

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

---

รายนามผู้เข้าร่วมการประชุม

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| 1. รศ.พญ.โสภณรัชช วิไลยุค      | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี                 |
| 2. อ.พญ.บุษบง ฤกษ์วีสกุล       | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี                 |
| 3. อ.พญ.ศิริสุชา โสภณคณาภรณ์   | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี                 |
| 4. ผศ.พญ.ศิริรัตน์ จารุวณิช    | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล                       |
| 5. พต. นพ.กันย์ พงษ์สามารถ     | สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี                |
| 6. นพ.สิระ นันทพิศาล           | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์              |
| 7. อ.พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ      | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย               |
| 8. ภก.ธนพัฒน์ เลหาตุานนท์      | สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)         |
| 9. ดร.ภญ.นัยนา ประดิษฐ์สิทธิกร | สถาบันวิจัย จัดการความรู้ และมาตรฐานการควบคุมโรค |
| 10. ภญ.จุฑาทิพ เลหาเรื่องชัยยศ | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)               |
| 11. ภญ.ปานตา เทือกสุบรรณ       | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)               |
| 12. น.ส.ปริญานุช ดีบุกคำ       | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์(PReMA)            |
| 13. คุณ ชลากร ชนาทิตร์ตัน      | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์(PReMA)            |
| 14. ภญ.เนตรนภิส สุขนวนิช       | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ       |
| 15. ภญ.พัทธรา ลีฬหวงค์         | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ       |
| 16. ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล     | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ       |
| 17. ภญ.สุธาสินี คำหลวง         | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ       |
| 18. ภก.ติศรณ กุลโกศิน          | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ       |

เริ่มประชุม 09.00 น.

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

## ประเด็นที่ 1 : คำจำกัดความของโรค (Definition)

ทีมวิจัยนำเสนอข้อมูลจาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยา บัญชี จ(2) ของการใช้ยา Tocilizumab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดซิสเต็มิก 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 ขณะที่การศึกษาทางคลินิก<sup>1</sup> ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 2-17 ปี ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงช่วงอายุของผู้ป่วยที่ควรพิจารณาในการศึกษานี้ ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ควรใช้ช่วงอายุผู้ป่วยเดิมตามที่ได้หารือกันในการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ครั้งก่อน<sup>2</sup> 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 หมายความว่ารวมถึงยากลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) ด้วยหรือไม่ เนื่องจากมีการระบุยากลุ่ม steroids ไว้ในเกณฑ์การพิจารณา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ซึ่งประเด็นดังกล่าวมีผลต่อการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษานี้ ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงนิยามของการรักษามาตรฐานและเกณฑ์ในการพิจารณาการไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐาน ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ในผู้ป่วยบางรายมี systemic features แต่ไม่มีอาการทางข้อเด่นชัด จะได้รับการรักษาด้วย ยากลุ่ม NSAIDs และ steroids เป็นหลัก ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อเด่นชัด จะได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่ม ส่วนนี้ขึ้นอยู่กับว่าเป็น SJIA with systemic features หรือ SJIA without systemic

<sup>1</sup> 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.

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

features ตัวแทนจากคณะอนุกรรมการฯ เห็นว่า จาก (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ ผู้ป่วยจะต้องมีภาวะไม่ตอบสนองต่อยาทั้ง 3 กลุ่ม ครบตามเกณฑ์ จึงจะได้รับการอนุมัติ ทั้งนี้เมื่อผู้เชี่ยวชาญได้พิจารณาแนวทางการใช้สารชีวภาพ ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น JIA with systemic features แล้ว เห็นว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม DMARDs ร่วมด้วย จึงเห็นสมควรพิจารณาว่า การไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานนั้น หมายถึง การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่ม

### มติที่ประชุม

1. การรักษาตามมาตรฐานประกอบด้วยยา 3 กลุ่ม ได้แก่ NSAIDs DMARDs และ steroids
2. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานต้องมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ ได้แก่
  - (1) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ขนาดเต็มที่ โดยให้ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 1 เดือน หรือไม่สามารใช้ 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 หรือไม่สามารทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้
  - (3) ไม่สามารหยุดยาเพรดนิโซโลน (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 ไม่สามารพิจารณาการทำลายของข้อได้ชัดเจนเหมือนในผู้ใหญ่ จึงเสนอให้ตัดเกณฑ์ข้อดังกล่าวออกเกณฑ์การพิจารณาให้ยา TCZ

