

ข้อเสนอโครงการวิจัย (Research Proposal)

1. ชื่อโครงการ ภาษาไทย

การสังเคราะห์ข้อเสนอเชิงนโยบายด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะการอักเสบมาก

ชื่อโครงการ ภาษาอังกฤษ

A synthesis of policy recommendations on economic evaluation of biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs and tsDMARDs) for the treatment of rheumatoid arthritis patients with high disease activity

2. รายละเอียดของโครงการ

2.1. หลักการและเหตุผล

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis หรือ RA) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory arthritis) ที่มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อ (chronic synovitis) ร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย [1] ส่งผลให้เกิดการอักเสบนี้ก่อให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน (cartilage) กระดูกรอบข้อ (subchondral bone) และเนื้อเยื่อรอบข้อ หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป (deformity) ทุพพลภาพ (functional disability) และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวร (irreversible deformity) เป็นวิธีการสำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ [2]

แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.2557 ได้แนะนำการรักษาโดยการใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เป็นทางเลือกแรก เพื่อบรรเทาอาการปวด และหากผู้ป่วยมีข้ออักเสบรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถพิจารณาเลือกให้ยา corticosteroid ได้ หรืออาจจะพิจารณาเลือกให้ยาแก้ปวด tramadol ผสม paracetamol เป็นยาทางเลือกได้ ในส่วนของการปรับเปลี่ยนการดำเนินไปของโรค ได้แนะนำให้เลือกให้ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย โดยที่ยา DMARDs ที่แนะนำได้แก่ methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine chloroquine และ leflunomide ยากลุ่มนี้ถูกเรียกว่า DMARDs แบบดั้งเดิม (conventional DMARDs; csDMARDs)

ในปัจจุบันได้มีการวิจัยและพัฒนา DMARDs ในกลุ่มยาชีววัตถุ (biologic DMARDs; bDMARDs) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้า (targeted synthetic DMARDs; tsDMARDs) เช่น ยา etanercept, infliximab, golimumab, tocilizumab, rituximab หรือ tofacitinib ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis โดยยาเหล่านี้จะช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการลดอาการของโรค ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยากลุ่ม csDMARDs เพียงอย่างเดียว ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยสามารถดำเนินกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs เป็นยาที่มีราคาแพงและยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณของยากลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่มีภาวะการอักเสบมาก¹ (high disease activity) เพื่อใช้เป็นข้อมูลให้แก่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยากลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดที่มีภาวะการอักเสบมาก เข้าไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.2. วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณของยากลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดที่มีภาวะการอักเสบมาก

2.3. การทบทวนวรรณกรรม

2.3.1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

(1) ลักษณะทั่วไปของโรค

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis หรือ RA) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory arthritis) ที่มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อ (chronic synovitis) ร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย [1] ส่งผลให้เกิดการอักเสบนี้ก่อให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน (cartilage) กระดูกรอบข้อ (subchondral bone) และเนื้อเยื่อรอบข้อ เช่น ถุงน้ำ (bursa) เส้นเอ็นยึดระหว่างกระดูก (ligament) และเส้นเอ็นยึดกระดูกกับกล้ามเนื้อ (tendon) เป็นต้น ถึงแม้ว่าอาการทางข้อจะเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมักมีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการอักเสบของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ซีด เยื่อหุ้มหัวใจและปอดอักเสบ (serositis) รวมทั้งหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป (deformity) ทุพพลภาพ (functional disability) และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวร (irreversible deformity) เป็นมาตรการสำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ [2]

¹ คำนิยามตามที่กำหนดไว้ในคำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

(2) การดำเนินของโรค

ตามคู่มือ “Rheumatoid Arthritis” ของประเทศเนเธอร์แลนด์ ได้แบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 4 ระยะ ได้แก่ [3]

- ระยะที่ 1 พบการเปลี่ยนแปลงในภาพถ่ายทางรังสี (x-rays)
- ระยะที่ 2 พบภาวะการยืดยึดของข้อ (periarticular osteoporosis) กระดูกอ่อนถูกทำลาย (subchondral bone) ในภาพถ่ายทางรังสี แต่ไม่มีความผิดปกติร่วม
- ระยะที่ 3 พบการทำลายของกระดูกอ่อน และกระดูกอื่น ๆ และแสดงอาการผิดปกติร่วมด้วย
- ระยะที่ 4 พบ bony หรือ fibrous ankylosis พร้อมกับมีเกิดของระยะที่ 3

สำหรับในประเทศไทยนั้น สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ได้กำหนดเกณฑ์การดำเนินของโรคตามเกณฑ์กำหนดภาวะโรคสงบของ Boolean และตามวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย โดยแบ่งภาวะโรคออกเป็น 4 ระยะด้วยกัน ได้แก่ ระยะโรคสงบ ระยะที่มีภาวะการอักเสบน้อย ระยะที่มีภาวะการอักเสบปานกลาง และระยะที่มีภาวะการอักเสบมาก นอกจากนี้ ยังกำหนดปัจจัยพยากรณ์การดำเนินโรคไม่ได้ด้วย โดยปัจจัยดังกล่าว ได้แก่ [4]

- มีจำนวนข้อบวมที่เกิดจากการอักเสบหลายข้อ (swollen joint)
- สมรรถภาพการทำงานของข้อจำกัดมาก
- มีอาการนอกข้อ (extra-articular manifestation) เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ ปอดมีพังผืด เป็นต้น
- มีค่าการอักเสบ ได้แก่ erythrocyte sedimentation (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) สูง
- ตรวจพบ rheumatoid factor หรือ anti-citrullinated peptide antibodies ในเลือด
- ตรวจพบข้อฝุ่ร้อนจากภาพถ่ายทางรังสีมือและเท้า

(3) ผลกระทบจากโรค

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำให้ผู้ป่วยมีอายุสั้นลงประมาณ 3-7 ปี ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน หรือผลข้างเคียงของการรักษา [5] นอกจากนี้การป่วยเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็นโรคต่างๆ ได้ ดังต่อไปนี้ [6]

- โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ภาวะที่กระดูกมีความเสื่อมและเปราะบางลงทำให้แตกหักได้ง่าย ซึ่งในกรณีนี้อาจเกิดจากยาบางชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
- ปุ่มรูมาตอยด์ (rheumatoid nodules) ตุ่มบวมมักเกิดขึ้นบนร่างกายในบริเวณที่มีการเสียดสี เช่น ข้อศอก อย่างไรก็ตาม ตุ่มบวมนี้สามารถเกิดขึ้นได้ทุกที่ในร่างกายรวมถึงปอด
- ตาแห้งและปากแห้ง ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มักจะพบว่าเกิดโรคปากแห้งตาแห้ง หรืออาจเป็นโรคโจเกรน (sjogren's syndrome) ได้

- การติดเชื้อ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และยาที่ใช้รักษา สามารถทำให้ระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอลง และนำไปสู่การติดเชื้อได้ในที่สุด
- โรคการกดทับเส้นประสาทบริเวณข้อมือ (carpal tunnel syndrome) หากเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เกิดขึ้นที่ข้อมือ การอักเสบสามารถทำให้เกิดการกดทับเส้นประสาทที่มีผลต่อการทำงานของมือและนิ้วมือ
- ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดอุดตันหรือหลอดเลือดแข็ง รวมถึงเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ซึ่งเกิดจากภาวะอักเสบในร่างกาย
- โรคปอด ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อปอดและเกิดพังผืดที่เนื้อเยื่อปอด ซึ่งสามารถทำให้เกิดการหายใจลำบากหรือหายใจสั้น
- มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

(4) ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถเกิดกับทุกกลุ่มอายุตั้งแต่เด็กจนถึงวัยชรา แต่ส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยวัยกลางคน และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ทั่วโลกพบอุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณ 40 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ส่วนประเทศอังกฤษพบอุบัติการณ์ในเพศหญิง 54 รายต่อประชากรเพศหญิง 100,000 คน และในเพศชาย 24.5 รายต่อประชากรเพศชาย 100,000 คน [7] ทั้งนี้ พบความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยอยู่ระหว่างร้อยละ 0.5-1 [8]

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลของสำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค รายงานว่าความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อยู่ที่ร้อยละ 1.6 ในประชากรทั้งหมด ส่วนอุบัติการณ์ของโรคนี้นั้นสูงขึ้นตามอายุ และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปี แต่อุบัติการณ์ในเพศชายจะใกล้เคียงกับเพศหญิงเมื่อในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป [9]

2.3.2. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาในประเทศไทย

(1) การวินิจฉัยโรค

สมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย กำหนดให้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ American College of Rheumatology (ACR) 1987 หรือ American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เกณฑ์ทั้งสองมีความแตกต่างกัน โดยเกณฑ์ ACR/EULAR 2010 นั้นมีความไวสูงกว่าเกณฑ์ ACR 1987 กล่าวคือมีความไวอยู่ระหว่างร้อยละ 59-97 และ 38-91 ตามลำดับ ในขณะที่ความจำเพาะของเกณฑ์ ACR 1987 นั้นสูงกว่าเกณฑ์ ACR/EULAR 2010 กล่าวคืออยู่ระหว่างร้อยละ 21-94 และ 17-78 ตามลำดับ ดังนั้น จึงควรเลือกใช้เกณฑ์เหล่านี้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือ เกณฑ์ ACR/ EULAR 2010 นั้นมีความไวสูงกว่า จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยระยะแรก

ของโรคที่เป็นมาไม่นาน ในขณะที่เกณฑ์ ACR 1987 ซึ่งมีความจำเพาะสูงกว่าจึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมานานแล้ว [2] นอกจากนี้ สมาคมรูมาติซึมแห่งประเทศไทยยังได้แนะนำให้สืบค้นเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งประกอบด้วย (1) rheumatoid factor และ/หรือ anti-citrullinated peptide antibodies (2) ESR และ/หรือ CRP และ (3) ภายถ่ายรังสีของมือและ/หรือเท้า [2]

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใช้การวัดกิจกรรมของโรค (disease activity) หรือภาวะอักเสบเป็นเกณฑ์บอกความรุนแรงของโรค ในปัจจุบันมีเกณฑ์การวัดภาวะอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นเกณฑ์มาตรฐานและเป็นที่ยอมรับมากมาย เกณฑ์ที่สมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้มีทั้งหมด 6 เกณฑ์ที่ครอบคลุมการวัดทางจิตวิทยาของผู้ป่วย (psychometric properties) แสดงดังตารางที่ 1 โดยทั่วไปแบ่งระดับภาวะการอักเสบออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ภาวะโรคสงบ (remission) ระดับต่ำ (low) ระดับกลาง (moderate) และระดับสูง (high) โดยแนวทางการรักษาตามเวชปฏิบัติของไทยนิยมใช้ DAS28-ESR เป็นเกณฑ์ในการวัดความรุนแรงของโรค ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวครอบคลุมการประเมินภาวะอักเสบ ในมุมมองของผู้ป่วยแพทย์ ร่วมกับค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ อีกทั้งยังเป็นหนึ่งในเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาข้อบ่งชี้ (indication) ในการเริ่มสารชีวภาพ (biologic agent) ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [10]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวัดภาวะอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามคำแนะนำของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกา

Disease activity measure	Scale	Remission	Low/minimal	Moderate	High/severe
Patient-driven composite tools					
PAS	0-10	0.00 - 0.25	0.26 - 3.70	3.71 to < 8.0	8.00 - 10.00
PAS-II	0-10	0.00 - 0.25	0.26 - 3.70	3.71 to < 8.0	8.00 - 10.00
RAPID-3	0-10	0 - 1.0	> 1.0 to 2.0	> 2.0 to 4.0	> 4.0 to 10
Patient and provider composite tool					
CDAI	0 - 76	≤ 2.8	> 2.8 to 10.0	> 10.0 to 22.0	> 22.0
Patient, provider, and laboratory composite tools					
DAS28 (ESR or CRP)	0 - 9.4	< 2.6	≥ 2.6 to < 3.2	≥ 3.2 to ≤ 5.1	> 5.1
SDAI	0 - 86	≤ 3.3	> 3.3 to ≤ 11.0	> 1.0 to ≤ 26	> 26

หมายเหตุ PAS; Patient Activity Scale, RAPID-3; Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures, CDAI; Clinical Disease Activity Index, DAS28; Disease Activity Score with 28-joint counts, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, SDAI; Simplified Disease Activity Index.

