

รายงานผลการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยาอินฟลิซิแมบในการรักษา
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในประเทศไทย

**Cost-utility analysis of Infliximab in the treatment of moderate to severe
rheumatoid arthritis in Thailand**

เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

25 กรกฎาคม 2555

(ฉบับสมบูรณ์)

จัดเตรียมโดย

ภก.ดุสิตพัทธ์ ตั้งวงศ์ศิริ

บริษัท แจนเซน-ชีแล็ก จำกัด

ภญ.จิตตระกูล เลิศสกุลพานิช

บริษัท แจนเซน-ชีแล็ก จำกัด

1. บทนำ

1.1 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ระบาดวิทยาและภาวะโรค

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของภูมิคุ้มกันตนเองโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมักมีอาการข้ออักเสบหลายข้อแบบสมมาตร ในระยะเริ่มต้นจะมีการอักเสบเรื้อรังของข้อนิ้วมือ ข้อมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อเท้าทั้งสองข้าง มีอาการบวมและกดเจ็บบริเวณข้อ ในระยะต่อมาจะมีอาการบวมอักเสบและหนาตัวของเยื่อข้อ และลุกลามไปยังข้อใหญ่ เช่น ข้อเข่า ข้อไหลได้ บางรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการแสดงนอกข้อเช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ ตาแห้ง เยื่อตาขาวอักเสบ เมื่ออาการเป็นรุนแรงมากจะมีการร่อนทำลายของกระดูกอ่อนที่ผิวข้อและกระดูกใต้ผิวกระดูกอ่อนในข้อ ซึ่งจะนำไปสู่ข้อผิดรูป เกิดภาวะทุพพลภาพและพิการในที่สุดอุบัติการณ์ของโรคนี้พบประมาณร้อยละ 0.5-1 ของประชากรทั้งหมด¹

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีความรุนแรง และมีผลกระทบต่อผู้ป่วยในหลากหลายด้านทั้งทางสุขภาพกาย ทางจิตใจ ด้านสังคม และสัมพันธ์กับการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร²⁻⁴ นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อภาวะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย ครอบครัว และสังคม โดยมาจากค่าใช้จ่ายด้านการดูแลสุขภาพที่เป็นต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์โดยตรง รวมถึงต้นทุนทางอ้อมที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและสังคม เช่น การสูญเสียผลิตผล (Productivity loss) ในการทำงานเนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้เป็นปกติ การเสียชีวิตก่อนวัยอันควร และเวลาที่สูญเสียไปในการดูแลผู้ป่วย⁵⁻⁷ ซึ่งต้นทุนทางอ้อมที่เกิดขึ้นมีค่าสูงและส่งผลกระทบต่ออย่างมาก สำหรับในประเทศไทย ค่าใช้จ่ายทางสังคมจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อยู่ที่ราว 2,682 ดอลลาร์ หรือคิดเป็น 41.4% ของรายได้ต่อปีของผู้ป่วย ส่วนค่าใช้จ่ายทางตรงและทางอ้อมอยู่ที่ราว 2,135 ดอลลาร์ และ 547 ดอลลาร์ต่อคนต่อปีตามลำดับ⁸

1.2 ข้อมูลของเทคโนโลยีโดยสังเขป

เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด ดังนั้น เป้าหมายหลักในการรักษาคือ การลดระดับความรุนแรงของโรค (Disease activity) และป้องกันการทำลายข้อ ปัจจุบันผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม DMARDs ซึ่งจะช่วยควบคุมอาการของโรคและช่วยลดความเสียหายที่จะเกิดกับข้อต่อ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม DMARDs ยังไม่สามารถป้องกันการเสียหายของข้อต่อได้อย่างเต็มที่ และไม่สามารถควบคุมอาการหรือลดความรุนแรงของโรคในกลุ่มผู้ป่วยระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศ⁹⁻¹⁰ ยากลุ่มชีววัตถุมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ลดระดับความรุนแรงของโรค เพิ่มคุณภาพชีวิต และสามารถป้องกันการทำลายข้อซึ่งนำไปสู่ความพิการได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกการอักเสบโดยตรงที่ cytokines เช่น tumors necrosis factor (TNF), T cells, B cells และ interleukin-1

ยา Infliximab เป็น chimeric human-murine monoclonal antibody ที่ทำหน้าที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง tumor necrosis factor alpha ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม Anti-TNF ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยใช้ร่วมกับยา Methotrexate (MTX) ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Infliximab ได้รับการประเมินในการศึกษาต่างๆ มากมาย เช่น การประเมินในการศึกษาในระยะที่ 3 แบบ placebo-controlled trials (ATTRACT)¹¹ ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา Methotrexate มาก่อน โดยประเมินตามเกณฑ์เงื่อนไขของ American College of Rheumatology (ACR) response criteria โดยคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นจากเดิมที่ 20% (ACR20), 50% (ACR50) และ 70% (ACR70) ในสัปดาห์ที่ 30 ของการรักษา พบว่า มากกว่า 50% (50-58%) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate สามารถบรรลุค่า ACR 20 และ 26-31% สามารถบรรลุค่า ACR 50 และ 8-18% สามารถบรรลุค่า ACR 70 ตามขนาดยาที่แตกต่างกัน ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ Methotrexate อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate มีประสิทธิภาพมากกว่าการให้ยา Methotrexate อย่างเดียวในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Methotrexate มาก่อน

ในปัจจุบันนี้มีแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และแนวทางการใช้ยาชีววัตถุที่ชัดเจนจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย¹² ระบุให้ใช้ยาชีววัตถุในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน นอกจากนี้ยังมีหลักเกณฑ์/แนวทางการปฏิบัติการเบิกจ่ายเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลตามระบบเบิกจ่ายตรงสำหรับผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ชนิดรุนแรงปานกลางและรุนแรงมากสำหรับระบบสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการซึ่งมีความแตกต่างกับกลุ่มสิทธิประโยชน์ประกันสุขภาพทั่วหน้าที่ไม่มีหลักเกณฑ์/แนวทางการเบิกจ่ายยากกลุ่มชีววัตถุสำหรับผู้ป่วยดังกล่าว จึงเชื่อได้ว่าปัจจุบันผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จะถูกเลือกปฏิบัติในการรักษา มีแนวโน้มทำให้เกิดความไม่เท่าเทียมกันในการเข้าถึงยาที่จำเป็นในการรักษา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงทุกคนมีโอกาสเข้าถึงยากกลุ่มนี้ และเพื่อทำให้เกิดความเท่าเทียมกัน ไม่มีความแตกต่างของทั้งสองกองทุน อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ดี เนื่องจากยากกลุ่มนี้มีราคาสูง ข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าของยาชีววัตถุทางด้านต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) จึงมีความสำคัญเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้กำหนดนโยบายในการเลือกยาชีววัตถุที่จำเป็นและเหมาะสมเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

2. ข้อมูลการทบทวนวรรณกรรม

หลักฐานทางวิชาการในการประเมินความคุ้มค่าของยาชีววัตถุสำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอยู่หลายการศึกษาด้วยกัน สำหรับการศึกษาระเมินความคุ้มค่าของยา Infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากกลุ่ม DMARDs (Methotrexate mono/combination therapy หรือ sequential administration of DMARDs) ได้แก่ การศึกษาของ Barbieri et al.¹³ ได้ทำการประเมินความคุ้มค่าของยา Infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศอังกฤษ โดยใช้แบบจำลอง Markov ที่ใช้ HAQ score เป็นสถานะทางสุขภาพ และประเมินประสิทธิภาพของ

ยา Infliximab โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา ATTRACT¹¹ ผลการศึกษาระบุว่าการใช้ยา Infliximab ร่วมกับยา Methotrexate มีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Methotrexate โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ £33,618 ต่อ QALY gained เมื่อทำการวิเคราะห์ที่ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปร และสมมติฐานค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มก็ยังคงอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ของ National Health Services (NHS) ประเทศอังกฤษ ผลการศึกษาของ Kobelt et al.¹⁴ ในประเทศสวีเดนและอังกฤษก็สอดคล้องกับ Barbieri et al. โดยระบุว่าการรักษาด้วยยา Infliximab เป็นระยะเวลา 1-2 ปีสามารถลดการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ทั้งทางตรงและทางอ้อมได้ และค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มยังอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ การศึกษาของ Wong et al.¹⁵ ในประเทศอเมริกาก็สนับสนุนเช่นเดียวกัน โดยเมื่อใช้มุมมองทางสังคมที่รวมค่าต้นทุนทางอ้อมและค่าผลิตผล ทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยา Infliximab อยู่ที่ \$9,100 ต่อ QALY gained อย่างไรก็ตามผลทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์จากการประเมินมีค่าความไม่แน่นอนสูง เนื่องจากใช้ข้อมูลการศึกษาในระยะสั้นประมาณการณั้ผลลัพธ์ตลอดระยะเวลาอายุขัย

3. วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Infliximab ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDS มาตรฐานชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือมากกว่าหนึ่งชนิด ได้แก่ methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, gold salt injection, cyclosporin A ตามแนวทางการใช้ยาชีววัตถุสำหรับผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย และประเมินผลกระทบเชิงงบประมาณของยา Infliximab เพื่อนำมาเป็นข้อมูลการประกอบการตัดสินใจในการคัดเลือกยา Infliximab เข้าบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

