

การประเมินต้นทุนประสิทธิผลจากการรักษาด้วยยา Etanercept ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จัดทำโดย ภญ. ศิรินทิพย์ เพชรภักดิ์
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
โทร: 02-665-4749

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดและทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วย หากได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องอาจก่อให้เกิดการสูญเสียหน้าที่การทำงานของข้อ จนนำมาสู่ความพิการ โรคแทรกซ้อน รวมถึงการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร [1] ความชุกของโรคเฉลี่ยอยู่ในช่วงระหว่าง 0.5 ถึง 1.0% ของประชากรที่เป็นผู้ใหญ่ [2, 3] สำหรับประเทศไทย ได้มีการประมาณความชุกของโรคอยู่ที่ร้อยละ 0.12 ถึง 0.3 หรือประมาณเกือบสองแสนรายทั่วประเทศ [1] โดยทั่วไปโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 2-3 เท่า [2, 4] โดยพบบ่อยที่สุดในช่วงอายุ 35 ถึง 50 ปี [5]

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีการดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง ถึงแม้อาการของข้ออักเสบจะลดลงแต่ในระยะยาวอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของข้อและเกิดการพิการของข้อได้ [4, 6] พบว่ามี 13-67% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มาเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6 เดือนถึง 15 ปี เกิดทุพพลภาพจนไม่สามารถทำงานได้ [7] ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด [8] และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีอัตราเสี่ยงที่จะเสียชีวิตสูงกว่าคนปกติอันเนื่องมาจากโรคแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อ โรคในระบบทางเดินอาหาร โรคในระบบสืบพันธุ์ และโรคมะเร็ง [9] นอกเหนือจากนี้ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีผลกระทบอย่างมากต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อหน้าที่การทำงานของผู้ป่วยด้วย พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูญเสียเวลาทำงานเฉลี่ย 39 วันต่อปี [10] และประมาณ 50-90% ต้องลาออกจากงานหรือเกษียณก่อนเวลาอันควร [11] โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงเป็นโรคที่ก่อให้เกิดภาวะทางเศรษฐศาสตร์อย่างมากไม่ว่าจากมุมมองของผู้ป่วยเอง ผู้จ่ายค่ารักษาพยาบาล หรือแม้กระทั่งจากมุมมองทางสังคม [1] ดังนั้นการวินิจฉัยและทำการรักษาอย่างเหมาะสมตั้งแต่เริ่มแรกเพื่อชะลอการดำเนินของโรคจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

การประเมินและวินิจฉัยสภาวะของโรคสามารถวัดได้หลายวิธีทั้งการวัดจำนวนข้อกดเจ็บและข้อที่บวม การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินสารก่ออักเสบ การตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อดูการบวมอักเสบบริเวณข้อ และการใช้แบบประเมินหรือ

ตัววัดที่มีหลายองค์ประกอบ เกณฑ์การประเมินที่ยอมรับและใช้ทั่วไปทั้งในทางเวชปฏิบัติและการวิจัยได้แก่ เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาของ American College of Rheumatology (ACR) และ เกณฑ์การตอบสนองของ EULAR โดยในตัววัด disease activity score (DAS) ซึ่งในปัจจุบันใช้การนับข้อแบบ 28 ข้อ หรือ DAS 28 นอกจากนี้สามารถใช้ตัววัดที่ผู้ป่วยประเมินด้วยตัวเองโดยใช้แบบสอบถาม health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) ในปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ใช้ DAS 28 เป็นตัวชี้วัดหลักในการประเมินการตอบสนองการรักษา โดยเป้าหมายหลักในการรักษาอยู่ที่การควบคุมการดำเนินของโรคให้อยู่ในระยะกำเริบน้อย (low disease activity) โดยมีคะแนน DAS 28 < 3.2 และระยะโรคสงบ (remission) โดยมีคะแนน DAS 28 < 2.6 [12]

ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น ยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาได้แก่ ยาในกลุ่มการปรับการดำเนินโรคข้อ (disease modifying antirheumatic drugs หรือ DMARDs) ซึ่งมีผลลดการอักเสบ รวมทั้งช่วยปรับการดำเนินของข้อยับยั้งการทำลายข้อ และความพิการของข้อได้ ยาในกลุ่ม DMARDs ที่ใช้กันทั่วไปในเวชปฏิบัติ เช่น methotrexate sulfasalazine ยาด้านมาลาเรีย และ leflunomide โดย methotrexate จัดเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาและเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการปรับการดำเนินของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาปรับการดำเนินโรคมามาก่อน และใช้เป็นยาหลักร่วมกับยาปรับการดำเนินโรคข้อชนิดอื่นๆ (combination therapy) ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาชนิดเดียวได้ไม่ดีหรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยบ่งชี้ว่าโรครุนแรง [1] นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการนำสารชีวภาพ (biologic agent) ที่มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบของข้อ และชะลอการร่อนทำลายของข้อมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสารชีวภาพหลักที่นำมาใช้ได้แก่ สารยับยั้ง tumor necrosis factor-alpha (TNF- α inhibitors) ซึ่งข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศยอมรับว่า ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อให้ร่วมกับยา methotrexate จะทำให้ผลการรักษาสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [13-18]

ยา etanercept หรือชื่อการค้าว่า Enbrel[®] เป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม TNF- α inhibitors ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อให้ยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate พบว่าเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันจะมีอัตราส่วนผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะสงบที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผลทางรังสีวิทยาแสดงถึงฤทธิ์ในการลดอัตราการเสื่อมสลายของข้อที่สูงกว่าการให้การรักษาด้วยยา methotrexate ชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [13, 17, 19, 20] นอกจากนี้จากการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analysis) พบว่ายา etanercept มีจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงที่ไม่แตกต่างจากตัวเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [21] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาในกลุ่มสารชีวภาพมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์จากการใช้ยาในกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

วัตถุประสงค์

- เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จากการรักษาด้วยยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาด้วยยา methotrexate อย่างเดียว
- เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา etanercept ร่วมกับการรักษาด้วยยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ระเบียบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าจากการสร้างแบบจำลองการตัดสินใจ (decision tree model) และแบบจำลอง Markov (Markov model) เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยา etanercept 50 mg ต่อสัปดาห์ โดยวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ร่วมกับการรับประทานยา methotrexate 7.5 mg ถึง 20 mg ต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางจนถึงรุนแรงมาก โดยมี disease activity score 28 (DAS28) ≥ 5.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ จะรายงานเป็น อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ซึ่งแสดงในหน่วยของบาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น โดยเพดานความคุ้มค่าตามที่คณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดให้ใช้อ้างอิงอยู่ที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

