การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้

relapsing-remitting multiple sclerosis

สถาบันประสาทวิทยา
PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE
มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
HITAP
Health Intervention and Technology Assessment Program

รายงาน

เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

คณะผู้วิจัย

ดร. ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นายสรายุทธ ขันธะ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ภญ.พรธิดา หัดโนนตุ่น	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นางสาวณัฐกานต์ บุตราช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ดร. ภญ.พัทธรา ลีฬหวรงค์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ผศ. ดร. นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ. พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
นพ.เมธา อภิวัฒนากุล	สถาบันประสาทวิทยา
พญ.ผกามาศ พสกภักดี	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
นพ.นรงฤทธิ์ เกษมทรัพย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
นพ.พัฒน์ ก่อรัตนคุณ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เสนอต่อ

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

คำนำ

โรคมัลติเพิล สเคลอโรสิส (multiple sclerosis: MS) หรือ โรคเอ็มเอส เป็นโรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและเกิดแผลเป็นหรือเนื้อเยื่อแข็ง ส่งผลให้การรับส่งกระแสประสาทบริเวณที่ถูกทำลายมีประสิทธิภาพลดลง อาทิ การเคลื่อนไหว การพูด การมองเห็น ซึ่งส่งผลต่อการใช้ชีวิตของผู้ป่วย ทั้งนี้ สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเป็นลักษณะทางพันธุกรรมหรือลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่อยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตร โดยพบอุบัติการณ์มากในทวีปยุโรปเมื่อเทียบกับทวีปเอเชีย

การรักษาโรคเอ็มเอสแบ่งออกเป็น 2 แนวทางหลัก ๆ ได้แก่ การดูแลรักษาตามปกติ เช่น การให้ยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อและอาการล้า การให้ยาคลายกระเพาะปัสสาวะ การให้ยาระงับอาการปวด การให้ยาลดอาการเซและสั่น การรักษาภาวะซึมเศร้า และการบำบัดด้วยการออกกำลังกาย การฝังเข็ม และการนวด เป็นต้น และการรักษาด้วยยากลุ่ม disease modifying therapy (DMT) ซึ่งสามารถป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำและช่วยชะลอภาวะทุพพลภาพได้ อย่างไรก็ตามยากลุ่ม DMT ยังไม่ได้บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

เอกสารรายงานฉบับนี้เป็นรายงานผลการศึกษาเรื่องการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ผลการศึกษานี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณายากลุ่ม DMT บรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยานี้เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้ง เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงิน

คณะผู้วิจัย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้ให้ทุนสนับสนุนการดำเนินงานนี้ ซึ่งเป็นการศึกษาภายใต้โครงการจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้ให้ทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่าง ๆ ในการเข้าร่วมการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัยและการประชุมผู้ส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น รวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบพระคุณ ดร. ภก.ชลากร ชนาทิตรัตน์ ที่กรุณาวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนและอรรถประโยชน์เพิ่มเติมให้แก่คณะผู้วิจัย

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

วิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลอง Markov ในการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เปรียบเทียบระหว่างการดูแลรักษาตามปกติและการให้ยากลุ่ม Disease Modifying Therapy หรือ DMT ในผู้ป่วย RRMS และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณกรณีที่มีแนวทางการรักษาด้วยยากลุ่ม DMT โดยข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาได้จากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายจากการศึกษาแบบ randomised controlled trials (RCTs) ข้อมูลด้านโอกาสการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพได้จากการวิเคราะห์อัตรารอดชีพ (survival analysis) จากข้อมูลผู้ป่วย 120 คน จากโรงพยาบาล 5 แห่ง ข้อมูลด้านต้นทุนการรักษาพยาบาลได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในจากฐานข้อมูลสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ข้อมูลด้านต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และค่าอรรถประโยชน์ได้จากการศึกษาในบริบทของไทย

ผลการศึกษา การเปรียบเทียบแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอ็มเอส 11 ทางเลือก พบว่า ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาแบบทางเลือกที่ 11 (TERI - NATA - ALEM) มีต้นทุนตลอดชีพสูงที่สุด และการดูแลรักษาตามปกติ มีต้นทุนน้อยที่สุด แต่ปีสุขภาวะตลอดชีพของการรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) มีปีสุขภาวะตลอดชีพสูงที่สุด และการดูแลรักษาตามปกติมีปีสุขภาวะตลอดชีพน้อยที่สุด ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ไม่มีแนวทางการรักษาแบบใดที่มีความคุ้มค่าทั้งในมุมมองทางสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ หากเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาพบว่า การรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) มีความคุ้มค่ามากกว่าแนวทางการรักษาอื่น ๆ โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ที่ 6.9 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ ทั้งนี้ ภาครัฐจะต้องเตรียมงบประมาณทั้งสิ้น 226 ถึง 251 ล้านบาทต่อปี หากต้องการบรรจุยา IFN หรือ การรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

สรุปผลการศึกษา การรักษาผู้ป่วยเอ็มเอสด้วยยากลุ่ม DMT ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เมื่อเปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติ การรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) เป็นแนวทางการรักษาที่มีต้นทุนอรรถประโยชน์ต่ำที่สุด (6.9 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ) ดังนั้น ภาครัฐควรมีการต่อรองราคายา DMT เพื่อเป็นทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยโรคเอ็มเอส โดยเฉพาะยา interferon beta-1a ซึ่งเป็นยาทางเลือกแรก โดยควรต่อรองราคายาเหลือเข็มละ 550 บาท (ลดราคายาลงร้อยละ 70)

สารบัญ

คำนำ ..... ข
กิตติกรรมประกาศ ..... ค
บทคัดย่อ ..... ง
สารบัญ ..... จ
สารบัญตาราง ..... ซ
สารบัญรูป ..... ฌ
บทที่ 1 บทนำ 1
1.1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา 1
1.1.1. ลักษณะทั่วไปของโรค 1
1.1.2. การดำเนินของโรค 1
1.1.3. ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค 2
1.1.4. ผลกระทบจากโรค 2
1.1.5. แนวทางการวินิจฉัย 3
1.1.6. แนวทางการรักษาในประเทศไทย 4
1.1.7. การวัดผลลัพธ์ทางคลินิก 7
1.2. การศึกษาประสิทธิผลของยา 8
1.3. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง 8
1.4. วัตถุประสงค์หลัก 13
1.5. วัตถุประสงค์เฉพาะ 13
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย 14
2.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ network meta-analysis 14
2.1.1. ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล 14
2.1.2. การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง 14
2.1.3. การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล 15
2.1.4. การวิเคราะห์ข้อมูล 16
2.2. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ 16
2.2.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย 16
2.2.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน 17

2.2.3. เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ 19
2.2.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ 20
2.2.5. มุมมองของการศึกษา 20
2.2.6. กรอบเวลา 20
2.2.7. อัตราปรับลด 20
2.2.8. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ 21
2.2.9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง 22
2.2.10. สมมุติฐานของแบบจำลอง 28
2.2.11. การวิเคราะห์ข้อมูล 29
2.2.12. การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง 30
2.3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ 30
2.3.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย 30
2.3.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ 30
2.3.3. มุมมองของการศึกษาและต้นทุน 31
2.3.4. กรอบเวลา 31
2.3.5. อัตราปรับลด 31
2.4. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ 31
บทที่ 3 ผลการศึกษา 32
3.1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย 32
3.1.1. ผลการสืบค้นวรรณกรรม 32
3.1.2. ลักษณะทั่วไปของการศึกษา 33
3.1.3. ประสิทธิผลของยา 39
3.2. ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ 47
3.3. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง 56
3.3.1. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น 56
3.3.2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น 57
3.4. การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง 58
3.5. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ 60
บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา 61
4.1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ 61

4.2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นในประเทศไทย 61
4.4. ข้อจำกัดของการศึกษา 63
4.5. การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น 64
4.6. ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต 64
ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย 66
ผลประโยชน์ทับซ้อน 67
เอกสารอ้างอิง 68
ภาคผนวก 75
ภาคผนวก 1 คำสืบค้นวรรณกรรม (Keyword search) 75
ภาคผนวก 2 สรุปรายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงร่างการวิจัย 80
ภาคผนวก 3 รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข 86
ภาคผนวก 4 รายการตรวจวินิจฉัย การประเมินก่อนการใช้ยา และการตรวจติดตาม 90
ภาคผนวก 5 เอกสารขอความอนุเคราะห์สนับสนุนข้อมูลราคายา 92
ภาคผนวก 6 เอกสารแจ้งผลการพิจารณาอนุมัติจาก CREC 93
ภาคผนวก 7 Funnel plot แสดงการกระจายตัวของการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์อภิมาน 94
ภาคผนวก 8 สรุปรายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น 97

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 McDonald criteria ค.ศ. 2017 3
ตารางที่ 2 แนวทางพิจารณาการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis.. 7
ตารางที่ 3 การศึกษาประสิทธิผลของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis 9
ตารางที่ 4 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis 10
ตารางที่ 5 กรอบการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 14
ตารางที่ 6 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและรายละเอียดการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย 17
ตารางที่ 7 ทางเลือกการประเมินยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis 19
ตารางที่ 8 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการพยากรณ์โอกาสการกลับเป็นซ้ำต่อปี 23
ตารางที่ 9 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการพยากรณ์โอกาสการเพิ่มภาวะทุพพลภาพต่อปี 23
ตารางที่ 10 สรุปรายการต้นทุนทางตรงทางการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ เปรียบเทียบการดูแลรักษาตามปกติและการรักษาด้วยยา 24
ตารางที่ 11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง Markov 25
ตารางที่ 12 ลักษณะทั่วไปของการศึกษา 34
ตารางที่ 13 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก) 40
ตารางที่ 14 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก) 40
ตารางที่ 15 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก) 41
ตารางที่ 16 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก) 41
ตารางที่ 17 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการหยุดยา (เทียบกับยาหลอก) 42
ตารางที่ 18 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง 43
ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศหญิงที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี 48
ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศชายที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี 49
ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างต้นทุนของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศหญิงที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี 50
ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างต้นทุนของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศชายที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี 51
ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ปีสุขภาวะตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยอายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี 52
ตารางที่ 24 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างปีสุขภาวะ ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง 53
ตารางที่ 25 ผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง (มุมมองทางสังคม) 54
ตารางที่ 26 ผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง (มุมมองผู้ให้บริการ) 55

ตารางที่ 27 การรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองตาม AdViSHE..... 58
ตารางที่ 28 ภาระงบประมาณและส่วนต่างภาระงบประมาณภายใน 5 ปีแรก..... 60

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แนวทางการให้ยาในผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting..... 6
รูปที่ 2 ภาวะทุพพลภาพตาม Kurtzke Expanded Disability Status Scale 8
รูปที่ 3 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) 22
รูปที่ 4 PRISMA flow diagram 32
รูปที่ 5 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12 44
รูปที่ 6 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24 44
รูปที่ 7 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12 45
รูปที่ 8 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 24 45
รูปที่ 9 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการหยุดยา 46
รูปที่ 10 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง..... 46
รูปที่ 11 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER ของทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM)..... 56
รูปที่ 12 ความสัมพันธ์ของโอกาสความคุ้มค่าและเพดานความคุ้มค่าของทางเลือกการรักษาโรคเอ็มเอส..... 57
รูปที่ 13 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคเอ็มเอส ที่อยู่ในสถานะสุขภาพต่าง ๆ ที่จำแนกตามค่า EDSS ณ เวลาหนึ่ง ๆ 59

บทที่ 1 บทนำ

1.1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

1.1.1. ลักษณะทั่วไปของโรค

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

(1) ปลอกประสาทในสมองอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น อาการเห็นภาพซ้อน เดินเซ แขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก ชาครึ่งซีก อาการพูดไม่ชัด เป็นต้น

(2) ไขสันหลังอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น อาการชาบริเวณแขน ขา ลำตัว กล้ามเนื้อแขนหรือขาอ่อนแรง การควบคุมขับถ่ายอุจจาระปัสสาวะผิดปกติ อาจเบ่งปัสสาวะอุจจาระไม่ออกหรือถ่ายราดกลั้นไม่อยู่ เป็นต้น

(3) เส้นประสาทตาอักเสบ อาการแสดงของโรค เช่น การมองเห็นผิดปกติ ตามัวลงอย่างเฉียบพลัน ความรุนแรงเป็นได้ตั้งแต่อาการตามัวเพียงเล็กน้อยจนถึงตาบอดมืดสนิท อาการตามัวมักเกิดขึ้นที่ตาข้างเดียวและภาพที่มองไม่ชัดมักเริ่มจากบริเวณตรงกลางของลานสายตา อาการอื่นที่พบร่วม ได้แก่ กลอกตาแล้วเจ็บภายในเบ้าตา เป็นต้น

โรคเอ็มเอส ถือเป็นโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่ชัด ทั้งนี้ ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดโรค อาทิ ลักษณะทางพันธุกรรมที่ยีนมีความไวต่อโรค (3) ลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่อยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตร (4) ระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ (5) การติดเชื้อไวรัส Epstein–Barr (6) หรือ การสูบบุหรี่ (7) เป็นต้น

1.1.2. การดำเนินของโรค

การดำเนินไปของโรคเอ็มเอส (disease course) ตามคำนิยามของ US National Multiple Sclerosis Society ใน พ.ศ. 2556 (8, 9) มีรายละเอียดดังนี้

(1) Clinically isolated syndrome (CIS) หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิดอาการที่บ่งบอกถึงความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางครั้งแรก โดยมีอาการแสดงอย่างน้อย 24 ชั่วโมงร่วมกับการพบหลักฐานทาง

[1] ประกอบด้วย สมองและไขสันหลัง

การแพทย์ที่แสดงถึงการอักเสบภายในระบบประสาทส่วนกลางที่มีสาเหตุจากเยื่อไมอีลินถูกทำลาย แต่ยังไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยเป็นโรคเอ็มเอส

(2) **Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน หรือกึ่งเฉียบพลัน (acute) ที่แสดงถึงความผิดปกติของระบบประสาท หลังจากนั้นอาการจะค่อยทุเลา หรือเกือบปกติ (remission) แล้วกลับมาเป็นซ้ำอีก (relapse) โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่มีไข้หรือมีการติดเชื้อ และ/หรือ พบรอยโรคที่มากขึ้นจากภาพถ่ายจากเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI)

(3) **Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)** หมายถึง รูปแบบของโรคที่เกิดหลังจากการเกิด RRMS การดำเนินไปของโรคจะแย่ลงหลังจากที่อาการกำเริบโดยอาจมีหรือไม่มีอาการกำเริบรุนแรงก็ได้ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ในการตัดสินที่แน่ชัดถึงจุดที่บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนระยะจาก RRMS ไปสู่ SPMS

(4) **Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)** หมายถึง รูปแบบของโรคที่ไม่มีอาการกำเริบที่รุนแรงแต่การดำเนินไปของโรคจะแย่ลงเรื่อย ๆ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบพยาธิสภาพที่ชัดเจนเพื่อใช้ในการจำแนกระหว่าง PPMS และ SPMS

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

1.1.3. ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

โรคเอ็มเอสพบมากในประเทศแถบทวีปยุโรป ซึ่งความชุกในแต่ละประเทศมีความหลากหลายตั้งแต่ 15-203 ต่อประชากรแสนคน ในประเทศสเปนและประเทศอิตาลี ตามลำดับ (10) สำหรับความชุกและอุบัติการณ์ของโรคเอ็มเอส ในประเทศแถบทวีปเอเชียนั้นน้อยมากเมื่อเทียบกับประเทศแถบทวีปยุโรป โดยความชุกของโรคเอ็มเอสในไต้หวันอยู่ที่ 0.67 ต่อประชากรแสนคน (11) สำหรับประเทศไทย ความชุกและอุบัติการณ์ของโรคเอ็มเอสอยู่ที่ 0.281 และ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ (12)

1.1.4. ผลกระทบจากโรค

โรคเอ็มเอสส่งผลต่ออายุขัยเฉลี่ยและคุณภาพชีวิต ผู้ป่วยโรคนี้อายุไขเฉลี่ยน้อยกว่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป จากการวิเคราะห์เชิงอภิมานของการศึกษา 12 เรื่องที่ศึกษาถึงการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสพบว่า อัตราส่วนการตายปรับฐานอายุ (standardized mortality ratio) มีค่าเท่ากับ 2.80 (95% CI 2.74 ถึง 2.87) (13) ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยโรคเอ็มเอสมีโอกาสการเสียชีวิตมากกว่าคนทั่วไปถึงเกือบ 3 เท่า อีกทั้ง ตัวโรคจะมีระยะโรคสงบและมีการกำเริบของโรค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพมากขึ้นตามระยะเวลาที่เป็นโรคและส่งผลโดยตรงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในด้านการเคลื่อนไหว การมองเห็น และสติปัญญา ตลอดจน

เป็นอุปสรรคต่อการดำเนินชีวิตและการทำงานของผู้ป่วยโรคนี้ จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยโรคเอ็มเอสมีคุณภาพชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 0.41 และคุณภาพชีวิตจะลดลงตามภาวะทุพพลภาพมากขึ้น (14)

นอกจากนี้ โรคเอ็มเอสส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคม เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้ส่วนมากอยู่ในวัยทำงาน โดยอายุเฉลี่ยของการเกิดโรคอยู่ที่ 30-40 ปี (12) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการประเมินต้นทุนความเจ็บป่วย (cost of illness) จากโรคเอ็มเอส จำนวน 29 เรื่องใน 17 ประเทศ (15) แสดงให้เห็นว่า โรคเอ็มเอสนำไปสู่ต้นทุนความเจ็บป่วยสูงถึง 13,721–82,080 ดอลลาร์สหรัฐ (USD) ต่อผู้ป่วย 1 รายต่อปี (แสดงค่าเงินใน พ.ศ. 2554) โดยต้นทุนความเจ็บป่วยนี้จะเพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงของโรค สำหรับผู้ป่วยโรคเอ็มเอสระดับไม่รุนแรง ต้นทุนความเจ็บป่วยส่วนใหญ่เกิดจากต้นทุนค่ายาที่ใช้ในการรักษาโดยคิดเป็นประมาณร้อยละ 29–82 ของต้นทุนความเจ็บป่วยทั้งหมด และสำหรับผู้ป่วยโรคเอ็มเอสระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ต้นทุนความเจ็บป่วยส่วนใหญ่เป็นผลมาจากมูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากการเจ็บป่วย (productivity loss) และค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือผู้ดูแล (informal care) โดยคิดเป็นประมาณร้อยละ 17–67 ของต้นทุนความเจ็บป่วยทั้งหมด

1.1.5. แนวทางการวินิจฉัย

แนวทางการวินิจฉัยของโรคเอ็มเอสมีการปรับปรุงอยู่อย่างต่อเนื่อง โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคล่าสุดอ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัย McDonald criteria ซึ่งฉบับล่าสุดคือ ค.ศ. 2017 (16) รายละเอียดดัง**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเอ็มเอสประกอบด้วย 1) จำนวนอาการกำเริบ (clinical attacks) 2) จำนวนรอยโรค (lesion) จากเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) 3) การพัฒนาของรอยโรค และ 4) ตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: CSF) หา oligoclonal bands (CSF-specific oligoclonal bands) ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยใน ค.ศ. 2017 นี้ มีการเปลี่ยนแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัยเดิมใน ค.ศ. 2010 (17) โดยเพิ่มการตรวจ CSF-specific oligoclonal bands ในผู้ที่มีอาการกำเริบของโรคเพียง 1 ครั้งเพื่อวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอ็มเอส

ตารางที่ 1 McDonald criteria ค.ศ. 2017

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

จำนวนอาการกำเริบ	จำนวนรอยโรคจากการตรวจด้วย MRI	ข้อมูลที่ใช้เพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค MS
1 ครั้ง	≥2	DIT จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI หรือ CSF-specific oligoclonal bands
1 ครั้ง	1	DIS จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI **และ** DIT จากการเกิด clinical attack ที่บริเวณใหม่ หรือ MRI หรือ CSF-specific oligoclonal bands

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

1.1.6. แนวทางการรักษาในประเทศไทย

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาโรคเอ็มเอสให้หายขาด โดยการรักษาสามารถจำแนกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ การรักษาในระยะกำเริบเฉียบพลัน และการป้องกันการกำเริบซ้ำ (18, 19) การรักษาในระยะกำเริบเฉียบพลัน เป็นการรักษาตามอาการแสดงต่าง ๆ เช่น การฉีดยากลุ่ม สเตียรอยด์ (methyl prednisolone หรือ Solu-medrol®) ใช้ในช่วงที่โรคกำเริบเพื่อลดการอักเสบ ให้ทางหลอดเลือด โดยฉีดวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3-7 วัน และยากลุ่มสเตียรอยด์ชนิดรับประทานให้หลังจากยาฉีด โดยรับประทานต่อเนื่องในระยะเวลาสั้น ๆ ประมาณ 1-2 สัปดาห์และหยุดยา แพทย์อาจพิจารณาการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาหากยังคงมีอาการผิดปกติ ซึ่งขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นแต่ละกรณีไป

การป้องกันการกำเริบซ้ำ เป็นการใช้ยาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ประกอบด้วย 1) ยากลุ่มปรับภูมิคุ้มกันหรือยาเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค (disease modifying therapy หรือ DMT) ได้แก่ ยาชนิดฉีด เช่น interferon beta ได้แก่ รีบีฟ (Rebif®) และเบต้าเซรอน (Betaseron®) เป็นต้น และยาชนิดรับประทาน เช่น ยา fingolimod (Gilenya®) เป็นต้น และ 2) ยากลุ่มกดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยา azathioprine (Imuran®) เป็นต้น กรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ค่อยดีหรือโรคเป็นรุนแรง แพทย์สามารถเลือกใช้ยาชนิดอื่นที่มีผลป้องกันการกำเริบได้ แต่มีผลข้างเคียงมากกว่ายาข้างต้น เช่น ยา rituximab หรือ ยา mitoxantrone เป็นต้น

ทั้งนี้ ยารักษาตามอาการอื่น ๆ เช่น ยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ครั้งละครึ่งนาที ถึงหนึ่งนาที ได้แก่ ยา carbamazepine ซึ่งอยู่ในกลุ่มยากันชักสามารถลดอาการเกร็งชนิดที่เป็นช่วงสั้น ๆ ได้ ถ้าไม่สามารถให้ยานี้ได้ ผู้ป่วยสามารถใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่า เช่น ยา clonazepam เป็นต้น และยาลดอาการเกร็งกล้ามเนื้อชนิดที่เป็นต่อเนื่อง มีหลายชนิด เช่น ยา baclofen และยา tizanidine เป็นต้น ซึ่งมีผลข้างเคียง เช่น ง่วงนอน ซึม คลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาโดยการไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกายตามสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย การฝังเข็ม การนวด เป็นต้น

แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ ในประเทศไทย (20) เสนอแนวทางการพิจารณาการใช้ยาซึ่งส่วนใหญ่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคเอ็มเอส ชนิด RRMS โดยมีรายละเอียดต่อไปนี้

เกณฑ์การพิจารณาให้ยาผู้ป่วยโรคเอ็มเอส ชนิด RRMS ได้แก่

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

รูปที่ 1 แสดงแนวทางการให้ยาในผู้ป่วย RRMS โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของโรคว่ามีปัจจัยที่ใช้ทำนายความรุนแรงของโรค ดังนี้

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

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

แพทย์สามารถพิจารณาปรับยาในลำดับถัดไปเป็น พิจารณาใช้ alemtuzumab หรือ ocrelizumab หรือ rituximab หรือ cyclophosphamide หรือ mitoxantrone

สำหรับผู้ป่วย non-aggressive RRMS หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ครบตามข้อบ่งชี้ aggressive RRMS แพทย์พิจารณาเลือกใช้ยา interferon beta-1a/1b หรือ glatiramer acetate หรือ teriflunomide หรือ dimethyl fumarate เป็นลำดับแรก ถ้ามีข้อห้ามหรือมีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาตัวแรก แพทย์

สามารถพิจารณาให้ยาชนิดอื่นระดับเดียวกันหรือยาในลำดับถัดไปเป็นยา fingolimod หรือ natalizumab หรือ cladribine

รูปที่ 1 แนวทางการให้ยาในผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting

ที่มา แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ พ.ศ. 2561

สรุปแนวทางพิจารณาการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันในข้อบ่งใช้ RRMS และลำดับการพิจารณาปรับยา ดังแสดงใน**ตารางที่ 2** โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ interferon beta-1a/1b, fingolimod hydrochloride, teriflunomide, natalizumab และ alemtuzumab (ข้อมูลเดือนตุลาคม พ.ศ. 2561)

ตารางที่ 2 แนวทางพิจารณาการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

Level of pharmacological agent	Non-aggressive RRMS	Aggressive RRMS
Fist-line drugs	- Interferon beta-1a/1b - Glatiramer acetate - Teriflunomide - Dimethyl fumarate	- Fingolimod - Cladribine
Second-line drugs	- Fingolimod - Natalizumab - Cladribine	
Third-line drugs	- Alemtuzumab - Ocrelizumab - Cyclophosphamide - Rituximab - Mitoxantrone	

