

ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ

เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ ๒)

พ.ศ. ๒๕๖๕

เพื่อให้บัญชียาหลักแห่งชาติมีการปรับปรุงแก้ไข ตามสภาพของปัญหาสุขภาพ วิทยาการ และข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างต่อเนื่องทันสถานการณ์

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๘ (๔) ของระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรี ว่าด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๑ คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็นลำดับที่ ๑๓ ของ ๕.๑.๒ Cephalosporins, cephamycins and other beta-lactams ๕.๑ Antibacterial drugs กลุ่มยา ๕ Infections ในภาคผนวก ๑ บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข รายการบัญชียาหลักแห่งชาติแนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ลงวันที่ ๓๑ พฤษภาคม ๒๕๖๔

“13. Ceftazidime + Avibactam sterile powdr จ(2)
(เฉพาะ 2 g + 500 mg)

เงื่อนไข

ใช้รักษาการติดเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ที่ไวต่อยา Ceftazidime + avibactam ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการใช้ยา colistin โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน และกรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง ประกาศกำหนด”

ข้อ ๒ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็นเงื่อนไข 3. ในลำดับที่ ๑๕ ของ ๘.๑.๕ Other antineoplastic drugs ๘.๑ Cytotoxic drugs กลุ่มยา ๘ Malignant disease and immunosuppression ในภาคผนวก ๑ บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข รายการบัญชียาหลักแห่งชาติแนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ลงวันที่ ๓๑ พฤษภาคม ๒๕๖๔

“15 Imatinib mesilate tab (เฉพาะ 100 และ 400 mg) จ(2)

เงื่อนไข

3. ใช้เป็น first-line treatment สำหรับ Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3”

ข้อ ๓ ให้ยกเลิกความในลำดับที่ ๑๗ ของ ๘.๑.๕ Other antineoplastic drugs ๘.๑ Cytotoxic drugs กลุ่มยา ๘ Malignant disease and immunosuppression ในภาคผนวก ๑ บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข รายการบัญชียาหลักแห่งชาติแนบท้าย ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ลงวันที่ ๓๑ พฤษภาคม ๒๕๖๔ และให้ใช้ความต่อไปนี้แทน

“17. Dasatinib tab (เฉพาะ 50 mg และ 70 mg) จ(2)

เงื่อนไข

1. ใช้สำหรับ chronic myeloid leukemia (CML) ที่ไม่สามารถใช้ imatinib หรือ nilotinib ได้ โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3

2. ใช้เป็น second-line treatment สำหรับ Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) ที่ไม่สามารถใช้ยา imatinib ได้ โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยมีแนวทางการกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3”

ข้อ ๔ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็นลำดับที่ ๙ ของ ๑๐.๑.๒ Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ๑๐.๑ Drugs used in rheumatic diseases and gout กลุ่มยา ๑๐ Musculoskeletal and joint diseases ในภาคผนวก ๑ บัญชียาสำหรับโรงพยาบาล และสถานบริการสาธารณสุข รายการบัญชียาหลักแห่งชาติแนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ลงวันที่ ๓๑ พฤษภาคม ๒๕๖๔

“9. Tocilizumab sterile sol (เฉพาะ 80 mg/4 mL) จ(2)

เงื่อนไข

ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ชนิดที่มีอาการชนิดซิสเต็มมิก (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA) โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3

หมายเหตุ

ราคายาฉีด Tocilizumab ความแรง 20 mg/mL ขนาด 4 mL ที่ต่อรองได้ราคาไวแอล
ละไม่เกิน 5,055.75 บาท (ราคารวมภาษีมูลค่าเพิ่ม) กำหนดขึ้นราคา 730 วัน นับจาก
วันที่ประกาศ มีผลบังคับใช้ เงื่อนไข และรายละเอียดอื่น ๆ ให้ดูตามแบบเสนอขายในเว็บไซต์
http://ndi.fda.moph.go.th/drug_national/”

ข้อ ๕ ให้เพิ่มแนวทางกำกับการใช้ยา imatinib และ dasatinib สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph + (ผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไป), แนวทางกำกับการใช้ยา Imatinib เจือจาง สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ (ผู้ป่วยอายุ 1-15 ปี)

