

แบบเสนอโครงการวิจัย

เรื่อง

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วย
โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2563

สารบัญ

1. หลักการและเหตุผล.....	1
2. วัตถุประสงค์.....	2
2.1 คำถามงานวิจัย.....	2
2.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
3. การทบทวนวรรณกรรม.....	2
3.1 โรคหรือปัญหาสุขภาพ.....	2
3.2 แนวทางการรักษา.....	7
3.3 แนวทางการรักษาโรค Non-SJIA ด้วยยาชีววัตถุของประเทศไทย.....	10
3.4 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement).....	16
3.5 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในต่างประเทศ.....	18
4. กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework) (24).....	21
5. ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน.....	22
5.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	23
5.2 การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน.....	24
5.3 เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ.....	27
5.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	28
5.5 มุมมองของการศึกษา.....	28
5.6 กรอบเวลา.....	28
5.7 อัตราปรับลด.....	28
5.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	28
5.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	30
6. การวิเคราะห์ข้อมูล.....	34
6.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	34
6.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	34
6.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis).....	35
6.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	35
7. ขอบเขตของการวิจัย.....	35

8. ระยะเวลาการดำเนินงาน.....	35
9. แผนการดำเนินงาน (Action Plan)	36
10. สถานที่ทำการวิจัย ทดลอง หรือการเก็บข้อมูล	38
11. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	38
12. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	39
13. หน่วยงานผู้ใช้ประโยชน์จากงานวิจัย	39
14. ผลลัพธ์ (outcome) / ผลผลิต (output) ที่ได้จากงานวิจัย	39
15. ผลกระทบจากงานวิจัย (Research Impact)	40
เอกสารอ้างอิง.....	42

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	นิยามและแนวทางการวินิจฉัยโรค Non-sJIA แต่ละชนิด (7)	6
ตารางที่ 2	นิยามของโรค Non-sJIA ตามแนวทางของ ACR guideline 2019	7
ตารางที่ 3	แนวทางการรักษาโรค Non-sJIA ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชีววัตถุ กรณีเริ่มต้นและกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (initial and subsequent treatment) ตามแนวเวชปฏิบัติของ American College of Rheumatology/Arthritis Foundation ปี ค.ศ. 2019	10
ตารางที่ 4	กลุ่มยา รายการยา ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (10)	12
ตารางที่ 5	ข้อมูลทะเบียนยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (11)	14
ตารางที่ 6	รายละเอียดวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วยภาวะโรคสงบ (inactive disease) และการหายจากโรค (remission)	16
ตารางที่ 7	รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วย ACR pedi response และ JADAS	17
ตารางที่ 8	ผลการทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุขของยาชีววัตถุสำหรับโรค Non-sJIA	19
ตารางที่ 9	จำนวนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย	24
ตารางที่ 10	จำนวนผู้ป่วยโรค Non-sJIA ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง จำแนกตาม subtype และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน	26
ตารางที่ 11	สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างตามวิธีการเก็บข้อมูล	27
ตารางที่ 12	รายการยามาตรฐานตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562 (4)	27
ตารางที่ 13	รายการยาชีววัตถุ	27
ตารางที่ 14	สถานะสุขภาพในแบบจำลองและนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ	29
ตารางที่ 15	สมการสำหรับวิเคราะห์การรอดชีพตามการกระจายของข้อมูลเพื่อใช้ในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในแบบจำลอง	30
ตารางที่ 16	PICO search strategy	31
ตารางที่ 17	search strategy	31
ตารางที่ 18	แนวทางในการเก็บมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ	34
ตารางที่ 19	แผนการดำเนินงานและระยะเวลาดำเนินโครงการ	37

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JIA แต่ละชนิด (8).....	5
รูปที่ 2 แนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรค JIA กรณีไม่มีอาการทาง systemic	11
รูปที่ 3 การแบ่งประเภทการประเมินทางสุขภาพ (24).....	21
รูปที่ 4 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane).....	22
รูปที่ 5 แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล	24
รูปที่ 6 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	29
รูปที่ 7 แนวทางการจัดการข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์	33

ชื่อโครงการ ภาษาไทย การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิกด้วยการรักษามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุ

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

1. หลักการและเหตุผล

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

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

ปัจจุบันกรอบแนวคิดเกี่ยวกับการรักษาโรค JIA มีความเกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุ (biologics) ซึ่งมีหลายกลุ่ม เช่น interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists, interleukin-6 (IL-6) receptor antagonists, TNF- α

inhibitors และ T-cell co-stimulation modulator เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาชีววัตถุหลายชนิดยังคงค่อนข้างจำกัด ขณะที่ราคายาค่อนข้างสูง อีกทั้ง ในบริบทของประเทศไทยจำเป็นต้องมีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรค JIA เพื่อประกอบการตัดสินใจพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเป็นที่มาของหัวข้อการวิจัยดังกล่าว

2. วัตถุประสงค์

2.1 คำถามงานวิจัย

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

2.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

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

3. การทบทวนวรรณกรรม

3.1 โรคหรือปัญหาสุขภาพ

สาเหตุของการเกิดโรค

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

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

อาการและอาการแสดง

International League of Association for Rheumatology (ILAR) ได้ให้นิยามว่า JIA คือ โรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ ในช่วงก่อนที่ผู้ป่วยจะอายุครบ 16 ปี และคงอยู่เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ปัจจุบันสามารถจำแนก JIA ได้ 7 กลุ่มย่อย และแต่ละกลุ่มแยกออกจากกันอย่างเด็ดขาด (mutually exclusive) ด้วยเกณฑ์ต่าง ๆ คือ จำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบ อาการแสดงที่เกิดขึ้นนอกข้อ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น rheumatoid factor (RF) และ HLA-B27 ดังรายละเอียดในตารางที่ 1 (7)

(1) Systemic Arthritis (sJIA) โรค JIA ชนิดนี้เกิดขึ้นในเพศหญิงและเพศชายเท่า ๆ กัน และเกิดขึ้นได้ทุกช่วงเวลาในวัยเด็ก โดยปัจจัยทางภูมิศาสตร์มีผลต่อสัดส่วนของ sJIA ต่อ JIA ลักษณะสำคัญของโรค คือ อาการทาง systemic (systemic features) ผู้ป่วยจะมีอาการข้ออักเสบร่วมกับมีไข้เป็นช่วง ๆ ร่วมกับมีอาการอื่น ๆ อย่างน้อยหนึ่งอย่าง ได้แก่ ผื่น (typical rash) ต่อมน้ำเหลืองโต (generalized lymphadenopathy) ตับม้ามโต (hepatosplenomegaly) หรือเยื่อหุ้มอวัยวะอักเสบ (serositis)

(2) Oligoarthritis โรค JIA ชนิดนี้เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศพัฒนาแล้ว โดยทั่วไปพบในเด็กผู้หญิงอายุน้อยกว่า 6 ปี สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ persistent (มีจำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบน้อยกว่า 4 ข้อ ตลอดระยะเวลาที่เป็นโรคนี้นี้) และ extended (หลังจากเป็นโรค 6 เดือน จำนวนข้อที่ได้รับผลกระทบมากกว่า 4 ข้อ หากตรวจ RF ในผู้ป่วย oligoarthritis จะพบผลลบ ขณะที่การตรวจ ANA พบผลบวกร้อยละ 70-80)

(3) Polyarthritis (RF-negative) (PJIA) นิยามของ polyarthritis JIA คือ ข้ออักเสบตั้งแต่ 5 ข้อขึ้นไปในช่วง 6 เดือนแรก ความถี่ในการเกิดโรคขึ้นกับปัจจัยทางภูมิศาสตร์ และ JIA ชนิดนี้พบบ่อยในเด็กผู้หญิง อาการที่พบคือ ไข้ต่ำ ๆ น้ำหนักลด และมีภาวะเลือดจาง นอกจากนี้อาจพบอาการตับม้ามโต ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และผู้ป่วยอาจมีอาการเติบโตผิดปกติ (growth retardation) polyarthritis JIA สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามผลตรวจ RF กลุ่ม RF-negative พบบ่อยใน 2 ช่วงอายุ คือ 2-4 ปี และ 6-12 ปี

(4) Polyarthritis (RF-positive) (PJIA) นิยามและลักษณะต่าง ๆ ของ polyarthritis JIA แสดงดังหัวข้อ (3) ในส่วนของกลุ่ม RF-positive ช่วงอายุที่เกิดโรคแตกต่างจากกลุ่ม RF-negative กล่าวคือ พบในช่วงท้ายของวัยเด็กและวัยรุ่นมากกว่า

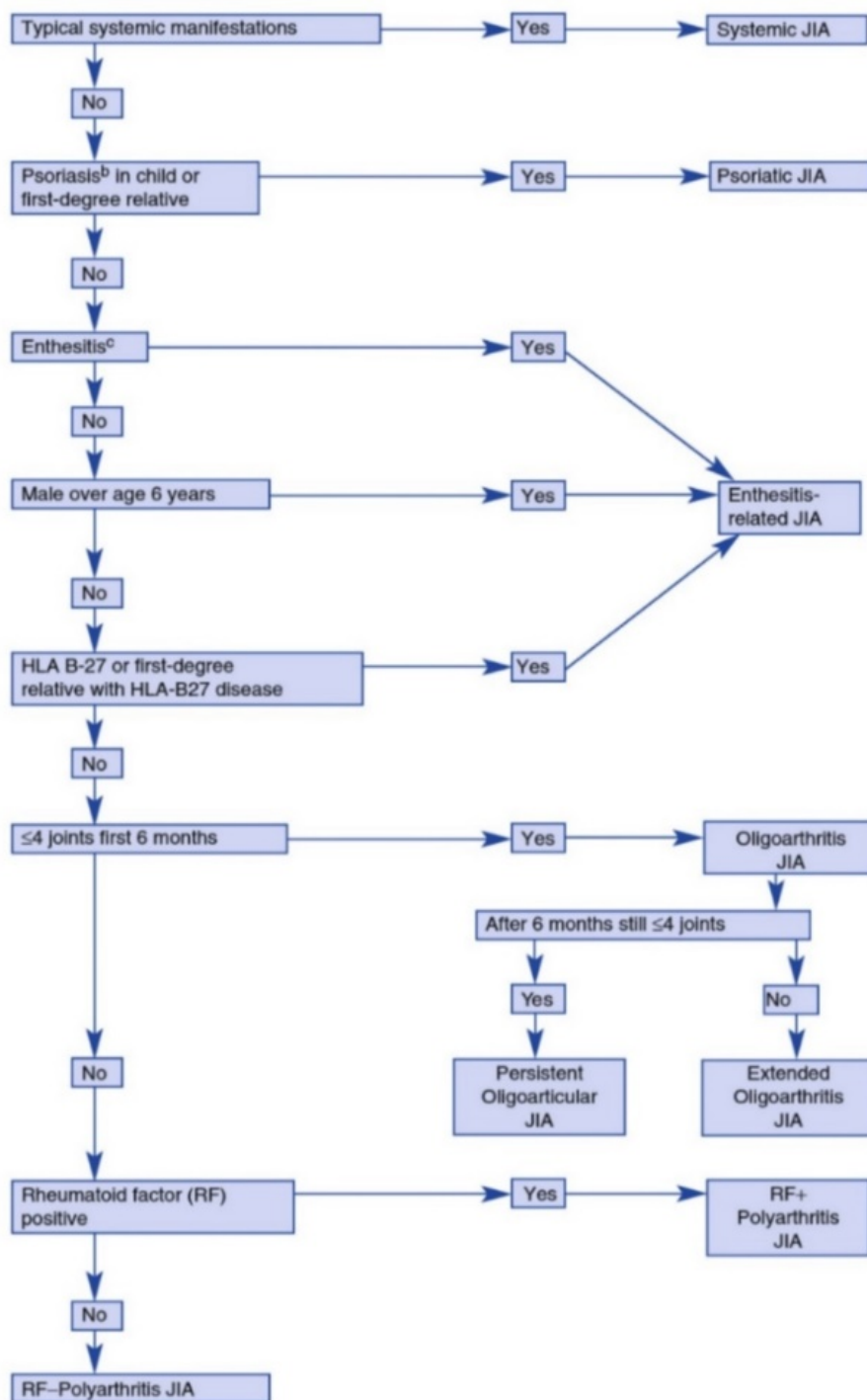
(5) Psoriatic Arthritis (JPsA) ตามเกณฑ์ของ ILAR นิยามของ JIA ชนิดนี้ คือ ข้ออักเสบร่วมกับผื่นสะเก็ดเงิน หรือมีภาวะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ 1) dactylitis 2) nail pitting หรือ onycholysis และ 3) ญาติสายตรงเป็นโรคสะเก็ดเงิน ผลกระทบที่เกิดกับข้อต่าง ๆ ค่อนข้างหลากหลาย ตั้งแต่เกิดแบบสมมาตรกับข้อขนาดเล็ก ไปจนถึงการเกิดแบบไม่สมมาตรกับข้อขนาดใหญ่ของรยางค์ส่วนล่าง และในที่สุดอาจเกิดเป็น seropositive rheumatoid arthritis