ที่มา ดัดแปลงจากแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์

1.1.7. การวัดผลลัพธ์ทางคลินิก

การวัดผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเอ็มเอส สามารถวัดในหลายรูปแบบ (21) โดยการวัดผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome measures) ประกอบด้วย การวัดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) เป็นการวัดอาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการที่แย่ลงทางคลินิก โดยไม่มีไข้หรือการติดเชื้อเป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมง (22) และการวัดภาวะทุพพลภาพโดยใช้ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (23) เป็นการวัดความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional system) และการดำเนินชีวิตประจำวัน (activities of daily living) ซึ่ง EDSS มีค่าระหว่าง 0 ถึง 10 โดยที่ 0 หมายถึง ภาวะปกติ และ 10 หมายถึง เสียชีวิต **(รูปที่ 2)**

รูปที่ 2 ภาวะทุพพลภาพตาม Kurtzke Expanded Disability Status Scale
ที่มา OhioHealthMS (https://twitter.com/OhioHealthMS/status/929806020305661957)

1.2. การศึกษาประสิทธิผลของยา

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

1.3. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นจากฐานข้อมูล MEDLINE/PubMed พบการศึกษาเกี่ยวกับประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ยาในข้อบ่งใช้ RRMS ในต่างประเทศจำนวน 6 เรื่อง ซึ่งทำการศึกษาในช่วง ค.ศ. 2012-2017 โดยเป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งทั้งหมดใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยาจาก phase 3 TRANSFORMS trial จำนวน 4 เรื่อง และเป็นการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสและประเทศซาอุดีอาระเบีย อย่างละ 1 เรื่อง นอกจากนี้ พบการศึกษาในประเทศไทยจำนวน 2 เรื่อง รายละเอียดดัง**ตารางที่ 4**

ตารางที่ 3 การศึกษาประสิทธิผลของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

Author, year	Intervention	Mean age (years)	Female (%)	Prior treatment (%)	Mean disease duration (years)	Mean number of relapses in past 2 years	Mean EDSS	ARR	Proportion free of disability progression	
									3-month	6-month
PRISMS Study Group (PRISMS), 1998 (25)	•Placebo •Interferon beta-1a 22 mcg SC three time daily •Interferon beta-1a 44 mcg SC three time daily	35.00	69.34	0.00	5.36	3.00	2.47	•1.32 •0.94 •0.88	•0.63 •0.70 •0.74	•0.75 •N/R •0.81
Calabrese et al. (FREEDOMS II), 2014 (26)	•Placebo •Fingolimod 0.5 mg oral once daily	40.35	78.99	73.50	10.50	2.20	2.40	•0.40 •0.21	•0.71 •0.75	•0.82 •0.86
Confavreux et al. (TOWER), 2014 (27)	•Placebo •Teriflunomide 14 mg oral once daily	38.15	69.81	34.31	7.90	2.10	2.70	•0.50 •0.32	•0.86 •0.92	•N/R •N/R
Polman et al. (AFFIRM), 2006 (28)	•Placebo •Natalizumab 300 mcg IV once monthly	35.97	70.33	8.39	5.33	2.32	2.30	•0.73 •0.23	•0.71 •0.83	•0.77 •0.89
Coles et al. (CARE-MS2), 2012 (29)	•Interferon beta-1a 44 mcg SC three times weekly •Alemtuzumab 12 mg IV once daily for five days/three days at 0 months/ 12 months	35.12	65.68	100.00	4.56	2.74	2.70	•0.52 •0.26	•N/R •N/R	•0.79 •0.87

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

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

ตารางที่ 4 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

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

Author	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate / Time horizon	Results
			•Interferon beta-1b 250mcg •Glatiramer acetate •Teriflunomide •Fingolimod		years and 2% after / Time horizon of 30-year and 39-year	•Interferon beta-1b 250mcg = Dominated •Glatiramer acetate = Dominated •Teriflunomide = Dominated •Fingolimod = Dominated Despite no reference threshold for France, DMF can be considered as a cost-effective option as it is on the efficiency frontier.
Zhang et al. (2015) (33)	CEA	RRMS patients	•Intramuscular interferon (IM IFN) beta-1a 30 mcg •Fingolimod 0.5 mg •Teriflunomide 14 mg •Dimethyl fumarate (DMF) 120 mg and 240 mg	A US societal perspective	3% / Time horizon of 5-year	ICER vs IM IFN beta-1a 30 mcg •Fingolimod 0.5 mg = $46,328 •Teriflunomide 14 mg = $7,115 •DMF 120 mg and 240 mg = Dominant Willingness to pay = US$150,000
Agashivala et al. (2012) (34)	CEA	RRMS patients	•Early Fingolimod 0.5 or 1.25 mg/day •Delayed Fingolimod •Year 1: IFN beta-1a 30 mcg/week •Year 2: Fingolimod 0.5 or 1.25 mg/day	A US commercial health plan	None / Time horizon of 24-month	Cost per relapse avoided: •Early Fingolimod = $83,125 •Delayed Fingolimod = $103,624 Delaying fingolimod therapy does not seem to be cost effective.
Lee et al. (2012) (20)	CEA	RRMS patients	•Fingolimod 0.5 mg orally once daily •Intramuscular interferon (IM IFN) beta-1a 30 mcg once weekly	A US societal perspective	3% / Time horizon of 10-year	Fingolimod •Cost = $565,598 •QALY = 6.7663 IM IFN beta-1a

Author	Type of study	Population	Intervention	Perspective	Discount rate / Time horizon	Results
						•Cost = $505,234 •QALY = 5.9503 ICER Fingolimod vs IM IFN beta-1a = $73,975 per QALY Fingolimod use is not likely to be cost-effective compared to IM IFN beta-1a unless fingolimod cost falls below $3476 per month.
Thanawat Wongphan et al., 2015 (35)	CUA	RRMS patients	•Standard treatment •Interferon beta-1a •Interferon beta-1b •Natalizumab •Fingolimod	A Thai societal perspective	3% / Time horizon of lifetime	ICER vs standard treatment (baht/QALY) •Interferon beta-1a = 11,823,719 •Interferon beta-1b = 4,187,175 •Natalizumab = 3,833,101 •Fingolimod = 7,408,202
Chalakorn Chanatittarat, 2015 (12)	CUA	RRMS patients	•Symptomatic treatment •Interferon beta-1a •Interferon beta-1b •Fingolimod	A Thai societal perspective	3% / Time horizon of lifetime	ICER vs Symptomatic treatment (baht/QALY) •Interferon beta-1a = 5,354,500 •Interferon beta-1b = 4,649,400 •Fingolimod = 5,293,100

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

จากการศึกษาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาในกลุ่ม DMT ในผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด RRMS ที่ผ่านมาโดยเฉพาะการศึกษาในบริบทของประเทศไทยพบว่าไม่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การวินิจฉัยโรค แนวทางและเกณฑ์การรักษาโรค มีการพัฒนาและปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง ดังนั้น เพื่อให้การตัดสินใจเชิงนโยบายเป็นไปอย่างรอบด้านและทันสมัย สอดคล้องตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทย จึงควรมีการประเมินแนวทางการใช้ยาในกลุ่ม DMT ที่ปรับปรุงตามแนวเวชปฏิบัติในปัจจุบันและรวมยาตัวใหม่ด้วย อีกทั้ง ข้อมูลการประเมินคุ้มค่าดังกล่าวยังสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการต่อรองราคายาได้ในอนาคต

1.4. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

1.5. วัตถุประสงค์เฉพาะ

(1) เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย (network meta-analysis) สำหรับประสิทธิผลของยาในข้อบ่งใช้ RRMS
(2) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของยาในข้อบ่งใช้ RRMS
(3) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของยาในข้อบ่งใช้ RRMS

บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย

โครงการวิจัยนี้ประกอบด้วยวัตถุประสงค์จำเพาะ 3 ข้อ ได้แก่ 1) เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ network meta-analysis 2) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ 3) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ RRMS โดยมีรายละเอียดระเบียบวิธีวิจัยดังนี้

2.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ network meta-analysis

2.1.1. ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล

คณะผู้วิจัยสืบค้นวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาจำนวน 8 รายการ ได้แก่ Interferon beta1a, Fingolimod hydrochloride, Dimethyl fumerate, Alemtuzumab, Cladribine, Glatiramer acetate, Teriflunomide และ Natalizumab จากฐานข้อมูล 4 รายการ ประกอบด้วย MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library และ Scopus โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2561 โดยสืบค้นวรรณกรรมตามกรอบที่กำหนด ได้แก่ ประชากร มาตรการ ตัวเปรียบเทียบ ผลลัพธ์ ประเภทการศึกษา (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design: PICOS) **(ตารางที่ 5)** และมีคำค้น (keywords) สำหรับแต่ละฐานข้อมูล (รายละเอียดดัง **ภาคผนวก 1**)

ตารางที่ 5 กรอบการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

รูปแบบ	รายละเอียด
ประชากร (population)	ผู้ป่วย RRMS
มาตรการ (intervention)	Interferon, Fingolimod hydrochloride, Dimethyl fumerate, Alemtuzumab, Cladribine, Glatiramer acetate Teriflunomide และ Natalizumab
ตัวเปรียบเทียบ (comparator)	ยาหลอก (placebo) หรือ ยาในกลุ่ม DMT อื่น ๆ
ผลลัพธ์ (outcome)	**ผลลัพธ์หลัก:** อัตราการกลับเป็นซ้ำ และการชะลอภาวะทุพพลภาพ **ผลลัพธ์รอง:** การหยุดยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง
ประเภทการศึกษา (study design)	การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomised controlled trial: RCT)

2.1.2. การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

คณะผู้วิจัยใช้โปรแกรม EndNote ในการคัดบทความที่ซ้ำกันออก โดยมีบทความเหลืออยู่ทั้งสิ้น 5,593 เรื่อง หลังจากนั้น ผู้วิจัย 3 คน (สรายุทธ พรธิดา และณัฐกานต์) คัดเลือกบทความที่สืบค้นได้อย่างเป็นอิสระต่อกัน หลักจากนั้นมีการประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกันในกรณีที่ผู้วิจัยมีความเห็นไม่ตรงกัน หากไม่สามารถหาข้อตกลงร่วมกันได้ ผู้วิจัยที่ 4 (ปฤษฐพร) มีหน้าที่ตัดสินใจสำหรับการคัดเลือกบทความนั้น ๆ ในขั้นตอนแรกผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยโดยพิจารณาจากหัวข้อ (title) และบทคัดย่อ (abstract) หลังจากนั้น

คัดเลือกจากนิพนธ์ต้นฉบับ (full text) โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

<u>เกณฑ์การคัดเข้า</u>

- การศึกษาในผู้ป่วย RRMS อายุมากกว่า 18 ปี
- การศึกษาที่มียา Interferon beta1a หรือ Fingolimod hydrochloride หรือ Dimethyl fumerate หรือ Alemtuzumab หรือ Cladribine หรือ Glatiramer acetate หรือ Teriflunomide หรือ Natalizumab
- การศึกษาที่วัดผลลัพธ์แบบอัตราการกลับเป็นซ้ำหรือการชะลอภาวะทุพพลภาพ
- การศึกษาแบบการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomised controlled trial: RCT)

<u>เกณฑ์การคัดออก</u>

- การศึกษาในผู้ป่วย clinically isolated syndrome (CIS) หรือ secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) หรือ primary progressive multiple sclerosis (PPMS) เพียงอย่างเดียวเท่านั้น
- การศึกษาที่เป็น ecological studies, การทบทวนวรรณกรรม (review), การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review), protocol หรือ post-hoc study
- การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ (control group)
- การศึกษาที่ไม่มีบทความฉบับเต็ม
- การศึกษาที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ

2.1.3. การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล

ภายหลังคณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าแล้ว คณะผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลในตารางสังเคราะห์ข้อมูล (data extraction table) ที่พัฒนาขึ้น และสังเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวกับประสิทธิผลของยาทั้ง 8 รายการ โดยรายละเอียดการสังเคราะห์ข้อมูล ประกอบด้วย

- ชื่อผู้นิพนธ์
- คุณลักษณะของการศึกษา
  - ประเทศที่ตีพิมพ์
  - ปีที่ตีพิมพ์
  - ประเภทของ RCT
  - เกณฑ์การคัดเข้า

- คุณสมบัติของประชากรที่อยู่ในการศึกษา
  - ระยะการดำเนินไปของโรค MS
  - เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยโรค MS
  - สัดส่วนประชากรเพศหญิง
  - อายุเฉลี่ย
  - ค่าเฉลี่ยของค่า EDSS
  - การรักษาที่ได้รับก่อนหน้า
- มาตรการที่ได้รับ (intervention)
- จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม (randomisation) เข้าสู่การศึกษา
- จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับมาตรการหรือตัวเปรียบเทียบ
- การเปลี่ยนแปลงของค่า EDSS ในเดือนที่ 12 และ 24
- อัตราการกลับเป็นซ้ำ ในเดือนที่ 12 และ 24
- อัตราการหยุดยา
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

2.1.4. การวิเคราะห์ข้อมูล

ประสิทธิผลของยาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาโดยใช้วิธี network meta-analysis โดยผลลัพธ์หลักที่ใช้ในการศึกษา คือ อัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) และภาวะทุพพลภาพ (disability progression) ที่ 12 เดือน และ 24 เดือน

2.2. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

2.2.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด RRMS ที่ได้รับยามีเกณฑ์ดังนี้

(1) โรคยังอยู่ในระยะที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคอยู่
(2) มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา
(3) มีค่า EDSS วัดหลังอาการกำเริบครั้งสุดท้ายที่ 3 เดือนไม่เกิน 5.5
(4) ไม่มีการตั้งครรภ์และไม่มีแผนในการตั้งครรภ์ระหว่างใช้ยา
(5) อยู่ในระยะ non-aggressive RRMS
(6) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

2.2.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

ยากลุ่ม disease modifying therapy ที่ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ครั้งนี้ได้ผ่านการเห็นชอบจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย **(ภาคผนวก 2)** และคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข **(ภาคผนวก 3)** โดยคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมีมติให้เลือกยาสำหรับการประเมิน 5 ตัว ได้แก่ interferon beta-1a, fingolimod, teriflunomide, natalizumab และ alemtuzumab ซึ่งเป็นยาที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (ตุลาคม พ.ศ. 2561) รายละเอียดของยาทั้ง 5 ตัว แสดงดัง**ตารางที่ 6**

ตารางที่ 6 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและรายละเอียดการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

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

หมายเหตุ SMP ย่อมาจาก safety monitoring program คือ การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่แบบมีเงื่อนไขเป็นเวลา 2 ปี ภายหลังการขึ้นทะเบียนตำรับยา
ที่มา การตรวจสอบการอนุญาต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
(http://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx)

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

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

(1) ใช้เป็นยาตัวที่สอง (second-line drug) หลังให้ยา interferon beta-1a ไปแล้ว 1 ปี และมีหลักฐานว่าโรคมีการตอบสนองต่อยาได้ไม่เต็มที่ (suboptimal treatment) ซึ่งต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ 1) มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะและรบกวนต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน 2) มีการดำเนินของโรค (disease progression) ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของค่า EDSS โดยค่า EDSS ต้องคงที่จากการตรวจซ้ำแล้วหลังอาการกำเริบผ่านไปแล้ว 3 เดือน ถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 0 เพิ่มขึ้น 1.5 หรือถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 1-5 เพิ่มขึ้น 1.0 หรือถ้าค่า EDSS เริ่มต้นเท่ากับ 5.5 เพิ่มขึ้น 0.5 และ 3) พบรอยโรคใหม่จาก MRI คือ พบรอยโรคใหม่ใน T2W ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือพบรอยโรคใหม่ใน T1W ร่วมกับ Gadolinium enhancing ตั้งแต่ 1 ตำแหน่งขึ้นไป

(2) ใช้เป็นยาตัวที่สองหลังให้ยา interferon beta-1a แล้วมีผลข้างเคียงจากยาชนิดรุนแรง ได้แก่ 1) มีผิวหนังตายในตำแหน่งที่ฉีดยาแบบรุนแรง (severe skin necrosis) 2) มีปริมาณเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 3000 ต่อไมโครลิตร หรือ นิวโทรฟิวส์น้อยกว่า 1500 ต่อไมโครลิตร ซึ่งไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่น หรือ 3) มีระดับเอนไซม์ตับ (ALT) เพิ่มมากกว่า 5 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติหรือมีภาวะตัวเหลือง ซึ่งไม่อธิบายจากสาเหตุอื่น

(3) ใช้เป็นยาตัวแรก (first-line drug) สำหรับผู้ป่วย aggressive RRMS หมายถึง มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) อาการกำเริบของเอ็มเอสที่รุนแรงที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันอย่างน้อย 2 ครั้ง ใน 1 ปีที่ผ่านมา และ MRI สมองมีรอยโรคใน Gadolinium enhancing ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือมีรอยโรคใน T2W มากกว่า 9 ตำแหน่งขึ้นไป หรือ 2) มีรอยโรคที่ไขสันหลังที่พบจาก MRI ของไขสันหลังตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

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

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

ยา alemtuzumab (Lemtrada™) ขนาด Alemtuzumab ที่แนะนำให้ใช้คือ 12 mg ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำตามแผนการรักษา 2 ปี ในปีที่ 1 เริ่มรักษาโดยให้ยา 12 mg ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน (รวมทั้งหมด 60 มิลลิกรัม) ในปีที่ 2 (หลังแผนการรักษาแรก 12 เดือน) ให้ยา 12 mg

ต่อวัน หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่อง เป็นเวลา 3 วัน (รวมทั้งหมด 36 มิลลิกรัม) หากไม่ได้รับยาตามวันที่กำหนดในปีถัดไป ให้เริ่มยาทันทีที่สามารถให้ยาได้ โดยให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 วันตามแผนการรักษาเดิม ใช้เป็นยาตัวที่สาม (third-line drug) สำหรับผู้ป่วย non-aggressive และ aggressive RRMS

2.2.3. เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

การดูแลรักษาตามปกติ (conventional care หรือ usual care) เป็นการรักษาป้องกันอาการกำเริบและชะลอความทุพพลภาพตามเวชปฏิบัติ ด้วยการรักษาตามอาการต่าง ๆ อย่างเช่น กล้ามเนื้อหดเกร็งสามารถรักษาด้วยยาลดเกร็ง เช่น baclofen และ tizanidine เป็นต้น อาการล้าสามารถบำบัดด้วยการออกกำลังกาย และการใช้ยา methylphenidate กระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติสามารถให้ยาคลายกระเพาะปัสสาวะ เช่น oxybutynin, trospium chloride, tolterodine, solifenacin และ propiverine เป็นต้น อาการปวดที่มีจุดกำเนิดจากระบบประสาทสามารถให้ยา carbamazepine และการให้ยาอื่น ๆ ตามจุดกำเนิดอาการปวด อาการเซและสั่นเป็นอาการที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถทำกายภาพบำบัดและใช้ยา carbamazepine ภาวะซึมเศร้าอาจเกิดจากตัวโรคหรืออาการร่วมอื่น ๆ ซึ่งสามารถรักษาด้วยยา tricyclic antidepressant หรือ serotonin reuptake inhibitor เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาโดยการไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกายตามสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย การฝังเข็ม การนวด การฟื้นฟูสมรรถภาพ เป็นต้น

สรุปทางเลือกการประเมินเทคโนโลยีในข้อบ่งใช้ RRMS ดัง**ตารางที่ 7**

ตารางที่ 7 ทางเลือกการประเมินยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis

ทางเลือก	EDSS 0-5.5			EDSS 6-9.5	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้
	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment		
1	การดูแลรักษาตามปกติ				usual care
2	Interferon beta-1a	การดูแลรักษาตามปกติ			IFN
3	Interferon beta-1a	Fingolimod	การดูแลรักษาตามปกติ		IFN – FIN
4	Interferon beta-1a	Natalizumab	การดูแลรักษาตามปกติ		IFN – NATA
5	Interferon beta-1a	Fingolimod	Alemtuzumab	การดูแลรักษาตามปกติ	IFN - FIN - ALEM
6	Interferon beta-1a	Natalizumab	Alemtuzumab	การดูแลรักษาตามปกติ	IFN - NATA - ALEM
7	Teriflunomide	การดูแลรักษาตามปกติ			TERI
8	Teriflunomide	Fingolimod	การดูแลรักษาตามปกติ		TERI – FIN

ทางเลือก	EDSS 0-5.5			EDSS 6-9.5	ชื่อย่อที่ใช้ในการศึกษานี้
	First-line treatment	Second-line treatment	Third-line treatment		
9	Teriflunomide	Natalizumab	การดูแลรักษาตามปกติ		TERI – NATA
10	Teriflunomide	Fingolimod	Alemtuzumab	การดูแลรักษาตามปกติ	TERI - FIN - ALEM
11	Teriflunomide	Natalizumab	Alemtuzumab	การดูแลรักษาตามปกติ	TERI - NATA - ALEM

2.2.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

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

2.2.5. มุมมองของการศึกษา

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) และมุมมองของผู้ให้บริการ (provider's perspective) ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ คือ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา และหากเป็นมุมมองทางสังคมจะรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร ค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ค่าอุปกรณ์อำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติ (informal care)

2.2.6. กรอบเวลา

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์นี้กำหนดให้เหตุการณ์ต่าง ๆ ในแบบจำลอง (model) จะวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (life time)

2.2.7. อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 สูตรคำนวณอัตราการปรับลดมีดังนี้

มูลค่าปัจจุบัน = (ต้นทุน หรือ ผลลัพธ์ ที่เวลา t)/(1+อัตราลด)^{t}

t คือ จำนวนปีที่แตกต่างจากปีฐาน

2.2.8. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด RRMS (non-aggressive RRMS หรือ aggressive RRMS) โดยพัฒนาแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์จากการทบทวนวรรณกรรม (12, 30, 33, 36) การพิจารณาโดยผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย[2] และคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข[3]

แบบจำลองจำแนกสถานะทางสุขภาพ (health state) ตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS ในการพิจารณา ดังนี้

1) **EDSS 0.0-1.5:** no disability - minimal signs in more than one functional system
2) **EDSS 2.0-3.5:** minimal disability in one functional system - fully ambulatory but with moderate disability
3) **EDSS 4.0-5.5**: fully ambulatory without aid - moderate disability or limitation in ambulatory
4) **EDSS 6.0-9.5:** intermittent or unilateral constant assistance - unable to bed or chair or perambulated in wheel chair - totally helpless bed patient
5) **EDSS 10/Death:** death due to RRMS or other causes

แบบจำลองเริ่มจากผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด RRMS ที่มีค่า EDSS ในช่วง 0–1.5 ผู้ป่วยจะได้รับยาที่อยู่ใน first-line ก่อนขึ้นกับแนวทางการรักษา หากไม่ตอบสนองต่อยา (suboptimal treatment) จะมีการดำเนินไปของโรค และผู้ป่วยจะได้รับยาที่อยู่ใน second-line และ third-line ตามลำดับ การดำเนินไปของโรค คือ การมีภาวะทุพพลภาพโดยพิจารณาจากค่า EDSS ภายในปีหนึ่ง ๆ ผู้ป่วยสามารถเกิดอาการกำเริบ (relapse: R) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรค (อาการกลับเป็นซ้ำของโรคตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา) ซึ่งจะส่งผลต่อต้นทุนการรักษาอาการกำเริบและคุณภาพชีวิตที่ลดลง ผู้ป่วยในทุกสถานะสุขภาพมีโอกาสเสียชีวิต โดยกำหนดให้โอกาสในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (cycle) เกิดขึ้นได้ภายใน 1 ปี **(รูปที่ 3)**

---

[2] การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงร่างการวิจัย เมื่อวันที่ 10 กันยายน พ.ศ. 2561 ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

[3] การประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม พ.ศ. 2561

รูปที่ 3 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

2.2.9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการดำเนินไปของโรค (transitional probability) ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพและอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ตามแบบจำลอง Markov ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีพ (survival analysis) ของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสในประเทศไทย ซึ่งข้อมูลนี้ได้รับการสนับสนุนจากโรงพยาบาล 5 แห่ง ในการสกัดข้อมูลจากจากเวชระเบียน (medical records) จากโรงพยาบาลศิริราชจำนวน 50 ราย สถาบันประสาทวิทยาจำนวน 28 ราย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่จำนวน 20 ราย โรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 10 ราย และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวน 12 ราย

จากการวิเคราะห์โดย random-effects parametric survival-time models พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอาการโรคกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำ (relapse) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ การได้รับยา DMTs และชนิดของ RRMS (aggressive RRMS หรือ non-aggressive RRMS) รายละเอียดดัง **ตารางที่ 8** ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มภาวะทุพพลภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมีเพียงตัวแปรอายุเท่านั้น รายละเอียดดัง **ตารางที่ 9** สำหรับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเอ็มเอส เป็นการคำนวณจากอัตราการเสียชีวิตรายปีของประชากรไทยจำแนกตามเพศและอายุ แล้วปรับด้วยความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรคเอ็มเอสที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมาน (13)

