

ข้อเสนอโครงการวิจัย

เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของ
ยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis



คณะผู้วิจัย

ดร. ภูษ. ฤกษ์พร	กิ่งแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นายสรายุทธ	ชั้นระ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ภญ. พรธิดา	หัตถ์โนนตุน	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นางสาวณัฐกานต์	บุตราช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ดร. ภูษ. พัชรา	ลีหวรรณรงค์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ผศ. ดร. นพ. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา		คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ. พญ. นาราพร ประยูรวิวัฒน์		คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
นพ. เมธา อภิวัฒน์นากุล		สถาบันประสาทวิทยา
พญ. ผกามาศ พสภักดิ์		คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
นพ. นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์		คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
นพ. พัฒน์ ก่อรัตนคุณ		คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เสนอต่อ

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้าน งบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	ก

สารบัญ

1.	ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.1.	ลักษณะทั่วไปของโรค.....	1
1.2.	การดำเนินของโรค.....	1
1.3.	ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค.....	2
1.4.	ผลกระทบจากโรค.....	2
2.	แนวทางการวินิจฉัย.....	3
3.	แนวทางการรักษาในประเทศไทย.....	4
4.	การวัดผลลัพธ์.....	7
5.	การศึกษาประสิทธิผลของยา.....	8
6.	การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง.....	8
7.	วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	13
8.	ระเบียบวิธีวิจัย.....	13
8.1.	ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	13
8.2.	เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน.....	13
8.3.	เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ.....	15
8.4.	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	17
8.5.	มุมมองของการศึกษา.....	17
8.6.	กรอบเวลา.....	17
8.7.	อัตราลด.....	17
9.	แบบจำลอง.....	17
10.	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	19
10.1.	ประสิทธิผลของยา.....	19
10.2.	ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ.....	21
10.3.	ต้นทุน.....	22
10.4.	ค่าอรรถประโยชน์.....	23
11.	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	23

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	ค

11.1.	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์	23
11.2.	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	24
11.3.	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	24
12.	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	25
13.	การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล	25
14.	แผนการดำเนินงาน.....	26
15.	เอกสารอ้างอิง	27

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	ง

1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

1.1. ลักษณะทั่วไปของโรค

โรคมัลติเพิล สเคลอโรสิส (multiple sclerosis: MS) หรือชื่อภาษาไทยคือ โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง เป็นโรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) ประกอบด้วย สมองและไขสันหลัง โดยเซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) กระตุ้นการผลิต inflammatory products และ cytokines ซึ่งทำลายเยื่อหุ้มไมอีลิน (myelin sheath) ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของระบบประสาทส่วนกลาง [1] เมื่อเยื่อหุ้มไมอีลินถูกทำลายเป็นระยะเวลาหนึ่งทำให้เกิดแผลเป็นหรือเนื้อเยื่อแข็ง ส่งผลให้การรับส่งกระแสประสาทบริเวณที่ถูกทำลายมีประสิทธิภาพลดลง โดยอาการแสดงของโรคมียุ่หลากหลายขึ้นกับบริเวณที่บริเวณที่เยื่อหุ้มไมอีลินถูกทำลาย [2] เช่น

- (1) ปลอกประสาทในสมองอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น อาการเห็นภาพซ้อน เดินเซ แขนขาอ่อนแรง ครึ่งซีก ซากครึ่งซีก อาการพูดไม่ชัด เป็นต้น
- (2) ไขสันหลังอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น อาการชาบริเวณแขน ขา ลำตัว กล้ามเนื้อแขนหรือขา อ่อนแรง การควบคุมขยับถ่ายอุจจาระปัสสาวะผิดปกติ อาจเป็นเบ่งปัสสาวะอุจจาระไม่ออกหรือถ่ายราด กลั้นไม่อยู่ เป็นต้น
- (3) เส้นประสาทตาอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น การมองเห็นผิดปกติ ตามัวลงอย่างเฉียบพลัน ความรุนแรงเป็นได้ตั้งแต่อาการตามัวเพียงเล็กน้อยจนถึงตาบอดมิดสนิท อาการตามัวมักเกิดขึ้นที่ตาข้างเดียวและภาพที่มองไม่ชัดมักเริ่มจากบริเวณตรงกลางของลานสายตา อาการอื่นที่พบร่วม ได้แก่ กลอกตาแล้วเจ็บภายในเบ้าตา เป็นต้น

โรค MS ถือเป็นโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่ชัด ทั้งนี้ ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดโรค อาทิ ลักษณะทางพันธุกรรมที่ยีนส์มีความไวต่อโรค [3] ลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่อยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตร [4] ระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ [5] การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr [6] หรือ การสูบบุหรี่ [7]

1.2. การดำเนินของโรค

ในปี พ.ศ. 2556 การดำเนินไปของโรค MS (disease course) ตามคำนิยามของ US National Multiple Sclerosis Society [8, 9] มีรายละเอียดดังนี้

- (1) Clinically isolated syndrome (CIS) หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิดอาการที่บ่งบอกถึงความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางครั้งแรก โดยมีอาการแสดงอย่างน้อย 24 ชั่วโมงร่วมกับการพบหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงถึงการอักเสบภายในระบบประสาทส่วนกลางที่มีสาเหตุจากเยื่อไมอีลินถูกทำลาย แต่ยังไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยเป็นโรค MS
- (2) Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน (acute) ที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบประสาท หลังจากนั้นอาการจะค่อยๆ เบาลงหรือเกือบปกติ (remission) แล้วกลับมาเป็นซ้ำอีก (relapse) โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่มีไข้หรือมีการติดเชื้อ

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่องบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	1

และ/หรือ พบรอยโรคที่มากขึ้นจากภาพถ่ายจากเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI)

- (3) Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) หมายถึง รูปแบบของโรคที่เกิดหลังจากการเกิด RRMS การดำเนินไปของโรคจะแย่ลงหลังจากที่อาการกำเริบโดยอาจมีหรือไม่มีอาการกำเริบรุนแรงก็ได้ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ในการตัดสินที่แน่ชัดถึงจุดที่บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนระยะจาก RRMS ไปสู่ SPMS
- (4) Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) หมายถึง รูปแบบของโรคที่ไม่มีอาการกำเริบที่รุนแรงแต่การดำเนินไปของโรคจะค่อย ๆ แย่ลงเรื่อย ๆ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบพยาธิสภาพที่ชัดเจนเพื่อใช้ในการจำแนกระหว่าง PPMS และ SPMS

ส่วน Progressive relapsing multiple sclerosis (PRMS) เป็นรูปแบบของโรคที่ใช้ในอดีต แต่ปัจจุบันถูกยกเลิกเนื่องจากมีความคลุมเครือและทับซ้อนกับ SPMS และ PPMS [8]

1.3. ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

โรค MS พบมากในประเทศแถบทวีปยุโรป ซึ่งความชุกในแต่ละประเทศมีความหลากหลายตั้งแต่ 15 ต่อประชากรแสนคนในประเทศสเปนไปจนถึง 203 ต่อประชากรแสนคนในประเทศอิตาลี [10] สำหรับความชุกและอุบัติการณ์ของโรค MS ในประเทศแถบทวีปเอเชียมีน้อยมากเมื่อเทียบกับประเทศแถบทวีปยุโรป โดยความชุกของโรคเอ็มเอสในไต้หวันอยู่ที่ 0.67 ต่อประชากรแสนคน [11] สำหรับประเทศไทย ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค MS อยู่ที่ 0.281 และ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ (ข้อมูลปี พ.ศ. 2555) [12]

1.4. ผลกระทบจากโรค

โรค MS ส่งผลต่ออายุขัยเฉลี่ยและคุณภาพชีวิต ผู้ป่วยเอ็มเอสมีอายุขัยเฉลี่ยน้อยกว่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป จากการวิเคราะห์เชิงอภิมานของการศึกษา 12 เรื่องที่ศึกษาถึงการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค MS พบว่า อัตราส่วนการตายปรับฐานอายุ (standardized mortality ratio) มีค่าเท่ากับ 2.80 (95% CI 2.74 to 2.87) [13] ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยโรค MS มีโอกาสการเสียชีวิตมากกว่าคนทั่วไปถึงเกือบ 3 เท่า อีกทั้ง ตัวโรคจะมีระยะโรคสงบและมีการกำเริบของโรค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพมากขึ้นตามระยะเวลาที่เป็นโรคและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในด้านการเคลื่อนไหว การมองเห็น และสติปัญญา ตลอดจนเป็นอุปสรรคต่อการดำเนินชีวิตและการทำงานของผู้ป่วยโรคนี้ จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยโรค MS มีคุณภาพชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 0.41 และคุณภาพชีวิตจะลดลงตามภาวะทุพพลภาพมากขึ้น [14]

