

โครงการวิจัย

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab
รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2561

สารบัญ

สารบัญ	ข
สารบัญรูปภาพ.....	ง
สารบัญตาราง	จ
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	5
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).....	21
1.6.1 ภาระและต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness).....	21
1.6.2 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation).....	22
2. คำถามและวัตถุประสงค์งานวิจัย	23
2.1 คำถามงานวิจัย.....	23
2.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	23

3.	ระเบียบวิธีวิจัย.....	23
3.1	ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	24
3.1.1	ประชากรกลุ่มเป้าหมายในการศึกษามีคุณสมบัติดังต่อไปนี้.....	24
3.1.2	เกณฑ์การคัดเข้า.....	24
3.1.3	เกณฑ์การคัดออก.....	25
3.2	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (Subjects).....	25
3.3	เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ.....	26
3.4	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	27
3.5	มุมมองของการศึกษา.....	27
3.6	กรอบเวลา.....	27
3.7	อัตราปรับลด.....	27
3.8	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	28
3.9	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	29
3.9.1	โอกาสในการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ (transitional probability).....	29
3.9.2	ประสิทธิผลของยา.....	29
3.9.3	ต้นทุน (cost).....	30
3.9.4	ค่าอรรถประโยชน์ (utility score).....	31
3.9.5	ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	32
3.10	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
3.10.1	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	32
3.10.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	32
3.10.3	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	33
4.	แผนการดำเนินงาน.....	33
5.	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	33
6.	การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล.....	33
7.	เอกสารอ้างอิง.....	34

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1-1	ขั้นตอนการรักษาโรค Juvenile idiopathic arthritis ที่มาด้วยอาการ arthritis และมี systemic features.....	17
รูปที่ 3-1	แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย	28

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย SJIA ตามทางเลือกในการรักษา.....	6
ตารางที่ 1-2	กลุ่มยา รายการยา ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	15
ตารางที่ 1-3	รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ของผู้ป่วย JIA	20
ตารางที่ 1-4	เปรียบเทียบรายงานผลการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ	22
ตารางที่ 3-1	หลักการและระยะเวลาในการให้ยา tocilizumab.....	27
ตารางที่ 3-2	แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ.....	31

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 วิเคราะห์ข้อมูล ความชุก (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 10-20% ของผู้ป่วย JIA เป็นชนิด systemic ขณะที่การศึกษาในประชากรชาวเอเชียพบประมาณ 30-40% ของผู้ป่วย JIA และการศึกษาในประเทศไทยแบบ retrospective cohort ใน single center ระหว่างปี 1997-2012 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น JIA ชนิด systemic ซึ่งคิดเป็น 33.8% (5) ในประเทศไทยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ ชนิดฉีดหรือรับประทาน (systemic corticosteroids) และยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ที่ไม่ใช่สารชีวภาพ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (6) อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพ กล่าวคือ ยากลุ่ม NSAIDs มีผลเพียงบรรเทาอาการชั่วคราว จึงต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วย JIA เพียง 25%-33% เท่านั้นที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม NSAIDs และโดยมากเป็นผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarthritis สำหรับยาในกลุ่ม corticosteroids มีข้อจำกัดในเรื่องของผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก (cataracts) และผลทางเมตาบอลิก (metabolic effects) ขณะที่ยากลุ่ม non-biologic DMARDs มีประสิทธิภาพค่อนข้างจำกัด อีกทั้งยาบางชนิดยังขาดหลักฐานทางวิชาการคุณภาพดีที่จะช่วยยืนยันประสิทธิภาพในการรักษา 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 อันเป็นผลมาจากอันตรกิริยาที่ซับซ้อนของเซลล์ภูมิคุ้มกัน (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 ซ้ำถูกทำลาย หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) และลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) เป็นต้น (1)

1.2.2 อาการและอาการแสดง

International League of Association for Rheumatology (ILAR) ได้ให้นิยามว่า JIA คือ โรคข้ออักเสบ โดยไม่ทราบสาเหตุ 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 เท่ากับ 0.4-2% และ 2 ใน 3 ของอัตราการเสียชีวิตมีสาเหตุมาจาก SJIA (9)

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

สำหรับอาการข้ออักเสบในผู้ป่วย SJIA มีลักษณะที่ไม่แน่นอน ผู้ป่วยอาจมีอาการข้ออักเสบ 1-4 ข้อ (oligoarticular) หรือมีอาการอักเสบตั้งแต่ 5 ข้อขึ้นไป (polyarticular) โดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทาง systemic ซึ่งข้อที่เกิดอาการได้บ่อย ได้แก่ ข้อเข่า ข้อมือและข้อเท้า ขณะที่มากกว่า 50% ของผู้ป่วยเป็นโรคของกระดูกสันหลังส่วนคอ (cervical spine) และกระดูกสะโพก รวมถึงมีอาการ

อักเสบของข้อขนาดเล็กตามมือและข้อต่อขากรรไกร (temporomandibular joint) นอกจากนี้อาจจะพบภาวะเยื่อหุ้มเส้นเอ็นอักเสบ (tenosynovitis) และ synovial cyst เกิดขึ้นได้ (10)

1.2.3 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ

(1) Macrophage Activation Syndrome (MAS)

MAS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นอันตรายต่อชีวิต ประมาณ 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 (96.1%) ต่อม น้ำเหลืองโต (51.4%) ตับโต (70%) ตับบวมพร่อง ม้ามโต (57.9%) เม็ดเลือดต่ำ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ชัก ไม่รู้สึกตัว (35%) โดย 1 ใน 3 ของผู้ป่วย MAS ต้องได้รับการรักษาใน ICU และอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ 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 ที่มีความสูงผิดปกติอยู่ที่ 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) การศึกษาหนึ่งพบว่า 41% ของผู้ใหญ่ที่เคยมีประวัติเป็น JIA เกิดภาวะกระดูกพรุน (15)

(3) การติดเชื้อรุนแรง (Serious infection)

เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาโรค JIA มีความเกี่ยวข้องกับยาที่มีกลไกเป็น immunosuppressive และ anti-inflammatory agents จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานาน (16) จากการ

ทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของของ Ringold และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ทุก 6 เดือน ตั้งแต่ ปี 2008 – 2012 เพื่อติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากยารักษาโรค JIA โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงเท่ากับ 0.54 ต่อ 100 person-years ซึ่งการติดเชื้อรุนแรงเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คิดเป็น 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 ปี 1999 – 2014 พบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบในผู้ป่วย JIA เท่ากับ 386 คนต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งสูงกว่าคนทั่วไปที่เป็นโรคปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วย 150 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบด้วยการทำ radiography มีประวัติการได้รับยารักษาโรค JIA มาก่อน คิดเป็น 84% และได้รับยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป คิดเป็น 47% (20)

(4) โรคต้อกระจก (Cataract) และต้อหิน (Glaucoma)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของ Angeles-Han และ Yeh ซึ่งรายงานความชุกของผู้ป่วย JIA เกิด uveitis 9-30% แตกต่างกันตามชนิดของโรค JIA อีกทั้งการเกิด uveitis จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นต้อกระจก (cataract) โดยมีอุบัติการณ์ เท่ากับ 0.04 /eye-year และมีความชุกตั้งแต่ 9-80% แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับระยะการเป็น uveitis ความรุนแรงของโรค และการใช้ topical steroid ร่วมด้วย (21) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Heiligenhaus และคณะ และการศึกษาของ Sijssens และคณะ โดยมีความชุกอยู่ในช่วง 19-81% และ 20-70% ตามลำดับ (22, 23) ทั้งนี้ การเกิด uveitis นอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดต้อกระจกแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดต้อหิน (glaucoma) ด้วยเช่นกัน (21) จากการศึกษาของ Heiligenhaus และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น JIA ร่วมกับ uveitis มีความชุกของการเกิดต้อหินประมาณ 10-40% (22)

