

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

Cost-utility and budget impact analysis of using biologic agents as an add-on therapy to standard treatment for refractory non-systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand

พฤศจิกายน 2564

คณะผู้วิจัย

ภญ.นิธิเชน กิตติรัชกุล / Nitichen Kittiratchakool
ชนิดา เอกอัครรุ่งโรจน์ / Chanida Ekakkararungroj
Sarin K C

ดร. ภญ.ปฤชฎพร กิ่งแก้ว / Pritaporn Kingkaew
รศ. พญ.โสมาตริชย์ วิไลยุค / Soamarat Vilaiyuk
พศ. พญ.บุษบง ฤกษ์วิไลกุล / Butsabong Lerkvaleekul
รศ. พญ.ศิริรัตน์ จารุวนิช / Sirirat Charuvanij
พญ.เมณฑก สุขารมณี / Maynart Sukharomana
พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ์ / Parichat Khaosut



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย
มิใช่ ความเห็นของ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

HITAP
Health Intervention and Technology Assessment Program



รายงานวิจัย

เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ
ของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก
ด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

Cost-utility and budget impact analysis of using biologic agents as an add-on therapy to
standard treatment for refractory non-systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand

คณะผู้วิจัย

ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล/ Nitichen Kittiratchakool¹

น.ส. ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์/ Chanida Ekakkararungroj¹

Sarin K C¹

ดร. ภญ. ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว/ Pritaporn Kingkaew¹

รศ. พญ. โสมาตรช์ วิลัยยุค/ Soamarat Vilaiyuk²

ผศ. พญ. บุษบง ฤกษ์วลีกุล/ Butsabong Lerkvaleekul²

รศ. พญ. ศิริรัตน์ จารุวนิช/ Sirirat Charuvanij³

พญ. เมนาท สุขารมณี/ Maynart Sukharomana³

พญ. ปาริชาติ ขาวสุทธิ์/ Parichat Khaosut⁴

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ ความเห็นของ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

พฤศจิกายน 2564

¹โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ²คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

³คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ⁴คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานฉบับสมบูรณ์

เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

[Cost-utility and budget impact analysis of using biologic agents as an add-on therapy to standard treatment for refractory non-systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand]

DOI:

พฤศจิกายน 2564

คณะผู้วิจัย

ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล

Nitichen Kittiratchakool

น.ส. ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์

Chanida Ekakkararungroj

Sarin K C

ดร. ภญ. ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว

Pritaporn Kingkaew

รศ. พญ. โสภมรัชช์ วิไลยุค

Soamarat Vilaiyuk

ผศ. พญ. บุษบง ฤกษ์วลีกุล

Butsabong Lerkvaleekul

รศ. พญ. ศิริรัตน์ จารุวนิช

Sirirat Charuvanij

พญ. เมณาท สุขารมณ

Maynart Sukharomana

พญ. ปารีชาต ขาวสุทธิ์

Parichat Khaosut

จัดทำโดย

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

(Health Intervention and Technology Assessment Program: HITAP)

ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทรศัพท์: +662-590-4549, +662-590-4374-5 โทรสาร: +662-590-4369

E-mail: hitap@hitap.net

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

การอ้างอิงแนะนำ

ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล, น.ส. ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์, Sarin K C, ดร. ภญ. ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว, รศ. พญ. โสภมรัชช์ วิไลยุค, ผศ. พญ. บุษบง ฤกษ์วลีกุล, รศ. พญ. ศิริรัตน์ จารุวนิช, พญ. เมณาท สุขารมณ และพญ. ปารีชาต ขาวสุทธิ์. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ; 2564. DOI:



© ข้อมูลในรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์นี้เป็นลิขสิทธิ์ของโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

หากมีการนำไปใช้อ้างอิง โปรดอ้างถึงโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพและห้ามดัดแปลง ในฐานะเจ้าของ

ลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติสงวนลิขสิทธิ์สำหรับการนำงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์

คำนำ

โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิก หรือ non-systemic juvenile idiopathic arthritis (non-sJIA) เป็นประเภทหนึ่งของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (juvenile idiopathic arthritis; JIA) ตามแนวทางการวินิจฉัยกลุ่มโรค JIA ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการก่อนอายุ 16 ปี ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นการเกิดโรคอย่างชัดเจน สำหรับแนวทางการรักษาโรค JIA ในประเทศไทย ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ทั้งชนิดฉีดและรับประทาน (systemic corticosteroids) และยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครุนมาตอยด์ที่ไม่ใช่สารชีวภาพ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคดังกล่าวและครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมถึงบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพเนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่ตอบสนองต่อการรักษาและยาบางกลุ่มมีผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ติดกันเป็นเวลานาน กรอบแนวคิดการรักษาในปัจจุบันจึงเริ่มแนะนำให้ใช้ยาชีววัตถุ (biologic agents) แต่ยาใหม่ก็มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยค่อนข้างจำกัดรวมถึงมีราคาสูง ในบริบทของประเทศไทยมีการใช้ยาชีววัตถุในกลุ่ม tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors เพื่อรักษาโรค non-sJIA แต่ยานี้ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ป่วยและครอบครัวจึงต้องแบกรับภาระค่ายาเอง คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาออโรโรปิติกส์และโรคข้อจึงเสนอว่าดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ ยาดังกล่าวยังไม่เคยผ่านการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คณะอนุกรรมการพัฒนายาชีววัตถุแห่งชาติจึงมอบหมายคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ดำเนินการจัดทำข้อมูลทางด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อประกอบการพิจารณาขออนุญาตใช้ยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

รายงานวิจัยฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิก โดยผลการศึกษานำไปใช้ประโยชน์ในการตัดสินใจเชิงนโยบายได้ต่อไป ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์จากภายนอกหรือผลประโยชน์ส่วนตนที่ส่งอิทธิพลต่องานวิจัยที่ได้รับมอบหมาย ทั้งผลประโยชน์ด้านการเงิน หน้าที่การงาน และทางวิชาชีพ

คณะผู้วิจัย

พฤศจิกายน 2564

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะผู้เชี่ยวชาญอันประกอบด้วย ผศ. พญ.พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี รศ. พญ.วันรัชดา คัชมาตย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พญ.ธีรดา อัครศักดิ์สกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณ ดร. ภาณุพัทธรา ลีพหรวงศ์ สำหรับข้อเสนอแนะในการพัฒนาโครงร่างการวิจัย ภก.ติศรณ กุลโกศิน, นศ.ภ.วริษฐาภรณ์ เกษแก้ว, นศ.ภ.สันติสุข เบ็ญราชรอง, นศ.ภ.อัจฉริยะ ต่ายคำ และ นศ.ภ.ฉัตรชยา เตชทิพากร สำหรับการทบทวนวรรณกรรมและการประสานงานโครงการ และขอขอบพระคุณผู้ประสานงานทุกท่านที่สนับสนุนการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลกลุ่มตัวอย่าง อันประกอบด้วย คุณมะลิษา กมลวัฒน์วงศ์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี คุณธันวาทิพย์ ธนธรเทียนสิริ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คุณวัลลภา วีระปกรณ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รวมถึงผู้แทนจากหน่วยงานและภาคส่วนต่าง ๆ ที่อนุเคราะห์ข้อมูลและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษานี้ พร้อมกันนี้ขอขอบพระคุณฝ่ายสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ในการอนุเคราะห์ข้อมูลสำหรับวิเคราะห์ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และขอขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่สนับสนุนข้อมูลแก่การศึกษานี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) และสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ผู้สนับสนุนทุนแก่โครงการฯ ทั้งนี้ ผลการศึกษา การตีความ และข้อสรุปที่ได้จากงานวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้แสดงทัศนะของหน่วยงานผู้ให้ทุนแต่อย่างใด

บทสรุปผู้บริหาร

ความเป็นมา

โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก (non-systemic juvenile idiopathic arthritis; non-sJIA) เป็นกลุ่มหนึ่งของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) ประกอบด้วย 6 กลุ่มย่อย (subtype) ตามนิยามของ International League of Association for Rheumatology ได้แก่ oligoarthritis, rheumatoid factor-negative polyarthritis, rheumatoid factor-positive polyarthritis, psoriatic arthritis, enthesitis related arthritis และ undifferentiated arthritis ซึ่ง non-sJIA เป็นการรวมกันของข้ออักเสบที่มีลักษณะแตกต่างกันที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุก่อนที่ผู้ป่วยจะอายุครบ 16 ปี เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จากการคาดประมาณจำนวนผู้ป่วย non-sJIA ในประเทศไทย พบว่า ปัจจุบันมีผู้ป่วยประมาณ 1,484 ราย และมีผู้ป่วยใหม่เพิ่มขึ้นปีละ 148 ราย ในแง่ของแนวทางการรักษา ยาหลักที่ใช้รักษาโรค non-sJIA ซึ่งครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ทั้งชนิดฉีดและรับประทาน (systemic corticosteroids) และยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครวมถึงที่ไม่ใช่ชีววัตถุ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) ทั้งนี้ มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 24 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเหล่านี้ จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยาชีววัตถุ (biologic DMARDs) เช่น interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists, interleukin-6 (IL-6) receptor antagonists, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors และ t-cell co-stimulation modulator เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มนี้ยังคงค่อนข้างจำกัด ขณะที่ราคายาค่อนข้างสูง อีกทั้ง ในบริบทของประเทศไทยจำเป็นต้องมีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพื่อประกอบการตัดสินใจพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ โดยผลจากการทบทวนวรรณกรรมและการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียรวมถึงการปรึกษาที่ประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขและคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดขอบเขตการศึกษาชีววัตถุเฉพาะกลุ่ม TNF- α inhibitors เนื่องจากประสิทธิภาพครอบคลุมการรักษา non-sJIA แต่ละชนิดย่อยมากกว่ายากลุ่มอื่น

ข้อค้นพบ

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวและการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ ได้แก่ adalimumab, etanercept, infliximab หรือ golimumab โดยแยกวิเคราะห์ตามชื่อการค้า พบว่า ยังไม่มียาชีววัตถุชนิดใดคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในบริบทของประเทศไทย ณ ระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ โดยยาชีววัตถุที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ต่ำที่สุด คือ ยา adalimumab (205,011.72-205,224.65

บาท/ปีสุขภาวะ) รองลงมา คือ infliximab (441,076.79-640,657.08 บาท/ปีสุขภาวะ), etanercept (2,134,755.53-2,280,311.82 บาท/ปีสุขภาวะ) และ golimumab (93,198,576.53 บาท/ปีสุขภาวะ) ตามลำดับ โดยการลดราคา ยา adalimumab ร้อยละ 28 และการลดราคา ยา infliximab ร้อยละ 43-74 จะส่งผลให้เกิดความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ทั้งนี้ ยา adalimumab เพิ่มจำนวนปีสุขภาวะได้มากที่สุด (1.97 ปี) รองลงมา คือ infliximab (0.76 ปี), etanercept (0.36 ปี) และ golimumab (0.02 ปี) ตามลำดับ **ส่วนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ** โดยใช้ราคาขายที่บริษัทเสนอและไม่ได้ปรับลดตามราคาขายที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า (threshold analysis) พบว่า การรักษาด้วยยาเดิมร่วมกับ infliximab ใช้งบประมาณเพิ่มเติมจำนวนน้อยที่สุด คือ 175-244 ล้านบาท/5 ปี (35-49 ล้านบาท/ปี) ขณะที่การรักษาด้วยยาเดิมร่วมกับ adalimumab ต้องเพิ่มงบประมาณ 239 ล้านบาท/5 ปี (48 ล้านบาท/ปี) แต่ adalimumab มีผลเพิ่มปีสุขภาวะมากกว่า infliximab (1.97 vs. 0.76 ปี) ทั้งนี้ หากราคายาลดลงในระดับที่เกิดความคุ้มค่าผลกระทบด้านงบประมาณของยา adalimumab จะลดลงเป็น 181-198 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 36-40 ล้านบาท/ปี ส่วน infliximab จะลดลงเป็น 78-107 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 16-22 ล้านบาท/ปี

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข พบว่า การใช้ยา TNF- α inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ยังไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แต่การบรรจุยาชีววัตถุในบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียาในกลุ่มดังกล่าวสำหรับข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยาได้ และอาจเกิดผลกระทบในระยะยาวในแง่ของการทำลายข้ออย่างถาวรและเกิดความพิการ

หากจะบรรจุยาชีววัตถุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรต่อรองราคาขายหรือหารี้อร่วมกับบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ในการสนับสนุนยาช่วง 6 เดือนแรกก่อนการประเมินการตอบสนองต่อยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี รัฐจึงสนับสนุนค่ายาในช่วงที่เหลือ เพื่อลดผลกระทบด้านงบประมาณ โดยยา adalimumab และ infliximab เป็นทางเลือกที่เหมาะสม เนื่องจากการลดราคา ยา adalimumab อย่างน้อยร้อยละ 28 และ ยา infliximab อย่างน้อยร้อยละ 43-74 จะทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตาม แม้ยา infliximab มีผลกระทบด้านงบประมาณน้อยกว่า adalimumab แต่ให้ผลลัพธ์ด้านสุขภาพในแง่ของปีสุขภาวะน้อยกว่ายา adalimumab อีกทั้ง ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนยา infliximab ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA) ทั้งในประเทศไทยและระดับสากล แต่พบข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วย JIA จากการศึกษาทางคลินิก ทั้งนี้ หากจะบรรจุยาในกลุ่มนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรติดตามและประเมินผลการใช้ยา เนื่องจากมีข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูล efficacy โดยในช่วงปีที่ 3-5 ควรมีการทบทวนและวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาเพื่อให้ทราบถึงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายใต้สถานการณ์จริง

Executive summary

Background

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic autoimmune disease affecting joints in children aged younger than 16 years old. There are seven JIA categories: 1) systemic arthritis (sJIA), 2) oligoarthritis, 3) rheumatoid factor (RF) positive polyarthritis, 4) RF negative polyarthritis, 5) psoriatic arthritis, 6) enthesitis-related arthritis, and 7) undifferentiated arthritis. According to the classification criteria of the International League of Association for Rheumatology, the latter six sub-categories can be called non-systemic JIA or “**non-sJIA**”. Therefore, non-sJIA is a combination of arthritis and various clinical features with unknown aetiology, which occurs before patients aged 16 years old and exists at least 6 weeks. Non-sJIA is a rare condition in Thailand, with an estimated total case of 1,484 patients and an incidence of around 148 per year. Standard treatment therapies for non-sJIA include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), systemic corticosteroids, and conventional synthetic DMARDs (csDMARDs). However, around 24% of non-sJIA patients do not respond to standard treatment therapies.

Tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors are biologic DMARDs that can be used as additional treatments for non-respond patients. The efficacy and safety profiles of these biologic DMARDs are limited, and their cost-effectiveness is still unknown. Therefore, the aim of this study is to determine the value for money of TNF- α inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab or golimumab) for non-sJIA patients who do not respond to standard treatment therapy. The results of this study will be used to inform coverage decisions under the National List of Essential Medicines (NLEM) in Thailand.

Findings

The results suggested that none of the TNF- α inhibitors, both biosimilar and original versions, for non-sJIA patients are cost-effective under the 160,000 Baht/QALY gained threshold. Adalimumab increased the Quality-Adjusted Life Years (QALYs) the most (1.97 QALYs), followed by infliximab (0.76 QALYs), etanercept (0.36 QALYs) and golimumab (0.02 QALYs), respectively. Adalimumab provided the lowest incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of

205,012 to 205,225 Baht/QALY, followed by infliximab (441,077 to 640,657 Baht/QALY), etanercept (2,134,756 to 2,280,312 Baht/QALY), and golimumab (93,198,577 Baht/QALY), respectively. The prices of adalimumab and infliximab should be reduced by 28% and 43%-74%, respectively, to be considered as cost-effectiveness options under the 160,000 Baht/QALY gained threshold.

Policy recommendations

Although the results of CUA stated that the use of any TNF- α inhibitor as an add-on therapy to standard treatment was not cost-effective in Thailand's context, including this biologic agent to the NLEM would provide other treatment options for patients with refractory non-sJIA. Currently, this indication is not available in the NLEM, which may cause inaccessibility and lead to long-term effects in terms of permanent damage of joints and disability.

However, before including one of TNF- α inhibitors into the NLEM, the price negotiation process should be performed using rebates, risk-sharing arrangements or managed entry agreements to ensure the affordability of government budget holders in the healthcare system. The choice of interest is adalimumab or infliximab. These medicines will be cost-effective under the 160,000 Baht/QALY gained threshold, if the prices are discounted at least 28% for adalimumab and 43-74% for infliximab. As for the budget impact analysis, an additional budget of providing infliximab is lower than that of adalimumab, but adalimumab is better than infliximab in terms of improving patients' quality of life. Besides, the off-label use of infliximab for non-sJIA patients should be concerned since it is not registered for this indication at both local and international levels. In addition, biologic therapy should be under a drug monitoring and evaluation program in case it is included in the NLEM, and interim analysis should be conducted in the third or fifth year of implementation to ensure its outcomes under real-world conditions.

สารบัญ

คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
บทสรุปผู้บริหาร	ค
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญรูป	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 หลักการและเหตุผล	1
1.2 การทบทวนวรรณกรรม	2
1.2.1 โรคหรือปัญหาสุขภาพ	2
1.2.2 แนวทางการรักษา	6
1.2.3 แนวทางการรักษาโรค non-sJIA ด้วยยาชีววัตถุของประเทศไทย	10
1.2.4 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement)	16
1.2.5 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในต่างประเทศ	18
บทที่ 2 วัตถุประสงค์และขอบเขตการวิจัย	21
2.1 วัตถุประสงค์	21
2.1.1 คำถามงานวิจัย	21
2.1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย	21
2.2 ขอบเขตของการวิจัย	21
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	22
3.1 กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework) (25)	22
3.2 ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน	24
3.2.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย (target population)	24
3.2.2 การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน	25

3.2.3	เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ (interventions and comparators).....	30
3.2.4	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcomes).....	32
3.2.5	มุมมองของการศึกษา.....	33
3.2.6	กรอบเวลา.....	33
3.2.7	อัตราปรับลด.....	33
3.2.8	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	33
3.2.9	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	36
3.3	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	53
3.3.1	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	53
3.3.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	53
3.3.3	การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis).....	54
3.3.4	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	54
บทที่ 4	ผลการศึกษา.....	55
4.1	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	55
4.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	59
4.2.1	การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis).....	59
4.2.2	การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis).....	60
4.2.3	การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis).....	62
4.3	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	62
บทที่ 5	อภิปรายผลการศึกษา.....	65
5.1	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	65
5.2	การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น.....	65
5.3	ข้อจำกัดที่สำคัญ.....	66
5.4	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	67
	เอกสารอ้างอิง.....	69

ภาคผนวก	74
ภาคผนวก ก จำนวนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (JIA) ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง	75
ภาคผนวก ข การวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis).....	75
ภาคผนวก ค การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพของยา (efficacy). 76	
ภาคผนวก ง รายการค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลสำหรับวิเคราะห์ต้นทุนตรงทางการแพทย์..	78
ภาคผนวก จ การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	82
ภาคผนวก ฉ รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ	90

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	นิยามและแนวทางการวินิจฉัยโรค non-sJIA แต่ละชนิด (7)	5
ตารางที่ 1-2	นิยามของโรค non-sJIA ตามแนวทางของ ACR guideline 2019	6
ตารางที่ 1-3	แนวทางการรักษาโรค non-sJIA ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชีววัตถุ กรณีเริ่มต้นและกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (initial and subsequent treatment) ตามแนวเวชปฏิบัติของ American College of Rheumatology/Arthritis Foundation ค.ศ. 2019	9
ตารางที่ 1-4	กลุ่มยา รายการยา ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (10)	12
ตารางที่ 1-5	ข้อมูลทะเบียนยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (11)	14
ตารางที่ 1-6	รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วย ACR pedi response และ JADAS	17
ตารางที่ 1-7	รายละเอียดวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วยภาวะโรคสงบ (inactive disease) และการหายจากโรค (remission)	18
ตารางที่ 1-8	ผลการทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุขของยาชีววัตถุสำหรับโรค non-sJIA	19
ตารางที่ 3-1	จำนวนผู้ป่วย refractory non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย	25
ตารางที่ 3-2	การประมาณการจำนวนผู้ป่วยโรค non-sJIA ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง ณ ปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) โดยจำแนกตาม subtype และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน	27
ตารางที่ 3-3	สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง โดยจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล	28
ตารางที่ 3-4	สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้จากการเก็บข้อมูล โดยจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล	29
ตารางที่ 3-5	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย refractory non-sJIA จากเวชระเบียน	29
ตารางที่ 3-6	รายการยามาตรฐานตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2564 (4)	30
ตารางที่ 3-7	รายการยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ตามชื่อการค้า	31
ตารางที่ 3-8	ทางเลือกทั้งหมดในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	31
ตารางที่ 3-9	แนวทางการให้ยาชีววัตถุร่วมกับการรักษามาตรฐานจำนวน 1 คอร์สการรักษา	32
ตารางที่ 3-10	สถานะสุขภาพในแบบจำลองและนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ	35
ตารางที่ 3-11	สมการสำหรับวิเคราะห์การรอดชีพตามการกระจายของข้อมูลเพื่อใช้ในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในแบบจำลอง	37
ตารางที่ 3-12	ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ	37

ตารางที่ 3-13 PICO search strategy	39
ตารางที่ 3-14 search strategy	39
ตารางที่ 3-15 ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors	42
ตารางที่ 3-16 ต้นทุนค่ายาชีววัตถุต่อ 1 คอร์สการรักษา*	43
ตารางที่ 3-17 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์	45
ตารางที่ 3-18 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์	48
ตารางที่ 3-19 ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน)	48
ตารางที่ 3-20 แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ	51
ตารางที่ 3-21 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย non-sJIA	52
ตารางที่ 3-22 จำนวนผู้ป่วย refractory non-sJIA ในระยะเวลา 5 ปี จำแนกตามอัตราการเข้าถึงยา	54
ตารางที่ 4-1 การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ การรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับ การรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี base case analysis) ...	56
ตารางที่ 4-2 การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ การรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับ การรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี scenario analysis) ...	57
ตารางที่ 4-3 ผลการวิเคราะห์ขีดจำกัดราคายากลุ่ม TNF- α inhibitor สำหรับ refractory non-sJIA	62

สารบัญรูป

รูปที่ 1-1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JIA แต่ละชนิด (8).....	4
รูปที่ 1-2 แนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรค JIA กรณีไม่มีอาการทาง systemic.....	10
รูปที่ 3-1 การแบ่งประเภทการประเมินทางสุขภาพ (25).....	22
รูปที่ 3-2 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane)	23
รูปที่ 3-3 แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล	26
รูปที่ 3-4 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	34
รูปที่ 3-5 PRISMA flow diagram.....	41
รูปที่ 3-6 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ.....	42
รูปที่ 3-7 แนวทางการจัดการข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์.....	45
รูปที่ 4-1 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี base case analysis).....	58
รูปที่ 4-2 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี scenario analysis).....	58
รูปที่ 4-3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว	60
รูปที่ 4-4 ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) ณ ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (เส้นประ).....	61
รูปที่ 4-5 ผลกระทบด้านงบประมาณรายปีและรวม 5 ปี สำหรับการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานโดยการเพิ่มยาชีววัตถุ.....	63
รูปที่ 4-6 ผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปี ตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100, 70, 50 และ 25	64
รูปที่ 4-7 ผลกระทบด้านงบประมาณเฉลี่ยรายปี ตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100, 70, 50 และ 25	64

บทที่ 1

บทนำ

1.1 หลักการและเหตุผล

โรคข้ออักเสบในเด็ก (juvenile arthritis) เป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในวัยเด็ก โดยมีความชุกโดยประมาณเท่ากับ 1 คน ต่อเด็ก 1,000 คน สำหรับโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) เป็นการรวมกันของข้ออักเสบที่มีลักษณะแตกต่างกันซึ่งเกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ ก่อนที่ผู้ป่วยจะอายุครบ 16 ปี เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ (1) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Thierry S. และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในโรค JIA วิเคราะห์ข้อมูลความชุก (prevalence) จาก 29 บทความใน 16 ประเทศ และอุบัติการณ์ (incidence) จาก 33 บทความใน 14 ประเทศ พบความชุกและอุบัติการณ์ของ JIA มีค่าเท่ากับ 20.5 ต่อ 100,000 ประชากรของเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี (95%CI: 19.8, 21.3) และ 7.8 ต่อ 100,000 ประชากรของเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี (95%CI: 7.6, 8.1) ตามลำดับ (2) โรค JIA สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ กลุ่มที่ไม่มีอาการทาง systemic (non-systemic juvenile idiopathic arthritis; non-sJIA) และกลุ่มที่มีอาการทาง systemic (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) ในประเทศไทยคาดว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในสัดส่วนร้อยละ 66.2 และ 33.8 ตามลำดับ (3)

สำหรับแนวทางการรักษาโรค JIA ในประเทศไทย ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ทั้งชนิดฉีดและรับประทาน (systemic corticosteroids) และยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ที่ไม่ใช่สารชีวภาพ (non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคดังกล่าวและครอบคลุมโดยหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมถึงบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (4) อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพ กล่าวคือ ยากลุ่ม NSAIDs มีผลเพียงบรรเทาอาการชั่วคราว จึงต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วย JIA เพียง ร้อยละ 25-33 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม NSAIDs และโดยมากเป็นผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarthritis สำหรับยาในกลุ่ม corticosteroids มีข้อจำกัดในเรื่องของผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก (cataracts) และผลทางเมตาบอลิก (metabolic effects) ขณะที่ยากลุ่ม non-biologic DMARDs มีประสิทธิภาพค่อนข้างจำกัด อีกทั้ง ยาบางชนิดยังขาดหลักฐานทางวิชาการคุณภาพดีที่จะช่วยยืนยันประสิทธิภาพในการรักษา (5)

ปัจจุบันกรอบแนวคิดเกี่ยวกับการรักษาโรค JIA มีความเกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุ (biologics) ซึ่งมีหลายกลุ่ม เช่น interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists, interleukin-6 (IL-6) receptor antagonists, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors และ t-cell co-stimulation modulator เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ภายใต้อาการของโรค JIA ค่อนข้างสูง อีกทั้ง ในบริบทของประเทศไทยจำเป็นต้องมีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรค non-s JIA เพื่อประกอบการตัดสินใจพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเป็นที่มาของหัวข้อการวิจัยดังกล่าว

1.2 การทบทวนวรรณกรรม

1.2.1 โรคหรือปัญหาสุขภาพ

สาเหตุของการเกิดโรค

พยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ชัดเจน ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด คือ เกิดจากกระบวนการทางภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นผลมาจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และความแตกต่างทางพันธุกรรม เช่น human leukocyte antigen (HLA) B27 และ HLA tissue อื่น ๆ รวมถึงการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อทางเดินอาหาร (enteric infection) parvovirus B19 หัดเยอรมัน (rubella) คางทูม (mumps) ไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B) Epstein-Barr virus mycoplasma และ chlamydia (6)

กระบวนการทางภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น คือ มีตัวกระตุ้น T-lymphocytes และทำให้เกิดการหลั่ง cytokines นำไปสู่การทำลายข้อ (joint destruction) และการหลั่งสารชักนำ (mediator) เป็นการกระตุ้นให้ macrophage สร้างตั้งต้นของการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) เช่น interleukin (IL) 1, IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ C-reactive protein (CRP) และ erythrocyte sedimentation rate (ESR) ซึ่งเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อการอักเสบ และทำให้เกิดข้ออักเสบร่วมกับมีน้ำไขข้อ (synovial fluid) เพิ่มขึ้น โดยลักษณะของภาวะไขข้ออักเสบ (synovitis) คือ เกิดการหนาตัวและการคั่งของเลือดบริเวณเนื้อเยื่อไขข้อ (subsynovial tissue) ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังตามมา นอกจากนี้ สัดส่วนของ T-lymphocytes ในน้ำไขข้อนั้น แตกต่างกันใน JIA แต่ละชนิดและอาจเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรค JIA แต่ละชนิดตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน (6)

อาการและอาการแสดง

International League of Association for Rheumatology (ILAR) ได้ให้นิยามว่า JIA คือ โรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ ในช่วงก่อนที่ผู้ป่วยจะอายุครบ 16 ปี และคงอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ปัจจุบันสามารถจำแนก JIA ได้ 7 กลุ่มย่อย และแต่ละกลุ่มแยกออกจากกันอย่างเด็ดขาด (mutually exclusive) ด้วย

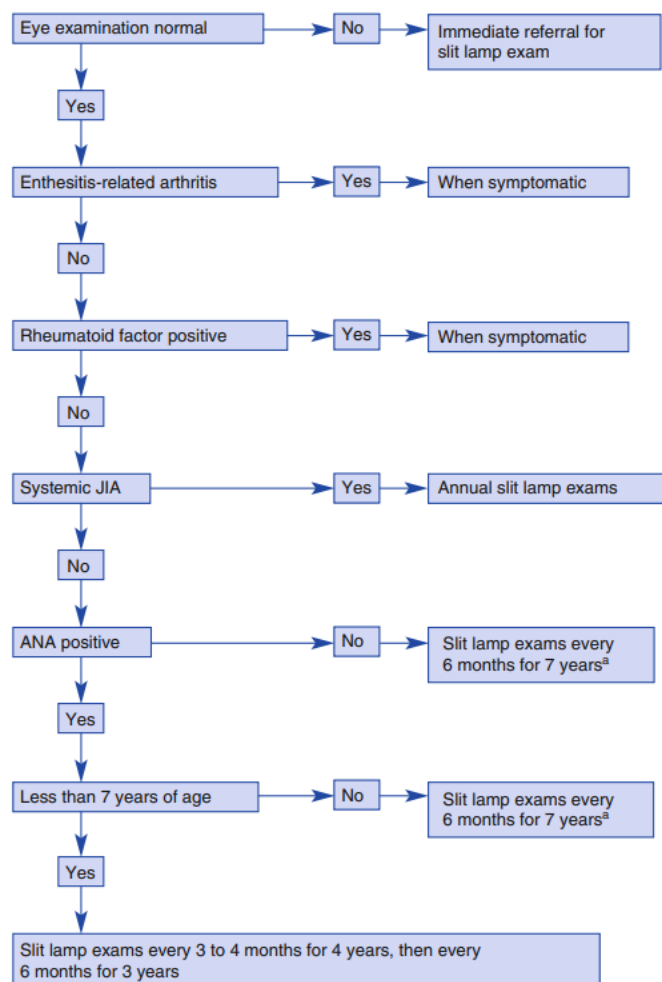
เกณฑ์ต่าง ๆ คือ จำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบ อาการแสดงที่เกิดขึ้นนอกข้อ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น rheumatoid factor (RF) และ HLA-B27 ดังรายละเอียดในตารางที่ 1-1 (7)

- (1) **Systemic Arthritis (sJIA)** โรค JIA ชนิดนี้เกิดขึ้นในเพศหญิงและเพศชายเท่า ๆ กัน และเกิดขึ้นได้ทุกช่วงเวลาในวัยเด็ก โดยปัจจัยทางภูมิศาสตร์มีผลต่อสัดส่วนของ sJIA ต่อ JIA ลักษณะสำคัญของโรค คืออาการทาง systemic (systemic features) ผู้ป่วยจะมีอาการข้ออักเสบร่วมกับมีไข้เป็นช่วง ๆ ร่วมกับมีอาการอื่น ๆ อย่างน้อยหนึ่งอย่าง ได้แก่ ผื่น (typical rash) ต่อม้ำเหลืองโต (generalized lymphadenopathy) ตับม้ามโต (hepatosplenomegaly) หรือเยื่อหุ้มอวัยวะอักเสบ (serositis)
- (2) **Oligoarthritis** โรค JIA ชนิดนี้เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศพัฒนาแล้ว โดยทั่วไปพบในเด็กผู้หญิงอายุน้อยกว่า 6 ปี สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ persistent (มีจำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบน้อยกว่า 4 ข้อ ตลอดระยะเวลาที่เป็นโรคนี้อยู่) และ extended (หลังจากเป็นโรค 6 เดือน จำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบมากกว่า 4 ข้อ หากตรวจ RF ในผู้ป่วย oligoarthritis จะพบผลลบ ขณะที่การตรวจ ANA พบผลบวกร้อยละ 70-80)
- (3) **Polyarthritis (RF-negative) (PJIA)** นิยามของ polyarthritis JIA คือ ข้ออักเสบตั้งแต่ 5 ข้อขึ้นไปในช่วง 6 เดือนแรก ความถี่ในการเกิดโรคนี้นับปัจจัยทางภูมิศาสตร์ และ JIA ชนิดนี้พบบ่อยในเด็กผู้หญิง อาการที่พบคือ ไข้ต่ำ ๆ น้ำหนักลด และภาวะเลือดจาง นอกจากนี้อาจพบอาการตับม้ามโตระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และผู้ป่วยอาจมีการเติบโตผิดปกติ (growth retardation) polyarthritis JIA สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามผลตรวจ RF กลุ่ม RF-negative พบมากใน 2 ช่วงอายุ คือ 2-4 ปี และ 6-12 ปี
- (4) **Polyarthritis (RF-positive) (PJIA)** นิยามและลักษณะต่าง ๆ ของ polyarthritis JIA แสดงดังหัวข้อ (3) ในส่วนของกลุ่ม RF-positive ช่วงอายุที่เกิดโรคแตกต่างจากกลุ่ม RF-negative กล่าวคือ พบในช่วงท้ายของวัยเด็กและวัยรุ่นมากกว่า
- (5) **Psoriatic Arthritis (JPsA)** ตามเกณฑ์ของ ILAR นิยามของ JIA ชนิดนี้ คือ ข้ออักเสบร่วมกับผื่นสะเก็ดเงิน หรือมีภาวะต่อป็น้อยอย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ 1) dactylitis 2) nail pitting หรือ onycholysis และ 3) ญาติสายตรงเป็นโรคสะเก็ดเงิน ผลกระทบที่เกิดกับข้อต่าง ๆ ค่อนข้างหลากหลาย ตั้งแต่เกิดแบบสมมาตรกับข้อขนาดเล็ก ไปจนถึงการเกิดแบบไม่สมมาตรกับข้อขนาดใหญ่ของรยางค์ส่วนล่าง และในที่สุดอาจเกิดเป็น seropositive rheumatoid arthritis
- (6) **Enthesitis Related Arthritis (ERA)** โรค JIA ชนิดนี้เป็นหนึ่งในประเด็นที่กุมารแพทย์สาขาโรคข้อฯ ถกเถียงกันมากที่สุด เนื่องจากมีทั้งลักษณะ JIA และ juvenile spondyloarthropathies โดยโรคนี้มีชื่อเรียกค่อนข้างหลากหลาย คำว่า ERA มาจาก Durban classification โรคนี้พบในเด็กผู้ชายที่อายุมากกว่า

6 ปี ลักษณะสำคัญ คือ ผลตรวจ RF และ ANA เป็นลบ ร่วมกับมีอาการปวดที่จุดยึดเส้นเอ็น (enthesopathy) และข้ออักเสบแบบไม่สมมาตร (asymmetric) ที่รยางค์ส่วนล่าง (lower extremities) โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เข่าและข้อเท้า ทั้งนี้ สามารถพบผลตรวจ HLA B27 เป็นบวกได้ร้อยละ 65-80

(7) **Undifferentiated Arthritis** คือ โรคข้ออักเสบที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์การพิจารณาของ JIA ทั้ง 6 ชนิดข้างต้น หรือมีลักษณะที่เข้ากันได้กับ JIA ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป

สำหรับแนวทางการวินิจฉัยโรค JIA ทั้ง 7 ชนิด อาจเริ่มพิจารณาจากอาการทาง systemic เพื่อวินิจฉัยแยก sJIA ออกจาก JIA ชนิดอื่น ๆ จากนั้นวินิจฉัยด้วยลักษณะอาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ จนถึง rheumatoid factor ดังรูปที่ 1-1 นอกจากนี้ ใน ค.ศ. 2019 ทาง American College of Rheumatology (1) ได้จัดกลุ่มผู้ป่วยโรค non-sJIA ใหม่เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) polyarthritis population 2) sacroiliitis population และ 3) enthesitis population ซึ่งมีการรวม JIA ที่ไม่มีอาการทาง systemic เข้าด้วยกันตามนิยามในตารางที่ 1-2



รูปที่ 1-1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JIA แต่ละชนิด (8)

(ที่มา: <https://www.springer.com/gp/book/9783319130989>)

ตารางที่ 1-1 นิยามและแนวทางการวินิจฉัยโรค non-sJIA แต่ละชนิด (7)

Subtype of non-sJIA	Definition	Exclusion Criteria				
		a	b	c	d	e
Oligoarthritis	Arthritis affecting one to 4 joints during the first 6 months of disease. Two subcategories are recognized: 1. Persistent oligoarthritis: Affecting not more than 4 joints throughout the disease course 2. Extended oligoarthritis: Affecting a total of more than 4 joints after the first 6 months of disease	✓	✓	✓	✓	✓
Polyarthritis (RF -ve)**	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease; a test for RF is negative .	✓	✓	✓	✓	✓
Polyarthritis (RF +ve)**	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease; 2 or more tests for RF at least 3 months apart during the first 6 months of disease are positive .	✓	✓	✓		✓
Psoriatic Arthritis	Arthritis and psoriasis , or arthritis and at least 2 of the following: 1. Dactylitis 2. Nail pitting or onycholysis 3. Psoriasis in a first-degree relative		✓	✓	✓	✓
Enthesitis Related Arthritis	Arthritis and enthesitis , or arthritis or enthesitis with at least 2 of the following: 1. The presence of or a history of sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory lumbosacral pain 2. The presence of HLA-B27 antigen 3. Onset of arthritis in a male over 6 years of age 4. Acute (symptomatic) anterior uveitis 5. History of ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome, or acute anterior uveitis in a first-degree relative	✓			✓	✓
Undifferentiated Arthritis	Arthritis that fulfills criteria in no category or in 2 or more of the above categories.	NS	NS	NS	NS	NS

หมายเหตุ *a. Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first degree relative.; b. Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the 6th birthday.; c. Ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome, or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative.; d. The presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart.; e. The presence of systemic JIA in the patient.

