

ความคุ้มค่าของยาชีววัตถุที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดชาวไทย

สิกขวัฒน์ นักร้อง¹, ปิ่น อังวิทิศ¹, อังคณา ชิมเล็ก¹, ผกามาศ ไมตรีมิตร¹, สุรัชย์ โกติรัมย์^{1*}

¹หมวดวิชาบริหารเภสัชกิจ วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000

*ติดต่อผู้พิมพ์: สุรัชย์ โกติรัมย์ วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000 อีเมล surachai.k@rsu.ac.th

บทคัดย่อ

ความคุ้มค่าของยาชีววัตถุที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดชาวไทย

สิกขวัฒน์ นักร้อง¹, ปิ่น อังวิทิศ¹, อังคณา ชิมเล็ก¹, ผกามาศ ไมตรีมิตร¹, สุรัชย์ โกติรัมย์^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(3) : 13-28

รับบทความ: 14 ธันวาคม 2564

แก้ไขบทความ: 29 พฤษภาคม 2565

ตอบรับ: 30 กันยายน 2565

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบงบประมาณของยาชีววัตถุ etanercept, golimumab, infliximab และ secukinumab ในข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด วิธีดำเนินการวิจัย ประเมินความคุ้มค่าด้วยการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis; CUA) โดยใช้แบบจำลอง Decision tree ร่วมกับ Markov จำลองการดำเนินของโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดในผู้ป่วยจนสิ้นอายุขัยด้วยโปรแกรมคำนวณ Microsoft Excel เพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์และสุขภาพของทางเลือกใหม่ซึ่งเป็นการรักษาด้วยยาชีววัตถุ (biological agents) หลังจากผู้ป่วยล้มเหลวจากการใช้ ยาลดอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และ ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (DMARDs) แล้ว เปรียบเทียบกับทางเลือกของการรักษามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ซึ่งเป็นการรักษาด้วยกายภาพบำบัด ผลการประเมินนำเสนอในรูปแบบของค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาวะที่ได้เพิ่มขึ้น (baht/quality-adjusted life years; QALY gained) ผลการศึกษา: ผลการศึกษาในการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ในมุมมองทางสังคมพบว่า ยา secukinumab คล้ายคลึง (Scapho[®]), infliximab คล้ายคลึง (Remsima[®]), etanercept (Enbrel[®]), secukinumab ต้นแบบ (Cosentyx[®]), infliximab ต้นแบบ (Remicade[®]), และ golimumab (Symponi[®]) มีค่า ICER เทียบกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 217,237; 285,902; 434,816; 438,755; 471,172 และ 502,557 บาท ต่อ ปีสุขภาวะที่ได้เพิ่มขึ้น ตามลำดับ และมีภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปี จากการให้ยา secukinumab คล้ายคลึง รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ 252 ล้านบาท สรุปผล: โดยสรุปแล้วจากราคา ณ ปัจจุบันของยาชีววัตถุ 4 ชนิด (6 ผลิตภัณฑ์) ที่นำมาประเมินพบว่า ไม่มียาชีววัตถุใดที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยจากเกณฑ์ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท ต่อปีสุขภาวะที่ได้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การพิจารณาให้ยาชีววัตถุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้คุณค่าของมิติด้านสังคมและจริยธรรมของการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพประกอบการตัดสินใจได้

คำสำคัญ: โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด, ยาชีววัตถุ, การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์, การประเมินความคุ้มค่า



Economic Evaluation of Biologic Drugs Used to Treat Thai Ankylosing Spondylitis Patients

Sikkawat Nakrong¹, Pin Angvitit¹, Angkana Kimlek¹, Pagamas Maitreemit¹, Surachai Kotirum^{1*}

¹ Department of Pharmacy Administration, College of Pharmacy, Rangsit University, Muang, Pathum Thani 12000 Thailand

***Corresponding author:** Surachai Kotirum, Department of Pharmacy Administration, College of Pharmacy, Rangsit University, Muang, Pathum Thani 12000 Thailand. E-mail: surachai.k@rsu.ac.th