1.2.4 ผลลัพธ์ในระยะยาว (long-term outcomes)

แม้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย SJIA จะน้อยกว่า 2% แต่ความเจ็บป่วยจาก SJIA มีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก จากการติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับการวินิจฉัยในช่วง 1 ปี และ 5 ปี พบว่า ผู้ป่วย SJIA จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) คิดเป็น 55% และ 56% ตามลำดับ และไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ตามหลักสูตรของโรงเรียน (full school program) เนื่องจากเกิดภาวะข้ออักเสบ คิดเป็น 11% และ 44% ตามลำดับ อีกทั้งการประเมินความบกพร่องในการดำเนินกิจกรรมตาม Steinbrocker

classification ที่เวลา 5 ปี พบว่า 10% ของผู้ป่วยอยู่ใน class 3¹ และ 20% อยู่ใน class 4² (24) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมของ Adib และคณะในช่วงเวลา 10 ปี ย้อนหลัง พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 4 – 30 อยู่ใน Steinbrocker class 3 หรือ 4 และตาม Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 13.5 ปี พบว่า 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 พบว่า 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 ซึ่งหมายความถึงผู้ป่วยมีภาวะกำเริบของโรครยาวนานกว่า 24 เดือน และรูปแบบสุดท้าย Polycyclic disease คือ ผู้ป่วยมีภาวะกำเริบของโรคที่เวลาใดๆ ก็ตาม จากนั้นเข้าสู่ภาวะโรคสงบที่เวลาใดๆ ก็ตาม แต่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะโรคกำเริบ (27)

1.2.6 การศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย SJIA ในประเทศไทย

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

1.3 แนวทางการรักษา

การให้การรักษาผู้ป่วย JIA ด้วยยามีเป้าหมายเพื่อให้หายจากโรคอย่างสมบูรณ์ (complete remission) เพื่อให้เด็กสามารถเจริญเติบโตได้อย่างปกติ มีพัฒนาการ สามารถเข้าร่วมศึกษาในโรงเรียนได้อย่างเต็มที่ สามารถประกอบอาชีพ เล่นกีฬา รวมถึงทำสิ่งต่างๆ ที่เป็นการใช้ชีวิตอย่างปกติได้ จากการสืบค้นข้อมูล ไม่พบ

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

แนวทางเวชปฏิบัติ (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	<input type="checkbox"/> Anakinra <input type="checkbox"/> Systemic corticosteroid monotherapy <input type="checkbox"/> NSAID monotherapy	<input type="checkbox"/> Intraarticular corticosteroid injection <input type="checkbox"/> methotrexate (MTX) or leflunomide <input type="checkbox"/> NSAID monotherapy	<input type="checkbox"/> Anakinra <input type="checkbox"/> Calcineurin inhibitor <input type="checkbox"/> Systemic corticosteroid monotherapy
Therapeutic options for continued disease activity*	<input type="checkbox"/> Abatacept <input type="checkbox"/> Anakinra <input type="checkbox"/> Calcineurin inhibitor <input type="checkbox"/> Canakinumab <input type="checkbox"/> Systemic corticosteroid monotherapy <input type="checkbox"/> Intraarticular corticosteroid injection <input type="checkbox"/> MTX or leflunomide <input type="checkbox"/> TNF-alpha inhibitor <input type="checkbox"/> Tocilizumab	<input type="checkbox"/> Abatacept <input type="checkbox"/> Anakinra <input type="checkbox"/> Canakinumab <input type="checkbox"/> MTX or leflunomide <input type="checkbox"/> TNF-alpha inhibitor <input type="checkbox"/> Tocilizumab	<input type="checkbox"/> N/A
Uncertain or inappropriate options for continued disease activity	<input type="checkbox"/> IVIG <input type="checkbox"/> Nonbiologic DMARD combinations (MTX plus leflunomide and/or a calcineurin inhibitor) <input type="checkbox"/> Riloncept <input type="checkbox"/> Rituximab	<input type="checkbox"/> Nonbiologic DMARD combinations (MTX plus leflunomide and/or a calcineurin inhibitor) <input type="checkbox"/> Riloncept <input type="checkbox"/> Rituximab	<input type="checkbox"/> Abatacept <input type="checkbox"/> Canakinumab <input type="checkbox"/> IVIG <input type="checkbox"/> MTX or leflunomide <input type="checkbox"/> Riloncept <input type="checkbox"/> Rituximab <input type="checkbox"/> TNF-alpha inhibitor <input type="checkbox"/> Tocilizumab

* Therapeutic options for continued disease activity ไม่ได้หมายความว่า การรักษาที่เป็น second line การเลือกตัวยาในกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับการรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้า (previous treatment) และการประเมินสถานะของผู้ป่วยโดยแพทย์ (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 ข้อติดและไข้ โดย ibuprofen, meloxicam, naproxen, tolmetin, และ celecoxib เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. Food and Drug Administration (FDA) (12) ในการรักษาผู้ป่วย JIA ซึ่งพิจารณาให้เป็นการรักษาเดี่ยวใช้ในช่วงเริ่มต้นการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มี low disease activity หากไม่สามารถควบคุมอาการได้ใน 1-2 เดือน ควรพิจารณาให้การรักษาอื่นเพิ่มเติม (10, 28) อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในเด็กที่ได้รับ traditional NSAIDs คือ ปวดท้อง ปกซ้่าง่าย 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 จากการศึกษาในปี 2008 โดย Marti และคณะ พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่อาการจะกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในผู้ป่วย JIA อยู่ที่ 23.1 เดือน (30) ในด้านของ ประสิทธิภาพในการรักษา พบว่า triamcinolone hexacetonide (TH) มีประสิทธิภาพมากกว่า triamcinolone acetonide (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) โดยอาจจะใช้เป็นยาตัวแรกหรือใช้ในกรณีที่การรักษาด้วย NSAIDs ล้มเหลว แต่ไม่ควรให้ติดต่อกันนานเกิน 2 สัปดาห์ (28) ซึ่งขนาดยา corticosteroid ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ควรต่ำกว่าขนาดยาที่เทียบเท่ากับฤทธิ์ของ prednisolone 0.5 mg/kg/day และใช้ในขนาดที่น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เพื่อลดผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้

หลายประการ (34) เช่น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) ภาวะกระดูกพรุน ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก (cataracts) ต้อหิน (glaucoma) และผลทางเมตาบอลิก (metabolic effects) เป็นต้น สำหรับการรักษาในระยะยาวควรพิจารณาให้ยากกลุ่มอื่น 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 เป็นยากกลุ่ม antimetabolite ที่ใช้มากที่สุดในการรักษา JIA แต่ในผู้ป่วย SJIA กลับพบว่า อัตราการตอบสนองไม่สูงเท่ากับ JIA ชนิด oligoarthritis และ polyarthritis อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานว่า MTX มีผลต่อการรักษาอาการทาง systemic จากการศึกษาระบบ placebo-controlled trial พบว่า ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ 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) นอกจากนี้ leflunomide ยังเป็นยาที่มีหลักฐานด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ในเด็กที่ค่อนข้างจำกัด ตามเอกสารกำกับยาไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น ร่วง ผื่น ท้องเสีย ปวดศีรษะ ติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ (36)

(3) Cyclosporine-A (calcineurin inhibitor)