**RF: rheumatoid factor

***NS: not specified

ดัดแปลงจาก: Petty RE, et al. *The Journal of rheumatology* 2004;31(2):390-2. (7)

ตารางที่ 1-2 นิยามของโรค non-sJIA ตามแนวทางของ ACR guideline 2019

Term	Definition
Polyarthritis population	Children with JIA and non-systemic polyarthritis (≥ 5 joints ever involved); may include children from ILAR JIA categories of polyarticular (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarticular, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis.
Sacroiliitis population	Patients with active sacroiliitis who will most likely be classified within the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients in any of the ILAR JIA categories.
Enthesitis population	Patients with enthesitis (inflammation at tendon-to-bone insertion sites) who will most likely be from the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients from any of the ILAR JIA categories.

ผลลัพธ์ในระยะยาว (long-term outcomes)

โรค JIA ทุกกลุ่มสามารถทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและเสี่ยงต่อภาวะข้อถูกทำลายถาวร รวมถึงโรคอาจคงอยู่จนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพและคุณภาพชีวิตบกพร่องอย่างต่อเนื่อง (1)

1.2.2 แนวทางการรักษา

1) *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*

ยากลุ่ม NSAIDs จัดเป็น adjunct therapy ตามแนวทางของ ACR guideline 2019 เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการค่อนข้างต่ำ รวมถึงมีข้อกังวลของผู้ป่วยและผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มนี้ โดยทั่วไป ยากลุ่มนี้ใช้รักษาตามอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเริ่มหรือปรับการรักษาด้วย DMARDs หรือยาชีววัตถุ ทั้งนี้ ไม่สามารถใช้ NSAIDs เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาภาวะไขข้ออักเสบเรื้อรังหรือคงอยู่นาน (1) ยากลุ่มนี้ที่ใช้อยู่ในโรค JIA ได้แก่ naproxen, ibuprofen และ indomethacin (6)

2) *Corticosteroids*

ยากลุ่มนี้มีผลด้านการอักเสบสูงที่สุด แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีผลข้างเคียงจำนวนมากและประสิทธิภาพในการป้องกันการทำลายข้อต่ำ การฉีดยาเข้าข้อ (intraarticular glucocorticoids) จัดเป็น adjunct therapy ตามแนวทางของ ACR guideline 2019 เช่นกัน เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการค่อนข้างต่ำและทำให้เกิดความเจ็บปวด รวมถึงอาจจะต้องใช้ยาสลบร่วมด้วย ACR guideline 2019 แนะนำให้ฉีดยาเข้าข้อในกรณีที่โรคส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันหรือต้องการควบคุมโรคทันที และแนะนำให้

ใช้ triamcinolone hexacetonide มากกว่า triamcinolone acetonide ส่วนการใช้ยา corticosteroid แบบฉีดหรือรับประทานควรให้แบบ bridging therapy และจำกัดระยะเวลา คือ น้อยกว่า 3 เดือน โดยแนะนำสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะโรครุนแรงปานกลางหรือมาก (1) ยาที่มีในประเทศไทย ได้แก่ methylprednisolone และ prednisolone

3) *Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)*

ยากลุ่ม non-biologic DMARDs หรือ conventional DMARDs ที่แนะนำให้ใช้ในโรค JIA ได้แก่ methotrexate, sulfasalazine และ leflunomide โดยมีรายละเอียดดังนี้

Methotrexate (MTX) ยังคงเป็นยาตัวเลือกรักษาแรกสำหรับผู้ป่วยโรค JIA ยา MTX เป็น folic acid analogue ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ dihydrofolate reductase อย่างสมบูรณ์ ทำให้เกิดการรบกวนกระบวนการสร้าง purine และ DNA อีกทั้ง MTX ยังส่งผลเพิ่มระดับ adenosine ซึ่งเชื่อว่าเป็นหนึ่งในกลไกต้านการอักเสบ MTX มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาเริ่มต้นของ oligoarticular และ polyarticular JIA ในกรณีที่ภาวะโรคกำเริบหรือการพยากรณ์โรคไม่ดี อย่างไรก็ตาม MTX มักจะใช้เป็นทางเลือกลำดับที่ 2 (second-line therapy) หลังจากการรักษาด้วย NSAID เพียงอย่างเดียว และ/หรือ หลังจากรักษาด้วยยาฉีดเข้าข้อ (9) ตาม ACR guideline 2019 แนะนำให้ใช้ methotrexate แบบ subcutaneous มากกว่าแบบรับประทาน (1) ด้านประสิทธิภาพ (efficacy) MTX มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรค JIA ที่มีการอักเสบของข้ออย่างน้อย 3 ข้อ การศึกษาทางคลินิกแบบ RCT ใน ค.ศ. 1992 พบว่า ร้อยละ 63 ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา MTX มีอาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา นอกจากนี้ การศึกษาแบบ RCT อีกการศึกษาหนึ่งก็พบว่า MTX มีประสิทธิภาพสำหรับ extended oligoarticular และ systematic JIA เช่นกัน ด้านความปลอดภัย (safety) โดยทั่วไปผู้ป่วยมักทนต่ออาการข้างเคียงของ MTX ได้ โดยอาการดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติต้าน folate ของ MTX หนึ่งในอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการของทางเดินอาหาร ได้แก่ ไม่สบายท้องและคลื่นไส้ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น แผลในช่องปาก ความเสี่ยงติดเชื้อสูงขึ้นเนื่องจากยามีคุณสมบัติกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive effects) นอกจากนี้ MTX มีคุณสมบัติเป็นพิษต่อตับและอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือดได้ (liver and hematologic toxicity) American College of Rheumatology จึงแนะนำให้ตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) เอนไซม์ตับ (liver transaminase) และระดับครีเอตินิน (creatinine) ก่อนใช้ยาและทุก ๆ 12 สัปดาห์ระหว่างที่ใช้ยา (9)

Leflunomide (LEF) ยับยั้งการสร้าง pyrimidine ส่งผลให้การเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น (proliferation of activated lymphocytes) ลดลง นอกจากนี้ LEF ยังออกฤทธิ์ลดการสร้าง

ไซโตไคน์ (cytokine) ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) และยับยั้งกระบวนการ leukocyte-endothelial adhesion จึงมีคุณสมบัติเป็น immunomodulator จากการศึกษาระบบ RCT หนึ่งซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ LEF กับ MTX ในผู้ป่วย JIA พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ MTX ร้อยละ 89 ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR Pedi 30 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ LEF (ร้อยละ 68) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นแบบ open-label study ชี้ให้เห็นว่า LEF อาจมีประสิทธิภาพในผู้ป่วย polyarticular JIA ที่ใช้ MTX ไม่ได้ผลหรือทนต่อยาไม่ได้ โดยพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ ACR Pedi 30 ที่ 26 สัปดาห์ (9) ตาม ACR guideline 2019 แนะนำให้ใช้ LEF เป็นยาทางเลือกรองจาก MTX ในผู้ป่วย JIA ร่วมกับ polyarthritis (1) ขณะใช้ LEF ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เอนไซม์ตับ (liver transaminase) และระดับครีเอตินีน (9)

Sulfasalazine (SSZ) เป็นอนุพันธ์ (analogue) ของ 5-amino acid ที่เกี่ยวข้องกับ sulfonamide ฤทธิ์ต้านการอักเสบของ SSZ อาจเกี่ยวข้องกับกลไกการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย การรบกวนการสร้าง prostaglandins และ leukotrienes และการสะสมของ adenosine ยา SSZ ถูกแนะนำให้ใช้รักษาโรค JIA ชนิด enthesitis-related arthritis หลังจาก NSAID และ/หรือ glucocorticoid ชนิดฉีดเข้าข้อ จากการศึกษาระบบ RCT หนึ่ง แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ SSZ ในการรักษาผู้ป่วย JIA ชนิด oligoarticular และ polyarticular arthritis โดยพบนัยสำคัญของ overall articular severity score, global assessment และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มที่ได้รับยา SSZ ด้านความปลอดภัย มีการศึกษาหนึ่งพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 29 อาการข้างเคียงจนเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยา SSZ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ผลต่อทางเดินอาหาร ผื่น เม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) และแผลในช่องปาก ขณะใช้ยา SSZ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เอนไซม์ตับ (liver transaminase) และระดับครีเอตินีน

ยาอื่น ๆ ในกลุ่ม non-biologic DMARDs ได้แก่ azathioprine, cyclosporine, hydroxychloroquine, penicillamine, tacrolimus, thalidomide ยาเหล่านี้มักใช้เฉพาะใน refractory disease หรือข้อบ่งใช้พิเศษ เช่น ผู้ป่วยเกิด macrophage activation syndrome ซึ่งเป็นอาการแทรกซ้อนของ JIA ชนิด systemic (sJIA) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังคงไม่มีการแนะนำหรือรับรองอย่างชัดเจนในการใช้ยากลุ่มนี้เป็นยาเริ่มต้นการรักษาโรค JIA

4) Biologic agents

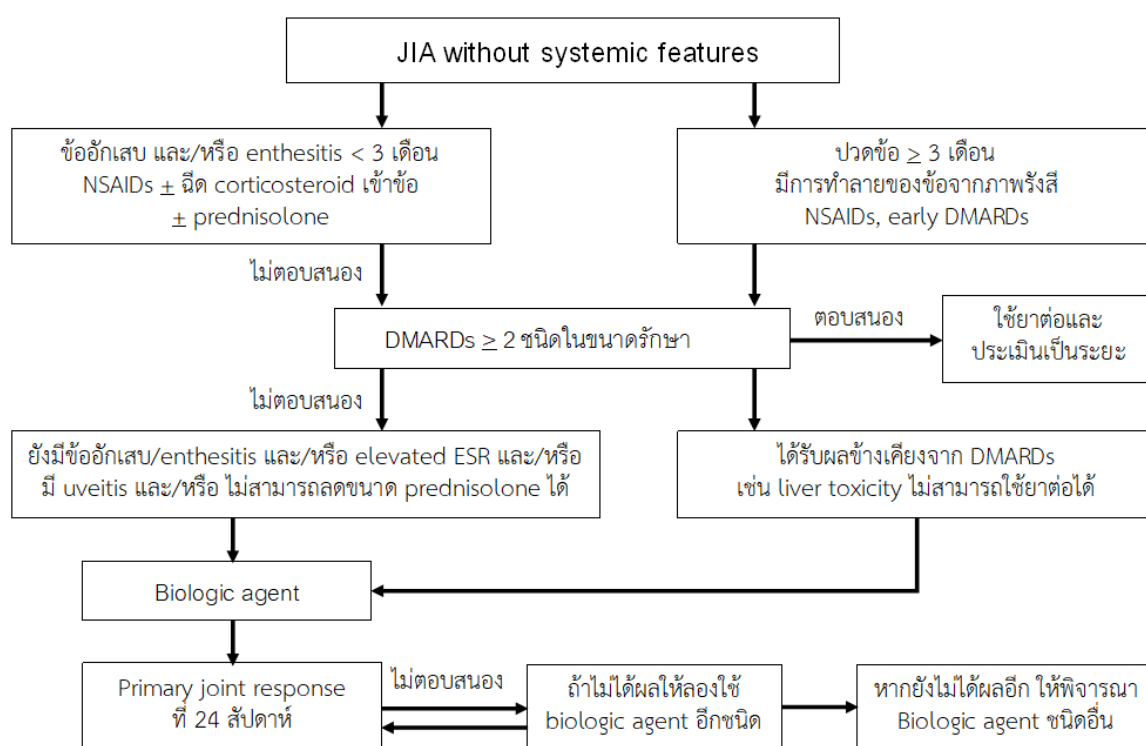
ในช่วงระยะเวลากว่า 15 ปี การใช้ยาชีววัตถุทำให้ผลการรักษาโรค JIA ดีขึ้นอย่างมาก ในยุคที่มีการใช้ยาชีววัตถุ อัตราการทำลายข้อของผู้ป่วยลดลงและการหายจากโรคเพิ่มขึ้น รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโรคสงบเพิ่มมากขึ้น แนวเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรค JIA ของ ACR guideline 2019 (1) ได้แบ่งการรักษาผู้ป่วย

non-sJIA ออกเป็น 3 กลุ่มหลัก คือ (1) JIA and polyarthritis (2) JIA and sacroiliitis และ (3) JIA and enthesitis (รายละเอียดนิยามโรคตาม **ตารางที่ 1-2**) โดยข้อแนะนำส่วนใหญ่ระบุให้ใช้ยาชีววัตถุร่วมกับยามาตรฐานและไม่ใช้เป็นการรักษาลำดับแรก ยกเว้นบางกรณี เช่น ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการถูกทำลายของข้อจนไม่สามารถใช้งานได้ (disabling joint damage) นอกจากนี้ ยาชีววัตถุที่ค่อนข้างครอบคลุมการรักษาโรค non-sJIA แต่ละชนิดคือ ยากลุ่ม tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors ดังรายละเอียดใน **ตารางที่ 1-3** อย่างไรก็ตาม ACR guideline 2019 ได้กล่าวถึงยาชีววัตถุทั้งหมด 4 กลุ่ม คือ (1) TNF- α inhibitors ได้แก่ adalimumab etanercept golimumab และ infliximab (2) IL-6R antagonist คือ tocilizumab (3) T-cell co-stimulation modulator คือ abatacept (4) B-cell depletion คือ rituximab **ตารางที่ 1-3** แนวทางการรักษาโรค non-sJIA ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชีววัตถุ กรณีเริ่มต้นและกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (initial and subsequent treatment) ตามแนวเวชปฏิบัติของ American College of Rheumatology/Arthritis Foundation ค.ศ. 2019

JIA groups	Initial therapy	Subsequent therapy
JIA and polyarthritis	Initial biologic therapy may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	<p>Low disease activity (cJADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint)</p> <p>Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic. <p>Moderate/high disease activity (cJADAS-10 > 2.5)</p> <p>If patient is receiving DMARD monotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD. ▪ Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy.
JIA and sacroiliitis	In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs: Adding TNFi is strongly recommended over continued NSAID monotherapy.	
JIA and enthesitis	In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs: Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine.	

1.2.3 แนวทางการรักษาโรค non-sJIA ด้วยยาชีววัตถุของประเทศไทย

ตามแนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย การรักษาผู้ป่วย JIA ที่ไม่มีอาการทาง systemic เริ่มจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs, steroids และ DMARDs หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาเหล่านี้ หรือได้รับผลข้างเคียงจากยา แนะนำให้เริ่มใช้ยาชีววัตถุ (**รูปที่ 1-2**) ซึ่งยาชีววัตถุสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการวินิจฉัยโรค JIA ตามเกณฑ์ของ ILAR และมีเงื่อนไขอื่น ๆ รวมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ 1) มี active disease หรือ 2) ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (NSAIDs และ DMARDs) หรือ 3) ไม่สามารถลดขนาดยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ได้ตามเป้าหมาย หรือ 4) มีหลักฐานการทำลายของข้อจากภาพรังสีขณะที่ได้รับการรักษา



รูปที่ 1-2 แนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรค JIA กรณีไม่มีอาการทาง systemic

เมื่อสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุ ทั้ง 4 กลุ่ม รวมทั้งหมด 7 ชื่อสามัญทางยา พบว่า ยาที่มีข้อบ่งใช้ในโรค JIA โดยได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA มีจำนวน 4 ใน 7 ชนิด (ยกเว้น golimumab infliximab และ rituximab) โดยส่วนใหญ่ระบุให้ใช้ในผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป ดังรายละเอียดใน**ตารางที่ 1-4** สำหรับประเทศไทยมียาชีววัตถุจำนวน 5 ใน 7 ชนิดที่ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับโรค JIA (ยกเว้น infliximab และ rituximab) ทั้งนี้ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุค่อนข้างซับซ้อน การผลิตโดยเลียนแบบโครงสร้างของยาชีววัตถุต้นแบบนั้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกจัดเป็น “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (biosimilar) เนื่องจากไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกันได้ จากการสืบค้นข้อมูลยาชีววัตถุที่มีข้อบ่งใช้ในโรค non-sJIA ทั้งยาชีววัตถุ

ต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยพิจารณาจากชื่อสามัญทางยาเดียวกันพบรายละเอียดทะเบียนยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย พร้อมทั้งข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องดังรายละเอียดใน *ตารางที่ 1-5* ซึ่งปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) ทะเบียนยา abatacept ได้ถูกยกเลิกแล้ว จึงไม่พิจารณาในกลุ่ม T-cell co-stimulation modulator ในงานวิจัยนี้ นอกจากนี้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานค่อนข้างน้อย ที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการวิจัยเมื่อวันที่ 6 มีนาคม พ.ศ. 2563 และที่ประชุมคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมประจำเดือนเมื่อวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จึงมีข้ออภิปรายและมติให้ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขโดยรวม non-sJIA ทั้ง 6 subtypes เข้าด้วยกัน ดังนั้น การประเมินฯ ในครั้งนี้ จึงพิจารณาเฉพาะในกลุ่ม TNF- α inhibitors เนื่องจากประสิทธิภาพของยากลุ่ม IL-6R antagonist และ B-cell depletion ไม่สามารถครอบคลุมการรักษาโรค non-sJIA ทั้ง 6 subtypes ได้ จึงไม่พิจารณา tocilizumab และ rituximab ในงานวิจัยนี้

ตารางที่ 1-4 กลุ่มยา รายการยา ขอบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (10)

Category	Medications	U.S. FDA approval		FDA Thailand approval*
		Approved indications	Pediatric use	
1. TNF- α inhibitors	Adalimumab	Ankylosing spondylitis	n/a	<ul style="list-style-type: none"> • โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ • โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุชนิดที่มีการอักเสบหลายข้อ และโรคข้ออักเสบในตำแหน่งที่มีเส้นเอ็นไปเกาะกับกระดูก • โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด และโรคกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่พบหลักฐานจากการฉายแสงในผู้ใหญ่ • โรคข้ออักเสบที่เกิดจากสะเก็ดเงินในผู้ใหญ่ • โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในผู้ใหญ่และเด็ก • โรคผิวหนังอักเสบที่เกิดซ้ำและเรื้อรังในผู้ใหญ่ และมีอาการปวดจากก้อนนูนและฝีหัวหนอง • โรคโครห์น (โรคที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร) ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุ 6 ถึง 17 ปี • โรคลำไส้อักเสบเป็นแผลเรื้อรังในผู้ใหญ่ • ม่านตาอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เกิดบริเวณม่านตาส่วนหลัง
		Crohn's disease (M to S) [#]	6 y/o or older	
		Hidradenitis suppurativa (M to S)	n/a	
		Juvenile idiopathic arthritis	2 y/o or older	
		Plaque psoriasis (M to S), Chronic	n/a	
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	
		Ulcerative colitis (M to S), Active, refractory	n/a	
	Uveitis	n/a		
	Golimumab	Ankylosing spondylitis, Active	n/a	
Psoriatic arthritis, Active		n/a		
Rheumatoid arthritis (M to S) ⁵ , Active,		n/a		
Ulcerative colitis (M to S), Active		n/a		
Etanercept	Ankylosing spondylitis	n/a	<ul style="list-style-type: none"> • ลดอาการและอาการแสดง และยับยั้งการทำลายโครงสร้างที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการขั้นปานกลางถึงรุนแรงสามารถเริ่มต้น โดยใช้ร่วมกับ methotrexate (MTX) หรือใช้เพียงอย่างเดียว • ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบในเด็กที่ไม่ทราบสาเหตุซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อต่อหลายข้อ (polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis) ที่มีอาการขั้นปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (DMARDs) หนึ่งชนิดหรือมากกว่าแล้วให้ผลไม่ดีพอ • ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากโรคสะเก็ดเงินสามารถใช้ร่วมกับ methotrexate ได้ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการใช้ methotrexate เพียงอย่างเดียวไม่ดีพอ • ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้อสันหลังอักเสบติดยึด • รักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ (อายุ 18 ปี หรือมากกว่า) ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินผื่นหนาที่มีอาการขั้นปานกลางและเรื้อรังถึงรุนแรง ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เลือกการรักษาด้วยยาผ่านเข้าสู่กระแสเลือด (systemic therapy) หรือการบำบัดด้วยแสง 	
	Juvenile idiopathic arthritis (M to S)	2 y/o and older		
	Plaque psoriasis, chronic (M to S) ⁺	4 y/o or older		
	Psoriatic arthritis	n/a		
	Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a		
Infliximab	Ankylosing spondylitis	n/a	<ol style="list-style-type: none"> 1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย <ul style="list-style-type: none"> ○ ลดอาการและอาการแสดง 	
	Crohn's disease, Fistulizing	n/a		

Category	Medications	U.S. FDA approval		FDA Thailand approval*
		Approved indications	Pediatric use	
		Crohn's disease (M to S) [#]	6 y/o and older	<ul style="list-style-type: none"> ○ ป้องกันการเสียหายของข้อต่อ (การสึกกร่อนและช่องว่างของข้อต่อแคบลง) ○ ปรับปรุงการทำหน้าที่ทางกายภาพในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรค แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกเซต และผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรคที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกเซต
		Plaque psoriasis, chronic (Severe)	n/a	
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S) [§]	n/a	
		Ulcerative colitis (M to S) [#]	6 y/o or older	
2. IL-6 receptor antagonist	Tocilizumab	Cytokine release syndrome	2 y/o or older	<ul style="list-style-type: none"> ● โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis) ● โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis และ Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)
		Giant cell arteritis	n/a	
		Polyarticular juvenile rheumatoid arthritis	2 y/o or older	
		Rheumatoid arthritis (M to S)*	n/a	
		Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older	
3. T-cell co-stimulation modulator	Abatacept	Juvenile idiopathic arthritis (M to S), active, polyarticular	6 y/o or older, IV; 2 y/o s or older, subQ	<ol style="list-style-type: none"> 1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ (Adult Rheumatoid Arthritis : RA) <ul style="list-style-type: none"> ○ บรรเทาอาการของโรค RA โดยช่วยชะลอการทำลายโครงสร้างของข้อและช่วยให้ข้อทำงานได้ดีขึ้นในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรค RA ชั้น M to S อาจจะใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากกลุ่ม DMARDs ยกเว้นยากกลุ่ม TNF antagonist 2. โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Juvenile Idiopathic Arthritis : JIA) <ul style="list-style-type: none"> ○ บรรเทาอาการของโรคในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 6 ขวบขึ้นไป สำหรับรักษาโรค JIA ซึ่งมีข้ออักเสบหลายข้อชั้น M to S อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	
4. B-cell depletion	Rituximab	B-cell lymphoma	Yes (no minimum age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Non-Hodgkin's Lymphoma <ul style="list-style-type: none"> ○ ผู้ป่วย low-grade หรือ follicular, CD20 positive, B cell non-Hodgkin's F14 lymphoma ที่กลับเป็นใหม่ หรือที่ต่อต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด ○ ผู้ป่วย follicular lymphoma ระยะที่ 3-4 และยังไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อน โดยใช้ร่วมกับเคมีบำบัด ○ ผู้ป่วย follicular lymphoma สำหรับการรักษาแบบคงระดับ ภายหลังจากการตอบสนองต่อการรักษาชักนำ ○ ผู้ป่วยที่มี CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma โดยใช้ร่วมกับเคมีบำบัดชนิด CHOP 2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphoid เรื้อรัง (Chronic Lymphocytic Leukaemia) <ul style="list-style-type: none"> ○ แผนการรักษาข้อบ่งชี้เป็นกลุ่มยาแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphoid เรื้อรัง (Chronic Lymphocytic Leukaemia : CLL) โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด
		Chronic lymphoid leukemia	n/a	
		Granulomatosis with poly angiitis (GPA)	2 y/o s or older	
		Lupus nephritis, refractory	n/a	
		Lymphoproliferative disorder following transplantation	n/a	
		Microscopic polyarteritis nodosa	2 y/o s or older	
		Non-Hodgkin's lymphoma	n/a	
		Pemphigus vulgaris (M to S)	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	

Note: M to S = Moderate to Severe; y/o = years old; * In patients who had an inadequate response to disease modifying antirheumatic therapy; # In patients with an inadequate response to conventional therapy; + In patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy; § In combination with MTX

*กรณีมีผลิตภัณฑ์มากกว่า 1 ชื่อการคัดเลือกใช้ข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นอันดับแรก หรือผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูลแสดงในเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ตารางที่ 1-5 ข้อมูลทะเบียนยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (11)

กลุ่มยา	ชื่อยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	เลขทะเบียนตำรับยา	ผู้รับอนุญาต	ข้อบ่งใช้ในประเทศไทย*													
						RA	JIA	AS	P _s A	P _s	PP	UC	CD	HS	UV	PA	PV	NHL/CLL	
1. TNF- α inhibitors	1. Adalimumab	(1) HUMIRA	SFI	1C 31/61 (NBC) ยกเลิก	● Zuelig Pharma	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		(2) AMGEVITA	SFI	1C 15049/62 (NBS)	● AMGEN	✓	✓ (pJIA, ERA)	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	
		(3) Exemptia	SS	1C 6/61 (NBS)	● Mega	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
		(4) HYRIMOZ	SFI	1C 2/63 (NBS)	● Novartis	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-
		(5) HULIO	SFI	1C 15187/63 (NBS)	● MEDA	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Etanercept		(6) Enbrel	SP	1C 16/53 (NB)	● PFIZER	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	
		(7) ENBREL (PFS)	SS	1C 15/53 (NB)	● PFIZER	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	
		(8) ERELZI	SFI	1C 1/63 (NBS)	● Novartis	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	
		(9) NEPEXTO	SFI	1C 15129/63 (NBS)	● MEDA	✓	✓ (pJIA, ERA)	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	
3. Infliximab		(10) REMICADE	LP	1C 27/56 (NB)	● JANSSEN	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		(11) IXIFI	PC	1C 15048/62 (NBS)	● PFIZER	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	
		(12) Remsima	PC	1C 18/63 (NBC)	● CELLTRION	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	
4. Golimumab		(13) SIMPONI	SFI	1C 15009/62 (NB)	● JANSSEN	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-	-		
		(14) SIMPONI (SFI)	SS	1C 1/57 (NB)	● JANSSEN	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2. IL-6R antagonists	5. Tocilizumab	(15) ACTEMRA(R)	CSI	1C 15/52 (NB)	● ROCHE	✓	✓ (pJIA, sJIA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		(16) ACTEMRA (PFS)	SFI	1C 18/60 (NBC)	● ROCHE	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	

กลุ่มยา	ชื่อยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	เลขทะเบียนตำรับยา	ผู้รับอนุญาต	ข้อบ่งใช้ในประเทศไทย*														
						RA	JIA	AS	PsA	Ps	PP	UC	CD	HS	Uv	PA	PV	NHL/CLL		
3. T-cell co-stimulation modulator	6. Abatacept	(17) ORENCIA	SP	1C 11/54 (NBC)- ยกเลิก	● BRISTOL-MYERS	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?		
4. B-cell depletion	7. Rituximab	(18) MabThera (SC)	SFI	1C 4/60 (NB) 1C 4/60 (NBC)	● ROCHE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓		
		(19) MabThera	SS	1C 34/55 (NB)	● ROCHE	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	
		(20) RISTOVA	CSI	1C 38/61 (NB)	● ROCHE	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
		(21) Redditux	CSI	1C 2/62 (NBS)	● DR.REDDY'S	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		(22) RILIXIMA	CSI	1C 15107/62 (NBS)	● EXELTIS	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓	✓
		(23) Rixathon	unk	1C 1/62 (NBS)	● Novartis	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
		(24) TRUXIMA	SFI	1C 1/61 (NBS)	● CELLTRION	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓

Note:

- DISEASES
AS: Ankylosing spondylitis, CD: Crohn's disease, CLL: Chronic lymphocytic leukaemia, HS: Hidradenitis suppurativa, JIA: Juvenile idiopathic arthritis, NHL: non-Hodgkin lymphoma; PA: Polyangiitis, pJIA: polyarticular Juvenile idiopathic arthritis, ERA: Enthesitis Related Arthritis, PP: Plaque Psoriasis, Ps: Psoriasis, PsA: Psoriatic Arthritis, PV: Pemphigus vulgaris, RA: Rheumatoid Arthritis, sJIA: systemic Juvenile idiopathic arthritis, UC: Ulcerative Colitis, Uv: Uveitis
- PHARMACEUTICAL FORMULATIONS
CSI: concentrate for solution for infusion, LP: lyophilized powder, PC: powder for concentrate for solution for infusion, PFS: pre-filled syringe, SFI: solution for injection/infusion, SP: sterile powder, SS: sterile solution
- OTHER abbreviations => ?: unknown/ no data

1.2.4 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement)

การประเมินสถานะโรคและวัดผลลัพธ์ในผู้ป่วย JIA สามารถทำได้หลายวิธี จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าการศึกษาทางคลินิก (clinical trials) นิยมวัด primary outcome ด้วย ACR paediatric (ACR pedi) response criteria ประกอบด้วย 6 ตัวแปรหลัก (core outcome variables) ได้แก่ 1) Physician global assessment of disease activity (PhGA) 2) Patient/parent global assessment of well-being (PtGA) 3) Active joint count (AJC) 4) Limited joint count (LJC) 5) Acute phase reactant (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) และ 6) Function (Childhood Arthritis Assessment Questionnaire; CHAQ) โดย การวัดผลลัพธ์ด้วย ACR pedi response เป็นการประเมินประสิทธิภาพโดยเปรียบเทียบ (relative efficiency) คือ พิจารณาสัดส่วนการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น เช่น ร้อยละ 30 50 และ 70 ซึ่งวิธีการนี้ไม่ได้สะท้อนสถานะโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ อย่างไรก็ตาม มีวิธีการวัดผลลัพธ์ที่สามารถบ่งบอกสถานะโรคของผู้ป่วยได้ คือ Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) ประกอบด้วย 4 ส่วน คือ PhGA, PtGA, AJC และ ESR รายละเอียดของวิธีการวัดผลลัพธ์ รวมถึงจุดแข็งและจุดอ่อน แสดงดัง**ตารางที่ 1-6** (12) นอกจากนี้ การวัดผลลัพธ์ที่เป็นเป้าหมายที่สำคัญคือ ภาวะโรคสงบ (inactive disease) และการหายจากโรค (remission) ซึ่งมีองค์ประกอบการประเมินบางข้อคล้ายคลึงกับ ACR pedi response และ JADAS และมีการพิจารณาถึงการได้รับยาและการหยุดยาร่วมด้วยดัง**ตารางที่ 1-7** (6) สำหรับผลกระทบในระยะยาว เครื่องมือหนึ่งที่สามารถนำมาวัดผลลัพธ์ได้คือ Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) เครื่องมือนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินขอบเขตของการถูกทำลายที่เกิดขึ้น (damage) ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงที่คงอยู่เป็นเวลานานทางกายวิภาค ภาวะทางสรีรวิทยา กระบวนการทางพยาธิวิทยา หรือการทำงานของร่างกาย โดยสิ่งเหล่านี้เป็นผลจากภาวะโรคที่เกิดขึ้นก่อนหน้า ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา หรือภาวะ/โรคร่วมต่าง ๆ และคงอยู่อย่างน้อย 6 เดือน แม้ว่าจะได้รับการรักษา รวมถึงกายภาพและการฟื้นฟู ทั้งนี้ ความเสียหายดังกล่าวมักเกิดขึ้นแบบถาวร (irreversible) และสะสม (cumulative) ดังนั้น คะแนน JADI มักจะค่อย ๆ สูงขึ้นหรือคงที่เมื่อเวลาผ่านไป แต่คะแนนดังกล่าวอาจลดลงได้ในผู้ป่วยบางรายเนื่องจากความเสียหายบางอย่างอาจจะทุเลาลงหรือสามารถแก้ไขได้ในผู้ป่วยเด็ก การประเมินด้วย JADI แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ articular damage (JADI-A) และแบบ extra-articular damage (JADI-E) (13)

ตารางที่ 1-6 รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วย ACR pedi response และ JADAS

Disease activity or outcome measure	Definition	Strengths	Weaknesses
The ACR paediatric response criteria (JIA definition of Improvement)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACR Pedi30: three of any six of the core set criteria* improved by at least 30% with no more than one worsening by >30% 2. ACR Pedi50: three of any six of the core set criteria* improved by at least 50% with no more than one worsening by >30% 3. ACR Pedi70: three of any six of the core set criteria* improved by at least 70% with no more than one worsening by >30% <p>*JIA core set criteria (variables)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Physician global assessment of disease activity (PhGA) 2. Patient/parent global assessment of well-being (PtGA) 3. Active joint count (AJC) 4. Limited joint count (LJC) 5. Acute phase reactant (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) 6. Function (Childhood Arthritis Assessment Questionnaire; CHAQ) 	<ul style="list-style-type: none"> ● High sensitivity, specificity and face validity. ● Allows the standardized assessment of changes in disease activity over time, an important outcome in interventional trials. ● Allows comparison of study results. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cannot be used to define an individual patient's disease status at a single point in time. ● Cannot be used to compare one patient with another. ● Not easy for patients and families to understand. ● A definition including levels of improvement (e.g. low, moderate, high) may be more meaningful in the clinical setting.
The Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)	<p>Linear sum of four components:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PhGA: 0-10 cm VAS 2. PtGA: 0-10 cm VAS 3. Active joint count assessed in one of three ways: <ul style="list-style-type: none"> ● JADAS-10: any involved joint up to a maximum of 10 ● JADAS-27: 27 joints including cervical spine, elbows, wrists, first to third metacarpophalangeals, proximal interphalangeals, hips, knees and ankles ● JADAS-71: all 71 joints 4. ESR: Normalized on a 0-10 scale using the formula below to avoid excessive weight in the overall index: $[ESR (mm/h)-20]/10$ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Good construct and discriminant validity with good responsiveness to change. ● Allows comparison of current disease activity or responsiveness between two patients or two groups of patients. ● Has the potential to standardize care across different clinical settings. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Further validation studies are indicated to ascertain the validity of JADAS in the clinical setting. ● Extra-articular features such as systemic features and uveitis are not captured by this index.