ตารางที่ 8 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการพยากรณ์โอกาสการกลับเป็นซ้ำต่อปี

ตัวแปร	ค่าสัมประสิทธิ์	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	p-value	ช่วงความเชื่อมั่น 95%
อายุ	-0.043	0.010	0.000	-0.062 ถึง -0.023
การได้รับยา DMTs (0 = ได้ยา)	0.447	0.203	0.028	0.048 ถึง 0.846
ชนิดของ RRMS (0 = Aggressive RRMS)	-0.740	0.230	0.001	-1.190 ถึง -0.290
ค่า constant	0.082	0.372	0.825	-0.647 ถึง 0.812
Ln gamma	-0.175	0.067	0.009	-0.307 ถึง -0.044
/sigma2_u	0.537	0.173		0.285 ถึง 1.010

ตารางที่ 9 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการพยากรณ์โอกาสการเพิ่มภาวะทุพพลภาพต่อปี

ตัวแปร	ค่าสัมประสิทธิ์	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	p-value	ช่วงความเชื่อมั่น 95%
อายุ	-0.046	0.017	0.007	-0.079 ถึง -0.013
ค่า edss ปัจจุบัน	0.143	0.183	0.434	-0.216 ถึง 0.503
ชนิดของ RRMS (0 = Aggressive RRMS)	0.096	0.417	0.818	-0.722 ถึง 0.914
ค่า constant	-2.056	0.604	0.001	-3.240 ถึง -0.873
Ln gamma	0.329	0.091	0.000	0.150 ถึง 0.508
/sigma2_u	2.179	0.658		1.205 ถึง 3.940

ต้นทุน

ต้นทุนในการศึกษานี้ แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ (37)

ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) ซึ่งรวม ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยโรค ต้นทุนการประเมินผู้ป่วยก่อนการใช้ยา ค่ายาและต้นทุนการบริหารยา ต้นทุนการติดตามอาการระหว่าง/ภายหลังการรักษา โดยต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ได้จากข้อมูล 3 แหล่ง 1) วิเคราะห์ฐานข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data analysis) จากสถานพยาบาลคู่สัญญากับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนที่เกิดขึ้นต่อผู้ป่วยโรคเอ็มเอส (ICD 10 G35) เฉลี่ยต่อรายในการรับบริการแผนกผู้ป่วยนอกและแผนกผู้ป่วยใน เพื่อใช้เป็นต้นทุนเฉลี่ยในการดูแลรักษาตามปกติ 2) ประเมินการใช้ทรัพยากรของการตรวจวินิจฉัย การประเมินก่อนการใช้ยา และการตรวจติดตาม (follow-up) จาก “แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ พ.ศ. 2561”

(ภาคผนวก **4)** และต้นทุนต่อหน่วยของการบริการทางการแพทย์จากรายการต้นทุนมาตรฐาน[4] (standard costing menu) เพื่อการวิเคราะห์ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยโรค ต้นทุนการประเมินผู้ป่วยก่อนการใช้ยา ต้นทุนการบริหารยา ต้นทุนการติดตามอาการระหว่าง/ภายหลังการรักษา 3) การขอความร่วมมือจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) และบริษัทผู้ขายเสนอราคายาสำหรับบรรจุเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ **(ภาคผนวก 5)** หากไม่มีการเสนอ ผู้วิจัยอ้างอิงราคายาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข[5]

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ซึ่งรวม ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์อำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) คณะผู้วิจัยใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากการศึกษาก่อนหน้า (12) ซึ่งเก็บต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์จากผู้ป่วยระหว่าง เดือนกันยายน พ.ศ. 2554 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2557

ต้นทุนที่ได้จากวรรณกรรมหรือรายการต้นทุนมาตรฐานจะถูกปรับให้มีมูลค่าเป็น พ.ศ. 2562 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) จากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้าสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ใช้ดัชนีราคาผู้บริโภคในหมวดอาหารและเครื่องดื่มหรือค่าโดยสารสาธารณะ[6] **ตารางที่ 10** สรุปรายการต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา

ตารางที่ 10 สรุปรายการต้นทุนทางตรงทางการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์เปรียบเทียบการดูแลรักษาตามปกติและการรักษาด้วยยา

การรักษา	ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์					ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์
	การตรวจวินิจฉัย	การบริการทางการแพทย์ (ต่อปี)				
		การประเมินก่อนใช้ยา	ราคายา	การบริหารยา	การตรวจ follow-up	
Usual care	46,916	70,503				2,818
Interferon beta-1a		1,941	432,120	-	5,758	11,875
Fingolimod		1,946	595,031	-	1,924	1,484
Teriflunomide		1,006	578,554	-	5,496	11,132
Natalizumab		2,173	792,870	3,431	4,347	11,132
Alemtuzumab		7,766	1,617,840	1,320	9,580	12,617

[4] http://costingmenu.hitap.net/

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

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

อรรถประโยชน์

คณะผู้วิจัยใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ (utility) จากการศึกษาก่อนหน้า (14) ซึ่งเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์จากผู้ป่วยระหว่าง มีนาคม พ.ศ. 2554 ถึง กันยายน พ.ศ. 2557 รวมเป็นระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน โดยสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคเอ็มเอสได้จำนวน 104 ราย โดยเป็นมติจากการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561 เมื่อวันที่ 2 ตุลาคม พ.ศ. 2561 เช่นเดียวกับการใช้ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

เนื่องจากค่าอรรถประโยชน์ในประเทศไทยไม่ได้ศึกษาถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ ค่าอรรถประโยชน์ของการเกิดอาการกลับเป็นซ้ำได้จากการคำนวณส่วนต่างของค่าอรรถประโยชน์ผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำและค่าอรรถประโยชน์ผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ เพื่อให้ได้ค่าการสูญเสียอรรถประโยชน์ (disutility) ซึ่งได้จากการศึกษาของ Hawton และ Green (38) เป็นการประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคเอ็มเอสโดยใช้แบบเก็บข้อมูล EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D) และ the six-dimensional health state short form (SF-6D) ในประชากรอังกฤษจำนวน 1,441 ราย จากโครงการ the UK South West Impact of Multiple Sclerosis (SWIMS) ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2555

สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองดัง**ตารางที่ 11**

ตารางที่ 11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง Markov

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
1. ตัวแปรด้านระบาดวิทยาและการดำเนินไปของโรค			
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรค MS	2.8 (0.03)	ล็อกนอร์มอล	(13)
2. ตัวแปรด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา			
2.1 ตัวแปรด้านประสิทธิผลของยาในการชะลอภาวะทุพพลภาพ (delay disability progression)			
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก)			
ยา interferon beta-1a	0.81 (0.10)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.34 (0.07)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	0.61 (0.11)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	0.77 (0.08)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	0.93 (0.10)	ล็อกนอร์มอล	
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก)			
ยา interferon beta-1a	0.71 (0.26)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.54 (0.24)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	0.64 (0.25)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	1.01 (0.27)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	0.93 (0.25)	ล็อกนอร์มอล	
2.2 ตัวแปรด้านประสิทธิผลของยาในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate)			
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก)			

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ยา interferon beta-1a	0.57 (0.11)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.28 (0.07)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	0.50 (0.11)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	0.61 (0.09)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	0.65 (0.13)	ล็อกนอร์มอล	
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก)			
ยา interferon beta-1a	0.88 (0.08)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.48 (0.06)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	0.51 (0.07)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	0.75 (0.06)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	0.78 (0.10)	ล็อกนอร์มอล	
2.3 ตัวแปรด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา			
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการหยุดยา (เทียบกับยาหลอก) ณ เดือนที่ 12			
ยา interferon beta-1a	2.61 (0.73)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.75 (0.32)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	1.47 (0.58)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	1.46 (0.30)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	1.72 (0.35)	ล็อกนอร์มอล	
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง (เทียบกับยาหลอก) ณ เดือนที่ 12			
ยา interferon beta-1a	0.92 (0.21)	ล็อกนอร์มอล	วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย
ยา alemtuzumab	0.97 (0.25)	ล็อกนอร์มอล	
ยา natalizumab	0.79 (0.10)	ล็อกนอร์มอล	
ยา fingolimod hydrochloride	0.95 (0.12)	ล็อกนอร์มอล	
ยา teriflunomide	1.09 (0.14)	ล็อกนอร์มอล	
3. ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร			
3.1 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (ปรับมูลค่าเป็น พ.ศ. 2562)			
ต้นทุนการฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง	29 (3)	แกมมา	รายการต้นทุนมาตรฐาน
ต้นทุนการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำแบบ infusion	264 (26)	แกมมา	
ราคายา interferon beta-1a 44 μg/0.5 ml	2,770 บาทต่อ vial	แกมมา	*
ราคายา alemtuzumab 12 mg/1.2 ml	323,568 บาทต่อ vial	แกมมา	*
ราคายา natalizumab 20 mg/ml	60,990 บาทต่อ vial	แกมมา	*
ราคายา fingolimod hydrochloride 0.5 mg	1,630 บาทต่อ capsule	แกมมา	*
ราคายา teriflunomide 14 mg	1,585 บาทต่อเม็ด	แกมมา	*
ต้นทุนการตรวจวินิจฉัย			
การทำ MRI สมอง	14,586 (2,008)	แกมมา	รายการต้นทุนมาตรฐานและเก็บข้อมูลโรงพยาบาล
การทำ MRI ไขสันหลัง	24,689 (4,755)	แกมมา	
การตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลังและตรวจหา oligoclonal bands	3,591 (1,578)	แกมมา	
การตรวจ AQP4-IgG ด้วยวิธี cell-based assay	1,850 (591)	แกมมา	

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
การตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoantibody)	2,199 (220)	แกมมา	
ต้นทุนการตรวจก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาและการตรวจติดตาม			
การตรวจ complete blood count (CBC)	158 (12)	แกมมา	รายการต้นทุนมาตรฐานและเก็บข้อมูลโรงพยาบาล
การตรวจ albumin	60 (22)	แกมมา	
การตรวจ total bilirubin	83 (8)	แกมมา	
การตรวจ Alkaline phosphatase (ALP)	83 (8)	แกมมา	
การตรวจ SGOT/ AST	83 (8)	แกมมา	
การตรวจ SGPT/ ALT	83 (8)	แกมมา	
การตรวจ LDH	106 (8)	แกมมา	
การตรวจ Gamma glutamyl transpeptidase (GGT)	229 (17)	แกมมา	
การตรวจ total protein	102 (14)	แกมมา	
การตรวจ Thyroid stimulating hormone (TSH)	338 (31)	แกมมา	
การตรวจ Free thyroxine (Free T4)	330 (37)	แกมมา	
การตรวจ Serum beta-HCG	481 (32)	แกมมา	
การตรวจตาด้วยกล้องขยาย	144 (72)	แกมมา	
การตรวจ antibody ต่อ vericella zoster virus (VZV)	379 (130)	แกมมา	
การตรวจ Electrocardiography (E.C.G.)	253 (87)	แกมมา	
การตรวจ JC virus	1890 (633)	แกมมา	
การเอกซเรย์ทรวงอก (Chest X-ray)	221 (77)	แกมมา	
การตรวจ Hepatitis B surface antibody (HBs-Ab)	215 (75)	แกมมา	
การตรวจ Hepatitis B surface antigen (HBs-Ag)	164 (56)	แกมมา	
การตรวจ Hepatitis C antibody (HCV-Ab)	379 (130)	แกมมา	
การตรวจ Hepatitis C antigen (HCV-Ag)	2391 (839)	แกมมา	
การตรวจ human immunodeficiency virus (HIV)	2444 (847)	แกมมา	
การตรวจ venereal disease research laboratory (VDRL)	63 (22)	แกมมา	
การตรวจ human papillomavirus (HPV)	126 (43)	แกมมา	
การตรวจ serum creatinine	59 (21)	แกมมา	
การตรวจปัสสาวะด้วยกล้องจุลทรรศน์	63 (22)	แกมมา	
การทดสอบผิวหนัง (Skin test)	114 (59)	แกมมา	
การบริการผู้ป่วยใน (IPD)	1,320 (132)	แกมมา	รายการต้นทุนมาตรฐาน
การบริการผู้ป่วยนอก (OPD)	307 (31)	แกมมา	
การดูแลรักษาตามปกติ ต่อคนต่อปี (IPD)	53,406 (4,845)	แกมมา	**
การดูแลรักษาตามปกติ ต่อคนต่อครั้ง (OPD)	4,503 (281)	แกมมา	
การรักษาการกลับเป็นซ้ำต่อคนต่อครั้ง (OPD)	2,710 (694)	แกมมา	
อุปกรณ์เครื่องช่วยความพิการ ต่อคนต่อปี	4,816 (688)	แกมมา	
การฟื้นฟูสมรรถภาพฯ ต่อคนต่อปี	2,019 (462)	แกมมา	
จำนวนครั้งเฉลี่ยในการรับบริการผู้ป่วยนอก ต่อปี	3.80 (0.15)	แกมมา	

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
จำนวนครั้งเฉลี่ยในการรับบริการผู้ป่วยนอกจากการกลับเป็นซ้ำ ต่อปี	2.67 (0.31)	แกมมา	
3.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (ปรับมูลค่าเป็น พ.ศ. 2562)			
ผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ที่มีค่า EDSS ในช่วง 0.0–1.5	37,048 (16,048)	แกมมา	วิเคราะห์เพิ่มเติมจาก (12)
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 2.0–3.5	40,591 (17,190)	แกมมา	
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 4.0–5.5	34,676 (20,674)	แกมมา	
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 6.0–9.5	146,190 (22,626)	แกมมา	
ค่าเดินทาง	149 (12)	แกมมา	รายการต้นทุนมาตรฐาน
ค่าอาหาร	67 (7)	แกมมา	
ระยะเวลาในการรอรับบริการผู้ป่วยนอก (นาที)	361 (8)	แกมมา	
จำนวนครั้งเฉลี่ยในการรับบริการผู้ป่วยนอก ต่อปี	3.80 (0.15)	แกมมา	**
จำนวนครั้งเฉลี่ยในการรับบริการผู้ป่วยนอกจากการกลับเป็นซ้ำ ต่อปี	2.67 (0.31)	แกมมา	**
4. ตัวแปรด้านค่าอรรถประโยชน์			
ผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ที่มีค่า EDSS ในช่วง 0.0–1.5	0.6429 (0.0252)	เบต้า	วิเคราะห์เพิ่มเติมจาก (14)
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 2.0–3.5	0.5343 (0.0430)	เบต้า	
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 4.0–5.5	0.5076 (0.0522)	เบต้า	
ที่มีค่า EDSS ในช่วง 6.0–9.5	0.0771 (0.0647)	เบต้า	
ผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำ	0.6100 (0.3030)	เบต้า	(38)
ผู้ป่วยที่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำ	0.5340 (0.3160)	เบต้า	(38)

*ราคายาที่เสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ (รวมภาษีมูลค่าเพิ่ม 7%, VAT)

**คำนวณจากฐานข้อมูลสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)

2.2.10. สมมุติฐานของแบบจำลอง

(1) อัตราการตายจากโรคเป็นสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นจากอัตราการตายของประชากรไทย (เปลี่ยนแปลงตามอายุและเพศเท่านั้น)

(2) ความน่าจะเป็นในการกลับเป็นซ้ำของโรค ไม่ขึ้นกับ เพศ อายุ ระยะเวลาการเป็นโรค และภาวะทุพพลภาพที่เพิ่มมากขึ้น

(3) ประสิทธิผลของยาคงที่ตลอดช่วงการใช้ยา (ไม่เกิด waning effect)

(4) ค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) คิดจากการมีผู้ดูแล 1 คนต่อผู้ป่วย 1 ราย

2.2.11. การวิเคราะห์ข้อมูล

การคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพด้วยแต่ละทางเลือกการใช้ยาในข้อบ่งใช้ RRMS และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของสังคมไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ (37, 39)

สูตรการคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มคือ

$$\frac{\text{ต้นทุนของทางเลือกที่ใช้ยา – ต้นทุนของการดูแลรักษาตามปกติอย่างเดียว}}{\text{ปีสุขภาวะจากทางเลือกที่ใช้ยา – ปีสุขภาวะจากการดูแลรักษาตามปกติอย่างเดียว}}$$

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

(1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ (รายละเอียดตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองดังข้อ 2.2.9) ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95%CI) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าขอบล่าง (lower bound value) และ (upper bound value) หรือการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง เป็นการสุ่มค่าที่อยู่ระหว่างความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error: SE) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าต่ำสุด (minimum value) และค่าสูงสุด (maximum value) และแทนค่าขอบล่างและขอบบน หรือค่าต่ำสุดและสูงสุดแทนค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง โดยนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram (40, 41)

(2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูลได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง +∞) และ Lognormal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0, 1.0, >1) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (40, 41)

(3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาวะ (37)

2.2.12. การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation) ในการศึกษานี้อ้างอิงการรายงานตาม "Assessment of the Validation Status of Health-Economic decision models (AdViSHE)" (42, 43) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นเพื่อประเมินสถานะการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข โดยประเมิน 5 เรื่อง ได้แก่ 1) การตรวจสอบความถูกต้องของแนวคิด 2) การตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล 3) การตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ 4) การตรวจสอบความถูกต้องของผลการวิเคราะห์ที่ได้ และ 5) การตรวจสอบความถูกต้องอื่นๆ ซึ่งเครื่องมือ AdViSHE เป็นเครื่องมือที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (ร่าง ฉบับปรับปรุง)

2.3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้กำหนดนโยบายและ/หรือรัฐบาล หากมีการสนับสนุนเทคโนโลยีใหม่ ซึ่งในการศึกษานี้คือ ยาในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) ในข้อบ่งใช้โรคเอ็มเอส ชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) เพื่อบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยมีรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ดังนี้

2.3.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

จากการศึกษาในประเทศไทยซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2554 ถึง กันยายน พ.ศ. 2557 พบว่า ความชุกและอุบัติการณ์ของโรคเอ็มเอส อยู่ที่ 0.281 และ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ (12) สัดส่วนการเข้าถึงยาที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ คือ ร้อยละ 35 ในปีที่ 1 ร้อยละ 70 ในปีที่ 2 และเข้าถึงร้อยละ 100 ในปีที่ 3

2.3.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

ทางเลือกสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาจากผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยเป็นทางเลือกที่มีส่วนต่างต้นทุนต่ำที่สุด หรือ มีความคุ้มค่ามากที่สุด (มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยที่สุด) จากทางเลือกการประเมินยาในข้อบ่งใช้โรคเอ็มเอสชนิด RRMS โดยพิจารณาเปรียบเทียบภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการดูแลรักษาตามปกติ

2.3.3. มุมมองของการศึกษาและต้นทุน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองผู้ให้บริการ (provider's perspective) ซึ่งรวมเพียงต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

2.3.4. กรอบเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาใช้กรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (37) ซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะสามารถครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการบรรจุยาในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) ในข้อบ่งใช้โรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.3.5. อัตราปรับลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตราลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการปรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget) (37)

2.4. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการกลางพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (Central Research Ethics Committee: CREC) และได้รับการอนุมัติเมื่อวันที่ 20 เมษายน พ.ศ. 2562 เลขที่อนุมัติ COA-CREC006/2019 **(ภาคผนวก 6)**

บทที่ 3 ผลการศึกษา

3.1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

3.1.1. ผลการสืบค้นวรรณกรรม

คณะผู้วิจัยสืบค้นบทความจากฐานข้อมูล 4 แห่ง ประกอบด้วย MEDLINE/PubMed (จำนวน 1,945 เรื่อง) Embase (จำนวน 3,590 เรื่อง) Cochrane Library (จำนวน 2,143 เรื่อง) และ Scopus (จำนวน 1,642 เรื่อง) โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2561 (ดูรายละเอียดคำสืบค้นใน **ภาคผนวก 1**) โดยพบบทความทั้งหมดจำนวน 9,320 เรื่อง หลังจากนั้น คณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความทั้งหมดจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ (title and abstract screen) โดยคัดออกจำนวน 5,416 เรื่อง และคณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความที่อ่านฉบับเต็ม (full text screen) ตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกจึงได้บทความคัดเข้าทั้งหมดจำนวน 32 เรื่อง และมีกลุ่มการทดลองทางคลินิก (clinical trial) สำหรับการวิเคราะห์อภิมานจำนวน 29 กลุ่ม **(รูปที่ 4)**

รูปที่ 4 PRISMA flow diagram

3.1.2. ลักษณะทั่วไปของการศึกษา

บทความที่ผ่านการคัดเข้าจำนวน 32 บทความ จากกลุ่มการทดลองทางคลินิก (clinical trial) จำนวน 29 การศึกษา ที่ศึกษาการให้ยาในผู้ป่วย RRMS จำนวนทั้งสิ้น 23,095 ราย ที่มีค่าเฉลี่ย EDSS 2.4 อายุระหว่าง 27-40 ปี โดยเฉลี่ย 37 ปี ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้หญิงเฉลี่ยร้อยละ 68 และศึกษาในหลายประเทศ (multi-country) โดยตีพิมพ์ระหว่าง ค.ศ. 1995-2015 ทั้งนี้ ประเภทของ RCT แบ่งเป็นแบบ placebo-controlled จำนวน 18 เรื่อง และแบบ head-to-head จำนวน 11 เรื่อง นอกจากนี้ มีบทความที่รายงานอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ที่ 12 เดือน จำนวน 14 เรื่อง ที่ 24 เดือน จำนวน 17 เรื่อง และบทความที่รายงานภาวะทุพพลภาพ (disability progression) ที่ 12 เดือน จำนวน 12 เรื่อง ที่ 24 เดือน จำนวน 18 เรื่อง อีกทั้ง จากบทความทั้งหมดที่คัดเข้ามีบทความจำนวน 26 เรื่อง ที่รายงานการหยุดใช้ยา และมีบทความจำนวน 22 เรื่อง ที่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) (ดูรายละเอียดลักษณะทั่วไปของการศึกษาที่คัดเข้าใน **ตารางที่ 12**)

ตารางที่ 12 ลักษณะทั่วไปของการศึกษา

ชื่อการศึกษา	สถานที่ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ชนิดการทดลอง	ชนิดของโรค	แนวทางการวินิจฉัยโรค	ยาและขนาดที่ศึกษา	สัดส่วนเพศหญิง	อายุเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย EDSS (SD)	เคยได้รับการรักษามาก่อน (n)
Johnson, 1995 (44)	US	1991-1993	Parallel group (1:1)	RRMS	Poser 1983	GA 20 mg SC daily	70.4%	34.6 (±6.0)	2.8 (±1.2)	ไม่เคย
						Placebo	76.2%	34.3 (±6.5)	2.4 (±1.3)	ไม่เคย
Jacobs, 1996 (45)	US	1990-1992	Parallel group (1:1)	RRMS	Poser 1983	IFN beta-1a 30 µg SC weekly	75.0%	36.7 (±0.57)	2.4 (±0.06)	ไม่เคย
						Placebo	72.0%	36.9 (±0.64)	2.3 (±0.07)	ไม่เคย
PRISMS, 1998 (25)	Multi-country	1994-1995	Parallel group (1:1:1)	RRMS	ไม่ระบุ	IFN beta-1a 22 µg SC t.i.w.	67.0%	median IQR* 34.8 (29.3-39.8)*	2.5 (±1.2)	ไม่เคย
						IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	66.0%	35.6 (28.4-41.0)*	2.5 (±1.3)	ไม่เคย
						Placebo	75.0%	34.6 (28.8-40.4)*	2.4 (±1.2)	ไม่เคย
Comi, 2001 (46)	Multi-country	1997	Parallel group (1:1)	RRMS	ไม่ระบุ	GA 20 mg SC daily	ไม่ระบุ	34.1 (±7.4)	2.3 (±1.1)	ไม่ระบุ
						Placebo	ไม่ระบุ	34.0 (±7.5)	2.4 (±1.2)	ไม่ระบุ
Durelli, 2002 (INCOMIN) (47)	Italy	1997-1999	Parallel group (1:1)	RRMS	ไม่ระบุ	IFN beta-1b 250 µg SC every other day	69.0%	38.8 (±7.1)	1.97 (±0.7)	ไม่เคย
						IFN beta-1a 30 µg IM once a week	62.0%	34.9 (±7.9)	1.96 (±0.7)	ไม่เคย
Freedman, 2005 (OWIMS) (48)	Multi-country	1995-2000	Parallel group (1:1:1)	RRMS	Poser 1983	IFN beta-1a 22 µg SC t.i.w.	73.0%	35.4 (±7.3)	2.7 (±1.2)	ไม่เคย
						IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	71.0%	35.5 (±7.4)	2.7 (±1.2)	ไม่เคย
						Placebo	74.0%	34.9 (±7.8)	2.6 (±1.3)	ไม่เคย
Oger, 2005 (PRISMS) (49)	Multi-country	1994-1995	Parallel group (1:1)	RRMS	ไม่ระบุ	IFN beta-1a 22 µg SC t.i.w.	73.0%	35.8 (NR)	3.0 (NR)	ไม่เคย
						IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	78.0%	36.6 (NR)	2.6 (NR)	ไม่เคย
Fillippi, 2006 (50)	Multi-country	2000-2001	Parallel group (1:1:1)	RRMS	Poser 1983	GA 50 mg daily	75.0%	36.8 (±7.3)	2.3 (±1.1)	ไม่เคย
						GA 5 mg daily	75.0%	36.1 (±8.0)	2.2 (1.1)	ไม่เคย
						Placebo	73.0%	36.6 (±7.7)	2.3 (±1.2)	ไม่เคย