จากการศึกษาแบบ open, prospective study พบว่า cyclosporine-A มีประโยชน์ต่ออาการทาง systemic โดยสามารถทำให้อาการไขหายได้อย่างรวดเร็วใน 52% ของผู้ป่วย SJIA แต่ผลในการลดอาการอักเสบของข้อไม่ค่อยเป็นที่น่าพอใจ มีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่มีจำนวนข้ออักเสบลดลง

อย่างน้อย 50% หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน 1 ใน 4 ของผู้ป่วยหยุดใช้ยาเนื่องจาก
ความเป็นพิษของ cyclosporine-A และ 50% ของผู้ป่วยหยุดใช้ยาเนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการ
รักษา นอกจากนี้มีผลการศึกษาระบบ multicenter open study ในผู้ป่วย SJA จำนวน 184 ราย
พบว่า มีผู้ป่วยเพียง 5% ที่มีการตอบสนองทางคลินิกอย่างสมบูรณ์ 30% ของผู้ป่วยมี mild disease
activity และ 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 สามารถ
ต้านการอักเสบด้วยการการรบกวนกระบวนการผลิต prostaglandins leukotrienes และการสะสม
สาร adenosine จากการทบทวนวรรณกรรมพบคำแนะนำให้ใช้ยา sulfasalazine รักษาอาการ
อักเสบบริเวณตำแหน่งของปลายเอ็นซึ่งยึดติดกับกระดูก (enthesitis) ในกลุ่มผู้ป่วย JIA ที่เคยได้รับ
ยากลุ่ม NSAID ร่วมกับยา glucocorticoids แบบฉีด ในการศึกษาแบบ randomized placebo-
controlled ของการใช้ยา sulfasalazine ในการรักษาผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarticular และ
polyarticular พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยประเมินจาก articular
severity score global assessment และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังจากปรับข้อมูลด้านความ
ร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา sulfasalazine มีผลการตอบสนองตาม
เกณฑ์ ACR 30 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 4.2 เท่า และอีกการศึกษาหนึ่งพบว่า ร้อยละ 29 ของผู้ป่วย
ที่ได้รับยา sulfasalazine เกิดอาการข้างเคียงจนนำไปสู่การหยุดยา ซึ่งอาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่
การระคายเคืองทางเดินอาหาร ผื่นคัน ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ และการเกิดแผลในช่องปาก โดยผล
ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรใช้ในการติดตามการเกิดพิษจากยาดังกล่าว ได้แก่ complete blood
count, liver transaminases และ creatinine (30)

(5) Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine เป็นยาตัวแรกที่น่ามาใช้รักษาโรคมาลาเลีย พัฒนาขึ้นมาจาก chloroquine
เพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับดวงตา สามารถลดอาการปวดและบวมของข้อ และอาจป้องกันการ
ทำลายข้อได้ รวมถึงลดโอกาสเกิดความพิการถาวรได้ มีการนำ hydroxychloroquine มาใช้ในการ
รักษา rheumatoid arthritis, childhood arthritis หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) และ
autoimmune disease ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านผลการรักษาที่ชัดเจนในผู้ป่วย SJA
จากการศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง
การใช้ยา penicillamine กับ hydroxychloroquine รักษาผู้ป่วย JIA ชนิดรุนแรง (38) โดยติดตาม
เป็นเวลาทั้งหมด 12 เดือน พบว่า hydroxychloroquine สามารถบรรเทาอาการปวดได้ดีกว่ายา

หลอก นอกจากนี้พบการศึกษาแบบ randomized, parallel clinical trial ซึ่งเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยา 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 มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่าย อวัยวะ และ autoimmune diseases เช่น rheumatoid arthritis (6) จากการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย juvenile rheumatoid arthritis (JRA) ที่ได้รับยา azathioprine พบว่าผู้ป่วย 15 คน (62.5%) มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และอีก 9 คน (37.5%) เข้าสู่ระยะโรคสงบ (remission) azathioprine สามารถลดขนาดการใช้ยา corticosteroids ลงได้ 50% ในเด็ก 7 คน และสามารถหยุดการใช้ยา corticosteroids ลงได้ 8 คน จากการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับอาการข้างเคียงจากยา azathioprine แต่มีผู้ใช้ 2 รายที่ได้รับยา azathioprine เกินขนาดที่กำหนด (overdose) มีอาการ pancytopenia และ disseminated infection (40) นอกจากนี้พบการศึกษาแบบ uncontrolled prospective ที่ศึกษาผลการใช้ยา azathioprine ในผู้ป่วย juvenile chronic arthritis ในช่วงปี 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) เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยานี้ ทั้งนี้มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา 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 การคิดค้นและพัฒนายาสำหรับการรักษา SJIA จึงมีเป้าหมายเพื่อต้าน cytokines เหล่านี้ โดยเป็นยาในรูปแบบของสารชีวภาพ ได้แก่

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

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-1 ได้ 3 วิธี คือ IL-1 receptor antagonist (anakinra), IL-1 β antibody (canakinumab) และ IL-1R-IL1RaP-Fc fusion protein (rilonacept) (12) อาการข้างเคียงที่พบบ่อยในยากลุ่มนี้ 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 ผลในการกดภูมิคุ้มกันของยากลุ่มนี้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการกำเริบของวัณโรค ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองวัณโรคก่อนที่จะเริ่มใช้ยากลุ่มนี้ หรือเมื่อมีการเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ คือ การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด 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) เพื่อศึกษาประสิทธิผล (efficacy) และ

ความปลอดภัย (safety) ของการใช้สารชีวภาพ (biological agents; BAs) รักษาโรค SJIA พบว่า มีการใช้สารชีวภาพ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ IL-1 receptor antagonist ได้แก่ anakinra canakinumab และ rilotcept กลุ่มที่สอง คือ IL-6 receptor antagonist ได้แก่ tocilizumab ซึ่งมี RCT ทั้งหมด 5 การศึกษา ประกอบด้วย anakinra canakinumab และ tocilizumab อย่างละ 1 การศึกษา และ rilotcept 2 การศึกษา โดยทุกการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วย American College of Rheumatology Paediatric 30 (ACR30) response criteria หลังจากการใช้สารชีวภาพเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (ยกเว้น การศึกษาของ tocilizumab ประเมิน ACR30 response หลังจากผู้ป่วยได้รับสารชีวภาพ 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 เนื่องจากเป็นการเปรียบเทียบแบบ indirect comparison และแต่ละการศึกษายังขาดความสอดคล้องกัน (consistency) จึงไม่อาจสรุปได้ว่าสารชีวภาพตัวใดเหมาะสมสำหรับการรักษา SJIA มากที่สุด ทราบเพียงว่าไม่ควรใช้ rilotcept เป็นทางเลือกแรกในการรักษา (42)