**ดัดแปลงจาก McErlane F BM, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2013 Nov;52(11):1941-5 (12)

ตารางที่ 1-7 รายละเอียดวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วยภาวะโรคสงบ (inactive disease) และการหายจากโรค (remission)

Pediatric response criteria	Definitions of disease efficiency
Clinically inactive disease	All 6 sets should be met: 1. No active joint will be present 2. Fever, erythema, serositis, splenomegaly, diffuse lymphadenopathy will not be present 3. No uveitis will be present 4. ESR and CRP will be normal 5. Morning stiffness will last less than 15 minutes 6. Physician VAS will be the lowest value in the scale used
Clinical remission with medication	Inactive disease for longer than 6 months under treatment
Clinical remission without medication	Inactive disease for longer than 12 months after the end of treatment

ดัดแปลงจาก: *Balkan Med J.* 2017 Apr 5;34(2):90-101. (6)

1.2.5 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการประเมินความคุ้มค่า ของการใช้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย non-sJIA ของประเทศไทย แต่พบข้อมูลดังกล่าวในต่างประเทศ จำนวน 4 การศึกษา ดัง**ตารางที่ 1-8** ซึ่งทำการประเมินในช่วง ค.ศ. 2002-2016 ในสหราชอาณาจักร แคนาดา และรัสเซีย การศึกษาส่วนใหญ่ 3 ใน 4 ใช้วิธีวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ อีกหนึ่งการศึกษาใช้วิธีประเมินต้นทุนประสิทธิผล ประชากรกลุ่มเป้าหมายของแต่ละการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย JIA กลุ่ม polyarticular arthritis แต่มีลักษณะแตกต่างกัน เช่น เคยได้รับหรือไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานมาก่อน สำหรับเทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบก็เช่นกัน บางการศึกษาเป็นการเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุด้วยกัน บางการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานหรือยาหลอก ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของแต่ละศึกษามุมมองที่ใช้ คือ มุมมองของระบบสุขภาพ และ/หรือ มุมมองทางสังคม ขณะที่แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ กรอบเวลา และระยะเวลาต่อรอบค่อนข้างหลากหลายและแตกต่างกัน นอกจากนี้ การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้นำเสนอข้อมูลอัตราปรับลด สำหรับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ ส่วนใหญ่ครอบคลุมปีสุขภาวะ (QALY) เนื่องจากใช้วิธีประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ส่วนการศึกษาที่ใช้วิธีประเมินต้นทุนประสิทธิผลนั้น ใช้ผลลัพธ์ด้านสุขภาพ คือ จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาตามเกณฑ์ ACR Pedi30 ที่เพิ่มขึ้นต่อปี ในส่วนของข้อมูลประสิทธิภาพ (efficacy) ทุกการศึกษาใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ RCT และมีบางการศึกษาที่ใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ non-RCT ร่วมด้วย สำหรับผลการประเมินความคุ้มค่า นั้น การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้มีข้อสรุปอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาของ Shepherd และคณะที่สรุปว่า การให้ adalimumab มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน

ตารางที่ 1-8 ผลการทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยาชีววัตถุสำหรับโรค non-sJIA

No.	1	2	3	4
Type of article	Full text	Full text	Abstract	Full text
Journal name	Health Technology Assessment	American College of Rheumatology	Pediatric pharmacology	American College of Rheumatology
Year of publication	2002	2011	2012	2016
Authors	Cummins C et al. 2002.(14) [Industry submission found in review]	Ungar, Costa et al. 2001 (15)	Shepherd, Cooper et al. 2016 (16) [Russian study in a review]	Luca, Burnett et al. 2016 (17)
Setting and location	UK	Canada	Russia	Canada
Study design	Cost-utility analysis	Cost-effectiveness analysis	Cost-utility analysis	Cost-utility analysis
Target population	Children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis	Polyarticular-course JIA patients with a prior inadequate response or intolerance to DMARDs	Patients aged 4-17 years with JIA	Newly diagnosed Polyarticular-course JIA patients, who were naïve to nonbiologic and biologic DMARDs.
Intervention(s)	Etanercept	Etanercept, adalimumab, abatacept, infliximab	Adalimumab	Etanercept as first-line treatment
Comparator(s)	Placebo	Methotrexate or other DMARDs	Methotrexate	Etanercept as second-line treatment
Study perspective	Health-care system	Societal	Health-care system (base model) and societal (secondary model)	Healthcare system
Choice of model	Not clear	Separate decision analysis model	Markov model	Markov model
Time horizon	Lifetime	1 year	7 years/lifetime	5 years
Cycle length	3 months, 6 months and 1 year, then yearly intervals over the life-course	6 months	4 months	1 month

No.	1	2	3	4
Currency	UK pounds (GBP, £)	Canadian Dollars (CAD, \$)	Russian roubles (18)	Canadian Dollars (CAD, \$)
Discount rate	6% for costs and 1% for benefits	N/A	N/A	3%
Choice of health outcomes	CHAQ and mortality, cost per HAQ point; QALY	Additional ACR Pedi 30 responders at 1 year	CHAQ scores, HUI2 utility values; QALY	QALY
Measurement of effectiveness	Clinical trial (19)	RCTs (19-23) and observational studies	RCT (20)	Systematic review of RCT and non-RCTs (24)
Cost-effectiveness threshold	N/A	\$23,000	380,000 roubles	\$50,000
Incremental costs and outcomes	ICER - £16,082 per QALY gained	etanercept - 26,061 CAD adalimumab - 46711 CAD abatacept - 16,204 CAD infliximab - 31,209 CAD	ICER - 1,571,500 RUB/QALY	ICER - \$88,815 per QALY gained.
Conclusion	Unclear (A cost-utility model of the use of etanercept in JIA uses a model designed to model outcomes for adults with RA. There is insufficient data to construct a model for JIA, and little is known about health-related quality of life in JIA.)	Biologics are more effective than MTX in achieving a short-term response in JIA patients with prior inadequate responses to DMARDs, however, this comes at a high annual cost.	Relative to conventional non-biologic therapy, adalimumab was assessed to be cost-effective when used to treat JIA patients whose disease severity was comparable to that of participants in the adalimumab RCT.	First-line therapy of ETN and MTX is relatively expensive compared to MTX alone but may be economically attractive for more severely affected patients. More research is needed regarding the efficacy of first-line anti-TNF agents.

บทที่ 2

วัตถุประสงค์และขอบเขตการวิจัย

2.1 วัตถุประสงค์

2.1.1 คำถามงานวิจัย

- (1) การใช้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในบริบทของประเทศไทยหรือไม่
- (2) การใช้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมีผลกระทบด้านงบประมาณเท่าใด

2.1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

- (1) เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน
- (2) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

2.2 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการรักษาผู้ป่วย JIA กลุ่ม non-systemic (non-sJIA) ซึ่งมีทั้งหมด 6 ชนิด และยาชีววัตถุที่ศึกษาครอบคลุมเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2564 เท่านั้น สำหรับกลุ่มที่มีอาการทาง systemic (sJIA) สามารถศึกษาผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้ที่ <http://www.hitap.net/en/research/174535> (25)

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework) (26)

เนื่องจากทรัพยากรและงบประมาณด้านสาธารณสุขมีอยู่อย่างจำกัด การจัดสรรให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดจึงจำเป็นต้องอาศัยการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (health economic evaluation) เป็นเครื่องมือในการเปรียบเทียบทางเลือกต่าง ๆ โดยการประเมินดังกล่าวมีการพิจารณาปัจจัยหลักทั้ง 2 ด้าน คือ ต้นทุนและผลลัพธ์นั้น จึงจัดเป็น full economic evaluation ซึ่งแบ่งเป็น 4 ประเภทย่อย ได้แก่ การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำที่สุด (cost-minimization analysis: CMA) การวิเคราะห์ต้นทุนผลได้ (cost-benefit analysis: CBA) การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis: CEA) และการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA)

		No		Yes
		<i>Examines only effects</i>	<i>Examines only costs</i>	
Is there comparison of two or more alternatives?	No	1A Outcome description	1B Cost description	2 Partial evaluation Cost-outcome description
	Yes	3A Efficacy or effectiveness evaluation	3B Cost analysis	4 Full economic evaluation Cost-minimization analysis Cost-effectiveness analysis (CEA) Cost-utility analysis (CUA) Cost-benefit analysis (CBA)

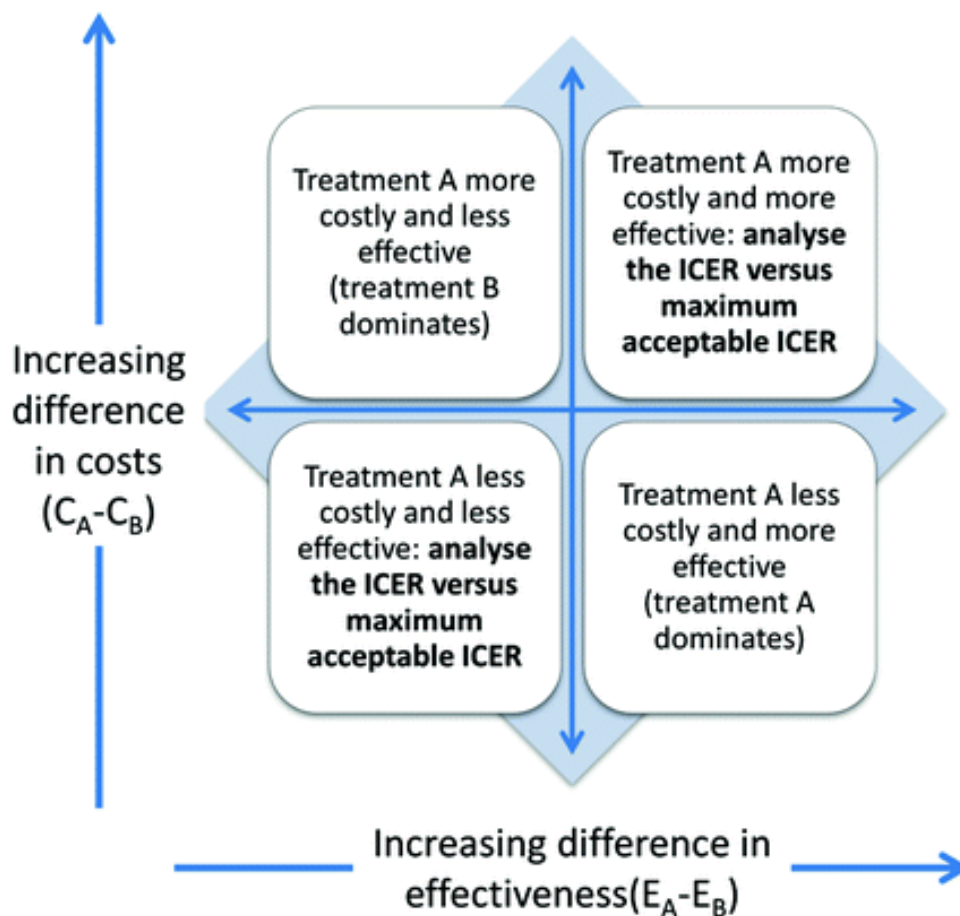
Are both costs (inputs) and consequences (outputs) of the alternatives examined?

รูปที่ 3-1 การแบ่งประเภทการประเมินทางสุขภาพ (26)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการเปรียบเทียบเทคโนโลยีที่สนใจกับเทคโนโลยีเดิมซึ่งอาจเป็นการรักษาตามมาตรฐานหรือไม่ให้การรักษเลย โดยพิจารณาส่วนต่างต้นทุน (incremental cost) เทียบกับส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental outcomes) ซึ่งอยู่ในรูปของคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life) ทั้งนี้ หน่วยการวัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพที่นิยมใช้คือ ปีสุขภาพะ (Quality-adjusted life years, QALYs) ซึ่งสามารถวัดผลลัพธ์ได้อย่างครอบคลุมทั้งด้านปริมาณและคุณภาพ การนำเสนอผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขแสดงเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วน

เพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ซึ่งการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ยังมีประโยชน์ในการเปรียบเทียบผลการประเมินความคุ้มค่า ระหว่างโรคหรือภาวะทางสุขภาพที่แตกต่างกันได้ เนื่องจากผลลัพธ์ด้านสุขภาพถูกปรับให้อยู่ในรูปของปีสุขภาวะเหมือนกัน โดยค่า ICER แสดงถึงต้นทุนที่ต้องใช้ต่อการมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 หน่วย

นอกจากนี้ ผลการประเมินความคุ้มค่า สามารถแสดงในระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ได้เช่นกัน โดยเป็นระนาบที่แสดงความสัมพันธ์ของส่วนต่างต้นทุน (incremental cost) และส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental outcomes) โดยมีแกนตั้งแสดงส่วนต่างของต้นทุนและแกนนอนแสดงส่วนต่างของประสิทธิผล และแบ่งระนาบออกเป็น 4 พื้นที่ คือ (1) ต้นทุนสูงขึ้นและให้ประสิทธิผลที่ดีขึ้น (2) ต้นทุนที่ถูกลดแต่ให้ประสิทธิผลที่ดีขึ้น (3) ต้นทุนที่ถูกลดและให้ประสิทธิผลที่แย่ง และ (4) ต้นทุนที่สูงขึ้นแต่ให้ประสิทธิผลที่แย่ง หากเทคโนโลยีใหม่ให้ประสิทธิผลดีกว่าในต้นทุนที่ถูกกว่า แสดงว่าเทคโนโลยีใหม่นั้นดีกว่าเทคโนโลยีเดิมอย่างชัดเจน จึงอาจพิจารณานำเทคโนโลยีนั้น ๆ ไปใช้ แต่เทคโนโลยีที่ประสิทธิผลสูงขึ้น ส่วนใหญ่ก็มีต้นทุนที่สูงขึ้นเช่นกัน จึงควรพิจารณาร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ เพื่อประกอบการตัดสินใจต่อไป



รูปที่ 3-2 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรค non-sJIA ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐานบนพื้นฐานการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-base economic evaluation) และ ดำเนินการวิจัยตามแนวทางของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (27)

3.2.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย (target population)

1) ลักษณะประชากรกลุ่มเป้าหมาย

- (1) อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
- (2) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิก หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic features ตามเกณฑ์ International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification of JIA (7) ได้แก่ polyarthritis RF-negative, polyarthritis RF- positive, oligoarthritis, enthesitis-related arthritis (ERA), psoriatic arthritis และ undifferentiated¹ หรือตามเกณฑ์ Classification criteria for JIA ซึ่งพัฒนาโดย Pediatric Rheumatology International Trials Organization International (PRINTO) Consensus ได้แก่ RF-positive JIA, enthesitis/spondylitis-related JIA, early-onset ANA-positive JIA, other JIA และ unclassified JIA (28)
- (3) มีอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
 - a) ข้ออักเสบอย่างน้อย 1 ข้อ
 - b) Enthesitis อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง
 - c) มี uveitis
- (4) ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่
 - a) การรักษาด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ขนาดเต็มที่และยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs หรือ csDMARDs) ในขนาดรักษา ≥ 2 ชนิดในกรณีข้ออักเสบ เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน หรือ ≥ 1 ชนิดในกรณี enthesitis/sacroiliitis/uveitis เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน หรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้
 - b) ไม่สามารถหยุดยา prednisolone หรือลดยาได้ ≤ 0.5 มก./กก./วัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน และ/หรือ มีผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์

2) ข้อมูลทางระบาดวิทยา

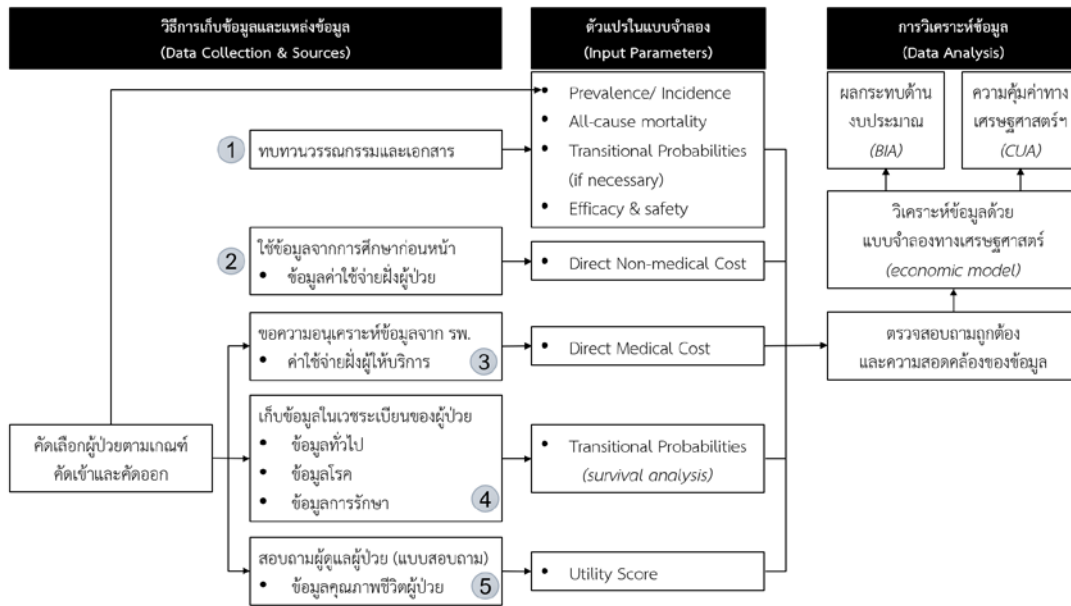
ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) จำเป็นต่อการวิเคราะห์ผลกระทบต่อร่างกายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี ข้อมูลดังกล่าวได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมดัง**ตารางที่ 3-1** ซึ่งมีความชุกเท่ากับ 353 ราย และอุบัติการณ์เท่ากับ 35 รายต่อปี

ตารางที่ 3-1 จำนวนผู้ป่วย refractory non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย

หัวข้อ	ร้อยละ	จำนวน (คน)		เอกสารอ้างอิง
		ความชุก	อุบัติการณ์	
จำนวนประชากรเด็กไทยที่มีอายุตั้งแต่ 2-16 ปี	100	11,206,545	11,206,545	(29)
ความชุกของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.02	2,241	-	(30)
อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.002	-	224	(30)
สัดส่วนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดที่ไม่มีอาการทาง systemic (non-sJIA)	66.2	1,484	148	(3)
สัดส่วนผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NSAIDs, steroids และ DMARDs	23.81	353	35	(3)

3.2.2 การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน

คณะผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามแผนการดำเนินงานใน**รูปที่ 3-3** ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ 1) การทบทวนวรรณกรรม เพื่อสืบค้นข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในกรณีข้อมูลจากเวชระเบียนไม่เพียงพอ รวมถึงสืบค้นข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรค non-sJIA และ 2) การเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลตรงทางการแพทย์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ข้อมูลการเจ็บป่วยและประวัติการรักษาจากเวชระเบียน และข้อมูลต้นทุนตรงที่ไม่ใช่การแพทย์และต้นทุนทางอ้อมจากการสอบถามผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแล โดยการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงสังเกต ไม่มีการจัดกระทำ (intervention) ต่อผู้ป่วยเพื่อศึกษาทดลอง และการศึกษานี้จะดำเนินการขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนและจะพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่างโดยชี้แจงให้ทราบถึงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการดำเนินงานของโครงการวิจัย รวมถึงชี้แจงสิทธิที่กลุ่มตัวอย่างสามารถยินยอมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ กรณีที่กลุ่มตัวอย่างยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะต้องลงนามไว้เป็นหลักฐาน ทั้งนี้ การรายงานข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างจะอยู่ในรูปแบบภาพรวม ซึ่งไม่สามารถระบุตัวตนหรือก่อให้เกิดความเสียหายแก่กลุ่มตัวอย่างได้



รูปที่ 3-3 แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล

1) กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือก

- 1) ผู้ป่วยที่มีลักษณะตามรายละเอียดต่อไปนี้
 - (1) การเก็บข้อมูลในเวชระเบียน: ผู้ป่วยมีลักษณะตามประชากรกลุ่มเป้าหมายครบทุกข้อ
 - (2) การเก็บคุณภาพชีวิต: ผู้ป่วยมีลักษณะตามประชากรกลุ่มเป้าหมายในข้อ 1) และ 2) เป็นอย่างน้อย
- 2) ผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพต่อไปนี้
 - (1) มีภาวะ active disease
 - (2) ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR30 response
 - (3) ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR70 response
 - (4) มีภาวะ inactive disease
 - (5) มีภาวะ remission
 - (6) เสียชีวิต (death) โดยมีเวชระเบียนสำหรับการทบทวนข้อมูลการรักษาย้อนหลัง
- 3) ผู้ป่วยมีประวัติการมาติดตามการรักษา อย่างน้อย 2 ครั้ง ยกเว้นกรณีเสียชีวิต
- 4) ผู้ให้ข้อมูล เช่น พ่อแม่ ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย ยินยอมให้ข้อมูล

เกณฑ์การคัดออก

- 1) ผู้ป่วยได้รับยาชีววัตถุตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค non-sJIA (เฉพาะการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน) กล่าวคือ ได้รับการรักษาชีววัตถุก่อนเกิดภาวะ refractory ซึ่งไม่ตรงตามลักษณะของประชากรกลุ่มเป้าหมาย
- 2) ผู้ให้ข้อมูล เช่น พ่อแม่ ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย เป็นชาวต่างชาติ ไม่สามารถสื่อสารภาษาไทยได้ หรือไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

2) จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (subjects)

จากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงร่างการวิจัย ที่ประชุมมีมติให้ดำเนินการศึกษาในโรงพยาบาลจำนวน 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อประเมินตามเกณฑ์ ACR response และ JADAS ผลการสำรวจข้อมูลเบื้องต้น พบจำนวนผู้ป่วยโรค non-sJIA ทั้งจำนวนรวมจำแนกตาม subtype และจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ดังรายละเอียดใน *ตารางที่ 3-2* และภาคผนวก ก *ตารางที่ 3-2* การประมาณการจำนวนผู้ป่วยโรค non-sJIA ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง ณ ปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) โดยจำแนกตาม subtype และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน

Subtypes	จำนวนผู้ป่วย JIA (จำนวนผู้ป่วย refractory JIA)		
	รพ.รามาริบัติ	รพ.ศิริราช	รพ.จุฬาลงกรณ์
Enthesitis-related arthritis (31)	70 (18)	49 (7)	11 (4)
Polyarthritis rheumatoid factor positive (RF+)	19 (7)	10 (3)	8 (5)
Polyarthritis rheumatoid factor negative (RF-)	18 (4)	15 (5)	5 (3)
Oligoarthritis	31 (7)	23 (0)	6 (0)
Psoriatic arthritis (PsA)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Undifferentiated arthritis	1 (0)	6 (2)	0 (0)
จำนวนผู้ป่วย non-sJIA ทั้งหมดในแต่ละ รพ.	140 (36)	103 (17)	30 (12)
จำนวนผู้ป่วย non-sJIA รวมทั้ง 3 รพ.		273 (65)	

การเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนมีประชากรกลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยโรค non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานซึ่งจัดเป็นโรคหายากจึงเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกเพื่อเพิ่มโอกาสในการได้ข้อมูลแต่ละสถานะสุขภาพ โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนจะเก็บในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานหรือกลุ่ม refractory disease เท่านั้น เนื่องจากโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพแตกต่างจากผู้ป่วยที่ยังไม่เกิด refractory disease ขณะที่การเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดำเนินการในผู้ป่วย non-sJIA ทั้งกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจากการเก็บข้อมูลเฉพาะกลุ่ม

refractory disease เป็นไปได้ยาก เพราะมีจำนวนผู้ป่วยน้อยและระยะเวลาดำเนินการศึกษานี้ โดยผู้เชี่ยวชาญเห็นว่าคะแนนคุณภาพชีวิตสามารถสะท้อนสถานะของผู้ป่วยขณะที่อยู่ในสถานะสุขภาพหนึ่ง ๆ ได้ใกล้เคียงกันไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วย non-sJIA หรือผู้ป่วย refractory non-sJIA กล่าวคือ ในขณะที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ในภาวะ active disease จะมีคะแนนคุณภาพชีวิตใกล้เคียงกัน ขณะที่ในระยะยาวการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรครมีความแตกต่างกัน กล่าวคือ การรักษาผู้ป่วย refractory non-sJIA ยากกว่าการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ทั่วไป โดยการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างอ้างอิงจากข้อมูลค่าอัตราประโยชน์โดยใช้สูตรของ Lemeshow และคณะ (32) ดังนี้

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

โดย n = sample size

$z_{1-\alpha/2}$ = level of statistical significance

σ^2 = standard deviation

d = effect size

โดยค่ามาตรฐาน $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ และกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 0.07 สำหรับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่คาดว่าจะพบในประชากร (σ) แบ่งตามสถานะสุขภาพของผู้ป่วยในแบบจำลองฯ โดยประยุกต์ใช้ค่า σ จากการเก็บข้อมูลอัตราประโยชน์ของผู้ป่วย systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) ซึ่งทำการศึกษาในประเทศไทย (25) เนื่องจากไม่พบข้อมูลค่า σ จากการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการรักษาโรค non-sJIA เพราะส่วนใหญ่รายงานด้วยค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error; SE) ค่า σ สำหรับสถานะสุขภาพ active disease = 0.28 สถานะสุขภาพ ACR30 response และ ACR70 response = 0.15 โดยประยุกต์ใช้ค่าจากสถานะสุขภาพ inactive disease ของโครงการ sJIA เนื่องจากขาดข้อมูล สถานะสุขภาพ inactive disease = 0.15 และสถานะสุขภาพ remission = 0.12 ทั้งนี้ สามารถสรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการสำหรับโครงการนี้ได้ดังตารางที่ 3-3 สำหรับการแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามชนิดย่อยของ non-sJIA การศึกษานี้ไม่ได้กำหนดสัดส่วนผู้ป่วยแต่ละชนิดย่อย เนื่องจากในประเทศไทยพบกลุ่มย่อย Enthesitis-related arthritis (ERA) และ Polyarthritis (RF-positive) เป็นหลัก หากกำหนดสัดส่วนแต่ละชนิดให้ใกล้เคียงกันจะทำให้จำนวนผู้ป่วยที่สามารถเก็บข้อมูลได้ลดลง เพราะต้องอ้างอิงชนิดย่อยที่มีจำนวนน้อยที่สุดเป็นหลัก

ตารางที่ 3-3 สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง โดยจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง
• การทบทวนเวชระเบียน	<u>65*</u>
• การสัมภาษณ์ (จำแนกตามสถานะสุขภาพ)	<u>112</u>
1. Active disease	63
2. ACR70 response	19
3. Inactive disease	19
4. Remission	11

*จำนวนกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวไม่ครอบคลุมผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี เนื่องจากสำรวจเฉพาะแผนกกุมารเวชกรรม

ทั้งนี้ เมื่อคณะผู้วิจัยเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 22 มิถุนายน ถึงวันที่ 23 กันยายน พ.ศ. 2564 สามารถเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย refractory non-sJIA ได้ทั้งหมด 92 ราย ซึ่งมากกว่าจำนวนที่ประมาณการไว้ เนื่องจากเป็นการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังจึงมีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ย้ายไปยังแผนกอายุรกรรมแต่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการศึกษาในขณะที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค refractory non-sJIA ร่วมด้วย ส่วนการสัมภาษณ์ตัวแทนของผู้ป่วย non-sJIA สามารถเก็บข้อมูลได้ทั้งหมด 86 ราย ดัง**ตารางที่ 3-4**

ตารางที่ 3-4 สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้จากการเก็บข้อมูล โดยจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง
1. การทบทวนเวชระเบียน	92
2. การสัมภาษณ์ (จำแนกตามสถานะสุขภาพ)	จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด [ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี]
(1) Active disease	39 [38]
(2) ACR70 response	20 [18]
(3) Inactive disease	25 [22]
(4) Remission	2 [2]
(5) รวมทั้งหมด	86 [80]

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย refractory non-sJIA จำนวน 92 รายจากเวชระเบียนนั้น พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 10.02 ปี ในวันที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค non-sJIA และ 11.92 ปี ในวันที่เกิด refractory disease ซึ่งระยะเวลาดำเนินโรคระหว่างการวินิจฉัยจนเกิดเป็น refractory disease อยู่ที่ 1.90 ปี เมื่อจำแนกตามเพศ พบว่า ร้อยละ 45.65 เป็นเพศชาย และจำแนกตามสิทธิการรักษาพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (UCS) คิดเป็นร้อยละ 65.22 โดยชนิดย่อยของโรค non-sJIA ที่พบมากที่สุดคือ ERA คิดเป็น ร้อยละ 44.57 โดยไม่พบชนิด psoriatic arthritis และสถานะสุขภาพของผู้ป่วยส่วนใหญ่ในครั้งสุดท้ายของการรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน คือ active disease คิดเป็น ร้อยละ 71.74 ดังรายละเอียดใน**ตารางที่ 3-5**

ตารางที่ 3-5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย refractory non-sJIA จากเวชระเบียน

ลักษณะทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย (n=92)
เพศชาย – จำนวน (ร้อยละ)	42 (45.65)
อายุเมื่อวินิจฉัย non-sJIA - ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10.02 (3.39)
อายุเมื่อวินิจฉัย refractory disease - ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	11.92 (3.64)
ชนิดย่อยของ non-sJIA - จำนวน (ร้อยละ)	
● Oligoarthritis	6 (6.52)
● Polyarthritis (RF-negative)	16 (17.39)
● Polyarthritis (RF-positive)	26 (28.26)
● Enthesitis Related Arthritis	41 (44.57)
● Undifferentiated Arthritis	3 (3.26)

ลักษณะทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย (n=92)
สถานะสุขภาพล่าสุดขณะที่รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว – จำนวน (ร้อยละ)	
• Active disease	66 (71.74)
• Inactive disease	24 (26.09)
• Remission	2 (2.17)
ความพิการ/ความบกพร่องทางกายที่คงอยู่ถาวร – จำนวน (ร้อยละ)	
• ไม่มี	48 (52.17)
• มี	44 (47.83)

3.2.3 เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ (interventions and comparators)

เทคโนโลยีที่ศึกษา คือ การรักษาผู้ป่วยด้วยยามาตรฐาน (ดังรายการยาในตารางที่ 3-6 ร่วมกับยาชีววัตถุ (add-on therapy) ดังรายการยาในตารางที่ 3-7 สำหรับเทคโนโลยีที่นำมาเปรียบเทียบ คือ การรักษาผู้ป่วยด้วยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยคัดเลือกเฉพาะยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ จากการสืบค้นข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาและสอบถามไปยังบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับยาชีววัตถุที่มีจำหน่ายอยู่จริงในท้องตลาด สามารถสรุปรายการยาชีววัตถุและทางเลือกในการรักษาทั้งหมดได้ดังตารางที่ 3-8 และตารางที่ 3-9 นอกจากนี้ ผู้เชี่ยวชาญได้กำหนดแนวทางการใช้ยาชีววัตถุแต่ละชนิดร่วมกับการรักษามาตรฐานเป็นระยะเวลา 5 ปี เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ค่างยาชีววัตถุจำนวน 1 คอร์สการรักษาได้ดังตารางที่ 3-9 โดยในการศึกษานี้ไม่ได้พิจารณาการเปลี่ยนชนิดของยาชีววัตถุ (switching biologic treatment) ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา รวมถึงไม่ได้พิจารณาการรักษาด้วยยาชีววัตถุชนิดอื่น (second-line biologic therapy) หลังจากการรักษาด้วย TNF- α inhibitor ล้มเหลว (anti-TNF failures)

ตารางที่ 3-6 รายการยามาตรฐานตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2564 (4)

กลุ่มยา	ชื่อยา	บัญชียา
กลุ่มยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)	Naproxen	บัญชี ก
	Ibuprofen	บัญชี ก
	Indomethacin	บัญชี ก
กลุ่มยาสเตียรอยด์ (steroids)	Methylprednisolone	บัญชี ค
	Prednisolone	บัญชี ก
กลุ่มยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (DMARDs)	Sulfasalazine	บัญชี ค
	Methotrexate	บัญชี ค
	Hydroxychloroquine sulfate	บัญชี ข
	Cyclosporin	บัญชี ง
	Leflunomide	บัญชี ง
	Azathioprine	บัญชี ค

ตารางที่ 3-7 รายการยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ตามชื่อการค้า

รายการยาชีววัตถุ	ผลิตภัณฑ์
Adalimumab	<ol style="list-style-type: none"> Amgevita 20 mg solution for injection in pre-filled syringe Amgevita 40 mg solution for injection in pre-filled syringe Hyrimoz 40 mg solution for injection in pre-filled syringe Hulio 40 mg solution for injection in pre-filled syringe Hulio 40 mg solution for injection in pre-filled pen
Etanercept	<ol style="list-style-type: none"> Enbrel 25 mg solution for injection in pre-filled syringe Enbrel 50 mg solution for injection in pre-filled syringe Enbrel 50 mg solution for injection in pre-filled pen Erelzi 25 mg solution for injection in pre-filled syringe Erelzi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe Erelzi 50 mg solution for injection in pre-filled pen Nepexto 25 mg solution for injection in pre-filled syringe Nepexto 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
Infliximab	<ol style="list-style-type: none"> Remicade 100 mg powder for concentrate for solution for infusion Remsima 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
Golimumab	<ol style="list-style-type: none"> Simponi 45 mg Solution for injection in pre-filled pen/autoinjector Simponi 50 mg Solution for injection in pre-filled pen/autoinjector

ตารางที่ 3-8 ทางเลือกทั้งหมดในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

ประเภท	รายการยา	ทางเลือกในแบบจำลอง
ทางเลือกเปรียบเทียบ	NSAIDs, Steroids, DMARDs	1. การรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (18)
ทางเลือกศึกษา	ST+ Adalimumab	1. ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40
		2. ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40*
		3. ADA: Amgevita 20 & Hulio 40*
	ST+ Etanercept	4. ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50
		5. ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50**
		6. ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50**
	ST+ Infliximab	7. INF: Remicade 100
		8. INF: Remsima 100
	ST+ Golimumab	9. GOL: Simponi 45 & Simponi 50

หมายเหตุ: *ทางเลือกที่ 2 และ 3 พิจารณาเป็นทางเลือกเดียว เนื่องจากทั้งสองบริษัทระบุราคาเดียวกันในแบบสอบถาม

**ทางเลือกที่ 5 และ 6 พิจารณาเป็นทางเลือกเดียว เนื่องจากทั้งสองบริษัทระบุราคาเดียวกันในแบบสอบถาม

ตารางที่ 3-9 แนวทางการให้ยาชีววัตถุร่วมกับการรักษามาตรฐานจำนวน 1 คอร์สการรักษา

รายการยา	ขนาดยา*	วิธีการให้ยา			
		ปีที่	ความถี่ในการให้ยา	ระยะเวลา	ระยะเวลารวม
Adalimumab (21)	20 หรือ 40 mg/ครั้ง	1	ทุก 2 สัปดาห์	12 เดือน	5 ปี
		2	ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 8 สัปดาห์	3 เดือน	
3-5	ทุก 8 สัปดาห์	36 เดือน			
Etanercept (ETN)	25 หรือ 50 mg/ครั้ง	1	ทุก 1 สัปดาห์	12 เดือน	5 ปี
		2	ทุก 2 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน	
3-5	ทุก 8 สัปดาห์	36 เดือน			
Infliximab (INF)	3-10 mg/kg/ครั้ง (เฉลี่ย 5 mg/kg/ครั้ง) **	1	สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 ทุก 8 สัปดาห์	12 เดือน	5 ปี
		2	ทุก 8 สัปดาห์	6 เดือน	
			ทุก 12 สัปดาห์	6 เดือน	
3-5	ทุก 12 สัปดาห์	36 เดือน			
Golimumab (GOL)	45 หรือ 50 mg/ครั้ง	1-5	ทุก 1 เดือน	60 เดือน	5 ปี

หมายเหตุ *เนื่องจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยา (dosage form) เป็น pre-filled syringe หรือ pre-filled pen (ตารางที่ 3-7) ซึ่งปริมาณยาใน 1 ขนาดยา (dose) ถูกกำหนดไว้แล้ว เช่น adalimumab 20 หรือ 40 mg เป็นต้น คณะผู้วิจัยจึงพิจารณาตามเอกสารกำกับยาร่วมกับอายุและน้ำหนักของผู้ป่วยตามเกณฑ์อ้างอิงน้ำหนักของเด็กไทย (33) และกำหนดขนาดยาดังนี้ adalimumab: น้ำหนักน้อยกว่า 30 kg (อายุเฉลี่ย < 9.33 ปี) ขนาด 20 mg/ครั้ง และน้ำหนัก 30 kg ขึ้นไป (อายุเฉลี่ย ≥ 9.33 ปี) ขนาด 40 mg/ครั้ง; etanercept อายุ < 9.75 ปี ขนาด 25 mg/ครั้ง และอายุ ≥ 9.75 ปี ขนาด 50 mg/ครั้ง (คำนวณโดยเทียบเคียงจากขนาด 0.8 mg/kg/ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาตามน้ำหนักที่แนะนำสำหรับ etanercept ใน dosage form lyophilized powder for injection และสามารถแบ่งยาเพื่อฉีดแบบ subcutaneous ได้ แต่ปัจจุบันไม่มีการจำหน่าย lyophilized powder for injection แล้ว); golimumab น้ำหนักน้อยกว่า 40 kg (อายุ < 12 ปี) 45 mg/ครั้ง และน้ำหนัก 40 kg ขึ้นไป (อายุ 12 ปีขึ้นไป) 50 mg/ครั้ง

**เนื่องจากขนาดยา infliximab เป็นช่วง (3-10 mg/kg/ครั้ง) ที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้สอดคล้องกับผลการศึกษาจึงมีมติให้ใช้ขนาดยาเท่ากับ 5 mg/kg/ครั้ง ในการคำนวณค่ายา infliximab โดยคิดราคาตามจริง (จำนวนยาเป็น mg * ราคายา 1 mg) ไม่รวม wasting rate และพิจารณาตามอายุและน้ำหนักในเกณฑ์อ้างอิงน้ำหนักของเด็กไทย (33) กล่าวคือการเพิ่มขนาดยาเป็นไปตามอายุและน้ำหนักของผู้ป่วย เมื่ออายุเพิ่มขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้น ราคาจึงเพิ่มขึ้น ตามลำดับ