(2) การรักษาโรค

a. แนวทางการรักษามาตรฐาน

ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis ด้วยยาจะแบ่งออกเป็นสองส่วนได้แก่

การรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวดและการอักเสบของข้อ

แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.2557 ได้แนะนำการรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวดและการอักเสบของข้อด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs ในรูปแบบรับประทาน, ยา corticosteroid หรืออาจเลือกใช้ยาผสม tramadol ร่วมกับยา paracetamol เป็นยาทางเลือกในการบรรเทาอาการปวดข้อได้

การรักษาเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินไปของโรค

ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดดั้งเดิม (conventional disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs) ซึ่งได้แก่ยา methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ) และ leflunomide (LEF) ในด้านของประสิทธิภาพของการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs พบว่าทั้งยา MTX, SSZ, HCQ และ LEF มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดที่ประเมินโดยผู้ป่วย ลดภาวะโรคกำเริบที่ประเมินโดยแพทย์ เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของข้อ และลดค่าการอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่อย่างไรก็ตามในการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs ก็มีข้อห้ามในการใช้ได้แก่ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการแพ้ยา, ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ (MTX), ห้ามใช้ในหญิงให้นมบุตร (MTX, LEF), ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ (MTX)

ยาชีววัตถุด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic DMARDs; bDMARDs) ซึ่งได้แก่ยา etanercept (ETA), infliximab (INF), golimumab (GOL), rituximab (RTX), tocilizumab (TOC) ในด้านประสิทธิภาพของยาพบว่ายาในกลุ่ม bDMARDs เพิ่มขึ้นจากยา csDMARDs เมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่ม (add-on therapy) จะช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการลดอาการของโรค ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs เพียงอย่างเดียว สำหรับข้อห้ามของการใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs คือ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีประวัติการแพ้ยา มีการติดเชื้อรุนแรง

ยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (targeted synthetic DMARDs; tsDMARDs) ได้แก่ยา tofacitinib (TOF) baricitinib (BAR) ซึ่งการใช้ยา TOF เพิ่มขึ้นจากยา csDMARDs มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบเมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่ม ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs เพียงอย่างเดียว สำหรับข้อห้ามของการใช้ยาในกลุ่ม tsDMARDs คือ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีประวัติการแพ้ยา มีการติดเชื้อรุนแรง

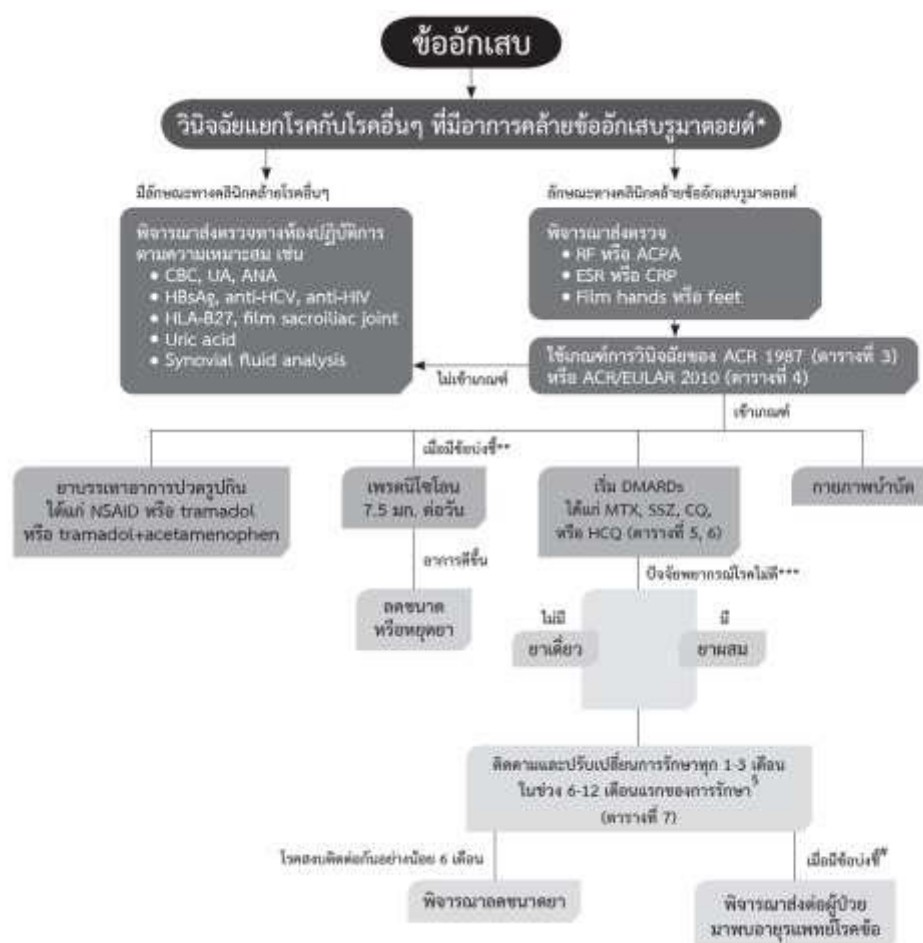
b. แนวทางการรักษาในไทย

แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.2557 ได้แนะนำการรักษาโดยการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นทางเลือกแรก เพื่อบรรเทาอาการปวด และหากผู้ป่วยมีข้ออักเสบรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถพิจารณาเลือกใช้ยากกลุ่ม corticosteroid ได้ หรืออาจจะพิจารณาเลือกใช้ยาแก้ปวด tramadol ผสม paracetamol เป็นยาทางเลือกได้

ในส่วนของการปรับเปลี่ยนการดำเนินไปของโรค ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs ตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัย โดยที่ยา csDMARDs ที่แนะนำได้แก่ MTX, SSZ, HCQ และ Chloroquine (CQ) ปรับขนาดยาทุก 1-3 เดือน หากไม่สามารถควบคุมภาวะการอักเสบให้ถึงเป้าหมายได้ภายใน 6 เดือน จากคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พ.ศ.2559 สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มนั้น ได้แนะนำให้เพิ่มยาในกลุ่ม bDMARDs หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs หรือมีข้อห้ามในการใช้ csDMARDs อย่างมีนัยสำคัญ และหากเพิ่มยาในกลุ่ม bDMARDs แล้วยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นที่อาจเป็นยาในกลุ่มเดียวกันหรือยาที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่ต่างออกไป แต่หากผู้ป่วยมีภาวะโรคสงบติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน อาจพิจารณาลดขนาดยาได้ (รูปที่ 1)

c. แนวทางการรักษาต่างประเทศ

จากแนวทางการรักษา 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis ได้แนะนำการรักษาโดยแบ่งตามลักษณะอาการของผู้ป่วยเป็น



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทย [2]

Early RA

ในผู้ป่วยรายที่ระยะเวลาที่เป็นโรค น้อยกว่า 6 เดือน แนะนำให้เริ่มยาในกลุ่ม csDMARDs ได้แก่ MTX, SSZ, HCQ และ LEF 1 รายการ โดยควรพิจารณาเลือกยา MTX เป็นลำดับแรก หากการดำเนินไปของโรคมีความรุนแรงมากขึ้นหรือไม่สามารถควบคุมโรคได้ ให้พิจารณาเลือกใช้ยา csDMARDs 2 ชนิดร่วมกัน หรือใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs เพียงชนิดเดียว หรือ ใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs ร่วมกับยา MTX และหากยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ ให้ใช้วิธีการรักษาแบบ Established RA

Established RA

ในผู้ป่วยรายที่ระยะเวลาที่เป็นโรค มากกว่า 6 เดือน แนะนำให้เริ่มต้นด้วยยาในกลุ่ม csDMARDs 1 รายการ โดยแนะนำให้เลือกยา MTX เป็นอันดับแรก จากนั้นหากการดำเนินไปของโรคมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้นหรือไม่สามารถควบคุมโรคได้ ให้ให้พิจารณาเลือกใช้ยา csDMARDs 2 ชนิดร่วมกัน หรือใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs หรือ tsDMARDs เพียงชนิดเดียว หรือ ใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs หรือ tsDMARDs ร่วมกับยา MTX หากยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม bDMARDs เป็นยาชนิดอื่น

d. เปรียบเทียบแนวทางการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบแนวทางการรักษาของไทยและต่างประเทศ พบว่ายาในกลุ่ม csDMARDs ที่แนะนำมีความแตกต่างกัน แนวทางเวชปฏิบัติของไทยแนะนำรายการยา MTX, SSZ, HCQ และ CQ ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติของต่างประเทศแนะนำยา MTX, SSZ, HCQ และ LEF โดยที่แนะนำการใช้ยา MTX เป็นลำดับแรก

นอกจากนี้ยังพบว่า แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีการกล่าวถึงการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs ร่วมกันสองชนิดเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเดี่ยวเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน ร่วมกับมีปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ (1) มีจำนวนข้อบวมที่เกิดจากการอักเสบหลายข้อ (swollen joint) (2) สมรรถภาพการทำงานของข้อจำกัดมาก (3) มีอาการนอกข้อ (extra-articular manifestation) เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ (4) มีค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP สูง (5) ตรวจพบ rheumatoid factor หรือ anti-citrullinated peptide antibodies ในเลือด (6) ตรวจพบข้อฝุ่กร่อนจากภาพถ่ายทางรังสีมือและเท้า อย่างไรก็ตามเนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติของไทยถูกจัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางการรักษาสำหรับแพทย์ทั่วไป จึงไม่มีกล่าวถึงแนวทางการเริ่มยา LEF, bDMARDs และ tsDMARDs เนื่องจาก LEF เป็นยาในบัญชี ง. ซึ่งสั่งจ่ายได้โดยอายุรแพทย์โรคข้อเท่านั้น และ bDMARDs และ tsDMARDs ยังไม่ถูกรับรองในบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้งเป็นยาราคาแพง จึงถูกสั่งจ่ายในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มและมักสั่งจ่ายโดยอายุรแพทย์โรคข้อ

(3) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา [2, 11-13]

- NSAIDs อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ การเกิดแผลในทางเดินอาหาร, ระดับ ALT เพิ่มขึ้น, เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อไต
- csDMARDs
 - o MTX อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ตับอักเสบ, ภาวะแพ้อาหารอักเสบ, คลื่นไส้ อาเจียน, leucopenia, thrombocytopenia, pulmonary fibrosis
 - o HCQ อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน, พิษต่อตา, พิษต่อผิวหนัง และผลต่อระบบประสาท
 - o SSZ อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ agranulocytosis, aplastic anemia
 - o LEF อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ มีพิษต่อตับอย่างรุนแรง

สำหรับการจัดการเมื่อเกิดอาการข้างเคียง ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาเมื่อเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม csDMARDs

- bDMARDs
 - o อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs ได้แก่ congestive heart failure, aplastic anemia, pancytopenia, demyelinating disease, infectious disease, tuberculosis(ETA และ INF), reactivation of hepatitis B viral hepatitis (ETA และ GOL), Increase AST/ALT level (RTX และ GOL)

2.3.3. การวัดผลลัพธ์

การวัดผลลัพธ์จากการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [2] สามารถวัดได้จาก (1) จำนวนข้อที่บวมและกดเจ็บ (2) ค่าการอักเสบเช่น ESR หรือ CRP และ (3) การประเมินภาวะอักเสบของโรคโดยใช้ดัชนีการประเมิน เช่น DAS, DAS28, SDAI, CDAI, RADAI เป็นต้น ซึ่งแปลผลดังได้ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การแปลงผลค่าภาวะการอักเสบ (DAS28-ESR, SDAI, CDAI) และเกณฑ์การกำหนดภาวะโรคสงบของ Boolean ตามวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา

ตัววัด	โรคสงบ	ภาวะการอักเสบน้อย	ภาวะการอักเสบปานกลาง	ภาวะการอักเสบมาก
DAS28-ESR	< 2.6	≥ 2.6 ถึง < 3.2	≥ 3.2 ถึง ≤ 5.1	> 5.1
SDAI	≤ 3.3	> 3.3 ถึง ≤ 11.0	> 11.0 ถึง ≤ 26.0	> 26.0
CDAI	≤ 2.8	> 2.8 ถึง 10.0	> 10.0 ถึง 22	> 22.0
ACR/EULAR	โรคสงบ หมายถึง ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งผู้ป่วยมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ จำนวนข้อบวม ≤ 1 ข้อ*			
Boolean base	จำนวนข้อกดเจ็บ ≤ 1 ข้อ*, ค่า c-reactive protein มีค่า ≤ 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และการประเมินภาวะโรคโดยรวมโดยผู้ป่วยมีค่า ≤ 1 ในมาตรา 1-10 ในการประเมินด้วยสายตา (visual analog scale). *ให้ประเมินข้อเท้าและข้อนิ้วเท้าร่วมด้วย			

ACR/EULAR index base	โรคสงบ หมายถึง ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งผู้ป่วยมีค่า SDAI \leq 3.3
----------------------	--

2.3.4. การศึกษาประสิทธิผลของยา

จากการสืบค้นข้อมูลบนฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane Library ไม่พบการศึกษาประสิทธิผลของยาแบบเปรียบเทียบเทคโนโลยีที่สนใจโดยตรง (head-to-head) แต่พบการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) ที่เข้าข่ายตาม PICO framework ดังต่อไปนี้