**มติที่ประชุม** ลักษณะของประชากรในการศึกษานี้ไม่ต้องพิจารณาการทำลายของข้อจากภาพรังสี สำหรับ (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ จะมีการปรับแก้ตามกระบวนการต่อไป

### ประเด็นที่ 3 : เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ

ทีมวิจัยได้ทำการทบทวนข้อมูลจากคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วย JIA ของ American College of Rheumatology ในปี 2013<sup>3</sup> และแนวทางการใช้สารชีวภาพฯ พบว่า มีการแนะนำ biologic agent หลายตัว เมื่อสืบค้นข้อมูลข้อบ่งใช้ของยาแต่ละตัวในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา พบว่า ในประเทศไทยมียา TCZ เพียงตัวเดียวเท่านั้นที่มีข้อบ่งใช้จำเพาะต่อการรักษาโรค SJIA ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกามียา 2 ตัว ได้แก่ canakinumab และ TCZ ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ยาทั้ง 2 ชนิด มีประสิทธิภาพดีกว่า biologic agent อื่น ๆ แต่ตามแนวทางการใช้สารชีวภาพฯ ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย แนะนำให้ TCZ เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วย SJIA ทีมวิจัยจึงมีข้อซักถามเกี่ยวกับการพิจารณา ยา canakinumab ร่วมด้วย ทางผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ยา canakinumab แม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่าหรือสูงกว่า TCZ แต่มีราคาที่สูงกว่า TCZ อยู่หลายเท่าตัว ด้วยบริบทของประเทศไทย จึงไม่ได้แนะนำการใช้ยาดังกล่าว ดังนั้นเห็นควรให้พิจารณาเฉพาะ TCZ ในการศึกษานี้ สำหรับยา golimumab ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศอังกฤษในข้อบ่งใช้สำหรับรักษา SJIA แล้ว แต่ยังไม่มีการขออนุญาตในประเทศไทย และสหรัฐอเมริกา ทีมวิจัยจึงสืบค้นข้อมูลดังกล่าวไม่พบ

นอกจากนี้ทีมวิจัยได้สอบถามถึงวิธีการให้ biologic agent ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐาน เนื่องจาก (ร่าง)แนวทางกำกับกำกับการสั่งใช้ยาฯ ระบุว่า “...อาจให้เดี่ยว หรือให้ร่วมกับ DMARDs ชนิดอื่น” ดังนั้นจึงไม่แน่ใจว่าการให้ biologic agent ควรเป็นแบบใด ระหว่างการรักษาเดี่ยวหรือการรักษาเสริม (add-on therapy) ทีมผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า ส่วนที่มีการระบุให้ใช้เป็นยาเดียวนั้น เนื่องจากในทางปฏิบัติมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องได้รับ TCZ แบบ monotherapy เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและตับผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้ และผู้ป่วยที่มีภาวะ liver toxicity ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงของยากลุ่ม steroids และ DMARDs เป็นต้น แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนน้อย ที่ประชุมจึงเสนอให้ทำการศึกษาสำหรับผู้ป่วยกรณีปกติ 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)แนวทางกำกับกำกับการสั่งใช้ยาฯ แนวทางการใช้สารชีวภาพฯ และแบบเสนอยา เป็นต้น

---

<sup>3</sup> 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.