(6) Enthesitis Related Arthritis (ERA) โรค JIA ชนิดนี้เป็นหนึ่งในประเด็นที่กุมารแพทย์สาขาโรคข้อฯ ถกเถียงกันมากที่สุด เนื่องจากมีทั้งลักษณะ JIA และ juvenile spondyloarthropathies โดยโรคนี้มีชื่อเรียกค่อนข้างหลากหลาย คำว่า ERA มาจาก Durban classification โรคนี้พบในเด็กผู้ชายที่

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

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

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



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JIA แต่ละชนิด (8)

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

ตารางที่ 1 นิยามและแนวทางการวินิจฉัยโรค Non-sJIA แต่ละชนิด (7)

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

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

**RF: rheumatoid factor

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

ตารางที่ 2 นิยามของโรค Non-sJIA ตามแนวทางของ ACR guideline 2019

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

ผลลัพธ์ในระยะยาว (long-term outcomes)

โรค JIA ทุกกลุ่มสามารถทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและเสี่ยงต่อภาวะข้อถูกทำลายถาวร รวมถึงโรคอาจคงอยู่จนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพและคุณภาพชีวิตบกพร่องอย่างต่อเนื่อง (1)

3.2 แนวทางการรักษา

1) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ยากกลุ่ม NSAIDs จัดเป็น adjunct therapy ตามแนวทางของ ACR guideline 2019 เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการค่อนข้างต่ำ รวมถึงมีข้อกังวลของผู้ป่วยและผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยากกลุ่มนี้ โดยทั่วไป ยากกลุ่มนี้ใช้รักษาตามอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเริ่มหรือปรับการรักษาด้วย DMARDs หรือยาชีววัตถุ ทั้งนี้ ไม่สามารถใช้ NSAIDs เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาภาวะไขข้ออักเสบเรื้อรังหรือคงอยู่นาน (1) ยากกลุ่มนี้ที่ใช้บ่อยในโรค JIA ได้แก่ naproxen, ibuprofen และ indomethacin (6)

2) Corticosteroids

ยากกลุ่มนี้มีผลด้านการอักเสบสูงที่สุด แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีผลข้างเคียงจำนวนมากและประสิทธิภาพในการป้องกันการทำลายข้อต่ำ การฉีดยาเข้าข้อ (intraarticular glucocorticoids) จัดเป็น adjunct therapy ตามแนวทางของ ACR guideline 2019 เช่นกัน เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการค่อนข้างต่ำและทำให้เกิดความเจ็บปวด รวมถึงอาจจะต้องใช้ยาสลบร่วมด้วย ACR guideline 2019 แนะนำให้ฉีดยาเข้าข้อในกรณีที่โรคส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันหรือต้องการควบคุมโรคทันที และแนะนำให้ใช้ triamcinolone hexacetonide มากกว่า triamcinolone acetonide ส่วนการใช้ยา corticosteroid แบบฉีดหรือรับประทานควรให้แบบ bridging therapy และจำกัดระยะเวลา คือ น้อยกว่า 3 เดือน โดยแนะนำสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะโรครุนแรงปานกลางหรือมาก (1) ยาที่มีในประเทศไทย ได้แก่ methylprednisolone และ prednisolone

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

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

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

Leflunomide (LEF) ยับยั้งการสร้าง pyrimidine ส่งผลให้การเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น (proliferation of activated lymphocytes) ลดลง นอกจากนี้ LEF ยังออกฤทธิ์ลดการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) และยับยั้งกระบวนการ leukocyte-endothelial adhesion จึงมีคุณสมบัติเป็น immunomodulator จากการศึกษาแบบ RCT หนึ่งซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ LEF กับ MTX ในผู้ป่วย JIA พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ MTX ร้อยละ 89 ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR Pedi 30 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ LEF (ร้อยละ 68) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นแบบ open-label study ชี้ให้เห็นว่า LEF อาจมีประสิทธิผลในผู้ป่วย polyarticular JIA ที่ใช้ MTX ไม่ได้ผลหรือทนต่อยาไม่ได้ โดยพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ ACR Pedi 30 ที่ 26 สัปดาห์ (9) ตาม ACR guideline 2019 แนะนำให้ใช้ LEF เป็นยาทางเลือกรองจาก MTX ในผู้ป่วย JIA ร่วมกับ polyarthritis (1) ขณะใช้ LEF ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เอนไซม์ตับ (liver transaminase) และระดับครีเอตินีน (9)

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

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

4) Biologic agents

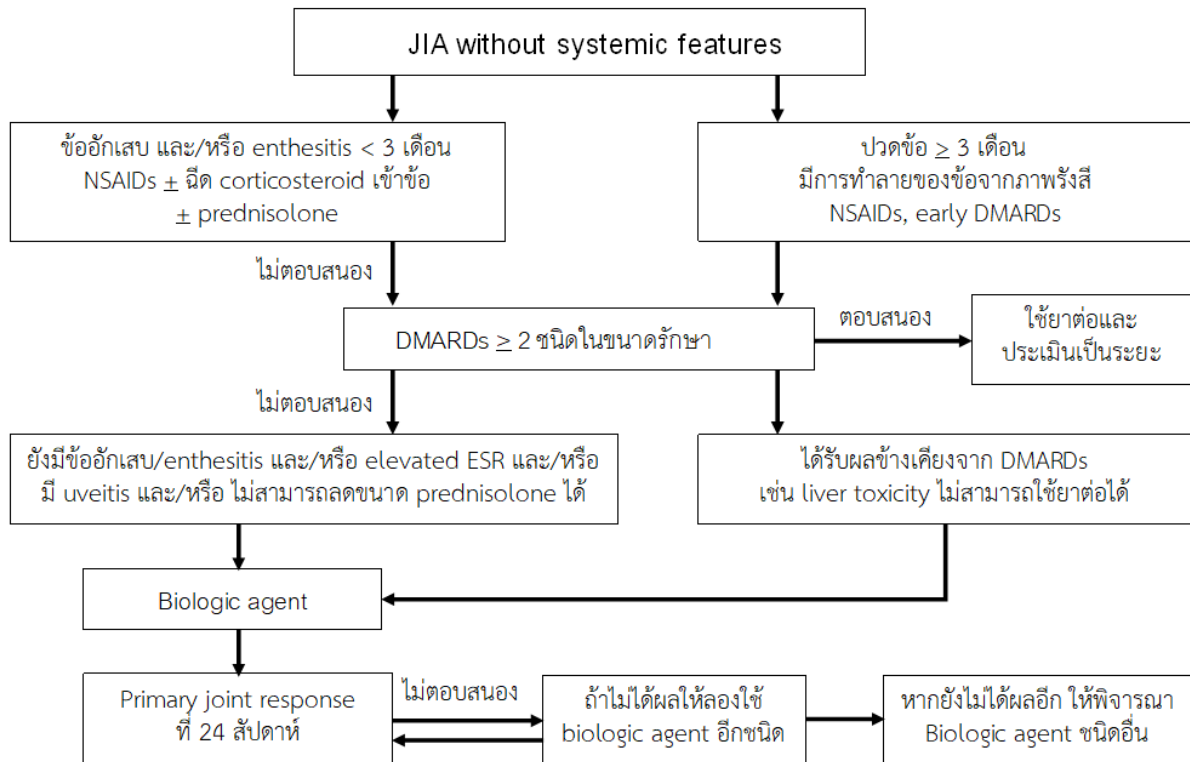
ในช่วงระยะเวลากว่า 15 ปี การใช้ยาชีววัตถุทำให้ผลการรักษาโรค JIA ดีขึ้นอย่างมาก ในยุคที่มีการใช้ยาชีววัตถุ อัตราการทำลายข้อของผู้ป่วยลดลงและการหายจากโรคเพิ่มขึ้น รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโรคสงบเพิ่มมากขึ้น แนวเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรค JIA ของ ACR guideline 2019 (1) ได้แบ่งการรักษาผู้ป่วย Non-sJIA ออกเป็น 3 กลุ่มหลัก คือ (1) JIA and polyarthritis (2) JIA and sacroiliitis และ (3) JIA and enthesitis (รายละเอียดนิยามโรคตามตารางที่ 2) โดยข้อแนะนำส่วนใหญ่ระบุให้ใช้ยาชีววัตถุร่วมกับยามาตรฐานและไม่ใช้เป็นการรักษาลำดับแรก ยกเว้นบางกรณี เช่น ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการถูกทำลายของข้อจนไม่สามารถใช้งานได้ (disabling joint damage) นอกจากนี้ ยาชีววัตถุที่ค่อนข้างครอบคลุมการรักษาโรค Non-sJIA แต่ละชนิดคือ ยากลุ่ม TNF-alpha inhibitors ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตาม ACR guideline 2019 ได้กล่าวถึงยาชีววัตถุทั้งหมด 4 กลุ่ม คือ (1) TNF- α inhibitors ได้แก่ adalimumab etanercept golimumab และ infliximab (2) IL-6R antagonist คือ tocilizumab (3) T-cell co-stimulation modulator คือ abatacept (4) B-cell depletion คือ rituximab

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาโรค Non-sJIA ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชีววัตถุ กรณีเริ่มต้นและกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (initial and subsequent treatment) ตามแนวเวชปฏิบัติของ American College of Rheumatology/Arthritis Foundation ปี ค.ศ. 2019

JIA groups	Initial therapy	Subsequent therapy
JIA and polyarthritis	Initial <i>biologic therapy</i> may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	Low disease activity (cJADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint) Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy. - Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic. Moderate/high disease activity (cJADAS-10 >2.5) If patient is receiving DMARD monotherapy: Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD. Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy.
JIA and sacroiliitis	In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs: Adding TNFi is strongly recommended over continued NSAID monotherapy.	
JIA and enthesitis	In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs: Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine.	

