

**แนวทางการกำกับการใช้ยา Tocilizumab**  
**เจ็อนไซ สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ชนิดซิสเต็มมิก**  
**(Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: SJIA)**

**1. ระบบอนุมัติการใช้ยา**

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา tocilizumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 180 วัน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 180 วัน

**2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล**

เป็นสถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

**3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา**

- 3.1 แพทย์ผู้ทำการวินิจฉัย เป็นกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ได้รับใบประกาศนียบัตรจาก ราชวิทยาลัยกุมารเวชศาสตร์แห่งประเทศไทย (อนุสาขา) หรือ ผ่านการฝึกอบรมอนุสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มจากต่างประเทศ และ/หรือ
- 3.2 แพทย์ผู้ทำการรักษาร่วม คือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์ หรือ อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2 โดยแพทย์ตามข้อ 3.2 อาจอยู่ในสถานพยาบาลเดียวกันหรือสถานพยาบาลอื่นได้

**4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา**

ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ตามข้อ 3.1 และได้รับการสนับสนุนให้รักษาด้วยยา tocilizumab โดยมีเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา tocilizumab ในโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดซิสเต็มมิก (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: SJIA) **ครบทุกข้อดังนี้**

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)<sup>†</sup>
- 4.2 อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
- 4.3 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก ชนิดซิสเต็มมิก (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: SJIA) ตามเกณฑ์ International League of Associations for Rheumatology classification 2004 (ดังภาคผนวก)
- 4.4 โรคอยู่ในภาวะกำเริบ (active disease) **ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง** ดังต่อไปนี้
  - 4.4.1 SJIA without systemic features หมายถึง ผู้ป่วยมีการอักเสบของข้อ (arthritis) โดยอาจมี elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 20 mm/h หรือไม่ได้
  - หรือ
  - 4.4.2 SJIA with systemic features หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

---

<sup>†</sup> ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น  
**หมายเหตุ** ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

ไข้สูง หรือ evanescent rash (salmon rash) หรือ serositis หรือ hepatosplenomegaly หรือ lymphadenopathy ทั้งนี้ อาจมีหรือไม่มีอาการอักเสบของข้อ (arthritis) ร่วมด้วยก็ได้ โดยอาการทั้งหมดนี้ต้องไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น

4.5 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน หรือ ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยามาตรฐาน ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

4.5.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ขนาดเต็มที่ โดยให้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลา  $\geq 1$  เดือน หรือ ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่ รุนแรง จนไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อได้ เช่น

- แพ้ยาล
- เลือดออกในทางเดินอาหาร
- มีอาการปวดท้องอย่างรุนแรง ทั้งๆ ที่ได้รับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor
- เกิดภาวะ acute interstitial nephritis หรือ acute kidney injury ตามเกณฑ์ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) จากการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นต้น

และ

4.5.2 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ใน ขนาดมาตรฐาน อย่างน้อย 1 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA with systemic features หรือ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs ใน ขนาดมาตรฐาน อย่างน้อย 2 ชนิด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น SJIA without systemic features (ซึ่งอาจให้ DMARDs ทีละชนิดหรือให้พร้อมกัน) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน หรือ ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ที่ รุนแรง จนไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม DMARDs ในขนาดมาตรฐานได้ เช่น

- แพ้ยาล
- คลื่นไส้อาเจียนที่ไม่สามารถบรรเทาด้วยยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น ondansetron
- ค่า ALT หรือ AST มีระดับผิดปกติมากกว่า 1-3 เท่าของค่าปกติและยังคงมีระดับสูงอย่างต่อเนื่องหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังลดยา DMARDs
- เกิดภาวะ acute kidney injury ตามเกณฑ์ของ KDIGO จากการได้รับยาในกลุ่ม DMARDs
- เกิดภาวะ maculopathy
- เกิดภาวะ leukopenia (white blood cell count  $< 3,000/\text{mm}^3$ )
- เกิดภาวะ neutropenia (absolute neutrophil count  $< 1,500/\text{mm}^3$ )
- เกิดภาวะ thrombocytopenia (platelet  $< 100,000/\text{mm}^3$ )
- เกิดภาวะ pancytopenia

ทั้งนี้ ต้องไม่ได้เกิดจากภาวะแทรกซ้อน หรือสาเหตุอื่น เช่น macrophage activation syndrome โดยมีขนาดยา DMARDs มาตรฐาน ดังนี้

| ยาที่อยู่ในกลุ่ม DMARDs ได้แก่ |        |  |
|--------------------------------|--------|--|
| sulfasalazine                  | 30-50  | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน                                       |
| methotrexate                   | 10 -25 | มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวต่อสัปดาห์ หรือ                        |
|                                | 0.3-1  | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/สัปดาห์ (ขนาดสูงสุด 25 มิลลิกรัม/สัปดาห์) |
| hydroxychloroquine             | 4-6    | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน                                       |
| cyclosporin                    | 3      | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน                                       |

|              |       |                        |
|--------------|-------|------------------------|
| leflunomide  | 10-20 | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน |
| azathioprine | 3     | มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน |

และ

4.5.3 ไม่สามารถหยุดยาหรือลดขนาดยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) ให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับยา prednisolone 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือ ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม steroids เช่น

- การติดเชื้อที่รุนแรง
- การเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ
- ต้อหิน
- vertebral fracture
- avascular necrosis