หลังจากศึกษาข้อมูลแล้ว ทีมวิจัยมีประเด็นสอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับวิธีการให้ยา TCZ แก่ผู้ป่วย และข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา TCZ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

#### 4.1 วิธีการให้ยา TCZ แก่ผู้ป่วย

(1) รูปแบบเภสัชภัณฑ์และความแรง:

ทีมวิจัยมีข้อซักถามเกี่ยวกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ผู้เชี่ยวชาญเลือกใช้ เนื่องจากตามข้อมูลจากคณะทำงานเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข 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 ส่วนในทางปฏิบัติความถี่ในการให้ยาในเริ่มต้นที่ 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)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ คือ ทุก 2 – 4 สัปดาห์ มีความแตกต่างกับการศึกษาเดิม ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า ควรคงความถี่ในการบริหารยาไว้ตามการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เดิม เนื่องจากรูปแบบดังกล่าวเป็นแนวทางที่ปฏิบัติจริงในกรณีผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีและสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยซึ่งมีงบประมาณจำกัด โดยความถี่ในการบริหารยาจะลดลงเรื่อย ๆ และหยุดยาในที่สุด อีกทั้งรูปแบบการให้ยาดังกล่าวไม่ได้เกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ (maximum dose) ในส่วนของ (ร่าง)แนวทางกำกับการสั่งใช้ยาฯ 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 อีกทั้งในการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษามีลักษณะที่ดีกว่าผู้ป่วยในประเทศไทยและผลลัพธ์ที่พิจารณาคืออาการดีขึ้น แต่ไม่ได้พิจารณาภาวะ inactive disease (IN) ซึ่งจากประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยการประเมินที่ 3 เดือน เป็นระยะเวลาที่เร็วเกินไปยังไม่เห็นผลลัพธ์ที่ชัดเจน โดยเฉพาะอาการข้ออักเสบต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาจึงประมาณการที่ 6 เดือน

**มติที่ประชุม** ดำเนินการศึกษาโดยพิจารณาการประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 6 เดือน

#### 4.2 ประสิทธิภาพของยา tocilizumab (TCZ):

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบการศึกษาแบบ จำนวน 2 การศึกษา<sup>4,5</sup> ซึ่งทั้งสองการศึกษาไม่สามารถเข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ (meta-analysis) เนื่องจากการรูปแบบการศึกษาและลักษณะของผู้ป่วยแตกต่างกัน 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 เป็นผลลัพธ์ที่ยังไม่มากพอกับราคาภายในระดับนี้ จึงเห็นควรพิจารณาที่ระดับ IN ทีมวิจัยจึงให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า เมื่อพิจารณาที่สถานะ IN จะมีข้อจำกัดในเรื่องของข้อมูลด้านประสิทธิภาพ เนื่องจากการศึกษาที่มีอยู่มีการติดตามผู้ป่วยหลังจาก 3 เดือน และรายงานสัดส่วนผู้ป่วยสถานะ IN แต่เนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TCZ จึงไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ทำให้ไม่สามารถหาค่า relative risk ได้ ทีมวิจัยได้ติดต่อขอข้อมูลจากบริษัทฯ แต่ด้วยข้อจำกัดบางประการ ทางบริษัทไม่สามารถสนับสนุนข้อมูลดังกล่าวได้ จึงเป็นที่มาของการใช้สมมติฐานดังกล่าว สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ทีมวิจัยจึงมีข้อซักถามเพิ่มเติมว่า โดยทั่วไปแล้วสามารถวิเคราะห์ที่ได้หรือไม่ว่า เมื่อผู้ป่วย achieve ACR30

