอกับราคายาในระดับนี้ จึงเห็นควรพิจารณาที่ระดับ IN ที่มียุวิจัยจึงให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า เมื่อพิจารณาที่สถานะ IN จะมีข้อจำกัดในเรื่องของข้อมูลด้านประสิทธิภาพ เนื่องจากการศึกษาที่มีอยู่มีการติดตามผู้ป่วยหลังจาก 3 เดือน และรายงานสัดส่วนผู้ป่วยสถานะ IN แต่เนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TCZ จึงไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ทำให้ไม่สามารถหาค่า relative risk ได้ ที่มียุวิจัยได้ติดต่อขอข้อมูลจากบริษัทฯ แต่ด้วยข้อจำกัดบางประการ ทางบริษัทไม่สามารถสนับสนุนข้อมูลดังกล่าวได้ จึงเป็นที่มาของการใช้สมมติฐานดังกล่าว สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ที่มียุวิจัยจึงมีข้อซักถามเพิ่มเติมว่า

⁴ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-95. PubMed PMID: 23252525.

⁵ Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of 11 tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, 12 double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet (London, England)*. 13 2008 Mar 22;371(9617):998-1006. PubMed PMID: 18358927.

โดยทั่วไปแล้วสามารถวิเคราะห์ได้หรือไม่ว่า เมื่อผู้ป่วย achieve ACR30 จำนวน x ครั้ง จะเข้าสู่ภาวะ IN หรือสามารถนำข้อมูลผู้ป่วยในประเทศไทยมาวิเคราะห์หาประสิทธิภาพของยา TCZ ได้หรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาของฐิตาและคณะ⁶ มีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยรายบุคคล ตั้งแต่การ achieve ACR30, ACR50, ACR70, ACR90 จนถึง IN ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงข้อมูลของกลุ่มที่จะนำมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา TCZ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า สามารถเก็บข้อมูลของกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา TCZ เพิ่มเติมได้ แต่อาจจะมีจำนวนน้อย ดังนั้น อาจจะมีข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา TCZ ย้อนหลังไปในช่วงก่อนได้รับยา TCZ ทั้งนี้ ทางผู้เชี่ยวชาญจะลองทบทวนข้อมูลรายบุคคลของผู้ป่วยในการศึกษาของฐิตาและคณะ⁵ อีกครั้งหนึ่ง รวมถึงทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยที่จะนำมาใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ดังนั้น ผู้เชี่ยวชาญจึงสอบถามทีมวิจัยถึงข้อมูลที่ต้องทบทวนเพิ่มเติม ทีมวิจัยให้ข้อมูลว่า ข้อมูลของผู้ป่วยที่ต้องการประกอบด้วย ผู้ป่วย SJIA ที่เกิด refractory ทั้งกลุ่มที่ได้รับและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา TCZ โดยข้อมูลตัวแปรที่ต้องเก็บเพิ่มเติม ได้แก่ (1) วันที่ผู้ป่วย SJIA เกิด refractory และควรได้ TCZ แล้ว แต่ไม่ได้รับ และ (2) วันที่เกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ตามสถานะสุขภาพในแบบจำลอง โดยข้อมูลเหล่านี้จะเป็นผู้ป่วยคนเดียวกันและเก็บในระยะเวลายาวนานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

มติที่ประชุม ให้ดำเนินการศึกษาโดยใช้ข้อมูลประสิทธิภาพจากข้อมูลจริง (real world data)

ประเด็นที่ 5 : ค่าอรรถประโยชน์ (คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย)

ทีมวิจัยนำเสนอว่า การศึกษาครั้งนี้จะใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่ได้จากการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เดิม แต่จะเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มเดิม สำหรับสถานะสุขภาพ Systemic Features with or without arthritis (SF) และ RM ทั้งที่มีภาวะแทรกซ้อนและไม่มีภาวะแทรกซ้อน และเนื่องจากมีการเพิ่มเติมนขอบเขตการศึกษาไปยังผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว (long term effect) จึงต้องเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่อายุมากกว่าประชากรกลุ่มเป้าหมาย โดยจะเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตในทุกสถานะสุขภาพ ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนค่อนข้างน้อย อาจไม่สามารถเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยรายคนต่อหนึ่งสถานะสุขภาพได้ ที่ประชุมเสนอแนะให้ทีมวิจัยสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยคนเดียวกัน ซึ่งมีสถานะสุขภาพแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา เนื่องจากเป็นตัวแทนของสถานะสุขภาพ ไม่ใช่การได้รับหรือไม่ได้รับยา โดยการสอบถามข้อมูลสามารถสอบถามผู้ป่วยถึงความคิดเห็นในอดีตได้ เนื่องจากเป็นโรคที่มีความรุนแรง เมื่อเกิดขึ้นแล้วผู้ดูแลหรือผู้ป่วยสามารถจดจำเหตุการณ์ได้ดี แต่ควรสอบถามย้อนหลังในระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน เพื่อลด recall bias ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษา โดยผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการในส่วนของการระบุตัวผู้ป่วย