3.3 แนวทางการรักษาโรค Non-SJIA ด้วยยาชีววัตถุของประเทศไทย

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



รูปที่ 2 แนวทางการใช้สารชีวภาพในผู้ป่วยโรค JIA กรณีไม่มีอาการทาง systemic

เมื่อสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุ ทั้ง 4 กลุ่ม รวมทั้งหมด 7 ชื่อสามัญทางยา พบว่า ยาที่มีข้อบ่งใช้ในโรค JIA โดยได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA มีจำนวน 4 ใน 7 ชนิด (ยกเว้น golimumab infliximab และ rituximab) โดยส่วนใหญ่ระบุให้ใช้ผู้ป่วยอายุ 2 ปี ขึ้นไป ดังรายละเอียดใน **ตารางที่ 4** สำหรับประเทศไทยมียาชีววัตถุจำนวน 5 ใน 7 ชนิดที่ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับโรค JIA (ยกเว้น infliximab และ rituximab) ทั้งนี้ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุค่อนข้างซับซ้อน การผลิตโดยเลียนแบบโครงสร้างของยาชีววัตถุต้นแบบนั้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกจัดเป็น “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (biosimilar) เนื่องจากไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกันได้ จากการสืบค้นข้อมูลยาชีววัตถุที่มีข้อบ่งใช้ในโรค Non-sJIA ทั้งยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยพิจารณาจากชื่อสามัญทางยาเดียวกันพบรายละเอียดทะเบียนยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย พร้อมทั้งข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องดังรายละเอียดใน **ตารางที่ 5** ซึ่งปัจจุบัน (พ.ศ.2563) ทะเบียนยา abatacept ได้ถูกยกเลิกแล้ว จึงไม่พิจารณายากลุ่ม T-cell co-stimulation modulator ในงานวิจัยนี้ นอกจากนี้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วย Non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานค่อนข้างน้อย ที่ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกคิดเห็นต่อโครงการวิจัยเมื่อวันที่ 6 มีนาคม พ.ศ. 2563 และที่ประชุมคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมประจำเดือนเมื่อวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จึงมีข้ออภิปรายและมติให้ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขโดยรวม Non-sJIA ทั้ง 6 subtypes เข้าด้วยกัน ดังนั้น การประเมินฯ ในครั้งนี้ จึงพิจารณาเฉพาะยากลุ่ม TNF-alpha inhibitors เนื่องจากประสิทธิภาพของยากลุ่ม IL-6R antagonist และ B-cell depletion ไม่สามารถครอบคลุมการรักษาโรค Non-sJIA ทั้ง 6 subtypes ได้ จึงไม่พิจารณายา tocilizumab และ rituximab ในงานวิจัยนี้

ตารางที่ 4 กลุ่มยา รายการยา ขอบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (10)

Category	Medications	U.S. FDA approval		FDA Thailand approval*
		Approved indications	Pediatric use	
1. TNF- α inhibitors	Adalimumab	Ankylosing spondylitis	n/a	- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ - โรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุชนิดที่มีการอักเสบหลายข้อ และโรคข้ออักเสบในตำแหน่งที่มีเส้นเอ็นไปเกาะกับกระดูก - โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด และโรคกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่พบหลักฐานจากการฉายแสงในผู้ใหญ่ - โรคข้ออักเสบที่เกิดจากสะเก็ดเงินในผู้ใหญ่ - โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในผู้ใหญ่และเด็ก - โรคผิวหนังอักเสบที่เรื้อรังและเรื้อรังในผู้ใหญ่ และมีอาการปวดจากก้อนนูนและฝีหัวหนอง - โรคโครห์น (โรคที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร) ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุ 6 ถึง 17 ปี - โรคลำไส้อักเสบเป็นแผลเรื้อรังในผู้ใหญ่ - ม่านตาอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เกิดบริเวณม่านตาส่วนหลัง
		Crohn's disease (M to S)#	6 y/o or older	
		Hidradenitis suppurativa (M to S)	n/a	
		Juvenile idiopathic arthritis	2 y/o or older	
		Plaque psoriasis (M to S), Chronic	n/a	
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	
		Ulcerative colitis (M to S), Active, refractory	n/a	
		Uveitis	n/a	
	Golimumab	Ankylosing spondylitis, Active	n/a	
		Psoriatic arthritis, Active	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)\$, Active,	n/a	
		Ulcerative colitis (M to S), Active	n/a	
	Etanercept	Ankylosing spondylitis	n/a	- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ - โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน - โรคข้อกระดูกสันหลังแกนกลางอักเสบ รวมทั้งโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด และโรคข้อกระดูกสันหลังแกนกลางอักเสบชนิดที่ภาพถ่ายรังสีไม่พบการอักเสบของข้อต่อกระดูกเชิงกราน - โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรังเป็นแผลเปื่อย - โรคข้ออักเสบหลายข้อที่ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (Polyarticular juvenile idiopathic arthritis) สำหรับเด็กที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม - ลดอาการและอาการแสดง และยับยั้งการทำลายโครงสร้างที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการขึ้นปานกลางถึงรุนแรงสามารถเริ่มต้น, โดยใช้ร่วมกับ methotrexate (MTX) หรือใช้เพียงอย่างเดียว - ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบในเด็กที่ไม่ทราบสาเหตุซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อต่อหลายข้อ (polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis) ที่มีอาการขึ้นปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยที่เข้าด้านรูมาตัสซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (DMARDs) หนึ่งชนิดหรือมากกว่าแล้วให้ผลไม่ดีพอ - ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากโรคสะเก็ดเงินสามารถใช้ร่วมกับ methotrexate ได้ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการใช้ methotrexate เพียงอย่างเดียวไม่ดีพอ - ลดอาการและอาการแสดงของโรคข้อสันหลังอักเสบติดยึด - รักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ (อายุ 18 ปี หรือมากกว่า) ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินผื่นหนาที่มีอาการขึ้นปานกลางและเรื้อรังถึงรุนแรง ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เลือกการรักษาด้วยยาผ่านเข้าสู่กระแสเลือด (systemic therapy) หรือการบำบัดด้วยแสง
		Juvenile idiopathic arthritis (M to S)	2 y/o and older	
		Plaque psoriasis, chronic (M to S)+	4 y/o or older	
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	

Category	Medications	U.S. FDA approval		FDA Thailand approval*
		Approved indications	Pediatric use	
	Infliximab	Ankylosing spondylitis	n/a	1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย ○ ลดอาการและอาการแสดง ○ ป้องกันการเสียหายของข้อต่อ(การสึกกร่อนและช่องว่างของข้อต่อแคบลง) ○ ปรับปรุงการทำหน้าที่ทางกายภาพในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรค แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกแซท และผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรคที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกแซท 2. โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด (Ankylosing spondylitis)
		Crohn's disease, Fistulizing	n/a	
		Crohn's disease (M to S)#	6 y/o and older	
		Plaque psoriasis, chronic (Severe)	n/a	
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)\$	n/a	
		Ulcerative colitis (M to S)#	6 y/o or older	
2. IL-6 receptor antagonist	Tocilizumab	Cytokine release syndrome	2 y/o or older	● โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis) ● โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis และ Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)
		Giant cell arteritis	n/a	
		Polyarticular juvenile rheumatoid arthritis	2 y/o or older	
		Rheumatoid arthritis (M to S)*	n/a	
		Systemic onset juvenile chronic arthritis	2 years or older	
3. T-cell co-stimulation modulator	Abatacept	Juvenile idiopathic arthritis (M to S), active, polyarticular	6 y/o or older, IV; 2 y/o s or older, subQ	1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ (Adult Rheumatoid Arthritis : RA) ○ บรรเทาอาการของโรค RA โดยช่วยชะลอการทำลายโครงสร้างของข้อและช่วยให้ข้อทำงานได้ดีขึ้นในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรค RA ขั้น M to S อาจจะใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม DMARDs ยกเว้นยากลุ่ม TNF antagonist 2. โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (Juvenile Idiopathic Arthritis : JIA) ○ บรรเทาอาการของโรคในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 6 ขวบขึ้นไป สำหรับรักษาโรค JIA ซึ่งมีข้ออักเสบหลายข้อขั้น M to S อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX
		Psoriatic arthritis	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	
4. B-cell depletion	Rituximab	B-cell lymphoma	Yes (no minimum age)	1. Non-Hodgkin's Lymphoma ○ ผู้ป่วย low-grade หรือ follicular, CD20 positive, B cell non-Hodgkin's F14 lymphoma ที่กลับเป็นใหม่หรือที่ดื้อต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด ○ ผู้ป่วย follicular lymphoma ระยะที่ 3-4 และยังไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน โดยใช้ร่วมกับเคมีบำบัด ○ ผู้ป่วย follicular lymphoma สำหรับการรักษาแบบคงระดับ ภายหลังต่อการตอบสนองต่อการรักษาชักนำ ○ ผู้ป่วยที่มี CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma โดยใช้ร่วมกับเคมีบำบัดชนิด CHOP 2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphoid เรื้อรัง (Chronic Lymphocytic Leukaemia) ○ แบบธีรามีข้อบ่งชี้เป็นกลุ่มยาแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphoid เรื้อรัง (Chronic Lymphocytic Leukaemia : CLL) โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด
		Chronic lymphoid leukemia	n/a	
		Granulomatosis with poly angiitis (GPA)	2 y/o s or older	
		Lupus nephritis, refractory	n/a	
		Lymphoproliferative disorder following transplantation	n/a	
		Microscopic polyarteritis nodosa	2 y/o s or older	
		Non-Hodgkin's lymphoma	n/a	
		Pemphigus vulgaris (M to S)	n/a	
		Rheumatoid arthritis (M to S)	n/a	

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

*กรณีมีผลิตภัณฑ์มากกว่า 1 ชื่อการคัดเลือกใช้ข้อมูลจากผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นอันดับแรก หรือผลิตภัณฑ์ที่มีข้อมูลแสดงในเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ตารางที่ 5 ข้อมูลทะเบียนยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (11)