ตัวแปรที่นำมาใช้ในแบบจำลองการศึกษานี้ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม โดยตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลลัพธ์ทางสุขภาพ นำมาจากผลการศึกษาวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ และส่วนข้อมูลต้นทุนการรักษานี้ ได้มาจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [22] และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์กระทรวงสาธารณสุข [23] เป็นหลัก

แบบจำลองการศึกษานี้มีทั้งหมด 2 ส่วน ในส่วนแรกเป็นการรักษาในช่วง 2 ปีแรก โดยใช้แบบจำลองการตัดสินใจ (รูปที่ 1) ซึ่งถูกออกแบบให้ใกล้เคียงกับแนวทางเวชปฏิบัติการใช้สารชีวภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [12] โดยใช้ DAS 28 เป็นเครื่องมือในการประเมินประสิทธิผลที่เกิดขึ้นจากการรักษา โดยผลลัพธ์ที่สนใจในช่วง 2 ปีแรกของการรักษาอยู่ที่ การเข้าสู่ระยะกำเริบน้อย (low disease activity) (DAS 28 < 3.2) และ การเข้าสู่ระยะสงบ (DAS 28 < 2.6) โดยวัดผลการรักษาในเดือนที่ 6, 12 และ 24 อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ระบุถึงระยะเวลาในการให้สารชีวภาพที่เหมาะสม ดังนั้นในการศึกษานี้จึงกำหนดกรอบเวลาในการให้ยา etanercept ที่ 24 เดือน หรือ 2 ปี และกำหนดให้มีการปรับลดปริมาณยา etanercept ในช่วงปีแรกตามแนวทางเวชปฏิบัติในไทย โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา etanercept ร่วมกับ methotrexate ได้ดีขึ้นเข้าสู่ระยะสงบในปีแรก จะกำหนดให้ผู้ป่วยสามารถหยุดยาได้ หากผู้ป่วยตอบสนองได้อยู่ในระยะกำเริบน้อยในช่วงปีที่หนึ่ง จะกำหนดให้ปรับลดขนาดยาครั้งหนึ่งและให้ต่อเนื่องจนถึงปีที่ 2 และใน

ส่วนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี จะกำหนดให้หยุดการให้ยา etanercept และได้รับยาในกลุ่ม DMARDs เพิ่มอีกหนึ่งชนิดแทน โดยในการศึกษานี้กำหนดให้ยา sulfasalazine, leflunomide และ ciclosporin จัดเป็นยากกลุ่ม DMARDs ที่ใช้ นอกเหนือจากยา methotrexate เพราะยาทั้งสามเป็นยา DMARDs มาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน [1]

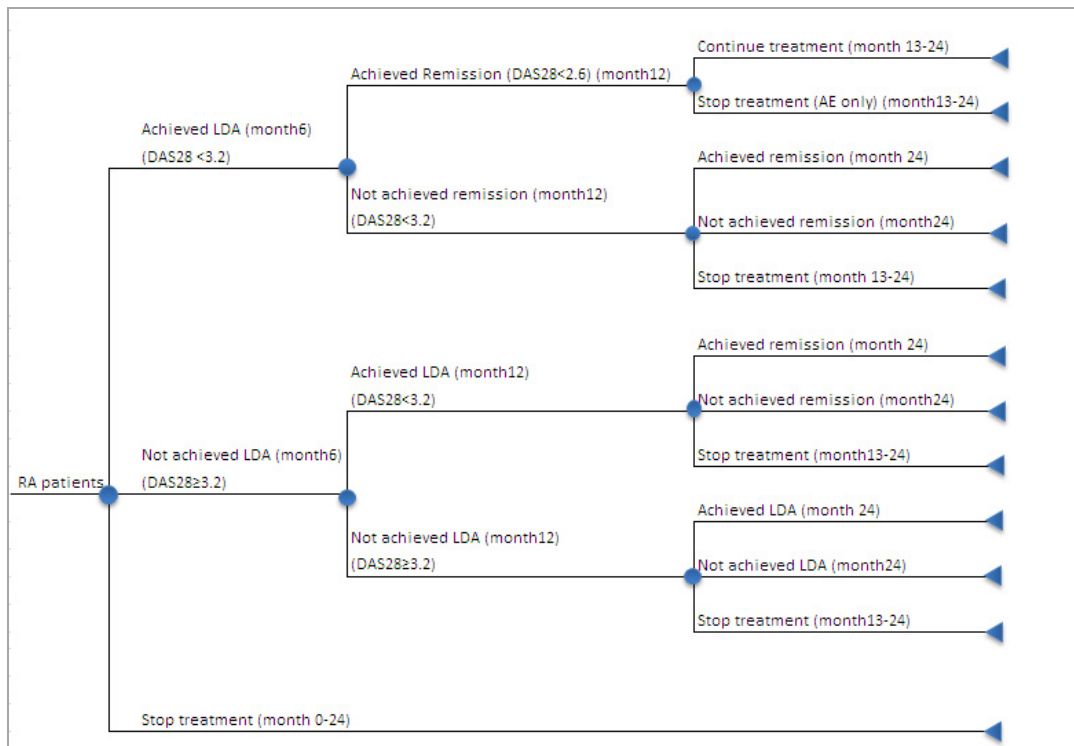
ในแบบจำลองดังแสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยยา etanercept 50 mg ต่อสัปดาห์ ร่วมกับยา methotrexate 7.5-20 mg ต่อสัปดาห์ หรือ ยา methotrexate 7.5-20 mg ต่อสัปดาห์ โดยกำหนดให้มีผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ในปีแรกคือ

- คนไข้เข้าสู่ระยะกำเริบน้อย (DAS 28 < 3.2) ในเดือนที่ 6 และ เข้าสู่ระยะสงบ (DAS 28 < 2.6) ในเดือนที่ 12
- คนไข้เข้าสู่ระยะกำเริบน้อยในเดือนที่ 6 แต่ไม่เข้าสู่ระยะสงบในเดือนที่ 12
- คนไข้ตอบสนองต่อยาไม่ดีโดยมี DAS 28 \geq 3.2 ในเดือนที่ 6 แต่ตอบสนองได้ดีและเข้าสู่ระยะ กำเริบน้อยในเดือนที่ 12
- คนไข้ตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีโดยมี DAS 28 \geq 3.2 ทั้งในเดือนที่ 6 และ 12
- หยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์และตอบสนองต่อยาไม่ดี