มติที่ประชุม ให้ทีมวิจัยเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย โดยผู้เชี่ยวชาญจะช่วยสืบค้นจำนวนผู้ป่วยและระบุตัวผู้ป่วย

⁶ Pacharapakornpong T, Vallibhakara SA, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology international. 2017 Feb;37(2):251-5. PubMed PMID: 27798725. Epub 2016/11/01. eng

ประเด็นที่ 6 : ความพิการ (Disability)

ที่ประชุมได้หารือเกี่ยวกับผลกระทบในระยะยาวที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและทันเวลา ซึ่งผลกระทบที่สำคัญคือ การเกิดความพิการทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าเรียนหรือทำงานได้ โดยการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ในครั้งก่อน ยังไม่ได้พิจารณาประเด็นดังกล่าว เนื่องจากมีอายุเกินกว่าที่ระบุไว้เป็นกลุ่มเป้าหมาย

ที่ประชุมได้หารือเกี่ยวกับนิยามของความพิการ เพื่อเป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าสู่วิจัยการศึกษา ซึ่งได้ข้อสรุปให้พิจารณาความพิการตามคู่มือสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสำหรับคนพิการ (ท.74) และพิจารณาระดับความพิการตั้งแต่ระดับที่ 1

ทีมวิจัยสอบถามถึงการเข้าถึงผู้ป่วยในกลุ่มนี้ เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการศึกษาประเด็นนี้เพิ่มเติม ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากจะอยู่ที่แผนกอายุรกรรม เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กในอดีต ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ยังไม่มีการใช้ biologic agent เมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่จึงมีความพิการร่วมด้วย ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยเด็กในปัจจุบันส่วนมากจะได้รับ biologic agent ดังนั้น การเข้าถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องติดต่อไปยังแผนกอายุรกรรม แต่อาจจะมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างจำกัด

ทีมวิจัยเสนอว่าข้อมูลที่จะเก็บเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ข้อมูลต้นทุนต่าง ๆ และข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่เกิดความพิการ โดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ให้ข้อเสนอแนะว่า ทีมวิจัยสามารถเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือไม่ได้รับ biologic agent ก็ได้ เนื่องจากเป็นการหาต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นตัวแทนของสถานะพิการ ไม่ได้สนใจในประเด็นของการได้รับและไม่ได้รับยา ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยคนใดเกิดความพิการแล้วสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยคนดังกล่าวได้

ทั้งนี้ ข้อมูลอีกส่วนหนึ่งที่สำคัญคือ จำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งต้องนำมาใช้ในการหาความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการในแต่ละช่วงอายุ การได้รับยาช้าหรือเร็ว รวมถึงการไม่ได้รับยา ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีผลต่อความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการ ซึ่งคาดว่าจะยังไม่มีการศึกษาในอดีต ผู้เชี่ยวชาญทางด้านแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ให้ข้อเสนอแนะว่า หากไม่สามารถหาข้อมูลวิเคราะห์หาความน่าจะเป็นดังกล่าว อาจจะใช้การกลับสมการของค่า efficacy ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา ไปเป็นโอกาสในการเกิดความพิการจากการไม่ได้รับยาแทน ซึ่งจะต้องพิจารณาว่าสามารถยอมรับได้หรือไม่ และทีมวิจัยได้นำเสนอวิธีการหาความน่าจะเป็นของการเกิดความพิการด้วยวิธีการอื่น ๆ อีก 3 วิธี ได้แก่ (1) การทบทวนเวชระเบียนเพื่อหาข้อมูลของผู้ป่วยในประเทศไทย (2) การศึกษาทางคลินิกในอดีตของประเทศไทย ขณะที่ยังไม่มี biologic agent และ (3) การประมาณการตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาตินำเสนอว่า อาจมีความเป็นไปได้ในการหาข้อมูลจากฐานข้อมูลของ สปสช. โดยใช้ ICD-10 ในการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมที่ประชุมเห็นว่า ควรทบทวนข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันก่อน จึงจะทราบว่าจะหาข้อมูลจากช่องทางใดดีที่สุด

ผู้เชี่ยวชาญทางด้านแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ให้ข้อเสนอแนะว่า เนื่องจากทีมวิจัยวางแผนการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมอยู่แล้ว ควรจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับค่าเสียโอกาสจากการไม่ได้ทำงานแบบปกติ แม้ว่าในคู่มือการ

ประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยไม่ได้พิจารณาในประเด็นดังกล่าว แต่ข้อมูลส่วนนี้เป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ ทีมวิจัยสามารถนำมาวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์ได้ทั้งแบบที่รวมและไม่รวมค่าเสียโอกาสดังกล่าว (sensitivity analysis) เพื่อประกอบการนำเสนอข้อมูลต่อผู้กำหนดนโยบาย