ชื่อการศึกษา	สถานที่ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ชนิดการทดลอง	ชนิดของโรค	แนวทางการวินิจฉัยโรค	ยาและขนาดที่ศึกษา	สัดส่วนเพศหญิง	อายุเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย EDSS (SD)	เคยได้รับการรักษามาก่อน (n)
Polman, 2006 (28)	Multi-country	2001-2005	Parallel group (2:1)	RRMS	McDonald 2001	Natalizumab 300 mg IM every 4 weeks	72.0%	35.6 (±8.5)	2.3 (±1.2)	ไม่เคย
						Placebo	67.0%	36.7 (±7.8)	2.3 (±1.2)	ไม่เคย
O'Connor, 2006 (51)	Canada and France	2001-2003	Parallel group (1:1:1)	87.71% RRMS; 12.29% SPMS	Paty 1988; Poser 1983	Teriflunomide 7 mg/day	75.0%	40.1 (±9.3)	median IQR* 2.5 (0-6)*	ไม่เคย
						Teriflunomide 14 mg/day	79.0%	40.1 (±9.1)	2.0 (0-6.5)*	ไม่เคย
						Placebo	67.0%	39.2 (±8.7)	2.5 (0-6)*	ไม่เคย
Etemadifar, 2006 (52)	Iran	2002-2004	Parallel group (1:1:1)	RRMS	ไม่ระบุ	IFN beta-1b 250 μg SC every other day	30.9%	29.9 (±1.4)	1.9 (±0.7)	ไม่ระบุ
						IFN beta-1a 30 μg IM once a week	35.3%	28.1 (±1.2)	1.9 (±1.1)	ไม่ระบุ
						IFN beta-1a 44 μg SC t.i.w.	33.8%	27.4 (±1.2)	2.1 (±1.0)	ไม่ระบุ
Mikol, 2008 (REGARD) (53)	Multi-country	2004-2006	Parallel group (1:1)	RRMS	McDonald 2001	IFN beta-1a 44 μg SC t.i.w.	69.0%	36.7 (±9.8)	2.35 (±1.28)	ไม่เคย
						GA 20 mg SC daily	72.0%	36.8 (±9.5)	2.33 (±1.31)	ไม่เคย
Coles, 2008 (54); Coles, 2012 (55) (CAMMS223)	Europe and US	2002-2004	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2001	IFN beta-1a 44 μg SC t.i.w.	64.0%	32.8 (±8.8)	1.9 (±0.83)	ไม่เคย
						Alemtuzumab 12 mg per day infused IV	64.3%	31.9 (±8.0)	1.9 (±0.74)	ไม่เคย
						Alemtuzumab 24 mg per day infused IV	64.5%	32.2 (±8.8)	2.0 (±0.73)	ไม่เคย
Stelmasiak, 2009 (56)	Poland	1995-1997	Cross-over	RRMS	T1 gadolinium-enhancing lesion on brain MRI	Cladribine 5 mg/day SC	55.0%	ไม่ระบุ	3.8 (3.3-4.4)	ไม่เคย
						Placebo in year 1 and Cladribine 5 mg/day SC in year 2	61.4%	ไม่ระบุ	4.0 (3.4-4.5)	ไม่เคย
				RRMS		IFN beta-1b 500 μg SC	70.0%	35.9 (NR)	2.33 (NR)	ไม่เคย

ชื่อการศึกษา	สถานที่ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ชนิดการทดลอง	ชนิดของโรค	แนวทางการวินิจฉัยโรค	ยาและขนาดที่ศึกษา	สัดส่วนเพศหญิง	อายุเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย EDSS (SD)	เคยได้รับการรักษามาก่อน (n)
O'Connor, 2009 (BEYOND) (57)	Multi-country	2003-2011	Parallel group (2:2:1)		McDonald 2001	IFN beta-1b 250 μg SC	70.0%	35.8 (NR)	2.35 (NR)	ไม่เคย
						GA 20 mg SC daily	68.0%	35.2 (NR)	2.28 (NR)	ไม่เคย
Kappos, 2010 (FREEDOMS) (58)	Multi-country	2006-2009	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	Fingolimod 0.5 mg oral once daily	70.0%	36.6 (±8.8)	2.3 (±1.3)	42.6% (n=181)
						Fingolimod 1.25 mg oral once daily	69.0%	37.4 (±8.9)	2.4 (±1.4)	39.6% (n=170)
						Placebo	71.0%	37.2 (±8.6)	2.5 (±1.3)	40.4% (n=169)
Giovannoni, 2010 (CLARITY) (59)	Mulit-country	2005-2007	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2001	Cladribine 3.5 mg/kg SC	68.8%	37.9 (±10.3)	2.8 (±1.2)	26.1% (n=113)
						Cladribine 5.25 mg/kg SC	68.4%	39.1 (±9.9)	3.0 (±1.4)	32.2% (n=147)
						Placebo	65.9%	38.7 (±9.9)	2.9 (±1.3)	32.5% (n=142)
Cohen, 2010 (60); Khatri, 2011 (TRANS-FORMS) (61)	Multi-country	2009	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	IFN beta-1a 30 μg IM weekly	68.0%	36.0 (±8.3)	2.19 (±1.26)	56.3% (n=245)
						Fingolimod 0.5 mg	65.0%	36.7 (±8.8)	2.24 (±1.33)	55.2% (n=238)
						Fingolimod 1.25 mg	69.0%	35.87 (±8.4)	2.21 (±1.31)	58.5% (n=249)
O'Connor, 2011(TEMSO) (62)	Multi-country	2004-2008	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2001	Teriflunomide 7 mg/day	69.7%	37.4 (±9.0)	2.68 (±1.34)	33% (n=119)
						Teriflunomide 14 mg/day	71.0%	37.8 (±8.2)	2.67 (±1.24)	37% (n=132)
						Placebo	75.8%	38.4 (±9.0)	2.68 (±1.34)	31% (n=112)
Fox, 2012 (63)	Multi-country	2009-2011	Parallel group (1:1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	Dimethyl fumarate 240 mg oral two times daily	68.0%	37.8 (±9.4)	2.6 (±1.2)	ไม่เคย
						Dimethyl fumarate 240 mg oral three times daily	72.0%	37.8 (±9.4)	2.5 (±1.2)	ไม่เคย
						GA 20 mg SC daily	71.0%	36.7 (±9.1)	2.6 (±1.2)	ไม่เคย
						Placebo	69.0%	36.9 (±9.2)	2.6 (±1.2)	ไม่เคย

ชื่อการศึกษา	สถานที่ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ชนิดการทดลอง	ชนิดของโรค	แนวทางการวินิจฉัยโรค	ยาและขนาดที่ศึกษา	สัดส่วนเพศหญิง	อายุเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย EDSS (SD)	เคยได้รับการรักษามาก่อน (n)
Gold, 2012 (64)	Multi-country	2007-2011	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	Dimethyl fumarate 240 mg oral two times daily	72.0%	38.1 (±9.1)	2.4 (±1.29)	40% (n=162)
						Dimethyl fumarate 240 mg oral three times daily	74.0%	38.8 (±8.8)	2.36 (±1.19)	40% (n=168)
						Placebo	75.0%	38.5 (±9.1)	2.48 (±1.24)	42% (n=172)
Cohen, 2012 (CARE-MS I) (65)	Multi-country	2007-2009	Parallel group (2:1)	RRMS	McDonald 2005	IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	65.0%	33.2 (±8.5)	2.0 (±0.8)	ไม่เคย
						Alemtuzumab 12 mg per day infused IV on 5 days	65.0%	33.0 (±8.0)	2.0 (±0.8)	ไม่เคย
Coles, 2012 (CARE-MS II) (29)	Multi-country	2007-2009	Parallel group (2:2:1)	RRMS	McDonald 2005	IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	65.0%	35.8 (±8.8)	2.7 (±1.2)	ไม่ระบุ
						Alemtuzumab 12 mg per day infused IV	66.0%	34.8 (±8.4)	2.7 (±1.3)	ไม่ระบุ
						Alemtuzumab 24 mg per day infused IV	71.0%	35.1 (±8.4)	2.7 (±1.2)	ไม่ระบุ
Khan, 2013 (GALA) (66)	Multi-country	2010-2012	Parallel group (2:1)	RRMS	McDonald 2005	Placebo SC t.i.w.	68.0%	38.1 (±9.2)	2.7 (±1.2)	13.7% (n=63)
						GA 40 mg SC 3 t.iw.	68.0%	37.4 (±9.4)	2.8 (±1.2)	13.6% (n=128)
Lublin, 2013 (67); Lublin, 2017 (68) (CombiRx)	US and Canada	2005-2009	Factorial design (2:1:1)	RRMS	McDonald 2001	IFN beta-1a 30 µg IM weekly	69.0%	37.6 (±10.2)	2.0 (±1.2)	ไม่เคย
						GA 20 mg SC daily	71.0%	39.0 (±9.5)	1.9 (±1.2)	ไม่เคย
						IFN beta-1a 30 µg IM + Glatiramer acetate 20 mg SC	75.0%	37.1 (±9.4)	1.9 (±1.2)	ไม่เคย
Calabresi, 2014 (FREEDOMS II) (26)	Multi-country	2006-2011	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	Fingolimod 0.5 mg oral once daily	77.0%	40.6 (±8.4)	2.4 (±1.3)	74% (n=264)
						Fingolimod 1.25 mg oral once daily	76.0%	40.9 (±8.6)	2.5 (±1.3)	78% (n=287)

ชื่อการศึกษา	สถานที่ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ชนิดการทดลอง	ชนิดของโรค	แนวทางการวินิจฉัยโรค	ยาและขนาดที่ศึกษา	สัดส่วนเพศหญิง	อายุเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย EDSS (SD)	เคยได้รับการรักษามาก่อน (n)
						Placebo	81.0%	40.1 (±8.4)	2.4 (±1.3)	73% (n=259)
Confavreux, 2014 (TOWER) (27)	Multi-country	2008-2011	Parallel group (1:1:1)	97.35% RRMS; 0.77% SPMS; 1.71% PRMS	McDonald 2005	Teriflunomide 7 mg/day	74.0%	37.4 (±9.4)	2.71 (±1.39)	30% (n=123)
						Teriflunomide 14 mg/day	69.0%	38.2 (±9.4)	2.71 (±1.35)	34% (n=126)
						Placebo	70.0%	38.1 (±9.1)	2.69 (±1.36)	35% (n=135)
Vermersch, 2014 (TENERE) (69)	US, Europe, and Africa	2009-2011	Parallel group (1:1:1)	RRMS	McDonald 2005	IFN beta-1a 44 µg SC t.i.w.	68.3%	37.0 (±10.6)	2.0 (±1.2)	24% (n=25)
						Teriflunomide 7 mg/day	64.2%	35.2 (±9.2)	2.0 (±1.2)	21.1% (n=23)
						Teriflunomide 14 mg/day	70.3%	36.8 (±10.3)	2.3 (±1.4)	11.7% (n=213)
Cohen, 2015 (GATE) (70)	Mulit-country	2011-2013	Parallel group (4.3:4.3:1)	RRMS	McDonald 2011	GA 20 mg (generic) SC daily	66.0%	32.6 (±8.6)	2.6 (±1.2)	15.9% (n=56)
						GA 20 mg (Copaxone) SC daily	66.7%	33.8 (±9.0)	2.7 (±1.2)	17.4% (n=62)
						Placebo	67.9%	32.6 (±8.7)	2.7 (±1.2)	11.9% (n=10)

หมายเหตุ MS=multiple sclerosis, RRMS=relapsing-remitting MS, SPMS=secondary progressive MS, PRMS=progressive relapsing MS, IFN=Interferon, GA=Glatiramer acetate SC=subcutaneous, IM=intramuscular, IV=intravenous, t.i.w.=three time a week, NR = Not reported, EDSS=expanded disability status scale

3.1.3. ประสิทธิผลของยา

1) การชะลอภาวะทุพพลภาพ (delay disability progression)

จากการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายของยาในข้อบ่งใช้ RRMS พบว่า เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการรักษาด้วยการประเมินภาวะทุพพลภาพด้วยค่า EDSS เทียบกับยาหลอก มียา fingolimod ขนาด 0.5 มิลลิกรัม (RR 0.765; 95%CI 0.620 ถึง 0.945), ยา natalizumab (RR 0.607; 95%CI 0.432 ถึง 0.853), ยา alemtuzumab ขนาด 12 มิลลิกรัม (RR 0.341; 95%CI 0.225 ถึง 0.517) และ 24 มิลลิกรัม (RR 0.238; 95%CI 0.109 ถึง 0.519) และ ยา dimethyl fumarate วันละ 2 ครั้ง (RR 0.624; 95%CI 0.390 ถึง 0.999) ที่ชะลอการเพิ่มภาวะทุพพลภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวัดผลลัพธ์ ณ เดือนที่ 12 (รายละเอียดดัง**ตารางที่ 13**) และมีเพียง ยา alemtuzumab ขนาด 24 มิลลิกรัม (RR 0.319; 95%CI 0.104 ถึง 0.979) ที่ชะลอการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รายละเอียดดัง**ตารางที่ 14**) **รูปที่ 5** และ **รูปที่ 6** แสดง network graph ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12 และ เดือนที่ 24 ตามลำดับ โดยขนาดของวงกลมหมายถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

2) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate)

จากการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายของยาในข้อบ่งใช้ RRMS พบว่า เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการรักษาด้วยการประเมินการกลับเป็นซ้ำ (relapse) เทียบกับยาหลอก มียา rebif ขนาด 44 ไมโครกรัม (RR 0.574; 95%CI 0.398 ถึง 0.829), ยา fingolimod ขนาด 0.5 มิลลิกรัม (RR 0.607; 95%CI 0.453 ถึง 0.814), ยา fingolimod ขนาด 1.25 มิลลิกรัม (RR 0.651; 95%CI 0.486 ถึง 0.872), ยา teriflunomide ขนาด 14 มิลลิกรัม (RR 0.648; 95%CI 0.441 ถึง 0.951), ยา natalizumab (RR 0.502; 95%CI 0.325 ถึง 0.776), ยา alemtuzumab ขนาด 12 มิลลิกรัม (RR 0.279; 95%CI 0.172 ถึง 0.452) และ 24 มิลลิกรัม (RR 0.173; 95%CI 0.060 ถึง 0.500) และ ยา cladribine (RR 0.246; 95%CI 0.104 ถึง 0.579) ที่ลดการกลับเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวัดผลลัพธ์ ณ เดือนที่ 12 (รายละเอียดดัง**ตารางที่ 15**)

ยา betaferon (RR 0.75; 95%CI 0.57 ถึง 0.987), ยา fingolimod ขนาด 0.5 มิลลิกรัม (RR 0.748; 95%CI 0.632 ถึง 0.885), ขนาด 1.25 มิลลิกรัม (RR 0.776; 95%CI 0.657 ถึง 0.918), ยา natalizumab (RR 0.514; 95%CI 0.395 ถึง 0.669), ยา alemtuzumab ขนาด 12 มิลลิกรัม (RR 0.479; 95%CI 0.368 ถึง 0.624), ขนาด 24 มิลลิกรัม (RR 0.222; 95%CI 0.104 ถึง 0.473), ยา glatiramer ขนาด 20 มิลลิกรัม (RR 0.809; 95%CI 0.688 ถึง 0.951), ยา DMF วันละ 2 ครั้ง (RR 0.654; 95%CI 0.538 ถึง 0.795), ยา DMF วันละ 3 ครั้ง (RR 0.584; 95%CI 0.478 ถึง 0.715), ยา cladribine (RR 0.529; 95%CI 0.404 ถึง 0.693) ที่ชะลอการเพิ่มภาวะทุพพลภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับยาหลอก เมื่อวัดผลลัพธ์ ณ เดือนที่ 24 (รายละเอียดดัง**ตารางที่ 16**) **รูปที่ 7** และ **รูปที่ 8** แสดง network graph ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12 และ เดือนที่ 24 ตามลำดับ โดยขนาดของวงกลมหมายถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 13 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก)

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 µg	0.879	0.107	0.693	1.115
Rebif 44 µg	0.807	0.097	0.638	1.021
Avonex	0.826	0.151	0.577	1.183
Fingolimod 0.5 mg	0.765	0.082	0.620	0.945
Fingolimod 1.25 mg	0.879	0.091	0.718	1.077
Teriflunomide 7 mg	0.963	0.097	0.790	1.174
Teriflunomide 14 mg	0.925	0.095	0.756	1.132
Natalizumab	0.607	0.105	0.432	0.853
Alemtuzumab 12 mg	0.341	0.072	0.225	0.517
Alemtuzumab 24 mg	0.238	0.095	0.109	0.519
Glatiramer 20 mg	0.861	0.190	0.558	1.327
Glatiramer 40 mg	1.208	0.356	0.678	2.153
DMF 2 times a day	0.624	0.150	0.390	0.999
DMF 3 times a day	0.694	0.163	0.438	1.101

ตารางที่ 14 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก)

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 µg	0.825	0.305	0.400	1.701
Rebif 44 µg	0.711	0.264	0.343	1.471
Avonex	0.863	0.304	0.433	1.719
Betaferon	0.578	0.220	0.275	1.218
Fingolimod 0.5 mg	1.014	0.267	0.606	1.698
Fingolimod 1.25 mg	0.972	0.256	0.581	1.628
Teriflunomide 7 mg	0.963	0.255	0.573	1.619
Teriflunomide 14 mg	0.934	0.247	0.556	1.570
Natalizumab	0.643	0.247	0.303	1.364
Alemtuzumab 12 mg	0.543	0.241	0.227	1.298
Alemtuzumab 24 mg	0.319	0.183	0.104	0.979
Glatiramer 20 mg	0.703	0.184	0.420	1.174
DMF 2 times a day	0.628	0.172	0.367	1.074
DMF 3 times a day	0.669	0.183	0.392	1.143
Cladribine (any dose)	0.715	0.278	0.334	1.531

ตารางที่ 15 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12 (เทียบกับยาหลอก)

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 μg	0.734	0.149	0.493	1.091
Rebif 44 μg	0.574	0.108	0.398	0.829
Avonex	1.018	0.243	0.637	1.625
Fingolimod 0.5 mg	0.607	0.091	0.453	0.814
Fingolimod 1.25 mg	0.651	0.097	0.486	0.872
Teriflunomide 7 mg	0.915	0.176	0.628	1.334
Teriflunomide 14 mg	0.648	0.127	0.441	0.951
Natalizumab	0.502	0.111	0.325	0.776
Alemtuzumab 12 mg	0.279	0.069	0.172	0.452
Alemtuzumab 24 mg	0.173	0.094	0.060	0.500
Glatiramer 40 mg	0.667	0.143	0.439	1.015
Cladribine (any dose)	0.246	0.108	0.104	0.579

ตารางที่ 16 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด การกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 24 (เทียบกับยาหลอก)

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 μg	0.845	0.088	0.689	1.036
Rebif 44 μg	0.881	0.081	0.736	1.055
Avonex	0.831	0.177	0.547	1.263
Betaferon	0.750	0.105	0.570	0.987
Fingolimod 0.5 mg	0.748	0.064	0.632	0.885
Fingolimod 1.25 mg	0.776	0.066	0.657	0.918
Teriflunomide 7 mg	0.832	0.110	0.642	1.079
Teriflunomide 14 mg	0.777	0.105	0.597	1.012
Natalizumab	0.514	0.069	0.395	0.669
Alemtuzumab 12 mg	0.479	0.064	0.368	0.624
Alemtuzumab 24 mg	0.222	0.086	0.104	0.473
Glatiramer 20 mg	0.809	0.067	0.688	0.951
DMF 2 times a day	0.654	0.065	0.538	0.795
DMF 3 times a day	0.584	0.060	0.478	0.715
Cladribine (any dose)	0.529	0.073	0.404	0.693

3) การหยุดยา

จากการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายของยาในข้อบ่งใช้ RRMS พบว่า เมื่อพิจารณาการหยุดยา มียา rebif ขนาด 44 ไมโครกรัม (RR 2.608; 95%CI 1.508 ถึง 4.51), ยา fingolimod ขนาด 1.25 มิลลิกรัม (RR 2.141; 95%CI 1.438 ถึง 3.189), ยา teriflunomide ขนาด 14 มิลลิกรัม (RR 1.718; 95%CI 1.149 ถึง 2.568), ยา cladribine (RR 2.786; 95%CI 1.202 ถึง 6.455) ที่มีการหยุดใช้ยาเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (รายละเอียดดัง**ตารางที่ 17**) **รูปที่ 9** แสดง network graph ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการหยุดยา โดยขนาดของวงกลมหมายถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 17 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการหยุดยา (เทียบกับยาหลอก)

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 μg	1.136	0.518	0.465	2.778
Rebif 44 μg	2.608	0.729	1.508	4.510
Avonex	1.182	0.340	0.672	2.079
Betaferon	1.512	0.714	0.600	3.813
Fingolimod 0.5 mg	1.455	0.303	0.968	2.189
Fingolimod 1.25 mg	2.141	0.435	1.438	3.189
Teriflunomide 7 mg	1.358	0.287	0.898	2.055
Teriflunomide 14 mg	1.718	0.352	1.149	2.568
Natalizumab	1.469	0.578	0.679	3.177
Alemtuzumab 12 mg	0.755	0.316	0.332	1.717
Alemtuzumab 24 mg	0.814	0.437	0.285	2.329
Glatiramer 20 mg	1.170	0.249	0.771	1.775
Glatiramer 40 mg	1.670	0.665	0.765	3.646
DMF 2 times a day	1.238	0.256	0.824	1.858
DMF 3 times a day	1.242	0.258	0.827	1.866
Cladribine (any dose)	2.786	1.194	1.202	6.455
IFN + GA	1.141	0.453	0.523	2.486

4) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adversed events)

จากการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายของยาในข้อบ่งใช้ RRMS พบว่า เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ไม่มียาตัวใดที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (รายละเอียดดัง **ตารางที่ 18**) **รูปที่ 10** แสดง network graph ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง โดยขนาดของวงกลมหมายถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 18 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

ยา	Exp (Coef.)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
ยาหลอก (placebo)	ตัวเปรียบเทียบ			
Rebif 22 µg	1.230	0.469	0.583	2.599
Rebif 44 µg	0.921	0.208	0.591	1.434
Avonex	0.838	0.152	0.588	1.196
Betaferon	0.851	0.156	0.594	1.219
Fingolimod 0.5 mg	0.948	0.118	0.743	1.209
Fingolimod 1.25 mg	1.103	0.133	0.871	1.398
Teriflunomide 7 mg	1.083	0.136	0.847	1.385
Teriflunomide 14 mg	1.087	0.138	0.848	1.393
Natalizumab	0.787	0.102	0.610	1.014
Alemtuzumab 12 mg	0.971	0.251	0.586	1.610
Alemtuzumab 24 mg	0.950	0.261	0.555	1.628
Glatiramer 20 mg	0.813	0.099	0.641	1.031
Glatiramer 40 mg	0.978	0.255	0.586	1.631
DMF 2 times a day	0.823	0.085	0.673	1.007
DMF 3 times a day	0.734	0.079	0.594	0.906
Cladribine (any dose)	1.353	0.288	0.892	2.053
IFN + GA	0.858	0.177	0.573	1.284

รูปที่ 5 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 12

รูปที่ 6 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการเพิ่มภาวะทุพพลภาพ ณ เดือนที่ 24

รูปที่ 7 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 12

รูปที่ 8 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการกลับเป็นซ้ำ ณ เดือนที่ 24

รูปที่ 9 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานการหยุดยา

รูปที่ 10 ภาพแสดงเครือข่าย (network graph) ของการศึกษาในยาต่าง ๆ ที่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

3.2. ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

ต้นทุนตลอดชีพ

ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยโรคเอ็มเอสในมุมมองทางสังคมและในมุมมองผู้ให้บริการด้วยทางเลือกในการรักษาทั้ง 11 แบบ ในเพศหญิงแสดงดัง**ตารางที่ 19** และ ในเพศชายแสดงดัง**ตารางที่ 20** โดยเฉลี่ยต้นทุนตลอดชีพในการรักษาผู้ป่วยเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย ต้นทุนตลอดชีพในการรักษาจะลดลงเมื่อรักษาในผู้ป่วยที่อายุเพิ่มมากขึ้น และต้นทุนตลอดชีพจะสูงขึ้นเมื่อพิจารณาต้นทุนในมุมมองทางสังคม หากเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาพบว่า ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาแบบทางเลือกที่ 11 (TERI - NATA - ALEM) มีต้นทุนตลอดชีพสูงที่สุด และการดูแลรักษาตามปกติ มีต้นทุนน้อยที่สุด **ตารางที่ 21** และ **ตารางที่ 22** แสดงส่วนต่างต้นทุนของแนวทางการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกที่ 1