ในปีที่ 2 ของการรักษา กำหนดให้มีผลลัพธ์ที่เป็นไปได้คือ

- คนไข้ที่เข้าสู่ระยะสงบตั้งแตในช่วงปีที่ 1 จะยังคงอยู่ในระยะสงบจนจบการรักษาในเดือนที่ 24
- คนไข้ที่เข้าสู่ระยะสงบตั้งแตในช่วงปีที่ 1 แต่หยุดการรักษาในช่วงปีที่ 2 เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์
- คนไข้ที่เข้าสู่ระยะกำเริบน้อยและยังไม่เข้าสู่ระยะสงบในเดือนที่ 12 แต่จะเข้าสู่ระยะสงบในเดือนที่ 24
- คนไข้ที่เข้าสู่ระยะกำเริบน้อยจนถึงเดือนที่ 24 โดยที่ไม่เข้าสู่ระยะสงบจนจบการรักษา
- คนไข้ที่อยู่ในระยะกำเริบน้อยในเดือนที่ 12 แต่หยุดการรักษา ในช่วงปีที่ 2 เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์และตอบสนองต่อยาไม่ดี
- คนไข้ที่ตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีในปีที่ 1 แต่ตอบสนองได้ดีขึ้นจนเข้าสู่ระยะ กำเริบน้อยในเดือนที่ 24

รูปที่ 1: ภาพแสดงแบบจำลองการตัดสินใจซึ่งเป็นผลจากการรักษาในช่วง 2 ปีแรก

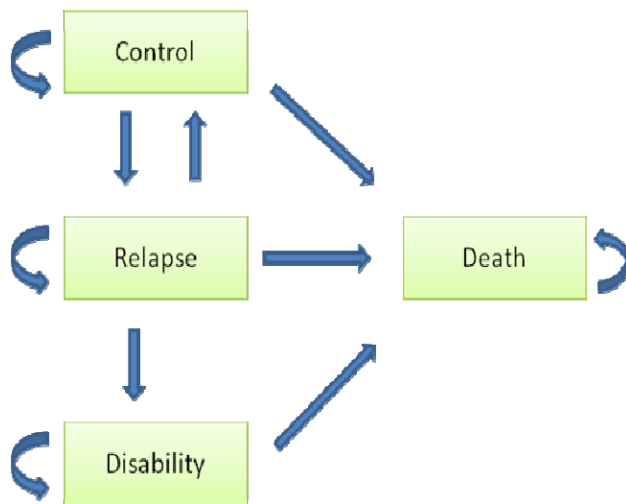


หมายเหตุ: LDA = Low disease activity (DAS 28 <3.2)

ในส่วนที่ 2 ช่วงเวลาหลังจากเดือนที่ 24 ผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองจะเข้าสู่แบบจำลอง Markov (รูปที่ 2) โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยา methotrexate ต่อเนื่องในระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ โดยกำหนดให้ในกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับยา methotrexate อย่างเดียวจะได้รับยาในกลุ่ม DMARDs เพิ่มเป็นเวลาอีก 6 เดือนหากมีอาการกำเริบขึ้น และในกลุ่มที่ได้รับยา etanercept ร่วมกับ methotrexate และตอบสนองต่อยาได้ดีในช่วง 2 ปีแรกจะได้รับ etanercept เพิ่มอีกเป็นเวลา 6 เดือนหากโรคกำเริบในช่วงติดตามผล ส่วนกลุ่มที่ตอบสนองได้ไม่ดีในช่วง 2 ปีแรกจะได้รับการรักษาเช่นเดียวกับในกลุ่มเปรียบเทียบ และกำหนดระยะเวลาต่อรอบ (cycle) ที่ 1 ปี โดยในแบบจำลอง Markov นี้กำหนดให้มีสถานะทางสุขภาพอยู่ 4 สถานะได้แก่

- สถานะที่ควบคุมโรคได้ดี (control)
- สถานะที่มีการกำเริบขึ้น (relapse)
- สถานะที่เกิดทุพพลภาพ (disability)
- เสียชีวิต (death)

รูปที่ 2: ภาพแสดงแบบจำลองการตัดสินใจซึ่งเป็นผลจากการรักษาในช่วง 2 ปีแรก



ในการศึกษานี้ วิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลที่ได้จากกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั่วไป (established rheumatoid arthritis) ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs มาก่อนแต่ตอบสนองได้ไม่ดี ซึ่งกำหนดเป็นกรณีฐาน (base case) ในการวิเคราะห์นี้ โดยกลุ่มประชากรดังกล่าวนี้กำหนดตามเกณฑ์ของผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรับการรักษาด้วยสารชีวภาพตามแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย [12] ในส่วนของตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ (transitional probability) ที่นำมาใช้ในแบบจำลองได้มาจากรายงานผลการศึกษาของ Klareskog และคณะ [19], van der Heijde และคณะ [24] ซึ่งทั้งสองเป็นการรายงานผลการทดลองทางคลินิกที่มีชื่อเรียกว่า TEMPO หนึ่ง ในการวิเคราะห์นี้ เลือกใช้ตัวแปรที่ได้จากผลการศึกษาดังกล่าวเนื่องมาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าไม่มีผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณที่รายงานข้อมูลประสิทธิผลโดยใช้ DAS 28 [13, 16, 17, 25] นอกจากนี้เมื่อพิจารณาแต่ละรายงานการทดลองพบว่ามียู 7 งานวิจัยที่ศึกษายา etanercept ทั้งที่ให้เพียงชนิดเดียวและให้ร่วมกับยา methotrexate แต่มีเพียงรายงานผลการทดลองทางคลินิก TEMPO และ COMET [20, 26] ที่มีการรายงานประสิทธิผลของการรักษาโดยใช้ DAS 28 เป็นตัววัด โดยพบว่ากลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการทดลองใน TEMPO เป็นกลุ่มคนไข้ที่มีลักษณะใกล้เคียงกับแนวทางการรักษาในประเทศไทยในปัจจุบัน กล่าวคือ กลุ่มคนไข้ดังกล่าวมีค่าเฉลี่ยระยะเวลาการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อยู่ที่ประมาณ 6 ปีและมีประวัติการไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม DMARDs มาแล้วอย่างน้อยหนึ่งชนิด (แต่ไม่มีประวัติไม่ตอบสนองต่อ methotrexate) ดังนั้นจึงใช้ผลการศึกษา TEMPO เป็นตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพในกรณีฐาน ในส่วนของการศึกษา COMET เป็นการวิจัยในกลุ่มคนไข้ระยะ