มติที่ประชุม ให้ทีมวิจัยขยายขอบเขตการศึกษา โดยครอบคลุมผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว (long term effects) กล่าวคือ ครอบคลุมกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความพิการ ซึ่งต้องเก็บข้อมูลต้นทุนและคะแนนคุณภาพชีวิตเพิ่มเติมสำหรับความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการจากโรค การได้รับ TCZ ล่าช้า หรือการไม่ได้รับ TCZ ให้ทีมวิจัยทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และผู้เชี่ยวชาญจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อนำมาพิจารณาว่าข้อมูลใดเป็นข้อมูลที่ดีที่สุดที่สามารถหาได้

ประเด็นที่ 7 : อุบัติการณ์และความชุก (Incidence and Prevalence)

การศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เดิมใช้ข้อมูลความชุก (prevalence) และอุบัติการณ์ (incidence) ของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เท่ากับ 20 ราย และ 20 ราย ต่อปี ตามลำดับ ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้มาจากการสอบถามผู้เชี่ยวชาญจาก รพ. ต่าง ๆ ที่มีผู้ป่วยดังกล่าว เนื่องจากทีมวิจัยไม่พบการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคนี้ในประเทศไทย สำหรับการศึกษาครั้งนี้ทีมวิจัยได้รับข้อมูลการประมาณการผู้ป่วยจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นข้อมูลที่จัดทำโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาออโรปีติกส์และโรคข้อ ทีมวิจัยได้สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมและเห็นว่า ข้อมูลดังกล่าวมีความเหมาะสม มีเพียงข้อมูลเกี่ยวกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่ยังไม่ครบถ้วน เนื่องจากมีเพียงยากกลุ่ม NSAIDs และ steroids เท่านั้น ยังขาดยากกลุ่ม DMARDs ทีมวิจัยจึงสอบถามข้อมูลส่วนนี้จากผู้เชี่ยวชาญ และผู้เชี่ยวชาญเห็นว่าสามารถประมาณการจำนวนผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้

มติที่ประชุม ผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการหาข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ ยากลุ่ม NSAIDs steroids และ DMARDs เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลผลกระทบด้านงบประมาณ

ประเด็นที่ 8 : รายละเอียดอื่น ๆ

1. หลังจากสิ้นสุดการนำเสนอ ผู้เชี่ยวชาญและทีมวิจัยได้หารือเพิ่มเติมเพื่อหาแนวทางการดำเนินการศึกษาวิจัย โดย รศ.พญ.โสภณรัชช วิไลยุค ได้สรุปรายการข้อมูลของทีมผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการสืบค้นหรือเก็บข้อมูลเพิ่มเติม โดยมีรายละเอียด ดังนี้
 - (1) การสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพ SF และ RM ทั้งที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อน เพื่อเตรียมการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังจากได้รับการอนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์แล้ว ในกรณีที่เป็นการสอบถามย้อนหลัง สามารถย้อนหลังได้ไม่เกิน 12 เดือน หลังจากเกิดเหตุการณ์
 - (2) การสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วยที่มีความพิการทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับยา TCZ เพื่อเตรียมการเก็บข้อมูลต้นทุนทางตรงและทางอ้อม คะแนนคุณภาพชีวิต และความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการ โดยพิจารณานิยามของความพิการตาม ท.74 ที่อย่างน้อยระดับ 1 (grade 1)

- (3) การสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา TCZ โดยข้อมูลตัวแปรที่ต้องเก็บเพิ่มเติม ได้แก่ 1) วันที่ผู้ป่วย SJIA เกิดการไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐานและควรได้รับยา TCZ แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาดังกล่าว และ 2) วันที่เกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ตาม สถานะสุขภาพในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ โดยข้อมูลเหล่านี้อาจมาจากผู้ป่วยรายเดียวกันและ เก็บข้อมูลในระยะเวลายาวนานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้
- (4) การสืบค้นข้อมูลสัดส่วนของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน
2. ที่ประชุมหารือเกี่ยวกับการเตรียมการเก็บข้อมูล ซึ่งต้องได้รับการอนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ก่อนที่ จะเริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลในสถานที่ทำการศึกษาแต่ละแห่ง ทั้งนี้ สถานพยาบาลที่คาดว่าจะมีผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน มีทั้งหมด 6 แห่ง ได้แก่ (1) โรงพยาบาลรามธิบดี (2) โรงพยาบาลศิริราช (3) สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (4) โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (5) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ (6) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยทีมวิจัยจะดำเนินการ พัฒนาโครงการวิจัยให้แล้วเสร็จ จากนั้นจะดำเนินการยื่นขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ต่อ คณะกรรมการจริยธรรมของแต่ละสถาบันต่อไป

เลิกประชุมเวลา 12.00 น.