ปีสุขภาวะ

ปีสุขภาวะตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยโรคเอ็มเอสด้วยทางเลือกในการรักษาทั้ง 11 แบบ แสดงดัง**ตารางที่ 23** โดยเฉลี่ยปีสุขภาวะตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย ปีสุขภาวะตลอดชีพจะลดลงเมื่อรักษาในผู้ป่วยที่อายุเพิ่มมากขึ้น หากเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาพบว่า ปีสุขภาวะตลอดชีพของการรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) มีปีสุขภาวะตลอดชีพสูงที่สุด และการดูแลรักษาตามปกติมีปีสุขภาวะตลอดชีพน้อยที่สุด **ตารางที่ 24** แสดงส่วนต่างปีสุขภาวะของแนวทางการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติ

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยแนวทางต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติ พบว่ามีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มประมาณ 4 ถึง 29 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ ในผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 20 ปี และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจะเพิ่มขึ้นตามการรักษาที่อายุมากขึ้น **ตารางที่ 25** และ **ตารางที่ 26** แสดงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยแนวทางต่าง ๆ เมื่อพิจารณาต้นทุนในมุมมองทางสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ไม่มีแนวทางการรักษาแบบใดที่มีความคุ้มค่าทั้งในมุมมองทางสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ หากเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาพบว่า การรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) มีความคุ้มค่ามากกว่าแนวทางการรักษาอื่น ๆ โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ที่ 4 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศหญิงที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพจำแนกตามมุมมองและอายุ (ปี)							
	มุมมองทางสังคม				มุมมองผู้ให้บริการ			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	2,863,000	2,059,000	1,425,000	965,000	1,420,000	1,178,000	924,000	666,000
2: IFN	5,570,000	5,235,000	4,709,000	3,743,000	4,205,000	4,406,000	4,225,000	3,447,000
3: IFN - FIN	7,140,000	6,745,000	5,775,000	4,222,000	5,783,000	5,920,000	5,292,000	3,926,000
4: IFN - NATA	8,369,000	7,811,000	6,404,000	4,455,000	7,090,000	7,034,000	5,934,000	4,160,000
5: IFN - FIN - ALEM	9,399,000	7,920,000	6,222,000	4,331,000	7,443,000	6,920,000	5,715,000	4,034,000
6: IFN - NATA - ALEM	10,396,000	8,796,000	6,747,000	4,533,000	8,590,000	7,877,000	6,259,000	4,237,000
7: TERI	6,226,000	6,067,000	5,698,000	4,707,000	4,798,000	5,198,000	5,201,000	4,409,000
8: TERI - FIN	7,942,000	7,783,000	6,974,000	5,304,000	6,523,000	6,918,000	6,478,000	5,006,000
9: TERI - NATA	9,283,000	8,996,000	7,728,000	5,595,000	7,948,000	8,185,000	7,248,000	5,299,000
10: TERI - FIN - ALEM	10,376,000	9,105,000	7,506,000	5,440,000	8,304,000	8,039,000	6,980,000	5,140,000
11: TERI - NATA - ALEM	11,467,000	10,105,000	8,136,000	5,691,000	9,557,000	9,131,000	7,634,000	5,394,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศชายที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพจำแนกตามมุมมองและอายุ* (บาท)							
	มุมมองทางสังคม				มุมมองผู้ให้บริการ			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	1,844,000	1,282,000	947,000	666,000	1,011,000	800,000	643,000	474,000
2: IFN	4,247,000	3,805,000	3,408,000	2,669,000	3,461,000	3,345,000	3,111,000	2,479,000
3: IFN - FIN	5,466,000	4,757,000	4,006,000	2,917,000	4,684,000	4,299,000	3,710,000	2,727,000
4: IFN - NATA	6,345,000	5,364,000	4,330,000	3,031,000	5,608,000	4,926,000	4,038,000	2,841,000
5: IFN - FIN - ALEM	6,827,000	5,365,000	4,224,000	2,967,000	5,798,000	4,850,000	3,920,000	2,776,000
6: IFN - NATA - ALEM	7,523,000	5,854,000	4,492,000	3,066,000	6,575,000	5,371,000	4,194,000	2,876,000
7: TERI	4,870,000	4,535,000	4,211,000	3,395,000	4,047,000	4,058,000	3,909,000	3,204,000
8: TERI - FIN	6,235,000	5,645,000	4,940,000	3,706,000	5,417,000	5,170,000	4,638,000	3,515,000
9: TERI - NATA	7,218,000	6,354,000	5,334,000	3,849,000	6,450,000	5,901,000	5,038,000	3,659,000
10: TERI - FIN - ALEM	7,737,000	6,347,000	5,203,000	3,768,000	6,643,000	5,805,000	4,893,000	3,576,000
11: TERI - NATA - ALEM	8,518,000	6,920,000	5,530,000	3,893,000	7,515,000	6,415,000	5,227,000	3,702,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างต้นทุนของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศหญิงที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี

ทางเลือก	ส่วนต่างต้นทุนตลอดชีพที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) จำแนกตามมุมมองและอายุ* (บาท)							
	มุมมองทางสังคม				มุมมองผู้ให้บริการ			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ
2: IFN	2,706,000	3,176,000	3,283,000	2,778,000	2,785,000	3,228,000	3,301,000	2,781,000
3: IFN - FIN	4,277,000	4,686,000	4,350,000	3,257,000	4,362,000	4,742,000	4,368,000	3,260,000
4: IFN - NATA	5,506,000	5,753,000	4,979,000	3,490,000	5,669,000	5,855,000	5,010,000	3,495,000
5: IFN - FIN - ALEM	6,536,000	5,861,000	4,797,000	3,366,000	6,023,000	5,742,000	4,791,000	3,368,000
6: IFN - NATA - ALEM	7,533,000	6,737,000	5,322,000	3,568,000	7,170,000	6,699,000	5,334,000	3,571,000
7: TERI	3,362,000	4,009,000	4,273,000	3,742,000	3,378,000	4,020,000	4,277,000	3,743,000
8: TERI - FIN	5,079,000	5,724,000	5,549,000	4,339,000	5,102,000	5,740,000	5,554,000	4,340,000
9: TERI - NATA	6,420,000	6,937,000	6,302,000	4,630,000	6,528,000	7,006,000	6,323,000	4,633,000
10: TERI - FIN - ALEM	7,513,000	7,046,000	6,081,000	4,475,000	6,884,000	6,860,000	6,056,000	4,474,000
11: TERI - NATA - ALEM	8,604,000	8,046,000	6,711,000	4,727,000	8,137,000	7,953,000	6,709,000	4,728,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างต้นทุนของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเพศชายที่อายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี

ทางเลือก	ส่วนต่างต้นทุนตลอดชีพที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) จำแนกตามมุมมองและอายุ* (บาท)							
	มุมมองทางสังคม				มุมมองผู้ให้บริการ			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ
2: IFN	2,403,000	2,523,000	2,461,000	2,003,000	2,451,000	2,546,000	2,467,000	2,005,000
3: IFN - FIN	3,621,000	3,475,000	3,059,000	2,251,000	3,674,000	3,500,000	3,067,000	2,253,000
4: IFN - NATA	4,500,000	4,082,000	3,383,000	2,365,000	4,598,000	4,126,000	3,394,000	2,367,000
5: IFN - FIN - ALEM	4,982,000	4,083,000	3,277,000	2,301,000	4,787,000	4,051,000	3,277,000	2,302,000
6: IFN - NATA - ALEM	5,679,000	4,572,000	3,545,000	2,400,000	5,564,000	4,572,000	3,551,000	2,402,000
7: TERI	3,026,000	3,253,000	3,264,000	2,729,000	3,036,000	3,258,000	3,266,000	2,729,000
8: TERI - FIN	4,391,000	4,363,000	3,993,000	3,040,000	4,406,000	4,371,000	3,995,000	3,040,000
9: TERI - NATA	5,374,000	5,071,000	4,387,000	3,183,000	5,439,000	5,102,000	4,394,000	3,184,000
10: TERI - FIN - ALEM	5,893,000	5,065,000	4,256,000	3,102,000	5,632,000	5,006,000	4,249,000	3,102,000
11: TERI - NATA - ALEM	6,674,000	5,637,000	4,583,000	3,227,000	6,504,000	5,615,000	4,584,000	3,228,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ปีสุขภาวะตลอดชีพของทางเลือกในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยอายุ 20, 30, 40 และ 50 ปี

ทางเลือก	ปีสุขภาวะตลอดชีพ (QALYs) จำแนกตามเพศและอายุ*							
	เพศหญิง				เพศชาย			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	7.060	7.594	7.014	5.352	5.842	5.586	4.961	3.741
2: IFN	7.552	7.963	7.187	5.408	6.168	5.778	5.047	3.770
3: IFN - FIN	7.599	7.989	7.197	5.411	6.202	5.794	5.052	3.771
4: IFN - NATA	7.968	8.220	7.267	5.420	6.419	5.893	5.078	3.774
5: IFN - FIN - ALEM	8.413	8.411	7.307	5.423	6.641	5.966	5.091	3.775
6: IFN - NATA - ALEM	8.692	8.566	7.349	5.429	6.795	6.029	5.106	3.777
7: TERI	7.182	7.689	7.065	5.373	5.930	5.643	4.991	3.754
8: TERI - FIN	7.231	7.718	7.077	5.376	5.967	5.660	4.997	3.755
9: TERI - NATA	7.632	7.982	7.161	5.388	6.210	5.776	5.029	3.759
10: TERI - FIN - ALEM	8.113	8.200	7.210	5.391	6.455	5.861	5.045	3.760
11: TERI - NATA - ALEM	8.417	8.377	7.261	5.399	6.628	5.936	5.063	3.763

* อัตราปรับลดผลลัพธ์ ร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 24 ผลการวิเคราะห์ส่วนต่างปีสุขภาวะ ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง

ทางเลือก	ส่วนต่างปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (QALY gained) จำแนกตามเพศและอายุ*							
	เพศหญิง				เพศชาย			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ
2: IFN	0.492	0.369	0.173	0.056	0.327	0.192	0.085	0.029
3: IFN - FIN	0.539	0.395	0.183	0.059	0.360	0.207	0.091	0.030
4: IFN - NATA	0.908	0.625	0.253	0.068	0.578	0.306	0.116	0.033
5: IFN - FIN - ALEM	1.353	0.817	0.293	0.071	0.799	0.380	0.129	0.034
6: IFN - NATA - ALEM	1.632	0.972	0.336	0.077	0.954	0.443	0.144	0.036
7: TERI	0.121	0.095	0.051	0.021	0.089	0.057	0.030	0.013
8: TERI - FIN	0.171	0.124	0.063	0.024	0.125	0.074	0.036	0.014
9: TERI - NATA	0.572	0.388	0.148	0.036	0.368	0.190	0.067	0.018
10: TERI - FIN - ALEM	1.053	0.605	0.196	0.039	0.613	0.275	0.083	0.019
11: TERI - NATA - ALEM	1.357	0.783	0.247	0.046	0.786	0.349	0.102	0.022

* อัตราปรับลดผลลัพธ์ ร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 25 ผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง (มุมมองทางสังคม)

ทางเลือก	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER หน่วย บาทต่อปีสุขภาวะ) จำแนกตามเพศและอายุ*							
	เพศหญิง				เพศชาย			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ
2: IFN	5,499,000	8,616,000	18,948,000	49,415,000	7,359,000	13,133,000	28,789,000	69,110,000
3: IFN - FIN	7,937,000	11,870,000	23,753,000	55,649,000	10,050,000	16,765,000	33,770,000	74,697,000
4: IFN - NATA	6,061,000	9,198,000	19,666,000	51,341,000	7,789,000	13,328,000	29,119,000	70,857,000
5: IFN - FIN - ALEM	4,832,000	7,176,000	16,364,000	47,488,000	6,233,000	10,755,000	25,379,000	67,535,000
6: IFN - NATA - ALEM	4,616,000	6,934,000	15,856,000	46,532,000	5,953,000	10,319,000	24,533,000	66,427,000
7: TERI	27,684,000	42,190,000	83,300,000	179,295,000	34,098,000	57,230,000	109,477,000	212,336,000
8: TERI - FIN	29,782,000	46,178,000	88,187,000	182,793,000	35,001,000	58,819,000	110,909,000	212,687,000
9: TERI - NATA	11,216,000	17,901,000	42,723,000	130,114,000	14,599,000	26,708,000	65,205,000	173,242,000
10: TERI - FIN - ALEM	7,137,000	11,637,000	31,070,000	114,081,000	9,611,000	18,412,000	51,247,000	161,249,000
11: TERI - NATA - ALEM	6,341,000	10,277,000	27,163,000	101,689,000	8,491,000	16,134,000	44,989,000	147,782,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ร้อยละ 3 ต่อปี

ตารางที่ 26 ผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของทางเลือกในการใช้ยาเปรียบเทียบกับการดูแลแบบประคับประคอง (มุมมองผู้ให้บริการ)

ทางเลือก	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER หน่วย บาทต่อปีสุขภาวะ) จำแนกตามเพศและอายุ*							
	เพศหญิง				เพศชาย			
	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี	อายุ 20 ปี	อายุ 30 ปี	อายุ 40 ปี	อายุ 50 ปี
1: Usual care	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ	ตัวเปรียบเทียบ
2: IFN	5,659,000	8,757,000	19,046,000	49,467,000	7,505,000	13,253,000	28,866,000	69,152,000
3: IFN - FIN	8,096,000	12,011,000	23,853,000	55,702,000	10,196,000	16,885,000	33,849,000	74,740,000
4: IFN - NATA	6,242,000	9,363,000	19,789,000	51,405,000	7,957,000	13,473,000	29,217,000	70,907,000
5: IFN - FIN - ALEM	4,453,000	7,030,000	16,342,000	47,509,000	5,989,000	10,671,000	25,378,000	67,559,000
6: IFN - NATA - ALEM	4,393,000	6,894,000	15,894,000	46,574,000	5,833,000	10,318,000	24,575,000	66,464,000
7: TERI	27,816,000	42,307,000	83,379,000	179,337,000	34,213,000	57,323,000	109,535,000	212,371,000
8: TERI - FIN	29,920,000	46,300,000	88,273,000	182,839,000	35,125,000	58,920,000	110,975,000	212,724,000
9: TERI - NATA	11,406,000	18,080,000	42,866,000	130,190,000	14,777,000	26,867,000	65,319,000	173,297,000
10: TERI - FIN - ALEM	6,539,000	11,330,000	30,945,000	114,058,000	9,185,000	18,197,000	51,169,000	161,247,000
11: TERI - NATA - ALEM	5,997,000	10,157,000	27,158,000	101,717,000	8,275,000	16,070,000	45,000,000	147,810,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000) อัตราปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ร้อยละ 3 ต่อปี

3.3. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.3.1. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER ของทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) ซึ่งเป็นทางเลือกที่มีค่า ICER ต่ำที่สุดจากทางเลือกการรักษาทั้งหมด ตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือ ต้นทุนการรักษาด้วยยา interferon ประกอบด้วยค่ายา การบริหารยา และการติดตามการรักษา (ค่าต่ำสุด 302,097 และค่าสูงสุด 566,464 บาทต่อปี) โดยค่าต่ำสุดทำให้ ICER ลดลงมากกว่าร้อยละ 17 และค่าสูงสุดทำให้ ICER เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 16 **(รูปที่ 11)**

รูปที่ 11 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER ของทางเลือกที่ 6 (IFN - NATA - ALEM)

3.3.2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) ด้วยการผันแปรค่าตัวแปรในแบบจำลองไปพร้อมกันทุกตัวแปรเพื่อเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของทางเลือกการรักษาที่จะมีความคุ้มค่าหรือโอกาสการตัดสินใจที่ถูกต้องในแต่ละเพดานความคุ้มค่า (ceiling threshold) หรือความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) หากพิจารณาเพดานความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ จะเห็นได้ว่าการดูแลรักษาตามปกติจะมีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด และหากพิจารณาเพดานความคุ้มค่าที่ 7,400,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่าการรักษาตามปกติและทางเลือกการรักษาที่ 5 (IFN - FIN - ALEM) มีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเท่า ๆ กัน อีกทั้ง หากพิจารณาเพดานความคุ้มค่ามากกว่า 7,800,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ทางเลือกการรักษาที่ 6 (IFN - NATA - ALEM) จะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเสมอ **(รูปที่ 12)**

รูปที่ 12 ความสัมพันธ์ของโอกาสความคุ้มค่าและเพดานความคุ้มค่าของทางเลือกการรักษาโรคเอ็มเอส

3.4. การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation) ดำเนินการตามแบบประเมิน “Assessment of the Validation Status of Health-Economic decision models (AdViSHE)” ซึ่งสรุปการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองดัง**ตารางที่ 27**

ตารางที่ 27 การรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองตาม AdViSHE

1. การตรวจสอบความถูกต้องของแนวคิด	
การทดสอบความตรงเชิงปรากฏ (face validity testing)	การศึกษานี้ได้มีการทบทวนวรรณกรรมแบบจำลองที่ผ่านมา (12, 30, 33, 36) ซึ่งแบบจำลองส่วนใหญ่มีการจำลองการดำเนินไปของโรคจำแนกตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS ในการจำแนกสถานะ ซึ่งความละเอียดของค่า EDSS จะขึ้นอยู่กับความพร้อมของข้อมูล (availability of data) ทั้งนี้ มีกระบวนการพิจารณาถึงความเหมาะสมของแบบจำลอง 2 ขั้น โดย 1) ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย **(** **ภาคผนวก** 2**)** และ 2) คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข **(** **ภาคผนวก** 3**)**
2. การตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล	
การทดสอบความตรงเชิงปรากฏ (face validity testing)	มีกระบวนการพิจารณาถึงความเหมาะสมและความถูกต้องของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ยกตัวอย่าง จากการตรวจสอบโดยผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจาก สปสช. ระบุว่า ข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ยังขาดอุปกรณ์เครื่องช่วยความพิการ เนื่องจากฐานข้อมูลที่นักวิจัยได้รับไปนั้นไม่ได้รวมอุปกรณ์เครื่องช่วยสำหรับคนพิการ ซึ่งมีการเก็บข้อมูลแยกอยู่ในกองทุนฟื้นฟูสมรรถภาพ แก้ไขโดยเพิ่มเติมต้นทุนอุปกรณ์เครื่องช่วยความพิการและการฟื้นฟูสมรรถภาพฯ ต่อคนต่อปี **ตารางที่ 11** อีกทั้ง ผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์ระบุให้วิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีพ จำแนกประเภทผู้ป่วยแบบ aggressive ออกจาก non-aggressive แทนการวิเคราะห์รวมกันเนื่องจากการดำเนินไปของโรคมีความแตกต่างกัน แก้ไขโดยเพิ่มเติมตัวแปรค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการพยากรณ์ ดังตารางที่ 8 และ ตารางที่ 9 (รายละเอียดดัง **ภาคผนวก 8**)
3. การตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรมคอมพิวเตอร์	
การตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญภายนอก	มีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณ โดยการส่งไฟล์ excel ที่ใช้ในการประเมินให้ผู้เชี่ยวชาญด้านการประเมินเทคโนโลยีจำนวน 2 ท่านตรวจสอบ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญที่ดำเนินงานภายใต้การกำกับดูแลของคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

	โดยเป็นการตรวจสอบที่เป็นอิสระต่อกัน (independent and external peer-review process)
การทดสอบค่าสุดขีด	มีการทดสอบค่าสุดขีดโดยการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis **(รายละเอียดดัง 3.3.1)**
การทดสอบโดยการแกะรอย	มีการแสดงจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพต่างๆ ณ จุดเวลาต่าง ๆ เพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของประชากรที่ศึกษาในแบบจำลอง และนำเสนอในการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษา รายละเอียดดัง**รูปที่ 13**
4. การตรวจสอบความถูกต้องของผลการวิเคราะห์ที่ได้	
การทดสอบความตรงเชิงปรากฏ (face validity testing)	มีกระบวนการพิจารณาถึงความถูกต้องของผลการวิเคราะห์จากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย โดยสรุปมีการแนะนำเรื่องความถูกต้องของข้อมูล รายละเอียดดัง **ภาคผนวก 8**

รูปที่ 13 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคเอ็มเอส ที่อยู่ในสถานะสุขภาพต่างๆ ที่จำแนกตามค่า EDSS ณ เวลาหนึ่ง ๆ

3.5. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

เมื่อพิจารณาจากอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยใหม่จำนวน 10 ราย และผู้ป่วยเดิมจำนวน 456 รายต่อปี หากมีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การรักษาที่ร้อยละ 67 และประมาณการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 35 ในปีที่ 1 ร้อยละ 70 ในปีที่ 2 และเข้าถึงร้อยละ 100 ในปีที่ 3 ภาครัฐจะต้องเตรียมงบประมาณทั้งสิ้น 226 ถึง 251 ล้านบาทต่อปี หากต้องการบรรจุยา interferon beta-1a (แนวทางการรักษาที่ต้นทุนต่ำสุด) หรือ แนวทางการรักษาด้วย interferon beta-1a เป็นทางเลือกแรก natalizumab เป็นทางเลือกสอง และ alemtuzumab เป็นทางเลือกสาม (แนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด) เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ รายละเอียดดัง**ตารางที่ 28**

ตารางที่ 28 ภาระงบประมาณและส่วนต่างภาระงบประมาณภายใน 5 ปีแรก

ปีที่	ประมาณการจำนวนผู้ป่วย	ภาระงบประมาณ			ภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้น	
		การดูแลรักษาตามปกติ	แนวทางการรักษาที่ต้นทุนต่ำสุด	แนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด	แนวทางการรักษาที่ต้นทุนต่ำสุด	แนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด
1	110	13,000,000	53,000,000	53,000,000	40,000,000	40,000,000
2	220	24,000,000	143,000,000	145,000,000	119,000,000	121,000,000
3	314	46,000,000	273,000,000	286,000,000	227,000,000	240,000,000
4	314	67,000,000	394,000,000	431,000,000	327,000,000	364,000,000
5	314	89,000,000	507,000,000	581,000,000	418,000,000	492,000,000
เฉลี่ยต่อปี		48,000,000	274,000,000	299,000,000	226,000,000	251,000,000

หมายเหตุ

(1) แนวทางการรักษาที่ต้นทุนต่ำสุด คือ การรักษาด้วย interferon beta-1a

(2) แนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด คือ การรักษาด้วย interferon beta-1a เป็นทางเลือกแรก natalizumab เป็นทางเลือกสอง และ alemtuzumab เป็นทางเลือกสาม

(3) การเข้าถึงยาที่ร้อยละ 35 ในปีที่ 1 ร้อยละ 70 ในปีที่ 2 และเข้าถึงร้อยละ 100 ในปีที่ 3

บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

4.1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการดูแลผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) ด้วยยาในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) เปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติ ผลการศึกษาระบุว่า ยาในกลุ่ม DMT ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (เกณฑ์ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) เมื่อเปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติ การรักษาแบบทางเลือกที่ 6 (interferon beta-1a: IFN – natalizumab: NATA – alemtuzumab: ALEM) เป็นแนวทางการรักษาที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ที่ 4 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ นอกจากนี้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นแสดงให้เห็นว่าตัวแปรต้นทุนการรักษาด้วยยา interferon ประกอบด้วยค่ายา การบริหารยา และการติดตามการรักษา ส่งผลต่อการเปลี่ยนค่า ICER มากที่สุด อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ส่งผลต่อข้อสรุปที่ว่า การให้ยากลุ่ม DMT ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ทั้งนี้ หากการเปลี่ยนค่าตัวแปรใด ๆ ที่ส่งผลการลดลงของค่า ICER มากกว่าร้อยละ 98 จะส่งผลให้การรักษาด้วยทางเลือกที่ 6 (IFN- NATA - ALEM) มีความคุ้มค่าได้

อย่างไรก็ตาม โรคเอ็มเอสจัดว่าเป็นโรคหายากในประเทศไทย โดยมีความชุกและอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 0.281 และ 0.0155 ต่อประชากรแสนคน ดังนั้น ภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการบรรจุยา interferon beta-1a 44 μg/0.5 ml ซึ่งเป็นยาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ที่ประมาณ 226 ล้านบาทต่อปี ภายใน 5 ปีแรกของการใช้ยา และหากเพิ่มยา natalizumab และยา alemtuzumab เป็นยาทางเลือกที่สองและสามจะมีภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจำนวน 251 ล้านบาทต่อปี ภายใน 5 ปีแรกของการใช้ยา

4.2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นในประเทศไทย

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม DMT ในประเทศไทยที่ผ่านมา (12, 35) คือ ยากลุ่มนี้ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ณ ราคายาที่จำหน่ายอยู่ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เปรียบเทียบแนวทางการรักษาที่เป็นปัจจุบันกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ พ.ศ. 2561 รวมถึงการพิจารณาลำดับการใช้ยา

ผลการเปรียบเทียบวิธีการศึกษาและผลการศึกษากับการศึกษาของชลากรและคณะ (14) สรุปได้ดังนี้