Abstract

Economic Evaluation of Biologic Drugs Used to Treat Thai Ankylosing Spondylitis Patients

Sikkawat Nakrong¹, Pin Angvitit¹, Angkana Kimlek¹, Pagamas Maitreemit¹, Surachai Kotirum^{1*}

IJPS, 2022; 18(3) : 13-28

Received: 14 December 2021

Revised: 29 May 2022

Accepted: 30 September 2022

Objective: To assess the cost-effectiveness and budget impact of 4 biologic drugs including etanercept, golimumab, infliximab, and secukinumab under their treatment indication for Thai Ankylosing Spondylitis (AS) patients. **Methods:** Economic evaluation using based on cost-utility analysis approach combining a by adopting decision tree model combined with and a Markov model to simulate the disease progression in among AS patients over their life expectancy. Model was calculated in Microsoft Excel computer program and used to analyze both cost and benefit outcomes by comparing the biological agents as a new alternative after non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) failure with standard option. Analysis results were presented in the form of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in terms of baht/quality-adjusted life years (QALY) gained. **Results:** Under a societal perspective, secukinumab biosimilar (Scapho[®]), infliximab biosimilar (Remsima[®]), etanercept (Scapho[®]), infliximab biosimilar (Remsima[®]), secukinumab original (Cosentyx[®]), infliximab original (Remicade[®]), and golimumab (Symponi[®]) provided the ICERs compared with standard treatment as follows: 217,237; 285,902; 434,816; 438,755; 471,172 and 502,557 baht/QALY gained, respectively. The 5-year budget impact from the administration of secukinumab biosimilar to Thai AS patients is 252 million baht. **Conclusion:** At the current price of the analyzed 4 biological drugs (6 brands), no biological drug offers a good value for money under the Thai context when considering against the willingness-to-pay of 160,000 baht/QALY gained as the cost-effectiveness threshold. However, decision making to include a biologic drug for this patient group to the national essential drug list can additionally consider social and ethical aspects of health technology assessment.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, biological agents, cost-utility analysis, economic evaluation

บทนำ

โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Ankylosing Spondylitis; AS) เป็นโรคหนึ่งในกลุ่มโรค Spondyloarthritis ซึ่งเป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคชัดเจน

(Dean LE *et al.*, 2014) มักพบในกลุ่มคนอายุน้อยกว่า 30 ปี และ พบในผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 3:1 ถึง 3:2 และ มีความเกี่ยวข้องกับยีน HLA-B27 ผู้ป่วยโรคนี้มีอาการ

แสดงที่สำคัญคือ ข้อกระดูกสันหลังและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ เป็น ๆ หาย ๆ การอักเสบเรื้อรังทำให้เกิดความทรมานจาก อาการปวดและจำกัดการเคลื่อนไหว ทำให้ส่งผลกระทบต่อ ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน การสร้างหินปูนและ การเชื่อมติดกันในระยะยาวของข้อดังกล่าว ทำให้เกิดความ พิการจากข้อสันหลังงอติด ผิดรูป และเกิดภาวะทุพพลภาพ ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมทั้งเศรษฐกิจ และสังคมโดยรวมจากการที่ประชากรวัยทำงานเกิดภาวะ ทุพพลภาพ (Boonen A *et al.*, 2001) ผู้ป่วยโรคข้อกระดูก สันหลังอักเสบชนิดติดยึดมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าประชากร ทั่วไปประมาณ 1.5-1.8 เท่า สาเหตุการเสียชีวิตหลัก ๆ มาจาก การติดเชื้อในกระแสเลือด (Exarchou S *et al.*, 2016)