- (1) Hazlewood GS และคณะ (2016) [14] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ MTX และการใช้ MTX ร่วมกับ bDMARDs หรือ tsDMARDs ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ MTX มาก่อน (MTX-naive) และกลุ่มที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วย MTX (MTX-inadequate response; MTX-IR) ซึ่งการศึกษาดังกล่าวครอบคลุมเทคโนโลยีที่สนใจทั้งหมด ยกเว้น baricitinib (BAR) ได้แก่ ETA, INF, GOL, TOC, RTX และ TOF โดยมีรายละเอียดเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) และผลการการศึกษาตามตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ
- (2) Castillo M และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ MTX ยาหลอกหรือ bDMARDs (comparator) และการใช้ MTX ร่วมกับ bDMARDs หรือ tsDMARDs (intervention) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ csDMARDs และผู้ที่ไม่เคยได้รับ bDMARDs มาก่อน การศึกษาดังกล่าวครอบคลุมเทคโนโลยีที่สนใจทั้งหมด ยกเว้น RTX ได้แก่ ETA, INF, GOL, TOC, TOF และ BAR โดยมีรายละเอียดเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) และผลการการศึกษาตามตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตามลำดับการรักษาในการศึกษาของ Hazlewood GS และ Castillo M ไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาตามเวชปฏิบัติของไทย กล่าวคือ ผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าวจะได้รับ bDMARDs/tsDMARDs ร่วมกับ MTX หลังจากที่ ไม่ตอบสนองต่อยา MTX เพียงชนิดเดียว เนื่องจากแนวเวชปฏิบัติของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย [15] ปี ค.ศ. 2015 และยุโรป ปี ค.ศ. 2016 [16] (ACR 2015/ EULAR 2016) แนะนำให้แพทย์สามารถเริ่มยากลับ bDMARDs หรือ tsDMARDs ได้ หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองหลังจากได้รับยากลับ csDMARDs นาน 3-6 เดือนร่วมกับมีปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี (poor prognostic factors) ในขณะที่แนวทางการรักษาของไทย ผู้ป่วยจะได้รับยากลับ bDMARDs หรือ tsDMARDs ร่วมกับ MTX ได้ก็ต่อเมื่อ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน (csDMARDs) 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ MTX, SSZ และ LEF โดยผ่านการให้ยาในขนาดเต็มที่ (standard target doses) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยทนยาในขนาดเต็มที่ไม่ได้เนื่องจากเกิดผลข้างเคียง ก็จะต้องได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic doses) หรือมีข้อห้ามในการให้ยา DMARDs อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าตาม PICO framework ของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

Author, year	Expected PICO	Hazlewood GS, 2016 ^[14]		Castillo M, 2018 ^[17]
Participant	RA patients who 1. Inadequate response to 3 csDMARDs (MTX+SSZ+LEF) 2. bDMARDs naïve	Adults (age > 18 years) with RA, according to 1958, 1987 or 2010 classification criteria who (a) Methotrexate-naïve (b) Methotrexate inadequate response (IR)		RA patients who were 1. inadequate responses to csDMARDs 2. not previously treated with bDMARDs.
Intervention	1. bDMARDs+MTX 2. tsDMARDs+MTX	1. Parenteral MTX monotherapy (subcutaneous or intra-muscular) 2. MTX+ csDMARDs (csDMARDs were limited to anti malarials (HCQ/CQ), SSZ, LEF, cyclosporinee, intra-muscular gold and azathioprine.) 3. MTX+bDMARDs (including anti-TNF inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, and tocilizumab.) 4. MTX+ tofacitinib		1. bDMARDs alone 2. bDMARDs + csDMARDs
Comparator	1. 3 csDMARDs (MTX+SSZ+LEF) OR 2. MTX monotherapy	Oral MTX monotherapy		1. Placebo 2. Placebo + MTX 3. Other bDMARDs
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> DAS28 remission (<2.6) ACR remission /70 	Major outcomes Benefits (efficacy) 1. ACR-50 response 2. Radiographic progression Harms (toxicity) Withdrawals due to adverse events, including death	Minor outcomes - ACR20, ACR70 - DAS28 remission < 2.6	Primary outcome <u>The efficacy</u> ACR50 response measured at week 24 from the beginning of treatment.
Study design	RCTs	RCTs, quasi-randomized trials or controlled clinical trials (CCTs)		RCTs [phase II (comparative), III, or IV] and double-blinded studies
Disease duration	≥24 weeks duration	≥12 weeks duration (Most of them ≥ 24 weeks)		≥24 weeks duration
No. of included studies	n/a	67 (17,584 patients) (they included any study that contained any intervention of interest and could be linked within the network through a shared comparator eg. MTX vs csDMARDs monotherapy studies)		27

Author, year	Expected PICO	Hazlewood GS, 2016 ^[14]	Castillo M, 2018 ^[17]
Network graph	n/a		

ตารางที่ 4 สรุปผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณเครือข่ายโดย Hazlewood GS (2016) และ Castillo M (2018)^[14, 17]

Intervention	Hazlewood GS, 2016 (67 studies)			Castillo M, 2018 (27 studies)
	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to methotrexate (95% CI)
(45 studies; 12,549 patients)	ACR50 Odds ratio	ACR70 Odds ratio	DAS28 remission (< 2.6) Odds ratio	Odds ratio
MTX	Reference	Reference	Reference	Reference
MTX+ETA	12.31 (5.76 to 30.78)	11.33 (3.17 to 53.51)	n/a	17.8 (2.16, 148)
MTX + GOL (sc)	4.49 (2.57 to 8.01)	5.97 (2.59 to 14.72)	5.90 (2.41 to 15.59)	3.77 (1.63, 1.88)
MTX + GOL (IV)	3.58 (1.79 to 7.25)	5.31 (1.83 to 16.87)	4.19 (1.27 to 14.41)	n/a
MTX + IFX	3.46 (2.46 to 5.00)	3.67 (2.20 to 6.31)	3.91 (1.86 to 9.37)	3.86 (2.55, 6)
MTX + RTX	3.59 (2.18 to 6.27)	3.55 (1.64 to 7.78)	4.53 (1.07 to 23.14)	n/a
MTX + TCZ (4 mg/kg)	2.57 (1.42 to 4.56)	2.16 (0.89 to 5.07)	7.44 (1.99 to 34.88)	n/a
MTX + TCZ (8 mg/kg)	4.16 (2.46 to 6.85)	4.41 (2.06 to 9.32)	16.16 (5.25 to 59.96)	5.44 (3.54, 8.82)
MTX + TOFA	5.42 (3.31 to 9.01)	8.86 (4.19 to 19.60)	4.40 (1.67 to 11.78)	5.29 (3.09, 9.14)
MTX + BAR	n/a	n/a	n/a	4.68 (2.78, 8.43)
MTX + cyclosporinee	n/a	n/a	n/a	n/a
IM/sc MTX + cyclosporinee	n/a	n/a	n/a	n/a
MTX + HCQ/CQ	8.94 (2.18 to 46.14)	4.28 (0.41 to 53.49)	n/a	n/a
MTX + IM gold	16.34 (2.03 to 553.42)	NE	n/a	n/a
MTX + LEF	5.69 (2.23 to 16.27)	5.20 (1.22 to 29.24)	n/a	n/a
MTX + SSZ	2.50 (0.49 to 13.76)	2.03 (0.13 to 29.43)	n/a	n/a
MTX + SSZ + HCQ	10.51 (4.46 to 30.81)	5.13 (1.18 to 29.09)	n/a	n/a
(death) (53 studies; 9,950 pt-years)	Withdrawals due to adverse events (death) Rate ratio	Serious adverse events; SAE (as defined by the study) Rate ratio	Serious infections (as defined by the study) Rate ratio	Rate ratio
MTX	Reference	Reference	Reference	n/a
MTX + ETA	1.28 (0.56 to 2.92)	1.20 (0.66 to 2.67)	NE	n/a
MTX + GOL (sc)	1.02 (0.39 to 2.78)	0.85 (0.34 to 2.10)	0.93 (0.09 to 11.41)	n/a
MTX + GOL (IV)	1.32 (0.36 to 6.31)	n/a	NE	n/a
MTX + IFX	1.62 (0.99 to 2.70)	1.35 (0.62 to 3.61)	0.86 (0.25 to 2.41)	n/a
MTX+ RTX	2.07 (0.74 to 6.45)	1.26 (0.52 to 3.14)	0.49 (0.09 to 2.10)	n/a

Intervention	Hazlewood GS, 2016 (67 studies)			Castillo M, 2018 (27 studies)
	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to oral methotrexate (95% CrI)	Treatment effect relative to methotrexate (95% CI)
MTX + TCZ (4 mg/kg)	1.63 (0.95 to 2.90)	1.29 (0.55 to 3.24)	0.87 (0.09 to 6.77)	n/a
MTX + TCZ (8 mg/kg)	1.71 (1.01 to 2.84)	1.38 (0.59 to 3.48)	2.52 (0.44 to 15.50)	n/a
MTX + TOFA	1.24 (0.74 to 2.26)	1.08 (0.14 to 12.62)	4.55 (0.72 to 47.39)	n/a
MTX + cyclosporinee	3.27 (1.20 to 9.57)	1.03 (0.42 to 2.51)	n/a	n/a
IM/sc MTX + cyclosporinee	n/a	n/a	n/a	n/a
MTX + IM gold	4.12 (0.49 to 102.75)	n/a	n/a	n/a
MTX + SSZ	n/a	NE	n/a	n/a
MTX + HCQ/CQ	n/a	n/a	n/a	n/a
MTX + LEF	1.86 (0.74 to 4.68)	n/a	n/a	n/a
MTX + SSZ + HCQ	1.82 (0.87 to 3.92)	1.05 (0.44 to 2.52)	NE	n/a

หมายเหตุ ETA; etanercept, GOL; golimumab, IFX; infliximab, RTX; rituximab, TCZ; tocilizumab, TOFA; tofacitinib, MTX; methotrexate, HCQ/CQ; hydroxychloroquine/chloroquine, LEF; leflunomide, SSZ; sulfasalazine, IM; intramuscular, IV; intravenous, sc; subcutaneous, mg; milligram, kg; kilogram, n/a; not available, 95% CrI; 95% Credible Intervals, ACR 50; American College of Rheumatology response criteria, NE; not estimable

2.3.5. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 6 บทความ ได้แก่ การศึกษาที่ดำเนินการในประเทศไทย สวีเดน อิหร่าน เนเธอร์แลนด์ สหรัฐอเมริกา และอังกฤษ ซึ่งแต่ละบทความมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดของการศึกษาที่ดำเนินการในแต่ละประเทศ

Author, year of publication, country	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate	Time horizon	Instrument for utility/outcome measures	Results
Osiri et al. 2007, Thailand [18]	CEA	Mild to moderate RA receiving at least one DMARD for ≥ 6 months	MTX versus DMARDs	Societal	-	1 year	Thai HAQ	MTX+AM was cost saving compared to AM. MTX+SSZ, leflunomide and triple therapy (AM+MTX+SSZ) were more effective than AM with additional cost. RA treatment with non MTX-based DMARDs was not cost-effective.
Bansback et al. 2004, Sweden [19]	CUA	Moderate to severe RA, failed to response to first line DMARDs such as MTX, SSZ or HCQ or combinations before attempting a biological agent	Adalimumab versus DMARDs and TNF antagonists	Policy maker	-	Lifetime	HAQ, DI, HUI-3	Adalimumab was cost-effective for treatment of moderate to severe RA. Adalimumab is at least as cost-effective as other TNF antagonists.
Harshemi-Meshkini et al. 2016, Iran [20]	CEA	RA, inadequate response to tDMARDs	Tocilizumab + MTX versus infliximab+MTX	Payer	3% for both cost and outcome	5 years	EQ-5D converted from ACR20/50/70 and ACR no response	A regimen containing tocilizumab is not cost-effective compared to an infliximab containing regimen at cost-effectiveness threshold of US\$ 15,346.
Schipper et al. 2011, Netherlands [21]	CUA	RA <1 year, no prior DMARD use	Strategy 1: MTX monotherapy > addition of LEF >	Health care and societal	4% for both cost and outcome	5 years	EQ-5D valued using the British tariff	Starting with MTX or anti-TNF has comparable effectiveness. Starting with a combination of MTX+LEF

Author, year of publication, country	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate	Time horizon	Instrument for utility/outcome measures	Results
			addition of anti-TNF Strategy 2: Combination of MTX and LEF > MTX with anti-TNF Strategy 3: immediate start with MTX and anti-TNF					or anti-TNF was more costly than starting with MTX alone. The ICER for starting on anti-TNF versus initially MTX was €138 028 and €136 150 per QALY gained over 5 years for health-care perspective and societal perspective respectively. The threshold value considered in this study was €100 000.
Choi et al.2000, USA [22]	CEA	MTX- resistant RA	No second line agent versus MTX versus HCQ+MTX+SSZ versus CyA+MTX versus ETA versus ETA+MTX	Societal	No stated	6 months	ACR 20 / ACR 70WN	Compare with no second-line agent, MTX therapy for MTX-naïve RA cost \$1 100 per ACR 20 outcome and \$1 500 per ACR 70WR.
Kobelt et al. 2003, UK and Sweden [23]	CUA	Advance RA	MTX versus infliximab+ MTX	Not stated	UK: 6% for cost Sweden: 3% for cost and outcome	15 years	EQ-5D converted from HAQ	For 1 year of treatment, the cost per QALY gained was €3 440 in Sweden and € 34 800 in UK. The result showed that 1-2 years of treatment with infliximab will lead to saving in both direct and indirect costs, yet it will not offset the drug cost.