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์จากการศึกษาของชลากรและคณะ โดยขอความอนุเคราะห์ให้วิเคราะห์ข้อมูลให้สอดคล้องกับแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้ กล่าวคือ การศึกษาของชลากรและคณะ จำแนกค่าอรรถประโยชน์ตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ EDSS 0.0-2.5, 3.0-5.5, 6.0-7.5, 8.0-9.5 และ 10 หรือเสียชีวิต ในขณะที่การศึกษานี้จำแนกค่าอรรถประโยชน์ตามภาวะ

ทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ EDSS 0.0-1.5, 2.0-3.5, 4.0-5.5, 6.0-9.5 และ 10 หรือเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม

1) การศึกษานี้คำนึงถึงค่าสูญเสียอรรถประโยชน์ (disutility) ของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ โดยคำนวณจากส่วนต่างระหว่างค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำและผู้ป่วยโรคเอ็มเอสที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของชลากรและคณะที่กำหนดค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสตามค่า EDSS โดยอาการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยไม่ส่งผลให้ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป จึงทำให้ค่าอรรถประโยชน์ของการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ส่งผลต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม
2) การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์แยกตามทางเลือกของการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยพิจารณาต้นทุนตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การประเมินก่อนการใช้ยา ราคายา การบริหารยาและการตรวจติดตาม ในขณะที่การศึกษาของชลากรและคณะ วิเคราะห์ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์จากข้อมูลการเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่ประกอบด้วยต้นทุนของการตรวจวินิจฉัย ค่าบริการทางการแพทย์ และการรักษาด้วยยาอื่น ๆ โดยจำแนกต้นทุนตามค่า EDSS เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ EDSS 0.0-2.5, 3.0-5.5, 6.0-7.5 และ 8.0-9.5 ประกอบกับการคำนวณราคายาและต้นทุนของการบริหารยาแต่ละรายการ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ในภาพรวมอาจไม่สามารถสะท้อนความแตกต่างของต้นทุนสำหรับการประเมินก่อนการใช้ยาและการตรวจติดตามของยาแต่ละรายการได้ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ที่ไม่รวมค่ายาและต้นทุนการบริหารยา พบว่า ต้นทุนที่รายงานในการศึกษานี้มีค่าประมาณ 51,000-66,000 บาทต่อปีขึ้นอยู่กับทางเลือกของการรักษา ส่วนต้นทุนที่รายงานในการศึกษาของชลากรและคณะมีค่าประมาณ 14,000-25,000 บาทต่อปี และเพิ่มขึ้นประมาณ 35,000-70,000 บาท หากมีอาการกลับเป็นซ้ำ
3) การศึกษานี้ใช้ข้อมูลราคายาจากบริษัทผู้ขายที่เสนอสำหรับบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ในขณะที่การศึกษาของชลากรและคณะใช้ข้อมูลราคายาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบราคายาของ fingolimod และ interferon beta-1a พบว่า ราคายาที่ใช้ในการศึกษานี้ต่ำกว่าราคายาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขประมาณร้อยละ 18-34
4) การศึกษานี้ใช้ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์จากการศึกษาของชลากรและคณะ โดยขอความอนุเคราะห์ให้วิเคราะห์ข้อมูลให้สอดคล้องกับแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้ กล่าวคือ การศึกษาของชลากรและคณะ จำแนกต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ EDSS 0.0-2.5, 3.0-5.5, 6.0-7.5 และ 8.0-9.5 ในขณะที่การศึกษานี้จำแนกต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ตามภาวะทุพพลภาพโดยใช้ค่า EDSS เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ EDSS 0.0-1.5, 2.0-3.5, 4.0-5.5 และ 6.0-9.5

5) ต้นทุนรวมตลอดชีพที่รายงานในการศึกษานี้มีค่าต่ำกว่าต้นทุนรวมตลอดชีพที่รายงานในการศึกษาของชลากรและคณะ ดังจะเห็นได้จากต้นทุนรวมตลอดชีพของการรักษาด้วยยา interferon beta-1a ที่คำนวณได้จากการศึกษานี้มีค่าประมาณ 3,743,000-5,570,000 บาท ขึ้นอยู่กับอายุเริ่มต้น ในขณะที่การศึกษาของชลากรและคณะรายงานต้นทุนดังกล่าวไว้ที่ประมาณ 7,700,000 บาท ที่อายุเริ่มต้นเท่ากับ 35 ปี
6) การศึกษาของชลากรและคณะใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเพิ่มภาวะทุพพลภาพและการกลับเป็นซ้ำของการได้รับยาเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติจากผลการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายในการศึกษาของ Tramacere โดยค่าดังกล่าวมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงแบบ high assumed risk และนำมาปรับเป็นการรายงานค่าแบบรายเดือน อย่างไรก็ตาม ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ใช้ในการศึกษาของชลากรและคณะมีความใกล้เคียงกับการศึกษานี้ โดยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับยา fingolimod ขนาด 0.5 mg เปรียบเทียบกับยาหลอกที่รายงานในการศึกษาของชลากรและคณะมีค่าเท่ากับ 0.63 (95%CI 0.53 ถึง 0.74) และมีโอกาสดีกว่ายาหลอกร้อยละ 80 (ใช้ rankograms ในการจัดลำดับ) เมื่อวัดผล ณ เดือนที่ 12 ในขณะที่ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการกลับเป็นซ้ำจากการศึกษานี้เท่ากับ 0.607 (95%CI 0.453 ถึง 0.814) มีโอกาสดีกว่ายาหลอกร้อยละ 53.8 เมื่อวัดผล ณ เดือนที่ 12 (ใช้ surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) ในการจัดลำดับ)

4.3. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นในต่างประเทศ

หากเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม DMT มักเปรียบเทียบกับยา interferon (20, 30, 33, 34, 71-75) ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้สำหรับผู้ป่วยโรคเอ็มเอสในต่างประเทศไม่ได้เปรียบเทียบกับการดูแลรักษาตามปกติเช่นการศึกษาในไทย อีกทั้งบางการศึกษาไม่ได้วัดผลลัพธ์เป็นปีสุขภาวะซึ่งเป็นหน่วยวัดผลลัพธ์ที่ผู้กำหนดนโยบายของประเทศไทยใช้ในการพิจารณาบรรจุยาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่วัดเป็นการกลับเป็นซ้ำที่ป้องกันได้แทน (relapse avoided) (31, 34)

4.4. ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ประการที่หนึ่ง การศึกษานี้ใช้ตัวแปรอัตราการเสียชีวิตโดยการคำนวณจากอัตราการรอดชีพรายปีของประชากรไทยจำแนกตามเพศและอายุ แล้วปรับด้วยความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรคเอ็มเอสที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมาน ดังนั้น อัตราการตายจากโรคเอ็มเอสเป็นสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นจากอัตราการตายของประชากรไทยทั่วไป ซึ่งเพิ่มขึ้นตามอายุ และเพศชายมีอัตราการตายสูงกว่าเพศหญิง ดังนั้น ผลการศึกษาจึงระบุว่าการรักษาในเพศหญิงจะมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ต่ำกว่าเพศชาย (คุ้มค่ากว่าในการดูแลเพศหญิง) ในการใช้ยาแนวทางเดียวกันแก่ผู้ป่วยที่อายุเท่ากัน

ประการที่สอง การศึกษานี้ใช้ข้อมูลระบาดวิทยาจากการศึกษาในอดีตซึ่งมีความชุกและอุบัติการณ์ที่ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับสถิติสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุข ใน พ.ศ. 2558 ที่รายงานว่ามีผู้ป่วยโรคเอ็มเอส (ICD-10 G35) ทั้งสิ้น 453 ราย ดังนั้น ภาระงบประมาณของการดูแลผู้ป่วยโรคเอ็มเอสด้วยยาอาจเพิ่มขึ้นเท่าตัว หากอ้างอิงตามการรายงานของกระทรวงสาธารณสุข อย่างไรก็ตาม การรายงานสถิติสาธารณสุข ใน พ.ศ. 2560 ไม่ได้มีแยกรหัส ICD-10 นี้

ประการที่สาม การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินยา rituximab ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) หรือใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) มาใช้รักษาโรคเอ็มเอสแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label) จากการวิเคราะห์อภิมานพบว่า ยา rituximab มีประสิทธิผลช่วยลดค่า EDSS 0.46 โดยเฉลี่ย (95%CI -0.87 ถึง -0.05) และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำต่อปี 0.80 โดยเฉลี่ย (95%CI -1.15 ถึง -0.45) (76) ทว่ายังไม่พบการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา rituximab สำหรับโรคเอ็มเอสในทั่วโลก (ข้อมูล ณ เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563) มีเพียงการประเมินความคุ้มค่าในข้อบ่งใช้กลุ่มโรคนิวโรมัยอิลัยติส ออพติกา (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) (77) ซึ่งเป็นการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยานี้ในประเทศไทย โดยผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยยา rituximab เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา azathioprine จะมีต้นทุนเพิ่มขึ้น 490,681 บาท เพื่อให้ได้ปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 3.91 หรือ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 125,530 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งถือว่ามีความคุ้มค่า ณ เพดานความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ

4.5. การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

การศึกษานี้อ้างอิงข้อกำหนดในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีของประเทศไทย ซึ่งงานวิจัยที่จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในประเทศไทยจะมีแนวทางการดำเนินการศึกษาในแนวทางเดียวกันจึงสามารถเปรียบเทียบกันได้ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาเปรียบเทียบกับประเทศอื่น ๆ ที่พิจารณาต้นทุนในมุมมองทางสังคมเช่นเดียวกับของประเทศไทย อาจจะมีความแตกต่างกันในเรื่อง ต้นทุนการสูญเสียโอกาสจากการทำงานของผู้ป่วย ซึ่งไม่ได้ถูกนับรวมในคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีของประเทศไทยสำหรับการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) เนื่องจากได้มีการวัดค่าอรรถประโยชน์ (utility) ไปแล้วและหากนับรวมต้นทุนการสูญเสียโอกาสจากการทำงานของผู้ป่วยจะเป็นการนับซ้ำ (double counting) ของประสิทธิผลของเทคโนโลยี

4.6. ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

การศึกษานี้ใช้ตัวแปรเรื่องความเสี่ยงสัมพัทธ์ของเสียชีวิตจากต่างประเทศปรับด้วยอัตราการรอดชีพรายปีของประชากรไทยจำแนกตามเพศและอายุ เนื่องจากไม่มีข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเอ็มเอสในประเทศไทย เช่นเดียวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม DMT ในประเทศไทยที่ผ่านมา (12, 35) ซึ่งอาจจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของการเสียชีวิตจากโรคในประชากรไทยได้ ดังนั้น ในอนาคตควรมีการศึกษาที่ศึกษาถึงอัตราการเสียชีวิตของโรคเอ็มเอสในประชากรไทย เพื่อให้การตัดสินใจเชิงนโยบาย

แม่นยำมากขึ้น อีกทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคเอ็มเอส มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาตามการดำเนินไปของโรคและภาวะโรคสงบ ดังนั้น การใช้ค่าอรรถประโยชน์ตามสภาวะการเกิดทุพพลภาพเพียงอย่างเดียวอาจจะไม่ได้ครอบคลุมประโยชน์ของยาในกลุ่มนี้ที่เพิ่มภาวะโรคสงบ

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

โรคเอ็มเอสเป็นโรคหายากที่เป็นอุปสรรคต่อการดำเนินชีวิตและการทำงานของผู้ป่วย ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเป็นอย่างมาก ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากเป็นเพศหญิงและอยู่ในวัยแรงงาน การใช้ยาในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) ในผู้ป่วยโรคเอ็มเอสชนิด relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) เป็นการช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคให้ช้าลง ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) น้อยลง และชะลอการเกิดภาวะทุพพลภาพ ผู้ป่วยสามารถดำเนินชีวิตได้อย่างมีคุณภาพ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีราคาสูงและต้องการการดูแลผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลานาน ยาในกลุ่ม DMT จึงยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์หากพิจารณาที่เกณฑ์ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ หากพิจารณาต้นทุนการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMT ต่อ 1 ปี ยา interferon มีต้นทุนต่ำที่สุด นอกจากนี้ การศึกษาในต่างประเทศใช้ยา interferon เป็นมาตรการเปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาด้วยยากลุ่ม DMT อื่น ๆ (20, 30, 33, 34, 71-75) ในขณะที่การศึกษานี้ใช้การดูแลรักษาตามปกติเป็นมาตรการเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMT

ดังนั้น ภาครัฐควรมีการต่อรองราคายา DMT เพื่อเป็นทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยโรคเอ็มเอส โดยเฉพาะยา interferon ซึ่งเป็นยาทางเลือกแรกที่มีต้นทุนต่ำที่สุด โดยควรต่อรองราคายาเหลือเข็มละ 550 บาท การใช้ยาดังกล่าวจึงจะมีความคุ้มค่าในบริบทของสังคมไทย และพิจารณาบรรจุยา DMT อย่างน้อยหนึ่งรายการในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อเพิ่มการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยอย่างทั่วถึงและลดภาระค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและผู้ดูแล

ผลประโยชน์ทับซ้อน

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้กำหนดนโยบาย อย่างไรก็ตาม ผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่งาน อีกทั้งคณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (สกว.) เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA5980011) และ International Decision Support Initiative (iDSI)

เอกสารอ้างอิง

1. Wu GF, Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. Neurologic clinics. 2011;29(2):257-78.
2. Makris A, Piperopoulos A, Karmaniolou I. Multiple sclerosis: basic knowledge and new insights in perioperative management. Journal of Anesthesia. 2014;28(2):267-78.
3. The International Multiple Sclerosis Genetics C, The Wellcome Trust Case Control C, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476:214.
4. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520-32.
5. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. J Neurol. 2009;256(9):1468-79.
6. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(7):857-66.
7. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. J Public Health (Oxf). 2017;39(2):312-20.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-11.
10. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurol. 2013;13:128.
11. Makhani N, Morrow SA, Fisk J, Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(1):48-60.
12. Chalakorn Chanatittarat. Thai nationwide burden of multiple sclerosis: an evidence-based care management policy [Thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2015.
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(3):324-31.
14. Siritho S, Thavorncharoensap M, Chanatittarat C, Pasogpakdee P, Apiwattanakul M, Prayoonwiwat N, et al. Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand. Mult Scler Relat Disord. 2018;24:151-6.

15. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghog P, Friberg E, Norlund A. Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review. PLoS One. 2016;11(7):e0159129.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011;69(2):292-302.
18. จิราพร จิตประไพกุลศาล, นาราพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 2 (Multiple Sclerosis). 2559 [cited 8 October 2018. Available from: http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=1232.
19. จิราพร จิตประไพกุลศาล, นาราพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 1 (Multiple Sclerosis). 2559 [cited 8 October 2018. Available from: http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=1232.
20. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. J Med Econ. 2012;15(6):1088-96.
21. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2017;31(3):217-36.
22. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. Ann N Y Acad Sci. 1965;122:552-68.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
24. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2016;9:23-30.
25. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet. 1998;352(9139):1498-504.
26. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2014;13(6):545-56.

27. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-56.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910.
29. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1829-39.
30. Alsaqa'aby MF, Vaidya V, Khreis N, Khairallah TA, Al-Jedai AH. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 2017;37(6):433-43.
31. Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(6):666-76.
32. Chevalier J, Chamoux C, Hammes F, Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. PLoS One. 2016;11(3):e0150703.
33. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. CNS Drugs. 2015;29(1):71-81.
34. Agashivala N, Kim E. Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. Clin Ther. 2012;34(7):1583-90.
35. ธนะวัฒน์ วงศ์ผัน, นิศาชล เศรษฐไกรกุล, กุมารี พัชนี, ภูษิต ประคองสาย. รายงานฉบับสมบูรณ์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการรักษาโรค multiple sclerosis ด้วยยา fingolimod เปรียบเทียบกับการรักษาแบบต่าง ๆ. นนทบุรี: สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ 2558.
36. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. J Manag Care Pharm. 2007;13(3):245-61.
37. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
38. Hawton A, Green C. Health utilities for multiple sclerosis. Value in health. 2016;19(4):460-8.
39. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2556.
40. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: OUP Oxford; 2006.

41. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
42. Vemer P, Corro Ramos I, Van Voorn G, Al MJ, Feenstra TL. Advishe: a New Tool to Report Validation of Health-Economic Decision Models. Value Health. 2014;17(7):A556-7.
43. Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GA, Al MJ, Feenstra TL. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. Pharmacoeconomics. 2016;34(4):349-61.
44. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1995;45(7):1268-76.
45. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology. 1996;39(3):285-94.
46. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology. 2001;49(3):290-7.
47. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet. 2002;359(9316):1453-60.
48. Freedman MS, Francis GS, Sanders EA, Rice GP, O'Connor P, Comi G, et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1la therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. Mult Scler. 2005;11(1):41-5.
49. Oger J, Francis G, Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. J Neurol Sci. 2005;237(1-2):45-52.
50. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2006;5(3):213-20.
51. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology. 2006;66(6):894-900.
52. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2006;113(5):283-7.
53. Mikol D, Barkhof F, Chang P, Coyle P, Jeffery D, Schwid S, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease study): a multicentre,

randomised, parallel, open-label trial. The lancet Neurology [Internet]. 2008; 7(10):[903-14 pp.]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00667846/full https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(08)70200-X/fulltext.
54. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;359(17):1786-801.
55. Coles A, Fox E, Vladic A, Gazda S, Brinar V, Selmaj K, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology [Internet]. 2012; 78(14):[1069-78 pp.]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00840451/full http://n.neurology.org/content/78/14/1069.long.
56. Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler. 2009;15(6):767-70.
57. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8(10):889-97.
58. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401.
59. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):416-26.
60. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15.
61. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol. 2011;10(6):520-9.
62. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011;365(14):1293-303.
63. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

64. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107.
65. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1819-28.
66. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(6):705-13.
67. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(3):327-40.
68. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Gustafson T, Krieger S, Narayana PA, et al. Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years. Mult Scler Relat Disord. 2017;18:95-102.
69. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014;20(6):705-16.
70. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberye J, et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2015;72(12):1433-41.
71. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. J Med Econ. 2017;20(10):1056-65.
72. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β-1a. J Med Econ. 2017;20(10):1074-82.
73. Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. J Med Econ. 2014;17(3):215-22.
74. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. Value Health. 2004;7(5):554-68.
75. Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. Clin Ther. 2010;32(4):717-28.

76. Hu Y, Nie H, Yu HH, Qin C, Wu LJ, Tang ZP, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2019;18(5):542-8.
77. Aungsumart S, Apiwattanakul M. Cost effectiveness of rituximab and mycophenolate mofetil for neuromyelitis optica spectrum disorder in Thailand: Economic evaluation and budget impact analysis. PloS one. 2020;15(2):e0229028-e.

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1 คำสืบค้นวรรณกรรม (Keyword search)

1. ฐานข้อมูล MEDLINE จาก PubMed

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	53,678
#2	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	5,313
#3	"Multiple Sclerosis"[Title/Abstract]	67,755
#4	Relapsing-Remitting[Title/Abstract]	8,282
#5	Multiple Sclerosis[Title/Abstract]	67,755
#6	#4 AND #5	7,671
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	74,943
#8	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trials as topic [mesh]) OR (randomized[tiab]) OR (randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT ((animals[mh]) NOT ((animals[mh]) AND (human[mh])))	2,501,418
#9	"Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]	1,836
#10	Gilenya[Title/Abstract]	123
#11	Gilenia[Title/Abstract]	1
#12	Fingolimod[Title/Abstract]	1,545
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2,530
#14	"Interferon beta-1a"[Mesh]	1,466
#15	“Interferon beta 1a”[Title/Abstract]	990
#16	"Interferon beta-1a"[Title/Abstract]	990
#17	Rebif[Title/Abstract]	256
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1,953
#19	Natalizumab[Mesh]	1,354
#20	Natalizumab[Title/Abstract]	2,022
#21	Tysabri[Title/Abstract]	148
#22	#19 OR #20 OR #21	2,261
#23	Alemtuzumab[Mesh]	1,758
#24	Alemtuzumab[Title/Abstract]	2,229
#25	Lemtrada[Title/Abstract]	8
#26	#23 OR #24 OR #25	2,742
#27	Teriflunomide[Supplementary Concept]	168
#28	Teriflunomide[Title/Abstract]	361
#29	aubagio[Title/Abstract]	17
#30	#27 OR #28 OR #29	394
#31	Cladribine[Mesh]	1,413
#32	Cladribine[Title/Abstract]	1,176

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#33	mavenclad[Title/Abstract]	5
#34	#31 OR #32 OR #33	1,885
#35	"Glatiramer Acetate"[Mesh]	1,235
#36	"Glatiramer Acetate"[Title/Abstract]	1,527
#37	Copaxone[Title/Abstract]	281
#38	#35 OR #36 OR #37	1,921
#39	"Dimethyl Fumarate"[Mesh]	500
#40	"Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract]	705
#41	Tecfidera[Title/Abstract]	47
#42	#39 OR #40 OR #41	910
#43	#13 OR #18 OR #22 OR #26 OR #30 OR #34 OR #38 OR #42	12,564
#44	#7 AND #8 AND #43	1,956
#45	#44 Filters: Publication date to 2018/09/30	1,945

2. ฐานข้อมูล Embase

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#1	multiple sclerosis/	119,996
#2	(multiple adj sclerosis).tw.	104,523
#3	Relapsing-Remitting multiple sclerosis.tw.	6,986
#4	#1 OR #2 OR #3	129,691
#5	crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ or (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.	2,090,876
#6	fingolimod/	7,979
#7	Fingolimod.tw.	3,614
#8	gilenya.tw.	745
#9	gilenia.tw.	11
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	8,126
#11	Interferon beta-1a/	7,201
#12	Interferon beta-1a.tw.	2,133
#13	Interferon-beta.tw.	9,679
#14	Interferon beta.tw.	9,679
#15	Interferon beta 1a.tw.	2,133
#16	rebif.tw.	2,373
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	14,024
#18	natalizumab/	9,007
#19	Natalizumab.tw.	4,664
#20	tysabri.tw.	1,620
#21	#18 OR #19 OR #20	9,211

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#22	alemtuzumab/	14,419
#23	alemtuzumab.tw.	5,381
#24	lemtrada.tw.	164
#25	#22 OR #23 OR #24	14,629
#26	teriflunomide/	2,186
#27	teriflunomide.tw.	969
#28	aubagio.tw.	208
#29	#26 OR #27 OR #28	2,221
#30	cladribine/	6,204
#31	cladribine.tw.	2,027
#32	mavenclad.tw.	16
#33	#30 OR #31 OR #32	6,315
#34	Glatiramer Acetate/	7,797
#35	Glatiramer Acetate.tw.	3,182
#36	Copaxone.tw.	1,921
#37	#34 OR #35 OR #36	7,954
#38	Dimethyl Fumarate/	2,873
#39	Dimethyl Fumarate.tw.	1,669
#40	Tecfidera.tw.	331
#41	#38 OR #39 OR #40	3,016
#42	#10 OR #17 OR #21 OR #25 OR #29 OR #33 OR #37 OR #41	49,318
#43	#4 AND #5 AND #34	3,593
#44	limit 35 to yr="1883 - 2018"	3,590

3. ฐานข้อมูล Cochrane Library

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	713
#2	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2,820
#3	("Multiple Sclerosis"):ti,ab,kw	7,344
#4	("relapsing-remitting multiple sclerosis"):ti,ab,kw	1,423
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7,344
#6	(“randomized controlled trial”) OR (“controlled clinical trial”) OR (“clinical trials as topic”) OR (randomized) OR (randomised) OR (placebo) OR (randomly) OR (trial) OR (groups) NOT (animals) NOT (animals) AND (human)	1,051,500
#7	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	120
#8	("fingolimod"):ti,ab,kw	469
#9	(gilenya):ti,ab,kw	25
#10	(gilenia):ti,ab,kw	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	471
#12	MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees	340

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#13	(Interferon beta-1a):ti,ab,kw	898
#14	(Interferon-beta):ti,ab,kw	1,484
#15	(Interferon beta):ti,ab,kw	2,118
#16	(Interferon beta 1a):ti,ab,kw	938
#17	(rebif):ti,ab,kw	152
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2,134
#19	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	78
#20	(natalizumab):ti,ab,kw	350
#21	(tysabri):ti,ab,kw	21
#22	#19 OR #20 OR #21	353
#23	MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees	122
#24	("alemtuzumab"):ti,ab,kw	507
#25	(lemtrada):ti,ab,kw	1
#26	#23 OR #24 OR #25	507
#27	(teriflunomide):ti,ab,kw	190
#28	(aubagio):ti,ab,kw	7
#29	#27 OR #28	192
#30	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	85
#31	(cladribine):ti,ab,kw	279
#32	(mavenclad):ti,ab,kw	0
#33	#30 OR #31 OR #32	279
#34	MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees	153
#35	(Glatiramer Acetate):ti,ab,kw	499
#36	(Copaxone):ti,ab,kw	89
#37	#34 OR #35 OR #36	513
#38	MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees	67
#39	(Dimethyl Fumarate):ti,ab,kw	327
#40	(Tecfidera):ti,ab,kw	19
#41	#38 OR #39 OR #40	329
#42	#11 OR #18 OR #22 OR #26 OR #29 OR #33 OR #37 OR #41	3,918
#43	#5 AND #6 AND #42	2,160
#44	#43 with Cochrane Library publication date to Sep 2018	2,143