นอกจากนี้ โรค MS ส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคม เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้นับว่ามีอยู่มากอยู่ในวัยทำงาน โดยอายุเฉลี่ยของการเกิดโรคอยู่ที่ 30-40 ปี [12] จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการประเมินต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness) จากโรค MS จำนวน 29 เรื่องใน 17 ประเทศ [15] แสดงให้เห็นว่า โรค MS นำไปสู่ต้นทุนความเจ็บป่วยสูงถึง 13,721 – 82,080 ดอลลาร์สหรัฐ (USD) ต่อผู้ป่วย 1 รายต่อปี (แสดงค่าเงินในปี พ.ศ. 2554) โดยต้นทุนความเจ็บป่วยนี้จะเพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงของโรค

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	2

สำหรับผู้ป่วยโรค MS ระดับไม่รุนแรง ต้นทุนความเจ็บป่วยส่วนใหญ่เกิดจากต้นทุนค่ายาที่ใช้ในการรักษาโดยคิดเป็นประมาณร้อยละ 29 – 82 ของต้นทุนความเจ็บป่วยทั้งหมด และสำหรับผู้ป่วยโรค MS ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ต้นทุนความเจ็บป่วยส่วนใหญ่เป็นผลมาจากมูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการเจ็บป่วย (productivity loss) และค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือผู้ดูแล (informal care) โดยคิดเป็นประมาณร้อยละ 17 – 67 ของต้นทุนความเจ็บป่วยทั้งหมด

2. แนวทางการวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค MS อ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัย McDonald criteria ซึ่งฉบับล่าสุดคือ ปี ค.ศ. 2017 [16] โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 1 ซึ่งประกอบด้วย จำนวนอาการกำเริบ (clinical attacks) จำนวนรอยโรค (lesion) จากเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) การพัฒนาของรอยโรค และตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: CSF) หา oligoclonal bands (CSF-specific oligoclonal bands) ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยในปี ค.ศ. 2017 นี้ มีการเปลี่ยนแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัยเดิมในปี ค.ศ. 2010 [17] โดยการเพิ่มการตรวจ CSF-specific oligoclonal bands ในผู้ที่มีอาการกำเริบของโรคเพียง 1 ครั้งเพื่อวินิจฉัยว่าเป็นโรค MS

ตารางที่ 1 McDonald criteria ปี ค.ศ. 2017

จำนวนอาการกำเริบ	จำนวนรอยโรคจากการตรวจด้วย MRI	ข้อมูลที่ใช้เพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค MS
≥2 ครั้ง	≥2	ไม่มี
≥2 ครั้ง	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location)	ไม่มี
≥2 ครั้ง	1	DIS จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI
1 ครั้ง	≥2	DITจากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI หรือ CSF-specific oligoclonal bands
1 ครั้ง	1	DIS จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI และ DIT จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI หรือ CSF-specific oligoclonal bands

MS: multiple sclerosis; MRI: Magnetic resonance imaging; Dissemination in space (DIS) หมายถึง การพัฒนาของรอยโรคที่บริเวณต่าง ๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง; Dissemination in time (DIT) หมายถึง การพัฒนาหรือการปรากฏตัวของรอยโรคใหม่ ในระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อเวลาผ่านไป

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	3

3. แนวทางการรักษาในประเทศไทย

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาโรค MS ให้หายขาด โดยสามารถจำแนกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ การรักษาในระยะกำเริบเฉียบพลัน และการป้องกันการกำเริบซ้ำ [18, 19]

การรักษาในระยะกำเริบเฉียบพลัน เป็นการรักษาตามอาการแสดงต่าง ๆ เช่น การฉีดยากลุ่มสเตียรอยด์ (methylprednisolone หรือ Solu-medrol®) ใช้ในช่วงที่โรคกำเริบเพื่อลดการอักเสบ ให้ทางหลอดเลือด โดยฉีดวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3-7 วัน และยาในกลุ่มสเตียรอยด์ชนิดรับประทานให้หลังจากยาฉีด โดยรับประทานต่อเนื่องในระยะเวลานั้น ๆ ประมาณ 1-2 สัปดาห์และหยุดยา แพทย์อาจพิจารณาการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาหากยังคงมีอาการผิดปกติ ซึ่งขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นแต่ละกรณีไป

การป้องกันการกำเริบซ้ำ เป็นการให้ยาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ประกอบด้วย 1) ยาในกลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยาชนิดฉีด เช่น interferon beta ได้แก่ รีบีฟ (Rebif®) และเบต้าเซรอน (Betaseron®) เป็นต้น โดยฉีดสัปดาห์ละ 3-4 ครั้งขึ้นอยู่กับชนิดของยา และยาชนิดรับประทาน เช่น ยา fingolimod (Gilenya®) เป็นต้น รับประทานวันละ 1 เม็ด และ 2) ยาในกลุ่มกดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยา azathioprine (Imuran®) เป็นต้น กรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ค่อยดีหรือโรคเป็นรุนแรง แพทย์สามารถเลือกใช้ยาชนิดอื่นที่มีผลป้องกันการกำเริบได้ แต่มีผลข้างเคียงมากกว่ายาข้างต้น เช่น ยา rituximab หรือ ยา mitoxantrone เป็นต้น

ทั้งนี้ ยารักษาตามอาการอื่น ๆ เช่น ยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ครั้งละครั้งนาที่ถึงหนึ่งนาที่ ได้แก่ ยา carbamazepine ซึ่งอยู่ในกลุ่มยากันชักสามารถลดอาการเกร็งชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ได้ ถ้าไม่สามารถให้ยานี้ได้ ผู้ป่วยสามารถใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่า เช่น ยา clonazepam เป็นต้น และยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นต่อเนื่อง มีหลายชนิด เช่น ยา baclofen และยา tizanidine เป็นต้น ซึ่งมีผลข้างเคียง เช่น ง่วงนอน ซึม คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกายตามสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย การฝังเข็ม การนวด เป็นต้น

แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ ในประเทศไทย [20] เสนอแนวทางการพิจารณาการใช้ยาซึ่งส่วนใหญ่มีข้อบ่งชี้สำหรับโรค RRMS โดยมีรายละเอียดต่อไปนี้

เกณฑ์การพิจารณาให้ยาผู้ป่วย RRMS ได้แก่

- (1) โรคยังอยู่ในระยะที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคอยู่
- (2) มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา
- (3) Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) ที่ 3 เดือนหลังจากอาการกำเริบครั้งสุดท้ายไม่เกิน 5.5
- (4) ไม่อยู่ในระยะ progressive MS

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งชี้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	4

รูปที่ 1 แสดงแนวทางการให้ยาในผู้ป่วย RRMS โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของโรคว่ามีปัจจัยที่ใช้ทำนายความรุนแรงของโรค ดังนี้