4. วิธีการศึกษา

4.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งใช้การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) โดยอาศัยแบบจำลอง Markov ในการประเมินเปรียบเทียบความคุ้มค่าของยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate กับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDS มาตรฐานตามแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย

เพื่อให้สอดคล้องกับแบบแผนการรักษาและการประเมินประสิทธิผลของการรักษาโดยคำนวณคะแนนความรุนแรงของโรค (Disease activity score 28; DAS28) ตามแนวทางการใช้ยาชีววัตถุจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย แบบจำลองนี้จึงถูกพัฒนาและดัดแปลงจากแบบจำลองของ Welsing et al.¹⁶ ที่ใช้ DAS score ในการแบ่งสถานะทางสุขภาพออกเป็น 4 ระดับตาม the European League Against Rheumatism (EULAR) response ได้แก่ remission, low disease

activity, moderate disease activity, และ high disease activity ตามแนวทางการใช้ยาชีววัตถุในประเทศไทย ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีความรุนแรงของโรคระดับรุนแรงมากโดยมี disease activity score $28 \geq 5.1$ และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs อย่างน้อย 3 ชนิด หรือการใช้ DMARDs หลายชนิดร่วมกันในการรักษา (combination therapy) ได้แก่ methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, gold salt injection, cyclosporin A โดยหนึ่งในยา DMARDs ที่เคยใช้ควรเป็น methotrexate

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วยการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ที่วัดปีสุขภาพ (Quality-adjusted life year, QALY) มีความเหมาะสมในการใช้ประเมินความคุ้มค่าของยาชีววัตถุเนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเป็นอย่างมาก

4.2 โครงสร้างแบบจำลอง (Model structure)

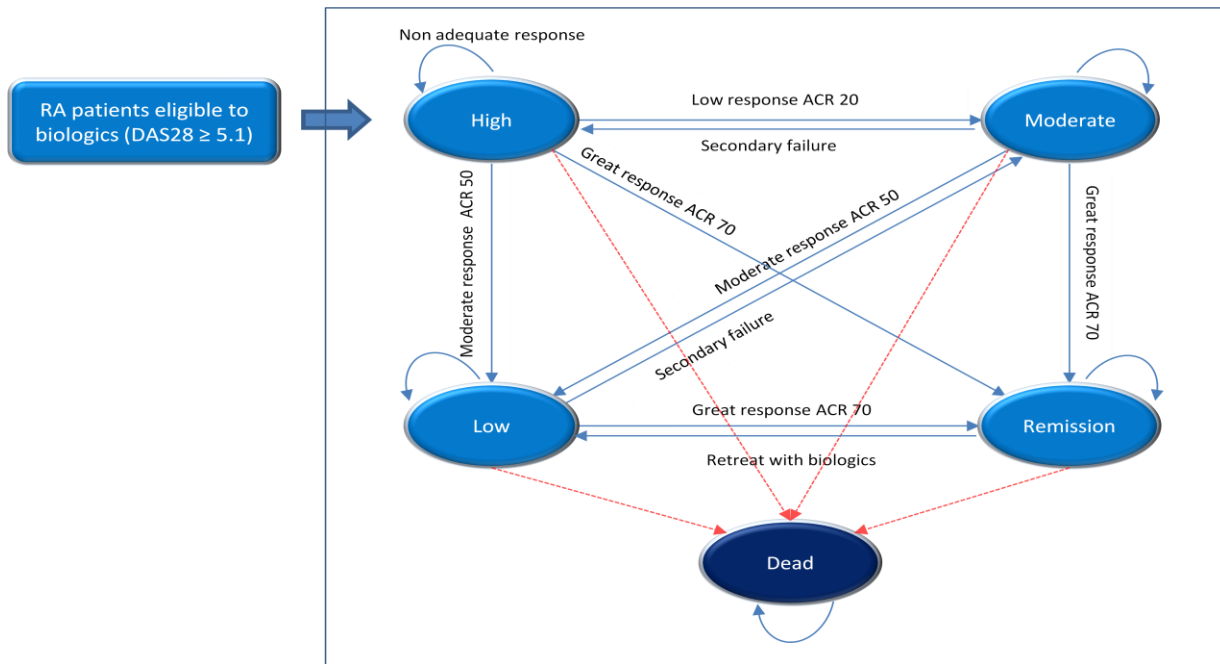
โครงสร้างแบบจำลอง Markov ในการประเมินความคุ้มค่าของยา Infliximab สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถูกออกแบบให้สอดคล้องกับแนวทางการใช้ยาชีววัตถุจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยและการประเมินประสิทธิผลของการรักษาโดยแบ่งสถานะสุขภาพตามระดับความรุนแรงของโรคด้วย Disease activity score 28 (DAS28) เป็น 4 ระดับได้แก่

- Remission (DAS < 2.6)
- Low disease activity (DAS 2.6-3.2)
- Moderate disease activity (DAS 3.2-5.1)
- High disease activity (DAS ≥ 5.1)

รวมถึงสถานะ Dead ที่เกิดจากการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับอายุและถูกปรับด้วยอัตราการตายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดังรูปที่ 1) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะ remission ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะสงบไม่มีอาการของโรค (Inactive rheumatoid arthritis) และควรหยุดใช้ยา Infliximab แต่ยังคงรับการรักษาด้วย Methotrexate อย่างต่อเนื่องตามคำแนะนำของแพทย์ ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะ low และ moderate ยังต้องมีการใช้ยา Infliximab อย่างต่อเนื่องจนกว่าจะย้ายสถานะไปอยู่ remission ส่วนผู้ป่วยระดับ high disease activity และมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การใช้ยาทุกข้อจะได้รับยา Infliximab ในตอนเริ่มต้นการรักษาถ้าไม่มีการตอบสนองอย่างเพียงพอและยังคงสถานะเดิมที่ high ผู้ป่วยจะต้องหยุดการรักษาด้วยยา Infliximab และรับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate ต่อไป

รูปที่ 1

แบบจำลอง Markov ของการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์



อย่างไรก็ดี ถึงแม้ว่าแบบจำลองจะทำนายอาการของโรค (Clinical prognosis) โดยใช้ DAS28 ในการแบ่งสถานะทางสุขภาพ แต่การคำนวณโอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Transition probability) ด้วยการเปลี่ยนแปลงคะแนน DAS 28 ไม่สามารถคำนวณได้มาจากเอกสารทางวิชาการที่ตีพิมพ์ เนื่องจากไม่มีการรายงานการคำนวณผลคะแนน DAS28 ในการศึกษา ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วคะแนน DAS28 จะใช้ประเมินผลการรักษาในทางคลินิก ส่วนการประเมินประสิทธิผลของยาในการศึกษาจะนิยมใช้ค่า ACR response เป็นจุดยุติปฐมภูมิ (Primary endpoint) ดังนั้น แบบจำลองนี้จึงใช้สมมติฐานในการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของโรค(DAS28) หรือสถานะสุขภาพ โดยใช้ค่า ACR response (ACR 20%, 50%, and 70% response criteria) เป็นเกณฑ์ในการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรคหรือสถานะสุขภาพ จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ ในทางคลินิกผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาถึง ACR 70 response สามารถถูกพิจารณาได้ว่าผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบ remission เพราะในทางปฏิบัติผู้ป่วยที่จะตอบสนองด้วย ACR 70 มีน้อยมาก และอาจเป็นไปได้ยากกว่าการเข้าสู่ภาวะ remission ของ DAS28 ดังนั้น ด้วยสมมติฐานที่เข้มงวดกว่าในแบบจำลองนี้ การตอบสนองด้วย ACR 70 response จึงถือว่าเป็นการตอบสนองแบบ Great response และสามารถนำผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ remission การตอบสนองด้วย ACR 50 ถือว่าเป็น moderate response และ ACR 20 เป็น low response ผู้ป่วยที่ตอบสนองน้อยกว่า ACR 20 ถือว่าเป็นผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หรือตอบสนองไม่เพียงพอ (non-adequate response) คือผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้นและระดับความรุนแรงของโรคไม่ลดลง ข้อมูล ACR response ที่ได้มาจากการศึกษาที่ตีพิมพ์จะถูกคำนวณเป็นโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Transition probability) ในการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรค

สมมติฐานในการทำนายการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของโรคโดยให้ขนาดของการเปลี่ยนแปลง ACR response เทียบเท่ากับขนาดของการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงด้วย DAS28 ได้รับการยอมรับจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์¹⁷ ในการตอบสนองทางคลินิก ค่า DAS28 จะลดลงอย่างมากในตอนเริ่มต้นของการรักษาและค่อยๆ ลดลงทีละน้อยๆ จนเข้าระดับคงที่ หรืออาจสูงขึ้นอีกครั้งได้ถ้ามีการกำเริบของโรคขึ้นขณะที่ยังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (Secondary failure) ดังนั้น เกณฑ์ในการลดลงของระดับความรุนแรงของโรคจาก moderate หรือ low activity state ไปสู่ภาวะ remission จึงถูกสมมติให้ยากเทียบเท่ากับจาก high activity ไปภาวะ remission ด้วย ACR 70 (great response) เช่นเดียวกันดังรูปที่ 1 และด้วยหลักการเดียวกัน moderate response ด้วย ACR 50 ถูกนำไปใช้เป็นค่าโอกาสในการลดระดับความรุนแรงจาก High หรือ moderate activity state ไปเป็น low activity state และค่า ACR 20 ถูกนำไปใช้เป็นค่าโอกาสในการลดระดับความรุนแรงจาก High เป็น moderate state ส่วนโอกาสของ Secondary failure ถูกประมาณการณจากความคิดเห็นทางการแพทย์และนำมาใช้เป็นโอกาสในการเปลี่ยนแปลงสถานะไปสู่ความรุนแรงที่มากขึ้นเมื่ออาการกำเริบขึ้น (จาก low ไป moderate และ moderate ไป high activity) และด้วยการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดของแพทย์ ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ remission ที่หยุดการให้ยา Infliximab สามารถกลับมาได้รับการรักษาใหม่ (retreat) ด้วยยา Infliximab ได้อีกเมื่อมีอาการเกิดขึ้น และมีระดับความรุนแรงของโรคไปสู่ low activity state ซึ่งค่าโอกาสในการกลับมาได้รับการรักษาใหม่ได้ถูกประมาณการณจากความคิดเห็นทางการแพทย์เช่นเดียวกัน

ในแบบจำลองนี้ เริ่มต้นจากกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระดับความรุนแรงของโรคมากที่สุด High disease activity state โดยมี DAS28 ≥ 5.1 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน เมื่อได้รับการรักษาในช่วง 6 เดือนแรก (first cycle of treatment) ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนย้ายจากสถานะ High ไปสู่สถานะ remission, low, moderate ได้ถ้ามีการตอบสนองที่เพียงพอ หรืออาจจะอยู่ที่เดิมที่สถานะ high ถ้าไม่มีการตอบสนองหรือตอบสนองไม่เพียงพอ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การตอบสนองตาม ACR response ในรอบต่อไปทุกๆ 6 เดือนของการรักษาผู้ป่วยที่ย้ายไปอยู่สถานะ remission หรืออยู่ที่สถานะ high จะต้องหยุดการให้ยา Infliximab ตามแนวทางการให้ยาชีววัตถุ แต่ยังคงการรักษาด้วย Methotrexate ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะ moderate และ low ยังมีการให้ยา Infliximab อย่างต่อเนื่องและสามารถเปลี่ยนไปสู่สถานะต่างๆ ที่สูงกว่าหรือต่ำกว่าได้ หรืออยู่ที่สถานะเดิมโดยขึ้นอยู่กับ การตอบสนอง ACR response และ secondary failure ที่ไม่ขึ้นอยู่กักระดับความรุนแรงของโรคตอนเริ่มต้น ที่สถานะ remission ผู้ป่วยสามารถย้ายกลับไปสถานะ low และเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Infliximab อีกครั้งเมื่ออาการของโรคกำเริบ ทุกๆ สถานะสุขภาพสามารถย้ายไปสถานะ Dead ได้ทุกเมื่อตามอัตราการตายที่สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย ในแต่ละรอบของการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ยา Infliximab มีความเสี่ยงต่อการถอนยาด้วยอาการไม่พึงประสงค์และกลับไปรับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate โดยสมมติว่าประสิทธิภาพของยาจะลดลงเรื่อยๆ และผู้ป่วยจะเคลื่อนย้ายไปสู่ระดับความรุนแรงที่มากขึ้นตามโอกาสของ secondary failure ของยา Infliximab รอบการเปลี่ยนสถานะของ

แบบจำลองนี้ (cycle length) คือ ทุกๆ 6 เดือนเพื่อให้สอดคล้องกับช่วงระยะเวลาการประเมินผลการรักษาและข้อมูลประสิทธิภาพที่ได้จากการทดลองให้มากที่สุด

ผลลัพธ์ของแบบจำลองนี้เป็นการเปรียบเทียบค่าประมาณของค่าใช้จ่าย (Expected mean costs) กับผลลัพธ์ทางสุขภาพ (Expected mean health benefit) ของยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (Supportive care) ร่วมกับ Methotrexate ในระยะเวลาตลอดอายุขัย (lifetime) ของการรักษา และคำนวณส่วนต่างของค่าใช้จ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นหรืออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost per QALY gained; ICER) ของยา Infliximab ในประเทศไทย

4.3 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์ในการศึกษานี้เป็นมุมมองทางสังคม (Societal perspective) ซึ่งพิจารณาทั้งต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (Direct medical cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ (Direct non-medical cost) และต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่า ต้นทุนทางการแพทย์ที่พิจารณาได้แก่ ค่ายา (drug acquisition costs) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ (monitoring laboratory test costs) ค่าบริการคนไข้นอก (outpatient visit costs) ค่ากายภาพบำบัด (rehabilitation visit costs) ค่าผ่าตัดที่เกี่ยวข้องข้อ (joint surgery costs) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระยะการดำเนินของโรคอย่างรุนแรงไปที่ข้อ ค่าบริการคนไข้ใน (inpatient visit costs) ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ เช่น ค่าเดินทาง (travelling expense) ได้ถูกนำมาพิจารณาเมื่อมีการใช้บริการทางการแพทย์ ต้นทุนทางอ้อมที่พิจารณา ได้แก่ ค่ารายได้ที่สูญเสียไปของผู้ป่วยจากการขาดงานเนื่องจากไปรับการรักษาที่โรงพยาบาล (Patient's income loss)

4.4 ตัวเปรียบเทียบ

การศึกษานี้เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate ซึ่งเป็นการรักษาที่มีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปัจจุบัน หลังจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน ด้วยขนาดและวิธีการใช้ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย และแนะนำอยู่ในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย ดังนี้

- Infliximab: 3 มก./กก. ในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 หลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์

การรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate เป็นตัวเปรียบเทียบที่เหมาะสมในแบบจำลองนี้ เนื่องจากในบัญชียาหลักแห่งชาติยังไม่มียาชีววัตถุตัวใดอยู่ในรายการเพื่อเป็นทางเลือกเปรียบเทียบ ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs มาตรฐานแล้ว การรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate จึงเป็นทางเลือกสุดท้ายในการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ และเหตุผลในการเลือก Methotrexate เป็นตัวแทนของยา DMARDs ที่ใช้

ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจาก Methotrexate เป็นยา DMARD หลักที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและระบุอยู่ในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย

4.5 ขอบเขตของเวลา

เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคเรื้อรัง ขอบเขตของระยะเวลาที่เหมาะสมในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในรูปแบบจำลองนี้คือ ระยะเวลาตลอดอายุขัย (Lifetime horizon)

4.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.6.1 ตัวแปรด้านประสิทธิผลของยา

ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยา Infliximab ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยเกณฑ์ในการคัดเลือกวรรณกรรมเข้าพิจารณา ดังตารางที่ 1 โดยต้องเป็นการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate ที่เป็นการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials; RCTs) หรือการวิเคราะห์เชิงอภิมานของการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม (meta-analysis of randomized controlled trials) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ได้รับการรักษาด้วย Methotrexate มาก่อนแต่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ และเป็นการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ร่วมกับ Methotrexate โดยการศึกษาที่มีการรายงานผลโดยประเมินตามเกณฑ์เงื่อนไขของ American College of Rheumatology (ACR) response criteria ที่ ACR20, ACR50 และ ACR70 ในระยะเวลา 6 เดือนของการรักษาหรือมากกว่า เพื่อให้สอดคล้องกับรอบการคำนวณของแบบจำลองที่ได้กำหนดไว้เบื้องต้น

ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือกวรรณกรรม

	เกณฑ์การคัดเลือกวรรณกรรม
Population	ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ ACR criteria 1987 สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs ซึ่งรวมถึงยา Methotrexate มาก่อนแต่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้
Intervention	ยา Infliximab ร่วมกับยา Methotrexate
Comparators	ยาหลอก (placebo) ร่วมกับ Methotrexate
Outcomes	ACR 20,50 or 70 response ในระยะเวลา 6 เดือนของการรักษาหรือมากกว่า
Study design	RCTs study, meta-analysis of RCTs study

ผลของการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาวิเคราะห์เชิงอภิมาน ไม่มีวรรณกรรมใดที่มีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์และผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือก เนื่องจากการศึกษาวิเคราะห์เชิงอภิมานที่มีอยู่ไม่มีการรายงานผลการศึกษาของ ACR70 และจากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาวิจัยเดี่ยวของยา Infliximab ตามเกณฑ์ในการคัดเลือก มีเพียงการศึกษาเดียวที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์และได้รับการคัดเลือกสำหรับเป็นข้อมูลประสิทธิผลของยา Infliximab คือ การศึกษา randomized controlled trials ในระยะที่ 3 ของยา Infliximab (ATTRACT¹¹) ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา Methotrexate มาก่อนและไม่