กลุ่มยา	ชื่อยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	เลขทะเบียนตำรับยา	ผู้รับอนุญาต	ข้อบ่งใช้ในประเทศไทย*												
						RA	JIA	AS	PsA	Ps	PP	UC	CD	HS	Uv	PA	PV	NHL /CLL
1. TNF- α inhibitors	1. Adalimumab	• HUMIRA	SFI	1C 31/61 (NBC)	• Zuelig Pharma	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		• AMGEVITA	SFI	1C 15049/62 (NBS)	• AMGEN	✓	✓ (JIA, pJIA, ERA)	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
		• Exemptia	SS	1C 6/61 (NBS)	• Mega	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
		• HYRIMOZ	SFI	1C 2/63 (NBS)	• SANDOZ	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
	2. Etanercept	• Enbrel	SP	1C 16/53 (NB)	• PFIZER	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
		• ENBREL (PFS)	SS	1C 15/53 (NB)	• PFIZER	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
		• ERELZI	SFI	1C 1/63 (NBS)	• Novartis	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
	3. Infliximab	• REMICADE	LP	1C 27/56 (NB)	• JANSSEN	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		• IXIFI	PC	1C 15048/62 (NBS)	• PFIZER	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-
		• Remsima	PC	1C 18/63 (NBC)	• CELLTRION	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-
	4. Golimumab	• SIMPONI	SFI	1C 15009/62 (NB)	• JANSSEN	✓	✓ (pJIA)	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
		• SIMPONI (SFI)	SS	1C 1/57 (NB)	• JANSSEN	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. IL-6R antagonists	5. Tocilizumab	• ACTEMRA(R)	CSI	1C 15/52 (NB)	• ROCHE	✓	✓ (pJIA & sJIA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		• ACTEMRA (PFS)	SFI	1C 18/60 (NBC)	• ROCHE	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
3. T-cell co-stimulation modulator	6. Abatacept	• ORENCIA	SP	1C 11/54 (NBC)- ยกเลิก	• BRISTOL-MYERS	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
4. B-cell depletion	7. Rituximab	• MabThera (SC)	SFI	1C 4/60 (NB) 1C 4/60 (NBC)	• ROCHE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓

กลุ่มยา	ชื่อยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	เลขทะเบียน ตำรับยา	ผู้รับอนุญาต	ข้อบ่งใช้ในประเทศไทย*												
						RA	JIA	AS	PsA	Ps	PP	UC	CD	HS	Uv	PA	PV	NHL /CLL
		• MabThera	SS	1C 34/55 (NB	• ROCHE	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
		• RISTOVA	CSI	1C 38/61 (NB)	• ROCHE	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
		• Redditux	CSI	1C 2/62 (NBS)	• DR.REDDY'S	✓	-	-	-	-	-	-	-	-				-
		• RILIXIMA	CSI	1C 15107/62 (NBS)	• EXELTIS	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓		✓
		• Rixathon	unk	1C 1/62 (NBS)	• Novartis	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
		• TRUXIMA	SFI	1C 1/61 (NBS)	• CELLTRION	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓

Note:

1. DISEASES

AS : Ankylosing spondylitis, CD : Crohn's disease, CLL : Chronic lymphocytic leukaemia, HS : Hidradenitis suppurativa, JIA : Juvenile idiopathic arthritis, NHL: non-Hodgkin lymphoma; PA : Polyangiitis, pJIA : polyarticular Juvenile idiopathic arthritis, PP : Plaque Psoriasis, Ps: Psoriasis, PsA : Psoriatic Arthritis, PV : Pemphigus vulgaris, RA : Rheumatoid Arthritis, sJIA : systemic Juvenile idiopathic arthritis, UC : Ulcerative Colitis, Uv : Uveitis

2. PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

CSI : concentrate for solution for infusion, LP : lyophilized powder, PC : powder for concentrate for solution for infusion, PFS : pre-filled syringe, SFI : solution for injection/infusion, SP : sterile powder, SS : sterile solution

3. OTHER abbreviations => ? : unknown/ no data

3.4 การวัดผลลัพธ์ (outcomes measurement)

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

ตารางที่ 6 รายละเอียดวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วยภาวะโรคสงบ (inactive disease) และการหายจากโรค (remission)

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

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

ตารางที่ 7 รายละเอียด จุดแข็งและจุดอ่อนของวิธีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย JIA ด้วย ACR pedi response และ JADAS

Disease activity or outcome measure	Definition	Strengths	Weaknesses
The ACR paediatric response criteria (JIA definition of Improvement)	1. ACR Pedi30: three of any six of the core set criteria* improved by at least 30% with no more than one worsening by >30% 2. ACR Pedi50: three of any six of the core set criteria* improved by at least 50% with no more than one worsening by >30% 3. ACR Pedi70: three of any six of the core set criteria* improved by at least 70% with no more than one worsening by >30% *JIA core set criteria (variables) 1. Physician global assessment of disease activity (PhGA) 2. Patient/parent global assessment of well-being (PtGA) 3. Active joint count (AJC) 4. Limited joint count (LJC) 5. Acute phase reactant (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) 6. Function (Childhood Arthritis Assessment Questionnaire; CHAQ)	● High sensitivity, specificity and face validity. ● Allows the standardized assessment of changes in disease activity over time, an important outcome in interventional trials. ● Allows comparison of study results.	● Cannot be used to define an individual patient's disease status at a single point in time. ● Cannot be used to compare one patient with another. ● Not easy for patients and families to understand. ● A definition including levels of improvement (e.g. low, moderate, high) may be more meaningful in the clinical setting.
The Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)	Linear sum of four components: (i) PhGA: 0-10 cm VAS (ii) PtGA: 0-10 cm VAS (iii) Active joint count assessed in one of three ways: ● JADAS-10: any involved joint up to a maximum of 10 ● JADAS-27: 27 joints including cervical spine, elbows, wrists, first to third metacarpophalangeals, proximal interphalangeals, hips, knees and ankles ● JADAS-71: all 71 joints (iv) (iv) ESR: Normalized on a 0-10 scale using the formula below to avoid excessive weight in the overall index: $[ESR (mm/h)-20]/10$	● Good construct and discriminant validity with good responsiveness to change. ● Allows comparison of current disease activity or responsiveness between two patients or two groups of patients. ● Has the potential to standardize care across different clinical settings.	● Further validation studies are indicated to ascertain the validity of JADAS in the clinical setting. ● Extra-articular features such as systemic features and uveitis are not captured by this index.

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

3.5 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการประเมินความคุ้มค่า ของการให้ยาชีววัตถุรักษาผู้ป่วย Non-sJIA ของประเทศไทย แต่พบข้อมูลดังกล่าวในต่างประเทศ จำนวน 4 การศึกษา ดัง**ตารางที่ 8** ซึ่งทำการประเมิน ในช่วงปี ค.ศ. 2002-2016 ในสหราชอาณาจักร แคนาดา และรัสเซีย การศึกษาส่วนใหญ่ 3 ใน 4 ใช้วิธีวิเคราะห์ ต้นทุนอรรถประโยชน์ อีกหนึ่งการศึกษาใช้วิธีประเมินต้นทุนประสิทธิผล ประชากรกลุ่มเป้าหมายของแต่ละการศึกษา ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย JIA กลุ่ม polyarticular arthritis แต่มีลักษณะแตกต่างกัน เช่น เคยได้รับหรือไม่เคยได้รับการ รักษาด้วยยามาตรฐานมาก่อน สำหรับเทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบก็เช่นกัน บางการศึกษาเป็นการเปรียบเทียบ ระหว่างยาชีววัตถุด้วยกัน บางการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาามาตรฐานหรือยาหลอก ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ ของแต่ละการศึกษา มุมมองที่ใช้ คือ มุมมองของระบบสุขภาพ และ/หรือ มุมมองทางสังคม ขณะที่แบบจำลองทาง เศรษฐศาสตร์ กรอบเวลา และระยะเวลาต่อรอบค่อนข้างหลากหลายและแตกต่างกัน นอกจากนี้ การศึกษาส่วนใหญ่ ไม่ได้นำเสนอข้อมูลอัตราปรับลด สำหรับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ ส่วนใหญ่ครอบคลุมปีสุขภาวะ (QALY) เนื่องจากใช้วิธี ประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ส่วนการศึกษาที่ใช้วิธีประเมินต้นทุนประสิทธิผลนั้น ใช้ผลลัพธ์ด้านสุขภาพ คือ จำนวน ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาตามเกณฑ์ ACR Pedi30 ที่เพิ่มขึ้นต่อปี ในส่วนของข้อมูลประสิทธิผล (efficacy) ทุก การศึกษาใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ RCT และมีบางการศึกษาที่ใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ non-RCT ร่วมด้วย สำหรับผลการประเมินความคุ้มค่า นั้น การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้มีข้อสรุปอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาของ Shepherd และคณะที่สรุปว่า การให้ adalimumab มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาามาตรฐาน

ตารางที่ 8 ผลการทบทวนวรรณกรรมเพื่อสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยาชีววัตถุสำหรับโรค Non-sJIA

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

No.	1	2	3	4
Choice of health outcomes	CHAQ and mortality, cost per HAQ point; QALY	Additional ACR Pedi 30 responders at 1 year	CHAQ scores, HUI2 utility values; QALY	QALY
Measurement of effectiveness	Clinical trial (18)	RCTs (18-22) and observational studies	RCT(19)	Systematic review of RCT and non-RCTs(23)
Cost-effectiveness threshold	N/A	\$23,000	380,000 roubles	\$50,000
Incremental costs and outcomes	ICER - £16,082 per QALY gained	etanercept - 26,061 CAD adalimumab - 46711 CAD abatacept - 16,204 CAD infliximab - 31,209 CAD	ICER - 1,571,500 RUB/QALY	ICER - \$88,815 per QALY gained.
Conclusion	Unclear (A cost-utility model of the use of etanercept in JIA uses a model designed to model outcomes for adults with RA. There is insufficient data to construct a model for JIA, and little is known about health-related quality of life in JIA.)	Biologics are more effective than MTX in achieving a short-term response in JIA patients with prior inadequate responses to DMARDs, however, this comes at a high annual cost.	Relative to conventional non-biologic therapy, adalimumab was assessed to be cost-effective when used to treat JIA patients whose disease severity was comparable to that of participants in the adalimumab RCT.	First-line therapy of ETN and MTX is relatively expensive compared to MTX alone but may be economically attractive for more severely affected patients. More research is needed regarding the efficacy of first-line anti-TNF agents.

4. กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework) (24)

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

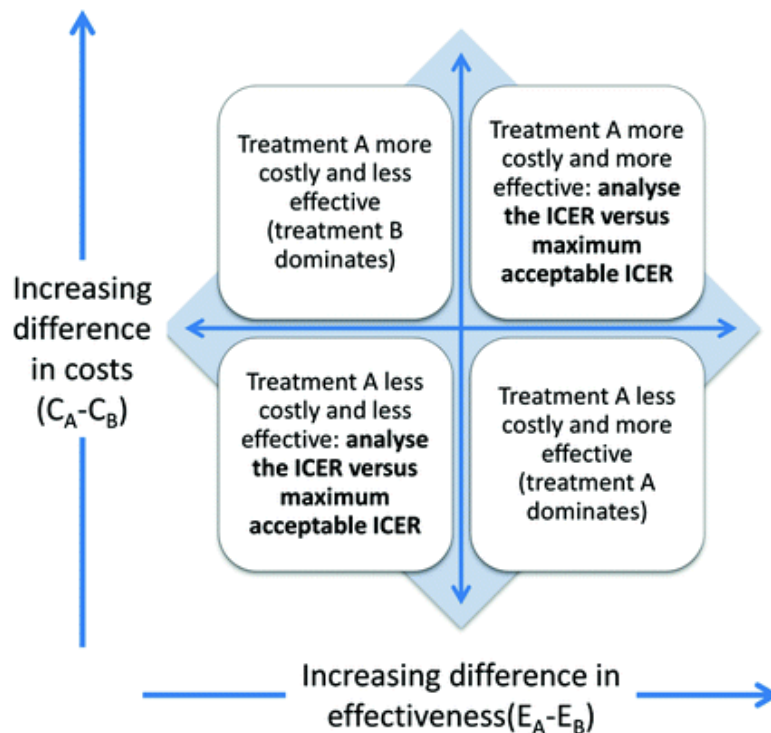
Is there comparison of two or more alternatives?	No		Yes
	Examines only effects	Examines only costs	
	1A Partial evaluation Outcome description	1B Partial evaluation Cost description	2 Partial evaluation Cost-outcome description
Yes	3A Partial evaluation Efficacy or effectiveness evaluation	3B Partial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

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

รูปที่ 3 การแบ่งประเภทการประเมินทางสุขภาพ (24)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการเปรียบเทียบเทคโนโลยีที่ที่สนใจกับเทคโนโลยีเดิมซึ่งอาจเป็นการรักษาตามมาตรฐานหรือไม่ให้การรักษาละเลย โดยพิจารณาส่วนต่างต้นทุน (incremental cost) เทียบกับส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental outcomes) ซึ่งอยู่ในรูปของคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life) ทั้งนี้ หน่วยการวัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพที่นิยมใช้คือ ปีสุขภาวะ (Quality-adjusted life years, QALYs) ซึ่งสามารถวัดผลลัพธ์ได้อย่างครอบคลุมทั้งด้านปริมาณและคุณภาพ การนำเสนอผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขแสดงเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ซึ่งการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ยังมีประโยชน์ในการเปรียบเทียบผลการประเมินความคุ้มค่า ระหว่างโรคหรือภาวะทางสุขภาพที่แตกต่างกันได้ เนื่องจากผลลัพธ์ด้านสุขภาพถูกปรับให้อยู่ในรูปของปีสุขภาวะเหมือนกัน โดยค่า ICER แสดงถึงต้นทุนที่ต้องใช้ต่อการมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 หน่วย

นอกจากนี้ ผลการประเมินความคุ้มค่าฯ สามารถแสดงในระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ได้เช่นกัน โดยเป็นระนาบที่แสดงความสัมพันธ์ของส่วนต่างต้นทุน (incremental cost) และส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental outcomes) โดยมีแกนตั้งแสดงส่วนต่างของต้นทุนและแกนนอนแสดงส่วนต่างของประสิทธิผล และแบ่งระนาบออกเป็น 4 พื้นที่ คือ (1) ต้นทุนสูงขึ้นและให้ประสิทธิผลที่ดีขึ้น (2) ต้นทุนที่ถูกกลงแต่ให้ประสิทธิผลที่ดีขึ้น (3) ต้นทุนที่ถูกกลงและให้ประสิทธิผลที่แย่ลง และ (4) ต้นทุนที่สูงขึ้นแต่ให้ประสิทธิผลที่แย่ลง หากเทคโนโลยีใหม่ให้ประสิทธิผลดีกว่าในต้นทุนที่ถูกกว่า แสดงว่าเทคโนโลยีใหม่นั้นดีกว่าเทคโนโลยีเดิมอย่างชัดเจน จึงอาจพิจารณานำเทคโนโลยีนั้น ๆ ไปใช้ แต่เทคโนโลยีที่ประสิทธิผลสูงขึ้น ส่วนใหญ่มักมีต้นทุนที่สูงขึ้นเช่นกัน จึงควรพิจารณาพร้อมกับปัจจัยอื่น ๆ เพื่อประกอบการตัดสินใจต่อไป



รูปที่ 4 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane)

5. ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาชีววัตถุรักษาโรค Non-sJIA ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานบนพื้นฐานการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-base economic evaluation) และดำเนินการวิจัยตามแนวทางของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 (25)

5.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

1) ลักษณะประชากรกลุ่มเป้าหมาย

- (1) อายุตั้งแต่ 2 ปี ขึ้นไป
- (2) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มิก หรือ juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic features ตามเกณฑ์ International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification of JIA (7) ได้แก่ polyarthritis RF-negative, polyarthritis RF-positive, oligoarthritis, enthesitis-related arthritis (ERA), psoriatic arthritis และ undifferentiated¹ หรือตามเกณฑ์ Classification criteria for JIA ซึ่งพัฒนาโดย Pediatric Rheumatology International Trials Organization International (PRINTO) Consensus ได้แก่ RF-positive JIA, enthesitis/spondylitis-related JIA, early-onset ANA-positive JIA, other JIA และ unclassified JIA (26)
- (3) มีอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
 - ก. ข้ออักเสบอย่างน้อย 1 ข้อ
 - ข. Enthesitis อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง
 - ค. มี uveitis
- (4) ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่
 - ก. การรักษาด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ขนาดเต็มที่และยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs หรือ csDMARDs) ในขนาดรักษา ≥ 2 ชนิดในกรณีข้ออักเสบเป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน หรือ ≥ 1 ชนิดในกรณี enthesitis/sacroiliitis/uveitis เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน หรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้
 - ข. ไม่สามารถหยุดยา prednisolone หรือลดยาได้ ≤ 0.5 มก./กก./วัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน และ/หรือ มีผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์

2) ข้อมูลทางระบาดวิทยา

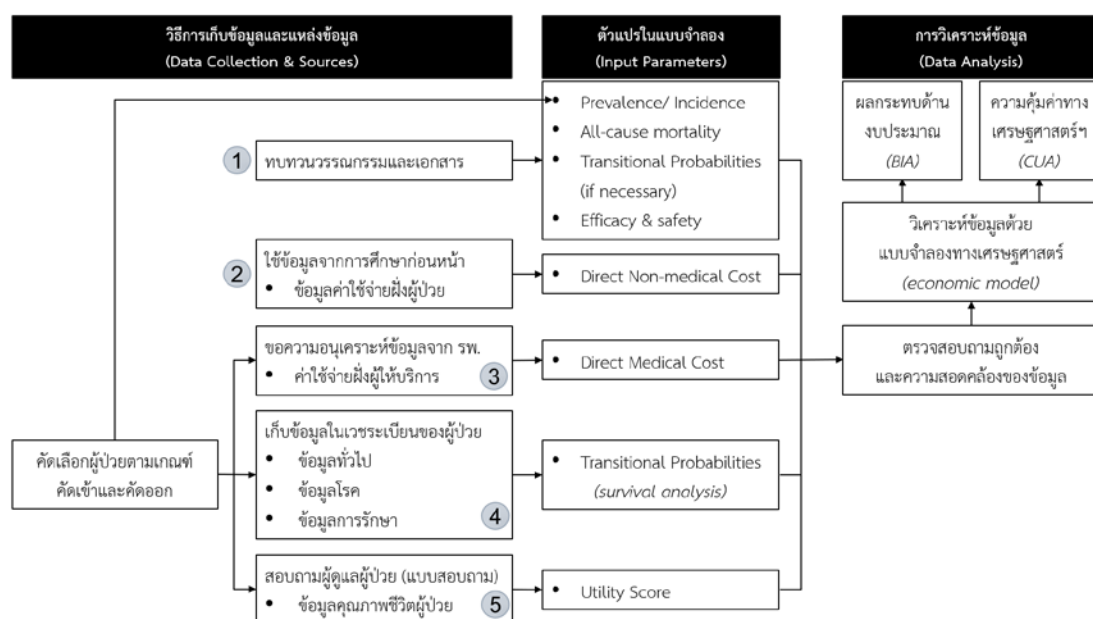
ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย Non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานจำเป็นต่อการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี ข้อมูลดังกล่าวได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมดัง**ตารางที่ 9** ซึ่งมีความชุกเท่ากับ 345 ราย และอุบัติการณ์เท่ากับ 35 รายต่อปี

ตารางที่ 9 จำนวนผู้ป่วย SJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานในประเทศไทย

หัวข้อ	ร้อยละ	จำนวน (คน)		เอกสารอ้างอิง
		ความชุก	อุบัติการณ์	
จำนวนประชากรเด็กไทยที่มีอายุตั้งแต่ 2-17 ปี	100	12,597,816	12,597,816	(27)
ความชุกของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.02	2,520	-	(28)
อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)	0.002	-	252	(28)
สัดส่วนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดที่ไม่มีอาการทาง systemic (SJIA)	66.2	1,668	167	(3)
สัดส่วนผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NSAIDs, steroids และ DMARDs	37	345	35	(3)

5.2 การเก็บข้อมูล (data collection) และจริยธรรมการวิจัยในคน

คณะผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามแผนการดำเนินงานในรูปที่ 5 ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ 1) การทบทวนวรรณกรรม เพื่อสืบค้นข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในกรณีที่ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่เพียงพอ รวมถึงสืบค้นข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรค Non-sJIA และ 2) การเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลตรงทางการแพทย์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ข้อมูลการเจ็บป่วยและประวัติการรักษาจากเวชระเบียน และข้อมูลต้นทุนตรงที่ไม่ใช่การแพทย์และต้นทุนทางอ้อมจากการสอบถามผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแล โดยการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงสังเกต ไม่มีการจัดกระทำ (intervention) ต่อผู้ป่วยเพื่อศึกษาทดลอง และการศึกษาจะดำเนินการขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนและจะพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่างโดยชี้แจงให้ทราบถึงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการดำเนินงานของโครงการวิจัย รวมถึงชี้แจงสิทธิที่กลุ่มตัวอย่างสามารถยินยอมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการได้โดยไม่ส่งผลต่อการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ กรณีที่กลุ่มตัวอย่างยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะต้องลงนามไว้เป็นหลักฐาน ทั้งนี้ การรายงานข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างจะอยู่ในรูปแบบภาพรวม ซึ่งไม่สามารถระบุตัวตนหรือก่อให้เกิดความเสียหายแก่กลุ่มตัวอย่างได้