จากการทบทวนการศึกษาความคุ้มค่าในต่างประเทศข้างต้น พบว่าเกือบทั้งหมดเป็นการประเมินต้นทุน อรรถประโยชน์ โดยการศึกษาส่วนมากเป็นการศึกษายากลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ โดยใช้เป็นทางเลือกที่ 1 ซึ่งแตกต่างจากข้อกำหนดในการศึกษาที่ใช้ยา กลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs เป็นทางเลือกรองในการรักษาหลังจากที่คนไข้ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา MTX+SSZ+LEF ทำให้ผล การศึกษาของการศึกษาที่ทบทวนในต่างประเทศอาจมีแนวโน้มที่จะมีความคุ้มค่ามากกว่าผลการศึกษาของ การศึกษานี้ เนื่องจากประสิทธิผลที่ดีกว่า นอกจากนี้ ในหลายการศึกษายังพบว่าเป็นการให้ยา bDMARDs และ tsDMARDs ในคนไข้ที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระยะปานกลางขึ้นไปอีกด้วย

ผลการศึกษามากมายพบว่ายา bDMARDs และ tsDMARDs ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบการใช้ csDMARDs ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะแม้ว่ายา bDMARDs และ tsDMARDs จะเพิ่มค่าอรรถประโยชน์อย่างมากในการ รักษา แต่พบว่ายามีราคาแพงค่อนข้างมาก ซึ่งทำให้ยาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของหลาย ๆ ประเทศ ทั้งนี้ หาก เปรียบเทียบเฉพาะยาในกลุ่ม bDMARDs และ tsDMARDs กันเอง ในกรณีที่มียาตัวใดตัวหนึ่งประกาศใช้ในชุดสิทธิ ประโยชน์แล้ว พบว่ายาตัวใหม่มีแนวโน้มที่จะมีความคุ้มค่ามากกว่ายาเดิมที่มีการประกาศใช้

การศึกษาในประเทศไทยเป็นการเปรียบเทียบยา bDMARDs และ tsDMARDs กับยาเดิมที่มีอยู่ในบัญชียา หลักแห่งชาติ คือ ยา MTX SSZ และ LEF ภายใต้เงื่อนไขว่าผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาสามตัวข้างต้นด้วยกัน และไม่ตอบสนองต่อยา โดยเปรียบเทียบกับปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย ภายใต้บริบทการรักษาของประเทศไทย ซึ่งอาจแตกต่างกับบริบทของการศึกษาในต่างประเทศที่ทบทวนมา นอกจากนี้แบบจำลองในการศึกษาที่ทบทวนมา อาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่กำลังจะดำเนินการ เนื่องจากแนวทางการให้ยาแตกต่างกัน ทำให้นักวิจัยต้อง ออกแบบแบบจำลองใหม่ให้เหมาะสมกับบริบทการใช้ยาของประเทศไทย

2.4. กรอบแนวคิดการวิจัย

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของการศึกษานี้ใช้แบบจำลองแบบมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งจำลอง สถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs 3 ตัว ได้แก่ MTX+SSZ+ LEF โดยทางเลือกในการใช้ยาในผู้ป่วย (ตารางที่ 6) มีทางเลือกหลัก 2 ทางเลือก ได้แก่ (1) การรักษาปัจจุบัน (current treatment) ได้แก่ cyclosporine ร่วมกับ MTX และ (2) การรักษาใหม่ (new treatment) ร่วมกับ MTX ได้แก่ ยากลุ่ม biologic DMARDs (bDMARDs) ยากลุ่ม targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) หรือ ยากลุ่ม biosimilar DMARDs (bsDMARDs) โดยทางเลือกหลักที่ 2 มีรายการยาดัง ตารางที่ 6 โดยเมื่อรักษาได้ 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินด้วย DAS28-ESR เพื่อติดตามอาการของโรค ใน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรักษาปัจจุบันและไม่ตอบสนอง ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบ supportive care เช่น corticosteroid หรือ NSAIDs ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มด้วยการรักษาใหม่ (first-line treatment) ด้วย ยา bDMARDs tsDMARDs หรือ bsDMARDs ร่วมกับ MTX แล้วไม่ตอบสนอง แพทย์สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาชนิด

อื่นที่เป็นการรักษาใหม่ ได้อีก 2 ลำดับ (second-line และ third-line treatment) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 7 และภาคผนวก

ทั้งนี้ แนวทางการพิจารณาหยุดยา bDMARDs หรือ tsDMARDs ได้ดำเนินการตามคำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559 แนะนำว่าเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) อย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6-12 เดือน อาจพิจารณาลดขนาดยาเพิ่มระยะห่างของการบริหารยา หรือหยุดยา bDMARDs และ tsDMARDs ได้ ทั้งนี้เพื่อให้ง่ายต่อการศึกษาในแบบจำลอง ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้ใช้แนวทางการพิจารณาหยุดยา ดังนี้ เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) ตามเกณฑ์ DAS28-ESR อย่างต่อเนื่องนาน 6 เดือน หลังจากนั้นให้พิจารณาให้ยา bDMARDs หรือ tsDMARDs ต่ออีก 6 เดือน จากนั้นจึงสามารถหยุดยาดังกล่าวได้

ตารางที่ 6 ทางเลือกในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก (high disease activity RA) ที่ไม่ตอบสนองต่อ csDMARDs 3 ตัว (MTX+SSZ+ LEF)

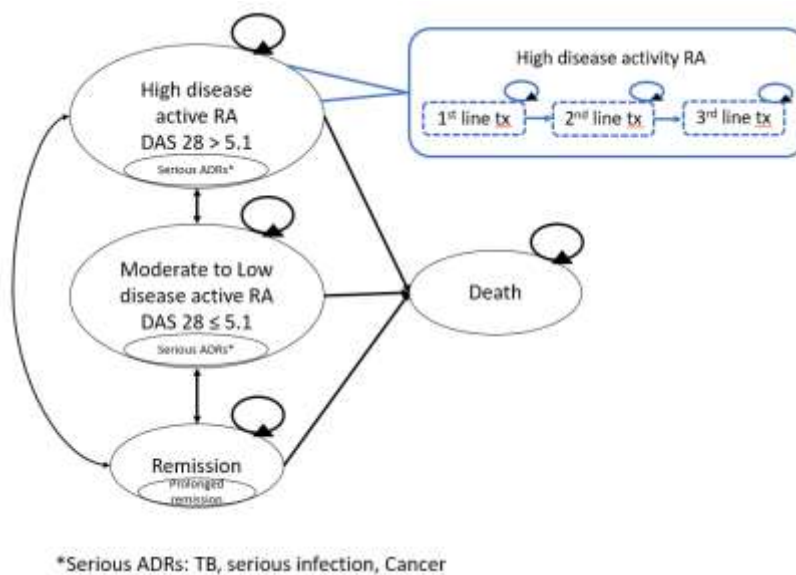
ทางเลือกในการรักษา	ชนิดของยา	กลไกการออกฤทธิ์	ลำดับ	ชื่อยา	ชื่อย่อ
1 Current treatment	csDMARDs	Immunosuppressant Agent	1	cyclosporine	CsA
2 New treatment	bDMARDs	Anti-TNF- α	1	etanercept	ETA
			2	infliximab	IFX
			3	golimumab	GOL
		4	tocilizumab	TCZ	
		5	rituximab	RTX	
	tsDMARDs	JAK inhibitor	6	tofacitinib	TOF
			7	baricitinib	BAR
	bsDMARDs	Anti-TNF- α	8	infliximab	bsIFXr
			9	infliximab	bsIFXi
		10	rituximab	bsRTXt	

ตารางที่ 7 ทางเลือกในการเปรียบเทียบการประเมินความคุ้มค่าการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก

ทางเลือก เปรียบเทียบ	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment
1	Current treatment + MTX	Supportive care	Supportive care
2	New treatment 1 + MTX	Supportive care	Supportive care
3	New treatment 1 + MTX	New treatment 2 + MTX	Supportive care
4	New treatment 1 + MTX	New treatment 2 + MTX	New treatment 3 + MTX

หมายเหตุ ชื่อรายการยาดังรายละเอียดที่แสดงในภาคผนวก

แบบจำลองการดำเนินไปของโรคจะแบ่งสถานะทางสุขภาพออกเป็น 4 สถานะ ได้แก่ (1) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก (high disease activity) (2) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับน้อยถึงปานกลาง (low to moderate disease activity) (3) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อาการโรคสงบ (remission) และ (4) ตาย (death) โดยการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจะมีการเปลี่ยนแปลงทุก 6 เดือน



รูปที่ 2 โครงสร้างแบบจำลอง Markov

โดยสรุป สมมติฐานของงานวิจัยตามแบบจำลองทั้งสองแบบจำลอง สามารถสรุปได้ดังนี้

1. ผู้ป่วยจะเข้ามาในแบบจำลองเมื่อมีอายุ 18 ปี ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1987 หรือ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป ปี ค.ศ. 2010
2. ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในกลุ่มสารชีวภาพเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

3. ผู้ป่วยทุกรายเข้ามาในแบบจำลองในสถานะทางสุขภาพ high disease activity
4. หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา bDMARDs หรือ tsDMARDs ชนิดแรกแล้ว ผู้ป่วยมีโอกาสเปลี่ยนยาเป็น bDMARDs หรือ tsDMARDs ตัวอื่นที่กลไกแตกต่างกันได้เพียง 1 ครั้ง
5. ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาปัจจุบัน (current treatment) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย จะได้รับการรักษา supportive care หากอยู่ในระยะกำเริบเฉียบพลัน (acute phase)
6. เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่สถานะทางสุขภาพ remission แล้วผู้ป่วยจะหยุดได้รับ bDMARDs tsDMARDs หรือ bsDMARDs จนกว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่สถานะทางสุขภาพ high disease activity อีกครั้งหนึ่ง
7. เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) ต่อเนื่องนาน 6 เดือน จากนั้นพิจารณาให้ยา bDMARDs หรือ tsDMARDs ต่ออีก 6 เดือน จึงสามารถหยุดยาดังกล่าวได้
8. เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา bDMARDs biosimilar DMARDs และ tsDMARDs ที่ร้ายแรง (serious ADR) ผู้ป่วยจะต้องหยุดยา จากนั้นจะพิจารณาให้ยา bDMARDs หรือ tsDMARDs หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่ สถานะทางสุขภาพ high disease activity อีกครั้งหนึ่ง

2.5. ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

การศึกษาเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบต่องบประมาณ (budget impact analysis) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

2.5.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยครบถ้วนตามเกณฑ์ของ ACR/EULAR ปี 2010
3. อยู่ในภาวะการอักเสบมาก (high disease activity) โดยเมื่อประเมินด้วย DAS28-ESR แล้ว ได้ค่ามากกว่า 5.1 (DAS28-ESR > 5.1)
4. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs มาตรฐาน 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ MTX, SSZ และ LEF โดยผ่านการใช้ยาในขนาดเต็มที่ (standard target doses) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยทนยาในขนาดเต็มที่ไม่ได้เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงก็จะต้องได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic doses) หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา csDMARDs อย่างมีนัยสำคัญ

2.5.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

มติจากการประชุมครั้งที่ 15/2561 ของคณะกรรมการประสานผล คณะอนุกรรมการพัฒนายาชีวภัณฑ์แห่งชาติ เมื่อวันที่ 12 ธันวาคม 2561 ได้เสนอให้ประเมินความคุ้มค่าของยา bDMARDs ที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังต่อไปนี้

(1) ยากลุ่ม anti-TNF α

a. ยา etanercept (ETA)

ชื่อการค้า	Enbrel®
กลไกการออกฤทธิ์	TNF- α receptor antagonist
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	สารละลายสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection)
ขนาด	25 มิลลิกรัมต่อเข็ม และ 50 มิลลิกรัมต่อเข็ม
ปริมาณการให้ยา	25 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 50 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง
เงื่อนไขการให้ยา	ให้ร่วมกับ MTX (หากไม่มีข้อห้าม)
ผลข้างเคียงสำคัญ	การติดเชื้อไวรัสโรคม่าเร็บ ปฏิกิริยาที่ผิวหนังตำแหน่งที่ฉีดยา (injection site reaction)

b. ยา infliximab (IFX)

ชื่อการค้า	Remicade®
กลไกการออกฤทธิ์	Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	Lyophilized powder สำหรับเตรียมเป็นยาเพื่อให้ทางหลอดเลือดดำแบบหยด (intravenous infusion, IV infusion)
ขนาด	100 มิลลิกรัมต่อขวด
ปริมาณการให้ยา	3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อครั้ง โดยเจือจางใน 0.9% normal saline solution (NSS) 250 มิลลิลิตรในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์
ผลข้างเคียงสำคัญ	การติดเชื้อไวรัสโรคม่าเร็บ ปฏิกิริยาจากการหยดยา (infusion reaction)

c. ยา golimumab (GOL)

ชื่อการค้า	Simponi®
กลไกการออกฤทธิ์	Fully humanized anti-TNF- α monoclonal antibody
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	สารละลายสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ขนาด	50 มิลลิกรัมต่อขวด และ 100 มิลลิกรัมต่อขวด
ปริมาณการให้ยา	50 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง
ผลข้างเคียงสำคัญ	การติดเชื้อวัณโรคกำเริบ ปฏิกิริยาที่ผิวหนังตำแหน่งที่ฉีดยา

(2) ยากลุ่ม non-TNF biologics

a. ชั้น Interleukin 6 receptor antagonist ได้แก่ ยา tocilizumab (TCZ)

ชื่อการค้า	Actemra®
กลไกการออกฤทธิ์	Fully humanized anti-IL6 monoclonal antibody
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ชนิดเข้มข้นสำหรับผสมเป็นสารละลายเพื่อให้ทางหลอดเลือดดำแบบ หยุด (concentrate for solution for infusion)
ขนาด	80 มิลลิกรัมต่อขวด และ 400 มิลลิกรัมต่อขวด
ปริมาณการให้ยา	8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกเดือน
ผลข้างเคียงสำคัญ	ปฏิกิริยาจากการหยุดยา ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น

b. ชั้น Anti-CD20 ได้แก่ ยา rituximab (RTX)