ตอบสนอง โดยประเมิน ACR20, ACR50 และ ACR70 ในสัปดาห์ที่ 30 ของการรักษา ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาหลักของ ยา Infliximab ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Methotrexate มาก่อน ซึ่ง 50% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Infliximab ขนาด 3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ สามารถบรรลุค่า ACR20 และ 27% ของผู้ป่วยบรรลุค่า ACR50 และ 8% ของผู้ป่วยบรรลุค่า ACR70 ที่ สัปดาห์ที่ 30 ของการรักษา เนื่องจากข้อมูลประสิทธิผลที่ได้จากการศึกษาถูกรายงานผลเป็นอัตราส่วน (rate) ของผู้ป่วยที่ตอบสนอง ณ สัปดาห์ที่ 30 ดังนั้น ข้อมูลจึงถูกคำนวณเปลี่ยนเป็นอัตราส่วน (rate) ณ สัปดาห์ที่ 24 และคำนวณเป็นโอกาสความน่าจะเป็น (probability) ที่ผู้ป่วยจะบรรลุค่า ACR ต่างๆ ในสัปดาห์ที่ 24 ของการรักษาและโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ตอบสนอง (lack of efficacy) หรือตอบสนองไม่เพียงพอ (non-adequate response ACR<20) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การตอบสนองของยา Infliximab ที่ ACR20, ACR50 และ ACR70

Source	Description	Non-adequate response (ACR<20)	ACR20	ACR50	ACR70
Clinical trial	Response rate at 30 wks	-	0.50	0.27	0.08
Calculations (Rate/30 wks)*24 wks	Response rate at 24 wks	-	0.40	0.22	0.06
Calculations $P = 1 - \exp(-RT)$	Probability of achieving ACR at 24 wks	0.41 (1-ACR20-ACR50-ACR70)	0.33	0.19	0.06

สำหรับประสิทธิผลของยาหลอกร่วมกับ Methotrexate นั้น เนื่องจากแบบจำลองนี้ถูกออกแบบให้สอดคล้องกับแนวทางการใช้ยาชีววัตถุที่เข้มงวดของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ในทางปฏิบัติผู้ป่วยที่ยังมีการตอบสนองต่อ Methotrexate หรือยา DMARDs มาตรฐานทั้งแบบ mono-therapy หรือ combination therapy จะไม่สามารถเริ่มใช้ยาชีววัตถุได้เลย ดังนั้น ประสิทธิผลของการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate ที่ใช้ในแบบจำลองนี้ จึงเป็นการตอบสนองของยา Methotrexate ที่ไม่เพียงพอทางคลินิกคือมีค่า ACR<20 ซึ่งสอดคล้องกับความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ อย่างไรก็ตาม ในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น ได้ปรับค่าการตอบสนองของยา Methotrexate ให้มีโอกาสตอบสนองได้บ้าง คือที่ ระดับ ACR 20 ซึ่งค่านี้ได้มาจากการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบระหว่าง Methotrexate กับ ยา Infliximab

4.6.2 ตัวแปรโอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Transition probabilities)

ข้อมูลโอกาสความน่าจะเป็น (Probability) ที่ผู้ป่วยจะบรรลุค่า ACR20, ACR50, ACR70 ในสัปดาห์ที่ 24 ของการรักษาด้วยยา Infliximab ถูกนำมาใช้เป็นค่าโอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแบบจำลอง ดังตารางที่ 3 โดยมีรายละเอียดดังนี้

- ค่า ACR70 ถูกนำมาใช้เป็นค่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะ remission จากทุกระดับความรุนแรงของโรค
- ค่า ACR50 นำมาใช้เป็นค่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่สถานะ low activity

- ค่า ACR20 นำมาใช้เป็นค่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่สถานะ moderate activity
- ค่า non-adequate response นำมาใช้กรณีผู้ป่วยระดับ high activity ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองน้อยกว่า ACR20 ทำให้ยังคงอยู่ในสถานะ high activity ดังเดิม ส่วนผู้ป่วยสถานะ moderate และ low ที่ยังคงอยู่สถานะดังเดิม หลังจากครบรอบของการรักษาได้มาจากการคำนวณหักลบจากโอกาสความน่าจะเป็นอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นในสถานะนั้นๆ
- โอกาสที่ผู้ป่วยจะมีอาการกำเริบของโรคมากขึ้นขณะที่ยังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (secondary failure) ถูกนำมาใช้เป็นตัวคูณค่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะย้ายสถานะไประดับความรุนแรงที่สูงขึ้น (moderate ไป high และ low ไป moderate) โดยค่า secondary failure ของยาชีววัตถุได้รับการประเมินจากความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญอยู่ที่ประมาณ 15% ต่อปี
- โอกาสที่ผู้ป่วยในภาวะ remission จะต้องกลับมารักษาด้วยยาชีววัตถุอีกครั้ง (retreat) ถูกสมมติให้เป็น 10% ต่อปี
- ผู้ป่วยที่ใช้ยาชีววัตถุทุกสถานะมีโอกาสถอนยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์อยู่ที่ประมาณ 15% ต่อปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องกลับไปรักษาด้วยการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate
- ในกรณีโอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ Methotrexate นั้นผู้ป่วยจะยังคงอยู่ที่สถานะ high activity ตลอดเวลาเนื่องจากการตอบสนองของยาที่ไม่เพียงพอ ไม่มีโอกาสได้ย้ายไปสู่สถานะความรุนแรงที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ค่า secondary failure ของยาชีววัตถุยังคงถูกนำมาใช้เป็นตัวคูณค่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะย้ายสถานะจาก moderate ไป high หรือ low ไป moderate ซึ่งนำไปใช้คำนวณในกรณีที่ผู้ป่วยต้องถอนยาจากยา Infliximab และไปใช้การรักษาแบบประคับประคอง ณ สถานะนั้นๆ

ตารางที่ 3 โอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Transition probabilities)

Transitional probabilities	Clinical response defined	Supportive care + MTX	Infliximab + MTX
High disease activity			
From high to moderate DAS	Low response ACR 20	0.00	0.33
From high to low DAS	Moderate response ACR 50	0.00	0.19
From high DAS to remission	Great response ACR 70	0.00	0.06
From high to high DAS	Non adequate response	1.00	0.41
Moderate disease activity			
From moderate to low DAS	Moderate response ACR 50	0.00	0.19
From moderate DAS to remission	Great response ACR 70	0.00	0.06
From moderate to moderate DAS	(calculation)	0.92	0.67
From moderate to high DAS	secondary failure	0.08	0.08
Low disease activity			
From low to remission	Great response ACR 70	0.00	0.06
From low to low	(calculation)	0.92	0.86
From low to moderate	secondary failure	0.08	0.08
Remission			

From remission to remission	Keep on DMARDs	0.00	0.95
From remission to low	Retreat with biologics	0.00	0.05

4.6.3 ตัวแปรด้านผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในหน่วยของปีสุขภาพ (Quality adjusted life year: QALY) ซึ่งคำนวณจากปีชีวิต (Life year) คูณด้วยคะแนนอรรถประโยชน์ (Utility) ซึ่งค่าอรรถประโยชน์คำนวณมาจากการเฉลี่ยน้ำหนักของค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละระดับของความรุนแรงของโรคที่สัมพันธ์กับ DAS28 ซึ่งเป็นตัวแบ่งสถานะทางสุขภาพ ด้วยสมมติฐานที่ว่าระดับความรุนแรงของ DAS28 มีความสัมพันธ์กับค่าอรรถประโยชน์ โดยใช้สมการ Regression ระหว่าง EQ-5D และ DAS28 เพื่อหาความสัมพันธ์ถึงการเปลี่ยนแปลงของคะแนน DAS28 ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าอรรถประโยชน์ EQ-5D ซึ่งสมการความสัมพันธ์นี้ได้มาจากการศึกษาของ Adams et al.¹⁸ ที่ทำการศึกษาค่าความสัมพันธ์ระหว่าง EQ-5D, SF-6D, HAQ และ Disease activity (DAS28) ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สมการความสัมพันธ์ระหว่าง EQ-5D และ DAS28 แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Linear regression EQ5D vs. DAS28

สมการ Linear regression EQ5D-DAS28 คือ $EQ5D = (-0.084)DAS + 0.887$			
Coefficients	Estimate	Std. Error	P-value
Intercept	0.887	0.01	< 0.01
DAS	-0.084	0.05	< 0.01

ส่วนข้อมูลค่าเฉลี่ย DAS28 ในแต่ละระดับความรุนแรงของโรค (High, Moderate, Low และ Remission) ได้มาจากการศึกษาของ Singh et al.¹⁹ ในการประเมินความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในทางคลินิกในประเทศอินเดีย การศึกษานี้ทำการแบ่งผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามระดับความรุนแรงของโรคด้วย DAS28 และคำนวณหาค่าเฉลี่ยของ DAS28 ในแต่ละระดับความรุนแรง ดังแสดงในตารางที่ 5 เนื่องจากเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเอเชีย จึงสมมติให้ค่าเฉลี่ย DAS28 ที่ได้ไม่มีความแตกต่างจากข้อมูลของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย และตารางที่ 6 แสดงข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละระดับความรุนแรงของโรคที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ Regression