3.2.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcomes)

ประสิทธิผลในรูปแบบจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years; QALYs) คือ จำนวนปีชีวิตที่ผู้ป่วยจะมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสภาวะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สภาวะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สภาวะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)

3.2.5 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการและผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ

3.2.6 กรอบเวลา

การกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และสำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

3.2.7 อัตราปรับลด

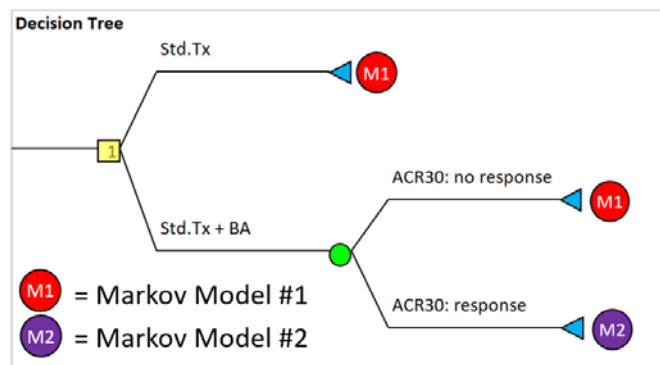
การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

3.2.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

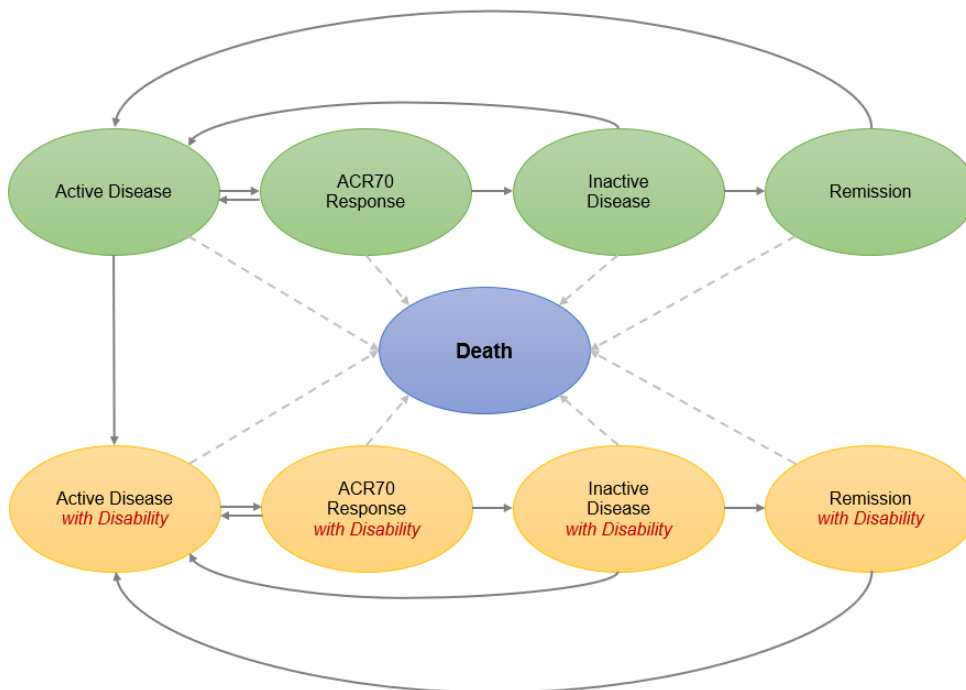
1) ข้อมูลทั่วไปของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

วิเคราะห์ข้อมูลบนพื้นฐานของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016 โดยใช้แผนภูมิการตัดสินใจ (decision tree) และแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) จำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยดัง**รูปที่ 3-4** ซึ่งแบ่งเป็น 9 สถานะ ได้แก่ สถานะสุขภาพที่ 1 Active Disease โดยในสถานะสุขภาพนี้มีการเปรียบเทียบ 2 ทางเลือกหลัก ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว หรือผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุชนิดใดชนิดหนึ่ง ซึ่งกรณีที่ได้รับยาชีววัตถุ จะมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม ACR30 response ที่ระยะเวลา 6 เดือน และกำหนดการดำเนินโรคของผู้ป่วยตาม decision tree (**รูปที่ 3-4A**) กล่าวคือ กรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับยาชีววัตถุต่อจนครบระยะเวลา 5 ปี หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยขณะที่ผู้ป่วยอยู่ใน decision tree ดังกล่าวผู้ป่วยอยู่ในสถานะ active disease และไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุหรือไม่ก็ได้รับเพียงการรักษามาตรฐาน ผู้ป่วยมีโอกาสคงอยู่ในสถานะสุขภาพ active disease เช่นเดิม (M หรือเข้าสู่สถานะสุขภาพถัดไป คือ สถานะสุขภาพที่ 2 ACR70 response ซึ่งผู้ป่วยในสถานะสุขภาพนี้ คือ ผู้ป่วยที่บรรลุผลลัพธ์ด้านสุขภาพตามเกณฑ์ของ ACR70 จากนั้นผู้ป่วยมีโอกาสคงอยู่ในสถานะสุขภาพ ACR70 response เช่นเดิม หรือเข้าสู่สถานะสุขภาพที่ 3 inactive disease และคงอยู่ในสถานะสุขภาพนี้ต่อไป หรือเข้าสู่สถานะสุขภาพที่ 4 remission และระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพต่าง ๆ ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าสู่สถานะสุขภาพที่ 5 death ด้วยโอกาสเท่ากับคนทั่วไปตาม

สมมติฐานของแบบจำลองดังรายละเอียดในข้อถัดไป โดยนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ แสดงดัง**ตารางที่ 3-10** ทั้งนี้ เนื่องจากโรค non-sJIA ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในแง่ของการทำลายข้อ เกิดความบกพร่องในการทำงาน (impairment) ตลอดจนนำไปสู่ความพิการ จึงมีการกำหนดสถานะสุขภาพที่ 6-9 เพิ่มเติมซึ่งมีลักษณะของโรค non-sJIA เช่นเดียวกับกับสถานะสุขภาพที่ 1-4 แต่ผู้ป่วยเกิดความพิการของข้อ ซึ่งกำหนดด้วยคะแนน JADI อย่างน้อย 1 คะแนน ตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญและที่ประชุมเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อผลการศึกษา (34) นอกจากนี้ มีการพิจารณาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคและอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้ในการรักษาร่วมด้วย สำหรับระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) เท่ากับ 12 สัปดาห์ (หรือ 3 เดือน)



(A) แผนภูมิการตัดสินใจ (decision tree)



(B) แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model)

รูปที่ 3-4 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

ตารางที่ 3-10 สถานะสุขภาพในแบบจำลองและนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ

สถานะสุขภาพ	นิยาม
1. active disease (AC)	ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก และหรือมีค่า ESR/CRP ผิดปกติ*
• ACR30 response	ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR30 response
• No ACR30 response	ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR30 response
2. ACR70 response (ACR70)	ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR70 response
3. inactive disease (IN)	ผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิก ค่า ESR/CRP อยู่ในระดับปกติ* และอยู่ภายใต้การรักษาด้วยยาหรือหยุดยาแล้ว แต่ยังคงหยุดยาไม่ครบ 12 เดือน
4. remission (RM)	ผู้ป่วยมีภาวะ inactive disease มากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน หลังจากหยุดยา
5. death	ผู้ป่วยเสียชีวิต
6. AC + disability	ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก และหรือมีค่า ESR/CRP ผิดปกติ* และ JADI ≥ 1
7. ACR70 + disability	ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR70 response แต่ JADI ≥ 1
8. IN + disability	ผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิก ค่า ESR/CRP อยู่ในระดับปกติ* และอยู่ภายใต้การรักษาด้วยยาหรือหยุดยาแล้ว แต่ยังคงหยุดยาไม่ครบ 12 เดือน แต่ JADI ≥ 1
9. RM + disability	ผู้ป่วยมีภาวะ inactive disease มากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน หลังจากหยุดยา แต่ JADI ≥ 1

*Normal values: ESR < 20 mm/h; CRP < 0.8 mg/dL

2) สมมติฐานของแบบจำลอง (model assumption)

(1) ผู้ป่วย non-sJIA มีโอกาสเสียชีวิตเท่ากับคนปกติ (16)

(2) ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ RCT ของยาชีววัตถุแต่ละชนิด โดยปรับความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ด้วยค่า relative risk ในทุกรอบ (cycle length) เป็นระยะเวลา 5 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาที่ยังคงอยู่หลังจากหยุดยาแล้ว (35) ดังนั้น หลังจากผ่านระยะเวลา 5 ปี ไปแล้ว ประสิทธิภาพของยาที่เหลืออยู่เป็นประสิทธิภาพของ standard treatment เท่านั้น

(3) ผู้ป่วยที่มี refractory disease มีคะแนนคุณภาพชีวิตและต้นทุนตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วย JIA ทั่วไปที่อยู่ในสถานะสุขภาพเดียวกัน แต่จำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแตกต่างกัน

(4) การเปลี่ยนแปลงจากสถานะสุขภาพ active disease ไปเป็น active disease ร่วมกับ disability นั้น (สภาวะที่มีภาวะทุพพลภาพ) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงย้อนกลับ (irreversible)

3) รูปแบบการวิเคราะห์ (analysis patterns)

การวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ในการศึกษานี้ แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ ได้แก่

(1) การวิเคราะห์ในกรณีหลัก หรือ base case analysis ซึ่งใช้คะแนนคุณภาพชีวิตที่ได้จากแบบสอบถาม EQ-5D-Y (36, 37) ที่มีการแปลงค่าด้วยชุดข้อมูลของการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ Shiroiwa และคณะ (38) (ดังรายละเอียดในหัวข้อที่ 3.2.9 ตารางที่ 3-20)

(2) การวิเคราะห์ในสถานการณ์เพิ่มเติม หรือ scenario analysis ซึ่งใช้คะแนนคุณภาพชีวิตที่ได้จากแบบสอบถาม EQ-5D-Y ในส่วนของคะแนน EQ visual analogue scale (EQ VAS) แทนคะแนนจากการประเมินด้วย EQ-5D-Y

3.2.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (transitional probability)

วิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis) แบบพาราเมตริกซ์ (parametric) ด้วยข้อมูลทางคลินิกที่เก็บจากเวชระเบียน โดยพิจารณาการเกิดเหตุการณ์ (event) แต่ละชนิดตามแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ กล่าวคือ กรณี active disease นับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค non-sJIA ที่เป็น refractory disease เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาและสามารถผ่านเกณฑ์การประเมิน ACR70 ได้ ถือว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ (failure = ACR70 response) ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ ACR70 แล้วอาจจะมีสภาวะโรคที่แย่งและกลับไปยังสถานะสุขภาพ active disease กรณีดังกล่าวจะนับจากผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ ACR70 และติดตามเหตุการณ์ที่สนใจ คือ active disease (failure = active disease) ขณะเดียวกันผู้ป่วยบางรายอาจจะมีสภาวะโรคดีขึ้นและเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ คือ inactive disease ได้เช่นกัน ซึ่งกรณีดังกล่าวเริ่มนับตั้งแต่ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ ACR70 และพิจารณาว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ที่สนใจหรือไม่ตามเกณฑ์การประเมิน inactive disease ทางคลินิก (failure = inactive disease) และเหตุการณ์ที่สนใจอีกเหตุการณ์หนึ่ง คือ remission เหตุการณ์นี้นับตั้งแต่ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ inactive disease จนกระทั่งผู้ป่วยสามารถผ่านเกณฑ์ remission ได้ (failure = remission) และเหตุการณ์สุดท้ายที่สนใจคือ การเกิด disability ซึ่งนับจากกรณีที่ผู้ป่วย non-sJIA มีสถานะสุขภาพแบบ active disease ไปจนกระทั่งผู้ป่วยเกิด disability (failure = disability) จากนั้นในสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยมี disability และการดำเนินไปของโรค non-sJIA ร่วมกัน ใช้ข้อมูลจากกรณีที่ผู้ป่วยไม่มี disability เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ (รายละเอียดเพิ่มเติมดังภาคผนวก ข)

สำหรับการเลือกรูปแบบการกระจาย (distribution) ของข้อมูลนั้น พิจารณาตามค่า Akaike information criterion (AIC) และ Bayesian information criterion (BIC) รวมถึงพิจารณาจากลักษณะกราฟ (graph visualization) หลังจากวิเคราะห์ด้วยสมการดังตารางที่ 3-11 โดยข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์และนำมาใช้ในการศึกษานี้แสดงดังตารางที่ 3-12 ซึ่งส่วนใหญ่ใช้การกระจายแบบ Gompertz ยกเว้นกรณีของความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก IN เป็น RM และ INdis เป็น RMdis ที่ใช้การกระจายแบบ Weibull

และการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก RM เป็น AC และ RMdis เป็น ACdis ที่ใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม (39) เนื่องจากไม่พบข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) จากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน สำหรับความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของประชากรหรือการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรค non-sJIA มาจากฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) พ.ศ. 2562 (40)

ตารางที่ 3-11 สมการสำหรับวิเคราะห์การรอดชีพตามการกระจายของข้อมูลเพื่อใช้ในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในแบบจำลอง

Distribution	Survival function/ S(t)	Cumulative hazard/ H(t)
Exponential	$\exp\{-\lambda t\}$	λt
Weibull	$\exp\{-\lambda t^\gamma\}$	λt^γ
Gompertz	$\exp\{-\alpha/\beta (\exp\{\beta t-1\})\}$	$\alpha/\beta(\exp\{\beta t-1\})$

S(t): survival function which is the probability of survival as a function of time; H(t): the cumulative hazard; λ (lambda): the scale parameter which is estimated from this formula: $\lambda = \exp(\text{constant} + (\text{age} \times \text{age coefficient}))$; t: time in 3 months; α (alpha), β (beta) and γ (gamma): the shape parameter.

* The transitional probability of each event during the cycle, $tp(u)$, is therefore estimated from the following formula (where u is the cycle-length of the model): $tp(u) = 1 - \exp\{H(t-u) - H(t)\}$.

ตารางที่ 3-12 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ค่าความน่าจะเป็น ^a	
				ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
• ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ได้จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ					
1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก AC เป็น ACR70 และ ACdis เป็น ACR70dis (การกระจายแบบ Gompertz)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-6.5044	0.2076		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.0008	0.0004	0.0000	0.1239
แลมบ์ดา (lambda)		0.0015			
2) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ACR70 เป็น AC และ ACR70dis เป็น ACdis (การกระจายแบบ Gompertz)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-6.5154	0.3388		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.0053	0.0019	0.0000	0.1019
แลมบ์ดา (lambda)		0.0015			
3) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ACR70 เป็น IN และ ACR70dis เป็น INdis (การกระจายแบบ Gompertz)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-5.6254	0.2714		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.0090	0.0025	0.0000	0.2010
แลมบ์ดา (lambda)		0.0036			
4) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก IN เป็น AC และ INdis เป็น ACdis (การกระจายแบบ Gompertz)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-7.4345	0.3763		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.0017	0.0011	0.0000	0.0487
แลมบ์ดา (lambda)		0.0006			
5) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก IN เป็น RM และ INdis เป็น RMdis (การกระจายแบบ Weibull)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-17.1147	4.2828		
แกมมา (gamma)	Log-normal	0.7509	0.2736	0.0000	0.0000 ^d
แลมบ์ดา (lambda)		0.0000 ^c			

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ค่าความน่าจะเป็น ^a	
				ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
6) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก AC เป็น ACdis (การกระจายแบบ Gompertz)					
ค่าคงที่ (constant)	Log-normal	-7.4553	0.2139		
แกมมา (gamma)	Log-normal	-0.0004	0.0002	0.0000	0.0507
แลมบ์ดา (lambda)		0.0006			
• ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม					
1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก RM เป็น AC และ RMdis เป็น ACdis					
ความน่าจะเป็นในช่วง 5 ปีแรก หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.0099	0.0194	0.0000	0.0099
ความน่าจะเป็นในช่วง >5 ปี-10 ปีแรก หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.0101	0.0197	0.0000	0.0101
ความน่าจะเป็นในช่วง >10 ปี-15 ปีแรก ^b หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.0151	0.0239	0.0000	0.0151
หมายเหตุ	a ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก deterministic model แสดงเป็นค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดในกรอบระยะเวลาตลอดชีวิต b หลังจากปีที่ 15 ใช้ค่าความน่าจะเป็นเดียวกันนี้ตลอดกรอบระยะเวลา c แลมบ์ดา มีค่าเท่ากับ 0.000000037 d ความน่าจะเป็น มีค่าเท่ากับ 0.0000011				

2) ประสิทธิภาพของยา

ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาชีววัตถุแต่ละชนิดในการรักษาโรค non-sJIA โดยใช้วิธีการสืบค้นข้อมูลตามขั้นตอนต่อไปนี้

(1) ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (search strategy) สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีการศึกษาของยาชีววัตถุแต่ละชนิดในฐานข้อมูล และกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

- ประชากร (population):** ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่มีทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่ systemic (non-sJIA) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน
- การรักษา (interventions):** การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ร่วมกับยาชีววัตถุ
- การรักษายเปรียบเทียบ (comparators):** การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และ DMARDs
- ผลลัพธ์ (outcomes):** การตอบสนองต่อการรักษาจากค่า ACR response/ ACR Pedi และผลลัพธ์ที่วัดในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ภาวะโรคสงบ (inactive) การหายจากโรค (remission) คุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น การลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อน เป็นต้น

(2) **ฐานข้อมูล (database)** ผู้วิจัยจะทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์จำนวน 2 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline และ Embase จากนั้นคัดบทความที่ซ้ำกันออก (deduplication)

(3) **การกำหนดคำค้นหา (search terms)** เพื่อให้การค้นหามีประสิทธิภาพและครอบคลุมที่สุด ผู้วิจัยจะพิจารณาใช้หลักการ use subject headings ในการค้นหาโดยใช้เครื่องมือ อาทิ “Map Term to Subject Heading” และ “Explode function” โดยคำค้นหา (key terms) จากงานทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ซึ่งคำค้นหาตาม PICO search strategy ได้ดัง**ตารางที่ 3-13** และได้กำหนดคำค้นในรูปแบบ mesh term เพิ่มเติม เพื่อให้ครอบคลุมการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้มากที่สุดดัง**ตารางที่ 3-14** (รายละเอียดคำค้นดังภาคผนวก ค)

ตารางที่ 3-13 PICO search strategy

ประเภท	คำที่เกี่ยวข้อง
<i>Population (P)</i>	Juvenile idiopathic arthritis, JIA, juvenile rheumatoid arthritis, JRA
<i>Intervention (I)</i>	TNF- α inhibitors, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, tocilizumab*, rituximab*
<i>Comparator (C)</i>	Placebo, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, systemic corticosteroids, corticosteroids และ disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs
<i>Outcome (O)</i>	ACR response, Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS, quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year, QALY, life-year, Lys, inactive disease, remission
<i>Study design (S)</i>	Clinical trial, randomized controlled trial, RCT

*หมายเหตุ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบดำเนินการในช่วงการพัฒนาโครงการวิจัย ภายหลังจากพิจารณาเฉพาะกลุ่ม TNF- α inhibitors เนื่องจากไม่พบข้อมูลของ rituximab และยาในกลุ่ม TNF- α inhibitors มีแนวโน้มครอบคลุมการรักษา non-sJIA ในทุก subtype (41)

ตารางที่ 3-14 search strategy

ฐานข้อมูล	ตัวอย่างคำค้น
Medline	juvenile idiopathic arthritis.mp. OR juvenile rheumatoid arthritis.mp. AND TNF-alpha inhibitors.mp. OR adalimumab.mp. OR etanercept.mp. OR infliximab.mp. OR golimumab.mp. OR anti-interleukin-6.mp. OR tocilizumab.mp. OR b-cell depletion.mp. OR rituximab.mp. AND ACR response.mp. OR juvenile arthritis disease activity score.mp. OR JADAS.mp. OR quality-adjusted life year.mp. OR quality-adjusted life-year.mp. OR QALY.mp. OR life-year.mp. OR Lys.mp. OR inactive disease.mp. OR remission.mp. AND clinical trial.mp. OR, randomized controlled trial.mp. OR, RCT.mp.

(4) **การคัดกรองบทความ เกณฑ์คัดเข้าและคัดออก** หลังจากการค้นหาและได้บทความแล้ว ขั้นตอนต่อไปทำการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยผู้วิจัยอย่างน้อย 2 คนเป็นผู้คัดกรอง ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- a) การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) และ non-randomized controlled trial (non-RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดปีที่ตีพิมพ์ของบทความ
- b) การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)
- c) การศึกษาในผู้ป่วย JIA ที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุ

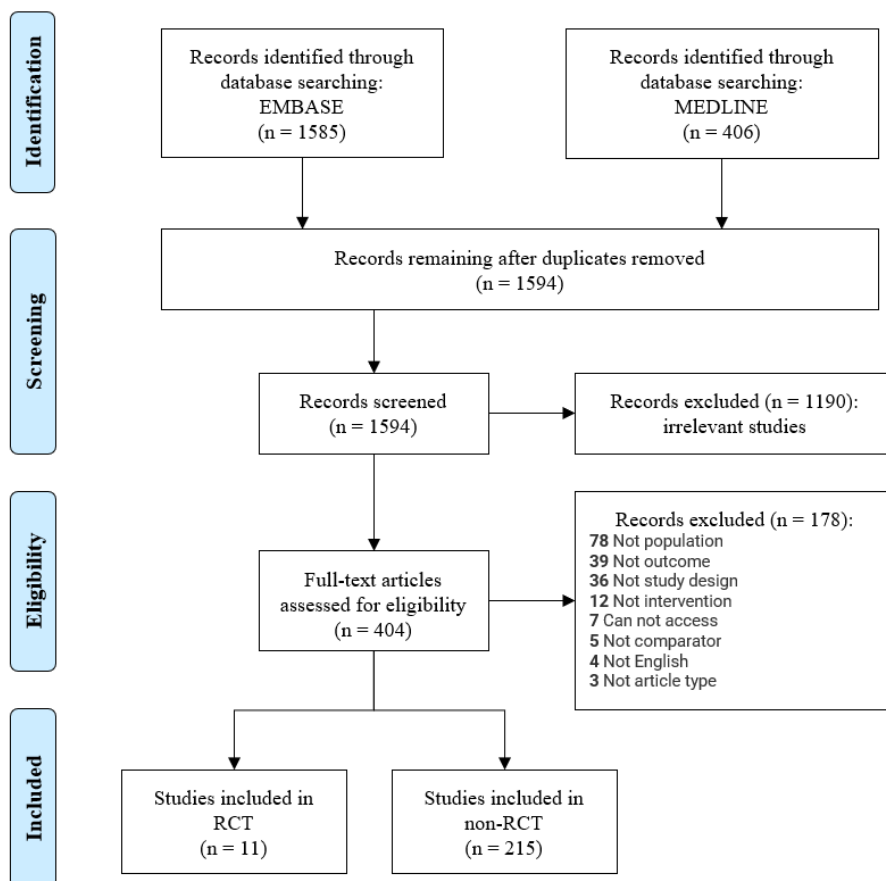
(5) **การบันทึกข้อมูล (data extraction)** ขั้นตอนต่อไปหลังจากคัดกรองบทความ คือการพิจารณาอ่านบทความทั้งหมดอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ในทบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความที่รวบรวมได้

(6) **การวิเคราะห์ข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย** การวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพของยาชีววัตถุแต่ละชนิดเลือกใช้การศึกษาแบบ RCT ขณะที่การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยใช้ข้อมูลจากการศึกษาทั้งแบบ RCT และ non-RCT (ตามมติที่ประชุมคณะกรรมการประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมเมื่อวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2563) (41) ส่วนการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่รวบรวมได้จะใช้แนวทางของ Cochrane collaboration ซึ่งเป็นวิธีการประเมินคุณภาพที่ได้รับการยอมรับค่อนข้างสูง มีความครอบคลุม และมีการประเมินที่ชัดเจน

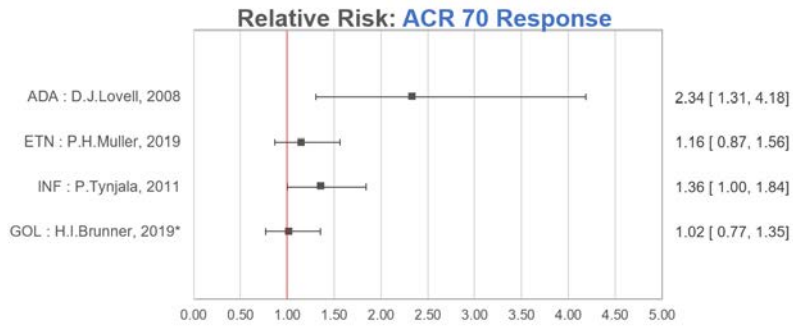
ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

คณะผู้วิจัยสืบค้นบทความจากฐานข้อมูล 2 แห่ง ประกอบด้วย MEDLINE (จำนวน 406 เรื่อง) และ Embase (จำนวน 1,585 เรื่อง) โดยกำหนดการสืบค้นย้อนหลัง 20 ปี จนถึงวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2563 พบบทความทั้งหมดจำนวน 1,594 เรื่อง หลังจากนั้น คณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความทั้งหมดจากชื่อเรื่อง (title) และบทคัดย่อ (abstract) โดยคัดออกจำนวน 1,190 เรื่อง และคัดเลือกบทความที่อ่านฉบับเต็ม (full-text article) ตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกและคัดบทความออกอีกจำนวน 393 เรื่อง จึงได้บทความคัดเข้าที่เป็นการศึกษาแบบ RCT ทั้งหมดจำนวน 11 เรื่อง อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยไม่ได้กำหนดกลุ่มประชากรสำหรับการสืบค้นเป็นผู้ป่วย refractory non-sJIA แต่แรกเพื่อให้ครอบคลุมบทความต่าง ๆ มากที่สุด เนื่องจากนิยามของ refractory non-sJIA ในแต่ละการศึกษาอาจแตกต่างกัน ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงทำการคัดเลือกบทความที่สอดคล้องกับประชากรกลุ่มเป้าหมาย ข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุที่ถูกเสนอเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ (second-line treatment) รวมถึงมติของคณะกรรมการต่าง ๆ ซึ่งได้บทความทั้งหมด จำนวน 5 บทความ แต่ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ได้ เนื่องจากทั้ง 5 บทความมาจากการศึกษาที่สนใจยาชีววัตถุเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับการใช้ยามาตรฐานเพียงอย่างเดียวหรือการใช้ยามาตรฐานร่วมกับยาหลอก (placebo) และไม่มีการศึกษาแบบ head-to-head study อีกทั้งการออกแบบวิธีการศึกษามีความ

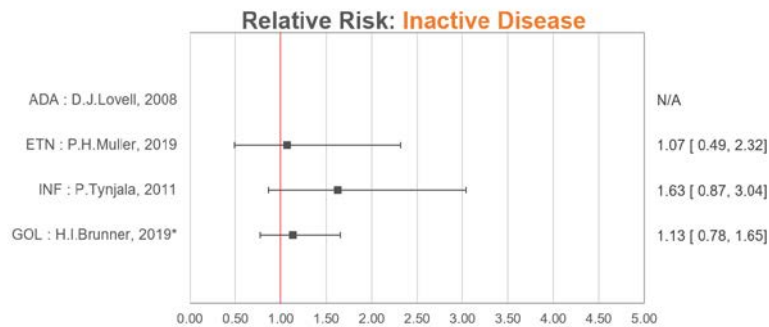
แตกต่างกัน เช่น บางการศึกษาไม่แบ่ง phase บางการศึกษาแบ่งเป็น 2-3 phase บางการศึกษาไม่มีระยะ lead-in บางการศึกษามีระยะ lead-in เป็นต้น ดังนั้น บทความเหล่านี้จึงไม่เหมาะสมต่อการทำ meta-analysis การประเมินความคุ้มค่าในครั้งนี้จึงใช้ข้อมูลประสิทธิภาพของยาชีววัตถุแต่ละชนิดจากแต่ละการศึกษา โดย 2 ใน 5 บทความที่พบเป็นการศึกษาของยา etanercept คณะผู้วิจัยจึงเลือกเพียง 1 บทความที่มีข้อมูลครอบคลุมและสอดคล้องกับการศึกษานี้มากกว่า จึงได้บทความทั้งหมด 4 บทความ ดังรูปที่ 3-6 (A) และ (B) ทั้งนี้ ระยะเวลาการติดตามผลลัพธ์ (follow-up period) ในแต่ละการศึกษามีช่วงครอบคลุมระหว่าง 6 ถึง 104 สัปดาห์ และไม่พบผลลัพธ์ด้านการหายจากโรค (remission) คณะผู้วิจัยจึงคำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk หรือ RR) จากการรายงานทุกช่วงระยะเวลาการติดตามผลลัพธ์และกำหนดให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์คงที่ตลอดระยะเวลาการให้การรักษา โดยสรุป ผลลัพธ์ที่ใช้การศึกษานี้เป็นผลลัพธ์โดยรวมของการรักษาโรค non-SJIA ทุกชนิด ประกอบด้วย 1) การตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR30 2) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของความเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก active disease เป็น ACR70 และ 3) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ACR70 เป็น inactive disease รายละเอียดดังตารางที่ 3-15



รูปที่ 3-5 PRISMA flow diagram



(A) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก active disease เป็น ACR70



(B) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ACR70 เป็น inactive disease

รูปที่ 3-6 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ตารางที่ 3-15 ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	เอกสารอ้างอิง
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุและตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR30			
Adalimumab	0.9412	n/a	(20)
Etanercept	0.9333	n/a	(42)
Infliximab	0.9500	n/a	(43)
Golimumab	0.8902	n/a	(18)
ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก active disease เป็น ACR70			
Adalimumab	2.3368	0.7344	(20)
Etanercept	1.1636	0.1772	(42)
Infliximab	1.3571	0.2138	(43)
Golimumab	1.0208	0.1483	(18)
ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ACR70 เป็น inactive disease			
Adalimumab	n/a*	n/a*	n/a*
Etanercept	1.0667	0.4676	(42)
Infliximab	1.6250	0.5533	(43)
Golimumab	1.1337	0.2240	(18)

*หมายเหตุ เนื่องจากไม่พบข้อมูลการวัดผลลัพธ์ระดับ inactive disease ของยา adalimumab และไม่พบข้อมูลการวัดผลลัพธ์ระดับ remission ของยาทุกตัวในการศึกษาทางคลินิก จึงไม่สามารถวิเคราะห์ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และไม่สามารถปรับความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพดังกล่าวจึงเป็นไปตามประสิทธิภาพของการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

3) ต้นทุน (cost)

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ในการประเมินความคุ้มค่า ดังนั้นต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ซึ่งวิเคราะห์รวมกับความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit) โดยมีรายละเอียดดังนี้

(1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical costs)

เริ่มตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง การฟื้นฟูสมรรถภาพ และการรักษาระยะสุดท้าย (terminal care) ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) การดูแลที่บ้าน (home care) การซื้อยามากินเอง และการรักษาแบบทางเลือก โดยแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

ประเภทที่ 1 ต้นทุนค่ายาชีววัตถุ

ราคายาชีววัตถุอ้างอิงจากราคายาที่บริษัทตอบแบบสอบถาม ราคายาที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยหรือเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงราคายาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2564 (44) โดยนำราคาดังกล่าวมาคำนวณร่วมกับวิธีการให้ยาที่สอดคล้องกับอายุของผู้ป่วย ซึ่งมีรายละเอียดราคาต่อ 1 คอร์สการรักษาดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 3-16 ต้นทุนค่ายาชีววัตถุต่อ 1 คอร์สการรักษา*

รายการยา: ขนาดยา**	ปีที่	ความถี่ ในการให้ยา	ระยะเวลา	ค่ายา 1 คอร์สการรักษา (บาท/5 ปี)		
				ชื่อการค้าที่ 1	ชื่อการค้าที่ 2	ชื่อการค้าที่ 3
Adalimumab (21): 20 หรือ 40 mg/ ครั้ง				Amgevita 20 & Amgevita 40	Amgevita 20 & Hyrimoz 40	Amgevita 20 & Hulio 40
	1	ทุก 2 สัปดาห์	12 เดือน	155,792	156,000	156,000
	2	ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน	23,968	24,000	24,000
		ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน	23,968	24,000	24,000
	3-5	ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน	11,984	12,000	12,000
		ทุก 8 สัปดาห์	3 เดือน	5,992	6,000	6,000
				รวม	341,544	342,000
Etanercept (ETN): 25 หรือ 50 mg/ ครั้ง				Enbrel 25 & Enbrel 50	Erelzi 25 & Erelzi 50	Nepexto 25 & Nepexto 50
	1	ทุก 1 สัปดาห์	12 เดือน	234,000	200,304	200,304
	2	ทุก 2 สัปดาห์	3 เดือน	31,500	26,964	26,964
		ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน	18,000	15,408	15,408
	3-5	ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน	13,500	11,556	11,556
		ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน	9,000	7,704	7,704
				รวม	391,500	335,124

รายการยา: ขนาดยา**	ปีที่	ความถี่ ในการให้ยา	ระยะเวลา	ค่ายา 1 คอร์สการรักษา (บาท/5 ปี)		
				ชื่อการค้าที่ 1	ชื่อการค้าที่ 2	ชื่อการค้าที่ 3
Infliximab (INF): 3-10 mg/kg/ครั้ง (เฉลี่ย 5 mg/kg/ครั้ง)	1	สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 ทุก 8 สัปดาห์	12 เดือน	Remicade 100	Remsima 100	-
				141,861	98,165	
	2	ทุก 8 สัปดาห์ ทุก 12 สัปดาห์	6 เดือน	57,042	39,472	
				59,496	41,170	
	3-5	ทุก 12 สัปดาห์	36 เดือน	285,298	197,422	
		รวม	543,696	376,230		
Golimumab (GOL): 45 หรือ 50 mg/ ครั้ง	1-5	ทุก 1 เดือน	60 เดือน	Simponi 40 & Simponi 50		-
				2,169,563		
				รวม	2,169,563	

หมายเหตุ *ตลอดชีวิตผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาชีววัตถุเพียง 1 คอร์สการรักษาเท่านั้น

**เนื่องจากขนาดยา infliximab เป็นช่วง (3-10 mg/kg/ครั้ง) ที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษามีมติให้ใช้ขนาดยาเท่ากับ 5 mg/kg/ครั้ง ในการคำนวณค่ายา infliximab รายละเอียดตามตารางที่ 3-9

ประเภทที่ 2 ต้นทุนค่ายามาตรฐาน ยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และค่าบริการทางการแพทย์

ในการวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุน พิจารณาต้นทุนต่าง ๆ ที่เกิดจากโรค non-sJIA และภาวะแทรกซ้อนสำคัญต่าง ๆ โดยรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน (medical record review) และฐานข้อมูลของโรงพยาบาล (hospital database) แบ่งต้นทุนต่าง ๆ ตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้น ทั้งนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนดังกล่าวข้างต้นใช้ข้อมูลจากแหล่งข้อมูลที่แตกต่างกันจึงจำเป็นต้องเชื่อมต่อข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายในแต่ละครั้งการรักษาเพื่อให้สอดคล้องกับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยและสามารถนำข้อมูลต้นทุนที่ได้จากการวิเคราะห์เข้าสู่การวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ได้ จึงต้องจัดการข้อมูลต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลทางคลินิกจากเวชระเบียนและข้อมูลค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โดยมีแนวทางการจัดการดังรูปที่ 3-7 กล่าวคือ นักวิจัยที่เป็นบุคลากรในโรงพยาบาลซึ่งเป็นบุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้คัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาตามเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกและเป็นผู้เข้าถึงข้อมูลรหัสผู้ป่วย (HN) และรหัสผู้เข้าร่วมโครงการ (study ID) (ข้อมูลชุดที่ 2: มีรหัสสำหรับการเข้าถึงไฟล์ Excel) รวมถึงเป็นผู้ประสานงานกับผู้ดูแลฐานข้อมูลเพื่อจัดการเปลี่ยนข้อมูล HN เป็น study ID ก่อนส่งข้อมูลที่ดึงจากฐานข้อมูลให้แก่คณะผู้วิจัยตามนโยบายการรักษาความลับของข้อมูลส่วนบุคคล จากนั้นคณะผู้วิจัยจึงจะจัดการข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ (ข้อมูลชุดที่ 4) (รายละเอียดข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากโรงพยาบาลแสดงในภาคผนวก ง)