นอกจากนี้ พบการศึกษาแบบ retrospective observational study (43) ซึ่งศึกษาประสิทธิผลของการใช้สารชีวภาพรักษาโรค 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 โดยประเมินประสิทธิผลจากการรักษาสองรูปแบบ คือ รูปแบบที่หนึ่งผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ (inactive disease; ID) หมายความว่า ผู้ป่วยไม่มีอาการทาง systemic ไม่มีอาการทางข้อ และไม่มีอาการข้อติดในช่วงเช้า (morning stiffness) โดยมีผลการประเมิน visual analogue scale (VAS) โดยแพทย์ไม่เกิน 10/100 และรูปแบบที่สองผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบมากกว่า 6 เดือน (clinical remission; CR) ภายใต้การใช้ยา DMARDs corticosteroids หรือ สารชีวภาพ ซึ่งการศึกษานี้เปรียบเทียบสารชีวภาพทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ IL-1 receptor antagonists ได้แก่ anakinra และ canakinumab กลุ่มที่สองคือ IL-6 receptor antagonist ได้แก่ tocilizumab และกลุ่มที่สาม คือ TNF- α inhibitor คือ etanercept ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับสารชีวภาพเป็นครั้งแรกบรรลุผลการรักษาเข้าสู่ระยะ ID ทั้งหมด 37 ราย โดยผู้ป่วย 1 ราย จาก 12 ราย ใช้ etanercept ผู้ป่วย 26 ราย จาก 51 ราย ใช้ anakinra ผู้ป่วย 7 ราย จาก 10 ราย ใช้ canakinumab ผู้ป่วย 1 ราย ใช้ abatacept และผู้ป่วย 2 ราย ใช้ tocilizumab ส่วนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนสารชีวภาพเป็นครั้งที่ 2 มีจำนวน 34 ราย ครั้งที่ 3 มีจำนวน 18 ราย และ ครั้งที่ 4 มีจำนวน 4 ราย โดยพบว่า มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ ID ทั้งหมด 13 ราย (7 รายจากการใช้ canakinumab และ 6 รายจากการใช้ tocilizumab) สำหรับการ

ติดตามผลครั้งสุดท้ายพบว่า มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ CR ทั้งหมด 40 ราย จึงกล่าวโดยสรุปได้ว่า จากผลการศึกษานี้ 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 ชนิดฉีดใต้ผิวหนังที่ควรใช้ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 6 ปี ขึ้นไป 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 ตามการศึกษาลัก (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 กับยาหลอกเป็นเวลา 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 พบว่า 59% ของผู้ป่วยมี ACR90 response และไม่มีไข้ 48% ของผู้ป่วยไม่มีอาการทางข้อ (active joint) และ 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 ที่มีสาเหตุมาจาก

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

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

- (1) แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อ NSAIDs, systemic corticosteroids และ MTX ได้ไม่ดีเพียงพอ (หากผู้ผลิตได้ลดราคาขายให้ตามที่ได้ตกลงกันไว้)
- (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 ขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อปี พ.ศ. 2552 และรูปแบบ SC ขนาดความแรง 162 mg/0.9 mL ซึ่งนำเข้าโดยบริษัท โรช (ประเทศไทย) จำกัด (32)

ตารางที่ 1-2 กลุ่มยา รายการยา ขั้บ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

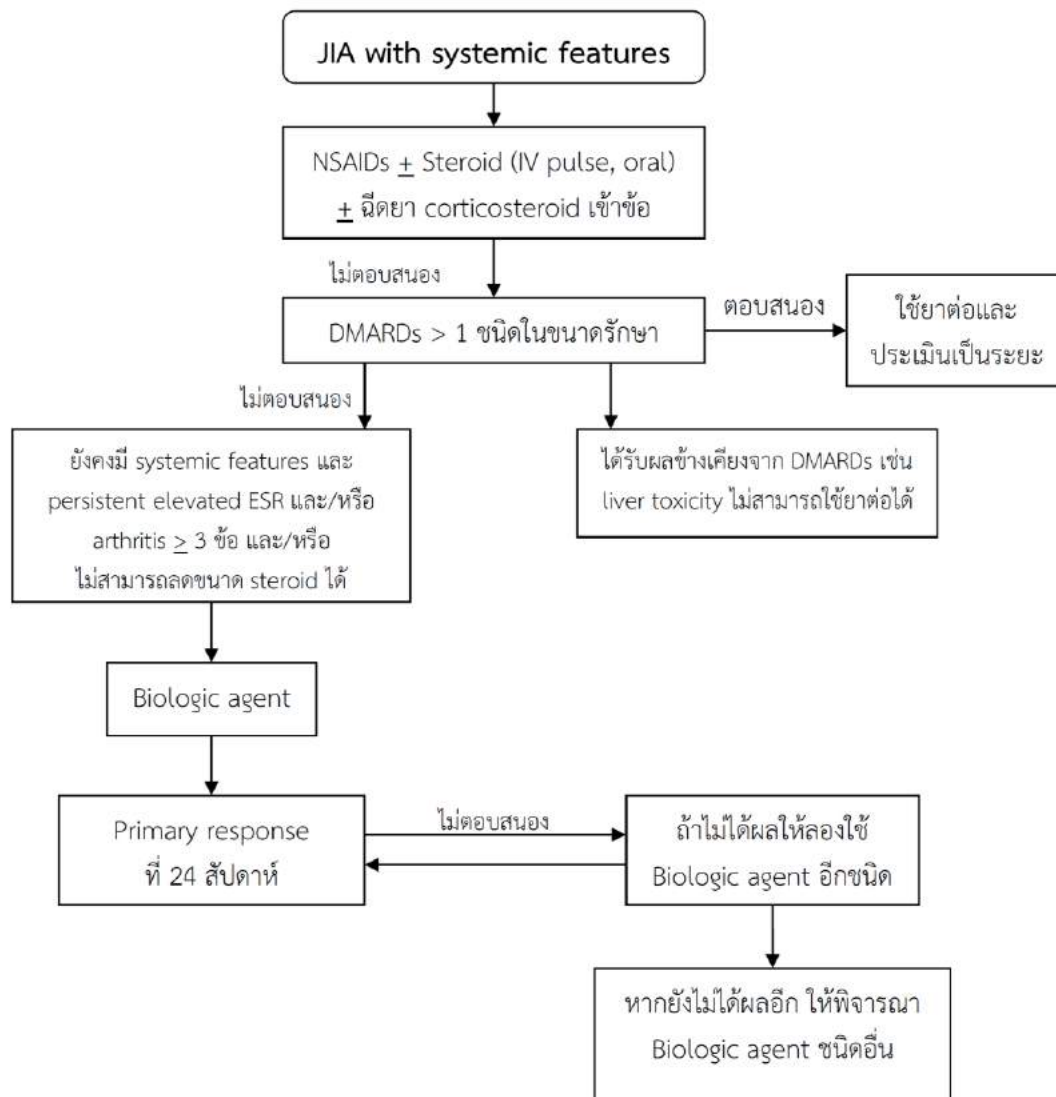
Category	Medications	U.S. FDA approval (36)			FDA Thailand approval (32)	
		Approved indications	Pediatric use			
1. IL-1 receptor antagonist	Anakinra	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome	yes	<input type="checkbox"/>	ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	
		Rheumatoid arthritis	no			
	Canakinumab	Cryopyrin associated periodic syndrome	4 years or older	<input type="checkbox"/>	รักษา Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปี ขึ้นไป 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)	
		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	<input type="checkbox"/>		ไม่ทำการตลาดในประเทศไทย
		Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older			
	TNF receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS)	yes				
Rilonacept	Cryopyrin associated periodic syndrome	12 years or older	<input type="checkbox"/>	ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย		
2. IL-6 receptor antagonist	Tocilizumab	Cytokine release syndrome	2 years or older	<input type="checkbox"/>	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			
3. TNF- α inhibitors	Adalimumab	Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older	<input type="checkbox"/>	ใช้สำหรับลดอาการและอาการแสดง และยังไม่ให้มีการทำลายโครงสร้างของข้อเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการของโรค RA ระดับ M to S ที่ได้ผลการตอบสนองไม่เพียงพอจากการใช้ DMARDs 1 ชนิดหรือมากกว่า โดยใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ MTX หรือ DMARDs อื่น ๆ	
		Ankylosing spondylitis	no			
		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	<input type="checkbox"/>	มีการทะเบียนในประเทศไทย แต่ไม่มีข้อมูลข้อบ่งใช้		
		Psoriatic arthritis, Active	No				
		Rheumatoid arthritis (M to S)\$, Active,	No				
		Ulcerative colitis (M to S), Active	No				
	Etanercept	Ankylosing spondylitis	No	<input type="checkbox"/>		ลดอาการและอาการแสดง และยับยั้งการทำลายโครงสร้างที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรค RA ที่มีอาการขั้น M to S เริ่มต้นโดยใช้ร่วมกับ MTX หรือเป็นยาเดี่ยว	
		Juvenile idiopathic arthritis (M to S)	2 years and older	<input type="checkbox"/>			
		Plaque psoriasis, chronic (M to S)+	4 years or older	<input type="checkbox"/>			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/ โรคข้อสันหลังอักเสบตติยิต
		Psoriatic arthritis	No				
		Rheumatoid arthritis (M to S)	No	<input type="checkbox"/>			
	Infliximab	Ankylosing spondylitis	No	<input type="checkbox"/>		1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ลดอาการและอาการแสดง ป้องกันการเสียหายของข้อต่อ (การสึกกร่อน ช่องว่างของข้อต่อแคบลง) ปรับปรุงการทำหน้าที่ทางกายภาพในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรค แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย MTX และไม่เคยได้รับการรักษาด้วย MTX 2. โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบตติยิต (Ankylosing spondylitis)	
		Crohn's disease, Fistulizing	No	<input type="checkbox"/>			
		Crohn's disease (M to S)#	6 years and older	<input type="checkbox"/>			
		Plaque psoriasis, chronic (Severe)	No	<input type="checkbox"/>			
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	<input type="checkbox"/>	1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ (Adult Rheumatoid Arthritis : RA) บรรเทาอาการของโรค RA โดยช่วยชะลอการทำลายโครงสร้างของข้อและช่วยให้ข้อทำงานได้ดีขึ้นในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรค RA ขั้น M to S อาจจะใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม DMARDs ยกเว้นยากลุ่ม TNF antagonist 2. โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Juvenile Idiopathic Arthritis : JIA) บรรเทาอาการของโรคในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 6 ขวบขึ้นไป สำหรับรักษาโรค JIA ซึ่งมีข้ออักเสบหลายข้อขั้น M to S อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX		
		Psoriatic arthritis	No	<input type="checkbox"/>			
		Rheumatoid arthritis (M to S)	No	<input type="checkbox"/>			