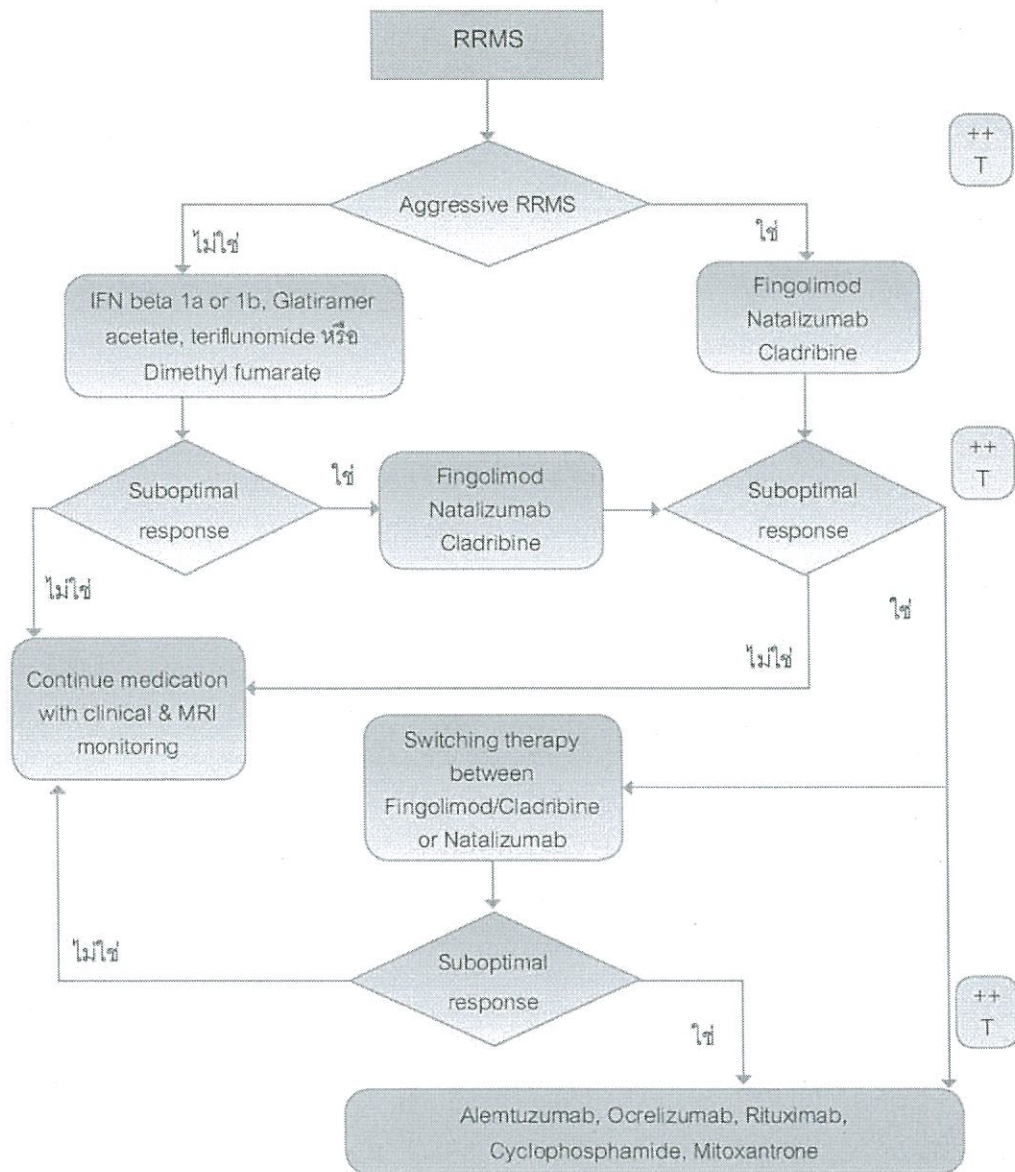
ผู้ป่วย aggressive RRMS หมายถึง 1) ผู้ป่วยมีอาการกำเริบของ MS ที่รุนแรงที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันอย่างน้อย 2 ครั้งใน 1 ปีที่ผ่านมา และ MRI มี gadolinium enhancing lesions ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือมีรอยโรคใน T2W มากกว่า 9 ตำแหน่งขึ้นไป หรือ 2) ผู้ป่วยมีรอยโรคที่ไขสันหลังที่พบจาก MRI ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป โดยแพทย์พิจารณาเลือกให้ยา fingolimod หรือ natalizumab หรือ cladribine ก่อนเป็นลำดับแรก หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาไม่เต็มที่ (suboptimal treatment) โดยมีลักษณะอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้

- (1) มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะและรบกวนต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน
- (2) มีการดำเนินของโรคอยู่ (disease progression) ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของค่า EDSS (โดยค่า EDSS ต้องคงที่จากการตรวจซ้ำแล้วหลังจากอาการกำเริบผ่านไปแล้ว 3 เดือน) ดังนี้
 - EDSS เพิ่มขึ้น 1.5 ถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 0 หรือ
 - EDSS เพิ่มขึ้น 1.0 ถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 1-5 หรือ
 - EDSS เพิ่มขึ้น 0.5 ถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 5.5
- (3) พบรอยโรคใหม่จาก MRI
 - พบรอยโรคใหม่ใน T2W ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือ
 - พบรอยโรคใหม่ใน T1W + Gd (gadolinium enhancement) ตั้งแต่ 1 ตำแหน่งขึ้นไป

แพทย์สามารถพิจารณาปรับยาในลำดับถัดไปเป็น พิจารณาใช้ alemtuzumab หรือ ocrelizumab หรือ rituximab หรือ cyclophosphamide หรือ mitoxantrone

สำหรับผู้ป่วย non-aggressive RRMS หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ครบตามข้อบ่งชี้ aggressive RRMS แพทย์พิจารณาเลือกให้ยา interferon beta-1a/1b หรือ glatiramer acetate หรือ teriflunomide หรือ dimethyl fumarate เป็นลำดับแรก ถ้ามีข้อห้ามหรือมีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาตัวแรก แพทย์สามารถพิจารณาให้ยาชนิดอื่นระดับเดียวกันหรือยาในลำดับถัดไปเป็นยา fingolimod หรือ natalizumab หรือ cladribine

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งชี้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	5



รูปที่ 1 แนวทางการให้ยาในผู้ป่วย relapsing-remitting multiple sclerosis

ที่มา : แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์

สรุปแนวทางการพิจารณาการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันในข้อบ่งชี้ RRMS และลำดับการพิจารณาปรับยา ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยได้แก่ interferon beta-1a/1b, fingolimod hydrochloride, teriflunomide, natalizumab และ alemtuzumab (ข้อมูลเดือนตุลาคม 2561)

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งชี้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	6

ตารางที่ 2 แนวทางพิจารณาการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

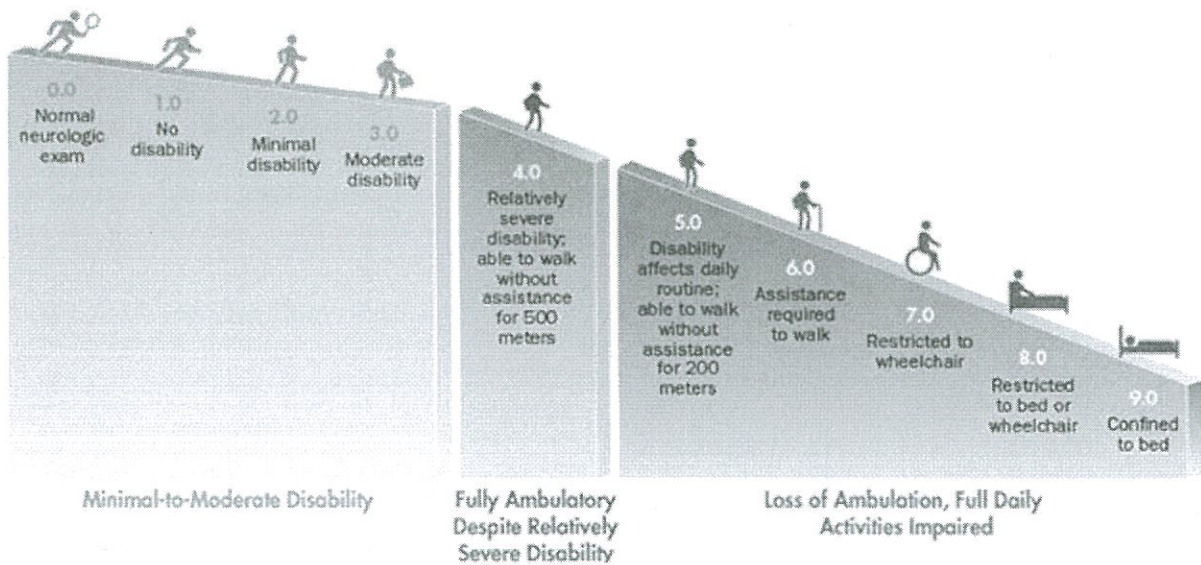
Level of pharmacological agent	Non-aggressive RRMS	Aggressive RRMS
First-line drugs	<ul style="list-style-type: none"> ● Interferon beta-1a/1b ● Glatiramer acetate ● Teriflunomide ● Dimethyl fumarate 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fingolimod ● Cladribine
Second-line drugs	<ul style="list-style-type: none"> ● Fingolimod ● Natalizumab ● Cladribine 	
Third-line drugs	<ul style="list-style-type: none"> ● Alemtuzumab ● Ocrelizumab ● Cyclophosphamide ● Rituximab ● Mitoxantrone 	