เริ่มแรกโดยมีค่าเฉลี่ยระยะเวลาการเกิดโรคอยู่ที่ 2 ปี (early rheumatoid arthritis) ซึ่งการตอบสนองต่อการรักษาจะไม่เท่ากับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่เป็นมาเป็นเวลานาน ดังนั้นจึงไม่นำผลการศึกษา COMET มาใช้ในการวิเคราะห์ที่กรณีฐานนี้

ในส่วนของตัวแปรด้านผลลัพธ์ทางสุขภาพ จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบรายงานค่าอรรถประโยชน์จำแนกตาม disease activity ของโรค อย่างไรก็ตาม Kobelt และคณะ [27, 28] ได้รายงานค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศสวีเดนที่วัดจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิต Euro Qol (EQ-5D) แล้ววิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับคะแนนที่วัดได้จากแบบสอบถาม HAQ-DI แล้วจำแนกตามความรุนแรงของ disease activity ดังนั้นในการศึกษานี้จึงอ้างอิงตัวแปรค่าอรรถประโยชน์จากผลการรักษาของ Kobelt และคณะ โดยมีสมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของคนไข้เป็นผลมาจากประสิทธิผลของการรักษาเป็นหลัก โดยไม่พิจารณาถึงผลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ที่เกิดขึ้นจากการรักษาทั้ง 2 แบบ ทั้งนี้เนื่องจากรายงานผลการวิเคราะห์แบบอภิมาน พบว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาทั้ง 2 แบบนี้ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [13, 25] ดังนั้นค่าอรรถประโยชน์ที่ได้จากการรักษาทั้ง 2 ชนิดจึงมีค่าเท่ากันตาม disease activity

ในการวิเคราะห์นี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) เป็นตัวกำหนดประเภทของต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษา ซึ่งครอบคลุมต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนทางอ้อม และทำการปรับลดทั้งต้นทุนและประสิทธิผลให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยกำหนดค่าปรับลดที่ร้อยละ 3 รายละเอียดค่าตัวแปรทั้งหมดได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

สมมติฐานหลักในการศึกษานี้ได้แก่

- ในช่วง 2 ปีแรก หากคนไข้ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีแล้ว disease activity จะไม่แย่งลง
- กำหนดให้อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน การจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงสามารถทำได้ด้วยการลดระดับยา จึงไม่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มเติมจากส่วนนี้
- กำหนดค่าเฉลี่ยค่ารักษาพยาบาลเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงโดยการประมาณจากค่ารักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจเป็นหลัก
- ในช่วงปีแรก กำหนดให้คนไข้ที่หยุดการรักษาหลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 เดือน โดยหลังจากหยุดการรักษา กำหนดให้คนไข้ได้รับยาในกลุ่ม DMARDs แทน

- กำหนดให้ค่าอรรถประโยชน์ที่ได้จากการรักษา มีความสัมพันธ์ทางตรงกับการเปลี่ยนแปลงของ disease activity ดังนั้นหากคนไข้ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีโดยมีคะแนน DAS 28 ที่น้อยลง จึงมีค่าอรรถประโยชน์เพิ่มขึ้นด้วย
- กำหนดให้รูปแบบการรักษาที่แตกต่างกันไม่มีผลช่วยลดอัตราการตาย ดังนั้นอัตราการตายจึงกำหนดให้เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม
- กำหนดให้อัตราการเปลี่ยนสถานะจากสถานะที่มีการกำเริบมาเป็นควบคุมได้ดีเท่ากันทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษาี้ มีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ (uncertainty analysis) ด้วยวิธีวิเคราะห์ความไวแบบที่ละตัวแปร (one-way sensitivity analysis) เพื่อพิจารณาความไวของแต่ละตัวแปรที่สนใจในแบบจำลองการตัดสินใจและการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) โดยใช้ monte carlo simulation ด้วยโปรแกรม Microsoft excel 2007 ทำการสุ่มตัวแปรซ้ำ 10,000 ครั้ง

ตารางที่ 1 แสดงค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองการตัดสินใจ

Parameters input	Values	References
Cost (fiscal year 2554)		
Etanercept (50 mg) per week	฿9,110.00	Pfizer (internal data)
Methotrexate (2.5 mg) per tablet	฿5.50	[23]
Folic acid (5mg) per tablet	฿0.99	[23]
Sulfazalazine (500mg) per tablet	฿4.40	[23]
Leflunomide (20mg) per tablet	฿74.90	[23]
Ciclosporin (100mg) per tablet	฿154.38	[23]
DMARDs (average cost per year) ¹	฿48,819.00	[23]
Creatinine test (per time)	฿71.87	[22]
Liver function test (per time)	฿504.18	[22]
Liver biopsy (per time)	฿361.51	[22]
Physician fee (OPD) (per visit)	฿303.58	[22]
IPD service fee (per day)	฿1,303.36	[22]
Medical service (per visit)	฿71.87	[22]
Nurse consult service (<30 min) (per time)	฿87.96	[22]
Mycobacterium culture (per time)	฿289.64	[22]
MRI Bone/Joint/Extremity 1 part	฿11,581.16	[22]
Rheumatoid factor test - Latex (per time)	฿115.85	[22]
Rheumatoid factor test - Nephelometry (per time)	฿289.64	[22]
ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) (per time)	฿57.93	[22]

Parameters input	Values	References
CBC (+ diff. + RBC morphology + plt count) by automation (per time)	฿129.80	[22]
Cost of treating respiratory infection (by DRG) (per time)	฿14,106.36	[29]
X-ray (mobile x-ray) (per time)	฿434.45	[22]
Cost of hospitalization due to RA (per visit)	฿7,206.94	[30]
Cost of transportation (per visit)	฿152.92	[22]
Wage rate (per day)	฿215.00	Ministry of Labour
Utility		
Utility_Achieve LDA	0.72	[27, 28]
Utility_Remission MTX	0.78	[27, 28]
Utility_Remission ETN+MTX	0.78	[27, 28]
Utility_Not achieve LDA	0.45	[27, 28]
Utility_Stop treatment in yr 1	0.45	[27, 28]
Efficacy (% achieve) for base case		
Low disease activity 6 months_MTX	0.25	[19, 24]
Low disease activity 6 months_ETN+MTX	0.47	[19, 24]
Remission 6 months_MTX	0.15	[19, 24]
Remission 6 months_ETN+MTX	0.32	[19, 24]
Low disease activity 1 yr_MTX	0.37	[19, 24]
Low disease activity 1 yr_ETN+MTX	0.59	[19, 24]
Remission 1 yr_MTX	0.22	[19, 24]
Remission 1 yr_ETN+MTX	0.43	[19, 24]
Low disease activity 2 yr_MTX	0.39	[19, 24]
Low disease activity 2 yr_ETN+MTX	0.69	[19, 24]
Remission 1 yr_MTX	0.26	[19, 24]
Remission 1 yr_ETN+MTX	0.54	[19, 24]
Mortality risk of RA	1.6	[31]
Disability rate_MTX	0.33	[7]
Disability rate_ETN+MTX	0.28	[32]
Disease flare up rate_MTX	0.22	[33]
Disease flare up rate_ETN+MTX	0.13	[34]
Response rate from relapse to control	0.5	[35]
Discount rate	3%	[36]