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

จำนวน x ครั้ง จะเข้าสู่ภาวะ IN หรือสามารถนำข้อมูลผู้ป่วยในประเทศไทยมาวิเคราะห์หาประสิทธิภาพของยา TCZ ได้หรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาของฐิตาและคณะ<sup>6</sup>มีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยรายบุคคล ตั้งแต่การ achieve ACR30, ACR50, ACR70, ACR90 จนถึง IN ทีมวิจัยจึงสอบถามถึงข้อมูลของกลุ่มที่จะนำมาเปรียบเทียบกลับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา TCZ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า สามารถเก็บข้อมูลของกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยา TCZ เพิ่มเติมได้ แต่อาจจะมีจำนวนน้อย ดังนั้นอาจจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา TCZ ย้อนหลังไปในช่วงก่อนได้รับยา TCZ ทั้งนี้ทางผู้เชี่ยวชาญจะลองทบทวนข้อมูลรายบุคคลของผู้ป่วยในการศึกษาของฐิตาและคณะ<sup>5</sup>อีกครั้งหนึ่ง รวมถึงทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยที่จะนำมาใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงสอบถามทีมวิจัยถึงข้อมูลที่ต้องทบทวนเพิ่มเติม ทีมวิจัยให้ข้อมูลว่า ข้อมูลของผู้ป่วยที่ต้องการประกอบด้วย ผู้ป่วย SJIA ที่เกิด refractory ทั้งกลุ่มที่ได้รับและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา TCZ โดยข้อมูลตัวแปรที่ต้องเก็บเพิ่มเติม ได้แก่ (1) วันที่ผู้ป่วย SJIA เกิด refractory และควรได้ TCZ แล้ว แต่ไม่ได้รับ และ (2) วันที่เกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ตามสถานะสุขภาพในแบบจำลอง โดยข้อมูลเหล่านี้ อาจจะเป็นผู้ป่วยคนเดียวกันและเก็บในระยะเวลา ยาวนานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

**มติที่ประชุม** ให้ดำเนินการศึกษาโดยใช้ข้อมูลประสิทธิภาพจากข้อมูลจริง (real world data)

#### **ประเด็นที่ 5 : ค่าอรรถประโยชน์ (คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย)**

ทีมวิจัยนำเสนอว่า การศึกษาครั้งนี้จะใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่ได้จากการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์เพิ่มเติม แต่จะเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มเดิม สำหรับสถานะสุขภาพ Systemic Features with or without arthritis (SF) และ RM ทั้งที่มีภาวะแทรกซ้อนและไม่มีภาวะแทรกซ้อน และเนื่องจากการเพิ่มเติมขอบเขตการศึกษาไปยังผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว (long term effect) จึงต้องเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่อายุมากประชากรกลุ่มเป้าหมาย โดยจะเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตในทุกสถานะสุขภาพ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนค่อนข้างน้อย อาจไม่สามารถเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยรายคนต่อหนึ่งสถานะสุขภาพได้ ที่ประชุมเสนอแนะให้ทีมวิจัยสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยคนเดียวกัน ซึ่งมีสถานะสุขภาพ แตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา เนื่องจากเป็นตัวแทนของสถานะสุขภาพ ไม่ใช่การได้รับหรือไม่ได้รับยา โดยการสอบถามข้อมูลสามารถสอบถามผู้ป่วยถึงความคิดเห็นในอดีตได้ เนื่องจากเป็นโรคที่มีความรุนแรง เมื่อเกิดขึ้นแล้วผู้ดูแลหรือผู้ป่วยสามารถจดจำเหตุการณ์ได้ดี แต่ควรสอบถามย้อนหลังในระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน เพื่อลด recall bias ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษา โดยผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการในส่วนของการระบุตัวผู้ป่วย

**มติที่ประชุม** ให้ทีมวิจัยเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย โดยผู้เชี่ยวชาญจะช่วยสืบค้นจำนวนผู้ป่วยและระบุตัวผู้ป่วย

---

<sup>6</sup> Pacharapakompong 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 เพื่อเป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าสู่การศึกษา ซึ่งได้ข้อสรุปให้พิจารณาความพิการตามคู่มือสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสำหรับคนพิการ (ท.74) และพิจารณาระดับความพิการตั้งแต่ระดับที่ 1

ทีมวิจัยสอบถามถึงการเข้าถึงผู้ป่วยในกลุ่มนี้ เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการศึกษาประเด็นนี้เพิ่มเติม ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากจะอยู่ที่แผนกอายุรกรรม เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กในอดีต ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ยังไม่มีการใช้ biologic agent เมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่จึงมีความพิการร่วมด้วย ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยเด็กในปัจจุบันส่วนมากจะได้รับ biologic agent ดังนั้นการเข้าถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องติดต่อไปยังแผนกอายุรกรรม แต่อาจจะมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างจำกัด