ภก.ดิศรณ์ กุลโกศิน
(ผู้จัดรายงานการประชุม)

ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล
(ผู้ตรวจรายงานการประชุม)

รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้เห็นต่อผลการศึกษา
เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab
รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก Systemic
วันพุธที่ 29 พฤษภาคม พ.ศ. 2562 เวลา 09.00-12.00 น.
ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

รายนามผู้เข้าร่วมการประชุม

1.	รศ.พญ.โสเมรัชช์ วิไลยุค	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2.	ผศ.พญ.ศิริรัตน์ จารุวนิช	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3.	พต. นพ.กัญญ์ พงษ์สามารถ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
4.	พญ.มนสิตา ตันยะ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลขอนแก่น
5.	พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6.	นพ.สิระ นันทพิศาล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
7.	พญ.ศิริสุชา โสภณคณาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
8.	พญ.ทัศนภา แดงสุวรรณ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
9.	พญ.ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
10.	พญ.ศันสนีย์ เลิศฤทธิ์เรืองสิน	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
11.	คุณมนพร เบญจพร	กรมบัญชีกลาง
12.	ภก.นนทชัย กิรินวนันท์	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
13.	ภญ.จุฑาทิพ เลหาเรืองชัยยศ	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
14.	ภญ.เนตรนภิส สุขนวนิช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
15.	ดร.ภญ.พัทธรา ลีฬหรวงศ์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
16.	ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
17.	ภก.ติศรณ กุลโกศิน	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
18.	น.ส.สลักจิต ชื่นชม	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
19.	น.ส.ชลทิชา จันทร์แจ่ม	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
20.	นสภ.ณัชชา อัจสมิติ	นักศึกษาฝึกงานโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
21.	นศภ.ปาเรศ วังเมธากุล	นักศึกษาฝึกงานโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ผู้ไม่เข้าร่วมการประชุม

1.	ภญ.สมฤทัย สุพรรณกุล	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
2.	ภก.ธนพัฒน์ เลหาตุานนท์	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
3.	ภก.ชลากร ชนาทิตรัตน์	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)

เริ่มประชุม 09.10 น.

ภญ.เนตรนภิส สุขนวนิช กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมพร้อมทั้งชี้แจงวัตถุประสงค์และกำหนดการประชุมในครั้งนี้ จากนั้น ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล นำเสนอผลการศึกษา เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab (TCZ) รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก Systemic (Systemic juvenile idiopathic arthritis; SJIA) (รายละเอียดตามที่แจกให้ในที่ประชุม) หลังสิ้นสุดการนำเสนอที่ประชุมได้อภิปรายและให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาดังนี้

1. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ และความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ทีมวิจัยนำเสนอแบบจำลองฯ ตามโครงร่างการวิจัยซึ่งประกอบด้วย 7 สถานะสุขภาพ แต่จากการเก็บข้อมูลใน 7 โรงพยาบาล พบว่าข้อมูลของบางสถานะสุขภาพไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ เช่น ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ไม่ครบถ้วน (slide 10) เนื่องจากพบข้อมูลความบกพร่องในการดำเนินชีวิต (functional impairment) อย่างถาวร (irreversible) ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของความพิการในการศึกษานี้เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab (add-on tocilizumab; add-on TCZ) ในสถานะสุขภาพ Active Disease (AC) และ Inactive Disease (IN) เท่านั้น แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (Standard treatment; STD) นอกจากนี้ไม่พบข้อมูลการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพ IN เป็น Remission (RM) ในผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอดีต ส่วนความน่าจะเป็นในการกลับเป็นซ้ำ (RM to AC หรือ relapse) ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม ด้วยข้อจำกัดของข้อมูลในบางสถานะสุขภาพทำให้ทีมวิจัยจำเป็นต้องปรับแบบจำลองฯ โดยตัดสถานะสุขภาพที่มี functional impairment ร่วมด้วยออก

ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลความบกพร่องฯ ของผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วย SJIA ที่พิการส่วนใหญ่มักเป็นผู้ป่วยกลุ่มเก่าซึ่งได้รับการรักษาขณะที่ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ ปัจจุบันคนไข้เหล่านี้เติบโตเป็นผู้ใหญ่แล้ว อาจทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลภาวะที่ได้นี้เนื่องจากอยู่นอกเหนือกลุ่มเป้าหมาย (ผู้ป่วย SJIA อายุ 2-17 ปี) ส่งผลให้มีข้อมูลดังกล่าวไม่เพียงพอ นอกจากนี้การประเมินด้วย steinbrocker class อาจไม่ครอบคลุมความพิการจากความผิดปกติของ Growth hormone ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วย SJIA พิการ ส่วนการพบความพิการในกลุ่ม add-on TCZ มากกว่า STD นั้น อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเก่าที่มีความรุนแรงของโรคมมากกว่ากลุ่ม STD จึงอาจพบข้อมูลความพิการได้ ผู้วิจัยชี้แจงว่าได้ดำเนินการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย SJIA ที่เติบโตเป็นผู้ใหญ่แล้ว ซึ่งพบข้อมูลใน 2 โรงพยาบาลเท่านั้น และไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ที่ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเก่า นั้น อาจเป็นลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในประเทศไทย เนื่องจากข้อจำกัดเกี่ยวกับทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย SJIA เนื่องจากยังไม่มีระบบเข้าถึงยาที่เหมาะสมทำให้ผู้ป่วย SJIA ที่มีอาการทางคลินิกที่เหมาะสมต่อการได้รับยาชีววัตถุแล้วแต่ไม่สามารถเข้าถึงได้ แต่อย่างไรแพทย์ก็พยายามที่จะให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้มากที่สุดผ่านโครงการต่าง ๆ