ระยะแรกของอาการปวดหลังช่วงล่างจากการอักเสบ ของข้อกระดูกสันหลังเป็นช่วง ๆ อาจตอบสนองต่อการใช้ยาลด อักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ต่อมาอาการข้ออักเสบชัดเจนขึ้น และลามขึ้น มาถึงระดับเอว ออก และคอ ซึ่งอาจใช้เวลาหลายเดือนหรือหลาย ปี แตกต่างกันตามความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยเกือบทุกรายมักมี อาการข้อสันหลังฝืดขัดหลังตื่นนอนตอนเช้า (morning stiffness) นานเกิน 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะท้ายของโรคจะพบข้อ สันหลังงอติดผิดรูป ทำให้หันศีรษะ ก้มเงย หรือเอี้ยวตัวไม่ได้ ในขณะที่คุณภาพของกระดูกจะเปราะแตกง่ายจากการอักเสบ เรื้อรัง เสี่ยงต่อกระดูกแตกเคลื่อนกดทับไขสันหลัง หากเกิด อุบัติเหตุกระดูกหักแตกต่อกระดูกสันหลัง ผู้ป่วยบางรายอาจมี ข้อระยางค์อักเสบคล้ายข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่ก็มีลักษณะ ข้ออักเสบแบบไม่สมมาตร และเริ่มมีข้ออักเสบบริเวณข้อสะโพก ข้อเข่า และข้อเท้า ก่อนร่วมกับจุดเกาะเอ็นที่ยึดติดกับกระดูก อักเสบ (enthesitis) ซึ่งต่างจากข้ออักเสบรูมาตอยด์

หน่วยงาน Assessment of Spondyloarthritis Inter- national Society/ European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR) แนะนำแนวทางการรักษาต่อผู้ป่วยโรคข้อ กระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Zochling J *et al.*, 2017) โดย การรักษาแบบไม่ใช้ยาร่วมกับการรักษาแบบใช้ยา การรักษา แบบไม่ใช้ยา เช่น การทำกายภาพบำบัดและการออกกำลังกาย เป็นประจำ ส่วนการรักษาแบบใช้ยาจะเริ่มต้นด้วยยา กลุ่ม NSAIDs เช่น ibuprofen และ naproxen และยาด้านรูมาติก ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) เช่น methotrexate, sulfasalazine, leflunomide เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยา และ/หรือ มีความ

ทนต่อผลข้างเคียงของยา NSAIDs ได้น้อย อาจพิจารณาให้ยา paracetamol, ยาในกลุ่ม opioids เช่น morphine, codeine และ tramadol (Dau JD *et al.*, 2018) ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อ ยาข้างต้นทั้งหมด ให้พิจารณาใช้ยาชีววัตถุ (biological agents; BA) เช่น etanercept, golimumab, secukinumab และ infliximab เป็นต้น โดยตัวชี้วัดของการรักษามาตรฐานในทางคลินิก ได้แก่ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 20 (BASDAI20) และ Assessment of Spondyloarthritis Interna- tional Society 20 (ASAS20) ซึ่งหมายถึง การตอบสนองตาม เกณฑ์อาการของโรคดีขึ้นเมื่อเทียบกับอาการตอนเริ่มต้น (baseline) ร้อย ละ 20 (Anderson JJ *et al.*, 2001 and Rudwaleit M *et al.*, 2004) ขณะที่บางการศึกษาอาจใช้เกณฑ์ BASDAI40, BASDAI50, ASAS40, ASAS50 ก็ได้เช่นกัน

ตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคข้อกระดูก สันหลังอักเสบชนิดติดยึดในประเทศไทย กำหนดการรักษามาตรฐาน (standard treatment) โดยแนะนำการรักษาโดยไม่ใช้ ยาเป็นหลัก ส่วนการรักษาโดยใช้ยาถือเป็นการรักษารอง และ ต้องใช้ร่วมกับการรักษาโดยไม่ใช้ยาเสมอ เริ่มต้นให้ผู้ป่วยใช้ ยาในกลุ่ม NSAIDs เพื่อบรรเทาอาการปวดอักเสบและฝืดขัดที่ กระดูกสันหลัง หากผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs 2 ชนิดเป็น เวลานาน 3 เดือนแล้วยังไม่ตอบสนอง สามารถพิจารณาใน กลุ่ม DMARDs ในระหว่างให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs จะต้องทำการประเมินภาวะกำเริบของโรค และเฝ้าระวัง ผลข้างเคียงจากการรักษาเป็นระยะ ๆ ภายหลังการรักษาด้วย ยาในกลุ่ม DMARDs ในขนาดเต็มที่ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนแล้วอาการยังไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาให้การรักษาด้วยยา กลุ่ม biological agents ต่อไป อย่างไรก็ตาม ในต่างประเทศแนะนำ ให้เริ่ม biological agents อย่างรวดเร็วหลังจากผู้ป่วยไม่ ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม NSAIDs โดยยา biological agents ที่ใช้ ใน การรักษาโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดในประเทศไทย ได้แก่ golimumab มีชื่อการค้าคือ Simponi® (Janssen-Cilag), secukinumab มีชื่อการค้าคือ Cosentyx® (Novartis) และ Scapho® (Alcon) ซึ่งเป็น biosimilar ของ Cosentyx® etanercept มีชื่อการค้า คือ Enbrel® (Pfizer), infliximab มีอยู่ด้วยกันสอง ชื่อการค้า คือ Remicade® (Janssen-Cilag) และ Remsima® (Celltrion Inc) ซึ่งเป็น biosimilar ของ Remicade®