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 ชนิดแรกที่ใช้ควรเป็น tocilizumab

รูปที่ 1-1 ขั้นตอนการรักษาโรค Juvenile idiopathic arthritis ที่มาด้วยอาการ arthritis และมี systemic features

จากรูปที่ 1-1 จะเห็นได้ว่า ก่อนที่ผู้ป่วย SJIA จะได้รับการรักษาด้วยยาสารชีวภาพจะต้องผ่านการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และ/หรือยาในกลุ่ม DMARDs มาก่อน ซึ่งในผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อยาทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าว หากจะเริ่มต้นการรักษาด้วยสารชีวภาพควรใช้ tocilizumab เป็น

ทางเลือกแรก ทั้งนี้จากการศึกษาในประเทศไทยแบบ retrospective ใน single center ติดตามผู้ป่วย JIA 158 ราย (5) พบว่า systemic corticosteroids ทั้งชนิดรับประทานและฉีดทางหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) ถูกใช้เป็นหลักในผู้ป่วย JIA ซึ่งในส่วนของผู้ป่วย SJIA มีร้อยละ 90 ได้รับ methotrexate (MTX) สำหรับการสั่งใช้สารชีวภาพในผู้ป่วย SJIA พบมากเป็นอันดับที่ 2 (43.4%) และมีผู้ป่วย 3 รายที่มีการเปลี่ยนชนิดของสารชีวภาพจาก etanercept หรือ infliximab ไปเป็น tocilizumab ซึ่งเป็นสารชีวภาพที่มีการใช้มากที่สุด ในผู้ป่วย SJIA นอกจากนี้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มี active disease มีอาการทางคลินิกดีขึ้นหลังจากเริ่มใช้สารชีวภาพ อย่างไรก็ตามการรักษาในปัจจุบันหากผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึง tocilizumab ได้ แพทย์จำเป็นต้องให้การรักษาด้วย systemic corticosteroids ในขนาดที่สูงขึ้น หรือใช้ยาในกลุ่ม DMARDs มากกว่าหนึ่งตัวเนื่องจากยากกลุ่ม 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 ยากลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และยากกลุ่ม DMARDs ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและครอบคลุมโดยระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (6) แต่ยาเหล่านี้ค่อนข้างมีข้อจำกัดในด้านของประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยเมื่อใช้เป็นเวลานาน ขณะที่สารชีวภาพมีประสิทธิภาพค่อนข้างดี แต่มีราคาสูงและยังไม่ถูกบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ครอบครัวของผู้ป่วยในสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าต้องแบกรับภาระค่าใช้จ่าย ส่วนสิทธิข้าราชการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต้องยื่นเอกสารขอเป็นรายกรณี ขณะที่สิทธิรัฐวิสาหกิจสามารถเบิกจ่ายสารชีวภาพนี้ได้ กล่าวคือ ยังมีความไม่เท่าเทียมกันในแต่ละสิทธิการรักษาพยาบาล นอกจากนี้ ในประเทศไทยมีบุคลากรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านข้ออักเสบและรูมาตัสซุ่มในเด็กจำนวนน้อย ทำให้ผู้ป่วยที่มีเศรษฐฐานะไม่ดีเข้าถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ยาก เนื่องจากส่วนใหญ่อยู่ในโรงเรียนแพทย์ ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า

1.5 การวัดผลลัพธ์ (outcomes Measurement)

การประเมินสภาวะโรคและวัดผลลัพธ์ในผู้ป่วย 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 30% 50% และ 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)	<input type="checkbox"/> ACR Pedi30: three of any six of the core set criteria* improved by at least 30% with no more than one worsening by >30% <input type="checkbox"/> ACR Pedi50: three of any six of the core set criteria* improved by at least 50% with no more than one worsening by >30% <input type="checkbox"/> ACR Pedi70: three of any six of the core set criteria* improved by at least 70% with no more than one worsening by >30% *JIA core set criteria (variables) 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)	<input type="checkbox"/> High sensitivity, specificity and face validity. <input type="checkbox"/> Allows the standardized assessment of changes in disease activity over time, an important outcome in interventional trials. <input type="checkbox"/> Allows comparison of study results.	<input type="checkbox"/> Cannot be used to define an individual patient's disease status at a single point in time. <input type="checkbox"/> Cannot be used to compare one patient with another. <input type="checkbox"/> Not easy for patients and families to understand. <input type="checkbox"/> 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)	Linear sum of four components: (i) PhGA: 0-10 cm VAS (ii) PtGA: 0-10 cm VAS (iii) Active joint count assessed in one of three ways: <input type="checkbox"/> JADAS-10: any involved joint up to a maximum of 10 <input type="checkbox"/> JADAS-27: 27 joints including cervical spine, elbows, wrists, first to third metacarpophalangeals, proximal interphalangeals, hips, knees and ankles <input type="checkbox"/> 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: $[ESR (mm/h)-20]/10$	<input type="checkbox"/> Good construct and discriminant validity with good responsiveness to change. <input type="checkbox"/> Allows comparison of current disease activity or responsiveness between two patients or two groups of patients. <input type="checkbox"/> Has the potential to standardize care across different clinical settings.	<input type="checkbox"/> Further validation studies are indicated to ascertain the validity of JADAS in the clinical setting. <input type="checkbox"/> Extra-articular features such as systemic features and uveitis are not captured by this index.