ที่มา : ดัดแปลงจากแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์

4. การวัดผลลัพธ์

การวัดผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วย MS สามารถวัดในหลายรูปแบบ [21] โดยการวัดผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome measures) ประกอบด้วย การวัดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) เป็นการวัดอาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการที่แยกลงทาง โดยไม่มีไข้หรือการติดเชื้อเป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมง [22] และการวัดภาวะทุพพลภาพโดยใช้ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) [23] เป็นการวัดความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional system) และการดำเนินชีวิตประจำวัน (activities of daily living) ซึ่ง EDSS มีค่าระหว่าง 0 ถึง 1 โดยที่ 0 หมายถึง ภาวะปกติ และ 10 หมายถึง เสียชีวิต (ดูรูปที่ 2)

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	7



รูปที่ 2 ภาวะทุพพลภาพตาม Kurtzke Expanded Disability Status Scale

ที่มา : OhioHealthMS (<https://twitter.com/OhioHealthMS/status/929806020305661957>)

5. การศึกษาประสิทธิผลของยา

จากการทบทวนวรรณกรรมในเบื้องต้นพบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาในข้อบ่งใช้ RRMS ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ network meta-analysis [24] โดยประชากรส่วนใหญ่ในแต่ละการศึกษาเชิงคลินิก (clinical trial) เป็นเพศหญิงและอายุมากกว่า 30 ปี จากการศึกษาพบว่า การให้ยามีประสิทธิผลลดอัตราการกลับเป็นซ้ำต่อปี (annualized relapse rate) และสัดส่วนของการปลอดความก้าวหน้าของภาวะทุพพลภาพ (proportion free of disability progression) เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) หรือยาลำดับแรก (first-line drugs) รายละเอียดดังตารางที่ 3

6. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นจากฐานข้อมูล MEDLINE/PubMed พบการศึกษาเกี่ยวกับประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ยาในข้อบ่งใช้ RRMS ในต่างประเทศจำนวน 6 เรื่อง ซึ่งทำการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2012-2017 โดยเป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งทั้งหมดใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยาจาก phase 3 TRANSFORMS trial จำนวน 4 เรื่อง และเป็นการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสและประเทศซาอุดีอาระเบียอย่างละ 1 เรื่อง นอกจากนี้ พบการศึกษาในประเทศจำนวน 2 เรื่อง รายละเอียดดังตารางที่ 4

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	8

ตารางที่ 3 การศึกษาประสิทธิผลของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

Author, year	Intervention	Mean age (years)	Female (%)	Prior treatment (%)	Mean disease duration (years)	Mean number of relapses in past two years	Mean EDSS	ARR	Proportion free of disability progression	
									3-month	6-month
PRISMS Study Group (PRISMS), 1998 [25]	<ul style="list-style-type: none"> •Placebo •Interferon beta-1a 22 mcg SC three time daily •Interferon beta-1a 44 mcg SC three time daily 	35.00	69.34	0.00	5.36	3.00	2.47	<ul style="list-style-type: none"> •1.32 •0.94 •0.88 	<ul style="list-style-type: none"> •0.63 •0.70 •0.74 	<ul style="list-style-type: none"> •0.75 •N/R •0.81
Calabrese et al. (FREEDO MS II), 2014 [26]	<ul style="list-style-type: none"> •Placebo •Fingolimod 0.5 mg oral once daily 	40.35	78.99	73.50	10.50	2.20	2.40	<ul style="list-style-type: none"> •0.40 •0.21 	<ul style="list-style-type: none"> •0.71 •0.75 	<ul style="list-style-type: none"> •0.82 •0.86
Confavreux et al. (TOWER), 2014 [27]	<ul style="list-style-type: none"> •Placebo •Teriflunomide 14 mg oral once daily 	38.15	69.81	34.31	7.90	2.10	2.70	<ul style="list-style-type: none"> •0.50 •0.32 	<ul style="list-style-type: none"> •0.86 •0.92 	<ul style="list-style-type: none"> •N/R •N/R
Polman et al. (AFFIRM), 2006 [28]	<ul style="list-style-type: none"> •Placebo •Natalizumab 300 mcg IV once monthly 	35.97	70.33	8.39	5.33	2.32	2.30	<ul style="list-style-type: none"> •0.73 •0.23 	<ul style="list-style-type: none"> •0.71 •0.83 	<ul style="list-style-type: none"> •0.77 •0.89
Coles et al. (CARE-MS2), 2012 [29]	<ul style="list-style-type: none"> •Interferon beta-1a 44 mcg SC three times weekly •Alemtuzumab 12 mg IV once daily for five days/three days at 0 months/ 12 months 	35.12	65.68	100.00	4.56	2.74	2.70	<ul style="list-style-type: none"> •0.52 •0.26 	<ul style="list-style-type: none"> •N/R •N/R 	<ul style="list-style-type: none"> •0.79 •0.87

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale; ARR: annualized relapse rate, N/R: Not reported; SC: subcutaneous; IV: intravenous

ที่มา : ดัดแปลงจาก Fogarty et al, Multiple Sclerosis and Related Disorders 9 (2016) 23–30

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนการดูแลสุขภาพและการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	9

ตารางที่ 4 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

Author	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate / Time horizon	Results
Alsaqa'aby et al. (2017) [30]	CEA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta-1a (Rebif 44 mcg) • Interferon beta-1a (Avonex 30 mcg) • Fingolimod • Teriflunomide • Dimethyl fumarate (DMF) 	A payer perspective	3% / Time horizon of 20-year	ICER vs Rebif 44 mcg <ul style="list-style-type: none"> • Avonex 30 mcg = Dominated • Fingolimod = \$337,282 • Teriflunomide = \$347,338 • DMF = \$531,329 None of these drugs were found to be cost-effective in the treatment of RRMS at a threshold of \$100,000
Dashputre et al. (2017) [31]	CEA	RRMS patients	Model 1: Peginterferon (PEG) beta-1a relative to intramuscular interferon beta-1a (IM IFN), subcutaneous interferon beta-1b (SC IFN), glatiramer acetate (GA) 20 mg per mL, fingolimod (FIN), natalizumab (NAT), and dimethyl fumarate (DMF) Model 2: Alemtuzumab (ALT) relative to subcutaneous interferon beta-1a 44 mcg (IFN beta-1a 44 mcg)	A US third-party payer perspective	None / Time horizon Model 1: 1-year; Model 2: 2-year	Model 1: PEG dominated IM IFN and GA, compared with SC IFN; PEG had an ICER of \$1,978,000 per relapse avoided. Compared with FIN, NAT, and DMF, PEG was less expensive and less effective. Model 2: ALT had an ICER of \$25,276 per relapse avoided relative to IFN beta-1a 44 mcg. PEG is a viable alternative when compared with other alternatives.
Chevalier et al. (2016) [32]	CEA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Dimethyl fumarate (DMF) • Interferon beta-1a 44mcg • Interferon beta-1a 30mcg 	A French societal perspective	4% per annum during the first 30 years and 2% after / Time	DMF as reference: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta-1a 44mcg: ICER = €13,110 per QALY • Interferon beta-1a 30mcg = Dominated • Interferon beta-1b 250mcg = Dominated

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อ جانبประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	10