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ย DAS28 ในแต่ละระดับความรุนแรงของโรค

Health States	N	DAS range	Mean DAS28	SD	SE
High	124	5.11 - 9.40	6.38	0.87	0.0781
Moderate	62	3.21 - 5.10	4.25	0.58	0.0737
Low	5	2.61 - 3.20	3.04	0.17	0.0760
Remission	9	0.00 - 2.60	1.99	0.38	0.1267

ตารางที่ 6 ค่าประมาณการณั้รลดประโยชน์ในแต่ละระดับความรุนแรงของโรค

Disease activity	Utility for all patients
High	0.3511
Moderate	0.5300
Low	0.6316
Remission	0.7198

4.6.4 ตัวแปรด้านอัตราการเสียชีวิต

ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตที่ใช้ในแบบจำลองเป็นอัตราการเสียชีวิตของคนไทยทั่วไปที่สัมพันธ์กับอายุซึ่งได้มาจากข้อมูลสถิติของกระทรวงสาธารณสุข²⁰ และนำมาปรับด้วยอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ประมาณ 1.5-1.6 เท่าของคนปกติ²¹ ซึ่งในแบบจำลองได้ปรับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นด้วยค่า 1.55 เท่าของคนปกติ อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่มีข้อมูลด้านผลประโยชน์ในเรื่องของอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงจากการรักษาด้วยยาชีววัตถุ แบบจำลองจึงได้ใช้ค่าอัตราการเสียชีวิตที่เท่ากันในทุกๆ การรักษา

4.6.5 ตัวแปรด้านต้นทุนและทรัพยากรทางการแพทย์ที่ใช้

การศึกษานี้ได้ใช้มุมมองทางสังคมซึ่งพิจารณาซึ่งพิจารณาทั้งต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (Direct medical cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องทางการแพทย์ (Direct non-medical cost) และต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) โดยคำนวณต้นทุนทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้นรวมกันในแต่ละสถานะสุขภาพของแต่ละการรักษาในระยะเวลาทุกๆ 6 เดือน (cycle) ต้นทุนค่ายาประมาณจากขนาดการใช้ยา (dosing regimen) ที่แนะนำในเอกสารกับยาที่ขึ้นทะเบียนในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และราคาของ Infliximab ได้มาจากเว็บไซต์ DMSIC website²² ของกระทรวงสาธารณสุข โดยแบ่งการคำนวณเป็นปีแรกของการรักษา (Induction year) และปีต่อไปสำหรับการใช้ยาต่อเนื่อง (Maintenance year) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่ายา (Drug acquisition cost)

Drug	Required dose (mg)	Vials per dose	Price per vial / tab (THB)	Induction year (THB)	Maintenance year (THB)
Supportive care + MTX	At least 10 mg/wk	-	3.60	748	748
Infliximab + MTX	3 mg/kg at wk 0, 2, 6, then every 8 wks	2	27,547	441,503	358,861

ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Monitoring laboratory test costs) ที่เกี่ยวข้องสำหรับการใช้ยาชีววัตถุได้มาจากรายงานวิจัยต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของ Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)²³ รายการที่ต้องตรวจและความถี่ในการตรวจได้มาจากหลักเกณฑ์การใช้ยาชีววัตถุในประเทศไทยและความคิดเห็นจากแพทย์ ดังตารางที่ 8 ส่วนต้นทุนต่อหน่วยของทรัพยากรทางการแพทย์ ได้แก่ ค่าบริการคนไข้นอก (outpatient visit cost) ค่ากายภาพบำบัด (rehabilitation visit costs) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Monitoring laboratory test costs) ที่

เกี่ยวข้องกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ค่าผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับข้อ (joint surgery costs) ในกรณีผู้ป่วยมีระยะการดำเนินของโรคอย่างรุนแรงไปที่ข้อ ค่าบริการคนไข้ใน (inpatient visit costs) ได้คำนวณมาจากรายงานวิจัยต้นทุนมาตรฐานของ HITAP เช่นเดียวกัน แต่ความถี่ในการใช้บริการในระยะเวลา 6 เดือนซึ่งสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคหรือสถานะสุขภาพประเมินมาจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์²⁴ แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 9 สำหรับการคำนวณต้นทุนจะปรับให้เป็นค่าของเงินในปี พ.ศ. 2555 โดยใช้ค่าดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI)²⁵

ตารางที่ 8 ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Monitoring laboratory test cost)

	Unit cost (THB)	Prior treatment	Post treatment (No. per year)
Full blood count (FBC)	131.57	1	2
Liver function test (LFT)	513.24	1	2
Hepatitis profile	733.97	1	0
HIV	205.51	1	0
Chest x-ray	249.01	1	1

ตารางที่ 9 ต้นทุนและปริมาณการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ตามระดับความรุนแรงของโรคระยะเวลา 6 เดือน

Items	Description	Cost/ episode (THB)	Remission (DAS<2.6)		Low activity (DAS2.6-3.2)		Moderate (DAS 3.2-5.1)		High (DAS>5.1)	
			No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB
OPD visit (days)	Food/Nursing Prescribing cost	454.45	2.0	908.91	2.0	908.91	3.0	1,363.36	6.0	2,726.73
Rehabilitation visit (days)	Movement	117.44	0.0	0.00	0.0	0.00	2.0	234.87	2.0	234.87
Lab test for RA treatment	Rheumatoid factor/ESR/CRP	337.08	2.0	674.17	2.0	674.17	2.0	674.17	2.0	674.17
General X-ray	General X-ray	249.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	1.0	249.01
Joint surgery	Repair joint structure/excision /incision	7,480.55	0.0	0.00	0.0	0.00	0.5	3,740.28	1.0	7,480.55
IPD visit (days)	Food/Nursing Accommodation/ IPD general med	2,365.10	3.5	8,277.86	3.5	8,277.86	7.5	17,738.27	10.0	23,651.02
Total				9,860.94		9,860.94		23,750.95		35,016.35

ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทาง (Travelling expense) ที่เกิดจากการไปพบแพทย์ได้มาจาก รายงานวิจัยต้นทุนมาตรฐานของ HITAP ความถี่ของค่าใช้จ่ายในการเดินทางขึ้นอยู่กับความถี่ในการไปพบแพทย์ในแต่ละระดับความรุนแรงของโรค ต้นทุนทางอ้อมที่พิจารณา ได้แก่ ค่ารายได้ที่สูญเสียไปของผู้ป่วยจากการขาดงานเนื่องจากไปรับบริการ

รักษาที่โรงพยาบาล (Patient's income loss) โดยค่ารายได้ที่สูญเสียไปต่อวันคำนวณมาจากค่าแรงงานขั้นต่ำ 300 บาทที่พึงประกาศใช้ในปี 2555 และจำนวนวันในการขาดงานที่เกิดขึ้นจากการไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลเท่านั้น ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องทางการแพทย์-ต้นทุนทางอ้อมตามระดับความรุนแรงของโรคระยะเวลา 6 เดือน

Items	Cost/ episode (THB)	Remission (DAS<2.6)		Low activity (DAS2.6-3.2)		Moderate (DAS 3.2-5.1)		High (DAS>5.1)	
		No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB	No. /cycle	Cost THB
Travelling expense	155.00	2.0	310.01	2.0	310.01	5.0	775.02	8.0	1,240.03
Patient's income loss from hospital visits	300.00	2.0	600.00	2.0	600.00	5.0	1,500.00	8.0	2,400.00
Total			910.01		910.01		2,275.02		3,640.03

4.7 การปรับลด (Discounting)

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตในช่วงเวลาแตกต่างกันถูกปรับให้เป็นมูลค่าในปัจจุบัน โดยใช้อัตราปรับลดร้อยละ 3 ตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีในประเทศไทย²⁷

4.8 สมมติฐานสำคัญ

สมมติฐานที่ใช้สำหรับแบบจำลองของการศึกษานี้ สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับโอกาสความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ และการคำนวณในแบบจำลอง
 - การลดระดับความรุนแรงของโรค หรือการเปลี่ยนสถานะสุขภาพด้วย DAS28 ถูกกำหนดด้วย ACR response โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาในระดับ ACR70 สามารถเข้าสู่ภาวะ remission และ ACR50 สามารถเข้าสู่สถานะ low activity ได้ตามลำดับ โดยไม่ว่าจะอยู่สถานะสุขภาพใดในขณะที่ยังไม่มีการวิเคราะห์ในแต่ละรอบของการวิเคราะห์
 - ผู้ป่วยมีโอกาสที่ระดับความรุนแรงของโรคสูงขึ้นอีกครั้งได้แม้ในขณะที่ยังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (Secondary failure) ด้วยโอกาส 15% ต่อปี และมีอัตราการถอนยา (Annual treatment withdrawal) เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ ด้วยโอกาสการถอนยาที่ 15% ต่อปี
 - ผู้ป่วยในภาวะ remission มีโอกาสกลับมาใช้ยา Infliximab อีกครั้งด้วยโอกาส 10% ต่อปี เมื่อเริ่มมีอาการของโรครุนแรงขึ้นมาอีกครั้งหนึ่ง
 - ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ remission หรือสถานะ high activity state เนื่องจากไม่ตอบสนองต่อยาหรือตอบสนองไม่เพียงพอต้องหยุดยา Infliximab ตามเกณฑ์เงื่อนไขการให้ยาชีววัตถุที่ได้อ้างอิงไว้ก่อนหน้านี้