**ดัดแปลงจาก McErlane F BM, Baidam 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)

ในด้านของภาระและต้นทุนความเจ็บป่วย จากรายงานของ Minden และคณะ (2004) (50) ซึ่งวิเคราะห์ต้นทุนจากการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วย JIA ในประเทศเยอรมันเป็นเวลา 17 ปี พบว่า ค่าเฉลี่ยของต้นทุนทั้งหมด (total cost) ของผู้ป่วย JIA เท่ากับ 3,471 €/ คน/ ปี (ประมาณ 136,703.54 บาท) โดย 55% ของต้นทุนมาจากบริการทางการแพทย์ และอีก 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 ต้นทุนค่ารักษาในปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยของผู้ป่วย SJIA ในประเทศอังกฤษเท่ากับ 1929 £/ คน/ ปี (102,708.99 บาท) สำหรับประเทศไทยยังไม่พบข้อมูลรายงานต้นทุนทั้งหมดของผู้ป่วย SJIA

จากหลักฐานทางวิชาการและบริบทของประเทศไทย สารชีวภาพที่เริ่มเข้ามามีบทบาท คือ tocilizumab ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ตามข้อมูลราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (52) tocilizumab มี 2 ความแรง (53) ได้แก่

1. Tocilizumab inj 80 mg/4 mL (1 vial) ราคา 6,741 บาท
2. Tocilizumab inj 400 mg/20 mL (1 vial) ราคา 33,598 บาท

โดยขนาดยา tocilizumab (36) ที่แนะนำสำหรับ SJIA ขึ้นกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ดังนี้

- กรณีน้ำหนัก < 30 kg : 12 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์
- 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 single group, 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 $18 \times 6,741 = 121,338$ บาท ขณะที่รายได้เฉลี่ยต่อครัวเรือนของคนไทยทั่วราชอาณาจักร ปี 2558 เท่ากับ 322,978 บาท/ ปี (54) ค่ายาดังกล่าวจึงอาจส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจของครัวเรือนได้ อย่างไรก็ตาม ผลการคำนวณค่ายาดังกล่าวไม่สามารถนำมาใช้ประมาณการค่ายา และ/หรืองบประมาณค่ายาทั้งหมดได้ เนื่องจากระยะเวลาในการใช้ tocilizumab ทั้งในการศึกษาที่กล่าวมานี้และในทางปฏิบัติมีระยะเวลามากกว่า 3 เดือน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาวะโรคและอาการของผู้ป่วย

1.6.2 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบรายงานผลการวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์ของการใช้ tocilizumab รักษาโรค SJA ในต่างประเทศ จำนวน 3 บทความ ได้แก่ การศึกษาในประเทศอังกฤษ (2011) ฟินแลนด์ (2012) และแคนาดา (2013) โดยมีรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 1-4 เปรียบเทียบรายงานผลการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

บทความที่	1 (55)	2 (56)	3 (57)
ลักษณะบทความ	รายงาน*	บทคัดย่อ	บทคัดย่อ
ชื่อวารสาร	N/A	Ann Rheum Dis	Value in Health
ปีที่พิมพ์ (ค.ศ.)	2011	2012	2013
ชื่อผู้แต่ง	Riemsma R et al.	T. Hallinen et al.	Vicente C et al.
ประเทศ	อังกฤษ	ฟินแลนด์	แคนาดา
วิธีประเมิน	Cost-utility analysis	Cost-utility analysis	Cost-utility analysis
เทคโนโลยีที่ศึกษา	tocilizumab ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	tocilizumab ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	tocilizumab ± MTX
ตัวเปรียบเทียบ	anakinra ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept	1 st scenario: MTX ตามด้วย etanercept, adalimumab และ abatacept 2 nd scenario: เปลี่ยน MTX เป็น anakinra	Placebo ± MTX
ประชากร	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
มุมมอง	1. National Health Service (NHS) 2. Personal Social Services (PSS)	ผู้ให้บริการ	1. รัฐบาล (Ministry of Health) 2. สังคม
แบบจำลอง	Markov model	Markov model	Markov model
กรอบระยะเวลา	11 ปี (เริ่มต้นที่อายุ 7 ปี)	16 ปี	16 ปี (อายุ 2-18 ปี)
ระยะเวลาต่อรอบ	12 สัปดาห์	3 เดือน	N/A
ต้นทุน	2010 British pounds	2010 Finnish euros	2011 Canadian Dollars
ผลลัพธ์	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ปีสุขภาวะ (QALYs)	ปีสุขภาวะ (QALYs)
อัตราการปรับลด	ร้อยละ 3.5 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์	ร้อยละ 3 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์	ร้อยละ 5 ต่อปี ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์
การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน	One-way deterministic sensitivity analysis, scenario	ไม่ระบุชนิด	ไม่ระบุชนิด

บทความที่	1 (55)	2 (56)	3 (57)
	analyses และ probabilistic sensitivity analysis		
เกณฑ์ความคุ้มค่า	N/A	N/A	N/A
ผลการศึกษา	£42,552 per QALY	โอกาสคุ้มค่าย่อยละ 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

*รายงานการประเมินผลการศึกษาค่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา tocilizumab จากบริษัทผู้ผลิตยา โดย NICE

** The willingness to pay (WTP) level

2. คำถามและวัตถุประสงค์งานวิจัย

2.1 คำถามงานวิจัย

การใช้สารชีวภาพรักษาผู้ป่วย 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)

3. ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และผลกระทบต่อด้านงบประมาณสำหรับการใช้ tocilizumab รักษาโรค SJIA ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory-SJIA) บนพื้นฐานการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-base economic evaluation) คือ แบบจำลอง Markov โดยแนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (58, 59)

3.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

3.1.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมายในการศึกษามีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

- (1) ผู้ป่วยอายุ 2 ปี ขึ้นไป 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 และไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วย 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

3.1.2 เกณฑ์การคัดเลือก

- (1) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังนี้
 - ก. การเก็บข้อมูลในเวชระเบียน: ผู้ป่วยมีคุณสมบัติในข้อ 3.1.1 ครบทุกข้อ
 - ข. การเก็บข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิต: ผู้ป่วยมีคุณสมบัติในข้อ 3.1.1 (1) เป็นอย่างน้อย
- (2) ผู้ป่วยในข้อ 3.1.2 (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

3.1.3 เกณฑ์การคัดออก

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

3.2 จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (Subjects)

จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรคำนวณของ Lemeshow และคณะ (60) 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 $\sigma = 0.21$ (61) ซึ่งคิดเป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 35 คน และสถานะสุขภาพที่โรคสงบ (inactive disease and remission) มีค่า $\sigma = 0.09$ (61) คิดเป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 21 คน โดยมีผู้ป่วยอีกสองกลุ่มที่มีสถานะสุขภาพดังกล่าว คือ ผู้ป่วยที่มีความบกพร่อง (functional impairment) และผู้ป่วยที่ไม่มีความบกพร่อง ดังนั้นจึงคิดเป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด เท่ากับ $(35+21)*2 = 112$ คน อย่างไรก็ตามเนื่องจากโรสดังกล่าวเป็นโรคหายาก (rare disease) และมีจำนวนผู้ป่วยน้อย จึงวางแผนเก็บข้อมูลของผู้ป่วย SJIA ทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ทำการศึกษ ได้แก่ (1) โรงพยาบาลรามาธิบดี (2) โรงพยาบาลศิริราช (3) สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (4) โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (5) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ (6) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (7) โรงพยาบาลขอนแก่น