ชื่อการค้า	Mabthera®
กลไกการออกฤทธิ์	Chimeric anti-CD20 antibody
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ชนิดเข้มข้นสำหรับผสมเป็นสารละลายเพื่อให้ทางหลอดเลือดดำแบบหยุด
ขนาด	500 มิลลิกรัมต่อขวด
ปริมาณการให้ยา	ให้ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม โดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำในเวลา 4 ชั่วโมง 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ (ให้วันที่ 1 และวันที่ 15) ให้ premedication ด้วยยา methylprednisolone 100-125 มิลลิกรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำ รับประทาน paracetamol และ antihistamine 30 นาที ก่อนให้ยาในแต่ละครั้ง
ผลข้างเคียงสำคัญ	ปฏิกิริยาจากการหยุดยา ภาวะแกมมาโกลบูลินต่ำ (hypogamma globulinemia)

นอกจากนี้ในการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดขอบเขตและให้ข้อเสนอแนะต่อโครงร่างงานวิจัย เมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 ณ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ผู้เชี่ยวชาญยังได้เสนอให้ทำการประเมินยา tsDMARDs เพิ่มเติมอีกสองตัว

(3) ยากลุ่ม Janus kinase (JAK) inhibitor ได้แก่

a. ยา tofacitinib (TOF)

ชื่อการค้า	Xeljanz®
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ยาเม็ดรับประทาน
ขนาด	5 มิลลิกรัมต่อเม็ด
ปริมาณการให้ยา	5-10 มิลลิกรัมต่อวัน
ผลข้างเคียงสำคัญ	ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อไวรัสโรคงูสวัด ปฏิกิริยากับยาที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450

b. ยา baricitinib (BAR)

ชื่อการค้า	Olumiant®
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ยาเม็ดรับประทาน
ขนาด	2 มิลลิกรัมต่อเม็ด และ 4 มิลลิกรัมต่อเม็ด
ปริมาณการให้ยา	4 มิลลิกรัมต่อวัน
ผลข้างเคียงสำคัญ	เม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อไวรัสโรคงูสวัด

ทั้งนี้ จากมติของคณะทำงานประสานผลฯ และจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญฯ ได้เสนอให้ทำการประเมินยา biosimilar ด้วย โดยให้เลือกยาที่มาประเมินแบบเจาะจง ตามชื่อการค้าและเลือกเฉพาะยาที่มีผลการศึกษาวิจัยด้านประสิทธิศักร์ (efficacy) ของยาในรูปแบบ randomize controlled trial (RCT) และได้ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วเท่านั้น โดยมียาที่เป็นไปตามเงื่อนไขข้างต้น 2 ตัว ได้แก่ Remsima® (infliximab) และยา Truxima® (rituximab)

ในการเริ่มต้นการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา MTX+SSZ+ LEF ด้วยยา bDMARDs หรือ tsDMARDs จะเริ่มที่ยากลุ่มใดและยาตัวใดในกลุ่มก็ได้ โดยให้การรักษาร่วมกับยา MTX เสมอเพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการรักษา ในกรณีที่คนไข้ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา MTX โดยให้ยา MTX 7.5-25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

ทั้งนี้ เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาครบ 6 เดือน ให้ติดตามการรักษา ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้เปลี่ยนยา bDMARDs หรือ tsDMARDs เป็นยาตัวอื่นกลุ่มเดียวกันหรือเป็นยาในกลุ่มอื่นก็ได้

ทั้งนี้ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่จะนำมาคำนวณในแบบจำลอง ได้มีการอภิปรายในการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 ซึ่งมีแพทย์ผู้ทำการรักษาเป็นผู้ร่วมประชุม ที่ประชุมมีข้อสรุป ดังนี้ (1) กลุ่มยา anti-TNF α และ non-anti TNF α (ETN, IFX, GOL, RTX และ TCZ) ได้แก่ การติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis; Tb) การติดเชื้อรุนแรง (serious infection) และมะเร็ง (cancer) (2) กลุ่มยา JAK inhibitor 2.1 TOFA ได้แก่ การติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis; Tb) การติดเชื้องูสวัด (herpes zoster virus; HZV) และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) 2.2) BAR ได้แก่ การติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis; Tb) และการติดเชื้องูสวัด (herpes zoster virus; HZV)

2.5.3. เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

การรักษามาตรฐานหลักจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา MTX+SSZ+ LEF ได้แก่การใช้ยา cyclosporine ร่วมกับ methotrexate

2.5.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (life year) และปีสุขภาพ (quality-adjusted life year: QALY) ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสภาวะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สภาวะที่แย่มากที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สภาวะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด) [24]

2.5.5. มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ และต้นทุนทางตรงและทางอ้อมที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ [25]

2.5.6. ระยะเวลา

การกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และพิจารณาระยะเวลาต่อรอบการรักษา (cycle length) ที่ 6 เดือน และสำหรับผลกระทบต่อด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี [26, 27]

2.5.7. อัตราลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนหรือผลประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับ 3% ต่อปี อย่างไรก็ตามไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง [26, 27]

2.5.8. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

(1) ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของยา (effectiveness) ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์เชิงอภิมานเครือข่าย (systematic review and network meta-analysis) และจากการเก็บข้อมูลปฐมภูมิ (primary data collection) โดยคณะผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน สถานะโรค และประวัติการรักษาเบื้องต้นจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่ได้รับยา cyclosporine และผ่านเกณฑ์การคัดเข้า ดังเกณฑ์ด้านล่าง เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์การอยู่รอด (survival analysis) ในการหาความน่าจะเป็นในการย้ายสถานะสุขภาพ (health state) จากนั้นนำค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยา bDMARDs หรือ tsDMARDs แต่ละตัวที่ได้จากแหล่งข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) มาคูณกับความน่าจะเป็นในการย้ายสถานะสุขภาพเพื่อหาประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด นอกจากนี้ ทางที่มิวิจัยจึงวางแผนในการกำจัดความไม่แน่นอน (data uncertainty) ของค่าดังกล่าว ด้วยการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

$$\text{Relative risk (RR)} = \frac{I_E}{I_U}$$

โดยที่

I_E = อุบัติการณ์การเกิดโรคในกลุ่มที่ได้รับได้ปัจจัยเสี่ยง

I_U = อุบัติการณ์การเกิดโรคในกลุ่มที่ไม่ได้รับได้ปัจจัยเสี่ยง

a. เกณฑ์การคัดเข้าสำหรับการเก็บข้อมูลปฐมภูมิเพื่อวิเคราะห์การอยู่รอด (survival analysis)

- (1) ผู้ป่วยมีอายุ ≥ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 1987 หรือ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทยและยุโรป ปี ค.ศ. 2010
- (2) ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระดับสูง (high disease activity) ก่อนได้รับยา cyclosporine
- (3) ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ MTX, SSZ และ LEF โดยผ่านการใช้ยาในขนาดเต็มที่ (standard target doses) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยทนยาในขนาดเต็มที่ไม่ได้เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงก็จะต้องได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic doses) หรือ มีข้อห้ามในการใช้ยา csDMARDs ดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ

- (4) ผู้ป่วยได้รับยา cyclosporine ร่วมกับ MTX หลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs มาตรฐาน 3 ชนิด ในข้อที่ 2
- (5) ผู้ป่วยมีประวัติการมาติดตามการรักษา (follow up) อย่างน้อย 2 ครั้ง ยกเว้นกรณีเสียชีวิต
- (6) ผู้ป่วยยินยอมให้ข้อมูล

b. เกณฑ์การคัดออก

- (1) ข้อมูลในเวชระเบียนไม่ชัดเจน อ่านยาก และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญไม่สามารถยืนยันข้อมูลในเวชระเบียนนั้นได้
- (2) ผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่ส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพของยา cyclosporine
- (3) ผู้ป่วยได้รับยา bDMARDs มาก่อนได้รับยา cyclosporine

c. จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา

คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรคำนวณของ Wayne และคณะ [28] ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

โดยที่	n	= sample size	$z_{1-\frac{\alpha}{2}}$	= level of statistical significance
	p	= proportion	d	= error

โดยกำหนดให้ค่ามาตรฐาน $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) = 0.05 ค่าสัดส่วนประชากรในการแสดงผลลัพธ์ (p) = 0.47 [29] ดังนั้นจะสามารถคำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ 383 คน อนึ่ง ค่า p คือสัดส่วนประชากรที่ตอบสนองต่อเกณฑ์ ACR 70 เมื่อได้รับยา MTX ร่วมกับ cyclosporine (CsA) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งลักษณะประชากรในการศึกษา ผลลัพธ์ทางคลินิกและระยะเวลาการวัดผลลัพธ์ทางคลินิก มีความแตกต่างจากประชากรที่ต้องการเก็บข้อมูล กล่าวคือประชากรในการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่มีประวัติที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs 3 ชนิด ได้แก่ methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ) และ leflunamide (LEF) ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการหาค่าตัวแปรในการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติต่างประเทศไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาตามเวชปฏิบัติของไทยตามที่กล่าวในข้างต้น อีกทั้งผลลัพธ์ทางคลินิกในการศึกษานี้คือ ACR 70 ที่ระยะเวลา 12 เดือน ดังนั้นค่า p จะมีค่าสูงกว่าความเป็นจริง ซึ่งส่งผลต่อจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากกว่าสถานการณ์จริง อย่างไรก็ตามที่มวิจัยวางแผนเก็บข้อมูลผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าทุกคน ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ทำการศึกษา ได้แก่ (1) โรงพยาบาลศิริราช (2) โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (3) โรงพยาบาลราชวิถี

d. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानเครือข่าย

หากไม่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยาที่สนใจที่อยู่ในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์เชิงอภิमान คณะผู้วิจัยจะได้ดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (systematic review and network meta-analysis) ตามขั้นตอนต่อไปนี้

ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล (search strategy)

การทบทวนวรรณกรรมของการศึกษานี้ พิจารณาหลักการตามที่ได้แนะนำไว้ในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 [30, 31] การสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูล มีการกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

ประชากร (population)	RA patients who 1. Inadequate response to 3 csDMARDs (MTX+SSZ+LEF) 2. bDMARDs naïve
การรักษา (interventions)	1. bDMARDs+MTX 2. tsDMARDs+MTX
การรักษาเปรียบเทียบ (comparators)	MTX monotherapy
ผลลัพธ์ (outcomes)	DAS28 remission (<2.6) ACR remission หรือ ACR70

ฐานข้อมูล (database)

ผู้วิจัยจะสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ 3 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline, Embase และ Cochrane

การกำหนดคำค้นหา (search term)

เพื่อให้การค้นหามีประสิทธิภาพและครอบคลุมที่สุด ผู้วิจัยจะพิจารณาใช้หลักการใช้ subject headings ในการค้นหาโดยใช้เครื่องมือ อาทิ “Map Term to Subject Heading” และ “Explode function” สำหรับฐานข้อมูล Medline Embase และ Cochrane โดยคำค้นหา (key terms) จะได้จากงานทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา

การคัดกรองบทความ (article screening)

หลังจากการค้นหาและได้บทความแล้ว ขั้นตอนต่อไปทำการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยผู้วิจัยจำนวน 2 คนเป็นผู้คัดกรอง ดังเกณฑ์ที่แสดงดังข้างล่าง จากนั้นผู้วิจัยจะคัดบทความที่ซ้ำกันออก (duplication removed)

เกณฑ์การคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening)

- การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดปีที่ตีพิมพ์ของบทความ
- ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังนี้
 - o ผู้ป่วยมีอายุ ≥ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 1987 หรือ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกาและยุโรป ปี ค.ศ. 2010
 - o ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก (DAS 28 > 5.1)
 - o ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา bDMARDs หรือ tsDMARDs มาก่อน
- การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา bDMARDs หรือ tsDMARDs ร่วมกับการได้รับ MTX
- กลุ่มเปรียบเทียบ คือ กลุ่มที่ได้รับยา MTX monotherapy
- มีการดำเนินไปของโรค (active disease) มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน

การบันทึกข้อมูล (data extraction)

ขั้นตอนต่อไปหลังจากคัดกรองบทความ คือการพิจารณาอ่านความบทความทั้งหมดอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ในบททบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความที่รวบรวมได้

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่รวบรวมได้จะใช้แนวทางของ Cochrane collaboration ซึ่งเป็นวิธีการประเมินคุณภาพที่ได้รับการยอมรับค่อนข้างสูง มีความครอบคลุมและมีการประเมินที่ชัดเจน [31] จากนั้นนำงานวิจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์เชิงปริมาณหรือช่วย โดยใช้สถิติ Frequentist method

(2) ต้นทุน

ต้นทุนแบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) และต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) [25]

- ต้นทุนตรงทางการแพทย์ เช่น การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง หรือการรักษาโรคที่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษา ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) และการดูแลที่บ้าน (home care) เป็นต้น
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care)

ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) หมายถึง ต้นทุนผลิตภาพ (productivity cost) ได้แก่ มูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการลาป่วย การลดประสิทธิภาพการทำงาน การที่ต้องยุติการทำงานก่อนเกณฑ์อายุเกษียณ จากความพิการถาวรอย่างรุนแรงจนทำงานไม่ได้ และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรนอกจากนี้ยังพิจารณาจำนวนครั้งของการพบแพทย์ (visits) ต่อปี การวิเคราะห์ข้อมูลจำนวนครั้งของการมารับการรักษาพยาบาลทั้งกรณีผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกจากข้อมูลในเวชระเบียน ซึ่งพิจารณาตามทางเลือกในการรักษาและสถานะทางสุขภาพ