และแนวทางการกำกับการใช้ยา Tocilizumab เจือ่นไข สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุชนิดซิสเต็มมิก (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA) แนบท้ายประกาศนี้ ในภาคผนวก ๓ บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข รายการบัญชียาหลักแห่งชาติแนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ลงวันที่ ๓๑ พฤษภาคม ๒๕๖๔

ข้อ ๖ ประกาศฉบับนี้ให้ใช้บังคับเมื่อพ้นกำหนดสามสิบวันนับตั้งแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๕

อนุทิน ชาญวีรกูล

รองนายกรัฐมนตรี

ประธานกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ

ภาคผนวก 3
แนวทางกำกับการใช้ยา บัญชี จ(2)
แนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ
เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2565 ลงวันที่ 28 มกราคม พ.ศ. 2565

แนวทางกำกับการใช้ยา imatinib และ dasatinib
สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ (ผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไป)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา imatinib และ dasatinib จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 90 วัน) และครั้งต่อไป ทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้

2.1.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา Philadelphia chromosome (t(9;22)(q34;q11)) (Ph chromosome) โดยวิธี quantitative chromosome study ได้

2.1.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา BCR-ABL fusion gene ของ P190 ด้วยวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ได้

2.1.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหาจำนวนของ BCR-ABL mRNA ของ P190 โดยวิธี real-time quantitative PCR (RQ-PCR)

2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษา ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

2.3 มีธนาคารเลือด หรือ สามารถหาและจัดเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับ ผู้ป่วย ได้แก่ ระบบการเตรียม Leukocyte-depleted Pack red cell และ platelets concentration และ irradiated blood product ได้

2.4 มีสถานที่ และระบบบริหารจัดการและป้องกันการติดเชื้อเพื่อรองรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด หรือ กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา imatinib และ dasatinib สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้น ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควรคือมี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 2 (หรือมี ECOG 0-2) ในกรณีที่ ECOG performance status 3-4 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค ALL Ph+ เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น ALL Ph+ โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้
- 4.3.1 มี Philadelphia chromosome positive (Ph+) โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ
 - 4.3.2 มี BCR-ABL gene ของ P190 positive โดยการตรวจด้วยวิธี RT-PCR หรือ RQ-PCR
- 4.4 อนุมัติให้ใช้ยา imatinib เป็นลำดับแรก และ dasatinib เป็นลำดับที่ 2
- 4.4.1 กรณีผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปีให้การรักษาด้วยยา imatinib เป็นลำดับแรก และ dasatinib เป็นลำดับที่ 2 โดยให้ร่วมกับเคมีบำบัดสูตรใดสูตรหนึ่งดังนี้ GMALL หรือ hyperCVAD หรือ ThaiPOG protocol
 - 4.4.2 กรณีผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีให้การรักษาด้วยยา imatinib เป็นลำดับแรก และ dasatinib เป็นลำดับที่ 2 โดยให้ร่วมกับ steroid
- 4.5 อนุมัติให้ใช้ยา dasatinib เป็นลำดับถัดไป เมื่อผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.5.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา imatinib ซึ่งเป็นยาลำดับแรก ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) ตรวจพบยีน mutation ที่ดื้อต่อยา
 - 2) ใช้ยา imatinib ติดต่อกัน 1 เดือนแล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95%
 - 3) เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
 - 4) หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือพบ RT-PCR positive หรือพบ BCR-ABL gene ของ P190
 - 5) เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
 - 4.5.2 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยา imatinib ที่กำลังใช้อยู่ ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) แม้ว่าปรับขนาดยา imatinib ตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกัน นานอย่างน้อย 7 วัน หรือ
 - 2) แม้ว่าปรับขนาดยา imatinib ตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ต่อระบบเลือดโดยมีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป นาน 1 เดือน หรือ เกิดอาการไม่พึงประสงค์เดียวกันที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา imatinib และ dasatinib ในผู้ป่วย ALL Ph+ มีรายละเอียดการให้ยาดังนี้