4.6 ต้องไม่เคยแพ้ยา tocilizumab รุนแรง

4.7 ต้องไม่มีการติดเชื้อรวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก (recurrent) ที่ไม่ได้รับการรักษา หรือควบคุมอย่างเหมาะสม

4.8 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย<sup>†</sup>

## 5. ขนาดยาและวิธีการบริหารยา tocilizumab แบ่งเป็น 2 กรณีดังนี้

| น้ำหนักของผู้ป่วย  | ขนาดยา tocilizumab (มิลลิกรัม/กิโลกรัม) |
|--|---|
| กรณีที่ 1 น้อยกว่า 30 กิโลกรัม   | 12                                      |
| กรณีที่ 2 ตั้งแต่ 30 กิโลกรัม  | 8                                       |
| วิธีการบริหารยา เจือจางใน NSS 100 มล. หยดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 1 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ |   |

## 6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา ประเมินทุกครั้งที่กรอกแบบฟอร์มของอนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

6.1.1 ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นตามเกณฑ์ ACR pediatric score 30<sup>\*</sup>

6.1.2 ผู้ป่วยที่สามารถหยุดยา prednisolone หรือลดขนาดยา prednisolone ลงได้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count: CBC) เพื่อวัดค่า absolute neutrophil และ platelet counts ทุก 2-4 สัปดาห์ เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 2-3 เดือน

- กรณีค่า neutrophils ที่วัดจากจำนวนหน่วยสมบูรณ์ (absolute neutrophil count : ANC) มีค่า < 1,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ให้หยุดยาที่ให้ชั่วคราวจนกว่าระดับ neutrophils  $\geq$  1,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
- หาก ANC < 500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ให้หยุด tocilizumab ทันที หรือ
- กรณี platelets < 100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ให้หยุดยาที่ให้ชั่วคราวจนกว่าระดับ platelets  $\geq$  100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
- หาก platelets < 50,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ให้หยุด tocilizumab ทันที ทั้งนี้ การให้ยา tocilizumab กลับไปหลังจากที่หยุดยา จะต้องให้ในขนาดครึ่งหนึ่ง

<sup>†</sup> โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

ของขนาดยาเดิมก่อน และค่อย ๆ ปรับขึ้นจนถึงขนาดยาปกติตามความเหมาะสม (หมายเหตุ หาก neutrophils และ platelets ที่มีระดับต่ำเกิดจากภาวะ macrophage activation syndrome ไม่ได้เกิดจากยา tocilizumab แพทย์ผู้รักษาสามารถพิจารณาให้ยาได้ตามความเหมาะสม)

- 6.2.2 ตรวจวัดระดับ ALT และ AST ทุก 2-4 สัปดาห์ เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 2-3 เดือน หากมีระดับผิดปกติมากกว่า 1-3 เท่าของค่าปกติ ให้พิจารณาปรับลดยา DMARDs โดยเฉพาะ methotrexate ตามความเหมาะสม หากยังคงมีระดับสูงอย่างต่อเนื่องให้ลดขนาดยา tocilizumab โดยให้ยาห่างขึ้น หรือ หยุดยาชั่วคราวจนกว่าค่า ALT และ AST กลับมาปกติ
- 6.2.3 ตรวจวัดระดับ lipid profiles 3 เดือนหลังจากได้รับ tocilizumab ครั้งแรก หลังจากนั้นทุก 6 เดือน หรือ ตามความเหมาะสม

## 7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา tocilizumab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

7.1 ได้รับยาครบ 21 เดือน

7.2 ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หมายถึง ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

7.2.1 อาการทางคลินิกดีขึ้น แต่ไม่ถึงเกณฑ์ ACR pediatric 30\* หลังจากใช้ยานาน 24 สัปดาห์

7.2.2 ไม่สามารถลดขนาดยา prednisolone ได้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หลังจากได้รับยานาน 24 สัปดาห์

7.3 เกิดผลข้างเคียงจากใช้ยาที่มีความรุนแรงระดับ 4<sup>†</sup>

7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)

7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

7.6 การผ่าตัด (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าการผ่าตัดเสร็จสิ้น)

## หมายเหตุ

\*An ACR Pedi 30 response is defined as at least a 30 % improvement from baseline in three of six variables, with no more than one remaining variable worsening by >30 %.

- physician global assessment of disease activity (10-cm VAS)
- parent/patient assessment of overall well-being (10-cm VAS)
- functional ability by Childhood Health Assessment Questionnaire
- number of joints with active arthritis (defined as joint effusion or limitation of motion accompanied by heat, pain, or tenderness)
- number of joints with limited ROM
- ESR

หากเป็นการหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราว เมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับการรักษาด้วยยา tocilizumab ให้เน้นระยะเวลาการรักษาต่อเนื่อง

<sup>†</sup> อ้างอิงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

**BOX 17.1 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: International League of Associations for Rheumatology (ILAR) Diagnostic Criteria**

Arthritis in any number of joints together with a fever of at least 2 weeks' duration that is documented to be daily (quotidian) for at least 3 days and is accompanied by one or more of the following:

1. Evanescent rash
2. Generalized lymphadenopathy
3. Enlargement of liver or spleen
4. Serositis

Exclusions:

1. Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative
2. Arthritis in a human leukocyte antigen (HLA)-B27-positive boy beginning after his sixth birthday
3. Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, reactive arthritis, or acute anterior uveitis or a history of one of these disorders in a first-degree relative
4. The presence of immunoglobulin (Ig)M rheumatoid factor (RF) on at least two occasions at least 3 months apart