ทีมวิจัยเสนอว่าข้อมูลที่จะเก็บเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ข้อมูลต้นทุนต่าง ๆ และข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่เกิดความพิการ โดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ให้ข้อเสนอแนะว่า ทีมวิจัยสามารถเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือไม่ได้รับ biologic agent ก็ได้ เนื่องจากการหาต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นตัวแทนของสถานะพิการ ไม่ได้สนใจในประเด็นของการได้รับและไม่ได้รับยา ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยคนใดเกิดความพิการแล้วสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยคนดังกล่าวได้

ทั้งนี้ข้อมูลอีกส่วนหนึ่งที่สำคัญคือ จำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งต้องนำมาใช้ในการหาความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการในแต่ละช่วงอายุ การได้รับยาช้าหรือเร็ว รวมถึงการไม่ได้รับยา ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีผลต่อความน่าจะเป็นในการเกิดความพิการ ซึ่งคาดว่าจะยังไม่มีการศึกษาในอดีต ผู้เชี่ยวชาญทางด้านแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ให้ข้อเสนอแนะว่า หากไม่สามารถหาข้อมูลมาวิเคราะห์หาความน่าจะเป็นดังกล่าว 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 ทีมวิจัยสามารถนำมาวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนหรือประโยชน์ได้ทั้งแบบที่รวมและไม่รวมค่าเสียโอกาสดังกล่าว (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 เนื่องจากทีมวิจัยไม่พบการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคนี้นในประเทศไทย สำหรับการศึกษาครั้งนี้ทีมวิจัยได้รับข้อมูลการประมาณการผู้ป่วยจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นข้อมูลที่จัดทำโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาของโรติกส์และโรคข้อ ทีมวิจัยได้สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมและเห็นว่า ข้อมูลดังกล่าวมีความเหมาะสม มีเพียงข้อมูลเกี่ยวกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่ยังไม่ครบถ้วนเนื่องจากมีเพียงยาในกลุ่ม NSAIDs และ steroids เท่านั้น ยังขาดยาในกลุ่ม DMARDs ทีมวิจัยจึงสอบถามข้อมูลส่วนนี้จากผู้เชี่ยวชาญ และผู้เชี่ยวชาญเห็นว่าสามารถประมาณการจำนวนผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้

**มติที่ประชุม** ผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการหาข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs steroids และ DMARDs เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลผลกระทบด้านงบประมาณ

### **ประเด็นที่ 8 : รายละเอียดอื่น ๆ**

1. หลังจากสิ้นสุดการนำเสนอผู้เชี่ยวชาญและทีมวิจัยได้หารือเพิ่มเติมเพื่อหาแนวทางการดำเนินการศึกษาวิจัย โดย รศ.พญ.โสภณชัช วิไลยุค ได้สรุปรายการข้อมูลที่ทีมผู้เชี่ยวชาญจะดำเนินการสืบค้นหรือเก็บข้อมูลเพิ่มเติม โดยมีรายละเอียด ดังนี้
  - (1) การสืบค้นข้อมูลของป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพ SF และ RM ทั้งที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อน เพื่อเตรียมการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังจากได้รับการอนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์แล้ว ในกรณีที่เป็นการสอบถามย้อนหลัง สามารถย้อนหลังได้ไม่เกิน 12 เดือน หลังเกิดเหตุการณ์
  - (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 ทั้งนี้สถานพยาบาลที่คาดว่าจะมีผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน มีทั้งหมด 6 แห่ง ได้แก่ (1) โรงพยาบาลรามธิบดี (2) โรงพยาบาลศิริราช (3) สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (4) โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (5) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ (6) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยทีมวิจัยจะดำเนินการ พัฒนาโครงร่างการวิจัยให้แล้วเสร็จ จากนั้นจะดำเนินการยื่นขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ต่อ คณะกรรมการจริยธรรมของแต่ละสถาบันต่อไป

เลิกประชุมเวลา 12.00 น.

ภก.ดิศรณ์ กุลโกศิน  
(ผู้จัดรายงานการประชุม)

ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล  
(ผู้ตรวจรายงานการประชุม)