รูปที่ 3-7 แนวทางการจัดการข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ในกรณีที่พบความผิดปกติของข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจะมีการประสานงานกับผู้ตั้งข้อมูลเพื่อตรวจสอบความถูกต้องและปรับแก้ให้เหมาะสม หากข้อมูลไม่ครบถ้วน (missing data) เช่น ไม่ระบุค่าใช้จ่ายในการรักษาครั้งนั้น จะไม่มีการนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ ทั้งนี้ ข้อมูลค่าใช้จ่ายทั้งหมดถูกปรับค่าให้เป็นต้นทุนใน พ.ศ. 2563 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) (45) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา และปรับให้ค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อราคาเรียกเก็บ (cost to charge ratio) เท่ากับ 1.63 ซึ่งเป็นอัตราส่วนของโรงพยาบาลทั่วไป/โรงพยาบาลศูนย์ เนื่องจากไม่มีข้อมูลของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ทั้งนี้ อัตราส่วนดังกล่าวส่งผลให้ต้นทุนสูงกว่าราคาที่โรงพยาบาลเรียกเก็บ (27) ผลการวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนตรงทางการแพทย์แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 3-17 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
ต้นทุนค่ายามาตรฐาน (standard medicines) (บาท)				A
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,869.65	61.39	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	1,869.65	61.39	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,869.65	61.39	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	1,869.65	61.39	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	1,869.65	61.39	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	1,869.65	61.39	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
2. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	2,348.69	94.24	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	2,542.90	424.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	2,047.13	171.47	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	2,348.69	94.24	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	2,542.90	424.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	2,047.13	171.47	
ต้นทุนค่ายาสำหรับการรักษาโรคอื่นและ/หรือภาวะแทรกซ้อน (บาท)*				A
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	294.58	87.56	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	355.59	26.21	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	294.58	87.56	
2. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	653.13	162.60	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	653.14	442.71	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,981.59	468.37	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	294.58	87.56	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	653.13	162.60	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	653.14	442.71	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	1,981.59	468.37	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	294.58	87.56	
ต้นทุนค่าบริการอื่น ๆ (ไม่รวมค่ายา) (บาท)**				A
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	3,222.73	271.08	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	3,222.73	271.08	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	3,222.73	271.08	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	1,117.39	193.37	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	3,222.73	271.08	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	3,222.73	271.08	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	3,222.73	271.08	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	1,117.39	193.37	
2. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	1,798.82	65.68	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	1,356.22	152.65	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	1,799.26	81.81	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	1,117.39	193.37	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	1,798.82	65.68	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	1,356.22	152.65	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	1,799.26	81.81	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	1,117.39	193.37	

หมายเหตุ

* ต้นทุนค่าสำหรับการรักษาโรคและ/หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น เป็นต้นทุนที่เกิดจากรโรคและ/หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ 1) วัณโรค (tuberculosis) 2) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล (URI with hospitalization) 3) การติดเชื้อรุนแรง (serious infections) 4) ภาวะตับอักเสบ (hepatitis)

** ต้นทุนค่าบริการอื่น ๆ (ไม่รวมค่ายา) เป็นต้นทุนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในสถานพยาบาลที่ไม่ใช่ค่ายา เช่น ค่าบริการผู้ป่วยนอก ค่าบริการผู้ป่วยใน ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าแพทย์ เป็นต้น

A หมายถึง ฐานข้อมูลโรงพยาบาล จำนวน 1 แห่ง

(2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical costs)

ต้นทุนดังกล่าวเกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) ซึ่งมาจากการสอบถามรายได้ที่สูญเสียจากการขาดงานเพื่อพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดหมาย และ/หรือ เพื่อดูแลผู้ป่วยที่บ้าน โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาเรื่อง Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand (46) และปรับค่าให้เป็นปัจจุบันด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค พ.ศ. 2563 สำหรับต้นทุนจากเงินอุดหนุนการศึกษาผู้พิการนั้น มีการพิจารณาเฉพาะสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยมีความพิการ/ความบกพร่องทางกายที่คงอยู่ถาวร (disability) ร่วมด้วย และไม่รวมต้นทุนดังกล่าวในสถานะสุขภาพที่ไม่มี disability การนำต้นทุนดังกล่าวเข้าสู่แบบจำลองเพื่อให้สะท้อนต้นทุนที่รัฐต้องสนับสนุนให้แก่ผู้พิการซึ่งเป็นต้นทุนคนละส่วนกับเงินที่รัฐสนับสนุนเกี่ยวกับการดูแลและให้การรักษาทางการแพทย์ เนื่องจากผลกระทบหลักที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย refractory non-sJIA คือความพิการ/ความบกพร่องทางกายที่คงอยู่ถาวร แม้ว่าโรคดังกล่าวไม่ได้เพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตเหมือนโรค JIA ชนิด systemic แต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ตารางที่ 3-18 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์: ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าที่พัก การดูแล การขาดรายได้ของผู้ดูแล (บาท/3 เดือน)				B
1. การรักษา ต่อ 1 visit	Gamma	1,970.24	210.24	
2. ต้นทุนที่เกิดเฉพาะปีแรก	Gamma	523.22	203.23	
ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์: เงินอุดหนุนการศึกษาผู้พิการ (บาท/3 เดือน)				C
1. ก่อนประถมศึกษา (0-3 ปี)	Fix	0	n/a	
2. ประถมศึกษา (4-6 ปี)	Fix	5,001.13	n/a	
3. มัธยมศึกษาตอนต้น (7-12 ปี)	Fix	4,926.13	n/a	
4. มัธยมศึกษาตอนปลาย (13-18 ปี)	Fix	5,583.13	n/a	

หมายเหตุ B หมายถึง ข้อมูลจากการศึกษาอื่น (46)

C หมายถึง ข้อมูลจาก ราชกิจจานุเบกษา: ระเบียบกระทรวงศึกษาธิการว่าด้วยการกำหนดมาตรฐานการช่วยเหลือนักเรียนในโรงเรียนเอกชนเป็นเงินอุดหนุนรายบุคคล (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2560 (47)

(3) ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (number of visits)

การวิเคราะห์ข้อมูลความถี่ของการมารับการรักษาพยาบาลโดยจำแนกตามสถานะสุขภาพ การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ กล่าวคือ การรักษามาตรฐาน การรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุแต่ละชนิด โดยความถี่ในการมาโรงพยาบาลของแต่ละสถานะสุขภาพในช่วงที่ได้รับการรักษามาตรฐานนั้น เป็นข้อมูลที่ได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 แห่ง ส่วนความถี่ในช่วงที่ได้รับยาชีววัตถุ ใช้ความถี่สูงสุดที่เป็นไปได้ซึ่งมาจากวิธีการให้ยาตามแนวทางการให้ยาชีววัตถุในหัวข้อที่ 3.2.3 ตารางที่ 3-9 ซึ่งกำหนดโดยผู้เชี่ยวชาญ ดังแสดงในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 3-19 ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit ต่อ 3 เดือน)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
1. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors (ช่วงเวลาที่ได้รับยาชีววัตถุ)				
ความถี่ในการมาโรงพยาบาลเพื่อรับยา adalimumab ในช่วง 5 ปี (หน่วย: ครั้ง/3 เดือน)*				D
Cycle 1: ให้ยา adalimumab ทุก 2 สัปดาห์	fix	7.00	-	
Cycle 2: ให้ยา adalimumab ทุก 2 สัปดาห์	fix	6.00	-	
Cycle 3: ให้ยา adalimumab ทุก 2 สัปดาห์	fix	7.00	-	
Cycle 4: ให้ยา adalimumab ทุก 2 สัปดาห์	fix	6.00	-	
Cycle 5: ให้ยา adalimumab ทุก 3 สัปดาห์	fix	4.00	-	
Cycle 6: ให้ยา adalimumab ทุก 4 สัปดาห์	fix	4.00	-	
Cycle 7: ให้ยา adalimumab ทุก 6 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 8: ให้ยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 9: ให้ยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 10: ให้ยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
Cycle 11: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 12: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 13: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 14: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 15: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 16: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 17: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 18: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 19: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 20: ให้อยา adalimumab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit/ 3 เดือน) เพื่อรับยา etanercept ในช่วง 5 ปี (หน่วย: ครั้ง/ 3 เดือน)*				D
Cycle 1: ให้อยา etanercept ทุก 1 สัปดาห์	fix	13.00	-	
Cycle 2: ให้อยา etanercept ทุก 1 สัปดาห์	fix	13.00	-	
Cycle 3: ให้อยา etanercept ทุก 1 สัปดาห์	fix	13.00	-	
Cycle 4: ให้อยา etanercept ทุก 1 สัปดาห์	fix	13.00	-	
Cycle 5: ให้อยา etanercept ทุก 2 สัปดาห์	fix	7.00	-	
Cycle 6: ให้อยา etanercept ทุก 3 สัปดาห์	fix	4.00	-	
Cycle 7: ให้อยา etanercept ทุก 4 สัปดาห์	fix	3.00	-	
Cycle 8: ให้อยา etanercept ทุก 6 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 9: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 10: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 11: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 12: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 13: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 14: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 15: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 16: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 17: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 18: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 19: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 20: ให้อยา etanercept ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit/ 3 เดือน) เพื่อรับยา infliximab ในช่วง 5 ปี (หน่วย: ครั้ง/ 3 เดือน)*				D
Cycle 1: ให้อยา infliximab สัปดาห์ที่ 0, 2, 6	fix	3.00	-	
Cycle 2: ให้อยา infliximab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 3: ให้อยา infliximab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 4: ให้อยา infliximab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 5: ให้อยา infliximab ทุก 8 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 6: ให้อยา infliximab ทุก 8 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 7: ให้อยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	2.00	-	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
Cycle 8: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 9: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 10: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 11: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 12: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 13: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 14: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 15: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 16: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 17: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 18: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
Cycle 19: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	2.00	-	
Cycle 20: ให้ยา infliximab ทุก 12 สัปดาห์	fix	1.00	-	
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit/ 3 เดือน) เพื่อรับยา golimumab ในช่วง 5 ปี (หน่วย: ครั้ง/ 3 เดือน)*				D
Cycle 1: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 2: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 3: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 4: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 5: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 6: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 7: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 8: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 9: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 10: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 11: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 12: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 13: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 14: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 15: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 16: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 17: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 18: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 19: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
Cycle 20: ให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน	fix	3.00	-	
2. กรณีได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF-α inhibitors (ช่วงเวลาที่ไม่ได้รับยาชีววัตถุ)				
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit/ 3 เดือน) เพื่อรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (หน่วย: ครั้ง/ 3 เดือน)				E
• การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	1.5821	0.1157	
• การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	0.5441	0.0466	

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	0.2070	0.0449	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	0.2160	0.1181	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	1.5821	0.1157	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	0.5441	0.0466	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	0.2070	0.0449	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	0.2160	0.1181	
3. กรณีได้รับเฉพาะการรักษามาตรฐาน				
ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit/ 3 เดือน) เพื่อรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (หน่วย: ครั้ง/ 3 เดือน)				E**
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC	Gamma	1.5821	0.1157	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70	Gamma	0.5441	0.0466	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN	Gamma	0.2070	0.0449	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM	Gamma	0.2160	0.1181	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ AC + Disability	Gamma	1.5821	0.1157	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ ACR70 + Disability	Gamma	0.5441	0.0466	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ IN + Disability	Gamma	0.2070	0.0449	
● การรักษาผู้ป่วยสถานะสุขภาพ RM + Disability	Gamma	0.2160	0.1181	

หมายเหตุ D หมายถึง ข้อมูลจากการคำนวณตามแนวทางการให้ยาที่ผู้เชี่ยวชาญกำหนด
E หมายถึง ข้อมูลจากเวชระเบียน/ E** ใช้ข้อมูลเดียวกันกับการรักษามาตรฐาน
*ในแต่ละ cycle มีความถี่การให้ยาไม่เท่ากัน เนื่องจากในแบบจำลอง 1 cycle มีจำนวน 91.5 วัน

4) ค่าอรรถประโยชน์ (utility score)

ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่าง ๆ เก็บรวบรวมจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วย โดยสอบถามตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้น และพิจารณาถึงภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พิจารณาในการศึกษานี้ ได้แก่ 1) วัณโรค (tuberculosis) 2) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล (URI with hospitalization) 3) การติดเชื้อรุนแรง (serious infections) 4) ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) ทั้งนี้ เครื่องมือที่ใช้คือแบบประเมิน EQ-5D-3L หรือ EQ-5D-Y ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย EuroQol Group ในฉบับภาษาไทย ร่วมกับการประเมินด้วย EQ visual analogue scale (EQ VAS) ซึ่งพิจารณาตามอายุของผู้ป่วย ดังนี้

ตารางที่ 3-20 แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ

อายุของผู้ป่วย	ชนิดของแบบประเมิน	ผู้ให้ข้อมูล
น้อยกว่า 18 ปี	EQ-5D-Y และ EQ VAS	ตัวแทนผู้ป่วย
18 ปีขึ้นไป	EQ-5D-3L และ EQ VAS	ผู้ป่วย

จากนั้นนำคำตอบมาวิเคราะห์หาค่าอรรถประโยชน์ด้วยตารางคะแนนอรรถประโยชน์ ซึ่งมาจากการคำนวณด้วยสมการที่พัฒนาขึ้นสำหรับประชากรชาวญี่ปุ่น (38) เนื่องจากยังไม่มีชุดข้อมูลสำหรับคนไทย ตามมติที่ประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ในการประชุมครั้งที่ 1/2564 เมื่อวันที่ 28 มกราคม พ.ศ. 2564 (48) โดยค่าอรรถประโยชน์ของแต่ละสถานะสุขภาพ แสดงดัง**ตารางที่ 3-21** อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถวิเคราะห์คะแนนคุณภาพชีวิตที่เก็บด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-3L ได้ เนื่องจากจำนวนผู้ให้ข้อมูลน้อยเกินไป (6 ราย) (ดังรายละเอียดในหัวข้อที่ 3.2.2 **ตารางที่ 3-4**) สำหรับคะแนนคุณภาพชีวิตเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะข้อถูกทำลายหรือพิการ (disability: dis) คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมและใช้ข้อมูล disutility weight ในหมวด musculoskeletal problem จากการศึกษาของ Minsu Ock และคณะ (49) แทนการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย เนื่องจากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่มีความบกพร่องดังกล่าวเป็นไปได้ยาก เพราะเป็นผลลัพธ์ที่เกิดในระยะยาว

ตารางที่ 3-21 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย non-sJIA

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	จำนวนผู้ให้ข้อมูล (คน)	แหล่งข้อมูล
ค่าอรรถประโยชน์ จาก EQ-5D-Y					
(1) สถานะสุขภาพ AC	Beta	0.8803	0.0132	38	F
(2) สถานะสุขภาพ ACR70	Beta	0.9293	0.0173	18	
(3) สถานะสุขภาพ IN	Beta	0.9624	0.0121	22	
(4) สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.9685	0.0315	2	
ค่าอรรถประโยชน์ จาก EQ VAS					
(1) สถานะสุขภาพ AC	Beta	0.8013	0.0289	38	F
(2) สถานะสุขภาพ ACR70	Beta	0.9106	0.0348	18	
(3) สถานะสุขภาพ IN	Beta	0.9473	0.0365	22	
(4) สถานะสุขภาพ RM	Beta	0.9750	0.0250	2	
ค่าอรรถประโยชน์ กรณี Disability					
(1) สถานะสุขภาพ AC + disability	fix	0.4650	n/a	n/a	G
(2) สถานะสุขภาพ ACR70 + disability	fix	0.5090	n/a	n/a	
(3) สถานะสุขภาพ IN + disability	fix	0.6560	n/a	n/a	
(4) สถานะสุขภาพ RM + disability	fix	0.7950	n/a	n/a	
ค่า disutility weight					
(1) สถานะสุขภาพ AC + disability	Beta	0.5350	0.0474	n/a	H1
(2) สถานะสุขภาพ ACR70 + disability	Beta	0.4910	0.0480	n/a	H2
(3) สถานะสุขภาพ IN + disability	Beta	0.3440	0.0467	n/a	H3
(4) สถานะสุขภาพ RM + disability	Beta	0.2050	0.0383	n/a	H4

หมายเหตุ

F หมายถึง ข้อมูลจากการสัมภาษณ์พ่อแม่ ผู้ปกครอง ญาติของผู้ป่วย

G หมายถึง ข้อมูลจากการคำนวณด้วยค่า disutility weight (30)

H หมายถึง ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งใช้การศึกษาของ Minsu Ock และคณะ (49)

โดย H1 มาจาก dw ของ musculoskeletal problems: legs, severe

H2 มาจาก dw ของ musculoskeletal problems: legs, moderate

H3 มาจาก dw ของ musculoskeletal problems: arms, mild

H4 มาจาก dw ของ musculoskeletal problems: legs, mild

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยทางเลือกต่าง ๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ

3.3.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่

1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นคือการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI) ของตัวแปร ซึ่งจะทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER และในกรณีที่ไม่มีค่า 95%CI ใช้สัดส่วนร้อยละ 30 แทน 95%CI การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram รวมทั้งอาจมีการวิเคราะห์ two-way sensitivity analysis หรือ multi-way sensitivity analysis สำหรับตัวแปรบางตัว และมีการวิเคราะห์ความไวโดยการเปรียบเทียบระหว่างกรณีที่พิจารณาและไม่พิจารณาต้นทุนทางอ้อมร่วมด้วย (27)

2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis, PSA)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นคือการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (27)

3.3.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

กรณีที่เกิดการวิเคราะห์ต้นทุนหรือผลประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพ (27)

3.3.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดการณ์การภาระด้านการเงินของผู้กำหนดนโยบาย และ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยาชีววัตถุเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยประมาณการในช่วงระยะเวลา 5 ปี (27) ภายใต้มุมมองของรัฐบาลหรือผู้ให้บริการซึ่งพิจารณาเฉพาะต้นทุนตรงทางการแพทย์และไม่มีการปรับลดด้วย discount rate ส่วนจำนวนผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายได้มาจากการประมาณการข้อมูลทางระบาดวิทยาจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ (รายละเอียดในหัวข้อที่ 3.2.1 ตารางที่ 3-1) โดยการวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 กรณี ได้แก่ (1) base case analysis ซึ่งวิเคราะห์ด้วยจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 100 ตามจำนวนผู้ป่วยที่ได้จากการประมาณการ และ (2) scenario analysis ซึ่งจำแนกวิเคราะห์โดยจำแนกตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100 ร้อยละ 70 ร้อยละ 50 และร้อยละ 25 ตามลำดับ (ตารางที่ 3-22) ทั้งนี้ การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเป็นการหาส่วนต่างของงบประมาณที่เพิ่มขึ้นโดยเปรียบเทียบระหว่างต้นทุนรวมทั้งหมดของกรณีที่มีเทคโนโลยีใหม่กับต้นทุนรวมทั้งหมดในกรณีที่ไม่มีเทคโนโลยีใหม่ (สถานการณ์ปัจจุบัน) เพื่อให้ทราบถึงจำนวนงบประมาณที่รัฐบาลต้องสนับสนุนเพิ่มเติมหากมีการบรรจุยาไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ตารางที่ 3-22 จำนวนผู้ป่วย refractory non-sJIA ในระยะเวลา 5 ปี จำแนกตามอัตราการเข้าถึงยา

อัตราการเข้าถึง	ประเภทผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ราย)				
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5
ร้อยละ 100	ผู้ป่วยใหม่	353	35	35	35	35
	ผู้ป่วยเก่า	-	353	388	423	458
ร้อยละ 75	ผู้ป่วยใหม่	247	25	25	25	25
	ผู้ป่วยเก่า	-	247	272	297	322
ร้อยละ 50	ผู้ป่วยใหม่	177	18	18	18	18
	ผู้ป่วยเก่า	-	177	195	213	231
ร้อยละ 25	ผู้ป่วยใหม่	88	9	9	9	9
	ผู้ป่วยเก่า	-	88	97	106	115

บทที่ 4

ผลการศึกษา

4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

จากการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐานด้วยการคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว และการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor ได้แก่ adalimumab, etanercept, infliximab หรือ golimumab โดยแยกวิเคราะห์ตาม ชื่อการค้า ผลการศึกษาพบว่า ยังไม่มียาชีววัตถุชนิดใดคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในบริบทของ ประเทศไทย เมื่อพิจารณาด้วยระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ จากการวิเคราะห์ base case ซึ่งใช้คะแนนคุณภาพชีวิตจาก EQ-5D-Y พบว่า ยาชีววัตถุที่มีค่า ICER ต่ำที่สุด คือ ยา adalimumab (205,011.72-205,224.65 บาท/ปีสุขภาพะ) รองลงมา คือ infliximab (441,076.79-640,657.08 บาท/ปีสุขภาพะ), etanercept (2,134,755.53-2,280,311.82 บาท/ปีสุขภาพะ) และ golimumab (93,198,576.53 บาท/ปีสุขภาพะ) ตามลำดับ (*ตารางที่ 4-1*) สำหรับการวิเคราะห์ scenario ซึ่งใช้คะแนนคุณภาพชีวิตจาก EQ VAS พบผลการศึกษาในทิศทางเดียวกัน แต่ค่า ICER สูงกว่ากรณี base case เพียงเล็กน้อย ดังรายละเอียดใน *ตารางที่ 4-2*

ในด้านของต้นทุนทั้ง base case และ scenario analysis มีข้อมูลต้นทุนแต่ละชนิดเท่ากัน เนื่องจากส่วนที่ แตกต่างกัน คือ คะแนนคุณภาพชีวิต โดยต้นทุนรวมทั้งหมดตลอดชีวิตในสถานการณ์ปัจจุบัน (ไม่มียาชีววัตถุ) คือ 790,187 บาท ขณะที่กรณีมียาชีววัตถุต้นทุนรวมทั้งหมดมีมูลค่าประมาณ 1-1.6 ล้านบาท ยกเว้นกรณีที่ใช้ ยา golimumab ที่ต้นทุนจะเพิ่มสูงขึ้นเป็น 3 ล้านบาท หากพิจารณาด้านต้นทุนตลอดชีวิตเฉพาะต้นทุนยาชีววัตถุ จะเห็นได้ว่า มีมูลค่าประมาณ 3-5 แสนบาท ยกเว้นกรณีของยา golimumab ที่มีต้นทุนสูงกว่ายาชีววัตถุชนิด อื่น ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากขนาดและวิธีการใช้ยา golimumab เป็นขนาดปกติและไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาด หรือวิธีการให้ยา โดยยานี้มีความถี่ในการให้ยาก่อนข้างบ่อยครั้ง (ทุก 1 เดือน เป็นระยะเวลา 5 ปี) ส่วนต้นทุน ตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์อยู่ในช่วงประมาณ 3-5 แสนบาทเช่นกัน โดยยา adalimumab มีต้นทุนดังกล่าว น้อยที่สุดและ etanercept มีต้นทุนดังกล่าวสูงที่สุด

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ด้านสุขภาพ พบว่า adalimumab เพิ่มจำนวนปีสุขภาพะได้มากที่สุด (1.97 ปี) รองลงมา คือ infliximab (0.76 ปี), etanercept (0.36 ปี) และ golimumab (0.02 ปี) ตามลำดับ สำหรับปีชีวิตนั้น ยาชีววัตถุกลุ่มดังกล่าวไม่มีผลเพิ่มปีชีวิตในผู้ป่วย non-sJIA ทำให้ปีชีวิตรวมทั้งหมดเท่ากับ 67 ปีในทุก ทางเลือก

ตารางที่ 4-1 การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี base case analysis)

ทางเลือก		ต้นทุนตลอดชีวิต (บาท)*			ปีชีวิตทั้งหมด (ปี)**	ปีสุขภาพทั้งหมด (ปี)	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)	ส่วนต่างปีสุขภาพ (ปี)	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีสุขภาพ)
		ต้นทุนรวมทั้งหมด	ต้นทุนยาชีววัตถุ	ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์					
ST alone	Comparator	790,187	-	381,608.04	67.00	22.60	-	-	-
ST+ ADA	Amgevita 20 & Amgevita 40	1,194,365	314,424.01	345,178.16	67.00	24.57	404,178	1.97	205,012
	Amgevita 20 & Hyrimoz 40	1,194,785	314,843.80	345,178.16	67.00	24.57	404,598	1.97	205,225
	Amgevita 20 & Hulio 40	1,194,785	314,843.80	345,178.16	67.00	24.57	404,598	1.97	205,225
ST+ ETN	Enbrel 25 & Enbrel 50	1,611,951	364,268.25	501,668.37	67.00	22.96	821,764	0.36	2,280,312
	Erelzi 25 & Erelzi 50	1,559,496	311,813.62	501,668.37	67.00	22.96	769,309	0.36	2,134,756
	Nepexto 25 & Nepexto 50	1,559,496	311,813.62	501,668.37	67.00	22.96	769,309	0.36	2,134,756
ST+ INF	Remicade 100	1,277,991	493,361.08	364,602.28	67.00	23.36	487,804	0.76	640,657
	Remsima 100	1,126,028	341,398.37	364,602.28	67.00	23.36	335,841	0.76	441,077
ST+ GOL	Simponi 45 & Simponi 50	2,911,805	1,843,459.40	466,342.70	67.00	22.62	2,121,618	0.02	93,198,577

หมายเหตุ: * ในการวิเคราะห์ต้นทุนข้อมูลได้ผ่านการปรับลด ด้วยอัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 เพื่อให้ต้นทุนในช่วงเวลาที่แตกต่างกันเป็นมูลค่าปัจจุบัน

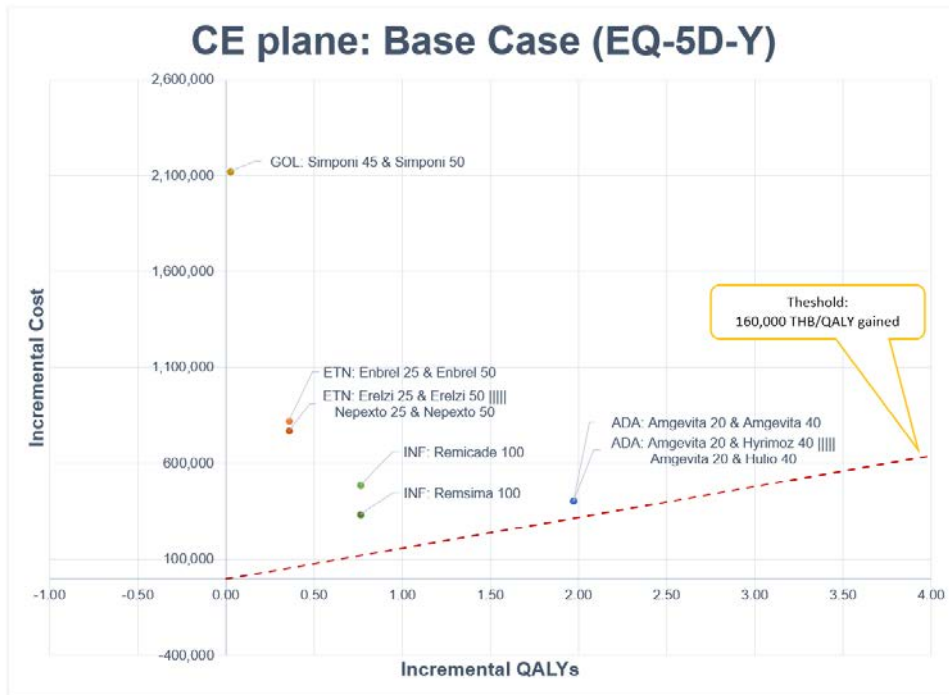
**การนำเสนอข้อมูลปีชีวิตไม่มีการปรับลดผลลัพธ์

ตารางที่ 4-2 การวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี scenario analysis)

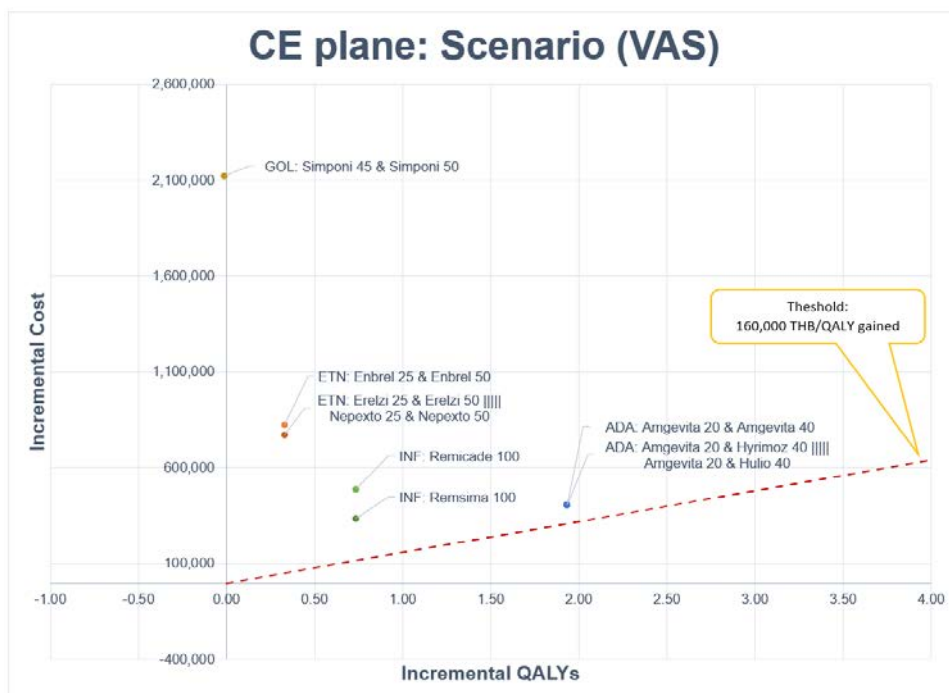
ทางเลือก		ต้นทุนตลอดชีวิต (บาท)*			ปีชีวิตทั้งหมด (ปี)**	ปีสุขภาพทั้งหมด (ปี)	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)	ส่วนต่างปีสุขภาพ (ปี)	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีสุขภาพ)
		ต้นทุนรวมทั้งหมด	ต้นทุนยาชีววัตถุ	ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์					
ST alone	Comparator	790,187	-	381,608.04	67.00	22.08	-	-	-
ST+ ADA	Amgevita 20 & Amgevita 40	1,194,365	314,424.01	345,178.16	67.00	24.01	404,178	1.94	208,815
	Amgevita 20 & Hyrimoz 40	1,194,785	314,843.80	345,178.16	67.00	24.01	404,598	1.94	209,032
	Amgevita 20 & Hulio 40	1,194,785	314,843.80	345,178.16	67.00	24.01	404,598	1.94	209,032
ST+ ETN	Enbrel 25 & Enbrel 50	1,611,951	364,268.25	501,668.37	67.00	22.40	821,764	0.33	2,507,510
	Erelzi 25 & Erelzi 50	1,559,496	311,813.62	501,668.37	67.00	22.40	769,309	0.33	2,347,451
	Nepexto 25 & Nepexto 50	1,559,496	311,813.62	501,668.37	67.00	22.40	769,309	0.33	2,347,451
ST+ INF	Remicade 100	1,277,991	493,361.08	364,602.28	67.00	22.81	487,804	0.73	665,414
	Remsima 100	1,126,028	341,398.37	364,602.28	67.00	22.81	335,841	0.73	458,121
ST+ GOL	Simponi 45 & Simponi 50	2,911,805	1,843,459.40	466,342.70	67.00	22.06	2,121,618	-0.01	-169,219,755

หมายเหตุ: * ในการวิเคราะห์ต้นทุนข้อมูลได้ผ่านการปรับลด ด้วยอัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 เพื่อให้ต้นทุนในช่วงเวลาที่แตกต่างกันเป็นมูลค่าปัจจุบัน

**การนำเสนอข้อมูลปีชีวิตไม่มีการปรับลดผลลัพธ์



รูปที่ 4-1 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี base case analysis)

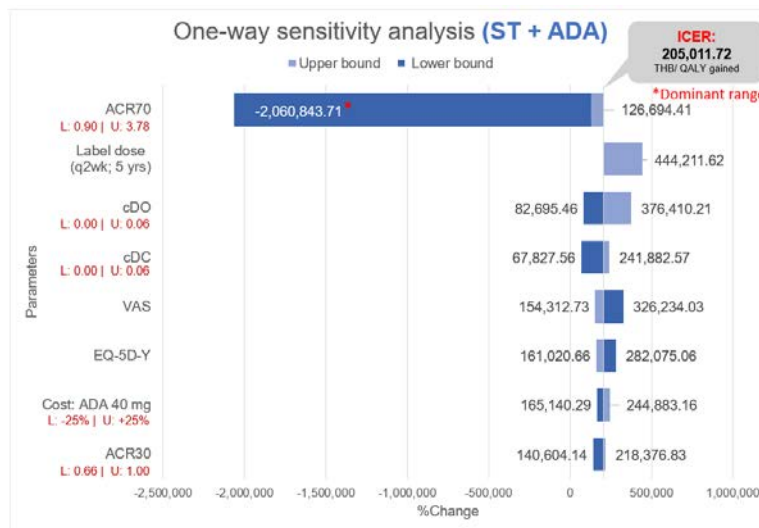


รูปที่ 4-2 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ของการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory non-sJIA) ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor (กรณี scenario analysis)

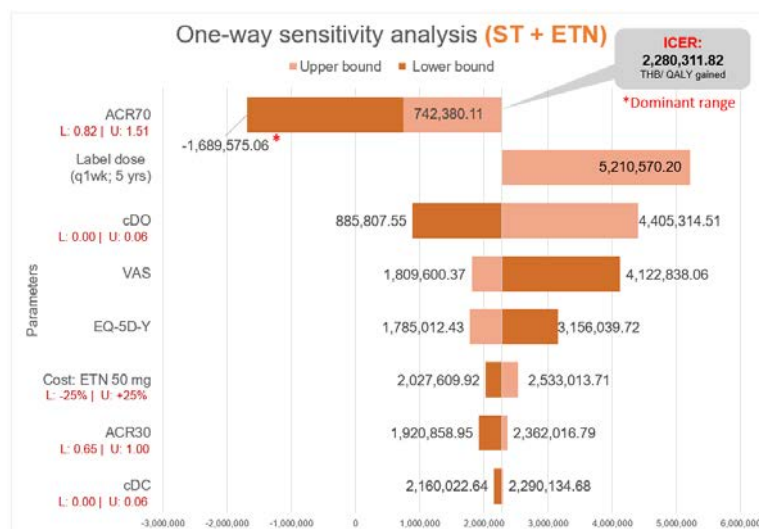
4.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.2.1 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis)

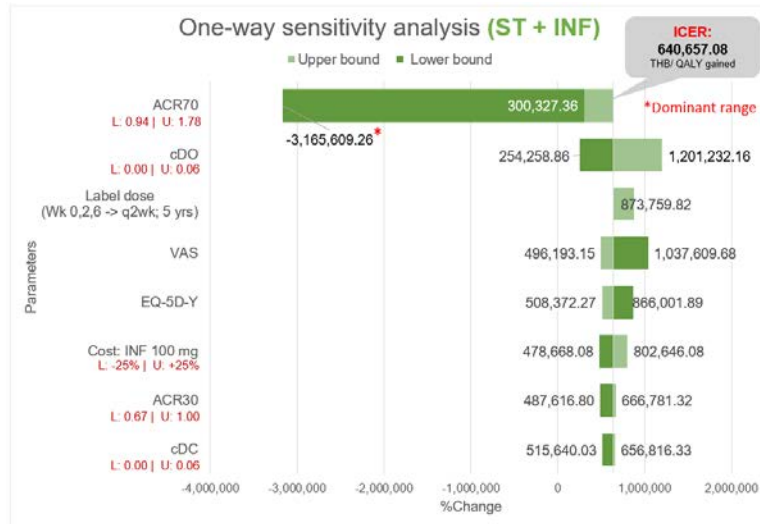
ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) พบว่า ตัวแปรที่มีความไม่แน่นอนสูง 3 ลำดับแรก ได้แก่ (1) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) ของ ACR70 response (ACR70) (2) Regimen ในการให้ยา (ยกเว้น golimumab เนื่องจากไม่มีการปรับลดขนาดยา จึงไม่ได้วิเคราะห์ตัวแปรดังกล่าวในยานี้) และ (3) อัตราการปรับลดผลลัพธ์ (cDO) โดยค่า RR ของ ACR70 เป็นตัวแปรที่มีความไม่แน่นอนสูงที่สุด ซึ่งค่าขอบล่าง (lower bound) ที่ต่ำกว่า 1 (หมายถึง ยาไม่มีประสิทธิผลเมื่อเทียบกับตัวเปรียบเทียบ) สามารถเปลี่ยนแปลงค่า ICER ให้อยู่ใน dominant range (ต้นทุนสูงขึ้นแต่ให้ประสิทธิผลแย่ง) ได้ในยาทุกรายการ ดังรูปที่ 4-3