ที่มีในปัจจุบัน ซึ่งอาจล่วงเลยระยะเวลาที่คนไข้ควรได้รับในช่วงแรก จึงส่งผลให้ข้อมูลผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ก่อนข้างมีความรุนแรงของโรคสูง

ที่ประชุมอภิปรายเกี่ยวกับความพิการด้านการเจริญเติบโตของผู้ป่วย SJIA กล่าวคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีส่วนสูงต่ำกว่ามาตรฐาน แต่วิธีการประเมินความพิการในการศึกษานี้ที่ใช้ความบกพร่องฯ อย่างถาวรเป็น เครื่องมือในการประเมินซึ่งไม่ครอบคลุมความพิการด้านการเจริญเติบโต ทำให้ผู้ป่วยที่มีส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ ไม่ได้รับการประเมินเป็นผู้พิการ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาใดที่มีข้อมูลความพิการของผู้ป่วย SJIA ที่เพียงพอจึงเป็นข้อจำกัดในการศึกษาประเด็นดังกล่าว

ผู้เชี่ยวชาญสอบถามถึงความครบถ้วนของข้อมูล เนื่องจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวและมีความพิการจำนวนประมาณ 2 ราย แต่จากการนำเสนอของผู้วิจัย กลับไม่พบผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ผู้วิจัยชี้แจงว่าจากการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมดของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การศึกษาแต่ไม่มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ความพิการ อาจเนื่องมาจาก steinbrocker class ของผู้ป่วย มีการเปลี่ยนแปลงกลับไปมาระหว่าง class 1-2 (no disability) และ class 3-4 (disability) จึงจัดเป็นผู้ป่วย ที่ไม่มีความพิการ เนื่องจากความบกพร่องฯ ดังกล่าวเป็นเพียงสภาวะชั่วคราว แตกต่างจากความพิการที่คงอยู่ ถาวร นอกจากนี้อีกเหตุผลหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้คือผู้ป่วยคนดังกล่าวไม่เข้าเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษานี้ตั้งแต่ต้น

ที่ประชุมอภิปรายถึงความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วย SJIA เนื่องจากทีมวิจัยนำเสนอ ข้อจำกัดของข้อมูลการเสียชีวิตซึ่งมาจากผู้ป่วยเพียง 3 ราย ผู้เชี่ยวชาญจึงสอบถามถึงการนำข้อมูลการเสียชีวิต จากการศึกษาก่อนมาวิเคราะห์ใหม่ ผู้วิจัยให้ข้อมูลว่าใช้ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 2 ราย จากการศึกษาเดิมโดย วิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลผู้ป่วยเสียชีวิตรายใหม่ 1 ราย นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อคิดเห็นเพิ่มเติมถึงเหตุผลที่ พบข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วย SJIA ค่อนข้างน้อย ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากการระบุนสาเหตุการเสียชีวิตของ ผู้ป่วยได้ไม่ครอบคลุมเพราะไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขานี้ซึ่งมีจำนวนค่อนข้างน้อย บางครั้งมีการระบุนสาเหตุ การเสียชีวิตของผู้ป่วย SJIA เป็นสาเหตุอื่น เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) หรือไม่ทราบสาเหตุ

2. ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษา

ผู้วิจัยนำเสนอข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ซึ่งมาจากการวิเคราะห์ ราคาค่าบริการ (charge) จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โดยวิเคราะห์เป็นต้นทุนเฉลี่ยต่อการมาพบแพทย์ 1 ครั้ง (cost per 1 visit) และจำแนกตามแผนกที่ผู้ป่วยมารับการรักษา ได้แก่ แผนกผู้ป่วยนอก (OPD visit) และแผนกผู้ป่วยใน (IPD visit) พร้อมทั้งแบ่งตามการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ STD และ add-on TCZ สำหรับ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและผู้ดูแลทั้งหมด 66 ราย และวิเคราะห์เป็นต้นทุนเฉลี่ยต่อการมาพบแพทย์ 1 ครั้ง และจำแนกตามแผนกที่ผู้ป่วย มารับการรักษาเช่นกัน แต่ไม่ได้แบ่งต้นทุนตามการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้มีการพิจารณาต้นทุนที่เกิดขึ้น ในปีแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในการศึกษานี้ด้วย เช่น ค่าปรับปรุงสภาพบ้าน (slide 13) ผู้เชี่ยวชาญ