สำหรับต้นทุนตรงทางการแพทย์ คณะผู้วิจัยใช้วิธีวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล 43 แฟ้มของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) โดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี โดยพิจารณาจากจำนวนครั้งของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและได้รับการรักษาตามเทคโนโลยีที่สนใจ ได้แก่ ยาที่ใช้ ขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ใช้ยา คำนวณร่วมกับข้อมูลราคายาที่จะได้รับจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ ในส่วนของต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ คณะผู้วิจัยจะอ้างอิงจากการศึกษาในปี 2557 และคำนวณร่วมกับข้อมูลได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ

อย่างไรก็ตามจากคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556 ในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ จะไม่รวมต้นทุนทางอ้อมที่เกิดจากเวลาที่สูญเสียไปของผู้ป่วยซึ่งนับเวลาทั้งในช่วงรับการรักษาและพักฟื้น ทั้งนี้ทางทีมวิจัยวางแผนนำต้นทุนทางอ้อมมาวิเคราะห์ความไว เนื่องจากมีข้อเสนอแนะจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

(3) ค่าอรรถประโยชน์

ที่ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดขอบเขตและให้ข้อเสนอแนะต่อโครงงานวิจัย เมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 ณ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ มีมติให้คณะผู้วิจัยใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ (utility) จากการศึกษาของ รศ. พญ.วันรัชดา คัชมาตย์ ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคข้อ

อีกเสบรุมมาตอยด์จำนวน 460 ราย ในโรงพยาบาล ศิริราชและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนกันยายน 2559 - เดือนมีนาคม 2561 [32]

2.6. การวิเคราะห์ข้อมูล

2.6.1. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพด้วยแต่ละทางเลือกการใช้ยา bDMARDs และ tsDMARDs ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ [25, 33]

$$\frac{\text{ต้นทุนทางเลือกที่ใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs หรือ tsDMARDs} - \text{ต้นทุนทางเลือกการใช้ยา MTX + SSZ + LEF}}{\text{ปีสุขภาวะของการใช้ยาในกลุ่ม bDMARDs หรือ tsDMARDs} - \text{ปีสุขภาวะของการใช้ยา MTX + SSZ + LEF}}$$

2.6.2. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

- (1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ใช้ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของแต่ละตัวแปร เพื่อหาค่าขอบล่าง (lower bound value) และหาค่าขอบบน (upper bound value) ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง โดยนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram [34, 35]
- (2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA) โดยการทำให้ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อมๆ กัน ตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูล ได้แก่ beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่ค่ามากกว่า 0) normal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง $-\infty$ ถึง ∞) และ lognormal (การกระจายตัวของข้อมูลที่ค่าน้อยกว่า 0 เท่ากับ 1 หรือมากกว่า 1) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปี สุขภาวะที่เพิ่มขึ้น [34, 35]
- (3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพ [26]

2.6.3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้กำหนดนโยบาย และ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยาในการรักษาผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดรุนแรง โดยคำนวณจากความชุกหรืออุบัติการณ์ต่อประชากรแสนคน กับต้นทุนของการรักษาด้วยทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด โดยพิจารณาจากมุมมองของผู้ให้บริการ แล้วประมาณภาระงบประมาณรายปี ไป 5 ปีข้างหน้า โดยประมาณสัดส่วนการเข้าถึงยาร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 50 ต่อปี

2.7. ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้จะประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะการอักเสบมากด้วยวิธีประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ และวิเคราะห์กระทบด้านงบประมาณ ซึ่งการประเมินทั้งสองด้านเป็นไปตามข้อเสนอแนะของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทยฉบับที่ 2 [34] อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้ไม่รวมถึงการศึกษาความเป็นไปได้ของการจัดให้มีบริการในประเทศไทย

2.8. ระยะเวลาการดำเนินงาน

โครงการนี้ ใช้ระยะเวลาในการดำเนินงานทั้งสิ้น 6 เดือน

2.9. แผนการดำเนินงาน

รายละเอียดกิจกรรม	เดือนที่					
	1	2	3	4	5	6
ทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นและจัดทำโครงร่างการวิจัย						
ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัย						
แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย						
พัฒนาแบบเก็บข้อมูลและแบบสอบถาม						
ขอจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์						
ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमानของประสิทธิผลของการรักษา						
ดำเนินการเก็บข้อมูล						
พัฒนาแบบจำลอง						
จัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล						
จัดทำรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น						

รายละเอียดกิจกรรม	เดือนที่					
	1	2	3	4	5	6
ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อรับฟังความเห็นต่อผลการศึกษาและร่างข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย						
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย						
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และส่งมอบต่อแหล่งทุน						

2.10. สถานที่ทำการวิจัย ทดลอง หรือการเก็บข้อมูล

โครงการวิจัยนี้จะใช้ข้อมูลทุติยภูมิเป็นหลักซึ่งได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งไทยและต่างประเทศ ทั้งนี้ จะมีการเก็บข้อมูลปฐมภูมิโดยอาจเก็บจากผู้ป่วยหรือจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดขอบเขตและให้ข้อเสนอแนะต่อโครงร่างงานวิจัย เมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 ณ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ เสนอให้เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในเขตกรุงเทพมหานคร 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลราชวิถี

2.11. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

โครงการนี้ใช้คอมพิวเตอร์จำนวน 4 เครื่องที่มีระบบปฏิบัติการ Windows และมี Microsoft Office® 365 รวมทั้งใช้โปรแกรม Excel ในการดำเนินงานเป็นหลัก นอกจากนี้ ยังใช้เครื่องพิมพ์และเครื่องถ่ายเอกสารในการจัดเตรียมแบบสอบถามสำหรับเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้อง โดยทีมวิจัยจะจัดเช่าอุปกรณ์ดังกล่าวในการดำเนินการ

2.12. ประโยชน์ที่จะได้รับ

ผลการศึกษานำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณา bDMARDs และ tsDMARDs ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดรุนแรง เพื่อบรรจุเข้าใบบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยาเข้าใบบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้งเพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงิน

ทั้งนี้ หลังจากเสร็จสิ้นการศึกษาแล้ว ทีมวิจัยวางแผนเผยแพร่ข้อมูลโดยการนำเสนอผลการศึกษาต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและคณะทำงานที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเผยแพร่ผลการศึกษาต่อสาธารณชน ตลอดจนการตีพิมพ์บทความวิชาการ

2.13. หน่วยงานผู้ใช้ประโยชน์จากงานวิจัย

- 1) คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

- 2) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- 3) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
- 4) สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยและแพทย์รูมาติสซั่ม

2.14. ผลลัพธ์ (outcome)/ผลผลิต (output) ที่ได้จากงานวิจัย

ผลผลิต/ผลลัพธ์	ตัวชี้วัด	
	เชิงปริมาณ	เชิงคุณภาพ
รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์	ฉบับออนไลน์ 1 ฉบับ	เผยแพร่ผลงานให้แก่ผู้นักวิชาการและนักวิจัยได้รับรู้เกี่ยวกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
Policy brief	ฉบับรูปเล่ม 500 ฉบับ	เผยแพร่ผลงานให้แก่ผู้กำหนดนโยบาย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และประชาชนทั่วไปได้รับรู้เกี่ยวกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

2.15. เอกสารอ้างอิง

1. Narongroeknawin P. Rheumatoid Arthritis: Thai Rheumatism Association; 2016 [Available from: <https://tinyurl.com/y3qe9jwu>.
2. Thai Rheumatism Association. Clinical practice guideline for rheumatoid arthritis diagnosis and treatment. Bangkok: Thai Rheumatism Association; 2014.
3. William Gossman, Krati Chauhan, Al-Dhahir MA. Arthritis Rheumatoid. StatPearls Publishing: A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2019.
4. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. 2557.
5. พยาธิวิทยาของข้อ ตอนที่ 4 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA). มปป. [cited 2562 สิงหาคม 29]. Available from: http://www.med.cmu.ac.th/secret/edserv/curriculum/locomotive_system/.
6. Eric L Matteson, and MPHJohn M Davis. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. Wolters Kluwer. 2019.
7. Welsing PMJ, Gestel AMv, Swimkels HL, Kiemeny LALM, Riel PLCMv. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 2009;44(9):2009-17.
8. Alamanos Y, Voulgari PV, and Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2006;36:182-8
9. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. รายงานประจำปี 2558. 2558. [cited 2562 สิงหาคม 29]. Available from: <file:///C:/Users/GDN-2553-01-015/Downloads/46858-Article%20Text-107923-1-10-20160120.pdf>.
10. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis care & research. 2012;64(5):640-7.
11. Thai Rheumatism Association. Clinical practice guideline for rheumatoid arthritis diagnosis and treatment: biologica demard. Bangkok: Thai Rheumatism Association; 2016.
12. Singh J, Saag K, Bridges S, Akl E, Bannuru R, Sullivan M. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis2015.
13. Wolters Kluwer Clinical Drug Information I. Clinical Drug InformationAug 29.
14. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(8).
15. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis & rheumatology. 2016;68(1):1-26.

16. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
17. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, Fenix-Caballero S, Vázquez-Real M, Alegre-del Rey E. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2019;44(3):384-96.
18. Osiri M, Kamolratanakul P, Maetzel A, Tugwell P. Cost effectiveness analysis of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27(11):1063-9.
19. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):995-1002.
20. Hashemi-Meshkini A, Nikfar S, Glaser E, Jamshidi A, Hosseini SA. Cost-Effectiveness Analysis of Tocilizumab in Comparison with Infliximab in Iranian Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to tDMARDs: A Multistage Markov Model. *Value Health Reg Issues*. 2016;9:42-8.
21. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):845-50.
22. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(10):2316-27.
23. Kobelt G, Jonsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):326-35.
24. Thavorncharoensup M. Outcome assessment. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. *The guidelines for health technology assessment in Thailand*. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
25. Reiwpaiboon A. Cost analysis. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. *The guidelines for health technology assessment in Thailand*. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
26. Permsuwan A, Kantawongwan K, Budhawong P. Time horizon and discount rate. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. *The guidelines for health technology assessment in Thailand*. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
27. Leelahavarong P. Budget impact analysis. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. *The guidelines for health technology assessment in Thailand*. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
28. Wayne WD. *Biostatistics: A Foundation of Analysis in the Health Sciences*. 10 ed: John Wiley&Sons, Inc; 1995.

29. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporine and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology*. 2003;42(12):1545-9.
30. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2553. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2553.
31. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2556.
32. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมกำหนดขอบเขตและให้ข้อเสนอแนะต่อโครงร่างงานวิจัยเรื่อง การทบทวนวรรณกรรมและจัดทำข้อเสนอโครงการศึกษาการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา 5 รายการในข้อบ่งใช้ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อยู่ในระดับรุนแรงมาก (DAS28 > 5.1) ที่ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs มาตรฐาน 3 ชนิด. 31 กรกฎาคม 2562. 2562.
33. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม 2556. 2556.
34. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2. 2552.

ภาคผนวก

ทางเลือกในการเปรียบเทียบการประเมินความคุ้มค่าการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับรุนแรงมาก

ชนิดยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับทางเลือก
1	ETA	IFX	GOL	ETA-IFX-GOL	1
			TCZ	ETA-IFX-TCZ	2
			RTX	ETA-IFX-RTX	3
			TOF	ETA-IFX-TOF	4
			BAR	ETA-IFX-BAR	5
			bsRTXt	ETA-IFX-bsRTXt	6
		GOL	IFX	ETA-GOL-IFX	7
			TCZ	ETA-GOL-TCZ	8
			RTX	ETA-GOL-RTX	9
			TOF	ETA-GOL-TOF	10
			BAR	ETA-GOL-BAR	11
			bsIFXr	ETA-GOL-bsIFXr	12
			bsIFXi	ETA-GOL-bsIFXi	13
bsRTXt	ETA-GOL-bsRTXt	14			
		TCZ	IFX	ETA-TCZ-IFX	15
			GOL	ETA-TCZ-GOL	16
			RTX	ETA-TCZ-RTX	17
			TOF	ETA-TCZ-TOF	18
			BAR	ETA-TCZ-BAR	19
			bsIFXr	ETA-TCZ-bsIFXr	20
			bsIFXi	ETA-TCZ-bsIFXi	21
			bsRTXt	ETA-TCZ-bsRTXt	22
		RTX	IFX	ETA-RTX-IFX	23
			GOL	ETA-RTX-GOL	24
			TCZ	ETA-RTX-TCZ	25
			TOF	ETA-RTX-TOF	26
			BAR	ETA-RTX-BAR	27
			bsIFXr	ETA-RTX-bsIFXr	28
			bsIFXi	ETA-RTX-bsIFXi	29
		TOF	IFX	ETA-TOF-IFX	30
			GOL	ETA-TOF-GOL	31