*หมายเหตุ: ¹ค่ายา DMARDs ได้มาจากการคำนวณราคาของ sulfasalazine, leflunomide และ ciclosporin หากรักษาในขนาดมาตรฐาน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

ผลกระทบด้านงบประมาณถูกคำนวณเฉพาะคนไข้ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ตอบสนองต่อยา methotrexate ชนิดเดียวได้ไม่ดีและมีความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรงขึ้นไป (DAS 28 \geq 5.1) [37] โดยพิจารณาแยกภายใต้สถานการณ์การรักษหากไม่มีการใช้ยา etanercept เปรียบเทียบกับสถานการณ์ที่มีการใช้ยา etanercept โดยในการวิเคราะห์นั้นจะพิจารณาถึงผลกระทบในช่วงเวลา 5 ปี โดยกำหนดผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์ในการรับยา

etanercept ทั้งหมดได้รับยาในปีแรก และในปีที่ 2 กำหนดให้เฉพาะกลุ่มคนไข้ที่อยู่ในระยะกำเริบน้อยแต่ยังไม่เข้าสู่ระยะสงบ (DAS 28 <3.2 แต่ ≥2.6) และคนไข้ที่เข้าสู่ระยะสงบและหยุดยาแล้วแต่มีอาการกำเริบใหม่ รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มใหม่ที่เพิ่งได้รับการรักษาได้รับยา etanercept ในปีที่ 2 โดยคนไข้ที่เข้าสู่ระยะสงบในปีที่ 1 สามารถหยุดยา etanercept ได้ และคนไข้ที่ให้ยา etanercept ไป 1 ปีแล้วพบว่าตอบสนองไม่ดี จะให้หยุดยาในปีที่ 2 เช่นเดียวกัน ในปีที่ 3-5 จะคิดเฉพาะคนไข้ที่อยู่ในระยะสงบและเกิดอาการกำเริบใหม่หลังหยุดยาและผู้ป่วยกลุ่มใหม่เท่านั้น โดยทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบกับกลุ่มสถานการณ์ปัจจุบันที่คนไข้จะใช้ได้เฉพาะยาในกลุ่ม DMARDs เท่านั้น

ผลการศึกษา

จากผลการวิเคราะห์ที่แสดงไว้ในตารางที่ 2 พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งหมดตลอดชีพที่เกิดจากยา methotrexate อยู่ที่ 926,126 บาท และค่าใช้จ่ายจากกรใช้ยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate อยู่ที่ 1,363,047 บาท โดยมีค่าใช้จ่ายส่วนเพิ่มอยู่ที่ 436,851 บาท ในส่วนของปีสุขภาวะที่ได้จากยา methotrexate อยู่ที่ 5.20 ปีสุขภาวะ และ จากยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate อยู่ที่ 5.86 ปีสุขภาวะ โดยมีปีสุขภาวะส่วนเพิ่มอยู่ที่ 0.66 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะ (ICER) อยู่ที่ 662,168 บาท

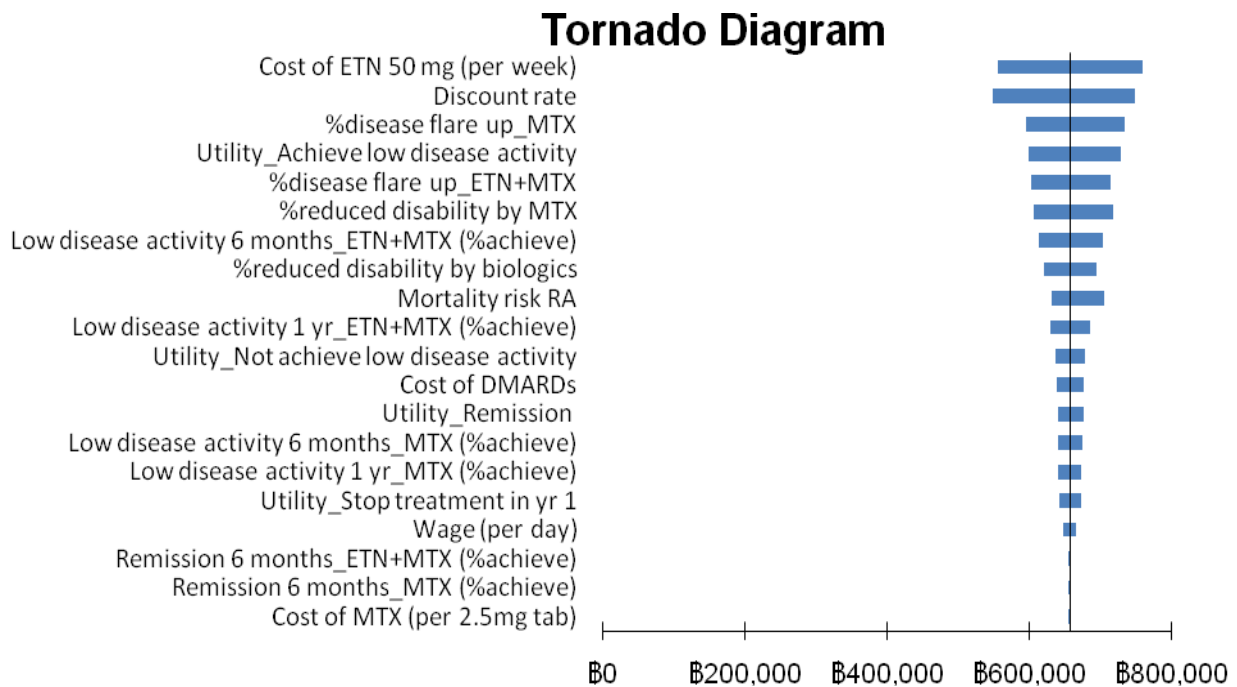
ตารางที่ 2 แสดงผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะ