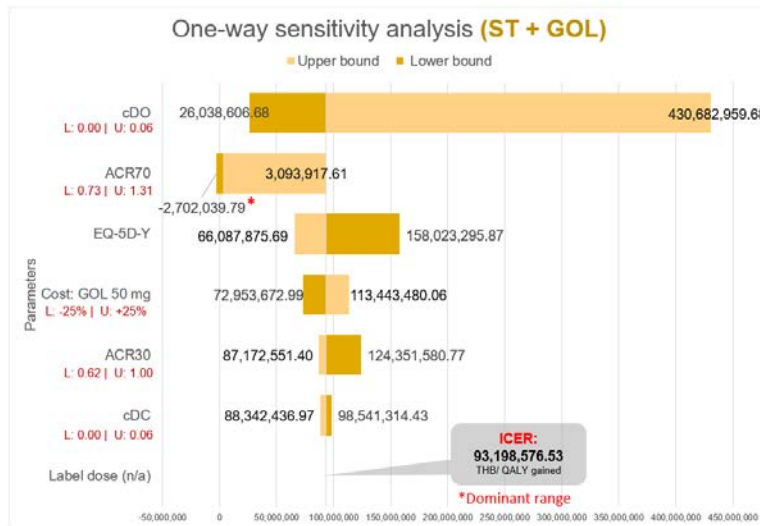
(A) ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ adalimumab



(B) ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ etanercept



(C) ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ infliximab



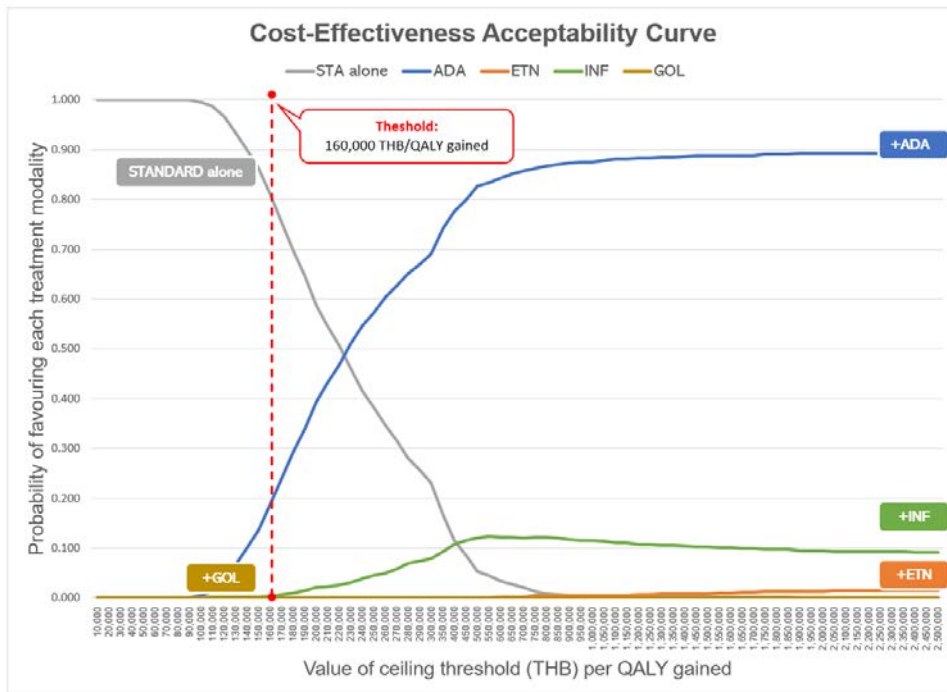
(D) ทางเลือกการรักษามาตรฐานร่วมกับ golimumab

รูปที่ 4-3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

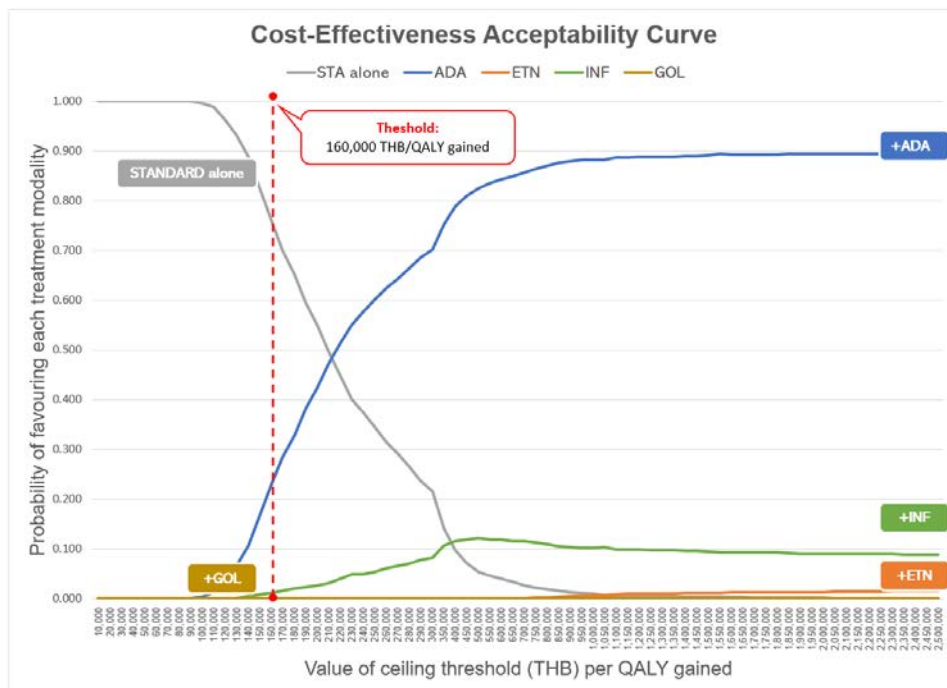
4.2.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis)

จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis โดยเปรียบเทียบระหว่าง 5 ทางเลือก คือ การรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor ได้แก่ adalimumab, etanercept, infliximab หรือ golimumab โดยแยกวิเคราะห์ตามชื่อสามัญทางยา (generic name) เพื่อหาโอกาสที่ทางเลือกต่าง ๆ จะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นภายใต้มุมมองทางสังคม (societal willingness to pay per QALY gained) พบว่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 160,000 บาท การรักษามาตรฐานมีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 76.2 ขณะที่การรักษามาตรฐานร่วมกับ adalimumab หรือ infliximab มีโอกาสคุ้มค่าที่ร้อยละ 22.7 หรือร้อยละ 1.1 ตามลำดับ ส่วนการรักษามาตรฐานร่วมกับ etanercept หรือ golimumab ไม่มีโอกาสคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายดังกล่าว ดังรูปที่ 4-4 (A) เมื่อวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในกรณีที่ใช้คะแนนคุณภาพชีวิตจาก EQ VAS พบว่า ณ ระดับ

ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 160,000 บาท การรักษามาตรฐานมีโอกาสคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 81.2 และการรักษามาตรฐานร่วมกับ adalimumab หรือ infliximab มีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 18.5 หรือร้อยละ 0.3 ตามลำดับ ดังรูปที่ 4-4 (B)



(A) base case analysis



(B) scenario analysis

รูปที่ 4-4 ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve)

ณ ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น (เส้นประ)

4.2.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

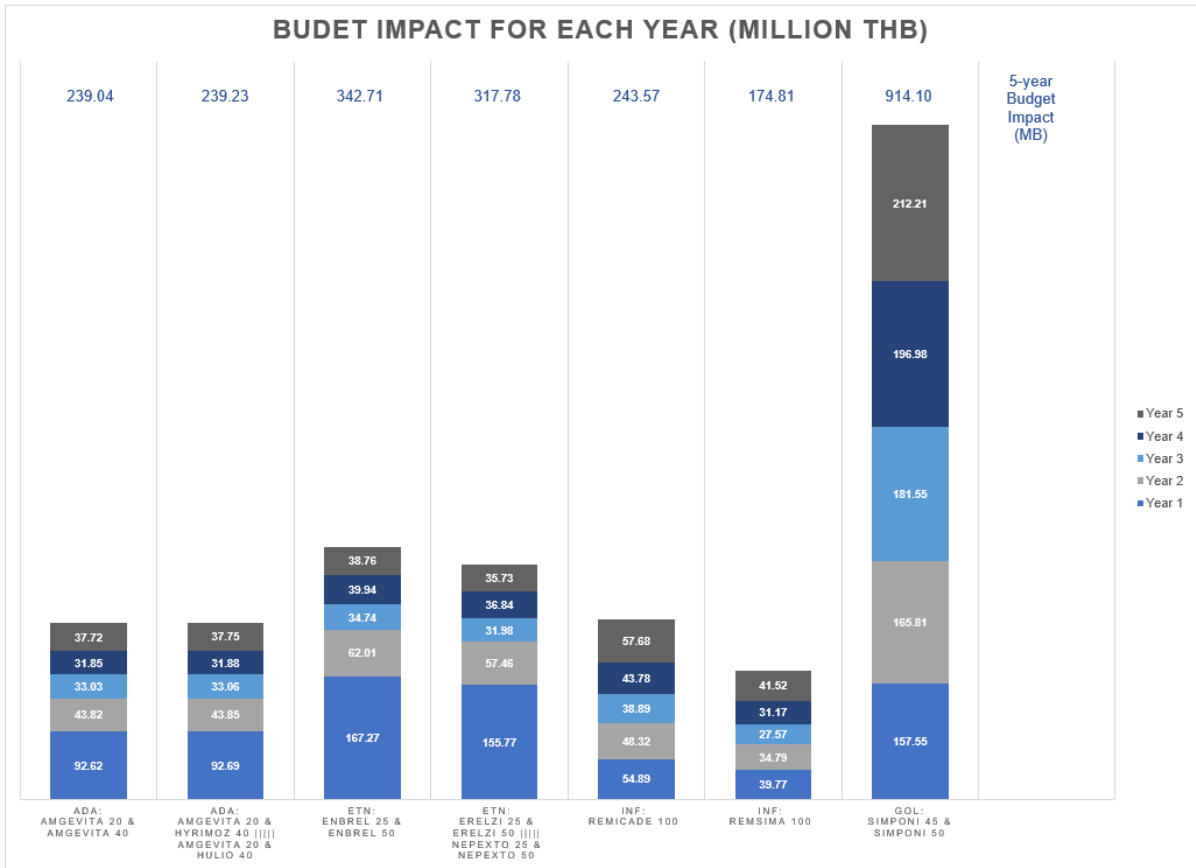
แม้ว่าการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor ยังไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แต่จากการวิเคราะห์หาขีดจำกัดราคา ยา พบว่า หากลดราคา ยา adalimumab ประมาณร้อยละ 28 และลดราคา ยา infliximab ร้อยละ 43-74 จะเกิดความคุ้มค่า ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท/ปี สุขภาวะ ขณะที่ยา etanercept และ golimumab ไม่มีความคุ้มค่า แม้จะลดราคา ยา เหลือ 0 บาท ดัง **ตารางที่ 4-3** ทั้งนี้ เนื่องจากการได้รับยาชีววัตถุทำให้เกิดต้นทุนตรงอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ค่ายาชีววัตถุเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 4-3 ผลการวิเคราะห์ขีดจำกัดราคายากลุ่ม TNF- α inhibitor สำหรับ refractory non-sJIA

ทางเลือก	ทางเลือกจำแนกตามชื่อการค้า	ICER (EQ-5D-Y)	Threshold Price
ST + ADA	Amgevita 20 & Amgevita 40	205,011.72	€ 28.22%
	Amgevita 20 & Hyrimoz 40	205,224.65	€ 28.36%
	Amgevita 20 & Hulio 40	205,224.65	€ 28.36%
ST + ETN	Enbrel 25 & Enbrel 50	2,280,311.82	ไม่คุ้มค่าที่ 0 บาท
	Erelzi 25 & Erelzi 50	2,134,755.53	ไม่คุ้มค่าที่ 0 บาท
	Nepexto 25 & Nepexto 50	2,134,755.53	ไม่คุ้มค่าที่ 0 บาท
ST + INF	Remicade 100	511,065.44	€ 74.18%
	Remsima 100	416,466.43	€ 43.38%
ST + GOL	Simponi 45 & Simponi 50	93,198,576.53	ไม่คุ้มค่าที่ 0 บาท

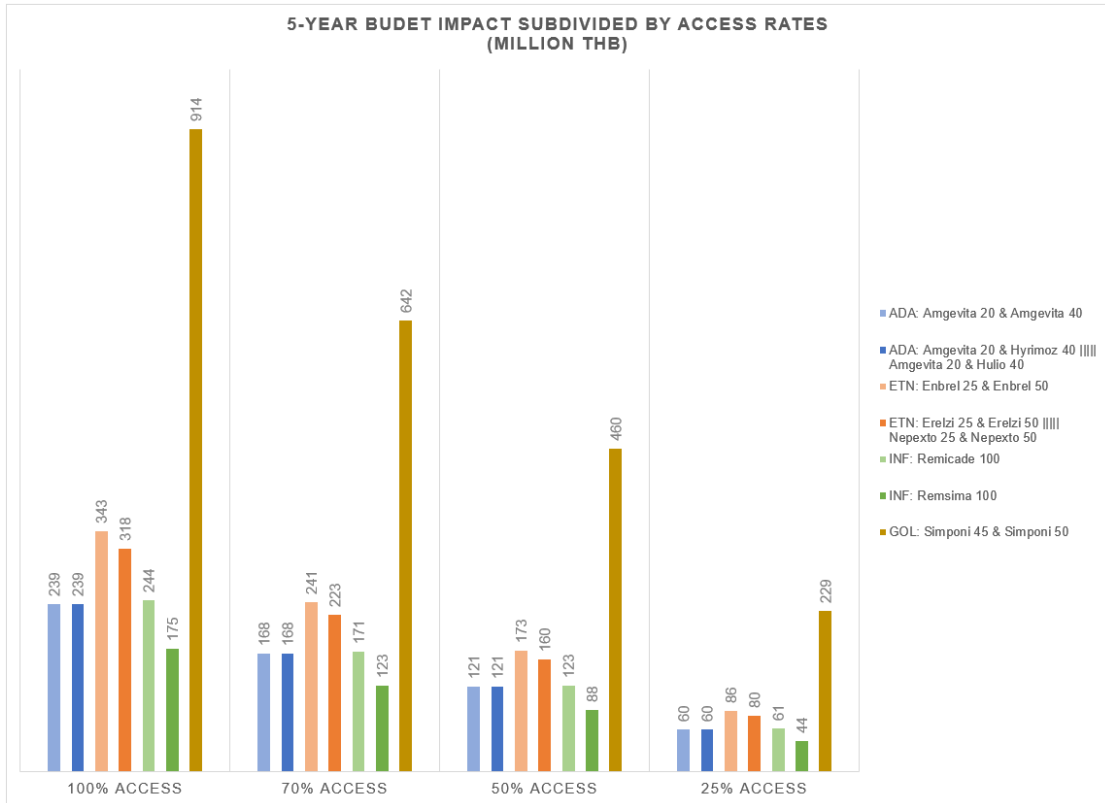
4.3 การวิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนประมาณ

จากการทบทวนวรรณกรรมและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนพบความชุกของผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานจำนวน 353 ราย และอุบัติการณ์ 35 รายต่อปี การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวเป็นภาระงบประมาณ 42.61 ล้านบาท/5 ปี และการเพิ่มการรักษาด้วยยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor จะเพิ่มภาระงบประมาณ 174.81-914.10 ล้านบาท/5 ปี โดยการใช้จ่าย adalimumab เพิ่มภาระงบประมาณ 239.04-239.23 ล้านบาท/5 ปี ส่วน etanercept เพิ่มภาระงบประมาณ 317.78-342.71 ล้านบาท/5 ปี ยา infliximab เพิ่มภาระงบประมาณ 174.81-243.57 ล้านบาท/5 ปี และยา golimumab เพิ่มภาระงบประมาณ 914.10 ล้านบาท/5 ปี โดยคิดเป็นผลกระทบต่อต้นทุนเฉลี่ย 47.81-47.85 ล้านบาท/ปี, 63.56-68.54 ล้านบาท/ปี, 34.96-48.71 ล้านบาท/ปี และ 182.82 ล้านบาท/ปี ตามลำดับ (**รูปที่ 4-5**) ทั้งนี้ เนื่องจากยา adalimumab และยา infliximab มีโอกาสคุ้มค่าเมื่อลดราคาตามขีดจำกัดราคา (threshold analysis) เมื่อใช้ราคาดังกล่าววิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนประมาณ พบว่า ภาระงบประมาณส่วนเพิ่มสำหรับยา adalimumab จะลดลงเป็น 181-198 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 36-40 ล้านบาท/ปี ส่วน infliximab จะลดลงเป็น 78-107 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 16-22 ล้านบาท/ปี

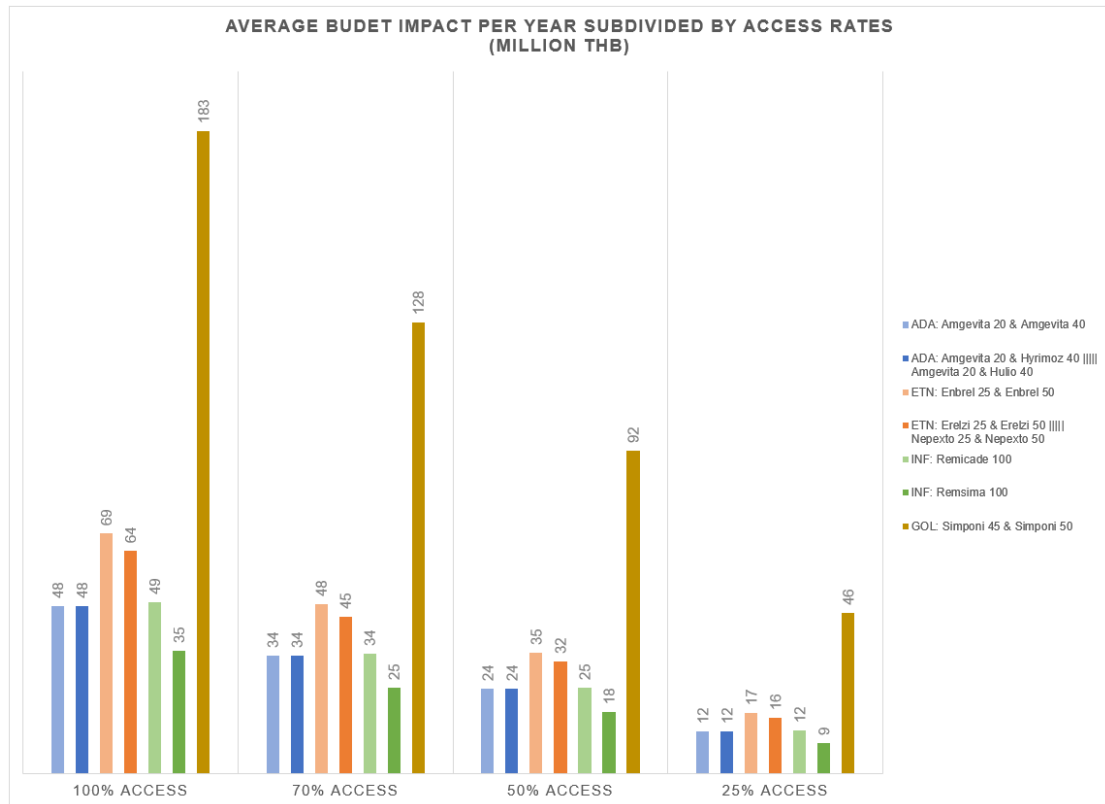


รูปที่ 4-5 ผลกระทบด้านงบประมาณรายปีและรวม 5 ปี สำหรับการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานโดยการเพิ่มยาชีววัตถุ

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่สามารถเข้าถึงยาได้ร้อยละ 100 จึงจำแนกผลการวิเคราะห์ภาระด้านงบประมาณตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100 ร้อยละ 70 ร้อยละ 50 และร้อยละ 25 เพื่อแสดงถึงแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของภาระงบประมาณหากบรรจุยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitor ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือเพิ่มสิทธิประโยชน์ดังกล่าวในหลักประกันสุขภาพ จะเห็นได้ว่า กรณีที่ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้ร้อยละ 70 ภาระงบประมาณจะลดลงตามสัดส่วนการเข้าถึง กล่าวคือ adalimumab เพิ่มภาระงบประมาณ 34 ล้านบาท/ปี etanercept เพิ่มภาระงบประมาณ 45-48 ล้านบาท/ปี infliximab เพิ่มภาระงบประมาณ 25-34 ล้านบาท/ปี และยา golimumab เพิ่มภาระงบประมาณ 128 ล้านบาท/ปี ดังรูปที่ 4-7 (รายละเอียดเพิ่มเติมในภาคผนวก จ)



รูปที่ 4-6 ผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปี ตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100, 70, 50 และ 25



รูปที่ 4-7 ผลกระทบด้านงบประมาณเฉลี่ยรายปี ตามอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100, 70, 50 และ 25

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

5.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การเพิ่มยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors เป็น add-on therapy สำหรับการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก (non-sJIA) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน สามารถชะลอการเกิดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยยา adalimumab สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น เช่น ยา infliximab (1.97 เปรียบเทียบกับ 0.76 ปี) อย่างไรก็ตามการเพิ่มยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors เป็น add-on therapy ณ ราคายาชีววัตถุที่ทำการศึกษาในปัจจุบัน ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขเมื่อพิจารณาด้วยเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ โดยยาชีววัตถุที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด คือ ยา adalimumab รองลงมา คือ infliximab, etanercept และ golimumab ตามลำดับ และหากลดราคายา adalimumab ลงร้อยละ 28 และลดราคายา infliximab ลงร้อยละ 43-74 จะส่งผลให้เกิดความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ

ผลกระทบด้านงบประมาณ ของการรักษาด้วยยามาตรฐานร่วมกับยา adalimumab ณ ราคาในปัจจุบัน ต้องเพิ่มงบประมาณภาครัฐ 239 ล้านบาท/5 ปี (หรือเฉลี่ย 48 ล้านบาทต่อปี) ทั้งนี้ หากราคายา adalimumab ลดลงมาร้อยละ 28 ผลกระทบด้านงบประมาณจะลดลงเป็น 181-198 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 36-40 ล้านบาท/ปี ส่วนการรักษาด้วยยามาตรฐานร่วมกับยา infliximab ณ ราคาในปัจจุบัน มีภาระงบประมาณที่น้อยกว่าหรือใกล้เคียงกับยา adalimumab ขึ้นอยู่กับแต่ละชื่อการค้า โดยต้องเพิ่มงบประมาณ 175-244 ล้านบาท/5 ปี (หรือเฉลี่ย 35-49 ล้านบาทต่อปี) หากราคายาลดลงมาร้อยละ 43-74 ผลกระทบด้านงบประมาณจะเหลือเพียง 78-107 ล้านบาท/5 ปี หรือเฉลี่ย 16-22 ล้านบาท/ปี

5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

จากการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA) พบว่าผลลัพธ์ที่คาดหวังของการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย refractory sJIA คือ การลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (46) ขณะที่กรณีของ non-sJIA คือ การลดความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการ

ผลการทบทวนวรรณกรรมเพื่อศึกษาการประเมินความคุ้มค่า ในต่างประเทศ (14-16) พบว่า แต่ละการศึกษาใช้ระเบียบวิธีวิจัยและแบบจำลองหลากหลายเช่น บางการศึกษาใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ซึ่งมีความแตกต่างจากโรค non-sJIA แต่ละการศึกษาใช้กรอบระยะเวลา (time horizon) แตกต่างกัน ตั้งแต่ 1 ปี ไปจนถึงตลอดชีวิต (lifetime) เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบแตกต่างกัน เช่น การเปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐาน (standard treatment) กับยาชีววัตถุ หรือเปรียบเทียบการใช้ยาชีววัตถุชนิดเดียวกันในข้อบ่งใช้ต่างกัน เช่น การใช้เป็นการรักษาลำดับแรก (first-

line treatment) เปรียบเทียบกับการใช้เป็นการรักษาลำดับที่ 2 (second-line treatment) ทั้งนี้ ไม่พบการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรค non-sJIA ในประเทศแถบเอเชีย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบประเทศพัฒนาแล้วที่มีการสนับสนุนยา biologic ให้แก่ผู้ป่วย JIA เช่น สหราชอาณาจักรซึ่งพิจารณาผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดย National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (50) ประเทศออสเตรเลียภายใต้ Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) (51) และประเทศแคนาดาที่มีการให้สิทธิประโยชน์ในหลายรัฐ (52) โดยยาที่มีการสนับสนุน คือ adalimumab, etanercept และ/หรือ infliximab ให้แก่ผู้ป่วย ทั้งนี้ แม้ว่าข้อมูลการประเมินความคุ้มค่า จาก NICE พบว่ายาชีววัตถุยังไม่มีค่าในบริบทของสหราชอาณาจักร แต่ยังคงแนะนำให้สนับสนุนยาเหล่านี้ เนื่องจากข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ยังไม่เพียงพอ จึงอาจสะท้อนผลลัพธ์ที่แท้จริงของการใช้ยากลุ่มนี้ นอกจากนี้ ผลการศึกษาของ Kraus และคณะ (53) เกี่ยวกับยาชีววัตถุที่บรรจุใน essential medicines list ของประเทศต่างๆ พบว่า adalimumab, etanercept และ infliximab ถูกจัดไว้ใน 2019 WHO Model List of Essential Medicines for Children และมีการกล่าวถึงกรณีของโรค JIA ว่า เด็กในประเทศที่มี GDP ต่ำกว่าต้องอดทนกับสภาวะโรค (disease activity) และการถูกทำลายของข้อ (damage) มากกว่า เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงยาชีววัตถุ

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยนั้น ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Aeschlimann และคณะ (54) พบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิด serious infection (life threatening infections, infections requiring IV antibiotic/anti-infectious therapy, hospitalization) ในผู้ป่วย JIA ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event; AE) หลักของการใช้ยาชีวภูตุนั้น พบว่า การเกิด serious infection ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา TNF- α inhibitor ร่วมกับ MTX และกลุ่มที่ได้รับยา MTX ร่วมกับ placebo (RR 1.12 [95% CI 0.50 to 2.49])

5.3 ข้อจำกัดที่สำคัญ

- 1) การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่จำลองการดำเนินไปของโรคเป็นภาพรวม ไม่มีการแยกโรค non-sJIA เป็น 6 ชนิดย่อยตามลักษณะทางคลินิก เนื่องจากข้อจำกัดด้านจำนวนผู้ป่วยทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอต่อการแยกวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยกลุ่มโรคย่อยที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ คือ Enthesitis Related Arthritis (ERA)
- 2) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อสืบค้นข้อมูลด้าน efficacy พบการศึกษาแบบ RCT ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินนี้จำนวน 5 การศึกษา (18, 20, 42, 43) จึงไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ได้ โดยได้กำหนดให้ยาชีววัตถุมีผลในทุกรอบการประเมิน (3 เดือน) และคงที่ในช่วง 5 ปีที่มีการให้ยา ทั้งนี้ไม่สามารถปรับค่าความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ด้วยวิธีการทางสถิติที่

เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพได้ เนื่องจากมีข้อมูล efficacy ของยาชีววัตถุแต่ละชนิดเพียงจุดเวลาเดียว

- 3) การศึกษาประสิทธิผลของยาชีววัตถุ (ประเภท RCTs) มีระยะเวลาการให้ยาและการประเมินผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน โดยระยะเวลาการติดตามผลลัพธ์ไม่เกิน 2 ปี (18, 20, 42, 43) ในขณะที่แนวทางการรักษา (dosage & regimen) ในการศึกษาใหม่นี้มาจากเวชปฏิบัติของแพทย์ (clinical practice) และกำหนดให้ระยะเวลาการรักษาเป็น 5 ปี โดยมีการปรับลดขนาดยาตามความเหมาะสมและประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ (34)
- 4) การเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-Y ฉบับ proxy version 1 ซึ่งผู้ตอบแบบสอบถามคือตัวแทนของผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยเด็ก และการแปลงคำตอบของผู้ป่วยเป็นคะแนนคุณภาพชีวิตหรือค่าอรรถประโยชน์ใช้ชุดข้อมูลจากการศึกษาของญี่ปุ่นซึ่งอาจจะมีแนวโน้มสูงกว่าคะแนนคุณภาพชีวิตของคนไทย ขณะที่ค่าอรรถประโยชน์จากการประเมินด้วย EQ VAS มีค่าต่ำกว่าการใช้ EQ-5D-Y แต่เป็นการประเมินที่มีความละเอียดน้อยกว่า จึงอาจเกิดความคลาดเคลื่อนได้เช่นกัน

5.4 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

- 1) จากผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข พบว่า การใช้ยา TNF- α inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ยังไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แต่การบรรจุยาชีววัตถุในบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียากลับดังกล่าวสำหรับข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยาได้ และอาจเกิดผลกระทบในระยะยาวในแง่ของการทำลายข้ออย่างถาวรและเกิดความพิการ
- 2) หากจะบรรจุยาชีววัตถุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรต่อรองราคายา ซึ่งยา adalimumab และ infliximab เป็นทางเลือกที่เหมาะสม เนื่องจากการลดราคายา adalimumab อย่างน้อยร้อยละ 28 และยา infliximab อย่างน้อยร้อยละ 43-74 จะทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปี สุขภาวะ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนยา infliximab ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA) ทั้งในประเทศไทยและระดับสากล แต่พบข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วย JIA จากการศึกษาทางคลินิก นอกจากนี้ แม้ยา infliximab มีผลกระทบด้านงบประมาณน้อยกว่า adalimumab แต่ให้ผลลัพธ์ด้านสุขภาพในแง่ของปีสุขภาวะน้อยกว่ายา adalimumab ด้านความสะดวกในการใช้ยา adalimumab อยู่ในรูปแบบ solution for injection in pre-filled syringe หรือ solution for injection in pre-filled pen จึงสะดวกต่อการบริหารยามากกว่า infliximab ที่เป็น powder for concentrate for solution for infusion
- 3) หากบรรจุยาชีววัตถุสำหรับรักษาผู้ป่วย refractory non-sJIA ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรติดตามและประเมินผลการใช้ยา เนื่องจากมีข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูล efficacy ทั้งนี้ หากเป็นไปได้ควรต่อรอง/หาหรือ

ร่วมกับบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ในการสนับสนุนยาช่วง 6 เดือนแรกก่อนการประเมินการตอบสนองต่อยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี รัฐจึงสนับสนุนค่ายาในช่วงที่เหลือ เพื่อลดผลกระทบด้านงบประมาณ นอกจากนี้ ในช่วงปีที่ 3-5 ควรมีการทบทวนและวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาเพื่อให้ทราบถึงผลลัพธ์ระยะยาวที่เกิดขึ้นในสถานการณ์จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis care & research*. 2019;71(6):717-34.
2. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-7.
3. Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(12):1342-50.
4. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2564, ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 138, ตอนพิเศษ 165 ง. (ลงวันที่ 20 กรกฎาคม 2564).
5. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Jama*. 2005;294(13):1671-84.
6. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan medical journal*. 2017;34(2):90-101.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390.
8. Ronald M. Laxer, David D. Sherry, Hashkes PJ. *Pediatric rheumatology in clinical practice*. 2 ed. London: Springer International Publishing; 2016 Sep 26. 294 p.
9. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337-46.
10. Drugdex [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#quickanspanelprint>.
11. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [cited 2564 เมษายน 20]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.

12. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(11):1941-51.
13. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(7):2092-102.
14. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technol Assess*. 2002;6(17):1-43.
15. Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, Feldman BM, Laxer RM. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care and Research*. 2011;63(1):111-9.
16. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. 2016;20(34):1-222.
17. Luca NJ, Burnett HF, Ungar WJ, Moretti ME, Beukelman T, Feldman BM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Treatment With Biologic Agents in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1803-11.
18. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):21-9.
19. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(11):763-9.
20. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):810-20.
21. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(9):3096-106.

22. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: Results of an open-label prospective study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):548-53.
23. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(6):1987-94.
24. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013;42(6):597-618.
25. Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, et al. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037588.
26. Davies C, Lorgelly P, Shemilt I, Mugford M, Tucker K, MacGregor A. Can choices between alternative hip prostheses be evidence based? a review of the economic evaluation literature. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2010;8(1):20.
27. Chaikledkaew U, Kittrongsiri K. Guidelines for health technology assessment in Thailand --the development process. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*. 2014;97:54-9.
28. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, *Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus*. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-7.
29. จำนวนประชากรจากการลงทะเบียน จำแนกตามอายุ เพศ และจังหวัด พ.ศ. 2563 [Internet]. 2563 [cited 20 พฤษภาคม 2564]. Available from: <http://statbbi.nso.go.th/staticreport/page/sector/th/01.aspx>.
30. Abdwani R, Abdalla E, Al Arawi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):33.
31. Wongtriratanachai P, Luevitoonvechkij S, Songpatanasilp T, Sribunditkul S, Leerapun T, Phadungkiat S, et al. Increasing incidence of hip fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):347-52.
32. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, World Health Organization. Adequacy of sample size in health studies: Chichester: Wiley; 1990.

33. อุไรพร จิตต์แจ้. คู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิงน้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย. นนทบุรี: กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2543.
34. ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์, นิธิเจน กิตติรัชกุล, ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว, editors. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทาง systemic (non-sJIA). การประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น; 2564 25 ตุลาคม 2564; ห้องประชุมโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี.
35. Halyabar O, Mehta J, Ringold S, Rumsey DG, Horton DB. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs*. 2019;21(6):469-92.
36. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-Y User Guide, how to apply, score, and present results from the EQ-5D-Y. The Netherlands: EuroQol Research Foundation; 2020 2020 Sep.
37. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L | Available modes of administration [updated 2021 May 21; cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-y-available-modes-of-administration/>.
38. Shirowa T, Ikeda S, Noto S, Fukuda T, Stolk E. Valuation Survey of EQ-5D-Y Based on the International Common Protocol: Development of a Value Set in Japan. *Med Decis Making*. 2021;41(5):597-606.
39. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989-99.
40. World Health Organization. Life tables by country: Thailand 2020 [updated 2020 December 6; cited 2021 May 13]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.61640?lang=en>.
41. คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ. รายงานการประชุมคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 5/2563 วันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2563.
42. Hissink Muller P, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D, van den Bosch WB, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):51-9.
43. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1605-12.

44. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคา กลางยา พ.ศ. 2564 [cited 2564 มิถุนายน 28]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_value.
45. ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศ เดือนธันวาคม 2563 [Internet]. 2563 [cited 1 กุมภาพันธ์ 2563]. Available from: http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp.
46. Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, et al. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037588.
47. ระเบียบกระทรวงศึกษาธิการ, ว่าด้วยการกำหนดมาตรการช่วยเหลือนักเรียนในโรงเรียนเอกชนเป็น เงินอุดหนุนรายบุคคล (ฉบับที่ 3) 2560, ราชกิจจานุเบกษาเล่มที่ 134, ตอนพิเศษ 279 ง (ลงวันที่ 15 พฤศจิกายน 2560).
48. คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุข ครั้งที่ 1/2564 วันที่ 28 มกราคม พ.ศ. 2564
49. Ock M, Ahn J, Yoon SJ, Jo MW. Estimation of Disability Weights in the General Population of South Korea Using a Paired Comparison. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162478.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis 2015 [updated 2015 December 16. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373>.
51. Pharmaceutical Benefits Scheme. A-Z medicine listing [Available from: <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>.
52. Leblanc CM, Lang B, Bencivenga A, Chetaille AL, Dancey P, Dent P, et al. Access to biologic therapies in Canada for children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1875-9.
53. Kraus R, Yeung RSM, Persaud N. Biologic medicine inclusion in 138 national essential medicines lists. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):140.
54. Thiele F, Klein A, Windschall D, Hospach A, Foeldvari I, Minden K, et al. Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int*. 2021;41(4):751-62.

ภาคผนวก

- ก. จำนวนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (JIA) ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง
- ข. การวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis)
- ค. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลของยา (efficacy)
- ง. รายการค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลสำหรับวิเคราะห์ต้นทุนตรงทางการแพทย์
- จ. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ
- ฉ. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ

ภาคผนวก ก จำนวนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (JIA) ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง

การประมาณการจำนวนผู้ป่วยโรค JIA ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง ณ ปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) จำแนกตาม subtype และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน

Subtypes	จำนวนผู้ป่วย JIA (จำนวนผู้ป่วย refractory JIA)		
	รพ.รามธิบดี	รพ.ศิริราช	รพ.จุฬาลงกรณ์
Systemic arthritis (sJIA)	81 (17)	43 (12)	23 (14)
Enthesitis-related arthritis (ERA)	70 (18)	49 (7)	11 (4)
Polyarthritis rheumatoid factor positive (RF+)	19 (7)	10 (3)	8 (5)
Polyarthritis rheumatoid factor negative (RF-)	18 (4)	15 (5)	5 (3)
Oligoarthritis	31 (7)	23 (0)	6 (0)
Psoriatic arthritis (PsA)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Undifferentiated arthritis	1 (0)	6 (2)	0 (0)
จำนวนผู้ป่วย JIA ทั้งหมดในแต่ละ รพ.	221 (53)	146 (29)	53 (26)
จำนวนผู้ป่วย non-sJIA ทั้งหมดในแต่ละ รพ.	140 (36)	103 (17)	30 (12)
จำนวนผู้ป่วย non-sJIA รวมทั้ง 3 รพ.		273 (65)	

ภาคผนวก ข การวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis)

ข้อมูล survival time ของแต่ละสถานะสุขภาพ

Transition	Incidence rate	Survival time (days)		
		25%	50%	75%
AC_ACR70	0.0010864	196	553	1261
AC_Acdis	0.0004158	490	1414	.
ACR70_AC	0.0004646	.	.	.
ACR70_IN	0.0008446	98	.	.
IN_RM	0.0000921	1155	.	.