4. ฐานข้อมูล Scopus

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
#1	TITLE-ABS (multiple W/1 sclerosis)	77,296
#2	TITLE-ABS (relapsing-remitting W/1 multiple W/1 sclerosis)	3,722
#3	#1 OR #2	77,296
#4	TITLE-ABS ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trials" OR "random allocation" OR	3,364,418

ลำดับ	คำค้น	จำนวนบทความ
	"randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial") OR TITLE-ABS (random* OR factorial* OR crossover* OR (cross W/1 over*) OR placebo* OR (doubl* W/1 blind*) OR (singl* W/1 blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*)	
#5	TITLE-ABS (fingolimod W/1 hydrochloride)	34
#6	TITLE-ABS (gilenya)	139
#7	TITLE-ABS (gilenia)	2
#8	#5 OR #6 OR #7	172
#9	TITLE-ABS (interferon W/1 beta-1a)	1,142
#10	TITLE-ABS (interferon-beta)	7,227
#11	TITLE-ABS (interferon W/1 beta)	11,121
#12	TITLE-ABS (interferon W/1 beta W/1 1a)	1,191
#13	TITLE-ABS (rebif)	298
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	11,189
#15	TITLE-ABS (natalizumab)	2,187
#16	TITLE-ABS (tysabri)	177
#17	#15 OR #16	2,226
#18	TITLE-ABS (alemtuzumab)	2,400
#19	TITLE-ABS (lemtrada)	12
#20	#18 OR #19	2,402
#21	TITLE-ABS (teriflunomide)	372
#22	TITLE-ABS (aubagio)	21
#23	#21 OR #22	375
#24	TITLE-ABS (cladribine)	1,317
#25	TITLE-ABS (mavenclad)	6
#26	#24 OR #25	1,317
#27	TITLE-ABS (glatiramer W/1 acetate)	1,699
#28	TITLE-ABS (copaxone)	329
#29	#27 OR #28	1,790
#30	TITLE-ABS (dimethyl W/1 fumarate)	1,152
#31	TITLE-ABS (tecfidera)	56
#32	#30 OR #31	1,166
#33	#8 OR #14 OR #17 OR #20 OR #23 OR #26 OR #29 OR #32	18,649
#34	#3 AND #4 AND #33	1,643
#35	#34 AND PUBYEAR < 2019	1,642

ภาคผนวก 2 สรุปรายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงร่างการวิจัย

รายงานการประชุมเพื่อพิจารณาโครงร่างการประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของยา Interferon beta-1a และ Fingolimod hydrochloride ในผู้ป่วยโรค Multiple Sclerosis
วันที่ 10 กันยายน 2561 เวลา 13.30-16.30 น.
ณ ห้องประชุม 1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข อ.เมือง จ.นนทบุรี

ผู้เข้าร่วมประชุม

1.	ศ. นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา	คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา/ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2.	รศ. พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3.	ผศ. นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4.	นพ.เมธา อภิวัฒนากุล	สถาบันประสาทวิทยา
5.	คุณศศินันท์ คิรินทร์รัตนะ	ชมรมเอ็มเอสไทย
6.	คุณวิไลวรรณ ดาราศร	กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง
7.	คุณนัฐกานต์ สุพสร	กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง
8.	ภก.ธนกฤต มงคลชัยภักดิ์	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
9.	คุณประภัสสร ตันติพงศ์วิวัฒน์	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
10.	ภญ.พัชรินทร์ ภูวภัทรพร	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
11.	คุณอรชารี ทิพทวี	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
12.	ภก.นิพัทธ์ สุขแสนสำราญ	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)
13.	ภญ.เนตรนภิส สุชนวนิช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
14.	ดร. ภญ.พัทธรา ลีฬหวรงค์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
15.	ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
16.	นายสรายุทธ ขันธะ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
17.	ภญ.พรธิดา หัดโนนตุ่น	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
18.	นศภ.ณภัทร โปร่งทอง	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
19.	นศภ.วรภัทร ปฐมพงษ์พันธุ์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
20.	นสภ.สุพัฒศิริ อึ้งมณีภรณ์	คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ที่ไม่เข้าร่วมประชุม

1.	ผู้แทนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	
2.	ผู้แทนจากสำนักงานประกันสังคม	
3.	พญ.ผกามาศ พสกภักดี	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4.	ภก.โกศล คงงามขำ	สมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)

เริ่มประชุม 13.30 น.

ดร. ภญ.พัทธรา ลีฬหวรงค์ นักวิจัยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมและกล่าวชี้แจงวัตถุประสงค์ของการประชุมคือ เพื่อพิจารณาโครงร่างการประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของยา Interferon beta-1a และ Fingolimod hydrochloride ในผู้ป่วยโรค multiple sclerosis หลังจากนั้น ภญ.พรธิดา หัดโนนตุ่น นำเสนอโครงร่างการศึกษา (รายละเอียดดังเอกสารแนบ 1) โดยที่ประชุมมีประเด็นอภิปรายดังต่อไปนี้

1. แบบจำลอง (Markov model)

นักวิจัยนำเสนอสถานะทางสุขภาพ (health state) ในแบบจำลอง (Markov model) ของผู้ป่วยโรค multiple sclerosis ชนิด relapsing remitting (relapsing remitting multiple sclerosis: RRMS) จำแนกตามการชะลอภาวะทุพพลภาพโดยใช้ Expanded Disability Status Scale (EDSS) รวมไปถึงสถานะทางสุขภาพเมื่อผู้ป่วยมีอาการกำเริบ (Relapse) (ดูรูปที่ 14) ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเสนอว่าเมื่อผู้ป่วยอยู่ในสถานะที่มีอาการกำเริบ (Relapse) ไม่ควรกลับไปที่สถานะทางสุขภาพเดิม กล่าวคือ มีลูกศรไปข้างหน้าทางเดียวไม่ควรมีลูกศรย้อนกลับระหว่างสถานะสุขภาพที่คะแนน EDSS 0.0-2.5 ไป Relapse EDSS 0.0-2.5 และ EDSS 3.0-5.5 ไป Relapse EDSS 3.0-5.5 นอกจากนี้ เกณฑ์พิจารณาการหยุดยา interferon beta-1a หรือ ยา fingolimod hydrochloride ควรกำหนดให้มีความชัดเจนยิ่งขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีคะแนน EDSS มากกว่า 5.5 หรือมีการเปลี่ยนระยะจาก RRMS เป็น Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในการนี้ นักวิจัยชี้แจงว่า แบบจำลองดังกล่าวจำลองตามการดำเนินโรค (disease course) ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบสามารถกลับมาเป็นผู้ป่วยปกติได้ (ดูรูปที่ 14) โดยนักวิจัยจะทบทวนแบบจำลองอีกครั้งและปรับปรุงให้มีความเหมาะสมมากขึ้น

รูปที่ 14 แบบจำลอง (Markov model)

2. ยาทางเลือกที่ใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

นักวิจัยนำเสนอทางเลือกสำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ดังนี้

ทางเลือก	First-line treatment	Second-line treatment
1	การรักษาประคับประคอง	การรักษาประคับประคอง
2	Interferon beta-1a	การรักษาประคับประคอง
3	Fingolimod hydrochloride	การรักษาประคับประคอง
4	Interferon beta-1a	Fingolimod hydrochloride

ที่ประชุมเสนอเพิ่มยาทางเลือกในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากในปัจจุบันยาที่ใช้ในโรคเอ็มเอสที่อยู่ในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) นอกจากยา Interferon beta-1a และยา Fingolimod hydrochloride ได้แก่ ยา Alemtuzumab, Natalizumab, Teriflunomide, Glatiramer acetate, Dimethyl fumarate และ Cladribine (ดูตารางที่ 29) ซึ่งเป็นยาที่ระบุไว้ในเวชปฏิบัติของประเทศไทย ในการนี้ นักวิจัยจะเสนอเข้าคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขเพื่อพิจารณาการเพิ่มทางเลือกในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ในลำดับต่อไป

ตารางที่ 29 แนวทางการรักษาโรค MS เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียนตำรับยา	รูปแบบยา	ขนาดยาสำหรับ RRMS	SMP
Interferon beta 1a	Rebif®	บริษัท เมอร์ค จำกัด	1C 134/50(N)	Pre-filled syringe 44 mcg	44 mcg SC สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	ไม่มีเงื่อนไข
			1C 65/60(NB)	Solution for injection 44 mcg/ 0.5 ml		
Fingolimod hydrochloride	Gilenya®	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 60/55 (N)	Capsule 0.5 mg	0.5 mg รับประทานวันละครั้ง	ไม่มีเงื่อนไข
Alemtuzumab	Lemtrada™	บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 3/60 (NBC)	Solutions for injections or infusions 12 mg/1.2 ml	12 mg IV infusion ติดกัน 5 วัน ในเดือนแรก และ 3 วัน ติดกันในเดือนที่ 12	มีเงื่อนไข

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ชื่อผู้รับอนุญาต	เลขทะเบียนตำรับยา	รูปแบบยา	ขนาดยาสำหรับ RRMS	SMP
Natalizumab	Tysabri®	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	1C 66/60 (NBC)	Solutions for injections or infusions 20 mg	300 mg IV infusion ทุกๆ 4 สัปดาห์	มีเงื่อนไข
Teriflunomide	Aubagio®	บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด	1C 43/60 (NC)	Film coated tablet 14 mg	14 mg รับประทานวันละครั้ง	มีเงื่อนไข
Cladribine	Mavenclad®	อยู่ระหว่างการขึ้นทะเบียน		Tablet 10 mg	3.5 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg	n/a
Glatiramer acetate	Copaxone® Glatopa™	ไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียน		Solutions for injections 20 mg	20 mg SC ทุกวัน	n/a
Dimethyl fumarate	Tecfidera®	ไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียน		Delayed-release capsule 120 mg/ 240 mg	240 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง	n/a

SMP (Safety Monitoring Program) เป็นการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ ภายหลังจากที่ยาใหม่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา แบบมีเงื่อนไขเป็นเวลา 2 ปี

ข้อมูลจาก การตรวจสอบการอนุญาต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา[7]

3. ตัวแปรด้านความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (transitional probability)

ผู้เชี่ยวชาญสอบถามถึงที่มาของความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ในการศึกษาก่อนหน้า[8] นักวิจัยชี้แจงว่าความน่าจะเป็นดังกล่าวได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศซึ่งบางตัวแปรเป็นจากการศึกษา[9] ในปี ค.ศ. 1989 คณะผู้วิจัยจึงขอความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญในการเก็บข้อมูลการดำเนินไปของโรคจากผู้ป่วย เพื่อวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลง

[7] http://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx

[8] Chalakorn Chanatittarat. Thai nationwide burden of multiple sclerosis: an evidence-based care management policy [PhD dissertation]. Bangkok: Mahidol University; 2015.

[9] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain : a journal of neurology. 1989;112 (Pt 1):133-46.

สถานะสุขภาพและเพื่อวิเคราะห์อัตราการอยู่รอด (survival analysis) จาก โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และสถาบันประสาทวิทยา โดยผู้เชี่ยวชาญทุกท่านให้คำแนะนำการเก็บข้อมูลตามภูมิภาคต่าง ๆ เพิ่มเติม เช่น โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลหาดใหญ่ และ โรงพยาบาลพระพุทธชินราช เป็นต้น เพื่อให้ข้อมูลสะท้อนในระดับประเทศ ทั้งนี้ ผู้เชี่ยวชาญชี้แจงว่า บางโรงพยาบาลไม่มีการประเมินค่า EDSS ดังนั้นการเก็บข้อมูลจะทำได้หากโรงพยาบาลนั้นมีระบบบันทึกค่า EDSS หรือ แพทย์สามารถประเมินค่า EDSS ย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยได้เท่านั้น

นอกจากนี้ ตัวแทนจาก PReMA เสนอว่า การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยการนำข้อมูลจากการศึกษาเชิงคลินิก (clinical study) ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ควรนำเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เช่น diagnostic criteria หรือ patient characteristics เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ซึ่งทำให้ผลการรักษาแตกต่างกันได้

4. ตัวแปรด้านต้นทุน (cost)

นักวิจัยนำเสนอตัวแปรต้นทุนที่มีในปัจจุบันโดยอ้างอิงจากการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ก่อนหน้า[10] ซึ่งเก็บตัวแปรต้นทุนระหว่างปี พ.ศ. 2550-2556 จากโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และสถาบันประสาทวิทยา โดยผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้ความเห็นว่า ต้นทุนจากการศึกษาดังกล่าวไม่สามารถเป็นตัวแทนของต้นทุนในระดับประเทศและขาดรายละเอียดเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลที่ชัดเจน จึงเสนอให้เก็บข้อมูลต้นทุนใหม่จากโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลในสังกัดมหาวิทยาลัยที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยโรค MS โดยสามารถเก็บข้อมูลต้นทุนพร้อมกับการเก็บข้อมูลการดำเนินไปของโรคในโรงพยาบาลเดียวกัน

ทั้งนี้ นักวิจัยชี้แจงว่า ต้นทุนด้านการรักษาพยาบาลหรือต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) สามารถสืบค้นได้จากข้อมูลการเข้ารับการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่อยู่ภายใต้สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่เข้ารับบริการที่สถานพยาบาลคู่สัญญากับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพียงแต่จะไม่สามารถแยกสถานะของผู้ป่วยตามค่า EDSS ได้ ที่ประชุมจึงอภิปรายว่า ข้อมูลสามารถเชื่อมโยงได้จากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อจำแนกค่า EDSS ซึ่งจะสามารถใช้เป็นข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ที่เป็นข้อมูลในระดับประเทศได้

อีกทั้ง ตัวแทนผู้ป่วยจากชมรมเอ็มเอสไทยชี้แจงเรื่องค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นนอกจากค่ารักษาพยาบาลหรือต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) เช่น ค่าเดินทางจากที่พักไปยังโรงพยาบาล ค่าจ้างเจ้าหน้าที่เพื่อเลี้ยงดูบุตร ค่าเสียโอกาสจากการขาดงาน เป็นต้น รวมถึงอาการของโรคส่งผลการดำเนินชีวิต เช่น อาการขาอ่อนแรงทำให้หกล้มซึ่งส่งผลให้ฟันกระแทกพื้นและฟันบิ่นในที่สุด จนทำให้ผู้ป่วยจ่ายค่ารักษาฟันเพิ่มเติมด้วย และอาการขาอ่อนแรงทำให้เดินเซและเตะสิ่งกีดขวาง ผู้ป่วยจึงต้องดามเหล็กที่ขา และเมื่อผู้ป่วยมีอาการกำเริบทำให้ต้องพักฟื้น จึงไม่สามารถเดินทางไปทำงานได้ เป็นต้น

นอกจากนี้ ตัวแทนสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) แจ้งว่าราคายาที่อ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ไม่ใช่ราคาปัจจุบัน โดยนักวิจัยชี้แจงว่าจะจัดส่งหนังสือเพื่อขอรายละเอียดของยาและราคายาที่เป็นปัจจุบันจากทางบริษัทยาเพื่อใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ต่อไป

---

[10] Chalakorn Chanatittarat. Thai nationwide burden of multiple sclerosis: an evidence-based care management policy [PhD dissertation]. Bangkok: Mahidol University; 2015.

5. ตัวแปรด้านปีสุขภาวะ (quality-adjusted life years: QALYs)

นักวิจัยนำเสนอตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ (utility scores) เพื่อใช้ในการคำนวณปีสุขภาวะ (quality-adjusted life years: QALYs) อ้างอิงจากการศึกษา[11] ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรค MS จากโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และสถาบันประสาทวิทยา โดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-3L เพื่อประเมินคุณภาพชีวิต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้ข้อคิดเห็นว่า การวัดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรค MS ควรใช้แบบสอบถามที่จำเพาะต่อโรค MS เพื่อสะท้อนคุณภาพชีวิตที่แท้จริงของผู้ป่วย ซึ่งนักวิจัยได้ชี้แจงว่า การเลือกใช้แบบสอบถาม EQ-5D-3L เป็นการวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพแบบทั่วไป (generic) ซึ่งสามารถนำไปเปรียบเทียบกับค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในโรคอื่น ๆได้ และสามารถนำไปเป็นข้อมูลเพื่อพิจารณเชิงนโยบายได้ในลำดับต่อไป ซึ่งหากพิจารณาตามแนวทางการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทยแล้ว ไม่ได้มีคำแนะนำให้ใช้แบบสอบถามที่จำเพาะต่อโรคเพื่อประเมินค่าอรรถประโยชน์

นอกจากนี้ ที่ประชุมเสนอให้เก็บข้อมูลด้านต้นทุนและด้านคุณภาพชีวิตใหม่เพื่อให้สอดคล้องกับข้อมูลการดำเนินไปของโรค ในการนี้ นักวิจัยแจ้งความจำเป็นในการของบประมาณการวิจัยเพิ่มเติมจากแหล่งทุนเพิ่มเติมเพื่อการเก็บข้อมูลที่เพิ่มขึ้นทั้งจำนวนโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัยและชนิดของข้อมูลที่เก็บ หากงบประมาณในการวิจัยเพียงพอ นักวิจัยจะประสานงานผู้เชี่ยวชาญในโรงพยาบาลที่เสนอเพิ่ม เพื่อดำเนินการเก็บข้อมูลดังกล่าวในลำดับต่อไป

ปิดการประชุม เวลา 16.30 น.

นายสรายุทธ ขันธะ	ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว
ผู้บันทึกรายงานการประชุม	ผู้ตรวจรายงานการประชุม

[11] Siritho S, Thavorncharoensap M, Chanatittarat C, Pasogpakdee P, Apiwattanakul M, Prayoonwiwat N, et al. Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;24:151-6.

ภาคผนวก 3 รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 6/2561
วันอังคารที่ 2 ตุลาคม 2561 เวลา 13.30-16.30 น.
ณ ห้องประชุมชัยนาทนเรนทร ชั้น 1 อาคาร 1 ตึกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ระเบียบวาระที่ 5 เรื่องเสนอเพื่อพิจารณา

วาระที่ 5.2 โครงร่างงานวิจัย การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของยา Interferon beta-1a และยา fingolimod ในผู้ป่วยโรค multiple sclerosis

ความเป็นมา

1. คณะทำงานประสานผลฯ ในการประชุมครั้งที่ 7/2561 เมื่อวันที่ 13 มิถุนายน 2561 ได้มีมติมอบคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เป็นผู้พิจารณาว่ารายการยา Interferon beta-1a และยา Fingolimod hydrochloride ในข้อบ่งใช้ Multiple-sclerosis สมควรศึกษาวิจัยใหม่ตามที่คณะทำงานฯ สาขาประสาทวิทยาเสนอ หรือสามารถปรับปรุงแบบจำลองการศึกษาเดิมได้
2. คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ในการประชุมครั้งที่ 4/2561 เมื่อวันที่ 3 กรกฎาคม 2561 ได้มีมติมอบฝ่ายเลขานุการฯ จัดหาทีมวิจัย เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในรายการยา Interferon beta-1a และยา Fingolimod hydrochloride ในข้อบ่งใช้ Multiple-sclerosis ตามที่คณะทำงานประสานผลฯ เสนอว่า สมควรศึกษาวิจัยใหม่ตามที่คณะทำงานฯ สาขาประสาทวิทยาเสนอ หรือสามารถปรับปรุงแบบจำลองการศึกษาเดิมได้
3. คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ในการประชุมครั้งที่ 5/2561 เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2561 ได้มีมติเห็นชอบให้ทีมวิจัยจากโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ดำเนินการทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อดังกล่าว ตามเงื่อนไขที่คณะทำงานประสานผลฯ กำหนด แล้วมาเสนอโครงร่างงานวิจัยในการประชุมคณะทำงานฯ ต่อไป

ข้อพิจารณา

บัดนี้ ทีมวิจัยได้ดำเนินการทบทวนวรรณกรรม และจัดประชุมผู้มีส่วนได้เสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างงานวิจัยตามขั้นตอนที่กำหนดเรียบร้อยแล้ว จึงได้มาเสนอโครงร่างงานวิจัยหัวข้อดังกล่าว ต่อคณะทำงานฯ

จึงเสนอที่ประชุมเพื่อโปรดพิจารณา

ที่ประชุมมีการอภิปรายอย่างกว้างขวาง สรุปได้ดังนี้

1. เทคโนโลยีทางเลือกในการประเมิน

ทีมวิจัยอธิบายว่า แนวทางเวชปฏิบัติของไทยแนะนำยากลุ่มปรับภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วย Multiple-sclerosis จำนวน 8 รายการ ดังตาราง

ลำดับ	ชื่อสามัญ	ทะเบียนตำรับยา
1	Interferon beta-1a	แบบไม่มีเงื่อนไข
2	Fingolimod hydrochloride	แบบไม่มีเงื่อนไข
3	Alemtuzumab	แบบมีเงื่อนไข (SMP)
4	Natalizumab	แบบมีเงื่อนไข (SMP)

5	Teriflunomide	แบบมีเงื่อนไข (SMP)
6	Glatiramer acetate	ไม่มีทะเบียนในประเทศไทย
7	Dimethyl fumarate	ไม่มีทะเบียนในประเทศไทย
8	Cladribine	อยู่ระหว่างขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ทั้งนี้ทีมวิจัยสอบถามเกี่ยวกับเกณฑ์ในการนำยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไขและยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยมาประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ฝ่ายเลขานุการฯ ให้ข้อมูลว่า กรณีที่เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (off-label indication) จะใช้เกณฑ์พิจารณาคือ มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน และ เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่ยอมรับระดับสากลแต่ไม่ได้ยื่นจดทะเบียนในประเทศไทยซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ หากเป็นกรณียาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัย จะใช้เกณฑ์พิจารณาคือ เป็นยาในบัญชี จ(1) ที่โครงการมีระบบกำกับดูแลที่เข้มงวดกว่าระบบ SMP หรือเป็นยาที่สามารถช่วยลดการผูกขาดหรือทำให้ราคายาลดลงอย่างชัดเจน หรือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าเดิมอย่างชัดเจน หรือเป็นยาที่ไม่มีวิธีการรักษาอื่น หากยาดังกล่าวไม่เข้าเกณฑ์การพิจารณาข้างต้นจะไม่ถูกนำมาพิจารณา หรือหากที่ประชุมต้องการทำการศึกษาเพื่อพิสูจน์ถึงความคุ้มค่าของยาแต่ละประเภทสามารถทำได้โดยชี้แจงในคณะทำงานประสานผลฯ เพื่อพิจารณาอนุมัติก่อน ที่ประชุมกล่าวเสริมว่าหากมองในมุมของนักวิจัย การศึกษาความคุ้มค่าของยาเพียง 2 ชนิดคือยา Interferon beta-1a และ Fingolimod hydrochloride จะมีโอกาสน้อยมากที่จะได้รับการตีพิมพ์ เนื่องจากมีการศึกษาในต่างประเทศที่เปรียบเทียบยาดังกล่าวแล้วจำนวนมาก อีกทั้งการศึกษายาชนิดอื่นร่วมด้วยน่าจะมีประโยชน์เพราะสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะทำงานฯ ในอนาคต ดังนั้น ยาที่ได้รับทะเบียนตำรับยาแล้วแต่อยู่ในช่วงติดตามความปลอดภัยควรนำมาเป็นทางเลือกหนึ่งในการศึกษาความคุ้มค่า แต่สำหรับยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาและไม่มีวางจำหน่ายในประเทศไทยไม่สามารถนำมาทำการศึกษาความคุ้มค่าได้ ส่วนยาที่อยู่ในระหว่างการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา มอบหมายให้ฝ่ายเลขานุการฯ ตรวจสอบว่าปัจจุบันอยู่ในขั้นตอนใดและคาดว่าจะได้รับการอนมุติทะเบียนตำรับยาในช่วงที่ทำการศึกษาหรือไม่ ทั้งนี้ เทคโนโลยีทางเลือกทั้งหมดควรเสนอให้คณะทำงานประสานผลฯ พิจารณาเห็นชอบ ก่อนเริ่มทำการศึกษา

นอกจากนี้ ทีมวิจัยสอบถามเกี่ยวกับการเพิ่มยา alemtuzumab เข้ามาเป็นหนึ่งในเทคโนโลยีทางเลือกเนื่องจากเป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม third-line ซึ่งแตกต่างจากยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่อยู่ในกลุ่ม first-line และ second-line ที่ประชุมให้ความเห็นว่าเนื่องจากยา alemtuzumab ถูกระบุไว้ในแนวเวชปฏิบัติของไทยแล้ว จึงควรถูกนำมาประเมินเช่นเดียวกับยาชนิดอื่น ๆ