รูปที่ 5 แผนการดำเนินงานสำหรับการเก็บข้อมูล

1) กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือก

- (1) ผู้ป่วยที่มีลักษณะอื่น ๆ ดังนี้
 - ก. การเก็บข้อมูลในเวชระเบียน: ผู้ป่วยมีลักษณะตามประชากรกลุ่มเป้าหมายครบทุกข้อ
 - ข. การเก็บคุณภาพชีวิต: ผู้ป่วยมีลักษณะตามประชากรกลุ่มเป้าหมายในข้อ (1) และ (2) เป็นอย่างน้อย
- (2) ผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพต่อไปนี้
 - ก. มีภาวะ active disease
 - ข. ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR30 response
 - ค. ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR70 response
 - ง. มีภาวะ inactive disease
 - จ. มีภาวะ remission
 - ฉ. เสียชีวิต (death) โดยมีเวชระเบียนสำหรับการทบทวนข้อมูลการรักษาย้อนหลัง
- (3) ผู้ป่วยมีประวัติการมาติดตามการรักษา (follow up) อย่างน้อย 2 ครั้ง ยกเว้นกรณีเสียชีวิต
- (4) ผู้ให้ข้อมูล เช่น พ่อแม่ ญาติ หรือผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ป่วยยินยอมให้ข้อมูล

เกณฑ์การคัดออก

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

2) จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (subjects)

จากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างกายวิจัย ที่ประชุมมีมติให้ดำเนินการศึกษาในโรงพยาบาลจำนวน 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อประเมินตามเกณฑ์ ACR response และ JADAS ผลการสำรวจข้อมูลเบื้องต้น พบจำนวนผู้ป่วยโรค Non-sJIA ดังรายละเอียดในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 จำนวนผู้ป่วยโรค Non-sJIA ในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง จำแนกตาม subtype และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน

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

สำหรับการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างใช้สูตรของ Lemeshow และคณะ (29) ดังนี้

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

โดย n = sample size
 σ^2 = standard deviation

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

โดยค่ามาตรฐาน $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ และกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 0.07 สำหรับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่คาดว่าจะพบในประชากร (σ) แบ่งตามสถานะสุขภาพของผู้ป่วยในแบบจำลอง โดยประยุกต์ใช้ค่า σ จากการเก็บข้อมูลอัตราประสิทธิผลของผู้ป่วย systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) ซึ่งทำการศึกษาในประเทศไทย (30) เนื่องจากไม่พบข้อมูลค่า σ จากการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการรักษาโรค Non-sJIA เพราะส่วนใหญ่รายงานด้วยค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error; SE) ค่า σ สำหรับสถานะสุขภาพ active disease = 0.28 สถานะสุขภาพ ACR30 response และ ACR70 response = 0.15 โดยประยุกต์ใช้ค่าจากสถานะสุขภาพ inactive disease ของโครงการ sJIA เนื่องจากขาดข้อมูล สถานะสุขภาพ inactive disease = 0.15 และสถานะสุขภาพ remission = 0.12 ทั้งนี้สามารถสรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการสำหรับโครงการนี้ได้ดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 สรุปจำนวนกลุ่มตัวอย่างตามวิธีการเก็บข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง
1. การทบทวนเวชระเบียน	65*
2. การสัมภาษณ์ (จำแนกตามสถานะสุขภาพ)	
(1) Active disease	63
(2) ACR30 response	19
(3) ACR70 response	19
(4) Inactive disease	19
(5) Remission	11
(6) รวมทั้งหมด	131

*จำนวนกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวอาจมีการปรับเพิ่มเนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการสำรวจยังไม่ครอบคลุมผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี เนื่องจากสำรวจเฉพาะแผนกภูมิคุ้มกัน

5.3 เทคโนโลยีที่ศึกษาและเปรียบเทียบ

เทคโนโลยีที่ศึกษา คือ การรักษาผู้ป่วยด้วยยามาตรฐาน (ดังรายการยาในตารางที่ 12) ร่วมกับยาชีววัตถุ (add-on therapy) ดังรายการยาในตารางที่ 13 สำหรับเทคโนโลยีที่นำมาเปรียบเทียบ คือ การรักษาผู้ป่วยด้วยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 12 รายการยามาตรฐานตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562 (4)

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

ตารางที่ 13 รายการยาชีววัตถุ

กลุ่มยา	ชื่อยา
กลุ่มยา TNF- α inhibitors	Adalimumab
	Etanercept
	Infliximab
	Golimumab

5.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

- 1) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีชีวิต (life-years) เช่น จำนวนปีชีวิตที่รักษาไว้ได้ (life-year saved; LYS) หรือจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (life-year gained; LYG)
- 2) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years; QALYs) คือ จำนวนปีชีวิตที่ผู้ป่วยจะมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสถานะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สถานะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สถานะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)

5.5 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ และต้นทุนทางตรงและทางอ้อมที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ

5.6 ระยะเวลา

การกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และสำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

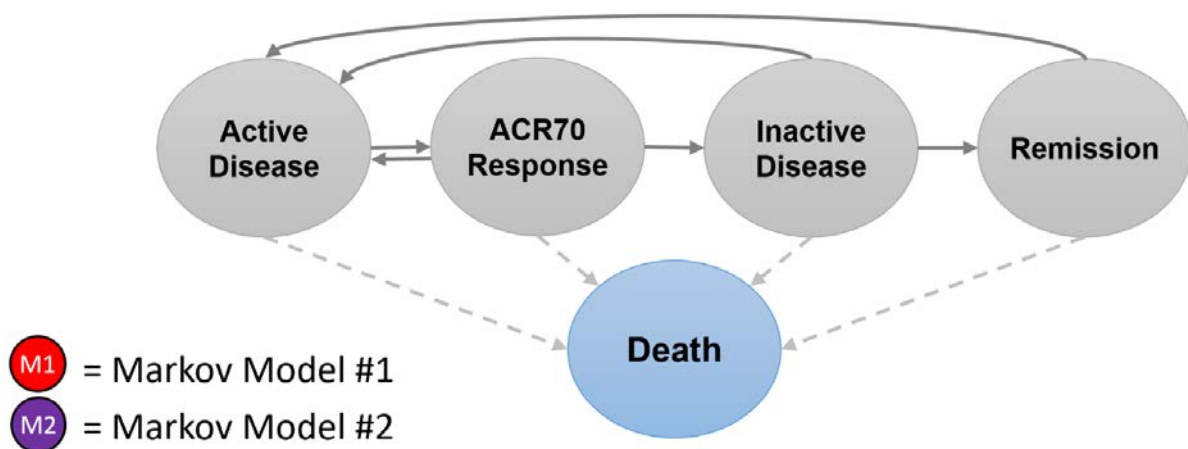
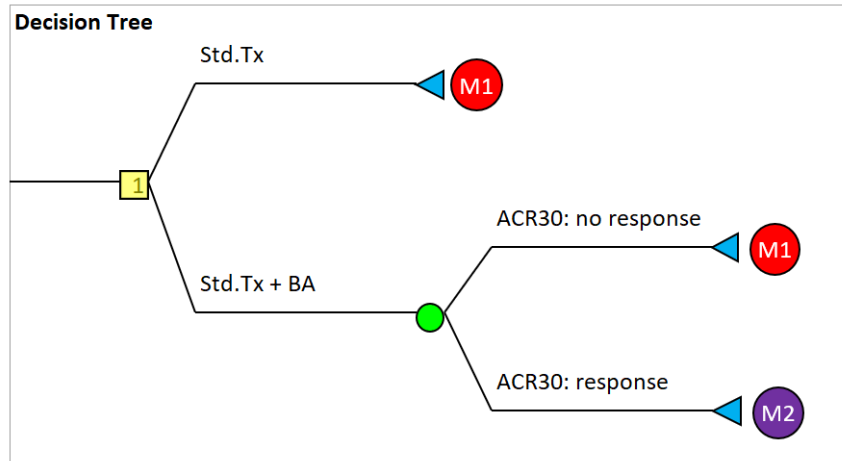
5.7 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับ 3% อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

5.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

- 1) ข้อมูลทั่วไปของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

วิเคราะห์ข้อมูลบนพื้นฐานของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016 โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) จำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยดังรูปที่ 6 ซึ่งแบ่งเป็น 6 สถานะ ได้แก่ สถานะสุขภาพที่ 1 Active Disease (โดยในสถานะสุขภาพนี้จะมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานร่วมกับยาชีววัตถุโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม ACR30 response) สถานะสุขภาพที่ 2 ACR70 response สถานะสุขภาพที่ 3 Inactive disease สถานะสุขภาพที่ 4 Remission และสถานะสุขภาพที่ 5 Death โดยนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ แสดงดังตารางที่ 14 ทั้งนี้ มีการพิจารณาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคและอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้ในการรักษาร่วมด้วย สำหรับระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) เท่ากับ 12 สัปดาห์ (หรือ 3 เดือน)



รูปที่ 6 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

ตารางที่ 14 สถานะสุขภาพในแบบจำลองและนิยามของแต่ละสถานะสุขภาพ

สถานะสุขภาพ	นิยาม
Active Disease	ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก และ/หรือมีค่า ESR/CRP ผิดปกติ*
ACR30 Response	ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR30 response
ACR70 Response	ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR70 response
Inactive Disease	ผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิก ค่า ESR/CRP อยู่ในระดับปกติ* และอยู่ภายใต้การรักษาด้วยยาหรือหยุดยาแล้ว แต่ยังหยุดยาไม่ครบ 12 เดือน
Remission	ผู้ป่วยมีภาวะ inactive disease มากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน หลังจากหยุดยา
Death	ผู้ป่วยเสียชีวิต

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

2) สมมติฐานของแบบจำลอง (model assumption)

- (1) ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากโรค JIA: ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนเกี่ยวกับประเด็นดังกล่าว แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วย JIA มีโอกาสเสียชีวิตเท่ากับคนปกติ จึงมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ inactive disease และ remission มีความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตเท่ากับคนปกติ (16)

- (2) คะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย JIA ที่มี refractory disease: เนื่องจากจำนวนผู้ป่วย Non-sJIA มีจำนวนน้อย การศึกษานี้มีสมมติฐานว่าผู้ป่วยที่มี refractory disease มีคะแนนคุณภาพชีวิตและต้นทุนตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วย JIA ทั้งหมดที่อยู่ในสถานะสุขภาพเดียวกัน แต่จำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแตกต่างกัน

5.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (transitional probability)

วิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis) แบบพารามेटริกซ์ (Parametric) ด้วยข้อมูลทางคลินิกที่เก็บจากเวชระเบียนและเลือกรูปแบบการกระจาย (distribution) ของข้อมูล โดยพิจารณาตามค่า Akaike information criterion (AIC) และ Bayesian information criterion (BIC) รวมถึงพิจารณาจากลักษณะกราฟ (graph visualization) หลังจากวิเคราะห์ด้วยสมการดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 สมการสำหรับวิเคราะห์การรอดชีพตามการกระจายของข้อมูลเพื่อใช้ในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในแบบจำลอง

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

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

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

2) ประสิทธิภาพของยา

ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาชีววัตถุแต่ละชนิดในการรักษาโรค Non-sJIA โดยใช้วิธีการสืบค้นข้อมูลตามขั้นตอนต่อไปนี้

(1) ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (search strategy)

สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีการศึกษาของยาชีววัตถุแต่ละชนิดในฐานข้อมูล และกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

- ก. ประชากร (population): ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็กชนิดไม่ systemic (Non-sJIA) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน
- ข. การรักษา (interventions): การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ได้แก่ ยากลุ่ม NSAIDs, systemic corticosteroids และ DMARDs

ค. การรักษาเปรียบเทียบ (comparators): การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ร่วมกับยาชีววัตถุ

ง. ผลลัพธ์ (outcomes): การตอบสนองต่อการรักษาจากค่า ACR response/ ACR Pedi และผลลัพธ์ที่วัดในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ภาวะโรคสงบ (inactive) การหายจากโรค (remission) คุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น การลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อน หรือการเสียชีวิต เป็นต้น

(2) ฐานข้อมูล (database)

ผู้วิจัยจะทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ จำนวน 2 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline และ Embase จากนั้นคัดบทความที่ซ้ำกันออก (deduplication)

(3) การกำหนดคำค้นหา (search terms)

เพื่อให้การค้นหามีประสิทธิภาพและครอบคลุมที่สุด ผู้วิจัยจะพิจารณาใช้หลักการ use subject headings ในการค้นหาโดยใช้เครื่องมือ อาทิ “Map Term to Subject Heading” และ “Explode function” โดยคำค้นหา (key terms) จากงานทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ซึ่งคำค้นหาตาม PICO search strategy ได้ดังตารางที่ 16 และได้กำหนดคำค้นในรูปแบบ mesh term เพิ่มเติม เพื่อให้ครอบคลุมการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้มากที่สุดดังตารางที่ 17

ตารางที่ 16 PICO search strategy

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

ตารางที่ 17 search strategy

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

(4) การคัดกรองบทความ เกณฑ์คัดเข้าและคัดออก

หลังจากการค้นหาและได้บทความแล้ว ขั้นตอนต่อไปทำการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยผู้วิจัยอย่างน้อย 2 คนเป็นผู้คัดกรอง ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- ก. การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) และ non- randomized controlled trial (non-RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดปีที่ตีพิมพ์ของบทความ
- ข. การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุในเด็ก (JIA)
- ค. การศึกษาในผู้ป่วย JIA ที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุ

(5) การบันทึกข้อมูล (data extraction)

ขั้นตอนต่อไปหลังจากคัดกรองบทความ คือการพิจารณาอ่านความบทความอย่างละเอียด (full text) เพื่อพิจารณาบทความที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นไปได้ที่จะรวมไว้ในการทบทวนวรรณกรรม โดยในขั้นตอนนี้จะมีการสร้างแบบการบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากบทความที่รวบรวมได้

(6) การวิเคราะห์ข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพของยาชีววัตถุแต่ละชนิดเลือกใช้การศึกษาแบบ RCT ขณะที่การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยใช้ข้อมูลจากการศึกษาทั้งแบบ RCT และ non-RCT (ตามมติที่ประชุมคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมเมื่อวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2563) ส่วนการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่รวบรวมได้จะใช้แนวทางของ Cochrane collaboration ซึ่งเป็นวิธีการประเมินคุณภาพที่ได้รับการยอมรับค่อนข้างสูง มีความครอบคลุม และมีการประเมินที่ชัดเจน

3) ต้นทุน (cost)

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ซึ่งวิเคราะห์รวมกับความถี่ในการมาโรงพยาบาล (จำนวน visit) โดยมีรายละเอียดดังนี้

(1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical costs)

เริ่มตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น การรักษาต่อเนื่อง การฟื้นฟูสมรรถภาพ และการรักษาระยะสุดท้าย (terminal care) ที่เกิดขึ้นทั้งในสถานพยาบาล (institutional care) การดูแลที่บ้าน (home care) การซื้อยากินเอง และการรักษาแบบทางเลือก

(2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical costs)

ต้นทุนดังกล่าวเกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดย

ญาติหรือเพื่อน (informal care) ซึ่งมาจากการสอบถามรายได้ที่สูญเสียจากการขาดงานเพื่อพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดหมาย และ/หรือ เพื่อดูแลผู้ป่วยที่บ้าน

(3) ความถี่ในการมาโรงพยาบาล (number of visits)

การวิเคราะห์ข้อมูลความถี่ของการมารับการรักษาพยาบาลโดยจำแนกตามแผนกที่ผู้ป่วยมารับการรักษา (ผู้ป่วยใน/ผู้ป่วยนอก) และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนจะพิจารณาต้นทุนต่าง ๆ ที่เกิดจากโรค Non-sJIA และภาวะแทรกซ้อนสำคัญต่าง ๆ โดยรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน (medical record review) และฐานข้อมูลของโรงพยาบาล (hospital database) (รายละเอียดจัดแบบข้อมูลค่าบริการทางการแพทย์) รวมทั้งนำข้อมูลจากการศึกษาในอดีตในส่วนของการสัมภาษณ์ผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายต่าง ๆ มาใช้ในการศึกษา นี้ โดยแบ่งต้นทุนต่าง ๆ ตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในขณะนั้น อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนดังกล่าวข้างต้นใช้ข้อมูลจากแหล่งข้อมูลที่แตกต่างกันจึงจำเป็นต้องเชื่อมต่อข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายในแต่ละครั้งการรักษาเพื่อให้สอดคล้องกับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยและสามารถนำข้อมูลต้นทุนที่ได้จากการวิเคราะห์เข้าสู่การวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ได้ จึงต้องจัดการข้อมูลต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลทางคลินิกจากเวชระเบียนและข้อมูลค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โดยมีแนวทางการจัดการดังรูปที่ 7 กล่าวคือ นักวิจัยที่เป็นบุคลากรในโรงพยาบาลซึ่งเป็นบุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้คัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกและเป็นผู้เข้าถึงข้อมูลรหัสผู้ป่วย (HN) และรหัสผู้เข้าร่วมโครงการ (study ID) (ข้อมูลชุดที่ 2: มีรหัสสำหรับการเข้าถึงไฟล์ excel) รวมถึงเป็นผู้ประสานงานกับผู้ดูแลฐานข้อมูลเพื่อจัดการเปลี่ยนข้อมูล HN เป็น study ID ก่อนส่งข้อมูลที่ดึงจากฐานข้อมูลให้แก่คณะผู้วิจัยตามนโยบายการรักษาความลับของข้อมูลส่วนบุคคล จากนั้นคณะผู้วิจัยจึงจะจัดการข้อมูลเพื่อเตรียมการวิเคราะห์ (ข้อมูลชุดที่ 4)



รูปที่ 7 แนวทางการจัดการข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ในกรณีที่พบความผิดปกติของข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจะมีการประสานงานกับผู้ตั้งข้อมูลเพื่อตรวจสอบความถูกต้องและปรับแก้ให้เหมาะสม หากข้อมูลไม่ครบถ้วน (missing data) เช่น ไม่ระบุค่าใช้จ่ายในการรักษาครั้งนั้น จะไม่มีการนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ อย่างไรก็ตามหากข้อมูลไม่ครบถ้วนและมีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือไม่สมารถนำข้อมูลค่าใช้จ่ายจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลมาวิเคราะห์ได้ตามกำหนดระยะเวลาดำเนินโครงการ คณะผู้วิจัยจะวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ข้อมูลจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (31) ทดแทนข้อมูลดังกล่าว

ทั้งนี้ ข้อมูลค่าใช้จ่ายทั้งหมดถูกปรับค่าให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2563 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) (32) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา และปรับให้ค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนด้วยค่าอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อต้นทุนเท่ากับ 1.63 (25) สำหรับราคายาอ้างอิงจากราคาที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยหรือเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงราคายาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2563 (33)

4) ค่าอรรถประโยชน์ (utility score)

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

ตารางที่ 18 แนวทางในการเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยตามอายุ

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

6. การวิเคราะห์ข้อมูล

6.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

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

6.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่

(1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นคือการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI) ของตัวแปร ซึ่งจะทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER และในกรณีที่ไม่มีค่า 95%CI ใช้สัดส่วนร้อยละ 30 แทน 95%CI การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram รวมทั้งอาจมีการวิเคราะห์ two-way sensitivity analysis หรือ multi-way sensitivity analysis สำหรับตัวแปรบางตัว และมีการวิเคราะห์ความไวโดยการเปรียบเทียบระหว่างกรณีที่พิจารณาและไม่พิจารณาด้านทุนทางอ้อมร่วมด้วย (25)

(2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis, PSA)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นคือการทำ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพะ ที่เพิ่มขึ้น (25)

6.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

กรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพะ (25)

6.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินของ ผู้กำหนดนโยบาย และ/หรือ รัฐบาล หากมีการสนับสนุนยาชีววัตถุเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย Non-sJIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยประมาณการในช่วงระยะเวลา 5 ปี (25)

7. ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการรักษาผู้ป่วย JIA กลุ่ม non-systemic (Non-sJIA) ซึ่งมีทั้งหมด 6 ชนิด สำหรับกลุ่มที่มีอาการทาง systemic (sJIA) สามารถศึกษาผลการประเมินความคุ้มค่าได้ทาง [www.hitap.net \(http://www.hitap.net/en/research/174535\)](http://www.hitap.net/en/research/174535) (30)

8. ระยะเวลาการดำเนินงาน

โครงการนี้มีระยะเวลาการดำเนินงานทั้งหมด 8 เดือน

9. แผนการดำเนินงาน (Action Plan)

ตามแนวทางการดำเนินงานวิจัยภายใต้โครงการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการกำกับดูแลของคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมีข้อกำหนดให้ดำเนินงานวิจัยในระยะเวลา 6 เดือน คณะผู้วิจัยจึงประมาณการงบประมาณของโครงการวิจัยที่ระยะเวลา 6 เดือน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการดำเนินงานวิจัยอาจมีปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ เช่น ระยะเวลาในการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนและจำนวนผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล คณะผู้วิจัยจึงประมาณการระยะเวลาดำเนินงานทั้งหมด 8 เดือนดัง**ตารางที่ 19** ทั้งนี้ อาจมีการขยายระยะเวลาเป็น 12 เดือน กรณีที่จำเป็นต้องขยายระยะเวลาดำเนินงาน คณะผู้วิจัยจะรายงานความก้าวหน้าและขอการอนุมัติจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขและแหล่งทุนก่อนดำเนินการ