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายบัญชี จ(2)

5.1 Imatinib

- 5.1.1 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 รอบ ๆ ละ 14-28 วัน ก่อนทำ allogeneic stem cell transplantation และให้ยา imatinib maintenance ต่อไม่เกิน 2 ปี
- 5.1.2 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ steroid อย่างน้อย 3 รอบจนได้ complete remission และให้ maintenance ด้วยยาเคมีบำบัด

5.2 Dasatinib

- 5.2.1 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 140 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 รอบ ๆ ละ 14-28 วันก่อนทำ allogeneic stem cell transplantation และให้ยา dasatinib maintenance ต่อไม่เกิน 2 ปี
- 5.2.2 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 140 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ steroid อย่างน้อย 3 รอบจนได้ complete remission และให้ maintenance ด้วยยาเคมีบำบัด

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิภาพของการรักษา

- 6.1.1 ตรวจ CBC ไม่น้อยกว่า 1 ครั้งใน 1 เดือน
- 6.1.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR
 - 1) ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ในเดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 6 เดือน จนจบการรักษาตาม protocol และตรวจเมื่อสงสัยว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
 - 2) ตรวจ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามรายการดังต่อไปนี้ทุกครั้งที่มีการเริ่มใช้ยาชนิดใหม่
 - 1) ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, LFT, calcium, phosphate, magnesium ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3 เดือน
 - 2) ตรวจ FBS ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
 - 3) ตรวจ Lipid panel ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 1 ปี หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
 - 4) ตรวจ EKG และ serum TSH ปีละครั้ง
- 6.2.2 กรณีมีภาวะ neutropenia หรือ thrombocytopenia หรือ ผลการตรวจตามข้อ 6.2.1 ผิดปกติ ให้ทำการปรับขนาดยาที่ใช้ หรือหยุดยาชั่วคราวตามแนวทางการปรับขนาดยาตามเอกสารกำกับยา

7 เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา imatinib หรือ dasatinib เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยได้ยาครบตาม protocol ได้แก่ GMALL หรือ hyperCVAD หรือ ThaiPOG protocol
- 7.2 หลังผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแล้วครบ 2 ปี
- 7.3 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 7.4 ตรวจพบยีน mutation ที่ดื้อต่อยาที่ใช้อยู่
- 7.5 ไม่พบ complete hematologic response (CHR) 1 เดือน สำหรับ imatinib หรือ 3 เดือน สำหรับ dasatinib
- 7.6 ตรวจพบ Ph+ >95% เมื่อใช้ยาครบ 3 เดือน
- 7.7 RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected หลังใช้ยา imatinib หรือ dasatinib ติดต่อกัน 3 เดือน
- 7.8 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 7.9 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7.10 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 7.11 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

แนวทางกำกับการใช้ยา Imatinib
เงื่อนไข สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ (ผู้ป่วยอายุ 1-15 ปี)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา imatinib จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 90 วัน) และครั้งต่อไป ทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้
 - 2.1.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา Philadelphia chromosome (t(9;22)(q34;q11)) (Ph chromosome) โดยวิธี quantitative chromosome study ได้
 - 2.1.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา BCR-ABL fusion gene ของ P190 ด้วยวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ได้
 - 2.1.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหาจำนวนของ BCR-ABL mRNA ของ P190 โดยวิธี real-time quantitative PCR (RQ-PCR)
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษา ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา
- 2.3 มีธนาคารเลือด หรือ สามารถหาและจัดเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับ ผู้ป่วย ได้แก่ ระบบการเตรียม Leukocyte-depleted Pack red cell และ platelets concentration และ irradiated blood product ได้
- 2.4 มีสถานที่ และระบบบริหารจัดการและป้องกันการติดเชื้อ เพื่อรองรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา imatinib สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ ตามเกณฑ์ ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควร คือ มี Lansky score 50-100 ในกรณีที่ Lansky score 10-40 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค ALL Ph+ เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษามองว่าผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้น ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น ALL Ph+ โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้
- 4.3.1 มี Philadelphia chromosome positive (Ph+) โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ
- 4.3.2 มี BCR-ABL gene ของ P190 positive โดยการตรวจด้วยวิธี RT-PCR หรือ RQ-PCR
- 4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ใช้ยาขนาด 340 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน รับประทานวันละครั้งเดียว ขนาดสูงสุด 600 มิลลิกรัม/วัน ดังตาราง