สอบถามถึงสาเหตุที่ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ของผู้ป่วยกลุ่ม STD มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ผู้วิจัยชี้แจงว่าต้นทุนดังกล่าวยังไม่ได้รวมค่ายา tocilizumab จึงมีค่าน้อยกว่า

3. คะแนนคุณภาพชีวิต/คะแนนอรรถประโยชน์

ผู้วิจัยนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลคุณภาพชีวิตซึ่งมาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย SJIA โดยไม่ได้จำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ตามมติที่ประชุมเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการวิจัยที่ผ่านมา เนื่องจากที่ประชุมเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนน้อย การสัมภาษณ์ผู้ป่วย SJIA ที่มีลักษณะทางคลินิกตรงกับสถานะสุขภาพในแบบจำลองก็เพียงพอแล้ว (slide 15) ผู้เชี่ยวชาญสอบถามถึงความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิตในแต่ละค่า กล่าวคือหากผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ AC มีคะแนนคุณภาพชีวิต 0.714 ขณะที่สถานะสุขภาพ RM มีคะแนนเท่ากับ 0.937 ส่วนต่างของคะแนนดังกล่าวที่มีค่าเท่ากับ 0.223 นั้นแสดงนัยอื่นนอกจากคุณภาพชีวิตดีกว่าหรือแย่กว่าหรือไม่ ผู้วิจัยชี้แจงว่าส่วนต่างดังกล่าวไม่ได้แสดงความหมายทางคลินิก เช่น จำนวนข้ออักเสบมากกว่าที่ข้อ แต่เป็นการประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวมด้วยแบบสอบถาม EQ5D-3L ครอบคลุมคุณภาพชีวิต 5 ด้าน ได้แก่ การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำวัน ความเจ็บปวด/ความไม่สุขสบาย และความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า

4. ประสิทธิภาพของยา (efficacy)

ผู้วิจัยนำเสนอถึงแหล่งที่มาของข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา TCZ ซึ่งได้มาจากการเก็บข้อมูลเชิงเวชระเบียนและวิเคราะห์การรอดชีวิต (survival analysis) ผู้เชี่ยวชาญสอบถามถึงสาเหตุที่ไม่สามารถใช้ข้อมูลประสิทธิภาพของยาจากการศึกษาแบบ RCT ได้ ผู้เชี่ยวชาญอีกท่านชี้แจงว่าในการศึกษาแบบ RCT ทั้งสองการศึกษายังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพในระยะยาว เช่น inactive disease หรือ remission จึงไม่สอดคล้องกับแบบจำลองฯ ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ติดต่อขอข้อมูลจากผู้วิจัยทั้งสองการศึกษา คือ De Benedetti F¹ และ Yokota S และคณะ² แต่ไม่ได้รับการติดต่อกลับ จึงประสานงานผ่านตัวแทนของบริษัทยาเพื่อขอความช่วยเหลือในการวิเคราะห์ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) ที่สอดคล้องกับแบบจำลองฯ แต่ได้รับการปฏิเสธจากบริษัทยา ดังนั้น ที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการวิจัยจึงมีมติให้ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลปฐมภูมิใน 7 โรงพยาบาลและนำมาวิเคราะห์เอง

ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อคิดเห็นเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ในการศึกษาส่วนใหญ่อาจได้รับ TCZ ก่อนช้า (late) ซึ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของ TCZ และทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับ TCZ เป็นระยะเวลานานเกิน 3

¹ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-95. PubMed PMID: 23252525

² Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of 11 tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, 12 double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet (London, England)*. 13 2008 Mar 22;371(9617):998-1006. PubMed PMID: 18358927

ปี ตามข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยที่พบว่าการใช้ยา TCZ อย่างรวดเร็ว (early) ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ remission เพิ่มมากขึ้น³

ผู้เชี่ยวชาญสอบถามความเป็นไปได้ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (sub-group analysis) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษาคือได้รับการรักษามาตรฐานไม่เกิน 6 เดือน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาช้า (late) หรือได้รับการรักษามาตรฐานเกิน 6 เดือน ผู้วิจัยให้ข้อมูลว่าจากข้อมูลในเวชระเบียนทั้งหมดมีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่ไม่ได้รับ TCZ ล่าช้า จึงไม่สามารถทำ sub-group analysis ได้

ผู้เชี่ยวชาญสอบถามถึงการเปรียบเทียบข้อมูลภาวะแทรกซ้อนก่อนและหลังจากผู้ป่วยได้รับยา TCZ (slide 17) เนื่องจากข้อมูลที่น่าเสนอเป็นข้อมูลภาพรวมซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม add-on TCZ ภาวะแทรกซ้อนมากกว่ากลุ่ม STD แต่ในความเป็นจริงผู้ป่วยในกลุ่ม TCZ อาจมีภาวะแทรกซ้อนตั้งแต่ก่อนได้รับยา TCZ แล้ว ผู้วิจัยเห็นด้วยกับประเด็นดังกล่าวและจะปรับแก้วิธีการนำเสนอข้อมูลดังกล่าว โดยแยกเป็นช่วงเวลาก่อนและหลังจากการได้รับยา TCZ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยไม่ได้ใช้ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนในการทำ survival analysis เนื่องจากไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญสอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของ TCZ ในแง่ของความสามารถในการลดขนาด steroid เนื่องจากการลดขนาดยาดังกล่าวลงจะทำให้อาการข้างเคียงลดลงได้เช่นกัน ผู้วิจัยชี้แจงว่าเนื่องจากไม่มีการเสนอประเด็นดังกล่าวในการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการวิจัย คณะผู้วิจัยจึงไม่ได้เก็บข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ในส่วนนี้

ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมเกี่ยวกับรูปแบบการนำเสนอข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (slide 16-18) เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย ควรเสนอข้อมูลด้วยค่ากลาง (median) แทนค่าเฉลี่ย (mean) เพื่อป้องกันการสื่อสารที่ผิดพลาด ผู้วิจัยเห็นด้วยกับประเด็นดังกล่าวและจะแก้ไขตามที่ได้รับคำแนะนำจากที่ประชุม

5. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา TCZ สำหรับรักษาโรค SJA นั้นไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ณ เพดานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท/ปีสุขภาพ ที่ประชุมยอมรับผลการศึกษาดังกล่าวบนข้อจำกัดของข้อมูลในประเทศไทยและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน โดยที่ประชุมมีข้อเสนอแนะเชิงนโยบายดังนี้

5.1 การเข้าถึงยาผ่านทางโครงการ rare disease

ที่ประชุมอภิปรายเกี่ยวกับโครงการโรคหายากที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กำลังดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับเกณฑ์การพิจารณาเทคโนโลยีที่ใช้รักษาโรคกลุ่มหายาก (rare disease) ซึ่งเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหายากมักมีผลลัพธ์ทางคลินิกดีแต่มีราคาสูง เมื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ จึงมีแนวโน้มที่จะไม่มีความคุ้มค่าตามเกณฑ์เพดานความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) ของประเทศไทย ซึ่งกำหนดไว้ที่ 160,000 บาท ต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น โครงการดังกล่าวอาจเป็นช่องทางหนึ่งในการเสนอ

³ Pacharapakornpong T, Vallibhakara SAO, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2017;37(2):251-55

TCZ สำหรับรักษาโรค SJIA เข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ โดยยื่นเรื่องผ่านทางคณะกรรมการพัฒนาระบบสุขภาพและสิทธิประโยชน์สำหรับโรคหายาก เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยามากขึ้น

5.2 ประเด็นปรึกษาสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA)

ที่ประชุมเสนอให้ผู้แทนจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) แบบจำลองด้านราคายาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาที่มีประสิทธิภาพดีแต่ราคาสูงได้มากขึ้น เช่น การทำข้อตกลงกับภาครัฐในรูปแบบ managed entry agreements (MEA) กล่าวคือ สนับสนุนยาให้แก่ผู้ป่วยในช่วงที่สำคัญ (golden period) ยกตัวอย่างเช่น บริษัทสนับสนุนยาในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี ภาครัฐจะให้การสนับสนุนต่อ เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นเนื่องจากข้อมูลประสิทธิภาพของยา TCZ ยังไม่ชัดเจนเพียงพอ อีกทั้ง ไม่สามารถใช้กระบวนการต่อรองราคาได้เช่นกัน เนื่องจากข้อจำกัดในการวิเคราะห์หาขีดจำกัดราคา ยา TCZ (threshold analysis) ผู้แทนจาก PreMA ชี้แจงว่าในขณะนี้แบบจำลองด้านราคาที่ได้รับค่านิยมในต่างประเทศคือ value-base reimbursement ซึ่งใช้ออกแบบราคาให้สอดคล้องกับประสิทธิภาพของยานั้น ๆ จากการทบทวนที่ผ่านมาพบการใช้แบบจำลองดังกล่าวในโรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia) โดยบางประเทศเริ่มเก็บผลลัพธ์ทางสุขภาพของเทคโนโลยี เพื่อใช้คำนวณราคาที่เหมาะสม

5.3 ข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับผู้กำหนดนโยบาย

ที่ประชุมอภิปรายเกี่ยวกับเกณฑ์การพิจารณาสำหรับเด็ก ซึ่งปัจจุบันผู้กำหนดนโยบายมีประเด็นพิจารณาอื่นๆ นอกเหนือจากความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เช่น ยาที่ถูกเสนอเข้ามาเป็นการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวของโรคนั้นหรือไม่ มีทางเลือกอื่นในการรักษาหรือไม่ การแบกรับภาระค่าใช้จ่ายยานั้นส่งผลกระทบต่อสถานะทางการเงินของครอบครัวในระดับใด อย่างไรก็ตาม ยาที่ถูกนำเสนอเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติควรจะเป็นยาที่แนวเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline; CPG) แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยด้วย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่าปัจจุบันมีแนวทางกำกับการใช้ยาที่วางไว้สำหรับการเบิกจ่ายยาของกรมบัญชีกลาง และจาก American College of Rheumatology (ACR) มีข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการใช้ TCZ รักษาโรค SJIA แต่ยังไม่มีความชัดเจนที่ผ่านการรับรองจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ดังนั้น ที่ประชุมเห็นว่าควรผลักดันให้มีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรค SJIA สำหรับประเทศไทยเพื่อมีความชัดเจนในการใช้ยา TCZ และเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการฯ และหน่วยงานต่าง ๆ