การประเมินความคุ้มค่า (Economic evaluation; EE) และผลกระทบต่องบประมาณ (Budget impact analysis; BIA) ของยาในกลุ่ม biological agents นั้น ได้มีการศึกษาข้อมูลยา

biological agents หลากหลายตัวในต่างประเทศ จากการศึกษาต่างประเทศยอมรับว่ายาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีเท่าเทียมกัน (equivalent efficacy) และแสดงความคุ้มค่าในการรักษาโรค AS ในแต่ละบริบท การศึกษาในประเทศอังกฤษที่ใช้แบบจำลอง Markov เปรียบเทียบ golimumab กับ conventional care (combination of NSAIDs, COX-2 inhibitors, DMARDs, and physiotherapy) และ TNF- α inhibitors ตัวอื่น ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional care มีค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผล ส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) เท่ากับ 19,070 ปอนด์ต่อปีสุขภาวะ ส่วน etanercept, infliximab มีค่า ICERs เท่ากับ 21,972 และ 42,532 ปอนด์ต่อปีสุขภาวะ ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า golimumab เป็นตัวเลือกทางการรักษาที่มีความคุ้มค่าที่สุด (Borse RH *et al.*, 2017) อีกการศึกษาหนึ่งของประเทศอังกฤษ (Ara RM *et al.*, 2007) ได้ศึกษาต้นทุน (cost) และผลได้ (benefit) ที่สัมพันธ์กับการใช้ etanercept เป็นระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดอย่างรุนแรง พบว่า เมื่อติดตามการใช้ยาจนถึงปีที่ 25 ค่า ICER ของ etanercept ต่ำกว่า 30,000 ปอนด์ต่อปีสุขภาวะซึ่งเป็นเกณฑ์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) ส่วนยา secukinumab นั้นได้มีการเปรียบเทียบการรักษากับ standard treatment ที่ระยะเวลา 3 เดือนพบว่ามีค่า ICER เท่ากับ 28,748 ปอนด์ต่อปีสุขภาวะ (Emery P *et al.*, 2018) อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในระยะยาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยก็อาจจะมีค่าใช้จ่ายที่สูงต่อระบบสุขภาพที่มีความแตกต่างกัน ดังนั้น เพื่อให้การใช้ยาชีววัตถุในผู้ป่วยโรค AS ของประเทศไทยเป็นไปอย่างเหมาะสมและคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข รวมถึงผลกระทบด้านงบประมาณ จึงดำเนินการศึกษาวิเคราะห์ในครั้งนี้นี้ขึ้นโดยได้รับทุนสนับสนุนให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกยาชีววัตถุเพียงชนิดเดียวจากที่ถูกเสนอเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

วิธีการวิจัย

รูปแบบของการศึกษาและมุมมองของการศึกษา

รูปแบบของการศึกษา (study design) นี้คือ การประเมินความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-based economic evaluation) ชนิดการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA) ภายใต้มุมมองทาง