Base case rheumatoid arthritis	
ค่าใช้จ่ายทั้งหมด (Cost)(บาท)	
Methotrexate (MTX)	926,126
Etanercept+methotrexate (ETN+ MTX)	1,363,047
ค่าใช้จ่ายส่วนเพิ่ม (Incremental cost)	436,851
ผลลัพธ์ที่ได้ จากการรักษาทั้งหมดแสดงในหน่วยปีสุขภาวะ (QALY)	
Methotrexate (MTX)	5.20
Etanercept+methotrexate (ETN+ MTX)	5.86
ปีสุขภาวะส่วนเพิ่ม (Incremental QALY)	0.66
อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะ (ICER)	662,168

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี one-way sensitivity analysis

จากการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรพบว่าค่ายา etanercept เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด โดยการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่ร้อยละ 10 ส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลมีค่าอยู่ในช่วง 555,308 ถึง 758,989 บาท ตัวแปรที่มีอิทธิพลรองลงมาคือ ค่าอัตราปรับลด อัตราค่าเจ็บหลังช่วงเวลา 2 ปีของกลุ่มเปรียบเทียบ และ ค่าอรรถประโยชน์ ตามลำดับ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 3

รูปที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรด้วยวิธี one-way sensitivity analysis เพื่อแสดงอิทธิพลของตัวแปรแต่ละตัวต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม



การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis

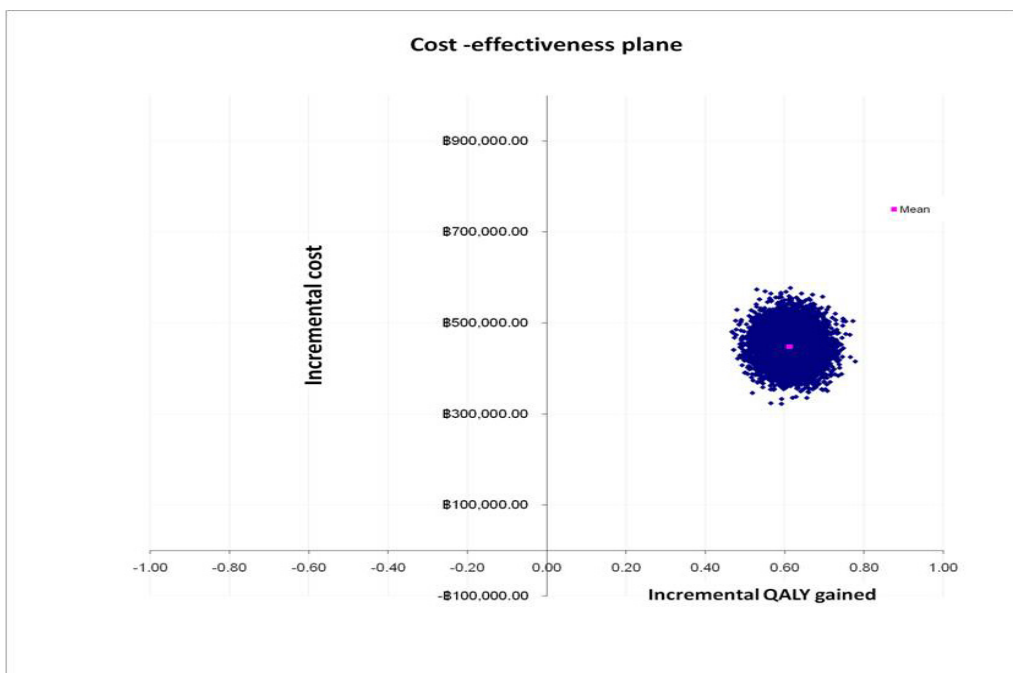
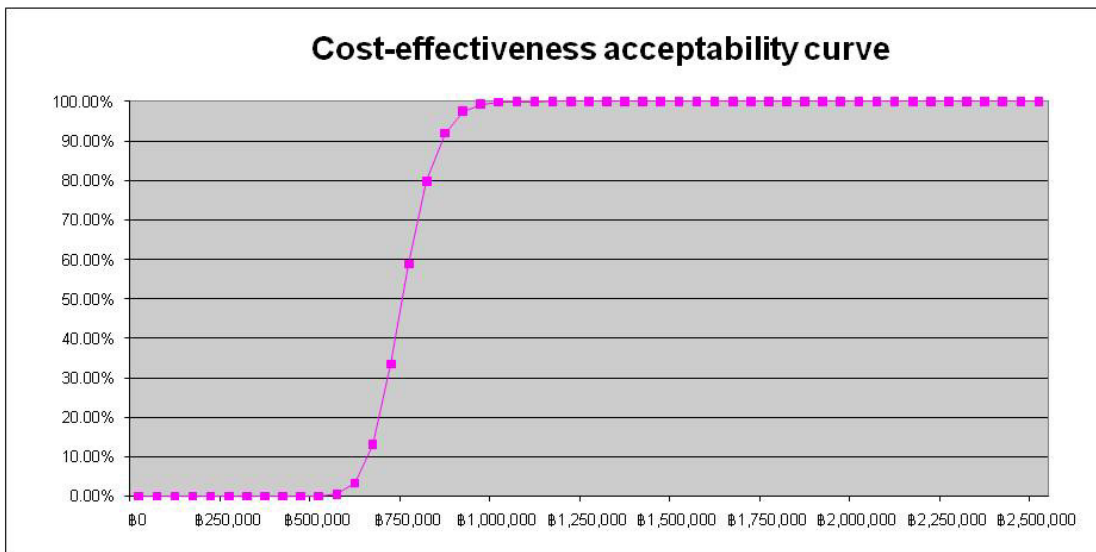
จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis โดยการสุ่มตัวแปรซ้ำ 10,000 ครั้ง เพื่อพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ส่งผลต่อค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และโอกาสในการเกิดความคุ้มค่า ที่เพดานความคุ้มค่าหรือระดับความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) ต่างๆ (รูปที่ 3) จากผลการวิเคราะห์พบว่า การรักษาด้วยยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate จะมีโอกาสคุ้มค่าที่เพดานความคุ้มค่าหรือระดับความเต็มใจจ่าย