Author	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate / Time horizon	Results
			<ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta-1b 250mcg • Glatiramer acetate • Teriflunomide • Fingolimod 		horizon of 30-year and 39-year	<ul style="list-style-type: none"> • Glatiramer acetate = Dominated • Teriflunomide = Dominated • Fingolimod = Dominated <p>Despite no reference threshold for France, DMF can be considered as a cost-effective option as it is on the efficiency frontier.</p>
Zhang et al. (2015) [33]	CEA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Intramuscular interferon (IM IFN) beta-1a 30 mcg • Fingolimod 0.5 mg • Teriflunomide 14 mg • Dimethyl fumarate (DMF) 120 mg and 240 mg 	A US societal perspective	3% / Time horizon of 5-year	<ul style="list-style-type: none"> • ICER vs IM IFN beta-1a 30 mcg • Fingolimod 0.5 mg = \$46,328 • Teriflunomide 14 mg = \$7,115 • DMF 120 mg and 240 mg = Dominant <p>Willingness to pay = US\$150,000</p>
Agashivala et al. (2012) [34]	CEA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Early Fingolimod 0.5 or 1.25 mg/day • Delayed Fingolimod • Year 1: IFN beta-1a 30 mcg/week • Year 2: Fingolimod 0.5 or 1.25 mg/day 	A US commercial health plan	None / Time horizon of 24-month	<p>Cost per relapse avoided:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early Fingolimod = \$83,125 • Delayed Fingolimod = \$103,624 <p>Delaying fingolimod therapy does not seem to be cost effective.</p>
Lee et al. (2012) [35]	CEA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod 0.5 mg orally once daily • Intramuscular interferon (IM IFN) beta-1a 30 mcg once weekly 	A US societal perspective	3% / Time horizon of 10-year	<p>Fingolimod</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost = \$565,598 • QALY = 6.7663 <p>IM IFN beta-1a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost = \$505,234 • QALY = 5.9503 <p>ICER Fingolimod vs IM IFN beta-1a = \$73,975 per QALY</p> <p>Fingolimod use is not likely to be cost-effective compared to IM IFN beta-1a unless fingolimod cost falls below \$3476 per month.</p>

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	11

Author	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate / Time horizon	Results
Thanawat Wongphan et al., 2015 [36]	CUA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Standard treatment • Interferon beta-1a • Interferon beta-1b • Natalizumab • Fingolimod 	A Thai societal perspective	3% / Time horizon of lifetime	ICER vs standard treatment (baht/QALY) <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta-1a = 11,823,719 • Interferon beta-1b = 4,187,175 • Natalizumab = 3,833,101 • Fingolimod = 7,408,202
Chalakorn Chanatittarat, 2015 [12]	CUA	RRMS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic treatment • Interferon beta-1a • Interferon beta-1b • Fingolimod 	A Thai societal perspective	3% / Time horizon of lifetime	ICER vs Symptomatic treatment (baht/QALY) <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta-1a = 5,354,500 • Interferon beta-1b = 4,649,400 • Fingolimod = 5,293,100

ICER: incremental cost-effectiveness ration; CEA: cost-effectiveness analysis; CUA: cost-utility analysis; RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	12

7. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

8. ระเบียบวิธีวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis) โดยมีรายละเอียดดังนี้

8.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรค RRMS ที่มีเกณฑ์ดังนี้

- (1) โรคยังอยู่ในระยะที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคอยู่
- (2) มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา
- (3) มีค่า EDSS วัดหลังอาการกำเริบครั้งสุดท้ายที่ 3 เดือนไม่เกิน 5.5
- (4) ไม่มีการตั้งครรภ์และไม่มีแผนในการตั้งครรภ์ระหว่างใช้ยา
- (5) ไม่อยู่ในระยะ progressive
- (6) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

โรค RRMS เป็นโรคหายาก (rare disease) ในประเทศไทย ซึ่งมีความชุกและอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 0.281 และ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ (ข้อมูลปี พ.ศ. 2555) [12] จากการศึกษาท่อน้ำ [14] ซึ่งเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์จากผู้ป่วยระหว่าง มีนาคม 2554 ถึง กันยายน 2557 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน โดยสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรค RRMS ได้จำนวน 104 ราย จำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายสำหรับการเก็บข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (ดังข้อ 10.2) และต้นทุน (ดังข้อ 10.3) จึงเลือกการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน (medical records) ตั้งแต่มีการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลครั้งแรกถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561

8.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

ยาที่สนใจสำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ครั้งนี้ได้ผ่านการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงการวิจัย เมื่อวันที่ 10 กันยายน 2561 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม 2561 โดยมีมติเลือกยาสำหรับการประเมินแสดงดังตารางที่ 5 โดยมีรายละเอียดต่อไปนี้

ยา interferon beta-1a (Rebif®) เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ขนาด 44 mcg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยยานี้ได้เสนอข้อบ่งใช้เป็นยาตัวเลือกแรกที่ใช้ (first-line drug) สำหรับผู้ป่วย non-aggressive RRMS โดยเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	13

ดังนี้

ยา fingolimod (Gilenya®) เป็นยารับประทานขนาด 0.5 mg วันละ 1 ครั้ง ขึ้นทะเบียนโดยมีข้อบ่งใช้

- (1) ใช้เป็นยาตัวที่สอง (second-line drug) หลังให้ยา interferon beta-1a ไปแล้ว 1 ปี และมีหลักฐานว่าโรคมีการตอบสนองต่อยาได้ไม่เต็มที่ (suboptimal treatment) ซึ่งต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ 1) มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะและรบกวนต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน 2) มีการดำเนินของโรค (disease progression) ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของค่า EDSS โดยค่า EDSS ต้องคงที่จากการตรวจซ้ำแล้วหลังอาการกำเริบผ่านไปแล้ว 3 เดือน ถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 0 เพิ่มขึ้น 1.5 หรือถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 1-5 เพิ่มขึ้น 1.0 หรือถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 5.5 เพิ่มขึ้น 0.5 และ 3) พบรอยโรคใหม่จาก MRI คือ พบรอยโรคใหม่ใน T2W ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือพบรอยโรคใหม่ใน T1W ร่วมกับ Gadolinium enhancing ตั้งแต่ 1 ตำแหน่งขึ้นไป
- (2) ใช้เป็นยาตัวที่สองหลังให้ยา interferon beta-1a แล้วมีผลข้างเคียงจากยาชนิดรุนแรง ได้แก่ 1) มีผิวหนังตายในตำแหน่งที่ฉีดยาแบบรุนแรง (severe skin necrosis) 2) มีปริมาณเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 3000 ต่อ ไมโครลิตร หรือ นิวโทรฟิลน้อยกว่า 1500 ต่อไมโครลิตร ซึ่งไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่น หรือ 3) มีระดับเอนไซม์ตับ (ALT) เพิ่มมากกว่า 5 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติหรือมีภาวะตัวเหลือง ซึ่งไม่อธิบายจากสาเหตุอื่น
- (3) ใช้เป็นยาตัวแรก (first-line drug) สำหรับผู้ป่วย aggressive RRMS หมายถึง มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) อาการกำเริบของเอ็มเอสที่รุนแรงที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันอย่างน้อย 2 ครั้ง ใน 1 ปีที่ผ่านมา และ MRI สมองมีรอยโรคใน Gadolinium enhancing ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือมีรอยโรคใน T2W มากกว่า 9 ตำแหน่งขึ้นไป หรือ 2) มีรอยโรคที่ไขสันหลังที่พบจาก MRI ของไขสันหลังตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

ยา teriflunomide (Aubagio®) เป็นยารับประทานขนาด 14 mg วันละ 1 เม็ด ใช้เป็นยาตัวที่สองสำหรับผู้ป่วย non-aggressive และ aggressive RRMS

ยา natalizumab (Tysabri®) เป็นยาหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ขนาด 300 mg ใช้เวลา 1 ชั่วโมง ให้ทุก 4 สัปดาห์ โดยใช้เป็นยาตัวที่สองสำหรับผู้ป่วย non-aggressive และ aggressive RRMS

ยา alemtuzumab (Lemtrada™) ขนาด Alemtuzumab ที่แนะนำให้ใช้คือ 12 mg ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำตามแผนการรักษา 2 ปี ในปีที่ 1 เริ่มรักษาโดยให้ยา 12 mg ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน (รวมทั้งหมด 60 มิลลิกรัม) ในปีที่ 2 (หลังแผนการรักษาแรก 12 เดือน) ให้ยา 12 mg ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่อง เป็นเวลา 3 วัน (รวมทั้งหมด 36 มิลลิกรัม) หากไม่ได้รับยาตามวันที่กำหนดในปีถัดไป ให้เริ่มยาทันทีที่สามารถให้ยาได้ โดยให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 วันตามแผนการรักษาเดิม ใช้เป็นยาตัวที่สาม (third-line drug) สำหรับผู้ป่วย non-aggressive และ aggressive RRMS

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่องบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	14