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			TCZ	ETA-TOF-TCZ	32
			RTX	ETA-TOF-RTX	33
			BAR	ETA-TOF-BAR	34
			bsIFXr	ETA-TOF-bsIFXr	35
			bsIFXi	ETA-TOF-bsIFXi	36
			bsRTXt	ETA-TOF-bsRTXt	37
		BAR	IFX	ETA-BAR-IFX	38
			GOL	ETA-BAR-GOL	39
			TCZ	ETA-BAR-TCZ	40
			RTX	ETA-BAR-RTX	41
			TOF	ETA-BAR-TOF	42
			bsIFXr	ETA-BAR-bsIFXr	43
			bsIFXi	ETA-BAR-bsIFXi	44
			bsRTXt	ETA-BAR-bsRTXt	45
		bsIFXr	GOL	ETA-bsIFXr-GOL	46
			TCZ	ETA-bsIFXr-TCZ	47
			RTX	ETA-bsIFXr-RTX	48
			TOF	ETA-bsIFXr-TOF	49
			BAR	ETA-bsIFXr-BAR	50
			bsRTXt	ETA-bsIFXr-bsRTXt	51
		bsIFXi	GOL	ETA-bsIFXi-GOL	52
			TCZ	ETA-bsIFXi-TCZ	53
			RTX	ETA-bsIFXi-RTX	54
			TOF	ETA-bsIFXi-TOF	55
			BAR	ETA-bsIFXi-BAR	56
			bsRTXt	ETA-bsIFXi-bsRTXt	57
		bsRTXt	IFX	ETA-bsRTXt-IFX	58
			GOL	ETA-bsRTXt-GOL	59
			TCZ	ETA-bsRTXt-TCZ	60
			TOF	ETA-bsRTXt-TOF	61
			BAR	ETA-bsRTXt-BAR	62
			bsIFXr	ETA-bsRTXt-bsIFXr	63
			bsIFXi	ETA-bsRTXt-bsIFXi	64
2	IFX	ETA	GOL	IFX-ETA-GOL	65

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			TCZ	IFX-ETA-TCZ	66
			RTX	IFX-ETA-RTX	67
			TOF	IFX-ETA-TOF	68
			BAR	IFX-ETA-BAR	69
			bsRTXt	IFX-ETA-bsRTXt	70
		GOL	ETA	IFX-GOL-ETA	71
			TCZ	IFX-GOL-TCZ	72
			RTX	IFX-GOL-RTX	73
			TOF	IFX-GOL-TOF	74
			BAR	IFX-GOL-BAR	75
			bsRTXt	IFX-GOL-bsRTXt	76
		TCZ	ETA	IFX-TCZ-ETA	77
			GOL	IFX-TCZ-GOL	78
			RTX	IFX-TCZ-RTX	79
			TOF	IFX-TCZ-TOF	80
			BAR	IFX-TCZ-BAR	81
			bsRTXt	IFX-TCZ-bsRTXt	82
		RTX	ETA	IFX-RTX-ETA	83
			GOL	IFX-RTX-GOL	84
			TCZ	IFX-RTX-TCZ	85
			TOF	IFX-RTX-TOF	86
			BAR	IFX-RTX-BAR	87
		TOF	ETA	IFX-TOF-ETA	88
			GOL	IFX-TOF-GOL	89
			TCZ	IFX-TOF-TCZ	90
			RTX	IFX-TOF-RTX	91
			BAR	IFX-TOF-BAR	92
			bsRTXt	IFX-TOF-bsRTXt	93
		BAR	ETA	IFX-BAR-ETA	94
			GOL	IFX-BAR-GOL	95
			TCZ	IFX-BAR-TCZ	96
			RTX	IFX-BAR-RTX	97
			TOF	IFX-BAR-TOF	98
			bsRTXt	IFX-BAR-bsRTXt	99

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
		bsRTXt	ETA GOL TCZ TOF BAR	IFX-bsRTXt-ETA IFX-bsRTXt-GOL IFX-bsRTXt-TCZ IFX-bsRTXt-TOF IFX-bsRTXt-BAR	100 101 102 103 104
3	GOL	ETA	IFX TCZ RTX TOF BAR bsIFXr bsIFXi bsRTXt	GOL-ETA-IFX GOL-ETA-TCZ GOL-ETA-RTX GOL-ETA-TOF GOL-ETA-BAR GOL-ETA-bsIFXr GOL-ETA-bsIFXi GOL-ETA-bsRTXt	105 106 107 108 109 110 111 112
		IFX	ETA TCZ RTX TOF BAR bsRTXt	GOL-IFX-ETA GOL-IFX-TCZ GOL-IFX-RTX GOL-IFX-TOF GOL-IFX-BAR GOL-IFX-bsRTXt	113 114 115 116 117 118
		TCZ	ETA IFX RTX TOF BAR bsIFXr bsIFXi bsRTXt	GOL-TCZ-ETA GOL-TCZ-IFX GOL-TCZ-RTX GOL-TCZ-TOF GOL-TCZ-BAR GOL-TCZ-bsIFXr GOL-TCZ-bsIFXi GOL-TCZ-bsRTXt	119 120 121 122 123 124 125 126
		RTX	ETA IFX TCZ TOF BAR bsIFXr bsIFXi	GOL-RTX-ETA GOL-RTX-IFX GOL-RTX-TCZ GOL-RTX-TOF GOL-RTX-BAR GOL-RTX-bsIFXr GOL-RTX-bsIFXi	127 128 129 130 131 132 133

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
		TOF	ETA IFX TCZ RTX BAR bsIFXr bsIFXi bsRTXt	GOL-TOF-ETA GOL-TOF-IFX GOL-TOF-TCZ GOL-TOF-RTX GOL-TOF-BAR GOL-TOF-bsIFXr GOL-TOF-bsIFXi GOL-TOF-bsRTXt	134 135 136 137 138 139 140 141
		BAR	ETA IFX TCZ RTX TOF bsIFXr bsIFXi bsRTXt	GOL-BAR-ETA GOL-BAR-IFX GOL-BAR-TCZ GOL-BAR-RTX GOL-BAR-TOF GOL-BAR-bsIFXr GOL-BAR-bsIFXi GOL-BAR- bsRTXt	142 143 144 145 146 147 148 149
		bsIFXr	ETA TCZ RTX TOF BAR bsRTXt	GOL-bsIFXr-ETA GOL-bsIFXr-TCZ GOL-bsIFXr-RTX GOL-bsIFXr-TOF GOL-bsIFXr-BAR GOL-bsIFXr-bsRTXt	150 151 152 153 154 155
		bsIFXi	ETA TCZ RTX TOF BAR bsRTXt	GOL-bsIFXi-ETA GOL-bsIFXi-TCZ GOL-bsIFXi-RTX GOL-bsIFXi-TOF GOL-bsIFXi-BAR GOL-bsIFXi-bsRTXt	156 157 158 159 160 161
		bsRTXt	ETA IFX TCZ TOF BAR bsIFXr	GOL-bsRTXt-ETA GOL-bsRTXt-IFX GOL-bsRTXt-TCZ GOL-bsRTXt-TOF GOL-bsRTXt-BAR GOL-bsRTXt-bsIFXr	162 163 164 165 166 167

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			bsIFXi	GOL-bsRTXt-bsIFXi	168
4	TCZ	ETA	IFX	TCZ-ETA-IFX	169
			GOL	TCZ-ETA-GOL	170
			RTX	TCZ-ETA-RTX	171
			TOF	TCZ-ETA-TOF	172
			BAR	TCZ-ETA-BAR	173
			bsIFXr	TCZ-ETA-bsIFXr	174
			bsIFXi	TCZ-ETA-bsIFXi	175
			bsRTXt	TCZ-ETA-bsRTXt	176
		IFX	ETA	TCZ-IFX-ETA	177
			GOL	TCZ-IFX-GOL	178
			RTX	TCZ-IFX-RTX	179
			TOF	TCZ-IFX-TOF	180
			BAR	TCZ-IFX-BAR	181
			bsRTXt	TCZ-IFX-bsRTXt	182
		GOL	ETA	TCZ-GOL-ETA	183
			IFX	TCZ-GOL-IFX	184
			RTX	TCZ-GOL-RTX	185
			TOF	TCZ-GOL-TOF	186
			BAR	TCZ-GOL-BAR	187
			bsIFXr	TCZ-GOL-bsIFXr	188
			bsIFXi	TCZ-GOL-bsIFXi	189
			bsRTXt	TCZ-GOL-bsRTXt	190
		RTX	ETA	TCZ-RTX-ETA	191
			IFX	TCZ-RTX-IFX	192
			GOL	TCZ-RTX-GOL	193
			TOF	TCZ-RTX-TOF	194
			BAR	TCZ-RTX-BAR	195
			bsIFXr	TCZ-RTX-bsIFXr	196
			bsIFXi	TCZ-RTX-bsIFXi	197
			TOF	ETA	TCZ-TOF-ETA
		IFX		TCZ-TOF-IFX	199
		GOL		TCZ-TOF-GOL	200
		RTX		TCZ-TOF-RTX	201

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			BAR	TCZ-TOF-BAR	202
			bsIFXr	TCZ-TOF-bsIFXr	203
			bsIFXi	TCZ-TOF-bsIFXi	204
			bsRTXt	TCZ-TOF-bsRTXt	205
		BAR	ETA	TCZ-BAR-ETA	206
			IFX	TCZ-BAR-IFX	207
			GOL	TCZ-BAR-GOL	208
			RTX	TCZ-BAR-RTX	209
			TOF	TCZ-BAR-TOF	210
			bsIFXr	TCZ-BAR-bsIFXr	211
			bsIFXi	TCZ-BAR-bsIFXi	212
			bsRTXt	TCZ-BAR-bsRTXt	213
		bsIFXr	ETA	TCZ- bsIFXr-ETA	214
			GOL	TCZ- bsIFXr-GOL	215
			RTX	TCZ- bsIFXr-RTX	216
			TOF	TCZ- bsIFXr-TOF	217
			BAR	TCZ- bsIFXr-BAR	218
			bsRTXt	TCZ- bsIFXr-bsRTXt	219
		bsIFXi	ETA	TCZ- bsIFXi-ETA	220
			GOL	TCZ- bsIFXi-GOL	221
			RTX	TCZ- bsIFXi-RTX	222
			TOF	TCZ- bsIFXi-TOF	223
			BAR	TCZ- bsIFXi-BAR	224
			bsRTXt	TCZ- bsIFXi-bsRTXt	225
		bsRTXt	ETA	TCZ-bsRTXt-ETA	226
		bsRTX	IFX	TCZ-bsRTXt-IFX	227
			GOL	TCZ-bsRTXt-GOL	228
			TOF	TCZ-bsRTXt-TOF	229
			BAR	TCZ-bsRTXt-BAR	230
			bsIFXr	TCZ-bsRTXt-bsIFXr	231
			bsIFXi	TCZ-bsRTXt-bsIFXi	232
5	RTX	ETA	IFX	RTX-ETA-IFX	233
			GOL	RTX-ETA-GOL	234
			TCZ	RTX-ETA-TCZ	235

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			TOF	RTX-ETA-TOF	236
			BAR	RTX-ETA-BAR	237
			bsIFXr	RTX-ETA-bsIFXr	238
			bsIFXi	RTX-ETA-bsIFXi	239
		IFX	ETA	RTX-IFX-ETA	240
			GOL	RTX-IFX-GOL	241
			TCZ	RTX-IFX-TCZ	242
			TOF	RTX-IFX-TOF	243
			BAR	RTX-IFX-BAR	244
		GOL	ETA	RTX-GOL-ETA	245
			IFX	RTX-GOL-IFX	246
			TCZ	RTX-GOL-TCZ	247
			TOF	RTX-GOL-TOF	248
			BAR	RTX-GOL-BAR	249
			bsIFXr	RTX-GOL-bsIFXr	250
			bsIFXi	RTX-GOL-bsIFXi	251
		TCZ	ETA	RTX-TCZ-ETA	252
			IFX	RTX-TCZ-IFX	253
			GOL	RTX-TCZ-GOL	254
			TOF	RTX-TCZ-TOF	255
			BAR	RTX-TCZ-BAR	256
			bsIFXr	RTX-TCZ-bsIFXr	257
			bsIFXi	RTX-TCZ-bsIFXi	258
		TOF	ETA	RTX-TOF-ETA	259
			IFX	RTX-TOF-IFX	260
			GOL	RTX-TOF-GOL	261
			TCZ	RTX-TOF-TCZ	262
			BAR	RTX-TOF-BAR	263
			bsIFXr	RTX-TOF-bsIFXr	264
			bsIFXi	RTX-TOF-bsIFXi	265
		BAR	ETA	RTX-BAR-ETA	266
			IFX	RTX-BAR-IFX	267
			GOL	RTX-BAR-GOL	268
			TCZ	RTX-BAR-TCZ	269

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			TOF bsIFXr bsIFXi	RTX-BAR-TOF RTX-BAR-bsIFXr RTX-BAR-bsIFXi	270 271 272
		bsIFXr	ETA GOL TCZ TOF BAR	RTX-bsIFXr-ETA RTX-bsIFXr-GOL RTX-bsIFXr-TCZ RTX-bsIFXr-TOF RTX-bsIFXr-BAR	273 274 275 276 277
		bsIFXi	ETA GOL TCZ TOF BAR	RTX-bsIFXi-ETA RTX-bsIFXi-GOL RTX-bsIFXi-TCZ RTX-bsIFXi-TOF RTX-bsIFXi-BAR	278 279 280 281 282
6	TOF	ETA	IFX GOL TCZ RTX BAR bsIFXr bsIFXi bsRTXt	TOF-ETA-IFX TOF-ETA-GOL TOF-ETA-TCZ TOF-ETA-RTX TOF-ETA-BAR TOF-ETA-bsIFXr TOF-ETA-bsIFXi TOF-ETA-bsRTXt	283 284 285 286 287 288 289 290
		IFX	ETA GOL TCZ RTX BAR bsRTXt	TOF-IFX-ETA TOF-IFX-GOL TOF-IFX-TCZ TOF-IFX-RTX TOF-IFX-BAR TOF-IFX-bsRTXt	291 292 293 294 295 296
		GOL	ETA IFX TCZ RTX BAR bsIFXr bsIFXi	TOF-GOL-ETA TOF-GOL-IFX TOF-GOL-TCZ TOF-GOL-RTX TOF-GOL-BAR TOF-GOL-bsIFXr TOF-GOL-bsIFXi	297 298 299 300 301 302 303