Doses of Imatinib (340 mg/m ² /day)	
BSA (m ²)	Daily dosage
< 0.37	100 mg/day
0.37-0.51	150 mg/day
0.52-0.66	200 mg/day
0.67-0.80	250 mg/day
0.81-1.02	300 mg/day
1.03-1.32	400 mg/day
1.33-1.61	500 mg/day
1.62-1.91	600 mg/day

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

- 6.1.1 ตรวจ CBC ไม่น้อยกว่า 1 ครั้งใน 1 เดือน
- 6.1.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR
- 1) ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ในเดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 6 เดือนจนจบการรักษาตาม protocol และตรวจเมื่อสงสัยว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
- 2) ตรวจ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, LFT, calcium, phosphate, magnesium ทุก 1 เดือน จนจบ Phase VII: Interim-Maintenance-II หลังจากนั้นเมื่อเริ่มขึ้น Phase VIII: PH-Maintenance ให้ตรวจทุก 3 เดือน
- 6.2.2 ตรวจ FBS ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจทุก course ที่มี L-asparaginase และ/หรือ steroid

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

6.2.3 ตรวจ Lipid panel ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 1 ปี หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง

6.2.4 ตรวจ EKG และ serum TSH ปีละครั้ง

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา imatinib เมื่อเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยได้ยาครบตาม protocol ThaiPOG ALL-1304
- 7.2 ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
- 7.3 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 7.4 ตรวจพบยีน mutation ที่ดื้อต่อยาที่ใช้อยู่
- 7.5 ใช้ยาติดต่อกัน 3 เดือนจนจบ Phase III: PH-consolidation-II แล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95% หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected
- 7.6 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 7.7 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR positive สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7.8 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 7.9 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

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

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา tocilizumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 180 วัน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 แพทย์ผู้ทำการวินิจฉัย เป็นกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ได้รับใบประกาศนียบัตรจากราชวิทยาลัยกุมารเวชศาสตร์แห่งประเทศไทย (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 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

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

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

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

4.5 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตามมาตรฐาน หรือ ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา
มาตรฐาน ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

4.5.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ขนาด
เต็มที่ โดยให้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลา ≥ 1 เดือน หรือ ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึง
ประสงค์ที่ รุนแรง จนไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อได้ เช่น

- แพ้ยา
- 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

- แพ้ยา
- 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/mm³)
- เกิดภาวะ neutropenia (absolute neutrophil count < 1,500/mm³)

- เกิดภาวะ thrombocytopenia (platelet < 100,000/mm³)
- 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 0.3-1	มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวต่อสัปดาห์ หรือ 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) ให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ยา 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 ^{††}

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 มิลลิลิตร. หยดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 1 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์	

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา ประเมินทุกครั้งที่กรอกแบบฟอร์มของอนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง

ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

6.1.1 ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นตามเกณฑ์ ACR pediatric score 30*

6.1.2 ผู้ป่วยที่สามารถหยุดยา prednisolone หรือลดขนาดยา prednisolone ลงได้ต่ำกว่า หรือเท่ากับ 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 จะต้องให้ในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาเดิมก่อน และค่อย ๆ ปรับขึ้นจนถึงขนาดยาปกติตามความเหมาะสม

(หมายเหตุ หาก neutrophils และ platelets ที่มีระดับต่ำเกิดจากภาวะ macrophage activation syndrome ไม่ได้เกิดจากยา tocilizumab แพทย์ผู้รักษาสสามารถพิจารณาให้ยาได้ตามความเหมาะสม)

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⁺⁺⁺

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 ให้นับระยะเวลาการรักษาต่อเนื่อง

⁺⁺⁺ 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

International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001