ทั้งนี้ เนื่องจากความชุกและอุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างน้อย หากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณตามรายละเอียดข้างต้น ผู้วิจัยจะนำข้อมูลผู้ป่วย SJIA จากโครงการวิจัยในปี พ.ศ. 2559 เรื่อง การประเมินความคุ้มค่าในการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic มาร่วมวิเคราะห์ในการศึกษานี้ เพื่อให้ข้อมูลมีคุณภาพมากยิ่งขึ้น โดยโครงการวิจัยเดิมดำเนินการในโรงพยาบาลศิริราช (เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย เลขที่ Si 440/2016) และโรงพยาบาลรามาริบัติ (เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย เลขที่ 05-59-56 ย)

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 ขณะที่สารชีวภาพซึ่งมีข้อบ่งชี้ ในต่างประเทศที่จำเพาะต่อ SJIA อย่าง canakinumab ก็ยังไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษา SJIA ในประเทศ อีกทั้งมีราคาที่สูงกว่า tocilizumab มาก และไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า tocilizumab (32, 36, 42, 43) ดังนั้นเทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ ได้แก่

3.3.1 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน: การรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ร่วมกับ ยา tocilizumab

(1) การรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน 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 \geq 30 kg : 8 mg/kg IV infusion ทุก 2 สัปดาห์

ตารางที่ 3-1 หลักการและระยะเวลาในการให้ยา tocilizumab

หลักการให้ยา (regimen)	ระยะเวลา (duration)
TCZ IV q 2 wk	6 เดือน
TCZ IV q 3 wk	3 เดือน
TCZ IV q 4 wk	3 เดือน
TCZ IV q 6 wk	3 เดือน
TCZ IV q 8 wk	6 เดือน
รวม	21 เดือน (1.75 ปี)

กรณีผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษามาตรฐานเท่านั้น

3.3.2 เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ: การรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ในข้อ 3.3.1

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

3.5 มุมมองของการศึกษา

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

3.6 ระยะเวลา

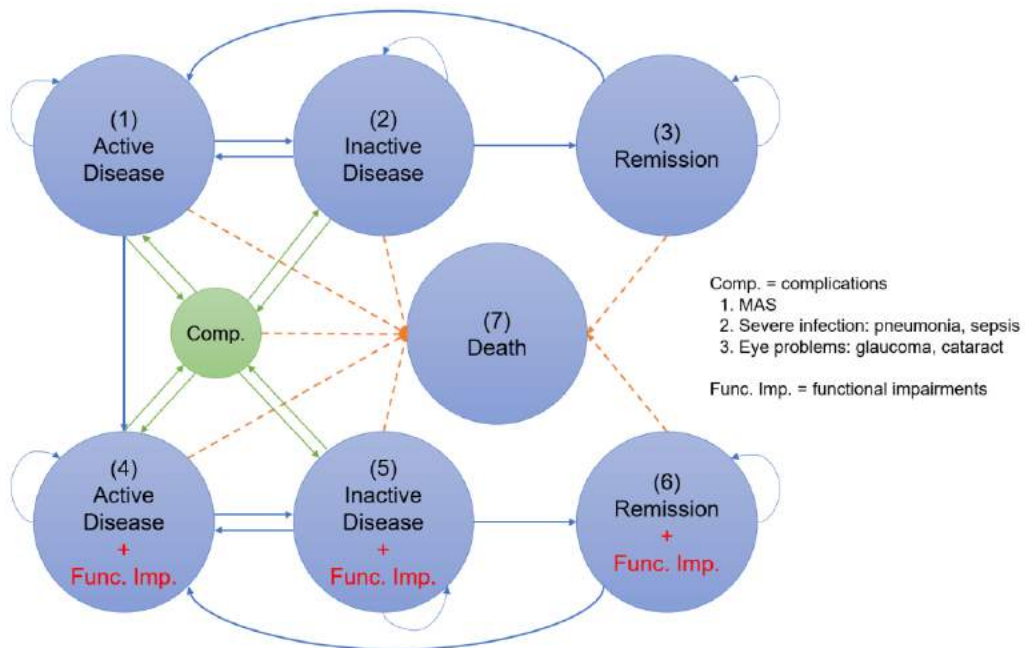
การกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และสำหรับผลกระทบต่อด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

3.7 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับ 3% อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

3.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ แบบจำลอง Markov (รูปที่ 3-1) ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วย SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม (10, 11, 62) และข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ (37, 47, 63, 64) 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 ร่วมด้วย และสถานะสุขภาพที่ 7) ผู้ป่วย SJIA เสียชีวิต (death) ทั้งนี้ในสถานะสุขภาพ AC, IN, AC with functional impairments และ IN with functional impairments มีการพิจารณาการเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อน (©) ที่เกิดขึ้นชั่วคราวในระยะเวลาหนึ่ง ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ MAS การติดเชื้อรุนแรง และปัญหาเกี่ยวกับดวงตา ซึ่งเป็นไปตามข้อเสนอแนะที่ได้รับจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (37) สำหรับระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) เท่ากับ 12 สัปดาห์ (3 เดือน) (44)



รูปที่ 3-1 แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรค SJIA ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.9.1 โอกาสในการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ (transitional probability)

ข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์โอกาสในการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ใช้ข้อมูลจากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยในโรงพยาบาลทั้ง 6 แห่ง ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องในต่างประเทศ ซึ่งมีรายละเอียดของตัวแปร (parameters) สำหรับข้อมูลการเสียชีวิตของประชากรไทยทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโรค (World Health Organization; WHO) (65)

3.9.2 ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของยาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบตามขั้นตอนต่อไปนี้

- (1) **ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (search strategy)** การทบทวนวรรณกรรมของการศึกษานี้พิจารณาหลักการตามที่ได้แนะนำไว้ในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (58, 59) 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 ผู้วิจัยจะพิจารณาใช้หลักการใช้ subject headings ในการค้นหาโดยใช้เครื่องมือ อาทิ “Map Term to Subject Heading” และ “Explode function” สำหรับฐานข้อมูล Ovid Medline โดยคำค้นหา (key terms) จะได้จากงานทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา เบื้องต้นผู้วิจัยเสนอคำค้นหาตาม PICO search strategy ดังนี้

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

- : ACR response, Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS, quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year, QALY, life-year, Lys, inactive disease, remission
- (4) **การคัดกรองบทความ เหนือคัดเข้าและคัดออก** หลังจากการค้นหาและได้บทความแล้ว ขั้นตอนต่อไปทำการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยผู้วิจัยจำนวน 2 คนเป็นผู้คัดกรอง ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้
 - ก. การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดปีที่ตีพิมพ์ของบทความ
 - ข. การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (SJIA)
 - ค. การศึกษาในผู้ป่วย SJIA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab
 - (5) **การบันทึกข้อมูล (data extraction)** ขั้นตอนต่อไปหลังจากคัดกรองบทความ คือการพิจารณาอ่านความบทความทั้งหมดอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ในบททบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความที่รวบรวมได้
 - (6) **การวิเคราะห์ข้อมูล** การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่รวบรวมได้จะใช้นิยามของ Cochrane collaboration ซึ่งเป็นวิธีการประเมินคุณภาพที่ได้รับการยอมรับค่อนข้างสูง มีความครอบคลุมและมีการประเมินที่ชัดเจน (59)

3.9.3 ต้นทุน (cost)

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ โดยพิจารณาต้นทุนต่าง ๆ ในส่วนของต้นทุนที่เกิดจากโรค SJIA และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน (medical record) และฐานข้อมูลต้นทุน (database) ของโรงพยาบาล โดยแบ่งตามสถานะสุขภาพ รวมทั้งเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย ตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้น สำหรับราคายาอ้างอิงจากราคาที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทย นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดถูกปรับค่าให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2560 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) (66) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา และปรับให้ค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนด้วยค่าอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อต้นทุน เท่ากับ 1.63 (59)