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			bsRTXt	TOF-GOL-bsRTXt	304
		TCZ	ETA	TOF-TCZ-ETA	305
			IFX	TOF-TCZ-IFX	306
			GOL	TOF-TCZ-GOL	307
			RTX	TOF-TCZ-RTX	308
			BAR	TOF-TCZ-BAR	309
			bsIFXr	TOF-TCZ-bsIFXr	310
			bsIFXi	TOF-TCZ-bsIFXi	311
			bsRTXt	TOF-TCZ-bsRTXt	312
		RTX	ETA	TOF-RTX-ETA	313
			IFX	TOF-RTX-IFX	314
			GOL	TOF-RTX-GOL	315
			TCZ	TOF-RTX-TCZ	316
			BAR	TOF-RTX-BAR	317
			bsIFXr	TOF-RTX-bsIFXr	318
			bsIFXi	TOF-RTX-bsIFXi	319
			BAR	ETA	TOF-BAR-ETA
		IFX		TOF-BAR-IFX	321
		GOL		TOF-BAR-GOL	322
		TCZ		TOF-BAR-TCZ	323
		RTX		TOF-BAR-RTX	324
		bsIFXr		TOF-BAR-bsIFXr	325
		bsIFXi		TOF-BAR-bsIFXi	326
		bsRTXt		TOF-BAR-bsRTXt	327
		bsIFXr	ETA	TOF-bsIFXr-ETA	328
			GOL	TOF-bsIFXr-GOL	329
			TCZ	TOF-bsIFXr-TCZ	330
			RTX	TOF-bsIFXr-RTX	331
			BAR	TOF-bsIFXr-BAR	332
			bsRTXt	TOF-bsIFXr-bsRTXt	333
			bsIFXi	ETA	TOF-bsIFXi-ETA
		GOL		TOF-bsIFXi-GOL	335
		TCZ		TOF-bsIFXi-TCZ	336
		RTX		TOF-bsIFXi-RTX	337

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			BAR bsRTXt	TOF-bsIFXi-BAR TOF-bsIFXi-bsRTXt	338 339
		bsRTXt bsRTX	ETA IFX GOL TCZ BAR bsIFXr bsIFXi	TOF-bsRTXt-ETA TOF-bsRTXt-IFX TOF-bsRTXt-GOL TOF-bsRTXt-TCZ TOF-bsRTXt-BAR TOF-bsRTXt-bsIFXr TOF-bsRTXt-bsIFXi	340 341 342 343 344 345 346
7	BAR	ETA	IFX GOL TCZ RTX TOF bsIFXr bsIFXi bsRTXt	BAR-ETA-IFX BAR-ETA-GOL BAR-ETA-TCZ BAR-ETA-RTX BAR-ETA-TOF BAR-ETA-bsIFXr BAR-ETA-bsIFXi BAR-ETA-bsRTXt	347 348 349 350 351 352 353 354
		IFX	ETA GOL TCZ RTX TOF bsRTXt	BAR-IFX-ETA BAR-IFX-GOL BAR-IFX-TCZ BAR-IFX-RTX BAR-IFX-TOF BAR-IFX-bsRTXt	355 356 357 358 359 360
		GOL	ETA IFX TCZ RTX TOF bsIFXr bsIFXi bsRTXt	BAR-GOL-ETA BAR-GOL-IFX BAR-GOL-TCZ BAR-GOL-RTX BAR-GOL-TOF BAR-GOL-bsIFXr BAR-GOL-bsIFXi BAR-GOL-bsRTXt	361 362 363 364 365 366 367 368
		TCZ	ETA IFX GOL	BAR-TCZ-ETA BAR-TCZ-IFX BAR-TCZ-GOL	369 370 371

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			RTX	BAR-TCZ-RTX	372
			TOF	BAR-TCZ-TOF	373
			bsIFXr	BAR-TCZ-bsIFXr	374
			bsIFXi	BAR-TCZ-bsIFXi	375
			bsRTXt	BAR-TCZ-bsRTXt	376
		RTX	ETA	BAR-RTX-ETA	377
			IFX	BAR-RTX-IFX	378
			GOL	BAR-RTX-GOL	379
			TCZ	BAR-RTX-TCZ	380
			TOF	BAR-RTX-TOF	381
			bsIFXr	BAR-RTX-bsIFXr	382
			bsIFXi	BAR-RTX-bsIFXi	383
		TOF	ETA	BAR-TOF-ETA	384
			IFX	BAR-TOF-IFX	385
			GOL	BAR-TOF-GOL	386
			TCZ	BAR-TOF-TCZ	387
			RTX	BAR-TOF-RTX	388
			bsIFXr	BAR-TOF-bsIFXr	389
			bsIFXi	BAR-TOF-bsIFXi	390
			bsRTXt	BAR-TOF-bsRTXt	391
		bsIFXr	ETA	BAR-bsIFXr-ETA	392
			GOL	BAR-bsIFXr-GOL	393
			TCZ	BAR-bsIFXr-TCZ	394
			RTX	BAR-bsIFXr-RTX	395
			TOF	BAR-bsIFXr-TOF	396
			bsRTXt	BAR-bsIFXr-bsRTXt	397
		bsIFXi	ETA	BAR-bsIFXi-ETA	398
			GOL	BAR-bsIFXi-GOL	399
			TCZ	BAR-bsIFXi-TCZ	400
			RTX	BAR-bsIFXi-RTX	401
			TOF	BAR-bsIFXi-TOF	402
			bsRTXt	BAR-bsIFXi-bsRTXt	403
		bsRTXt	ETA	BAR-bsRTXt-ETA	404
			IFX	BAR-bsRTXt-IFX	405

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			GOL	BAR-bsRTXt-GOL	406
			TCZ	BAR-bsRTXt-TCZ	407
			TOF	BAR-bsRTXt-TOF	408
			bsIFXr	BAR-bsRTXt-bsIFXr	409
			bsIFXi	BAR-bsRTXt-bsIFXi	410
8	bsIFXr	ETA	GOL	bsIFXr-ETA-GOL	411
			TCZ	bsIFXr-ETA-TCZ	412
			RTX	bsIFXr-ETA-RTX	413
			TOF	bsIFXr-ETA-TOF	414
			BAR	bsIFXr-ETA-BAR	415
			bsRTXt	bsIFXr-ETA- bsRTXt	416
		GOL	ETA	bsIFXr-GOL-ETA	417
			TCZ	bsIFXr-GOL-TCZ	418
			RTX	bsIFXr-GOL-RTX	419
			TOF	bsIFXr-GOL-TOF	420
			BAR	bsIFXr-GOL-BAR	421
			bsRTXt	bsIFXr-GOL-bsRTXt	422
		TCZ	ETA	bsIFXr-TCZ-ETA	423
			GOL	bsIFXr-TCZ-GOL	424
			RTX	bsIFXr-TCZ-RTX	425
			TOF	bsIFXr-TCZ-TOF	426
			BAR	bsIFXr-TCZ-BAR	427
			bsRTXt	bsIFXr-TCZ-bsRTXt	428
		RTX	ETA	bsIFXr-RTX-ETA	429
			GOL	bsIFXr-RTX-GOL	430
			TCZ	bsIFXr-RTX-TCZ	431
			TOF	bsIFXr-RTX-TOF	432
			BAR	bsIFXr-RTX-BAR	433
		TOF	ETA	bsIFXr-TOF-ETA	434
			GOL	bsIFXr-TOF-GOL	435
			TCZ	bsIFXr-TOF-TCZ	436
			RTX	bsIFXr-TOF-RTX	437
			BAR	bsIFXr-TOF-BAR	438
			bsRTXt	bsIFXr-TOF-bsRTXt	439

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
		BAR	ETA GOL TCZ RTX TOF bsRTXt	bsIFXr-BAR-ETA bsIFXr-BAR-GOL bsIFXr-BAR-TCZ bsIFXr-BAR-RTX bsIFXr-BAR-TOF bsIFXr-BAR-bsRTXt	440 441 442 443 444 445
		bsRTXt	ETA GOL TCZ TOF BAR	bsIFXr-bsRTXt-ETA bsIFXr-bsRTXt-GOL bsIFXr-bsRTXt-TCZ bsIFXr-bsRTXt-TOF bsIFXr-bsRTXt-BAR	446 447 448 449 450
9	bsIFXi	ETA	GOL TCZ RTX TOF BAR bsRTXt	bsIFXi-ETA-GOL bsIFXi-ETA-TCZ bsIFXi-ETA-RTX bsIFXi-ETA-TOF bsIFXi-ETA-BAR bsIFXi-ETA-bsRTXt	451 452 453 454 455 456
		GOL	ETA TCZ RTX TOF BAR bsRTXt	bsIFXi-GOL-ETA bsIFXi-GOL-TCZ bsIFXi-GOL-RTX bsIFXi-GOL-TOF bsIFXi-GOL-BAR bsIFXi-GOL-bsRTXt	457 458 459 460 461 462
		TCZ	ETA GOL RTX TOF BAR bsRTXt	bsIFXi-TCZ-ETA bsIFXi-TCZ-GOL bsIFXi-TCZ-RTX bsIFXi-TCZ-TOF bsIFXi-TCZ-BAR bsIFXi-TCZ-bsRTXt	463 464 465 466 467 468
		RTX	ETA GOL TCZ TOF BAR	bsIFXi-RTX-ETA bsIFXi-RTX-GOL bsIFXi-RTX-TCZ bsIFXi-RTX-TOF bsIFXi-RTX-BAR	469 470 471 472 473

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
		TOF	ETA GOL TCZ RTX BAR bsRTXt	bsIFXi-TOF-ETA bsIFXi-TOF-GOL bsIFXi-TOF-TCZ bsIFXi-TOF-RTX bsIFXi-TOF-BAR bsIFXi-TOF-bsRTXt	474 475 476 477 478 479
		BAR	ETA GOL TCZ RTX TOF bsRTXt	bsIFXi-BAR-ETA bsIFXi-BAR-GOL bsIFXi-BAR-TCZ bsIFXi-BAR-RTX bsIFXi-BAR-TOF bsIFXi-BAR-bsRTXt	480 481 482 483 484 485
		bsRTXt	ETA GOL TCZ TOF BAR	bsIFXi-bsRTXt-ETA bsIFXi-bsRTXt-GOL bsIFXi-bsRTXt-TCZ bsIFXi-bsRTXt-TOF bsIFXi-bsRTXt-BAR	486 487 488 489 490
10	bsRTXt	ETA	IFX GOL TCZ TOF BAR bsIFXr bsIFXi	bsRTXt-ETA-IFX bsRTXt-ETA-GOL bsRTXt-ETA-TCZ bsRTXt-ETA-TOF bsRTXt-ETA-BAR bsRTXt-ETA-bsIFXr bsRTXt-ETA-bsIFXi	491 492 493 494 495 496 497
		IFX	ETA GOL TCZ TOF BAR	bsRTXt-IFX-ETA bsRTXt-IFX-GOL bsRTXt-IFX-TCZ bsRTXt-IFX-TOF bsRTXt-IFX-BAR	498 499 500 501 502
		GOL	ETA IFX TCZ TOF BAR	bsRTXt-GOL-ETA bsRTXt-GOL-IFX bsRTXt-GOL-TCZ bsRTXt-GOL-TOF bsRTXt-GOL-BAR	503 504 505 506 507

ชนิด ยา	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้	ลำดับ ทางเลือก
			bsIFXr	bsRTXt-GOL-bsIFXr	508
			bsIFXi	bsRTXt-GOL-bsIFXi	509
		TCZ	ETA	bsRTXt-TCZ-ETA	510
			IFX	bsRTXt-TCZ-IFX	511
			GOL	bsRTXt-TCZ-GOL	512
			TOF	bsRTXt-TCZ-TOF	513
			BAR	bsRTXt-TCZ-BAR	514
			bsIFXr	bsRTXt-TCZ-bsIFXr	515
			bsIFXi	bsRTXt-TCZ-bsIFXi	516
		TOF	ETA	bsRTXt-TOF-ETA	517
			IFX	bsRTXt-TOF-IFX	518
			GOL	bsRTXt-TOF-GOL	519
			TCZ	bsRTXt-TOF-TCZ	520
			BAR	bsRTXt-TOF-BAR	521
			bsIFXr	bsRTXt-TOF-bsIFXr	522
			bsIFXi	bsRTXt-TOF-bsIFXi	523
		BAR	ETA	bsRTXt-BAR-ETA	524
			IFX	bsRTXt-BAR-IFX	525
			GOL	bsRTXt-BAR-GOL	526
			TCZ	bsRTXt-BAR-TCZ	527
			TOF	bsRTXt-BAR-TOF	528
			bsIFXr	bsRTXt-BAR-bsIFXr	529
			bsIFXi	bsRTXt-BAR-bsIFXi	530
		bsIFXr	ETA	bsRTXt-bsIFXr-ETA	531
			GOL	bsRTXt-bsIFXr-GOL	532
			TCZ	bsRTXt-bsIFXr-TCZ	533
			TOF	bsRTXt-bsIFXr-TOF	534
			BAR	bsRTXt-bsIFXr-BAR	535
		bsIFXi	ETA	bsRTXt-bsIFXi-ETA	536
			GOL	bsRTXt-bsIFXi-GOL	537
			TCZ	bsRTXt-bsIFXi-TCZ	538
			TOF	bsRTXt-bsIFXi-TOF	539
			BAR	bsRTXt-bsIFXi-BAR	540