ตั้งแต่ประมาณ 500,000 บาทขึ้นไป อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาในบริบทของประเทศไทย ณ ขณะนี้ ยังไม่พบความคุ้มค่าจากการรักษาด้วยรูปแบบดังกล่าว

รูปที่ 3 กราฟแสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis

(บน) ภาพแสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) โดยแกนตั้งแสดงความเป็นที่การใช้จ่าย etanercept ร่วมกับยา methotrexate จะคุ้มค่า และแกนล่างแสดงระดับเพดานความคุ้มค่า ณ จุดต่างๆ

(ล่าง) ภาพแสดงระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) โดยแกนตั้งแสดงต้นทุนส่วนเพิ่ม และแกนแนวนอนแสดงปีสุขภาวะส่วนเพิ่ม



การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ จำนวนคนไข้ที่ตรงตามเงื่อนไขในการรักษา etanercept มีอยู่ประมาณ 857 ราย วิธีการประมาณจำนวนคนไข้ตามเงื่อนไขการรักษาส่งไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: แสดงการประมาณจำนวนคนไข้ที่ตรงตามเงื่อนไขในการรักษา etanercept

	ข้อมูล	การคำนวณ	Reference
ประชากรไทยทั้งหมด	63,000,000		[38]
ความชุกของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในไทย	0.30%	189,000	[1]
อัตราผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา	50.00%	94,500	Expert opinion
อัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ methotrexate ไม่ดี	16.20%	15,309	[37]
DAS28 >5.1 (moderate to severe)	5.60%	857	[37]
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ตรงตามเงื่อนไขการรักษา etanercept		857	

ผลกระทบด้านงบประมาณจากยา etanercept ในปีแรกอยู่ที่ประมาณ 364 ล้านบาท ในปีที่ 2 อยู่ที่ 90 ล้านบาท ในปีที่ 3, 4 และ 5 อยู่ที่ 27, 25 และ 24 ล้านบาท รวมผลกระทบด้านงบประมาณใน 5 ปีอยู่ที่ประมาณ 532 ล้านบาท หรือเฉลี่ยอยู่ที่ 177 ล้านบาท (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4: แสดงผลกระทบด้านงบประมาณทั้งหมดในช่วงเวลา 3 ปี และจำนวนคนไข้ที่เข้ายา etanercept ได้ในแต่ละปี

	Total budget impact (million THB)	Total patients eligible for etanercept
Budget impact in year 1	364	857
Budget impact in year 2	90	191
Budget impact in year 3	27	57
Budget impact in year 4	25	54
Budget impact in year 5	24	52
Total budget impact (5 years)	532	
Mean budget impact in 5 yrs	177	

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้พบว่าการรักษาด้วยยา **etanercept** ร่วมกับยา **methotrexate** ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อพิจารณาเทียบกับบริบทในประเทศไทย ถึงแม้จะมีข้อมูลที่แสดงประสิทธิผลจากการรักษาด้วยยา **etanercept** ร่วมกับยา **methotrexate** ที่เหนือกว่าการรักษาด้วยยา **methotrexate** อย่างเดียว ทั้งในแง่การดำเนินของโรคที่วัดด้วย **DAS 28** รวมถึงผลทางรังสีวิทยาที่แสดงฤทธิ์ในการชะลอการทำลายข้อ [19, 20] ทั้งนี้ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่เพียงพอที่แสดงถึงประโยชน์และประสิทธิผลในระยะยาวจากการให้ยา **etanercept** โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่การลดความพิการของผู้ป่วยจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพราะการทำลายของข้อเกิดขึ้นในระยะยาวและมีผลโดยตรงต่อการทำงานของข้อจนนำไปสู่การเกิดทุพพลภาพของผู้ป่วย [6, 39, 40] อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในระดับประชากรในประเทศสวีเดนพบว่าอุบัติการณ์การเกิดทุพพลภาพที่เกี่ยวข้องกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีจำนวนลดลงเมื่อเปรียบเทียบในช่วงเวลาก่อนและหลังการใช้สารชีวภาพในเวชปฏิบัติจึงสามารถประมาณได้ว่าสารชีวภาพอาจมีส่วนช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ถึง 14% [41]

ในการวิเคราะห์นี้ ตัวแปรที่นำมาใช้ในการประเมินประสิทธิผลการรักษา ได้มาจากผลการวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มคนไข้ตามแนวทางเวชปฏิบัติของไทย [12, 19] กล่าวคือคนไข้มีประวัติที่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม **DMARDs** มาตรฐานได้ไม่ดี และมีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก ดังนั้นสัดส่วนคนไข้ที่ตอบสนองต่อยาที่รายงานในผลการศึกษาดังกล่าวจึงน่าจะมีส่วนที่ใกล้เคียงกับในประเทศไทย และเมื่อเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่ามีความแตกต่างจากผลการศึกษาในสวีเดนซึ่งมีการวิเคราะห์ภายใต้รูปแบบการให้การรักษาที่คล้ายคลึงกันแต่กลับพบว่าการรักษาด้วยยา **etanercept** ร่วมกับยา **methotrexate** มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ [28] ในส่วนของงานวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี **one-way sensitivity analysis** พบว่าตัวแปรค่ายา **etanercept** เป็นตัวแปรหลักที่มีอิทธิพลสูงต่อค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกับผลการวิเคราะห์ในประเทศญี่ปุ่น [42]

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ การไม่รวมความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดจากการใช้ยาในระยะยาวเช่น มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งปอด [1, 21] ทั้งนี้เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงจากยา **etanercept** ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [43] นอกจากนี้การศึกษาในระดับประชากรเพื่อติดตามอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ในกลุ่มคนไข้โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ยาในกลุ่ม **TNF- α inhibitor** ในประเทศฝรั่งเศส พบว่าการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์สูงขึ้นถึง 3 เท่า ยกเว้นยา **etanercept** ที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว [44] ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งคือ ในการศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงประโยชน์ที่ได้รับจากยา **etanercept** ในการลดอัตราการตายทั้งจากตัวโรคเอง และจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆในระยะยาว

ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานงานวิจัยในปัจจุบันซึ่งบ่งชี้ถึงประโยชน์ในแง่ดังกล่าวจากยาในกลุ่มสารชีวภาพ [8] แต่ยังไม่มีการศึกษาเฉพาะสำหรับยา etanercept ในขณะนี้ และข้อจำกัดประการสุดท้ายคือ ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้มาจากสมมติฐานและการประมาณผลจากงานวิจัยที่ทำในกลุ่มประชากรอื่น ดังนั้นค่าที่ได้จึงอาจมีความแตกต่างหากมีการมีกรวัดในกลุ่มประชากรไทย

สรุปผลและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ถึงแม้ว่าผลการศึกษานี้พบว่าการรักษาด้วยยา etanercept ร่วมกับยา methotrexate จะยังไม่มีควมคุ้มค่าในบริบทประเทศไทยในปัจจุบัน แต่เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคเรื้อรังและก่อให้เกิดภาวะทางสังคม และเศรษฐศาสตร์ให้ระยะยาว ผู้กำหนดนโยบายจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยดังกล่าวร่วมด้วย ทั้งนี้การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างเหมาะสม จะช่วยลดการเกิดทุพพลภาพถาวรในภายหลังได้ และช่วยให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ ดังนั้นควรมีการทบทวนการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลอีกครั้งในอนาคต หากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลในระยะยาวที่ได้จากการรักษา เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ช่วยในการตัดสินใจในเชิงนโยบายที่ก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อสังคมไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Osiri, M., *Rheumatoid Arthritis* 1ed. Vol. 1. 2011, Bangkok: Amarin Printing and Publisher.
2. Kvien, T.K., *Epidemiology and Burden of Illness of Rheumatoid Arthritis*. *PharmacoEconomics*, 2004. 22: p. 1-12.
3. Silman, A. and Pearson, J., *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res*, 2002. 4(Suppl 3): p. S265 - S272.
4. Sommer, O.J., et al., *Rheumatoid Arthritis: A Practical Guide to State-of-the-Art Imaging, Image Interpretation, and Clinical Implications*¹. *Radiographics*, 2005. 25(2): p. 381-398.
5. Kavanaugh, A., Han, C., and Bala, M., *Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis*. *The Journal of Rheumatology*, 2004. 31(5): p. 849-855.
6. Welsing, P.M.J., et al., *The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2001. 44(9): p. 2009-2017.
7. Verstappen, S.M.M., et al., *Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys*. *Arthritis Care & Research*, 2004. 51(3): p. 488-497.
8. Barnabe, C., Martin, B.-J., and Ghali, W.A., *Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Care & Research*, 2011. 63(4): p. 522-529.
9. Sihvonen, S., et al., *Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study*. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2004. 33(4): p. 221-227.
10. Burton, W., et al., *Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis*. *Occupational Medicine*, 2006. 56(1): p. 18-27.
11. Yelin, E., et al., *Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. 48(11): p. 3046-3054.
12. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้สารชีวภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ Accessed 29 May 12; Available from: <http://www.thairheumatology.org/wecha.php>.
13. Singh, J.A., et al., *Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(4).
14. Singh, J.A., et al., *2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Care & Research*, 2012. 64(5): p. 625-639.

15. NICE. *NICE technology appraisal guidance 130: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis* 2010 Accessed 13 May 2012; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA130>.
16. Singh, J.A., et al., *A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview*. Canadian Medical Association Journal, 2009. 181(11): p. 787-796.
17. Blumenauer Barbara, B.T.B., et al. (2003) *Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, DOI: 10.1002/14651858.CD004525.
18. Kuriya, B., et al., *Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010. 69(7): p. 1298-1304.
19. Klareskog, L., et al., *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial*. The Lancet, 2004. 363(9410): p. 675-681.
20. Emery, P., et al., *Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial*. The Lancet, 2008. 372(9636): p. 375-382.
21. Singh, J.A., et al. (2011) *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*. Cochrane Database of Systematic Reviews, DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
22. Riewpaiboon, A. *Standard cost lists for health technology assessment*. 2011 Accessed 26 Jun 2012; Available from: <http://www.hitap.net/costingmenu/>.
23. *Drug Medical Supply and Information Center (DMSIC)*. Accessed 26 Jun 2012; Available from: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>.
24. van der Heijde, D., et al., *Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial*. Arthritis & Rheumatism, 2006. 54(4): p. 1063-1074.
25. Aaltonen, K.J., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis*. PLoS ONE, 2011. 7(1): p. e30275.
26. Emery, P., et al., *Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind, randomized study*. Arthritis & Rheumatism, 2010. 62(3): p. 674-682.
27. Kobelt, G., et al., *Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2005. 44(9): p. 1169-1175.

28. Kobelt, G., et al., *Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005. 64(8): p. 1174-1179.
29. สำนักงานวิจัยเพื่อพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย, การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบต้นทุนการรักษาพยาบาลตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม(DRG): โรงพยาบาลที่มีการเรียนการสอนแพทย์และโรงพยาบาลที่ไม่ได้ทำการเรียนการสอนแพทย์. 2012.
30. Osiri, M., Maetzel, A., and Tugwell, P., *The economic burden of rheumatoid arthritis in a developing nation: results from a one-year prospective cohort study in Thailand*. *The Journal of Rheumatology*, 2007. 34(1): p. 57-63.
31. Meune, C., et al., *Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Rheumatology*, 2009. 48(10): p. 1309-1313.
32. Hallert, E., Husberg, M., and Bernfort, L., *The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents*. *Rheumatology*, 2012. 51(2): p. 338-346.
33. Klarenbeek, N.B., et al., *Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010.
34. van der Bijl, A.E., et al., *Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(7): p. 2129-2134.
35. ten Wolde, S., et al., *Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1997. 56(4): p. 235-239.
36. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย, คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย. 2008, Bangkok: Graphico System Co. Ltd.
37. Yee, C.-S., et al., *The prevalence of patients with rheumatoid arthritis in the West Midlands fulfilling the BSR criteria for anti-tumour necrosis factor therapy: an out-patient study*. *Rheumatology*, 2003. 42(7): p. 856-859.
38. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. จำนวนประชากรและบ้าน จำแนกเป็นรายอำเภอ และรายตำบล ที่ราชอาณาจักร. 2010 Accessed 5 Jun 12; Available from: <http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/districtList/page1.htm>.
39. Drossaers-Bakker, K.W., et al., *Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function*. *Rheumatology*, 2000. 39(9): p. 998-1003.
40. van der Heijde, D., et al., *Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008. 67(9): p. 1267-1270.

41. Hallert, E., Husberg, M., and Bernfort, L., *The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents*. Rheumatology, 2011.
42. Tanno, M., et al., *Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis*. Modern Rheumatology, 2006. 16(2): p. 77-84.
43. Moreland, L.W., et al., *Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience*. The Journal of Rheumatology, 2006. 33(5): p. 854-861.
44. Mariette, X., et al., *Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2009. 69(2): p. 400-408.