8.3. เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

ยารักษาตามอาการอื่น ๆ เช่น ยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ครั้งละครึ่งนาทิจึงหนึ่งนาทิจึงได้แก่ ยา carbamazepine ซึ่งอยู่ในกลุ่มยากันชักสามารถลดอาการเกร็งชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ได้ถ้าไม่สามารถให้ยานี้ได้ ผู้ป่วยสามารถใช้อยาอื่นที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่า เช่น ยา clonazepam เป็นต้น และยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นต่อเนื่อง มีหลายชนิด เช่น ยา baclofen และยา tizanidine เป็นต้น ซึ่งมีผลข้างเคียง เช่น ง่วงนอน ซึม คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกายตามสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย การฝังเข็ม การนวด เป็นต้น

ตารางที่ 5 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและรายละเอียดการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียน	รูปแบบยา	ขนาดยา	SMP
Interferon beta 1a	Rebif®	บริษัท เมอร์ค จำกัด	1C 134/50(N)	Pre-filled syringe 44 mcg	44 mcg SC สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	ไม่มีเงื่อนไข
			1C 65/60(NB)	Solution for injection 44 mcg/ 0.5 ml		
Fingolimod	Gilenya®	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 60/55 (N)	Capsule 0.5 mg	0.5 mg รับประทาน วันละ ครั้ง	ไม่มีเงื่อนไข
Teriflunomide	Aubagio®	บริษัท ซาโนฟิ-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 43/60 (NC)	Film coated tablet 14 mg	14 mg รับประทาน วันละครั้ง	มีเงื่อนไข
Natalizumab	Tysabri®	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	1C 66/60 (NBC)	Solutions for injections or infusions 20 mg	300 mg IV infusion ทุก ๆ 4 สัปดาห์	มีเงื่อนไข
Alemtuzumab	Lemtrada™	บริษัท ซาโนฟิ-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 3/60 (NBC)	Solutions for injections or infusions 12 mg/1.2 ml	12 mg IV infusion ติดกัน 5 วันในเดือนแรก และ 3 วัน ติดกันในเดือนที่ 12	มีเงื่อนไข

SMP: safety monitoring program เป็นการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ ภายหลังจากที่ยาใหม่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา แบบมีเงื่อนไขเป็นเวลา 2 ปี

ที่มา : การตรวจสอบการอนุญาต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

(http://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx)

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	15

สรุปทางเลือกการประเมินเทคโนโลยีในข้อบ่งใช้ RRMS โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น non-aggressive RRMS และ aggressive RRMS เนื่องจากมีข้อบ่งใช้ยาที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ทางเลือกการประเมินยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

ทางเลือก	First-line drug	Second-line treatment	Third-line treatment
1.	การดูแลแบบประคับประคอง		
2.	Interferon beta-1a		การดูแลแบบประคับประคอง
3.	Interferon beta-1a	Fingolimod	การดูแลแบบประคับประคอง
4.	Interferon beta-1a	Natalizumab	การดูแลแบบประคับประคอง
5.	Teriflunomide	Fingolimod	การดูแลแบบประคับประคอง
6.	Teriflunomide	Natalizumab	การดูแลแบบประคับประคอง
7.	Interferon beta-1a	Fingolimod	Alemtuzumab
8.	Interferon beta-1a	Natalizumab	Alemtuzumab
9.	Teriflunomide	Fingolimod	Alemtuzumab
10.	Teriflunomide	Natalizumab	Alemtuzumab

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	16

8.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (life year) และปีสุขภาพ (quality-adjusted life year: QALY) ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสภาวะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สภาวะที่แย่มากที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สภาวะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)

8.5. มุมมองของการศึกษา

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์รวม 1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา และ 2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร ค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ค่าอุปกรณ์อำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติ (informal care) สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะใช้มุมมองผู้ให้บริการ (healthcare provider perspective) ซึ่งรวมเพียงต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

8.6. กรอบเวลา

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้กำหนดให้เหตุการณ์ต่าง ๆ ในแบบจำลอง (model) จะวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (life time) สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณจะใช้กรอบเวลา 5 ปี

8.7. อัตราลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตในช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และใช้อัตราลดที่ร้อยละ 0 สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ

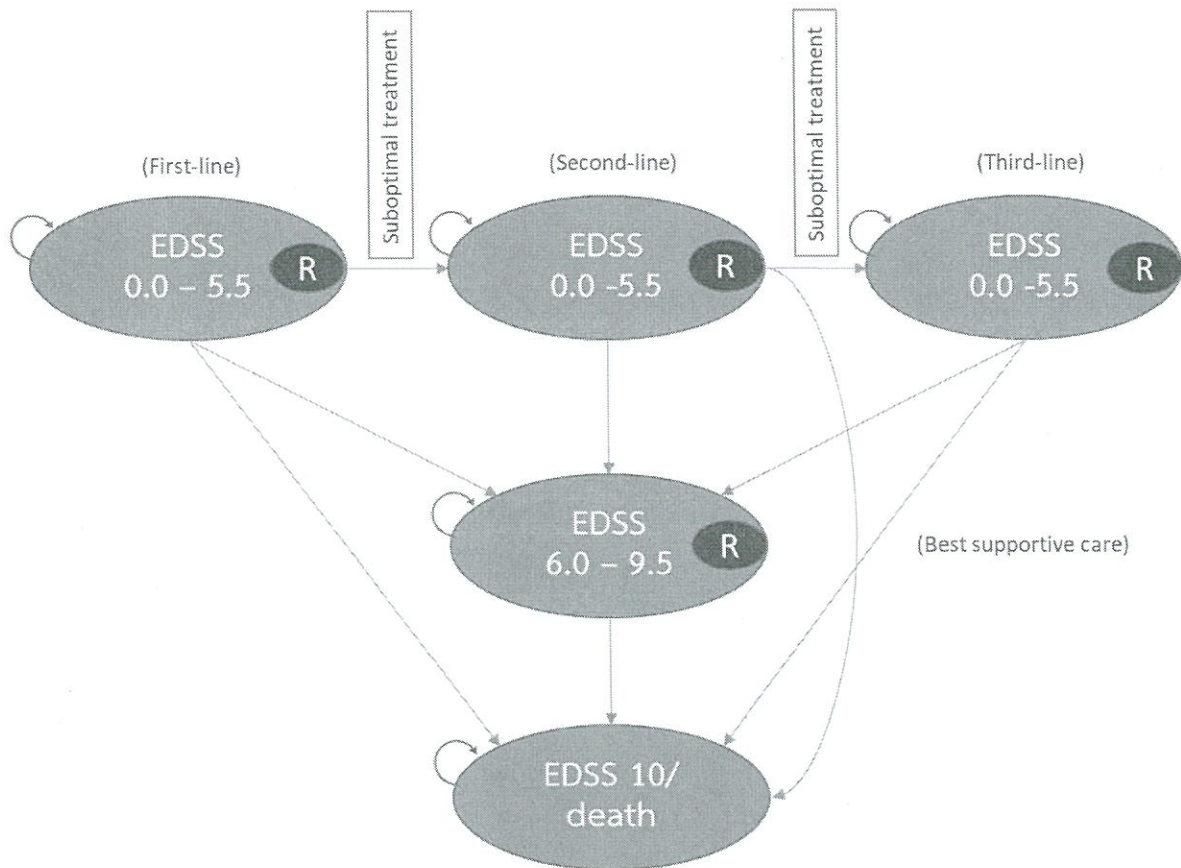
9. แบบจำลอง

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) นี้จำลองการดำเนินไปของโรค RRMS ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม [12, 30, 33, 37] และการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงร่างการวิจัย เมื่อวันที่ 10 กันยายน 2561 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม 2561 โดยแบบจำลองจำแนกผู้ป่วย RRMS และ aggressive RRMS และจำแนกสถานะทางสุขภาพ (health state) ตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS ดังนี้

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	17

- EDSS 0.0-5.5: no disability to moderate disability or limitation in ambulatory
- EDSS 6.0-9.5: walking aid or wheelchair required to bed restricted
- EDSS 10/Death: death due to RRMS or other causes