- ค่าต้นทุน และค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลงของอาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้ถูกคำนวณในแบบจำลองเนื่องจากผู้ป่วยจะถอนยาทันทีเมื่อมีอาการ และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาจะหายไปเมื่อหยุดการรักษา
2. สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทางคลินิกด้วย DAS28 กับค่าอรรถประโยชน์ EQ5D
- ในการวิเคราะห์ค่าอรรถประโยชน์ ค่า DAS28 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงของค่าอรรถประโยชน์ EQ5D ด้วยสมการ regression ของค่า EQ5D-DAS28

4.9 การวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปร

ในการศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรโดยสองวิธี ได้แก่

1. การวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนครั้งละ 1 ตัวแปร (One-way sensitivity analysis)

ตัวแปรสำคัญที่ทำการวิเคราะห์ได้แก่ อัตราการถอนยาต่อปี, โอกาสที่ระดับความรุนแรงของโรคสูงขึ้นอีกครั้งได้ขณะที่ยังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง และโอกาสที่ผู้ป่วยในภาวะ remission มีโอกาสกลับมาใช้ยา Infliximab อีกครั้ง

2. การวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis)

วิเคราะห์โดยใช้ Monte Carlo simulation ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2007 ซึ่งทำการสุ่มค่าตัวแปรซ้ำ 1,000 ครั้ง วิธีการสุ่มค่าตัวแปรขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายข้อมูล โดยได้กำหนดสมมติฐานไว้ดังนี้

- 1) ข้อมูลมีการกระจายแบบบีต้า สำหรับค่าของตัวแปรที่มีค่าอยู่ในช่วง 0-1 เช่น ความน่าจะเป็น
- 2) ข้อมูลมีการกระจายแบบแกมมา สำหรับค่าของตัวแปรที่มีค่าบวกเท่านั้น เช่น ตัวแปรต้นทุน
- 3) ข้อมูลมีการกระจายแบบนอร์มอล สำหรับตัวแปรอื่นๆ

ผลการวิเคราะห์แสดงเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่ยาชีววัตถุแต่ละตัวจะมีความคุ้มค่า และความเต็มใจจ่ายต่อการลงทุนทางการแพทย์และสาธารณสุข (Willingness to pay threshold) ที่ระดับต่างๆ

5. ผลการศึกษา

5.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Infliximab ร่วมกับ Methotrexate เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน พบว่าเมื่อจำลองการใช้ยาด้วยแบบจำลอง Markov ในระยะเวลาตลอดอายุขัย (80 ปี) ตามเงื่อนไขการใช้ยาชีววัตถุที่เข้มงวดของสมาคมรูมาติสซิมแห่งประเทศไทย ยา Infliximab มีต้นทุนการรักษา (Total costs) ที่ราคา 2,408,704 บาท และให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพคือจำนวนปีสุขภาพ (Total QALYs) ที่ 20.91 ปีสุขภาพ ในขณะที่การรักษาแบบประคับประคองมีต้นทุนการรักษา (Total costs) ที่ราคา 1,876,137 บาท และจำนวนปีสุขภาพ (Total QALYs) ที่ 16.87 ปีสุขภาพ ดังนั้นเมื่อกำหนดค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-

effectiveness ratio; ICER) ของยา Infliximab เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง อยู่ที่ 131,857 บาทต่อปีสุขภาพ (Baht/QALY) ดังตารางที่ 11 ซึ่งเมื่อพิจารณาความเต็มใจจ่าย (Willingness to pay threshold) ที่ 1 GDP per capita หรือ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพ ยา Infliximab ไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตาม ตามหลักเกณฑ์การประเมินความคุ้มค่าในประเทศไทยที่ 1 – 3 เท่าของ GDP per capita ICER ของยา Infliximab ยังอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ และมีความคุ้มค่าในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในประเทศไทย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองของการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน โดยยึดตามหลักเกณฑ์การใช้ยาชีววัตถุของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์กรณีพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่างยา Infliximab และการรักษาแบบประคับประคอง

Treatment	Total Costs Baht	Total QALYs	Infliximab vs. Supportive care			
			Incremental Cost	Incremental QALYs	ICER	Description
Supportive care + MTX	1,876,137	16.87	NA	NA	NA	ยา Infliximab มีต้นทุนและ QALYs ที่มากกว่าการรักษาแบบประคับประคองด้วยค่า ICER ที่ยอมรับได้ (cost-effective) ในช่วง 1-3 เท่าของ GDP per capita
Infliximab + MTX	2,408,704	20.91	532,567	4.04	131,857	

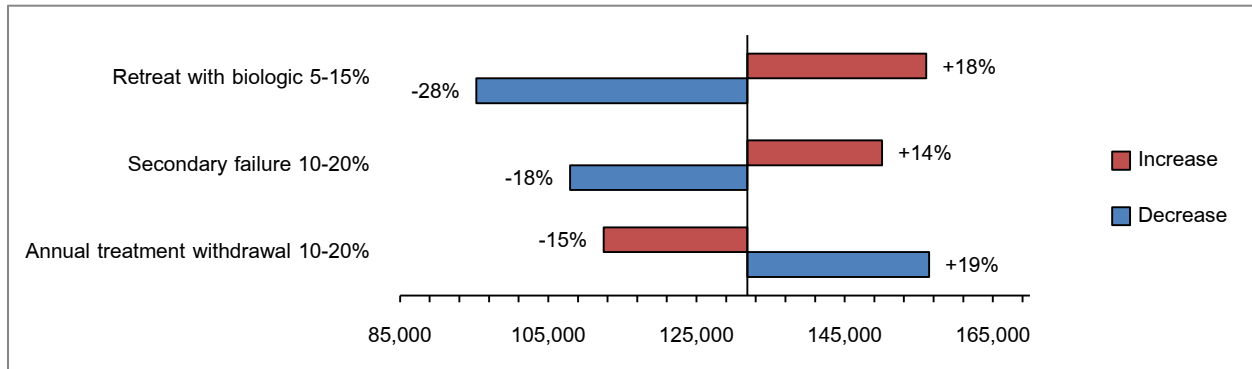
5.2 ผลการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ โดยวิธี One-way Sensitivity Analysis

ตัวแปรสำคัญที่ทำการวิเคราะห์โดยวิธี One-way sensitivity analysis ได้แก่

- โอกาสที่ผู้ป่วยในภาวะ remission มีโอกาสกลับมาใช้ยา Infliximab อีกครั้ง (Retreat) 5-15%
- โอกาสที่ระดับความรุนแรงของโรคสูงขึ้นอีกครั้งได้ขณะที่ยังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (Secondary failure) 10-20%
- อัตราการถอนยาต่อปี (annual treatment withdrawal) 10-20%

เมื่อทำการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรทางคลินิกโดยใช้ช่วงของค่าที่เป็นไปได้ของตัวแปรแต่ละตัวที่ได้จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ พบว่าค่า ICER ของยา Infliximab ยังอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ไม่เกิน 200,000 บาทต่อปีสุขภาพ โดย ICER จะมีค่าลดลงถ้าโอกาสในการ retreat และ โอกาส secondary failure ลดลง หรือมีอัตราการถอนยาต่อปีที่เพิ่มขึ้น ซึ่งตัวแปรที่มีผลต่อ ICER มากที่สุดและทำให้ ICER ลดลงถึง 28% คือโอกาสในการ retreat ที่ลดลงเหลือ 5% ในขณะที่ ICER จะมีค่าเพิ่มขึ้นมากถึง 19% ถ้าอัตราการถอนยาต่อปีที่ลดลงเป็น 10% ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis



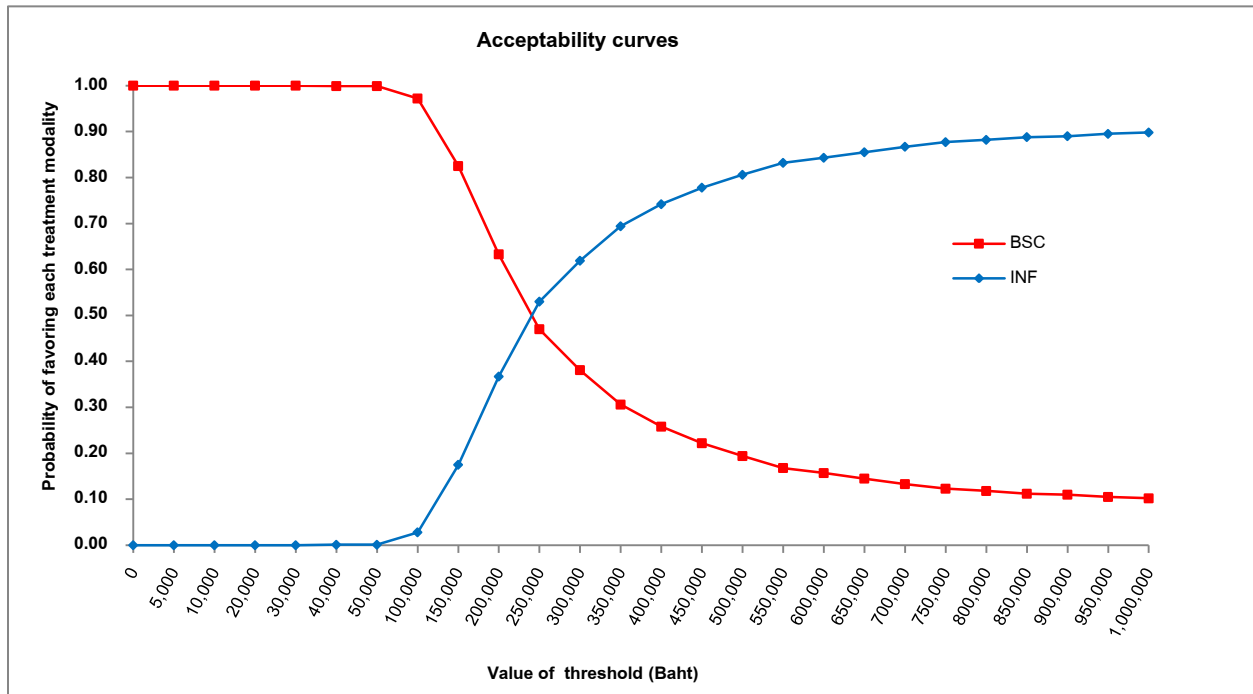
5.3 ผลการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ โดยวิธี Probabilistic Sensitivity Analysis

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งให้โอกาสผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา Methotrexate ที่ ACR20 ตามผลการศึกษาของยา Infliximab พบว่าที่ระดับความเต็มใจจ่าย 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ยา Infliximab มีโอกาสเกิดความคุ้มค่าที่ 8% (ตารางที่ 12) และมีโอกาสเกิดความคุ้มค่าที่มากขึ้นเรื่อยๆ จาก 50% ถึง 70% เมื่อระดับความเต็มใจจ่ายที่ 240,000 บาทถึง 360,000 บาท ขณะที่การรักษาแบบประคับประคองมีโอกาสความคุ้มค่าลดลงเรื่อยๆ ดังแสดงในกราฟ Cost-effectiveness acceptability curves ในรูปที่ 3 ดังนั้น ยา Infliximab มีโอกาสเกิดความคุ้มค่ามากกว่าการรักษาแบบประคับประคองในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ระดับความเต็มใจจ่ายมากกว่า 240,000 บาท เป็นต้นไป

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis

Treatment	Total cost	Total QALYs	Infliximab vs. Supportive care					
			Incremental cost	Incremental QALYs	ICER (THB/QALY)	Probability of cost-effective at threshold of 120,000 baht	Probability of cost-effective at threshold of 240,000 baht	Probability of cost-effective at threshold of 360,000 baht
BSC+MTX	1,503,787	22.03	NA	NA	NA	92%	50%	30%
Infliximab+MTX	2,073,600	24.39	569,813.29	2.3615	241,288.92	8%	50%	70%

รูปที่ 3 กราฟแสดงโอกาสความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (Cost effectiveness Acceptability Curves) ณ ความเต็มใจจ่ายระดับต่าง ๆ



5.4 ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาด้วยยา Infliximab

จากข้อมูลสถิติจำนวนประชากร ข้อมูลระบาดวิทยา และความคิดเห็นทางการแพทย์ จำนวนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทยที่เข้าหาการรักษาและอยู่ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากมีอยู่ประมาณห้าพันกว่าคน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐานทั้งแบบ mono-therapy หรือ combination therapy ใดๆก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้การรักษาดังกล่าวมีการตอบสนองต่อยาที่ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอและมีความจำเป็นต้องได้รับยาชีววัตถุตามหลักเกณฑ์เงื่อนไขการใช้ยาชีววัตถุของสมาคมฯ ซึ่งจากข้อมูลมูลค่าการใช้ยาชีววัตถุหลังจากเริ่มแนวทางการปฏิบัติการเบิกจ่ายเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลตามระบบเบิกจ่ายตรงของข้าราชการสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (pre-authorization program) พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุมีจำนวนลดลงอย่างมาก ซึ่งหากประเมินโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาชีววัตถุจากมูลค่าการใช้ยาแล้วจะมีผู้ป่วยอยู่ประมาณ 15% ที่จะสามารถผ่านเกณฑ์การใช้ยาชีววัตถุได้ ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 การคำนวณจำนวนผู้ป่วยสำหรับประเมินผลกระทบทางงบประมาณ

การคำนวณจำนวนผู้ป่วย	ค่าประมาณ	จำนวนผู้ป่วย
จำนวนประชากรไทย ²⁸	-	63,891,000
จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ²⁹	Prevalence 0.3%	191,673
จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และเข้าหาการรักษา ¹⁷	Seeking care 50%	95,836
จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่เข้าหาการรักษา และอยู่ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ¹⁷	Moderate to severe 20%	19,167
จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่เข้าหาการรักษา และอยู่ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ที่ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs มาตรฐาน และผ่านเกณฑ์การใช้ยาชีววัตถุตามแนวทางของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ³⁰	Eligible to biologics 5%	958

ดังนั้น เมื่อพิจารณาภาระด้านงบประมาณที่เกิดขึ้นใน 5 ปี ตามแบบจำลองการประเมินความคุ้มค่าสำหรับการให้ยา Infliximab ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ผ่านเกณฑ์การใช้ยาชีววัตถุ และมีการควบคุมการใช้ตามแนวทางอย่างเข้มงวด ค่าต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เฉลี่ยของการรักษาด้วยยา Infliximab อยู่ที่ 163,154 บาทต่อปีต่อคน เมื่อสมมติให้จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 5% ในระยะเวลา 5 ปีเนื่องจากมีการเข้าหาการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น การรักษาด้วยยา Infliximab จะมีต้นทุนประมาณ 801 ล้านบาทใน 5 ปีแรก ส่วนค่าต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เฉลี่ยของการรักษาแบบประคับประคองอยู่ที่ 66,543 บาทต่อปีต่อคน และใช้งบประมาณ 318 ล้านบาทใน 5 ปีแรก ดังนั้น เมื่อพิจารณาผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นใน 5 ปีเมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองจะอยู่ที่ประมาณ 483 ล้านบาท

6. สรุป และอภิปรายผลการศึกษา

แบบจำลองนี้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Infliximab ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน ตามแนวทางการใช้ยาชีววัตถุและหลักเกณฑ์/แนวทางการปฏิบัติการเบิกจ่ายเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลตามระบบเบิกจ่ายตรงของข้าราชการสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อประเมินความเหมาะสมในการบรรจุยา Infliximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การศึกษานี้เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยา Infliximab เทียบกับการรักษาแบบประคับประคองหลังจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs ซึ่งยาชีววัตถุตัวอื่นๆ ในประเทศไทยไม่ถูกนำมาพิจารณาในการศึกษานี้เนื่องจากยังไม่มียาชีววัตถุตัวใดได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อเป็นทางเลือกในการเปรียบเทียบ นอกจากนี้ ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาชีววัตถุจากการวิเคราะห์ meta-analysis หรือ Indirect comparison สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในหลายๆ การศึกษาค่อนข้างมีความแตกต่างกัน³¹⁻³⁴ ดังนั้นอาจทำให้เกิดความไม่แน่นอนสูงในผลการวิเคราะห์

เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ผลการวิเคราะห์อาจแตกต่างกันโดยสิ้นเชิงขึ้นอยู่กับว่านำผลการศึกษาชิ้นใดเข้ามาใช้ ดังนั้น เพื่อให้สามารถตอบคำถามการวิจัยสำหรับปัญหาหลักแห่งชาติได้อย่างมีความแน่นอนทางเทคนิค การศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงเป็นการเปรียบเทียบยา **Infliximab** กับการรักษาแบบประคับประคองโดยใช้ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา **Infliximab** โดยตรง

จากการวิเคราะห์การรักษาด้วยแบบจำลอง **Markov** ไปตลอดระยะเวลาอายุขัย ตามเกณฑ์เงื่อนไขการใช้ยาชีววัตถุ พบว่ายา **Infliximab** ร่วมกับ **Methotrexate** มีความคุ้มค่ามากกว่าการรักษาแบบประคับประคองในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย **DMARDs** มาตรฐานแล้ว ด้วยค่า **ICER** เท่ากับ **131,857** บาทต่อปีสุขภาพะ ซึ่งเป็นค่า **ICER** ที่ยอมรับได้ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในประเทศไทย ด้วยระดับความเต็มใจจ่ายที่ **1-3** เท่าของ **GDP per capita** ปีล่าสุด³⁵ (**141,594 – 424,782** บาทต่อปีสุขภาพะ) และผลลัพธ์งานวิจัยนี้ค่อนข้างเที่ยงตรงจากการพิจารณาการวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ ทั้ง **One-way sensitivity analysis** และ **Probabilistic sensitivity analysis**