ที่ประชุมเห็นว่าผลของยาในการลดความรุนแรงของโรคหรืออัตราการเสียชีวิตเป็นสิ่งสำคัญต่อการพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นว่ายา TCZ สามารถยืดอายุของผู้ป่วยหรือลดอัตราการเสียชีวิตได้ และการศึกษาความคุ้มค่า ในครั้งนี้ไม่สามารถแยกวิเคราะห์ข้อมูลการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ ที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นว่าควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้มีความชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา TCZ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยต้องสามารถเข้าถึงยาได้ก่อนเพื่อให้มีการใช้ยาและการติดตามผลการรักษา ที่ประชุมจึงมีข้อเสนอแนะให้เสนอยา TCZ เป็นยาภายใต้โครงการพิเศษของหน่วยงานของรัฐ เช่น สปสช. เพื่อเป็นทางเลือกในการเสนอเป็นยาบัญชีจ(1) ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจาก TCZ เป็นยาจำเป็นต่อการรักษาโรค SJIA ในผู้ป่วยเด็ก แต่ยามีราคาสูง

และข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพในระยะยาวยังไม่เพียงพอ ซึ่งยาบัญชี จ(1) เป็นยาโครงการพิเศษของหน่วยงานของรัฐ ที่มีหน่วยงานรับผิดชอบโครงการและงบประมาณ(การสนับสนุนค่ายา) และมีการติดตามประเมินผลการใช้ยาในโครงการ การมีโครงการที่ให้การสนับสนุนและมีการติดตามอย่างเป็นระบบนั้นจะช่วยให้มีข้อมูลที่เพียงพอต่อการตัดสินใจของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ กรณีบัญชีย่อยอื่นๆ ต่อไป สำหรับยาบัญชี จ(1) ที่มีในปัจจุบันผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการศึกษาและสนับสนุนยามีหลายหน่วยงาน ส่วนใหญ่เป็นการสนับสนุนจาก สปสช. และกรมควบคุมโรค เช่น วัคซีน ที่ประชุมหารือเกี่ยวกับแนวทางการผลักดันให้ TCZ เป็นยาโครงการพิเศษของ สปสช. มีความเป็นไปได้ คือ การเสนอโรค SJIA และ TCZ ให้เป็นกรณีตัวอย่างในการพัฒนาเกณฑ์ในการประเมินเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับโรคหายากที่ สปสช. กำลังดำเนินการอยู่ ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวควรพิจารณาในประเด็นอื่น ๆ นอกจากความคุ้มค่า และในการดำเนินงานจริงอาจจะต้องติดตามผลการใช้ยา รวมถึงการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาในบริบทของประเทศไทยหลังจากให้สิทธิประโยชน์แก่ผู้ป่วยเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว

ทั้งนี้ การศึกษาความคุ้มค่า ในครั้งนี้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับความเพียงพอและความเหมาะสมของข้อมูล เนื่องจากเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนแบบย้อนหลัง (retrospective) ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รับยา TCZ ในเวลาที่เหมาะสมหรือไม่เป็นไปตามแนวทางการรักษาด้วยข้อจำกัดของประเทศไทย ดังนั้น หากผ่านการพิจารณาเป็นยาบัญชี จ(1) ควรทำระบบลงทะเบียนผู้ป่วยและทำการศึกษาไปข้างหน้า (prospective) โดยให้การรักษามาตรฐานที่เหมาะสม เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาได้ดียิ่งขึ้น และควรติดตามผู้ป่วยประมาณ 4-5 ปี เพื่อให้มีข้อมูลเพียงพอในการวิเคราะห์การเกิดภาวะ remission ได้ นอกจากนี้อาจจำแนกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา TCZ ทันทีหลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานครบ 6 เดือน และกลุ่มที่ได้รับยาล่าช้ากว่านั้น เพื่อให้ทราบถึงระยะเวลาที่ยามีประสิทธิภาพและระยะเวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยควรได้รับยา ซึ่งอาจจะมีระยะเวลาน้อยกว่าที่พบในการศึกษานี้

เลิกประชุมเวลา 11.00 น.

ภก.ดิศรณ์ กุลโกศิน
นางสาวชลธิชา จันทร์แจ่ม
นางสาวสลักจิต ชื่นชม
(ผู้จัดรายงานการประชุม)

ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล
(ผู้ตรวจรายงานการประชุม)