2. ราคายาที่ใช้ในแบบจำลอง

ที่ประชุมตั้งข้อสังเกตว่าการใช้ราคายาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขอาจไม่ใช่ราคายาที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากเป็นราคายาที่ได้มาจากการจัดซื้อในปริมาณไม่มากดังนั้นราคายาอาจจะสูงกว่าราคายาที่บริษัทเสนอสำหรับใช้ในการพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ฝ่ายเลขานุการฯ ชี้แจงว่าราคายาที่บริษัทเสนอในครั้งแรกมักจะสูงใกล้เคียงกับราคาแปะป้าย แต่ราคากลางที่ระบุอยู่ในศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์จะถูกต่อรองมาแล้วระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ที่ประชุมเห็นว่ามีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าราคายาที่ถูกเสนอมาจากบริษัทยาต่ำกว่าราคาแปะป้ายประมาณร้อยละ 30 จึงเสนอให้ทีมวิจัยพิจารณาเลือกราคายาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดเพื่อนำมาใช้ในแบบจำลองต่อไป

3. การเก็บข้อมูลปฐมภูมิ

โครงการวิจัย	ชนิดเอกสาร	ฉบับที่	ลงวันที่	หน้าที่
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis	รายงานวิจัย	5	21 ก.ค. 63	87

ที่ประชุมแนะนำให้ทีมวิจัยวางแผนจัดการตัวแปรกวน (confounding variables) ที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการเก็บข้อมูลปฐมภูมิให้เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแต่ละแห่งมี baseline ที่แตกต่างกัน เช่น สิทธิการรักษา ยาที่ใช้ในการรักษา เป็นต้น ซึ่งก่อให้เกิดอคติ (bias) ได้ นอกจากนี้ ที่ประชุมเห็นด้วยว่าการเก็บข้อมูลปฐมภูมิจะทำให้ข้อมูลเป็นปัจจุบันมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าเมื่อ 5 ปีก่อน อย่างไรก็ตาม โรค multiple sclerosis เป็นโรคที่พบได้น้อย ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยสำหรับเก็บข้อมูลปฐมภูมิอาจมีน้อย โดยเฉพาะการศึกษานี้ที่มีระยะเวลาดำเนินการศึกษาจำกัด รวมทั้งมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าซึ่งเก็บข้อมูลอรรถประโยชน์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์จากผู้ป่วย multiple sclerosis จำนวน 104 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยเพียงพอที่จะพบความแตกต่างของอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้ นอกจากนี้ การเก็บข้อมูลปฐมภูมิเพื่อให้สามารถเป็นข้อมูลตัวแทนของผู้ป่วยทั้งประเทศต้องเก็บจากโรงพยาบาลหลายแห่ง ซึ่งขั้นตอนการเก็บข้อมูลและการขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ใช้เวลานาน ดังนั้นทีมวิจัยควรพิจารณาประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับการใช้ข้อมูลจากการศึกษาเดิมและความเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูลปฐมภูมิของอรรถประโยชน์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในเวลาที่จำกัดด้วย

4. ผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ

ที่ประชุมสอบถามทีมวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ ว่ารวมผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย azathioprine หรือไม่ เนื่องจากยา azathioprine เป็นยาที่ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วและมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยจะได้รับยาดังกล่าวก่อนการได้รับยาปรับภูมิคุ้มกันอื่นๆ ทีมวิจัยชี้แจงว่าแนวทางเวชปฏิบัติของไทยไม่ได้แนะนำให้ใช้ยา azathioprine ในการรักษาผู้ป่วยโรค multiple sclerosis ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบในการศึกษานี้หมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น ไม่รวมผู้ป่วยที่เคยได้รับยา azathioprine มาก่อน

5. ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

ที่ประชุมสอบถามว่าการศึกษานี้ได้พิจารณาถึงต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยหรือไม่ เนื่องจากโรค multiple sclerosis อาศัยหลายวิธีในการวินิจฉัยแยกโรคและมีค่าใช้จ่ายสูง เช่น การตรวจ MRI ทีมวิจัยชี้แจงว่าการศึกษานี้จะพิจารณาต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยโรค รวมถึงต้นทุนของการติดตามการรักษา (follow-up) และต้นทุนอื่นๆที่เกี่ยวข้องทุกครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา โดยอ้างอิงตามแนวทางการตรวจรักษาที่ระบุในแนวเวชปฏิบัติของไทย นอกจากนี้ ที่ประชุมเห็นว่าการใช้ข้อมูลต้นทุนจากฐานข้อมูลของสปสช. ไม่สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามค่า EDSS ได้ ทำให้เมื่อนำไปใส่ในแบบจำลอง ต้นทุนของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพจะไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ตัวแทนจาก สปสช. กล่าวเสริมว่าข้อมูลต้นทุนในฐานข้อมูลของสปสช. มีข้อมูลของผู้ป่วยนอก (OPD) น้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล (IPD) ดังนั้น ทีมวิจัยควรเก็บข้อมูลปฐมภูมิของต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลเพื่อให้สามารถแบ่งต้นทุนของผู้ป่วยที่มีค่า EDSS ที่แตกต่างกันได้

6. การศึกษาความเป็นไปได้ (feasibility study)

ที่ประชุมอภิปรายว่าในประเทศไทย มีแพทย์ที่สามารถวินิจฉัยโรค multiple sclerosis จำนวนน้อยมาก จึงกังวลเกี่ยวกับความเป็นไปได้ในการเข้าถึงบริการของผู้ป่วย ซึ่งทีมวิจัยควรพิจารณาทำการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นดังกล่าว ทีมวิจัยชี้แจงว่าสามารถทำการสัมภาษณ์เชิงลึก (focus group) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญและสรุปเป็นข้อเสนอแนะแนะเชิงนโยบายไว้ในรายงานฉบับสมบูรณ์

7. ประสิทธิผลของเทคโนโลยี

ที่ประชุมเน้นย้ำให้ทีมวิจัยปรับผลการวิเคราะห์การชะลอภาวะทุพพลภาพที่ 3 เดือนให้เป็น 6 เดือนเพื่อให้สอดคล้องกับ cycle length ของแบบจำลอง

8. งบประมาณในการดำเนินการศึกษา

ที่ประชุมสอบถามวิธีการคำนวณงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจำนวน 191,910 บาท เนื่องจากหากทีมวิจัยไม่ต้องดำเนินการเก็บข้อมูลปฐมภูมิด้านคุณภาพชีวิตและต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์จะใช้ต้นทุนในการเก็บข้อมูลน้อยลง เช่น ค่าเดินทางไปสัมภาษณ์ หรือค่าตอบแทนผู้ให้สัมภาษณ์ อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงงบประมาณในส่วนของการเก็บข้อมูลปฐมภูมิพบว่าต้นทุนในการเก็บข้อมูลปฐมภูมิมีสัดส่วนไม่มากเมื่อเทียบกับงบประมาณทั้งหมด จึงเห็นชอบให้เพิ่มงบประมาณตามที่ทีมวิจัยเสนอและมอบหมายให้ฝ่ายเลขานุการฯ ประสานกับแหล่งทุน

9. เวลาดำเนินการศึกษา

ที่ประชุมพิจารณาแผนการดำเนินงานของทีมวิจัยแล้วเห็นว่ามีความจำเป็นในการเพิ่มเวลาในการดำเนินการศึกษาเพื่อเก็บข้อมูลปฐมภูมิเพิ่มเติม จึงเห็นชอบกับการขยายเวลาดำเนินการศึกษาเพิ่มขึ้นจำนวน 2 เดือน

มติคณะทำงานฯ

1. รับรองโครงร่างงานวิจัย การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Interferon beta-1a และ Fingolimod hydrochloride ในผู้ป่วยโรค multiple sclerosis
2. รับรองในหลักการของการเพิ่มยา Alemtuzumab Natalizumab Teriflunomide Glatiramer acetate Dimethyl fumarate และ Cladribine เป็นทางเลือกเพิ่มเติมในการศึกษา และแจ้งกลับไปยังคณะทำงานประสานผลฯ เพื่อพิจารณาเห็นชอบ พร้อมมอบฝ่ายเลขานุการฯ ตรวจสอบสถานการณ์ขึ้นทะเบียนของยา Cladribine เพิ่มเติม
3. มอบทีมวิจัยแก้ไขตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองตามที่ได้เสนอ โดย
   3.1. ใช้วิธีเก็บข้อมูลปฐมภูมิสำหรับข้อมูลความน่าจะเป็นในการดำเนินไปของโรคและต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์
   3.2. ใช้วิธีทบทวนวรรณกรรมสำหรับข้อมูลอรรถประโยชน์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์
4. เห็นชอบการขอขยายเวลาดำเนินงานจำนวน 2 เดือน จากเดิม 6 เดือนเป็น 8 เดือน โดยนับจากวันที่ได้รับรองโครงร่างงานวิจัย

ภาคผนวก 4 รายการตรวจวินิจฉัย การประเมินก่อนการใช้ยา และการตรวจติดตาม

รายการตรวจวินิจฉัย	จำนวนครั้ง	
MRI brain	1	
MRI spinal cord (whole part)	1	
CSF for oligoclonal bands [Closure of fistula of cerebrospinal fluid]	1	
Cell-based assey for AQP4-IgG [Immunoglobulin level (IgG/IgA/IgM)]	1	
Kidney/Bone marrow transplantation - Autoantibody (T, B)	1	
รายการตรวจ	**การประเมินก่อนการใช้ยา (จำนวนครั้ง)**	**การตรวจติดตาม (จำนวนครั้ง)**
Interferon		
CBC (+diff. +RBC morphlogy + plt count) by automation, WBC	1	4
LFT; albumin (urine examination)	1	4
LFT; total bilirubin	1	4
Alkaline phosphatase (ALP)	1	4
SGOT (AST)	1	4
SGPT (ALT)	1	4
LDH	1	4
Gamma glutamyl transpeptidase (transferase)	1	4
Total protein	1	4
TSH (Thyroid stimulating hormone)	1	1
Free T4 (Free thyroxine)	1	1
Alemtuzumab		
Chest X-ray, 1 film	1	4
HBs-Ab (Hepatitis B surface Ab) - ELISA, MEIA, ECLIA	1	
HBs-Ag (Hepatitis B surface antigen) - ELISA, MEIA, ECLIA	1	
HCV-Ab (Hepatitis C Antibody) - ELISA, MEIA, ECLIA	1	
HCV-Ag -Qualitative PCR	1	

รายการตรวจ	การประเมินก่อนการใช้ยา (จำนวนครั้ง)	การตรวจติดตาม (จำนวนครั้ง)
HIV - Quatitative, viral load standard method	1	
VDRL (RPR), Syphilis	1	
Pap smear (HPV)	1	1
VZV, IgG/IgM (Vericella Zoster), ELISA	1	
CBC (+diff. +RBC morphlogy + plt count) by automation, WBC	1	12
Serum creatinine	1	12
Urine Analysis (microscopy)	1	12
TSH (Thyroid stimulating hormone)	1	4
Serum beta-HCG (pregnancy test)	1	
Skin test (melanoma)		4
Natalizumab		
JC Virus, viral load/Qualitative RT-PCR	1	2
Fingolimod		
CBC (+diff. +RBC morphlogy + plt count) by automation, WBC	1	2
SGOT (AST)	1	2
SGPT (ALT)	1	2
LFT; total bilirubin	1	2
Eye examination	1	2
Serum beta-HCG (pregnancy test)	1	
VZV, IgG/IgM (Vericella Zoster), ELISA	1	
E.C.G. (Electrocardiography), รวม Red Dot	1	1
Teriflunomide		
SGPT (ALT)	1	15
CBC (+diff. +RBC morphlogy + plt count) by automation, WBC	1	
Serum beta-HCG (pregnancy test)	1	

ภาคผนวก 5 เอกสารขอความอนุเคราะห์สนับสนุนข้อมูลราคายา

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
Health Intervention and Technology Assessment Program

ที่ HITAP/87/2562

11 มีนาคม 2562

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์สนับสนุนข้อมูลราคายา

เรียน นายกสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA)

ด้วยสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข โดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program; HITAP) ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้ดำเนินโครงการวิจัยเรื่อง **"การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)"** เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ในการนี้ คณะผู้วิจัยขอความอนุเคราะห์จากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ในการสนับสนุนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยารักษา RRMS ที่ได้รับทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย (interferon beta-1a, fingolimod hydrochloride, teriflunomide, natalizumab และ alemtuzumab) ดังต่อไปนี้

1. เอกสารกำกับยา
2. ราคายาที่เสนอสำหรับบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยจะนำข้อมูลดังกล่าวมาประกอบการพิจารณา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดความโปร่งใสและเป็นกลาง อย่างไรก็ตาม การให้ข้อมูลขึ้นกับความสมัครใจของบริษัทสมาชิกของสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ และทางคณะผู้วิจัยไม่ได้มีเจตนาที่จะเผยแพร่ข้อมูลต่อสาธารณชนแต่อย่างใด ข้อมูลดังกล่าวจะถูกนำมาใช้ในการดำเนินงานวิจัยเท่านั้น

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา จักเป็นพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(ดร. ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว)
นักวิจัยหลัก

ผู้ประสานงาน: ภญ.พรธิดา หัตโนบตุ่น
โทรศัพท์: 02 590 4549, 02 590 4374-5, 02 597 8161
โทรสาร: 02 590 4369 อีเมล: phorntida.h@hitap.net

ภาคผนวก 6 เอกสารแจ้งผลการพิจารณาอนุมัติจาก CREC

CREC
Central Research Ethics Committee

ที่ CREC489/2562

อาคาร วช.2 ชั้น 5 สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ(วช.)
เลขที่ 196 หมู่ 5 แขวงลาดยาว เขตจตุจักร
กรุงเทพมหานคร 10900

20 เมษายน 2562

เรื่อง ขอแจ้งผลการพิจารณาอนุมัติโครงร่างการวิจัย รหัสโครงการ CREC003/62BRm

เรียน ดร.ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว

สิ่งที่ส่งมาด้วย 1. ใบรับรองโครงการวิจัย (COA-CREC 006/2019)
2. โครงการวิจัยและเอกสารที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการกลางฯ

ตามที่ ท่านได้ส่งโครงร่างการวิจัยเรื่อง "การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis" รหัสโครงการวิจัย CREC003/62BRm ผู้สนับสนุนทุนวิจัยคือ Thai Food and Drug Administration ให้คณะกรรมการกลางพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (CREC) พิจารณา นั้น

คณะกรรมการกลางฯ ชุดชีวการแพทย์ (Biomedical Research) ได้พิจารณาประเด็นดังกล่าวในที่การประชุมครั้งที่ 3/2562 วันพฤหัสบดี ที่ 24 มกราคม 2562 บัดนี้คณะกรรมการกลางฯ มีมติ "รับรอง" โครงการวิจัยดังกล่าวแล้วเมื่อ วันที่ 20 เดือนเมษายน พ.ศ. 2562 รายละเอียดดังนี้

Certificate Number: COA-CREC006/2019

Date of Approval: 20 เมษายน 2562 (อายุใบรับรองโครงการวิจัย 12 เดือน)

Date of Expiration: 19 เมษายน 2563

Continuing Review: ทุก 12 เดือน (กำหนดส่งรายงานครั้งแรก วันที่ 19 เมษายน 2563)

ในการนี้ คณะกรรมการกลางฯ (CREC) ใคร่ขอความกรุณาให้ผู้วิจัยส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยและต่ออายุการรับรองก่อนกำหนดวันหมดอายุ 30 วัน เพื่อให้เป็นไปตามวิธีดำเนินการมาตรฐาน (SOPs version 3.0) ของคณะกรรมการกลางฯ ทั้งนี้ รายละเอียดของเอกสารที่ให้การรับรองตามที่ปรากฏใน Certificate of Approval (Certificate Number COA-CREC006/2019) ที่แนบมาพร้อมนี้

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบและดำเนินการต่อไป

ขอแสดงความนับถือ

พล.ต.หญิง รศ.พญ.
(อาภรณ์ภิรมย์ เกตุปัญญา)
ประธานคณะกรรมการกลางพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (ชุดชีวการแพทย์)
ลงวันที่ 20 เดือนเมษายน พ.ศ. 2562

CREC003/62BRm หน้าที่ 1 จาก 1 หน้า

ภาคผนวก 7 Funnel plot แสดงการกระจายตัวของการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์อภิมาน

1) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** การเพิ่มภาวะทุพพลภาพจากค่า EDSS (EDSS worsening) ณ เดือนที่ 12

2) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** การเพิ่มภาวะทุพพลภาพจากค่า EDSS (EDSS worsening) ณ เดือนที่ 24

3) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ณ เดือนที่ 12

4) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ณ เดือนที่ 24

5) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** การหยุดยา

6) **ผลลัพธ์ที่ศึกษา:** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adversed events)

ภาคผนวก 8 สรุปรายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น

รายงานการประชุม
การประชุมเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของ
ยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis
วันศุกร์ที่ 26 กรกฎาคม 2562 เวลา 13:30-16:30 น.
ณ ห้องประชุม สมบูรณ์ วัชรโรทัย อาคาร 1 ชั้น 2 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข อ.เมือง จ.นนทบุรี

ผู้เข้าร่วมประชุม

1.	รศ. พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2.	ผศ. นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3.	นพ.เมธา อภิวัฒนากุล	สถาบันประสาทวิทยา
4.	นพ.สหรัฐ อังศุมาศ	สถาบันประสาทวิทยา
5.	ภก.ธนกฤต มงคลชัยภักดิ์	คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
6.	นางจุฑาทิพ ทั่งทอง	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
7.	นายพูนชนะ วารีชัย	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
8.	นางสาวพรพิมล ศิริมัย	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
9.	นายกฤช พลไพรสรรพ์	สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
10.	นางสาวมนพร เบญจพร	กรมบัญชีกลาง
11.	นางสาวเยาวลักษณ์ คำทวี	สำนักงานประกันสังคม
12.	ภก.นิพัทธ์ สุขแสนสำราญ	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
13.	นางสาวประภัสสร ตันติพงศ์วิวัฒน์	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
14.	ภญ.กรรณิกา หนูม่วง	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
15.	ภก.โกศล คงงามขำ	บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด
16.	ภญ.วรรษมน ทองศรี	บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด
17.	ภญ.พัชรินทร์ ภูวภัทรพร	บริษัท เมอร์ค จำกัด
18.	ภญ.ชนัญญา หินทอง	บริษัท เมอร์ค จำกัด
19.	ภญ.จำเริญลักษณ์ พูลเพิ่ม	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด
20.	ดร. ภญ.อดาวัลย์ เพิ่มพานิช	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด
21.	ภญ.กุลวรา ศรีผดุงกุล	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด
22.	ภญ.เนตรนภิส สุชนวนิช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
23.	ดร. ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
24.	นายสรายุทธ ขันธะ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
25.	นางสาวณัฐกานต์ บุตราช	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
26.	ภญ.พรธิดา หัดโนนตุ่น	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
27.	นางสาวพิชชาภา สุขเกษ	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
28.	นางสาวนิสา โยธาสมุทร	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

29. นายถนอม ปัญญาเรือน โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
30. นายอธิเจต มงคลโสพศ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
31. นสภ.ปวเรศ วังเมธากุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
32. นสภ.ณัชชา อาจสมิติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เริ่มประชุม 13.30 น.

ดร. ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว นักวิจัยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุมและนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นของการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยาในข้อบ่งใช้ relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) โดยที่ประชุมมีข้อคิดเห็น สรุปได้ดังต่อไปนี้

1. ข้อเสนอจากที่ประชุม

1.1 แบบจำลองและตัวเปรียบเทียบ

ที่ประชุมเสนอให้เปลี่ยนการเรียกชื่อตัวเปรียบเทียบจาก “best supportive care” เป็น “conventional care” เนื่องจากการดูแลผู้ป่วยในปัจจุบันไม่ได้เป็นการรักษาแบบประคับประคอง แต่เป็นการรักษาป้องกันอาการกำเริบและชะลอความทุพพลภาพตามธรรมเนียมปฏิบัติ

ที่ประชุมเสนอให้ปรับการแบ่งสถานะสุขภาพ (health state) ตามค่า EDSS ในแบบจำลองจาก 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ 0.0-5.5 6.0-9.5 และ 10.0 ให้ละเอียดขึ้น เป็น 5 สถานะสุขภาพ ได้แก่ 0.0-1.5, 2.0-3.5, 4.0-5.5, 6.0-9.5 และ 10.0 ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษามีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพมีค่าอรรถประโยชน์ (utility) ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) แตกต่างกัน

1.2 ตัวแปรด้านต้นทุน

ที่ประชุมชี้แจงว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา interferon beta-1a ส่วนมากในปัจจุบัน ไม่ได้มารับยาที่โรงพยาบาล 3 ครั้งต่อสัปดาห์ แต่ผู้ป่วยสามารถรับยา interferon beta-1a ไปฉีดที่บ้านได้เอง จึงไม่น่าจะมีค่าใช้จ่ายสำหรับการเดินทางมารับบริการที่โรงพยาบาลมากเท่าที่ผู้วิจัยนำเสนอ ที่ประชุมจึงเสนอให้ผู้วิจัยตรวจสอบการรับยา interferon beta-1a ในปัจจุบัน

ที่ประชุมเสนอแนะให้พิจารณาต้นทุนของการปรับปรุงสภาพแวดล้อมเพื่อเอื้ออำนวยความสะดวกแก่คนพิการ และอุปกรณ์เครื่องช่วยคนพิการสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะความพิการ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากมุมมองทางสังคม ซึ่งสามารถขอข้อมูลการเบิกอุปกรณ์เครื่องช่วยคนพิการเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ สำหรับต้นทุนอื่น ๆ ทางสังคมที่การศึกษานี้ไม่ได้นำมาคำนวณด้วยถือเป็นข้อจำกัดของการศึกษา

1.3 ตัวแปรด้านประสิทธิผล

ที่ประชุมเสนอแนะให้ เพิ่มผลการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) ของประสิทธิผลของยา alemtuzumab ซึ่งมีระยะเวลามากกว่า 2 ปี (4-8 ปี)

ที่ประชุมเสนอแนะให้ใช้ข้อมูลด้านประสิทธิผล (effectiveness) ของยาจากผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา interferon beta-1a และ fingolimod เพื่อสะท้อนบริบทของประเทศไทยแทนการใช้ข้อมูลประสิทธิภาพ (efficacy) เพิ่มเติมจากจากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการทดลองแบบสุ่มและมีการควบคุม (randomized controlled trial) ในต่างประเทศ ทั้งนี้ ผู้วิจัยชี้แจงเกี่ยวกับลำดับชั้นของหลักฐาน (hierarchy of evidence) และชี้แจงว่าผลจากการทดลองแบบสุ่มและมีการควบคุมจะมีอคติ (bias) น้อยกว่าการเก็บ

ข้อมูลแบบภาคตัดขวาง อย่างไรก็ตามผู้วิจัยแจ้งว่าจะนำข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาจากผู้ป่วยไทยมาวิเคราะห์ความไวเพิ่มเติม

1.4 ข้อเสนอแนะอื่น ๆ

ที่ประชุมเสนอให้วิเคราะห์กลุ่มย่อย (sub-group analysis) โดยแบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยกลุ่ม aggressive RRMS เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดความพิการเร็วกว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-aggressive RRMS และ กลุ่มที่ 2 คือผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (suboptimal treatment) และจำเป็นต้องปรับยาที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น

นอกจากนี้ ที่ประชุมเสนอให้อธิบายระเบียบวิธีวิจัยอย่างละเอียดในรายงานฉบับสมบูรณ์ โดยเฉพาะมุมมองที่ทำการศึกษาทั้งในส่วนการประเมินความต้นทุนอรรถประโยชน์และการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ

2. ข้ออภิปราย

ที่ประชุมสอบถามเกี่ยวกับการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม secondary progressive MS (SPMS) และการเพิ่มทางเลือกยา rituximab ซึ่งเป็นยา off-label ในการรักษาผู้ป่วย RRMS ในการวิเคราะห์ครั้งนี้ อย่างไรก็ตาม ข้อเสนอแนะดังกล่าวเป็นข้อเสนอแนะให้มีการเพิ่มตัวเปรียบเทียบ และเปลี่ยนกลุ่มประชากรที่ศึกษา ซึ่งอยู่นอกเหนือขอบเขตของการศึกษานี้

ที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ (stem cell transplant) สำหรับผู้ป่วย RRMS ซึ่งได้รับความสนใจมากขึ้นและมีความปลอดภัยสูงขึ้น โดยมีผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีดังกล่าว 2 รายในประเทศไทย และอาจเป็นทางเลือกในการรักษาในอนาคต

ที่ประชุมให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับเพดานความคุ้มค่า (ceiling threshold) ซึ่งมีค่าอยู่ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะและไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปตามรายได้ประชาชาติขั้นต้น (GNI) ผู้วิจัยชี้แจงว่าการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ใช้เกณฑ์อื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact) และความเป็นธรรม (equity) เป็นต้น นอกจากนี้ ที่ประชุมแจ้งเพิ่มเติมว่าในปัจจุบันมีการพิจารณานโยบายเกี่ยวกับโรคหายาก เช่น การแต่งตั้งคณะทำงานโรคหายาก (rare disease) เพื่อพิจารณานิยามของโรคหายากและรายการยาสำหรับโรคหายาก เป็นต้น

ปิดการประชุม เวลา 15:30 น.

นางสาวณัฐกานต์ บุตราช	ดร. ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว
ผู้บันทึกรายงานการประชุม	ผู้ตรวจรายงานการประชุม