แบบจำลองเริ่มจากผู้ป่วย non-aggressive RRMS หรือ aggressive RRMS ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ในการใช้ยา โดยผู้ป่วยสามารถอยู่ในสถานะสุขภาพเดิม อาการกำเริบ (relapse: R) และอยู่ในสถานะสุขภาพที่ EDSS เท่าเดิม อาการกำเริบแล้วเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ EDSS มากขึ้น อาการไม่กำเริบแต่เปลี่ยนสถานะสุขภาพที่มี EDSS มากขึ้น และผู้ป่วยในทุกสถานะสุขภาพมีโอกาสเสียชีวิต โดยกำหนดให้โอกาสในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (cycle) เกิดขึ้นได้ภายใน 6 เดือน (ดูรูปที่ 3)



รูปที่ 3 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) ของการดำเนินไปของโรค relapsing-remitting multiple sclerosis

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	18

10. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

10.1. ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิผลของยาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาโดยใช้วิธี network meta-analysis โดยผลลัพธ์หลักที่ใช้ในการศึกษา คือ อัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ต่อ 6 เดือน และการชะลอภาวะทุพพลภาพ (delay disability progression) ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน โดยมีรายละเอียดดังนี้

ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล

คณะผู้วิจัยจะสืบค้นวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูล ได้แก่ MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Scopus และ Cochrane Library โดยดำเนินการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงปัจจุบัน โดยมีกรอบ PICO และคำค้น (search terms) แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 กรอบการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

รูปแบบ	รายละเอียด	คำค้น*
ประชากร (population)	ผู้ป่วย RRMS	“Multiple Sclerosis”[Mesh] OR “Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting”[Mesh] OR “Multiple Sclerosis”[Title/Abstract] OR “Relapsing-remitting multiple sclerosis”[Title/Abstract]
มาตรการ (intervention)	<ul style="list-style-type: none"> ● interferon beta-1a ● fingolimod ● teriflunomide ● natalizumab ● cladribine ● alemtuzumab ● glatiramer acetate ● dimethyl fumarate 	<ul style="list-style-type: none"> ● “Interferon beta-1a”[Mesh] OR “Interferon beta 1a”[Title/Abstract] OR Rebif[Title/Abstract] ● “Fingolimod Hydrochloride”[Mesh] OR Fingolimod[Title/Abstract] OR Gilenya[Title/Abstract] OR Gilenia[Title/Abstract] ● Teriflunomide[Supplementary Concept] OR Teriflunomide[Title/Abstract] OR Aubagio[Title/Abstract] ● Natalizumab[Mesh] OR Natalizumab[Title/Abstract] OR Tysabri[Title/Abstract] ● Cladribine[Mesh] OR Cladribine [Title/Abstract] OR Mavenclad[Title/Abstract] ● Alemtuzumab[Mesh] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Lemtrada[Title/Abstract] ● "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Glatiramer Acetate"[Title/Abstract] OR Copaxone[Title/Abstract]

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนการประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	19

		<ul style="list-style-type: none"> "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract] OR Tecfidera[Title/Abstract]
ตัวเปรียบเทียบ (comparator)	ไม่กำหนดตัวเปรียบเทียบ	-
ผลลัพธ์ (outcome)	อัตราการกลับเป็นซ้ำ และการชะลอภาวะทุพพลภาพ	-
ประเภทการศึกษา (study design)	Randomized clinical trial (RCT)	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trials as topic [mesh]) OR (randomized[tiab]) OR (randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT ((animals[mh]) NOT ((animals[mh]) AND (human[mh])))

*คำค้นมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับแต่ละฐานข้อมูล

การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

คณะผู้วิจัยใช้โปรแกรม EndNote ในการคัดบทความที่ซ้ำกันออกหลักจากได้บทความที่เกี่ยวข้องจากแต่ละฐานข้อมูล และบทความที่เป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม (review) หรือ โพรโตคอล (protocol) หลังจากนั้น ผู้วิจัย 2 คนคัดเลือกงานวิจัยที่สืบค้นได้อย่างเป็นอิสระต่อกันและประชุมเพื่อหาข้อตกลงเพื่อคัดเลือกงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ ในกรณีที่ผู้วิจัย 2 คนมีความเห็นต่างกัน ผู้วิจัยที่ 3 มีหน้าที่ตัดสินใจสำหรับการคัดเลือกงานวิจัยนั้น ๆ ในขั้นตอนแรกผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยโดยพิจารณาจากหัวข้อ (title) และบทคัดย่อ (abstract) หลังจากนั้นคัดเลือกจากนิพนธ์ต้นฉบับ (full text) และใช้เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

- การศึกษาในผู้ป่วย RRMS อายุมากกว่า 18 ปี
- การศึกษาที่มียา interferon beta-1a หรือ fingolimod หรือ teriflunomide หรือ natalizumab หรือ cladribine หรือ alemtuzumab
- การศึกษาที่วัดผลลัพธ์แบบ relapse rate หรือ EDSS
- การศึกษาแบบ RCT

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	20

เกณฑ์การคัดออก

- การศึกษาในผู้ป่วย CIS หรือ SPMS หรือ PPMS เท่านั้น
- การศึกษาที่เป็น ecological studies, review, systematic review, protocol หรือ post-hoc study
- การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ (control group)
- การศึกษาที่ไม่มีบทความฉบับเต็ม
- การศึกษาที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ

การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล

ขั้นตอนต่อไปภายหลังจากผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าแล้วคือ การพิจารณาอ่านความทั้งหมดอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ใน การทบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความ ที่รวบรวมได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาแต่ละชนิดใช้วิธี network meta-analysis โดยใช้โปรแกรม STATA

การประเมินคุณภาพงานวิจัย

ในการประเมินคุณภาพของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์เชิงปริมาณซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT นั้น คณะผู้วิจัยใช้แบบประเมิน Cochrane Risk of Bias Tool [38] โดยคณะผู้วิจัยประเมินการศึกษาในรูปแบบ อคติน้อย (low risk) อคติมาก (high risk) หรือไม่ชัดเจน (unclear)

10.2. ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

คณะผู้วิจัยใช้วิธีเก็บข้อมูลปฐมภูมิของการดำเนินไปของโรค (transitional probability) และอัตราการรอดชีพ (survival rate) จากสถานพยาบาล 6 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันประสาทวิทยา โรงพยาบาลมหาสารคาม เชียงใหม่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยแพทย์ พยาบาล หรือเจ้าหน้าที่เป็นผู้ทบทวนจากเวชระเบียน (medical records) สำหรับผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษาในอดีต (รายละเอียดดังข้อ 8.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย)

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนหรือประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อสังคมของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	21

10.3. ต้นทุน

ต้นทุนแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ได้แก่ [39]

- (1) ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) เช่น การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง การฟื้นฟูสมรรถภาพ และการรักษาระยะสุดท้าย (terminal care) ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) การดูแลที่บ้าน (home care) การซื้อยากินเอง และการรักษาแบบทางเลือก เป็นต้น
- (2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care)
- (3) ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) หมายถึง ต้นทุนผลิตภาพ (productivity cost) ได้แก่ มูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการลาป่วย การลดประสิทธิภาพการทำงาน การที่ต้องยุติการทำงานก่อนเกณฑ์อายุเกษียณจากความพิการถาวรอย่างรุนแรงจนทำงานไม่ได้ และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร

สำหรับต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ คณะผู้วิจัยใช้วิธีเก็บข้อมูลปฐมภูมิจากเวชระเบียน (medical records) สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในอดีต โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามค่า EDSS ได้แก่ 1) EDSS 0.0-5.5 และ 2) EDSS 6.0-9.5 ในสถานพยาบาล 6 แห่ง ร่วมกับการเก็บข้อมูลปฐมภูมิของการดำเนินไปของโรค (transitional probability) และอัตราการรอดชีพ (survival rate) (ดังรายละเอียดในข้อ 10.2.) ในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ครั้งนี้เก็บข้อมูลประวัติการใช้ยาในกลุ่ม disease modifying therapy เช่น Interferon beta-1a (Rebif®) 44 µg, Interferon beta-1a 22 µg, Interferon beta-1b 250 µg, Teriflunomide (Aubagio®) 14 mg, Fingolimod (Gilenya®) 0.5 mg, Natalizumab Tysabri® 300 mg infusion, Rituximab, และยาอื่น ๆ เป็นต้น ยากลุ่มรักษาตามอาการ/การประคับประคอง เช่น Gabapentin, Diazepam, Clonazepam, Dantrolene, Baclofen, Orphenadrine, Amitriptyline, Folic acid, Vitamin B complex, Vitamin D, และอื่น ๆ เป็นต้น และการรักษาในภาวะกำเริบ เช่น Intravenous Methylprednisolone (IVMP), Oral prednisolone (OP) Dexamethasone, Intravenous immunoglobulin (IVIG), การเปลี่ยนถ่ายพลาสมาและ Cyclophosphamide เป็นต้น ซึ่งผู้วิจัยอ้างอิงราคาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข¹ หรือ ราคาที่บริษัทยาเสนอในกรณีที่จะพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data analysis) ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการเข้ารับการรักษาพยาบาล จากสถานพยาบาลคู่สัญญา กับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – ธันวาคม 2561 ของผู้ป่วยโรค RRMS (ข้อมูลไม่ระบุ identification number ของผู้ป่วย)