ตารางที่ 19 แผนการดำเนินงานและระยะเวลาดำเนินโครงการ

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เป้าหมาย/ตัวชี้วัด	ปีที่ 1											
		เดือน											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1) ทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง	ดำเนินการแล้ว												
2) พัฒนาโครงร่างการวิจัย	ดำเนินการแล้ว												
3) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อโครงร่างการวิจัย	ดำเนินการแล้ว												
4) แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย	ดำเนินการแล้ว												
5) นำเสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์ฯ	ดำเนินการแล้ว												
6) แก้ไขโครงร่างการวิจัยตามข้อคิดเห็นของคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์ฯ	ดำเนินการแล้ว												
7) จัดเตรียมและยื่นเอกสารเพื่อขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์*	ได้รับอนุมัติให้ดำเนินการศึกษาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์												
8) จัดเตรียมเอกสารและประสานงานเพื่อขอเก็บข้อมูล	ได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูล												
9) ดำเนินการเก็บข้อมูล*	สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างน้อยร้อยละ 50												
10) จัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล	ได้ข้อมูลต่อไปอย่างน้อยร้อยละ 80 1. ตัวแปรในแบบจำลอง (parameters) ก. ข้อมูลประสิทธิผล (efficacy) ข. ข้อมูล survival analysis ค. ตัวแปรอื่น ๆ 2. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์												
11) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อตัวแปรในแบบจำลองฯ*	ได้ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะจากที่ประชุมฯ												
12) เขียนรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น	ได้รายงานผลการศึกษาบับร่าง												
13) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น*	ได้ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะจากที่ประชุมฯ												
14) แก้ไขรายงานผลการศึกษาเบื้องต้นตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย	ได้รายงานผลการศึกษาบับสมบูรณ์												
15) จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และส่งมอบให้แก่แหล่งทุน	ส่งรายงานผลการศึกษาบับสมบูรณ์และเอกสารที่เกี่ยวข้องให้กับแหล่งทุน												

*หากไม่เป็นไปตามแผนการดำเนินงานจำเป็นต้องขยายระยะเวลาตามจริง

10. สถานที่ทำการวิจัย ทดลอง หรือการเก็บข้อมูล

สถานที่ทำการวิจัยประกอบด้วย 4 หน่วยงานหลัก ดังนี้

3.10.1 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ซึ่งเป็นหน่วยงานของคณะผู้วิจัย จึงเป็นสถานที่หลักในการดำเนินงาน

3.10.2 โรงพยาบาลซึ่งเป็นสถานที่ทำการศึกษา (study setting) โดยคณะผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วย การขอข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและผู้ดูแล โรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง ได้แก่

- 1) โรงพยาบาลรามาธิบดี
- 2) โรงพยาบาลศิริราช และ
- 3) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

11. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

อุปกรณ์ที่ใช้ในโครงการวิจัยนี้ แบ่งเป็น 3 ประเภทหลัก ดังนี้

ประเภท	ชื่ออุปกรณ์
1) ซอฟต์แวร์ระบบปฏิบัติการ (operating system)	Windows 10
2) ซอฟต์แวร์ประยุกต์ (application)	Stata/MP
	Microsoft Excel 365
	EpiData 3.1.1
	EndNote X8
3) เครื่องคอมพิวเตอร์และอุปกรณ์ต่อพ่วง	คอมพิวเตอร์ตั้งโต๊ะ (desktop computer)
	คอมพิวเตอร์โน้ตบุ๊ก (notebook computer)
	เครื่องพิมพ์พกพา (mobile printer)

12. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

☒ ด้านนโยบาย

การนำความรู้จากงานวิจัยไปใช้ในกระบวนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลประกอบการตัดสินใจนำเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ตามเป้าประสงค์เพื่อสร้างเสริมระบบการใช้ยาอย่างสมเหตุผลและสอดคล้องกับหลักเศรษฐกิจพอเพียง

☒ ด้านสาธารณะ

การดำเนินงานเพื่อนำผลงานวิจัยไปใช้ในกระบวนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งกระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นเพื่อประโยชน์ของสังคมและประชาชนทั่วไป โดยบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นกลไกหนึ่งในการส่งเสริมระบบการใช้ยาของประเทศ เพื่อให้มีรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย

☐ ด้านพาณิชย์

-

☐ ด้านชุมชนและพื้นที่

-

☒ ด้านวิชาการ

การนำองค์ความรู้จากผลงานวิจัยไปตีพิมพ์ในวารสารวิชาการเพื่อเผยแพร่ระเบียบวิธีวิจัยและผลการศึกษาสู่สาธารณะ ทำให้เกิดการพัฒนาคำถามความรู้ด้านวิชาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่มีความเกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุ และโรคหายากซึ่งเป็นประเด็นที่ท้าทายในสถานการณ์ปัจจุบัน

13. หน่วยงานผู้ใช้ประโยชน์จากงานวิจัย

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งมีคณะทำงานที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

- (1) คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข
- (2) คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
- (3) คณะทำงานต่อรองราคายาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

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

ผลผลิต/ผลลัพธ์	ตัวชี้วัด	
	เชิงปริมาณ	เชิงคุณภาพ
รายงานฉบับสมบูรณ์	1 ฉบับ	สามารถสื่อสารรายละเอียดของโครงการให้แก่บุคคลที่สนใจได้
เอกสารเชิงนโยบาย (policy brief)	200 ฉบับ	สามารถสื่อสารและสร้างความเข้าใจให้แก่ผู้กำหนดนโยบายได้
การนำเสนอผลการศึกษาต่อผู้กำหนดนโยบาย	อย่างน้อย 1 ครั้ง	ผู้กำหนดนโยบายสามารถนำผลการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบายไปใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจระดับนโยบายได้ เช่น การพิจารณาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ การต่อรองราคายา เป็นต้น

15. ผลกระทบจากงานวิจัย (Research Impact)

- งานวิจัยนี้มีผลกระทบในด้านต่าง ๆ ต่อไปนี้ได้อย่างไร ทางใด

☐ ผลกระทบด้านวิทยาศาสตร์ ได้แก่ ระบุ

.....

☐ ผลกระทบทางด้านเทคโนโลยี ได้แก่ ระบุ

.....

☒ ผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ระบุ

ผู้กำหนดนโยบายสามารถนำผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขและผลกระทบด้านงบประมาณจากการศึกษานี้ไปใช้เป็นส่วนหนึ่งของการพิจารณานำยาชีววัตถุเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วย JIA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเดิม โดยสามารถพิจารณาความคุ้มค่า นำไปใช้ต่อรองราคายา และใช้ประมาณการงบเพื่อจัดสรรงบประมาณให้เหมาะสมหากมีการบรรจุยาชีววัตถุดังกล่าวในบัญชียาหลักแห่งชาติ.....

☒ ผลกระทบทางด้านสังคม ได้แก่ ระบุ

ผลการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบายจากการศึกษานี้ สามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยาที่เป็นเทคโนโลยีใหม่ซึ่งเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจากปัจจุบันผู้ป่วย JIA ส่วนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาและยังไม่มีทางเลือกการรักษาลำดับที่ 2 ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม เทคโนโลยีด้านสุขภาพมีอยู่มากมายและหลากหลาย ในบริบทของประเทศไทยจำเป็นต้องจัดสรรทรัพยากรต่าง ๆ เหล่านี้ให้เหมาะสมและเท่าเทียมกัน การประเมินความคุ้มค่าด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ทำให้ผู้กำหนดนโยบายและผู้เกี่ยวข้องสามารถเปรียบเทียบเทคโนโลยีด้านสุขภาพต่าง ๆ ในข้อบ่งใช้ที่แตกต่าง กันได้.....

☐ ผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ระบุ

.....

☒ ผลกระทบทางการเรียนการสอน ได้แก่ ระบุ

หลังจากสิ้นสุดการศึกษา ผลงานวิจัยสามารถนำไปจัดทำเป็นสื่อการเรียนการสอนสำหรับการพัฒนาแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้

- มีการกำหนดผู้ใช้ (User) ไว้แล้วหรือไม่ ผู้ใช้คือ คณะอนุกรรมการพัฒนายาชีววัตถุหลักแห่งชาติ และคณะทำงานที่เกี่ยวข้องภายใต้คณะอนุกรรมการฯ.....
- กรณีเป็นการสร้างผลิตภัณฑ์และวัสดุ อุปกรณ์ เครื่องมือ โปรแกรม จะสามารถนำผลงานไปเป็นผลิตภัณฑ์หรือไม่

.....

- งานวิจัยนี้มีแผนนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ หรือถ่ายทอดสู่อุตสาหกรรมหรือไม่ อย่างไร

.....

- หากเป็นงานวิจัยพื้นฐาน (Basic research) โปรดระบุว่าได้ทำการศึกษาเพื่อเพิ่มพูนองค์ความรู้ในสาขาวิชานั้นเพื่อเป็นพื้นฐานในการศึกษาต่อไปอย่างไร

.....

.....

เอกสารอ้างอิง

1. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis care & research*. 2019;71(6):717-34.
2. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-7.
3. Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(12):1342-50.
4. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562, ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136, ตอนพิเศษ 95 ง. (ลงวันที่ 17 เมษายน 2562).
5. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Jama*. 2005;294(13):1671-84.
6. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan medical journal*. 2017;34(2):90-101.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390.
8. Ronald M. Laxer, David D. Sherry, Hashkes PJ. *Pediatric rheumatology in clinical practice*. 2 ed. London: Springer International Publishing; 2016 Sep 26. 294 p.
9. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337-46.
10. Drugdex [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#quickanspanelprint>.
11. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [cited 2020 Dec 20]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.
12. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(11):1941-51.
13. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(7):2092-102.

14. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technol Assess.* 2002;6(17):1-43.
15. Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, Feldman BM, Laxer RM. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care and Research.* 2011;63(1):111-9.
16. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. 2016;20(34):1-222.
17. Luca NJ, Burnett HF, Ungar WJ, Moretti ME, Beukelman T, Feldman BM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Treatment With Biologic Agents in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1803-11.
18. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. New England Journal of Medicine.* 2000;342(11):763-9.
19. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(8):810-20.
20. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2007;56(9):3096-106.
21. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: Results of an open-label prospective study. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(2):548-53.
22. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(6):1987-94.
23. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2013;42(6):597-618.
24. Davies C, Lorgelly P, Shemilt I, Mugford M, Tucker K, MacGregor A. Can choices between alternative hip prostheses be evidence based? a review of the economic evaluation literature. *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* 2010;8(1):20.
25. Chaikledkaew U, Kittrongsiri K. Guidelines for health technology assessment in Thailand --the development process. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet.* 2014;97:S4-9.

26. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019;46(2):190-7.
27. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. จำนวนประชากรจากการลงทะเบียน จำแนกตามอายุ เพศ และจังหวัด พ.ศ. 2560 2560 [cited 2562 20 พฤษภาคม]. Available from: <http://statbbi.nso.go.th/staticreport/page/sector/th/01.aspx>.
28. Abdwani R, Abdalla E, Al Arawi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. Pediatric Rheumatology. 2015;13(1):33.
29. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, Organization WH. Adequacy of sample size in health studies: Chichester: Wiley; 1990.
30. Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, et al. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. BMJ Open. 2020;10(9):e037588.
31. รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. [Internet]. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP). 2554. Available from: <https://costingmenu.hitap.net/>.
32. ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศ เดือนธันวาคม 2563 [Internet]. 2563 [cited 1 กุมภาพันธ์ 2563]. Available from: http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp.
33. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคา กลางยา พ.ศ. 2562 [cited 2563 1 กุมภาพันธ์]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_value.