การศึกษานี้ให้ผลการศึกษาที่ไม่แตกต่างกับการศึกษาในประเทศอื่นๆ¹³⁻¹⁵ ในการประเมินความคุ้มค่าของยา **Infliximab** เทียบกับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ **Methotrexate** ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา **DMARDs** มาก่อน ซึ่งยา **Infliximab** มีความคุ้มค่ามากกว่า ด้วยเหตุจำเป็นทางคลินิกพร้อมกับข้อมูลการประเมินความคุ้มค่า ยา **Infliximab** จึงได้รับการอนุมัติให้เบิกจ่ายในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในหลายๆประเทศ เช่น **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** ประเทศอังกฤษได้แนะนำให้ใช้ **Infliximab** สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระดับความรุนแรง **DAS28 > 5.1** และผ่านการใช้ยา **DMARDs** มาก่อน โดยพิจารณาว่าประสิทธิผลของยากลุ่ม **Anti-TNF** ไม่มีความแตกต่างกัน และควรเริ่มจากการใช้ยาชีววัตถุที่มีต้นทุนการรักษาถูกที่สุด โดยการรักษาด้วยยาชีววัตถุจะสามารถลดการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ได้³⁶ **Pharmaceutical Benefit Schemes (PBS)** ของประเทศออสเตรเลียก็ได้แนะนำ **Infliximab** สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระดับความรุนแรงมากเช่นกัน โดยใช้หลักการ **Cost-minimization analysis** ในการประเมินความคุ้มค่าของยาในกลุ่ม **Anti-TNF**³⁷

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลักในเรื่องการไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว (**Long-term data**) และไม่มีข้อมูลการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของโรคด้วย **DAS28** ตามเกณฑ์ที่ใช้ประเมินทางคลินิก ดังนั้นการนำค่า **ACR response** มาแทนค่าการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของโรคด้วย **DAS28** อาจมีค่าความไม่แน่นอนสูง นอกจากนี้ การขาดข้อมูลอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยไทย และข้อมูลด้านการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ก็เป็นอีกข้อจำกัดที่สำคัญในการศึกษานี้ ซึ่งข้อจำกัดด้านข้อมูลสำหรับการประเมินความคุ้มค่าในประเทศไทยยังเป็นปัญหาที่พบบ่อยในการทำวิจัยทางด้านนี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้ใช้สมการความสัมพันธ์ระหว่าง **EQ5D** และ **DAS28** มาประมาณการณั้ค่าอรรถประโยชน์โดยใช้ข้อมูลค่าเฉลี่ย **DAS28** ในแต่ละระดับความรุนแรงที่ได้มาจากการศึกษาในคนเอเชีย โดยเชื่อว่าความสัมพันธ์ของ **EQ5D** กับ **DAS28** รวมถึงค่าเฉลี่ย **DAS28** ในแต่ละระดับความรุนแรงที่ได้มาจากการศึกษาไม่มีความแตกต่างจากข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย

ข้อมูลด้านการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ได้มาจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญและการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคมาก จะมีค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพทั้งต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับทางการแพทย์และไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ รวมถึงต้นทุนทางอ้อมเกิดขึ้นอย่างมาก และมีความแตกต่างอย่างมากกับต้นทุนที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยหรืออยู่ในภาวะ Remission และในทางปฏิบัติผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs อาจมีค่าใช้จ่ายในเรื่องของการใช้ยามากกว่าที่แบบจำลองประเมิน เพราะถึงแม้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs ก็ยังคงมีความจำเป็นต้องใช้ DMARDs บางตัวนอกเหนือจาก Methotrexate ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองเพื่อไม่ให้อาการรุนแรงมากไปกว่าเดิม ซึ่งค่าใช้จ่ายต้นทุนในส่วนนี้ไม่ได้มีการพิจารณาอย่างละเอียดในแบบจำลองนี้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ได้รับการประมาณการจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ จึงอาจมีความไม่แน่นอนและเป็นข้อจำกัดในการศึกษานี้

7. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

การศึกษานี้ได้ให้ข้อมูลที่สำคัญแก่ผู้บริหารที่มีอำนาจตัดสินใจเชิงนโยบาย ดังนี้

- ในปัจจุบัน ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐานไม่สามารถเข้าถึงยาชีววัตถุซึ่งเป็นแนวทางการรักษาตัวสุดท้ายสำหรับผู้ป่วยระดับรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และต้องทนทุกข์ทรมานจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งกระทบทั้งทางกาย จิตใจ สังคม และเศรษฐกิจของผู้ป่วย ด้วยเหตุผลนี้ ความจำเป็นในทางคลินิกในการให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเข้าถึงยาชีววัตถุจึงมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าหลักฐานความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์
- การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยา Infliximab ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก พบว่าการให้ยา Infliximab สามารถลดความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ และเมื่อพิจารณาอัตราส่วนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) แล้วยา Infliximab มีโอกาสความคุ้มค่ามากกว่าการรักษาแบบประคับประคอง ที่ระดับความเต็มใจจ่ายที่ 1-3 เท่าของ GDP per capita
- จากการวิเคราะห์ในแบบจำลอง หลักเกณฑ์และแนวทางการใช้ยาชีววัตถุของสมาคมรูมาติสซิมแห่งประเทศไทยมีความเข้มงวดและรัดกุมในการใช้ยาชีววัตถุ ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่สามารถผ่านเกณฑ์ในการใช้ยาชีววัตถุ และมีความจำเป็นต้องใช้ยาชีววัตถุอย่างต่อเนื่องมีจำนวนไม่มาก ดังนั้น งบประมาณและต้นทุนในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา Infliximab จึงสามารถควบคุมและบริหารจัดการได้ และมีความคุ้มค่าเมื่อมีการใช้ยาตามหลักเกณฑ์และเงื่อนไขอย่างเข้มงวด

เอกสารอ้างอิง

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22
2. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum* 1995 Oct;38(10)
3. Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis; joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993 Mar; 32
4. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jun;48
5. Backman CL. Employment and work disability in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16
6. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26
7. Maetzel A, Li LC, Pencharz J, et al. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. *Ann Rheum Dis* 2004;63
8. Osiri M, Maetzel A, Tugwell P. The economic burden of rheumatoid arthritis in a developing nation: results from a one-year prospective cohort study in Thailand. *J. of Rheumatology* January, 34, 57-63.
9. Finckh A. & Rubbert-Roth A. (2009). Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy*, 11(Suppl 1):S1
10. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41
11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9
12. Guideline for biological therapy in rheumatoid arthritis. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้สารชีวภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
13. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of Infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(6): 607-18
14. Kobelt G, Jonsson L, Young A, et al. The cost-effectiveness of Infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Feb; 42 (2): 326-35
15. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002 Oct 1; 113 (5): 400-8
16. Welsing P, Severens J, Hartman M, et al. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum* 2004 Dec; 51(6): 964-73
17. Experts' opinion (แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครวนนบดี, แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร, แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์)

18. Adams R, Walsh C, Veale D, et al. Understanding the relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and disease activity in inflammatory arthritis. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(6): 477-487
19. Singh H, Kumar H, Handa R, et al. Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: An Indian Experience. *Arthritis* 2011
20. Bureau of Health Policy and Strategy Ministry of Public Health. Age specific death rate per 1,000 populations, Thailand 2010.
21. Sokka T, Abelson B, Pincus T, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S35-S61
22. Drug and Medical Supplies Information Centre (DMSIC), Ministry of Public Health. Price of drugs and medical supplies [homepage on the Internet]. No date [cited 2012 April]. Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug
23. Riewpaiboon A. Standard Cost Lists for Health Technology Assessment. Health Intervention and Technology Assessment Program 2011.
24. Survey questionnaire of medical resource uses in rheumatoid arthritis in Thailand. (unpublished data)
25. Consumer Price Index 2012. Bureau of Trade and Economic Indices. [cited 2012 April] Available from http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new_e.asp
26. Burton W, Morrison A, Maclean R, et al. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occupational Medicine* 2006;56:18-27
27. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. 2552.
28. Institute for Population and Social Research. Mahidol Population Gazette: Population of Thailand 2011 [database on the Internet]. 2011 Jan, Vol 20 [cited 2012 Jan 15]. Available from: <http://www.ipsr.mahidol.ac.th/ipsr/PublicationGazette.aspx>
29. Chaiamnuay P. Epidemiology of rheumatic disease in rural population in Thailand: a World Health Organization-International League Against Rheumatism COPCORD study. *Internal Medicine* 1996; 12(2): 29-34.
30. IMS data. Market size estimation of biologics in government hospitals. Moving Annual Total (MAT 2011): Purchasing cost of Infliximab and Etanercept from May 2010 - Apr 2011 for all indications after pre-authorization program (Rheumatology, Dermatology, Gastrology). (Unpublished)
31. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2011
32. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266-271
33. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009

34. Hochberg MC, Tracy JK, Holt MH, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii13–ii16
35. Thailand's Economic Fact Sheet. Division of Economic Information, Department of International Economic Affairs. As of 1 December 2011 <http://www.mfa.go.th/fealac/images/ThailandUpdatePic30.pdf>
36. NICE technology appraisal guidance 130. Adalimumab, Etanercept and Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. September 2010.
37. Public Summary Documents by Product: Infliximab. [cited 2012 May]. Available from <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-infliximab-july08>