ภาคผนวก ค การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพของยา (efficacy)

# ▲	Searches	Results
	<u>Medline</u>	
1	exp arthritis, juvenile/	10,302
2	juvenile idiopathic arthritis.mp.	4,455
3	juvenile rheumatoid arthritis.mp.	3,012
4	juvenile arthritis.mp.	884
5	(juvenile adj3 arthritis).tw.	8,952
6	(juvenile adj3 arthri\$).tw.	8,973
7	(child\$ adj3 arthritis).tw.	1,715
8	(child\$ adj3 arthri\$).tw.	1,770
9	(p?ediatric\$ adj3 rheumato\$).tw.	1,537
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	13,515
11	adalimumab.mp. or exp adalimumab/	6,907
12	etanercept.mp. or exp etanercept/	7,569
13	infliximab.mp. or exp infliximab/	12,847
14	golimumab.mp.	938
15	tocilizumab.mp.	2,346
16	rituximab.mp. or exp rituximab/	19,679
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	40,680
18	case reports.pt.	1,981,930
19	consensus development conference.pt.	11,566
20	editorial.pt.	465,091
21	guideline.pt.	16,200
22	historical article.pt.	357,334
23	letter.pt.	1,018,515
24	news.pt.	179,621
25	practice guideline.pt.	25,991
26	review.pt.	2,431,834
27	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	6,062,583
28	10 and 17	961
29	28 not 27	438
	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or exp	
30	plant/ or exp fungus/) not exp human/	5,322,851
31	29 not 30	434
32	limit 31 to english language	406
33	limit 32 to last 20 years	406

# ▲	Searches	Results
<u>Embase</u>		
1	juvenile rheumatoid arthritis.mp. or exp juvenile rheumatoid arthritis/	17,316
2	juvenile idiopathic arthritis.mp.	11,371
3	juvenile arthritis.mp.	1,562
4	(juvenile adj3 arthritis).tw.	13,620
5	(juvenile adj3 arthri\$).tw.	13,677
6	(child\$ adj3 arthritis).tw.	2,104
7	(child\$ adj3 arthri\$).tw.	2,170
8	(p?ediatric\$ adj3 rheumato\$).tw.	4,417
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	21,316
10	adalimumab.mp. or exp adalimumab/	33,254
11	etanercept.mp. or exp etanercept/	31,668
12	infliximab.mp. or exp infliximab/	50,735
13	golimumab.mp. or exp golimumab/	6,782
14	tocilizumab.mp. or exp tocilizumab/	11,468
15	rituximab.mp. or exp rituximab/	81,089
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	152,112
17	book.pt.	855
18	chapter.pt.	32,951
19	conference abstract.pt.	3,743,390
20	conference review.pt.	12,087
21	editorial.pt.	557,541
22	erratum.pt.	185,952
23	letter.pt.	813,270
24	note.pt.	685,558
25	review.pt.	2,147,487
26	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	8,167,004
27	9 and 16	4,822
28	27 not 26	1,806
	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or exp	
29	plant/ or exp fungus/) not exp human/	3,788,683
30	28 not 29	1,799
31	case report\$.ti.	243,127
32	30 not 31	1,758
33	limit 32 to english language	1,588
34	limit 33 to last 20 years	1,585

ภาคผนวก ง รายการค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลสำหรับวิเคราะห์ต้นทุนตรงทางการแพทย์

รายการข้อมูลค่าบริการทางการแพทย์

รูปแบบข้อมูล: txt หรือ csv

รายละเอียดภาพรวม (ขอบเขตของข้อมูล):

1. ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทาง systemic (non-sJIA)
2. ระยะเวลา: ตั้งแต่การรักษาครั้งแรก (first visit) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non-sJIA ถึงปัจจุบัน
3. ลักษณะข้อมูล: รายคน (individual) และรายครั้งการรักษา (visit)
4. แยกเป็น 4 tables ดังนี้

ตารางตัวแปรที่ 1 ประวัติความเจ็บป่วย

ลำดับ	รายการข้อมูล	ตัวอย่างข้อมูล (รูปแบบข้อมูล)
1	Hospital Number (HN)	(encrypted number)
2	ENC_ID หรือ Admission Number (AN)	(encrypted number)
3	เพศ	ชาย/หญิง
4	อายุ (ปี)	(number)
5	สัญชาติ	เช่น ไทย
6	ประเภทผู้ป่วย	เช่น ER, OPD, IPD
7	รหัสสิทธิ	เช่น UNK, ONHSI, GGO, INHSI, LGO
8	สิทธิตอนลงทะเบียน	เช่น เงินสด ประกันสุขภาพนอกเขต ข้าราชการ ประกันสุขภาพในเขต ข้าราชการ อปท.
9	วันที่วินิจฉัย	(DD/MM/YYYY)
10	ลำดับการวินิจฉัย	เช่น Primary diagnosis, Secondary diagnosis
11	รหัส ICD10/ICD9-CM	เช่น C18 (20 รหัสแรก)
12	ชื่อโรค/หัตถการ	เช่น Malignant neoplasm of colon
13	รหัสหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ admit	เช่น 5NE, 5SE, 5SW
14	ชื่อหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ admit	เช่น ศัลยกรรมพิเศษ ศัลยกรรมหญิง ศัลยกรรมชาย
15	รหัสหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ discharge	เช่น 5NE, 5SE, 5SW
16	ชื่อหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ discharge	เช่น ศัลยกรรมพิเศษ ศัลยกรรมหญิง ศัลยกรรมชาย
17	ประเภทการจำหน่าย	เช่น Improve (อาการดีขึ้น) Complete recovery (หายดีแล้ว)
18	วันที่และเวลา admit	(DD/MM/YYYY 00:00)
19	วันที่และเวลา discharge	(DD/MM/YYYY 00:00)

ตารางตัวแปรที่ 2 ค่าบริการตามหมวด

ลำดับ	รายการข้อมูล	ตัวอย่างข้อมูล (รูปแบบข้อมูล)
1	Hospital Number (HN)	(encrypted number)
2	ENC_ID หรือ Admission Number (AN)	(encrypted number)
3	เพศ	ชาย/หญิง
4	วันเดือนปีเกิด	(DD/MM/YYYY)
5	สัญชาติ	เช่น ไทย
6	อายุ (ปี)	(number)
7	ประเภทผู้ป่วย	เช่น ER, OPD, IPD
8	รหัสสิทธิ	เช่น UNK, ONHSI, GGO, INHSI, LGO
9	สิทธิผู้ป่วย	เช่น เงินสด ประกันสุขภาพนอกเขต ข้าราชการ ประกันสุขภาพในเขต ข้าราชการ อปท.
10	วันที่รับบริการ	(DD/MM/YYYY)
11	รหัสหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วย	เช่น 5NE, 5SE, 5SW
12	ชื่อหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วย	เช่น ศัลยกรรมพิเศษ ศัลยกรรมหญิง ศัลยกรรมชาย
13	ค่าบริการแยกตามหมวด	
13.1	ค่าบริการวิสัญญี (ANES)	(หน่วย: บาท)
13.2	ค่าบริการโลหิตและส่วนประกอบของโลหิต (BLOOD)	(หน่วย: บาท)
13.3	ค่าบริการทันตกรรม (52)	(หน่วย: บาท)
13.4	ค่าบริการทางการแพทย์ (DF)	(หน่วย: บาท)
13.5	ค่าตรวจวินิจฉัย (DIAG)	(หน่วย: บาท)
13.6	ค่าสารอาหารทางเส้นเลือด (DIET)	(หน่วย: บาท)
13.7	ค่ายา (DRUG)	(หน่วย: บาท)
13.8	ค่าอุปกรณ์การแพทย์ (EQUIP)	(หน่วย: บาท)
13.9	ค่าตรวจวินิจฉัยทางเทคนิคการแพทย์ (LAB)	(หน่วย: บาท)
13.10	ค่าบริการทางการแพทย์พยาบาล (NURSE)	(หน่วย: บาท)
13.11	ค่าบริการอื่น ๆ (OTHER)	(หน่วย: บาท)
13.12	ค่าทำหัตถการ (PROC)	(หน่วย: บาท)
13.13	ค่าบริการเวชกรรมฟื้นฟู (REHAB)	(หน่วย: บาท)
13.14	ค่าห้องและค่าอาหาร (ROOM)	(หน่วย: บาท)
13.15	ค่าเวชภัณฑ์ที่มีใช้ยา (SUPPLY)	(หน่วย: บาท)
13.16	ค่าบริการทางรังสีวิทยา (XRAY)	(หน่วย: บาท)
14	รวมค่าบริการทั้งหมด (ในข้อ 13)	(หน่วย: บาท)

ตารางตัวแปรที่ 3 ค่ายาผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน (แยกรายตัวยา)

ลำดับ	รายการข้อมูล	ตัวอย่างข้อมูล (รูปแบบข้อมูล)
1	Hospital Number (HN)	<i>(encrypted number)</i>
2	ENC_ID หรือ Admission Number (AN)	<i>(encrypted number)</i>
3	เพศ	ชาย/หญิง
4	วันเดือนปีเกิด	<i>(DD/MM/YYYY)</i>
5	สัญชาติ	เช่น ไทย
6	อายุ (ปี)	<i>(number)</i>
7	ประเภทผู้ป่วย	เช่น ER, OPD, IPD
8	รหัสสิทธิ	เช่น UNK, ONHSI, GGO, INHSI, LGO
9	สิทธิผู้ป่วย	เช่น เงินสด ประกันสุขภาพนอกเขต ข้าราชการ ประกันสุขภาพในเขต ข้าราชการ อปท.
10	วันที่รับบริการ	<i>(DD/MM/YYYY)</i>
11	รหัสหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ส่งจ่ายยา	เช่น 5NE, 5SE, 5SW
12	ชื่อหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ส่งจ่ายยา	เช่น ศัลยกรรมพิเศษ ศัลยกรรมหญิง ศัลยกรรมชาย
13	วันที่ได้รับยา	<i>(DD/MM/YYYY)</i>
14	รหัสยา (product_ID)	เช่น PARA1S1
15	ชื่อการค้า (trade name)	เช่น Sara
16	ชื่อสามัญ (generic name)	เช่น Acetaminophen
17	รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (dosage form)	เช่น Sol
18	วิถีทางให้ยา (route)	เช่น PO
19	ความแรง (strength)	เช่น 250 mg/5ml
20	จำนวนที่ผู้ป่วยได้รับ (sum(UNIT))	เช่น 2
21	มูลค่ายา (sum(SER_AMT))	<i>(หน่วย: บาท)</i>

ตารางตัวแปรที่ 4 ค่ายากลับบ้าน (แยกรายตัวยา)

ลำดับ	รายการข้อมูล	ตัวอย่างข้อมูล (รูปแบบข้อมูล)
1	Hospital Number (HN)	<i>(encrypted number)</i>
2	ENC_ID	<i>(encrypted number)</i>
3	เพศ	ชาย/ หญิง
4	วันเดือนปีเกิด	<i>(DD/MM/YYYY)</i>
5	สัญชาติ	เช่น ไทย
6	อายุ (ปี)	<i>(number)</i>
7	ประเภทผู้ป่วย	เช่น ER, OPD, IPD
8	รหัสสิทธิ	เช่น UNK, ONHSI, GGO, INHSI, LGO
9	สิทธิผู้ป่วย	เช่น เงินสด ประกันสุขภาพนอกเขต ข้าราชการ ประกันสุขภาพในเขต ข้าราชการ อปท.
10	รหัสหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ส่งจ่ายยา	เช่น 5NE, 5SE, 5SW
11	ชื่อหน่วยตรวจ/หอผู้ป่วยที่ส่งจ่ายยา	เช่น ศัลยกรรมพิเศษ ศัลยกรรมหญิง ศัลยกรรมชาย
12	วันที่ได้รับยา	<i>(DD/MM/YYYY)</i>
13	รหัสยา (product_ID)	เช่น PRED-T-
14	ชื่อยา (product name)	เช่น Prednisolone 5 mg
15	ขนาดยา (dose)	เช่น 3
16	หน่วย (unit)	เช่น เม็ด
17	วิถีทางให้ยา (route)	เช่น PO
18	ความถี่ (freq)	เช่น t.i.d
19	วิธีการ (method)	เช่น pc
20	จำนวน (หน่วย)	เช่น 21
21	มูลค่ายากลับบ้าน	<i>(หน่วย: บาท)</i>

ภาคผนวก จ การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ

1) กรณีผู้ป่วยเข้าถึงยาร้อยละ 100

(1) ต้นทุนรวม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนรวม (บาท)					
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี
0	Standard Alone	9,559,881	8,480,291	8,139,649	8,132,409	8,305,195	42,617,425
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	102,177,601	52,296,843	41,171,548	39,986,542	46,022,111	281,654,645
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	102,248,853	52,333,125	41,200,093	40,014,263	46,054,048	281,850,382
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	102,248,853	52,333,125	41,200,093	40,014,263	46,054,048	281,850,382
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	176,827,094	70,490,936	42,876,907	48,072,754	47,061,611	385,329,301
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	165,331,052	65,937,374	40,119,163	44,975,895	44,031,053	360,394,537
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	165,331,052	65,937,374	40,119,163	44,975,895	44,031,053	360,394,537
7	INF: Remicade 100	64,453,841	56,796,587	47,033,263	51,911,088	65,988,240	286,183,019
8	INF: Remsima 100	49,328,868	43,267,541	35,707,790	39,301,637	49,825,972	217,431,808
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	167,106,415	174,287,431	189,690,659	205,114,129	220,516,607	956,715,241

(2) ต้นทุนส่วนเพิ่ม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)						
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี	เฉลี่ยต่อปี
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	92,617,720	43,816,552	33,031,899	31,854,133	37,716,916	239,037,220	47,807,444
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	92,688,972	43,852,834	33,060,444	31,881,855	37,748,853	239,232,957	47,846,591
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	92,688,972	43,852,834	33,060,444	31,881,855	37,748,853	239,232,957	47,846,591
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	167,267,213	62,010,645	34,737,258	39,940,345	38,756,415	342,711,876	68,542,375
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	155,771,171	57,457,083	31,979,514	36,843,486	35,725,858	317,777,112	63,555,422
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	155,771,171	57,457,083	31,979,514	36,843,486	35,725,858	317,777,112	63,555,422
7	INF: Remicade 100	54,893,960	48,316,296	38,893,614	43,778,680	57,683,045	243,565,594	48,713,119
8	INF: Remsima 100	39,768,987	34,787,250	27,568,141	31,169,229	41,520,777	174,814,383	34,962,877
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	157,546,534	165,807,140	181,551,010	196,981,721	212,211,411	914,097,816	182,819,563

2) กรณีผู้ป่วยเข้าถึงยาร้อยละ 70

(1) ต้นทุนรวม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนรวม (บาท)					
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี
0	Standard Alone	6,689,208	5,947,611	5,720,139	5,724,382	5,853,660	29,935,000
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	71,495,375	36,740,572	29,016,927	28,226,558	32,482,988	197,962,421
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	71,545,231	36,766,063	29,037,046	28,246,127	32,505,529	198,099,996
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	71,545,231	36,766,063	29,037,046	28,246,127	32,505,529	198,099,996
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	123,728,873	49,579,116	30,333,618	33,998,265	33,324,404	270,964,275
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	115,684,900	46,376,307	28,382,441	31,807,955	31,178,332	253,429,934
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	115,684,900	46,376,307	28,382,441	31,807,955	31,178,332	253,429,934
7	INF: Remicade 100	45,099,430	39,834,626	33,075,877	36,540,463	46,443,912	200,994,308
8	INF: Remsima 100	34,516,234	30,346,278	25,112,030	27,665,724	35,070,118	152,710,383
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	116,927,151	122,193,217	133,198,941	144,218,489	155,223,073	671,760,871

(2) ต้นทุนส่วนเพิ่ม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)						
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี	เฉลี่ยต่อปี
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	64,806,167	30,792,962	23,296,789	22,502,176	26,629,327	168,027,421	33,605,484
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	64,856,023	30,818,452	23,316,907	22,521,745	26,651,869	168,164,996	33,632,999
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	64,856,023	30,818,452	23,316,907	22,521,745	26,651,869	168,164,996	33,632,999
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	117,039,665	43,631,505	24,613,479	28,273,882	27,470,743	241,029,275	48,205,855
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	108,995,692	40,428,696	22,662,302	26,083,573	25,324,671	223,494,934	44,698,987
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	108,995,692	40,428,696	22,662,302	26,083,573	25,324,671	223,494,934	44,698,987
7	INF: Remicade 100	38,410,221	33,887,015	27,355,739	30,816,081	40,590,252	171,059,308	34,211,862
8	INF: Remsima 100	27,827,025	24,398,667	19,391,891	21,941,341	29,216,458	122,775,383	24,555,077
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	110,237,943	116,245,606	127,478,802	138,494,107	149,369,413	641,825,871	128,365,174

3) กรณีผู้ป่วยเข้าถึงยาร้อยละ 50

(1) ต้นทุนรวม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนรวม (บาท)					
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี
0	Standard Alone	4,793,481	4,264,356	4,103,163	4,107,757	4,201,794	21,470,551
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	51,233,528	26,352,874	20,828,272	20,268,363	23,324,060	142,007,097
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	51,269,255	26,371,158	20,842,713	20,282,415	23,340,245	142,105,785
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	51,269,255	26,371,158	20,842,713	20,282,415	23,340,245	142,105,785
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	88,664,010	35,570,943	21,792,390	24,423,312	23,946,036	194,396,691
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	82,899,706	33,273,044	20,390,587	22,849,839	22,403,904	181,817,079
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	82,899,706	33,273,044	20,390,587	22,849,839	22,403,904	181,817,079
7	INF: Remicade 100	32,318,215	28,560,985	23,729,811	26,221,115	33,326,828	144,156,953
8	INF: Remsima 100	24,734,305	21,757,999	18,016,384	19,852,865	25,165,574	109,527,127
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	83,789,902	87,603,808	95,528,487	103,463,017	111,386,777	481,771,992

(2) ต้นทุนส่วนเพิ่ม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)						
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี	เฉลี่ยต่อปี
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	46,440,047	22,088,518	16,725,109	16,160,606	19,122,266	120,536,546	24,107,309
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	46,475,773	22,106,802	16,739,549	16,174,658	19,138,451	120,635,235	24,127,047
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	46,475,773	22,106,802	16,739,549	16,174,658	19,138,451	120,635,235	24,127,047
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	83,870,529	31,306,588	17,689,227	20,315,556	19,744,242	172,926,141	34,585,228
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	78,106,225	29,008,688	16,287,424	18,742,082	18,202,110	160,346,529	32,069,306
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	78,106,225	29,008,688	16,287,424	18,742,082	18,202,110	160,346,529	32,069,306
7	INF: Remicade 100	27,524,733	24,296,629	19,626,647	22,113,359	29,125,034	122,686,402	24,537,280
8	INF: Remsima 100	19,940,824	17,493,644	13,913,221	15,745,108	20,963,780	88,056,577	17,611,315
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	78,996,421	83,339,452	91,425,324	99,355,261	107,184,983	460,301,441	92,060,288

4) กรณีผู้ป่วยเข้าถึงยาร้อยละ 25

(1) ต้นทุนรวม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนรวม (บาท)					
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี
0	Standard Alone	2,383,200	2,121,509	2,042,453	2,045,665	2,093,253	10,686,079
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	25,472,037	13,116,712	10,376,091	10,101,587	11,624,118	70,690,544
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	25,489,799	13,125,812	10,383,285	10,108,590	11,632,185	70,739,671
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	25,489,799	13,125,812	10,383,285	10,108,590	11,632,185	70,739,671
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	44,081,542	17,710,460	10,867,734	12,178,657	11,944,723	96,783,115
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	41,215,673	16,566,345	10,168,645	11,394,034	11,175,466	90,520,163
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	41,215,673	16,566,345	10,168,645	11,394,034	11,175,466	90,520,163
7	INF: Remicade 100	16,067,813	14,209,096	11,814,417	13,058,166	16,596,277	71,745,769
8	INF: Remsima 100	12,297,282	10,824,642	8,969,932	9,886,875	12,532,245	54,510,975
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	41,658,256	43,578,506	47,541,178	51,508,714	55,470,867	239,757,522

(2) ต้นทุนส่วนเพิ่ม

ลำดับ	ทางเลือก	ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)						
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม 5 ปี	เฉลี่ยต่อปี
1	ADA: Amgevita 20 & Amgevita 40	23,088,837	10,995,203	8,333,638	8,055,922	9,530,865	60,004,465	12,000,893
2	ADA: Amgevita 20 & Hyrimoz 40	23,106,599	11,004,304	8,340,832	8,062,926	9,538,932	60,053,592	12,010,718
3	ADA: Amgevita 20 & Hulio 40	23,106,599	11,004,304	8,340,832	8,062,926	9,538,932	60,053,592	12,010,718
4	ETN: Enbrel 25 & Enbrel 50	41,698,342	15,588,951	8,825,281	10,132,993	9,851,470	86,097,036	17,219,407
5	ETN: Erelzi 25 & Erelzi 50	38,832,473	14,444,837	8,126,192	9,348,369	9,082,213	79,834,083	15,966,817
6	ETN: Nepexto 25 & Nepexto 50	38,832,473	14,444,837	8,126,192	9,348,369	9,082,213	79,834,083	15,966,817
7	INF: Remicade 100	13,684,613	12,087,587	9,771,964	11,012,501	14,503,024	61,059,690	12,211,938
8	INF: Remsima 100	9,914,082	8,703,133	6,927,479	7,841,210	10,438,992	43,824,896	8,764,979
9	GOL: Simponi 45 & Simponi 50	39,275,057	41,456,998	45,498,725	49,463,049	53,377,614	229,071,443	45,814,289

ภาคผนวก ฉ รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ

1. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อโครงร่างการวิจัย
2. รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษา

รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้เห็นต่อโครงการวิจัย
เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยาชีววัตถุ
รักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทาง systemic (non-sJIA)
วันศุกร์ที่ 6 มีนาคม พ.ศ. 2563 เวลา 13.00-16.00 น.
ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

รายนามผู้เข้าร่วมการประชุม

1.	รศ. พญ. โสมรัชช์ วิไลยุค	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2.	ผศ. พญ. ศิริรัตน์ จารุณนิช	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3.	ศ. พญ. รัตนาวี ณ นคร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
4.	พญ. ปาริชาติ ขาวสุทธิ์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5.	พต. นพ. กัญญ์ พงษ์สามารถ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
6.	พญ. มณฑิรา ช่อวิเชียร	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
7.	พญ. มนสิตา ตันยะ	โรงพยาบาลขอนแก่น
8.	ภญ. สมฤทัย สุพรรณกุล	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
9.	คุณเยาวลักษณ์ คำศรี	สำนักงานประกันสังคม
10.	ภก. ธนภฤต มงคลชัยภักดิ์	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
11.	คุณพิชญา วัทธิพนิจฉรรม	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
12.	คุณกนต์กมล กิจตรงศิริ	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
13.	คุณราชิต จันท์ระตี	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
14.	คุณวีรินทร์ เลิศจรรยากุล	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
15.	คุณภัทรพร วิมลวัตรเวท	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
16.	ภญ. ศุภานันท์ สิริสาน	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
17.	ภญ. เนตรนภิส สุขนวนิช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
18.	ดร. ภญ. พัชรา ลีฬหวรรณค์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
19.	ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
20.	ภก. ทิศธรณ์ กุลโกศิน	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
21.	น.ส. ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ผู้ไม่เข้าร่วมการประชุม

1.	นพ. สิริระ นันทพิศาล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
2.	ผู้แทนจากกรมบัญชีกลาง	กรมบัญชีกลาง

เริ่มประชุม 13.10 น.

ดร.ภญ.พัชตรา ลีฬหรวงศ์ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมพร้อมทั้งชี้แจงวัตถุประสงค์และกำหนดการประชุมครั้งนี้ จากนั้น ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล ผู้วิจัยหลัก นำเสนอโครงร่างการวิจัย เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทาง systemic (non-systemic juvenile idiopathic arthritis; non-sJIA) (รายละเอียดตามเอกสารแนบที่แจกในที่ประชุม) และผู้วิจัยได้ขอคำปรึกษาหลังสิ้นสุดการนำเสนอ ซึ่งที่ประชุมอภิปรายและให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างการวิจัยดังนี้

1. ลักษณะกลุ่มประชากรที่สนใจ (target population)

1.1 โรคและการจัดกลุ่มโรทย่อย (subtypes)

โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก หรือ Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) สามารถจำแนกตามอาการทาง systemic ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มที่มีอาการทาง systemic (Systemic Idiopathic Arthritis; sJIA) และกลุ่มที่ไม่มีอาการทาง systemic (Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis; Non-sJIA) ทั้งนี้ ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคของ International League of Association for Rheumatology (ILAR)¹ โรค non-sJIA แบ่งเป็น 6 กลุ่มย่อย ได้แก่ 1) polyarthritis rheumatoid factor negative (RF⁻) 2) polyarthritis rheumatoid factor positive (RF⁺) 3) oligoarthritis 4) enthesitis-related arthritis (ERA) 5) psoriatic arthritis (PsA) และ 6) undifferentiated จากการทบทวนวรรณกรรม ผู้วิจัยพบว่า แต่ละโรทย่อยมีลักษณะจำเพาะบางอย่างแตกต่างกัน เช่น อาการหรืออาการแสดงหลัก อายุที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรค สัดส่วนการเกิดโรคในแต่ละเพศ รวมถึงการดำเนินโรค (disease progression) จึงสอบถามที่ประชุมว่า ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยควรพิจารณาความแตกต่างของกลุ่มโรทย่อยอย่างไร ควรออกแบบแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (economic model) เป็น 6 แบบตามลักษณะโรคที่แตกต่างกันหรือไม่ หรือทั้ง 6 กลุ่มย่อยมีจุดร่วมที่สามารถวิเคราะห์รวมในแบบจำลองฯ เดียวกันได้

ที่ประชุมเริ่มอภิปรายและได้ให้ข้อคิดเห็นว่า การดำเนินโรคในแต่ละกลุ่มย่อยนั้นไม่แตกต่างกันมากนัก และทุกกลุ่มโรทย่อยตอบสนองต่อยากลุ่ม TNF- α inhibitors ซึ่งแตกต่างจากโรค sJIA ที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม IL-6 antagonist ได้ดีกว่า ทั้งนี้อาจมีบางกลุ่มโรทย่อยที่การดำเนินโรคค่อนข้างรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับยาชีววัตถุ (biologics) เร็วกว่ากลุ่มอื่น เช่น กลุ่ม ERA ซึ่งมีความรุนแรงเทียบเคียงกับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบยึดติด Ankylosing Spondylitis (AS) ในผู้ใหญ่ และยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยส่วนใหญ่จะพบผู้ป่วยเด็กที่เป็น ERA ในช่วงอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป จากข้อมูลดังกล่าวที่ประชุมสรุปให้พิจารณาทุกกลุ่มโรทย่อยร่วมกัน

1.2 แนวทางการรักษาโรค non-sJIA (Thai guideline)

จากการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมและทบทวนเอกสารที่ได้รับจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พบว่า แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาชีววัตถุตามร่างแนวทาง

¹Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390-2

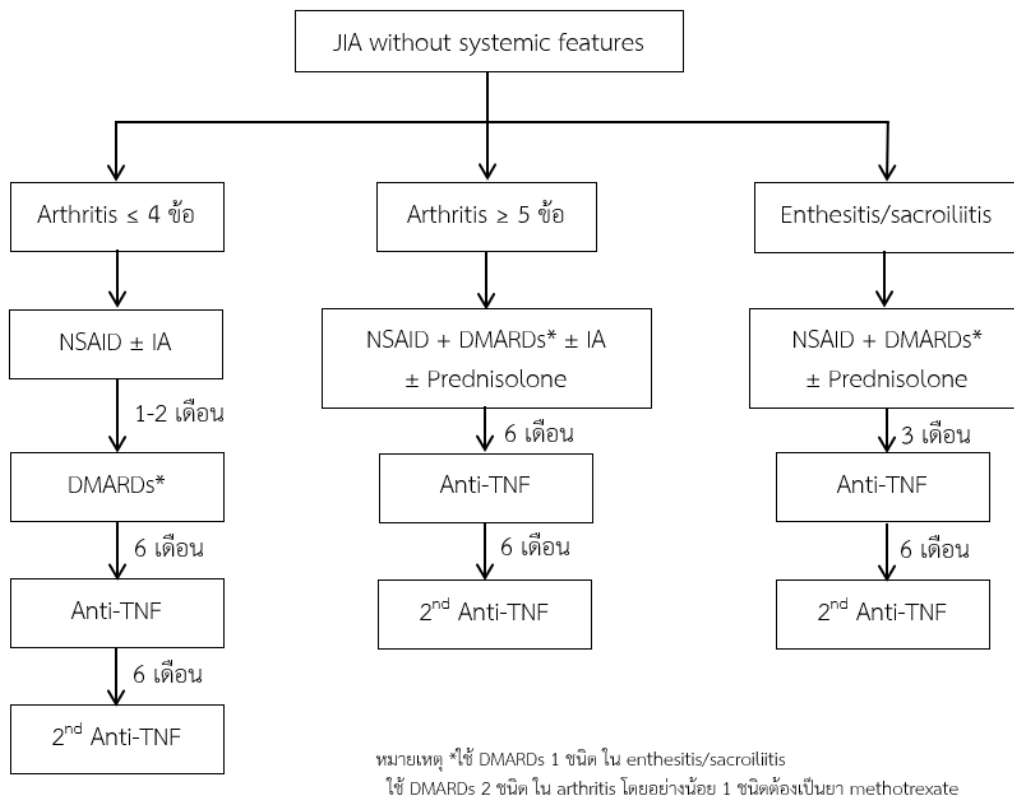
กำกับการใช้ยา จ(2) และตามแนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก จัดทำโดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยมีเงื่อนไขเกี่ยวกับลักษณะของผู้ป่วยแตกต่างกัน (รายละเอียดตามเอกสารแนบที่แนกในที่ประชุม) ผู้วิจัยจึงสอบถามถึงประเด็นดังกล่าวเพื่อใช้เป็นเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ของผู้ป่วยในการศึกษา

ที่ประชุมชี้แจงว่าปัจจุบันมีแนวทางการใช้ยาชีววัตถุเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) สำหรับผู้ป่วย non-sJIA ที่จัดทำขึ้นใหม่เพื่อเป็นแนวทางกำกับการใช้ยานอกบัญชีฯ ที่มีราคาสูงในกลุ่มโรครูมาติก (Rheumatic Disease Prior Authorization; RDPA) ของกรมบัญชีกลาง ที่ประชุมแนะนำให้ผู้วิจัยอ้างอิงลักษณะกลุ่มประชากรตามเอกสารดังกล่าว ทั้งนี้ ผู้เชี่ยวชาญได้ส่งเอกสารให้แก่ผู้วิจัยเพื่อนำเสนอในที่ประชุมเพิ่มเติม

เมื่อพิจารณาตามแนวทางการใช้ยาชีววัตถุของ RDPA พบว่า เกณฑ์การพิจารณาผู้ป่วยที่ควรได้รับยา กลุ่ม TNF- α inhibitors แบ่งเป็น 3 กลุ่มดัง **แผนภูมิที่ 1**² ผู้วิจัยจึงสอบถามถึงเกณฑ์พิจารณาการไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs ในแง่ของจำนวนยา กลุ่ม DMARDs ที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ที่ประชุมเห็นว่าควรพิจารณาการไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs เพียงรายการเดียว สำหรับกลุ่มโรคย่อย ERA เนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรง จึงควรได้รับยา TNF- α inhibitors ให้ได้เร็วที่สุด โดยพิจารณาผลการไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานที่ระยะเวลา 6 เดือน สำหรับกลุ่มโรคย่อยอื่น ๆ ที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นว่าการดำเนินโรคที่ไม่รุนแรงมากนัก และบางกลุ่มโรคย่อย เช่น PsA และ undifferentiated อาจพบได้น้อย จึงอาจพิจารณากลุ่มโรคย่อยหลัก ๆ 4 กลุ่ม คือ polyarthritis RF⁺, polyarthritis RF⁻, ERA และ oligoarthritis ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อเด่น อย่างไรก็ตาม หากมีข้ออักเสบน้อยกว่า 4 ข้อไม่ควรพิจารณาให้ใช้ยาชีววัตถุในการรักษา ผู้วิจัยสอบถามที่ประชุมว่ามีโอกาสที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อน้อยกว่า 4 ข้อ พัฒนาไปเป็นผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อมากกว่า 5 ข้อ หรือเป็น ERA ได้หรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญชี้แจงว่าสามารถเป็นไปได้

² (ร่าง) แนวทางการใช้ยาชีวภาพที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสำหรับผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางข้อมือ

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการใช้ยาชีวภาพต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิก (JIA without systemic features)



1.3 อายุของกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องจากโรค non-sJIA มีหลาย subtype และแต่ละโรคย่อยมีอายุเริ่มต้นที่พบโรคแตกต่างกัน รวมถึงในแนวทางกำกับการใช้ยาฯ ไม่ได้ระบุช่วงอายุของผู้ป่วยที่ควรได้รับยา ผู้วิจัยจึงสอบถามที่ประชุมถึงอายุผู้ป่วยที่เหมาะสมในการศึกษารั้งนี้ ที่ประชุมเสนอให้ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป โดยอายุของผู้ป่วยที่ใช้ในแบบจำลองให้พิจารณาจากอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และพิจารณาเกณฑ์คัดเข้าตามแนวทางการใช้ยาชีวภาพฯ ของสมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย ฉบับล่าสุด โดยไม่พิจารณาภาพถ่ายรังสีที่ข้อ ในการพิจารณาสำหรับการศึกษารั้งนี้

2. เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ (health technologies)

2.1 ทางเลือกในการรักษาและประสิทธิผลของแต่ละทางเลือก (options & efficacy) และรูปแบบการรักษา (pattern of treatment)

ผู้วิจัยทบทวนรายการยาชีววัตถุที่ได้รับคำแนะนำให้ใช้ในการรักษา non-sJIA ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยอ้างอิงจาก ACR guideline 2019³ พร้อมทั้งสืบค้นข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยและ

³ Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis [published online April 25, 2019]. Arthritis Rheumatol. doi:10.1002/art.40884

ศึกษาเอกสารกำกับยาในประเทศไทย พบว่า ยาชีววัตถุที่ใช้ในโรค JIA มี 3 กลุ่มหลัก ได้แก่ 1) TNF- α inhibitors 2) IL-6R antagonists และ 3) T-cell co stimulation modulators ดังตารางที่ 4 (รายละเอียดตามเอกสารแนบที่แนกในที่ประชุม slide ที่ 31)

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาชีววัตถุที่ใช้ในโรค JIA ตามการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

กลุ่มยา	ชื่อยา	ชื่อการค้า	ข้อบ่งใช้ในประเทศไทย*						
			RA	JIA	AS	PsA	PP	UC	CD
TNF- α inhibitors	Adalimumab	• Humira®							
		• Amgevita®	✓	✓ (pJIA & ERA)	✓	✓	✓	✓	✓
		• Exemptia®							
	Etanercept	• Enbrel®	✓	✓	✓	✓	✓		
	Infliximab	• Remicade®	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
		• Ixifi®	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
		• Remsima®	?	?	?	?	?	?	?
Golimumab	• Simponi®	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	✓	-	
IL-6R antagonists	Tocilizumab	• Actemra®	✓	✓ (pJIA & sJIA)	-	-	-	-	
T-cell co-stimulation modulator	Abatacept	• Orencia®	✓	✓	-	-	-	-	

อย่างไรก็ตาม เมื่อศึกษาในรายละเอียด พบว่า ยา infliximab ไม่มีข้อบ่งใช้ในโรค JIA ตามข้อมูลการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยและต่างประเทศ ขณะที่ยา adalimumab, golimumab และ tocilizumab มีข้อบ่งใช้ในโรค JIA เฉพาะบางกลุ่มโรคย่อย ส่วน etanercept และ abatacept ไม่ได้เจาะจงกลุ่มโรคย่อย ผู้วิจัยจึงขอปรึกษาที่ประชุมเกี่ยวกับเทคโนโลยีที่จะศึกษาในครั้งนี้ ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อคิดเห็นว่า แม้อาการ infliximab ไม่ได้ถูกขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรค JIA แต่พบประสิทธิผล (efficacy) ในการรักษา JIA โดยเฉพาะในกรณีของผู้ป่วย JIA มีอาการ uveitis⁴ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรค รวมถึงในคนไข้ที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรง (severe) ยา infliximab สามารถปรับขนาดได้ค่อนข้างกว้างกว่ายาในกลุ่ม TNF- α inhibitors ตัวอื่น ๆ จึงเสนอให้ผู้วิจัยศึกษา ยา infliximab ด้วย ทั้งนี้ ผู้ป่วย non-sJIA ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อยากลุ่ม TNF- α inhibitors ได้ดี และอาจมี efficacy ไม่แตกต่างกันในแต่ละชนิด ส่วนใหญ่การปรับเปลี่ยนยาจะพิจารณาจากภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาลำดับแรก ดังนั้น การศึกษานี้ควรพิจารณาให้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม TNF- α inhibitors เป็นลำดับแรก (first line therapy) ยกเว้นยา golimumab ที่ใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยมีน้ำหนัก 40 กิโลกรัมขึ้นไป ซึ่งน้ำหนักดังกล่าวเทียบเท่ากับผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป ตามน้ำหนักมาตรฐานของเด็กไทย จึงไม่สามารถใช้ยา golimumab ได้ในเด็กเล็ก ที่ประชุมจึงเสนอแนะให้ผู้วิจัยแยกการวิเคราะห์ย่อย (subgroup analysis) เป็น 2 กลุ่มอายุ ได้แก่ 1) ผู้ป่วยอายุ 2-12 ปี และ 2) ผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป

⁴ Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2007 Apr 1;66(4):548-50.