¹ http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=drug_normal&keyword=f&sh=1&sid=FINGOLIMOD%20CAP%200.5%20MG

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	22

ส่วนต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และต้นทุนทางอ้อม คณะผู้วิจัยใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากการศึกษาก่อนหน้า [12] ซึ่งเก็บต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์จากผู้ป่วยระหว่าง กันยายน 2554 ถึง มีนาคม 2557 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน โดยสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรค MS ได้จำนวน 104 ราย โดยเป็นมติจากการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม 2561 หากใช้วิธีการเก็บข้อมูลดังกล่าวเป็นการเก็บแบบไปข้างหน้าและพิจารณาระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัยภายใน 6-8 เดือนแล้ว ข้อมูลที่เก็บได้อาจจะมีจำนวนผู้ป่วยน้อยซึ่งส่งผลต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของข้อมูล

ต้นทุนที่เกิดขึ้นในอดีตทั้งหมดจะถูกปรับให้มีมูลค่าเป็นปี พ.ศ. 2560/2561 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) จากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า² สำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ใช้ดัชนีราคาผู้บริโภคในหมวดทั่วไป³

10.4. ค่าอรรถประโยชน์

คณะผู้วิจัยใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ (utility) จากการศึกษา ก่อนหน้า [14] ซึ่งเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์จากผู้ป่วยระหว่าง มีนาคม 2554 ถึง กันยายน 2557 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน โดยสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรค MS ได้จำนวน 104 ราย โดยเป็นมติจากการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม 2561 เช่นเดียวกับการใช้ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และต้นทุนทางอ้อม

11. การวิเคราะห์ข้อมูล

11.1. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพด้วยแต่ละทางเลือกการใช้จ่ายในข้อบ่งใช้ RRMS และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ [39, 40]

สูตรการคำนวณ ICER คือ

ต้นทุนของทางเลือกที่ใช้จ่าย – ต้นทุนของการดูแลแบบประคับประคองอย่างเดียว

ปีสุขภาพจากทางเลือกที่ใช้จ่าย – ปีสุขภาพจากการดูแลแบบประคับประคองอย่างเดียว

² http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/cpi/data/index_47.asp?list_month=07&list_year=2561&list_region=country

³ รวม ICD-10TM G35 (multiple sclerosis), G36 (neuromyelitis optica), G37.3 (transverse myelitis), H46 (transverse myelitis)

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	23

11.2. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

- (1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ (รายละเอียดตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองดังข้อ 10) ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95%CI) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าขอบล่าง (lower bound value) และ (upper bound value) หรือการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง เป็นการสุ่มค่าที่อยู่ระหว่างความคาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error: SE) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าต่ำสุด (minimum value) และค่าสูงสุด (maximum value) และแทนค่าขอบล่างและขอบบน หรือค่าต่ำสุดและสูงสุดแทนค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง โดยนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram [41, 42]
- (2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูลได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง $+\infty$) และ Lognormal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 , >1.0 , >1) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น [41, 42]
- (3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีนี้ที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพะ [39]

11.3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้กำหนดนโยบาย และ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยาในข้อบ่งใช้ RRMS โดยคำนวณจากความชุกของโรคที่ 0.281 ต่อประชากรแสนคน และอุบัติการณ์ของโรคที่ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน [12] กับต้นทุนของการรักษาด้วยทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด โดยพิจารณาจากมุมมองของผู้ให้บริการ แล้วประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า โดยประมาณการสัดส่วนการเข้าถึงยาร้อยละ 30 ต่อปี

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	24

12. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในข้อบ่งใช้ RRMS บรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้ง เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงิน

13. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล

หลังจากทำการศึกษาเสร็จสิ้นแล้ว ทีมวิจัยวางแผนเผยแพร่ข้อมูลโดยนำเสนอผลการศึกษาต่อ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและคณะทำงานที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเผยแพร่ผลการศึกษาต่อ สาธารณชน ตลอดจนการตีพิมพ์บทความวิชาการ

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	25

14. แผนการดำเนินงาน

การดำเนินงาน	เดือน							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นและจัดทำโครงร่างการวิจัย	↔							
ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัย	↔							
แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย		↔						
พัฒนาแบบเก็บข้อมูลและแบบสอบถาม		↔						
ขอจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์		↔	↔					
ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमानของประสิทธิผลของการรักษา		↔	↔	↔				
ดำเนินการเก็บข้อมูล			↔	↔	↔			
พัฒนาแบบจำลอง			↔	↔	↔			
จัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล					↔	↔		
จัดทำรายงานผลการศึกษเบื้องต้น					↔	↔		
ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อรับฟังความเห็นต่อผลการศึกษาและร่างข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย							↔	
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย							↔	
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และส่งมอบต่อแหล่งทุน								↔

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	26

15. เอกสารอ้างอิง

1. Wu GF, Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2011;29(2):257-78.
2. Makris A, Piperopoulos A, Karmanioliou I. Multiple sclerosis: basic knowledge and new insights in perioperative management. *Journal of Anesthesia*. 2014;28(2):267-78.
3. The International Multiple Sclerosis Genetics C, The Wellcome Trust Case Control C, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476:214.
4. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-32.
5. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2009;256(9):1468-79.
6. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010;29(7):857-66.
7. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2017;39(2):312-20.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology*. 1996;46(4):907-11.
10. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128.
11. Makhani N, Morrow SA, Fisk J, Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):48-60.
12. Chalakorn Chantittarat. Thai nationwide burden of multiple sclerosis: an evidence-based care management policy [Thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2015.
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):324-31.

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	27

14. Siritho S, Thavorncharoensap M, Chanatittarat C, Pasogpakdee P, Apiwattanakul M, Prayoonwiwat N, et al. Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:151-6.
15. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghog P, Friberg E, Norlund A. Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(7):e0159129.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
18. จิราพร จิตประไพกุลศาล, นาราพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 2 (Multiple Sclerosis). 2559 [cited 8 October 2018. Available from: <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=1232>.
19. จิราพร จิตประไพกุลศาล, นาราพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 1 (Multiple Sclerosis). 2559 [cited 8 October 2018. Available from: <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=1232>.
20. เมธา อภิวัฒน์นกุล. แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลางสำหรับแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติ. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ 2561.
21. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017;31(3):217-36.
22. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122:552-68.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
24. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:23-30.
25. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-504.
26. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	28

- II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):545-56.
27. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-56.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):899-910.
29. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
30. Alsaqa'aby MF, Vaidya V, Khreis N, Khairallah TA, Al-Jedai AH. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2017;37(6):433-43.
31. Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):666-76.
32. Chevalier J, Chamoux C, Hammes F, Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. *PloS one*. 2016;11(3):e0150703.
33. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71-81.
34. Agashivala N, Kim E. Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34(7):1583-90.
35. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088-96.
36. ธารวัฒน์ วงศ์พันธ์, นิศาชล เศรษฐ์ไกรกุล, กุมารี พัทณี, ภูษิต ประคองสาย. รายงานฉบับสมบูรณ์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการรักษาโรค multiple sclerosis ด้วยยา fingolimod เปรียบเทียบกับการรักษาแบบต่าง ๆ นนทบุรี: สำนักพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ 2558.
37. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2007;13(3):245-61.

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	29

38. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
39. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
40. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
41. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*: OUP Oxford; 2006.
42. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2015.

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	ฉบับเต็ม	2	1 ก.พ. 62	30