- (1) **ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost)** เช่น ต้นทุนทางการแพทย์ เริ่มตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง การฟื้นฟูสมรรถภาพ และการรักษาระยะสุดท้าย (terminal care) ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) การดูแลที่บ้าน (home care) การซื้อยากินเอง และการรักษาแบบทางเลือก
- (2) **ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)** ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร

และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก สะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care)

- (3) **ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)** หมายถึง ต้นทุนผลิตภาพ (productivity cost) ได้แก่ มูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการลาป่วย การลดประสิทธิภาพการทำงาน การที่ต้องยุติการทำงานก่อนเกณฑ์อายุเกษียณจากความพิการถาวรอย่างรุนแรงจนทำงานไม่ได้ และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร
- (4) **จำนวนครั้งของการพบแพทย์ (visits) ต่อปี** การวิเคราะห์ข้อมูลจำนวนครั้งของการมารับการรักษาพยาบาลทั้งกรณีผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกจากข้อมูลในเวชระเบียน ซึ่งพิจารณาตามทางเลือกในการรักษาและสถานะทางสุขภาพ

3.9.4 ค่าอรรถประโยชน์ (utility score)

ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่าง ๆ เก็บรวบรวมข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย โดยสอบถามตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วย SJA เป็นอยู่ในขณะนั้น และพิจารณาถึงภาวะแทรกซ้อนจากยา systemic corticosteroids ซึ่งมีได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการตอบสนองต่อยามาตรฐาน กล่าวคือ ในทางเลือกการรักษามาตรฐานใช้ค่าอรรถประโยชน์เฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากยา systemic corticosteroids ในการวิเคราะห์ ขณะที่ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ tocilizumab ใช้ค่าอรรถประโยชน์เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากยา systemic corticosteroids ในการวิเคราะห์ เนื่องจาก tocilizumab ไม่ใช่ทางเลือกแรกในการรักษาโรค SJA (first-line treatment) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroids มาก่อน (62) ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tocilizumab อาจมีภาวะแทรกซ้อนจาก systemic corticosteroids ได้เช่นกัน แต่การได้รับ tocilizumab มีผลต่อการลดขนาดการใช้ systemic corticosteroids (44) จึงลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก systemic corticosteroids ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พิจารณาในการศึกษานี้ ได้แก่ ต้อหิน (glaucoma) และกระดูกผิดปกติ (bone deformity) เครื่องมือที่ใช้คือแบบประเมิน EQ-5D-3L ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย EuroQol Group ในฉบับภาษาไทย (67, 68) และเลือกใช้แบบประเมินตามอายุของผู้ป่วย ดังนี้

ตารางที่ 3-2 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

จากนั้นนำคำตอบจากแบบประเมินมาคำนวณหาค่าอรรถประโยชน์ด้วยตารางคะแนนอรรถประโยชน์ ซึ่งมาจากการคำนวณด้วยสมการที่พัฒนาขึ้นสำหรับประชากรไทย (58, 59, 67, 68)

3.9.5 ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ตัวแปรที่จำเป็นต่อการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เช่น ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ซึ่งได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย โดยนำมาวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลต้นทุนที่ได้จากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี

3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยทางเลือกต่าง ๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (69)

3.10.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่

- (1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI) ของตัวแปร ซึ่งจะช่วยให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER และในกรณีที่ไม่มีค่า 95%CI ใช้สัดส่วนร้อยละ 30 ในการวิเคราะห์แทน การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram รวมทั้งอาจมีการวิเคราะห์ two-way sensitivity analysis หรือ multi-way sensitivity analysis สำหรับตัวแปรบางตัว และมีการวิเคราะห์ความไวโดยการเปรียบเทียบระหว่างกรณีที่พิจารณาและไม่พิจารณาต้นทุนทางอ้อมร่วมด้วย
- (2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis, PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น
- (3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาวะ

3.10.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินของ ผู้กำหนดนโยบาย และ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยา tocilizumab เพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยประมาณการในช่วงระยะเวลา 5 ปี

4. แผนการดำเนินงาน

ระยะเวลาดำเนินโครงการทั้งหมด 12 เดือน โดยแบ่งเป็นระยะพัฒนาโครงร่างการวิจัย จำนวน 1 เดือน และระยะดำเนินการวิจัย จำนวน 8 เดือน

รายละเอียดกิจกรรม	เดือนที่												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1. ทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง	■												
2. พัฒนาโครงร่างการวิจัย	■												
3. จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงร่างการวิจัย	■												
4. แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย	■	■											
5. นำเสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข		■	■										
6. แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นของคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข		■	■										
7. จัดเตรียมและยื่นเอกสารเพื่อขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์		■	■	■									
8. จัดเตรียมเอกสารและประสานงานเพื่อขอเก็บข้อมูล			■	■	■								
9. ดำเนินการเก็บข้อมูล				■	■	■	■	■					
10. จัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล							■	■	■				
11. เขียนรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น									■	■	■		
12. จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น											■	■	
13. แก้ไขรายงานผลการศึกษาเบื้องต้นตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย												■	■
14. จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และส่งมอบให้แก่แหล่งทุน													■
15. เข้าสู่กระบวนการตรวจสอบและรับรองคุณภาพงานวิจัย													■

5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้สารชีวภาพ tocilizumab เป็นทางเลือกในการรักษาโรค SJIA ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs และ systemic corticosteroids สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจเกี่ยวกับชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าและการคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักได้

6. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล

หลังจากทำการศึกษาเสร็จสิ้นแล้ว ทีมวิจัยได้วางแผนเผยแพร่ข้อมูล โดยการนำเสนอผลการศึกษาต่อ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและคณะกรรมการที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเผยแพร่ข้อมูลผลการศึกษาต่อสาธารณชน และเผยแพร่ข้อมูลผ่านทางวารสารวิชาการทางการแพทย์ภายในประเทศหรือต่างประเทศ

7. 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. *Int J Rheum Dis*. 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 Res (Hoboken)*. 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, Salla 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. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(3):502-7.
21. Angeles-Han S, Yeh S. Prevention and management of cataracts in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Rheumatol Rep*. 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 Rheum*. 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 Rheum*. 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 Rheum.* 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. *Arch Dis Child.* 2003;88(3):192-6.
 32. สำนักงานยา. งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต 2018 [updated 2015 Dec 24. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drugdrug/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. *Pediatr Rheumatol Online J.* 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.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#quickanspanelprint>.
 37. ดิศรณ์ กุลโกศิน, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินต้นทุนหรือผลประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic. การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงการวิจัย 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. *N Engl J Med.* 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; cited 2018 June 26]. 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. เพ็ญร เพ็ญนบรรณกิจ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่มีทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงการวิจัย; 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. *Rheumatol Int*. 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. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2561 [cited 30 มิถุนายน 2561. Available from: https://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=drug_normal.
53. MIMS. Actemra/Actemra SC 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/info/actemra-actemra%20sc/?type=brief>.
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. 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.
57. 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.
58. อูษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบูรณ์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2550.
59. อูษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2556.
60. Lemeshow S, Hosmer DJ, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of Sample Size in Health Studies. West Sussex: World Health Organization; 1990.
61. 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.
62. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. Essentials in Clinical Rheumatology. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2555. 630 p.
63. สรายุทธ ชันธะ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ครั้งที่ 1; 2560 31 มีนาคม 2560; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.

64. สรายุทธ ชันธะ, นิธิเจิน กิตติรัชกุล, editors. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการใช้สารชีวภาพรักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systematic. การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ออกคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ครั้งที่ 2; 2560 19 มิถุนายน 2560; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
65. 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>.
66. 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.
67. 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.
68. 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/>.
69. 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.