สำหรับการรักษาลำดับที่ 2 (second line therapy) นั้น กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม TNF- α inhibitors ตัวแรกหรือพบข้อห้ามใช้ ให้เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม TNF- α inhibitors ตัวที่ 2 เช่น ผู้ป่วยได้รับ etanercept จากนั้นเกิด uveitis ให้เปลี่ยนเป็น infliximab เป็นต้น หรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ โดยที่ประชุมเห็นว่า ควรเพิ่มยา rituximab เป็นยาลำดับที่ 2 ในการศึกษา เนื่องจากข้อมูลยืนยัน efficacy ใน polyarticular JIA RF+ แม้ว่าในประเทศไทยมีสัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างน้อย แต่ยามีราคาที่ถูกกว่ายาชีววัตถุตัวอื่น ประชานในที่ประชุมจึงให้ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมสำหรับยา rituximab เนื่องจากเป็นรายการยาที่มีบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อาจเสนอให้ทางสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พิจารณาแจ้งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อขอรับการพิจารณาเพิ่มข้อบ่งใช้ของยา rituximab สำหรับผู้ป่วย polyarticular JIA RF+ ในลำดับถัดไป นอกจากนี้ ยา tocilizumab ก็ควรเป็นการรักษาในลำดับที่ 2 เช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วย polyarticular JIA มักตอบสนองต่อยานี้ได้ดี แต่ในกลุ่ม ERA มักตอบสนองได้ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม TNF- α inhibitors จึงพิจารณาให้ใช้เป็นการรักษาลำดับที่ 2

ในส่วนของประเทศอื่น ๆ ผู้แทนจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ปัจจุบันยา abatacept ภายใต้ชื่อการค้า Orencia® ไม่มีการจัดจำหน่ายแล้ว ที่ประชุมจึงมีมติไม่รวมยาดังกล่าวไว้ใน การศึกษานี้ จากการอภิปรายในหัวข้อนี้ ที่ประชุมมีข้อสรุปดัง **ตารางที่ 5**

ตารางที่ 5 กลุ่มประชากรและลำดับการใช้ยาชีววัตถุเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน

กลุ่มประชากร	1 st line therapy	2 nd line therapy
1) 2-12 ปี	adalimumab etanercept infliximab	polyarthritis RF ⁺ → rituximab or TNF- α inhibitors polyarthritis RF ⁺ and RF ⁻ → tocilizumab or TNF- α inhibitors oligoarthritis , ERA, PsA, Undifferentiated → TNF- α inhibitors ^{2nd}
2) 12 ปี ขึ้นไป	adalimumab etanercept infliximab golimumab	polyarthritis RF ⁺ → rituximab or TNF- α inhibitors polyarthritis RF ⁺ and RF ⁻ → tocilizumab or TNF- α inhibitors oligoarthritis , ERA, PsA, Undifferentiated → TNF- α inhibitors ^{2nd}

2.2 ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars)

ผู้วิจัยสอบถามที่ประชุมเกี่ยวกับการพิจารณายาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) และข้อมูล efficacy ของยาในกลุ่มนี้ ผู้แทนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาชี้แจงว่าการพิจารณา biosimilar ในศึกษานี้ ต้องพิจารณาสถานะการขึ้นทะเบียนยา New Biological Chemical (NBC) ซึ่งหากพบว่ายานั้นมีคุณสมบัติทางโมเลกุล (molecular) คล้ายคลึงกับยาต้นแบบ (originator) จึงจะสามารถพิจารณาว่าเป็น biosimilar ได้ โดยไม่จำเป็นต้องมีข้อบ่งใช้ที่สอดคล้องกับหัวข้อที่กำลังทำการศึกษา แต่ต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางคลินิกแสดงให้เห็นถึง efficacy ของ biosimilar ในโรคนั้นอย่างชัดเจน ทั้งนี้ ที่ประชุมได้ขอความอนุเคราะห์ข้อมูลรายชื่อผลิตภัณฑ์ รายชื่อผู้ผลิตหรือ

เจ้าของผลิตภัณฑ์ทั้ง originator และ biosimilar ที่เกี่ยวข้องกับรายการยาในการศึกษานี้ทุกรายการจากผู้แทนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2.3 ขนาดยาและวิธีการให้ยา (dosage & regimen)

ผู้วิจัยสอบถามที่ประชุมเกี่ยวกับขนาดยาและวิธีการให้ยา รวมถึงระยะเวลาในการให้ยาแต่ละชนิด เนื่องจากมีผลต่อการคำนวณต้นทุนค่ายาและผลลัพธ์ทางคลินิก โดยเบื้องต้นอาจพิจารณาตามเอกสารกำกับยา และการศึกษาทางคลินิกที่ผู้วิจัยนำข้อมูล efficacy มาใช้ในแบบจำลองฯ อย่างไรก็ตาม ในการประชุมครั้งนี้ยังไม่มีการอภิปรายและให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา รวมถึงเงื่อนไขอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา เช่น เกณฑ์การหยุดยา ช่วงเวลาที่ควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษา เนื่องจากจำเป็นต้องมีข้อสรุปเกี่ยวกับเทคโนโลยีที่จะศึกษาและเปรียบเทียบเป็นลำดับแรก จากนั้นผู้วิจัยจะปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติมอีกครั้งหนึ่ง นอกจากนี้ ผู้แทนจาก PReMA ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ etanercept (Enbrel®) ว่ามีการปรับเปลี่ยนจาก sterile powder เป็น prefilled-syringe แต่คงรูปแบบการบริการยาแบบเดิม

2.4 การประเมินผลลัพธ์และประสิทธิผล (outcome measurements & efficacy)

ผู้วิจัยนำเสนอตัวอย่างข้อมูล efficacy ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งเป็นการศึกษาของ Davies R. และคณะ⁵ การศึกษาดังกล่าวไม่มีการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) เพื่อวิเคราะห์ efficacy ของยาชีววัตถุแต่ละชนิด นอกจากนี้ การประเมินผลลัพธ์หลักในแต่ละการศึกษาย่อยแตกต่างกัน เช่น American College of Rheumatology Pediatric (ACR ped) criteria, Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), percentage of inefficacy and remission และ inactive disease and drug survival ซึ่งการประเมินเหล่านี้ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ร่วมกันได้ จึงขอปรึกษาที่ประชุมเพื่อพิจารณาวิธีการประเมินผลลัพธ์ที่เหมาะสม เนื่องจากส่งผลกระทบต่อารออกแบบแบบจำลองฯ ทั้งนี้ ที่ประชุมได้ร่วมกันพิจารณาประเด็นดังกล่าวพร้อมกับประเด็นปรึกษาในหัวข้อต่อไป

3. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (economic models)

3.1 สถานะสุขภาพและรอบการวิเคราะห์ (health state and cycle length)

ผู้วิจัยนำเสนอตัวอย่างแบบจำลองฯ สำหรับการศึกษานี้ โดยแบบจำลองแรกเป็นการนำ ACR response มาประยุกต์ใช้ในแบบจำลองฯ ซึ่งการใช้ ACR response มีข้อจำกัด เนื่องจากไม่เป็น mutually exclusive เพราะเป็นค่าที่แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีอาการดีขึ้นจากเดิมร้อยละ 30, 50, 70 หรือ 90 เป็นต้น ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นร้อยละ 70 จึงเป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นร้อยละ 30 อย่างไรก็ตาม ผลจากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น พบว่า การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ประเมิน efficacy ของการรักษาด้วย ACR response ขณะที่ในแบบจำลองที่ 2 ผู้วิจัยใช้ Juvenile arthritis disease activity

⁵ Davies R, Gaynor D, Hyrich K, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017 Apr;46(5):584-593. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.008>

score (JADAS) เป็นตัวกำหนดสถานะสุขภาพ ซึ่งสามารถจำแนกตามความรุนแรงของโรคได้ 7 ระดับ คือ high disease activity, moderate disease activity, low disease activity, inactive disease, clinical remission with medication, clinical remission without medication และ death ซึ่งวิธีการดังกล่าวมีข้อดีในแง่ของการแสดงสถานะโรค (disease activity) แต่การศึกษาทางคลินิกอาจไม่ได้รายงาน JADAS นอกจากนี้ในกลุ่มโรคย่อย ERA ไม่สามารถประเมินได้ด้วย JADAS แต่จะใช้แบบประเมิน Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index (JSpADA) โดยประเมินระดับของ morning stiffness ของผู้ป่วย ซึ่งอาจจะไม่ได้บันทึกในเวชระเบียนจึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการแบ่งสถานะสุขภาพ เนื่องจากจะขาดข้อมูลหากศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ที่ประชุมจึงให้ข้อเสนอแนะว่า อาจพิจารณาเพียง 4 สถานะสุขภาพ ได้แก่ active disease, inactive disease, remission และ death ทั้งนี้ ทีมวิจัยได้เสนอแนะว่าจะทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกที่เหมาะสม จากนั้นกำหนดนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่จะนำมาใช้ในแบบจำลอง สำหรับระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) ที่ประชุมเห็นว่า ควรกำหนดที่ 6 เดือน เนื่องจากระยะเวลา 3 เดือนอาจไม่เห็นความแตกต่างของผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ ผู้วิจัยสอบถามที่ประชุมเกี่ยวกับการเลือกใช้ยาชีววัตถุ แต่ละชนิดตามระดับความรุนแรงของโรค ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่า ไม่มีเกณฑ์การเลือกยาชีววัตถุแต่ละชนิดตามระดับความรุนแรงของโรค

3.2 ภาวะแทรกซ้อนและอาการไม่พึงประสงค์ (complications and adverse drug reactions)

ผู้วิจัยสอบถามที่ประชุมเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนจากโรคและอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่ควรพิจารณาในการศึกษานี้ ที่ประชุมให้ข้อเสนอแนะว่า ควรพิจารณาภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่อาจส่งผลให้ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นได้ คือ ความผิดปกติของกระดูก (bone deformity) ซึ่งพบว่าผู้ที่ได้รับยาเร็วมีกลไกโอกาสที่เกิดภาวะข้อติดและนำไปสู่ความพิการได้ จากการศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา tocilizumab ซึ่งเคยพิจารณาความพิการของผู้ป่วยโดยใช้ steinbrocker functional classification พบว่าไม่มีความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา สำหรับการศึกษานี้ยังไม่มีข้อเสนอแนะถึงเกณฑ์ที่ใช้พิจารณา bone deformity ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางตานี้ พบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยไม่ได้รับยา steroid ในระยะยาว จึงพบผู้ป่วยที่เป็นโรคต้อหิน (glaucoma) และโรคต้อกระจก (cataract) ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่จะพบภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis) อย่างไรก็ตามที่ประชุมมิได้มีมติให้พิจารณาอาการแทรกซ้อนทางตาในการศึกษานี้

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่สำคัญ ผู้เชี่ยวชาญในที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นว่ายาในกลุ่ม TNF- α inhibitors นั้นมีอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis) สำหรับการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory infection) นั้น ให้พิจารณาเฉพาะกรณีที่มีการติดเชื้อแล้วจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล (hospitalization) รวมถึงการติดเชื้อที่รุนแรง (serious infectious disease; SID) และภาวะตับอักเสบ (hepatitis)

3.3 ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษา (costs)

ผู้วิจัยนำเสนอต่อที่ประชุมว่า การศึกษานี้จะอ้างอิงข้อมูลต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) จากการศึกษาการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในการใช้ยา tocilizumab รักษาโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิด systemic (sJIA) ซึ่งข้อมูลดังกล่าวเป็นค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พัก ซึ่งอยู่ในหน่วยบาทต่อครั้ง (บาท/visit) ซึ่งคาดว่าจะไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม sJIA และ non-sJIA ส่วนสิ่งที่แตกต่างกันเป็นจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล (visit) ที่ประชุมเห็นว่ามีเหมาะสมและไม่มีข้ออภิปรายเพิ่มเติมในประเด็นดังกล่าว

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcomes)

ที่ประชุมอภิปรายเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ด้วยแบบเก็บข้อมูล EQ-5D-3L โดยสัมภาษณ์ผู้ดูแลและผู้ป่วย โดยแบ่งคะแนนคุณภาพชีวิตตามสภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็นในขณะนั้น แต่ไม่สามารถแยกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาชีววัตถุและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุค่อนข้างน้อย ที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นว่าหากเก็บข้อมูลผู้ป่วยในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่เคยได้รับยาชีววัตถุ อาจให้ข้อมูลด้านคุณภาพชีวิตที่สูงกว่าความเป็นจริง กล่าวคือ คนไข้อาจมองโลกในเชิงบวกและให้คะแนนคุณภาพชีวิตสูงเกินไป แต่หากเก็บข้อมูลทั้งก่อนและหลังการได้รับยาชีววัตถุ อาจทำให้ผู้ป่วยเห็นความแตกต่างระหว่างสองช่วงเวลา ซึ่งทำให้ได้คะแนนคุณภาพชีวิตใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากขึ้น ที่ประชุมจึงเสนอแนะว่าควรมีโครงการที่สนับสนุนยาและติดตามผลจากการใช้ยาจริงในผู้ป่วยทั้งด้าน efficacy ทางคลินิกและด้านคุณภาพชีวิต อย่างไรก็ตาม กระบวนการดังกล่าวอาจต้องใช้เวลามากกว่า 6 เดือน จึงไม่เหมาะสมสำหรับศึกษานี้

4. สถานที่เก็บข้อมูลปฐมภูมิ

ที่ประชุมหารือเกี่ยวกับสถานที่ทำการศึกษา ซึ่งโรงพยาบาลที่มีความเหมาะสมสำหรับการเก็บข้อมูล ได้แก่ โรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่มีจำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายเหมาะสม และในเวชระเบียนของผู้ป่วยมีข้อมูล core set criteria ที่ใช้สำหรับประเมิน ACR response และ JADAS ได้

เลิกประชุมเวลา 16.00 น.

ภก.ดิศรณ์ กุลโกศิน
(ผู้จัดรายงานการประชุม)

ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล
(ผู้ตรวจรายงานการประชุม)

รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น
เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ
ไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

วันจันทร์ที่ 25 ตุลาคม พ.ศ. 2564 เวลา 14.30–17.30 น.

ณ ห้องประชุม 3 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ โปรแกรม Zoom

Join Zoom Meeting: <https://zoom.us/j/95549320936?pwd=bFRzcklDWDEwOStLWkk2T0ZYT2pJUT09>

Meeting ID: 955 4932 0936 Passcode: 123456

รายนามผู้เข้าร่วมการประชุม

- | | | |
|-----|-------------------------------|--|
| 1. | รศ. พญ.โสภณรัชช์ วิไลยุค | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 2. | ผศ. พญ.บุษบง ฤกษ์วิไลกุล | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 3. | รศ. พญ.ศิริรัตน์ จารุวณิช | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 4. | พญ.เมณา สุขารมณ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. | พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 6. | ศ. พญ.รัตนวดี ณ นคร | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 7. | พญ.ทัศนภา แดงสุวรรณ | สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี |
| 8. | พต. นพ.กัญย์ พงษ์สามารถ | สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี |
| 9. | ผศ. นพ.สิระ นันทพิศาล | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 10. | พญ.มณฑิรา ช่อวิเชียร | กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 11. | พญ.มนสิตา ตันยะ | โรงพยาบาลขอนแก่น |
| 12. | รศ. ดร. ภก.สุรศักดิ์ เส่าแก้ว | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา |
| 13. | พญ.ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 14. | ภญ.จุฑาทิพ เลหาเรื่องชัยศ | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา |
| 15. | คุณวารี แวนแก้ว | กรมบัญชีกลาง |
| 16. | คุณปิ่นมณี ชำนาญการ | สำนักงานประกันสังคม |
| 17. | ภญ.ศุภานันท์ สิริสาพร | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 18. | ภญ.กฤษฏีกา ดำรงปราชน | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 19. | คุณสรกร จันทศิริภาส | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 20. | คุณปรณ ฐปภัทร์ | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 21. | คุณศิริดา บรรจงรอด | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 22. | คุณณัฐเทวัญ กนกวรรณวิมล | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |
| 23. | ภญ.สุกัญญา ปรีดีวงศ์ | สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PreMA) |

24.	ภก.ณัฐพงษ์ ใจขาน	เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
25.	ภก.ยศนันต์ ทุนคำกอบพิงตน	Viatrix (Thailand)
26.	คุณสายทิพย์ เรืองมา	Viatrix (Thailand)
27.	ดร. ภญ.นพคุณ ธรรมธัชอารี	สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข
28.	ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
29.	ดร. ภญ.ปฤษฎัพร กิ่งแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
30.	ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
31.	Sarin K C	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
32.	นางสาวชนิดา เอกอัครรุ่งโรจน์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
33.	นางสาวพิชชาวิทย์ อักษรชื่น	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

เริ่มประชุม 14.40 น.

ดร. ภญ.ปฤษฎัพร กิ่งแก้ว กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมพร้อมทั้งชี้แจงวัตถุประสงค์การประชุม จากนั้น ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล ผู้วิจัยหลัก นำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้น เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดที่ไม่มีอาการทางซิสเต็มิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ (รายละเอียดดังที่นำเสนอในที่ประชุม) และที่ประชุมได้อภิปรายและให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้นดังนี้

1. การเก็บข้อมูล (data collection)

1.1 อายุของกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ผู้แทนจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) ให้ข้อมูลว่า ตามเอกสารกำกับยาสามารถใช้ยา adalimumab ในผู้ป่วยกลุ่ม Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (Polyarticular JIA) ที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป และในผู้ป่วยกลุ่ม Enthesitis-Related Arthritis (ERA) ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป ภญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่าการศึกษานี้ใช้ข้อมูลจริงจากโรงพยาบาลมาวิเคราะห์ข้อมูลในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ โดยอายุเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (non-sJIA) และได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานอยู่ที่ 10 ปี และอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานอยู่ที่ 12 ปี จากนั้น รศ. พญ.โสภณรัชช วิไลยุค ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า จากการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมา พบว่า กลุ่มที่ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ กลุ่ม Polyarticular JIA (Rheumatoid Factor Positive) หรือ Polyarticular JIA RF+ ซึ่งพบในผู้ป่วยที่เป็นเด็กเล็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ส่วน ERA จะพบในผู้ป่วยที่เป็นเด็กโต อายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม อายุเฉลี่ยที่พบจากการรักษาผู้ป่วยจะคล้ายคลึงกับข้อมูลที่ผู้วิจัยใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

2. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (economic models)

2.1 ขนาดยาและวิธีการให้ยา (dosage & regimen)

ผู้แทนจากเซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด สอบถามถึงการคำนวณต้นทุนของยา infliximab เนื่องจากการกำหนดขนาดยาและวิธีการให้ยาเป็นช่วงที่ค่อนข้างกว้างระหว่าง 3 ถึง 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ญ.นิตินเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่าในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ข้อมูลขนาดยา (dosage) ของยา infliximab ใช้ค่ากลางที่ 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และเนื่องจากลักษณะของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical dosage form) มีปริมาณ 100 มิลลิกรัม ผู้วิจัยจึงเริ่มต้นจากการใช้ค่ากลางที่ 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในการคำนวณหาปริมาณที่ผู้ป่วยควรได้รับ จากนั้นจึงคำนวณต่อว่าจะต้องใช้ยา infliximab ที่ขนาด 100 มิลลิกรัมจำนวนกี่ขวด ในการนี้ ผู้แทนจากเซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด ให้ความเห็นว่าการใช้ค่ากลางที่ 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อาจส่งผลให้ต้นทุนสูงขึ้นได้ ญ.นิตินเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่าจากการทบทวนวรรณกรรมก็พบข้อมูลที่ระบุขนาดยาและวิธีการให้ยาเป็นช่วงเช่นเดียวกัน และข้อมูลมีค่อนข้างน้อยเนื่องจากยา infliximab ไม่มีข้อบ่งชี้โรค Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) ตามข้อมูลการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยและต่างประเทศ จึงมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะนำจำนวนสัดส่วนมาปรับขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วย

รศ. พญ.โสภณรัชช์ วิไลยุค ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า จากการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมา การให้ยา infliximab จะเริ่มในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม TNF- α inhibitors ลำดับที่ 1 เช่น ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา etanercept แพทย์จึงพิจารณาให้ยา infliximab เนื่องจากยา infliximab ยังไม่มีข้อบ่งใช้ในเด็ก โดยขนาดยาที่ให้อยู่ระหว่าง 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยข้ออักเสบที่ไม่มีอาการ uveitis ร่วมด้วย แต่หากผู้ป่วยมีอาการ uveitis ร่วมด้วย ขนาดยาที่ให้จะสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แม้ว่าการกำหนดค่ากลางที่ 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ของผู้วิจัยจะค่อนข้างสูง แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้ เนื่องจากสถานการณ์จริงแพทย์จะคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมตามน้ำหนักของผู้ป่วยและจำนวนขวดของยา infliximab (100 มิลลิกรัม)

ผู้แทนจากเซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด สอบถามเพิ่มเติมถึงความเป็นไปได้ในการลดค่ากลางของขนาดยา infliximab จาก 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็น 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เนื่องจากการให้ยาคำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วย การกำหนดค่ากลางที่สูงอาจส่งผลโดยตรงต่อต้นทุน และไม่ทราบแน่ชัดว่าในการศึกษานี้คำนวณน้ำหนักของผู้ป่วยจากข้อมูลจริงหรือไม่ ญ.นิตินเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่าในการศึกษานี้ใช้ข้อมูลน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงตามอายุจากค่ามาตรฐานของเด็กไทย และรศ. พญ.โสภณรัชช์ วิไลยุค ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่น้ำหนักจะมากกว่าค่ามาตรฐาน โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม ERA ที่มีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กโต และปัจจุบันเด็กไทยค่อนข้างอ้วน

นอกจากนี้ รศ. พญ.โสภณรัชช์ วิไลยุค ให้ความเห็นว่าส่วนที่ยากของการให้ยา infliximab คือ การคำนวณขนาดยาให้เหมาะสมกับจำนวนขวดของยา infliximab (100 มิลลิกรัม) และได้สอบถามผู้วิจัยว่าในการศึกษานี้

ผู้วิจัยคำนวณขนาดยาให้เหมาะสมกับจำนวนขวดของยาอย่างไร ญญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่า ในการคำนวณจะใช้การปรับขนาดยาลง เช่น หากไม่เกิน 10 มิลลิกรัมแรก จาก 200 มิลลิกรัม จะปรับให้ใช้ขนาดยาที่ 200 มิลลิกรัม ดร. ญญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว สอบถามที่ประชุมถึงขนาดยา infliximab ที่ควรใช้ในการคำนวณ รศ. พญ.โสภรัชช วิไลยุค และรศ. พญ.ศิริรัตน์ จารุณนิช ให้ข้อมูลว่า จากการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมา ขนาดของยา infliximab ที่ใช้อยู่ระหว่าง 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากการอภิปรายในที่ประชุม ผู้วิจัยจึงสรุปว่า ผู้วิจัยจะตรวจสอบข้อมูลน้ำหนักตามอายุของเด็กไทยที่ปัจจุบันอาจมีการปรับปรุงข้อมูลแล้ว และในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ผู้วิจัยจะปรับข้อมูลขนาดยา infliximab ที่ใช้วิเคราะห์เป็น 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

จากนั้น พญ.มนลิตา ตันยะ สอบถามเรื่องวิธีการให้ยา golimumab ในการศึกษานี้ที่ไม่ได้มีการลดขนาดยา (weaning regimen) ตลอดระยะเวลา 2.5 ปี เหมือนยาชนิดอื่น ซึ่งอาจส่งผลให้ต้นทุนสูงกว่า อาจจะต้องพิจารณาการปรับลดขนาดยา golimumab หรือไม่ ญญ.นิธิเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่า จากการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญพบว่ายังไม่มีการใช้ยา golimumab อย่างกว้างขวาง ทำให้ประสบการณ์เกี่ยวกับการปรับลดขนาดยา golimumab ค่อนข้างน้อย ในการศึกษานี้จึงมีข้อสรุปที่จะให้ยา golimumab ทุก 1 เดือน ตลอดระยะเวลา 2.5 ปี รศ. พญ.โสภรัชช วิไลยุค ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ที่ไม่ได้มีการปรับลดขนาดยา golimumab ในปี 2 เนื่องจากยังไม่มีประสบการณ์ในการใช้ยา golimumab มากนัก ประกอบกับความไม่แน่นอนในการกำเริบของโรค (relapse) และประสิทธิผล (efficacy) ของยา หากมีการปรับลดขนาดยาโดยไม่มีข้อมูลรองรับ

ดร. ญญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว สอบถามที่ประชุมถึงข้อมูลการปรับลดขนาดยา golimumab โดยผู้แทนจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) ชี้แจงว่าจะตรวจสอบข้อมูลโดยละเอียดอีกครั้ง หากพบข้อมูลเพิ่มเติมจะส่งให้ผู้วิจัยต่อไป ในการนี้ รศ. พญ.โสภรัชช วิไลยุค ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า ผลการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วย ERA ที่ได้รับยา etanercept ในประเทศไทย (รพ.รามาธิบดีและรพ.ศิริราช) และประเทศสิงคโปร์ เกี่ยวกับระยะเวลาการให้ยา etanercept แก่ผู้ป่วย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ให้ยาเร็ว หมายถึงผู้ป่วยได้รับยาภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังวินิจฉัย และกลุ่มที่ให้ยาช้า หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาภายใน 6 เดือน พบว่า ประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับยาเร็วและยาช้า แต่จะแตกต่างกันที่การกำเริบของโรค โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาช้าจะมีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคนอกเหนือจากนี้ ประสิทธิภาพของยาในประเทศไทยและสิงคโปร์อยู่ในเกณฑ์ดีทั้งคู่และไม่แตกต่างกันชัดเจน แม้การรักษาด้วยยา etanercept ในประเทศไทย จะมีการปรับลดยาลงเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เพื่อให้เข้ากับบริบทและเศรษฐกิจของประเทศ ประสิทธิภาพของยาก็ยังอยู่ในเกณฑ์ดีและไม่ได้แตกต่างกับประเทศสิงคโปร์ ที่ไม่ได้ปรับลดยาเช่นประเทศไทย ดังนั้น การปรับลดยาโดยลดความถี่ในการให้ยาเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบแล้วนั้น อาจไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของยามากนัก แต่การที่ผู้ป่วยได้รับยาช้าจะส่งผลกระทบต่อระยะเวลาที่ยาวได้มากกว่า

มติที่ประชุม

ผู้วิจัยพิจารณาเพิ่มเติมใน 2 ประเด็น

- 1) ตรวจสอบข้อมูลน้ำหนักตามอายุจากค่ามาตรฐานของเด็กไทย ที่อาจมีการปรับปรุงข้อมูลแล้วในปัจจุบัน
- 2) ปรับข้อมูลขนาดยา infliximab ที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ให้อยู่ในช่วง 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

2.2 ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษา (costs)

พต. นพ.กัญญ์ พงษ์สามารถ สอบถามเกี่ยวกับต้นทุนในการให้บริการผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ ว่าเป็นต้นทุนในการให้บริการผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน เนื่องจากมีการให้ยาในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) แต่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน สามารถรับบริการแบบผู้ป่วยนอกภายในวันเดียวได้เลย ญญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่า จากการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ พบว่าการให้บริการผู้ป่วย non-sJIA ส่วนใหญ่เป็นการให้บริการแบบผู้ป่วยนอก ต้นทุนตรงทางการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษาจึงเป็นข้อมูลต้นทุนจากการให้บริการผู้ป่วยนอก

2.3 ระยะเวลาในการรักษา

ดร. ญญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว สอบถามความคิดเห็นจากที่ประชุมเกี่ยวกับระยะเวลาในการรักษาที่ผู้วิจัยกำหนดไว้ 2.5 ปี หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชีววัตถุ โดย รศ. พญ.โสภณรัชช์ วิไลยุค ให้ข้อมูลว่า จากการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมาจะหายตลอดระยะเวลาวัยเด็กของผู้ป่วย non-sJIA และมีโอกาสน้อยมากที่ผู้ป่วยสามารถหยุดยาได้ก่อนอายุ 20 ปี เนื่องจากการหยุดยาจะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการกำเริบของโรคภายใน 6 เดือน และ ศ. พญ.รัตนวดี ณ นคร ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า จากการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมา ผู้ป่วยเด็กกลุ่ม Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) ที่มารักษาต่อในคลินิกผู้ใหญ่ จะยังคงให้การรักษาด้วยยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ตามเดิม โดยอาจยืดระยะเวลาในการให้ยานานมากขึ้น (ความถี่ในการให้ยาลดลง) แต่ไม่หยุดยาเนื่องจากผู้ป่วยจะเกิดการกำเริบของโรคได้ และในขณะที่ให้ยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ผู้ป่วยจะยังคงได้รับยากลุ่ม non-biologic disease-modifying antirheumatic drug (DMARDs) แบบเต็มขนาด เนื่องจากการลดขนาดยากลุ่ม DMARDs จะส่งผลกระทบต่อระยะเวลาหรือลดความถี่ในการให้ยากลุ่ม TNF- α inhibitors เป็นไปได้มากยิ่งขึ้น

ดร. ญญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว ให้ข้อเสนอแนะว่าการวิเคราะห์ข้อมูลในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ อาจปรับระยะเวลาในการรักษาจาก 2.5 ปี ไปเป็น 8 ปี โดยต้นทุนและประสิทธิภาพก็จะเปลี่ยนแปลงไป ญญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล ชี้แจงว่าสามารถวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาในการรักษาระหว่าง 2.5 ปี กับ 8 ปี

ทั้งนี้ อาจต้องปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับขนาดยาและวิธีการให้ยาว่าจะให้ยาโดยปรับตามความถี่แบบที่วิเคราะห์และได้นำเสนอผลการศึกษาของการรักษาในระยะเวลา 2.5 ปี ไปแล้วข้างต้น หรือจะให้ยาในระยะเวลาที่นานขึ้น แล้วอ้างอิงขนาดยาตามเอกสารกำกับยา รศ. พญ.โสภรชัช วิไลยุค ให้ข้อเสนอแนะว่า หากขยายระยะเวลาในการรักษา อาจจะพิจารณาขยายระยะเวลาในการให้ยานานมากขึ้น เช่น ในปีที่ 3 ยา adalimumab อาจยืดระยะเวลาในการให้ยาได้มากกว่า 2 เดือน ในกรณี พต. นพ.กัญญ์ พงษ์สามารถ ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า adherence ต่อการรักษาด้วยยาชีววัตถุใน non-sJIA จะแตกต่างจาก sJIA ที่ให้ยาโดยเฉลี่ยประมาณ 3 ปี แต่ทุกกลุ่มใน non-sJIA จะให้ยาในระยะยาว มีหลายการศึกษาที่แสดงข้อมูลว่าในปีที่ 8-9 ของการรักษา ยังคงมีการใช้ยาอยู่ประมาณร้อยละ 79, 58 และ 43 ในผู้ป่วยกลุ่ม ERA, Polyarticular JIA และ Oligoarthritis ตามลำดับ

จากนั้น รศ. พญ.โสภรชัช วิไลยุค สอบถามว่าหากขยายระยะเวลาในการรักษาแล้วผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ไม่พบความคุ้มค่า จะมีโอกาสที่ผู้ป่วยไม่ได้ยาเลยหรือไม่ ผู้แทนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้ข้อมูลและตั้งข้อสังเกตว่าหากกำหนดระยะเวลาในการรักษาที่ 2.5 ปี และพบว่ามียาที่มีความคุ้มค่า และยาได้รับคัดเลือกเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ (2) อาจมีการกำหนดเรื่องของระยะเวลาในการรักษาที่ 2.5 ปีไว้ในแนวทางกำกับการใช้ยาให้อนุมัติใช้ยา ซึ่งถ้าในสถานการณ์จริงแพทย์เล็งเห็นถึงความจำเป็นที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาในระยะเวลาที่นานกว่านั้น อาจเกิดปัญหาว่ากองทุนไม่สามารถสนับสนุนการเบิกจ่ายในระยะยาวได้ ดังนั้น หากมีข้อมูลที่แน่ชัดว่าผู้ป่วย non-sJIA จำเป็นต้องได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2.5 ปี เสนอว่าควรนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลในสถานการณ์ที่เป็นระยะยาวเพิ่มเติมมาด้วย เพื่อให้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและกองทุนได้พิจารณาว่าภาระงบประมาณในการใช้ยาในระยะยาวดังกล่าวสามารถยอมรับและอนุมัติได้หรือไม่ ส่วนผลการศึกษาว่าคุ้มค่าหรือไม่คุ้มค่าและจะต้องลดราคาขายลงมากี่บาทถึงจะมีความคุ้มค่านั้น ทางบัญชียาหลักแห่งชาติมีกลไกการต่อรองราคาที่สามารถใช้ข้อมูลจากการศึกษาความคุ้มค่านี้นำมาดำเนินการ

ศ. พญ.รัตนวดี ณ นคร ให้ข้อเสนอแนะว่า อาจพิจารณาระยะเวลาในการรักษาที่ 3-5 ปี และกำหนดช่วงเวลาสำหรับ interim analysis เพื่อติดตามข้อมูลการใช้ยาและผลกระทบด้านงบประมาณ จากการอภิปรายในที่ประชุม ดร. ภญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว จึงสรุปว่าผู้วิจัยจะทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับ retention rate ของการใช้ยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ในโรคข้ออักเสบ และปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญ ว่าสามารถใช้ข้อมูลดังกล่าวมาเป็นตัวแทนได้หรือไม่ จากนั้น จะใช้ median survival มาคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณ ซึ่งจะทำให้การนำเสนอข้อมูลไม่ได้กำหนดการให้ยาแค่ 2.5 ปี แต่ให้ยาตามการตอบสนองของผู้ป่วย ทั้งนี้ ในสถานการณ์จริงจะมีการใช้ยาในจำนวนมากเท่าใด อาจต้องดูจากการลงข้อมูลในระบบ ซึ่งทีมวิจัยจะมีข้อเสนอแนะเพิ่มเติมในผลการศึกษาว่าให้จัดทำระบบสำหรับลงข้อมูลเพื่อติดตามการใช้ยาด้วย

มติที่ประชุม

ผู้วิจัยพิจารณาเพิ่มเติมใน 2 ประเด็น

- 1) ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับ retention rate ของการใช้ยาชีววัตถุกลุ่ม TNF- α inhibitors ในโรคข้ออักเสบ เพื่อนำค่า median survival มาใช้เป็นตัวแทนในการคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณ
- 2) เพิ่มข้อเสนอแนะในผลการศึกษาเรื่องการจัดทำระบบสำหรับลงข้อมูลเพื่อติดตามการใช้ยาในอนาคต

เลิกประชุมเวลา 17.30 น.

ชนิดา เอกอัครรุ่งโรจน์
(นางสาวชนิดา เอกอัครรุ่งโรจน์)
ผู้บันทึกรายงานการประชุม

ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล
(ภญ. นิธิเจน กิตติรัชกุล)
ดร. ภญ. ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว
(ดร. ภญ. ปฤษฎัมพร กิ่งแก้ว)
ผู้ตรวจรายงานการประชุม