สังคม (societal perspective) และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ แบบจำลองทำการคำนวณในโปรแกรม Microsoft Excel ปี 2013 โดยใช้แบบจำลอง Decision tree สำหรับวิเคราะห์การตัดสินใจในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา (short-term outcome) ร่วมกับแบบจำลอง Markov จำลองการดำเนินของโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดในผู้ป่วยจนสิ้นอายุขัย (long-term outcome) ที่ปรับมาจากงานวิจัยของ Borse RH และคณะในปี 2017 เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ในหน่วยคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life) โดยผลลัพธ์ที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ปีสุขภาวะ (Quality-adjusted life year; QALY) ที่มีความครอบคลุมผลลัพธ์ทั้งในมิติเชิงปริมาณ คือ จำนวนปีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นร่วมกับมิติทางคุณภาพชีวิต คือ นำหนักอรรถประโยชน์ของสถานะสุขภาพของผู้ป่วย AS ซึ่ง CUA ถูกแนะนำให้ใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และช่วยในการตัดสินใจเชิงนโยบายสาธารณสุขของประเทศไทย

ประชากรเป้าหมายของการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (target population) ของการศึกษานี้คือ ชาวไทยที่ป่วยเป็นโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Thai ankylosing spondylitis patients; AS) ที่มีข้อบ่งชี้ของยา biological agents ตามเกณฑ์ประเมินของแพทย์สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย โดยมีอายุเริ่มต้นที่เข้าสู่แบบจำลองที่ 40 ปี (Chiochanwisawakit P *et al.*, 2019) ซึ่งมีความสมเหตุสมผลสำหรับประเทศไทย ภายหลังการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs และ DMARDs ในขนาดเต็มที่ เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 3 เดือนแล้วล้มเหลว โดยให้พิจารณาให้การรักษาด้วยยาชีววัตถุ (biological agents) ต่อไป

เทคโนโลยีที่เป็นทางเลือกของการรักษาและทางเลือกที่ใช้ในการเปรียบเทียบ

เทคโนโลยีที่เป็นทางเลือกของการรักษา ได้แก่ ยาชีววัตถุ 4 ชนิด แต่มี 6 ผลิตภัณฑ์มียาชื่อการค้า ได้แก่ etanercept (Enbrel[®]), golimumab (Symponi[®]), infliximab ทั้งยาชีววัตถุต้นแบบ (original; Remicade[®]) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar; Remsima[®]); และ secukinumab ทั้งยาชีววัตถุต้นแบบ (Cosentyx[®]) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Scapho[®]) ส่วนทางเลือกที่ใช้ในการเปรียบเทียบ (comparator) ได้แก่ การรักษามาตรฐานที่เป็นการประคับประคองด้วยการทำกายภาพบำบัด

ต้นทุนและมุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

การศึกษาที่ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ดังนั้นต้นทุน (costs) ซึ่งเป็นตัวแปรนำเข้าที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วย

- ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ได้แก่ ราคายา (drug acquisition costs) ค่าบริการผู้ป่วยนอก และค่าบริการทางกายภาพบำบัดและทางเวชกรรมฟื้นฟู
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าอาหาร ค่าเดินทาง โดยจะปรับให้เป็นปี 2563 โดยใช้ค่าดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer price index; CPI) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการเปลี่ยนแปลงราคาสินค้าและบริการโดยเฉลี่ยที่ผู้บริโภคจ่ายไปสำหรับกลุ่มสินค้าและบริการที่กำหนด หมวดการตรวจรักษาและบริการส่วนบุคคลก็เป็นอีกหมวดหนึ่งที่อยู่ในกลุ่มสินค้าและบริการที่กำหนด ประโยชน์ของดัชนีราคาผู้บริโภค เช่น ใช้เป็นแนวทางในการพยากรณ์การตลาด และราคาสินค้าต่าง ๆ หรือช่วยในการหามูลค่าของเงินที่แท้จริง ซึ่งค่าเดินทางของผู้ป่วย AS ในการเข้ามารักษาที่โรงพยาบาลแต่ละครั้งในปี 2563 นั้นสามารถหาได้จาก (จำนวนเงินในเวลาฐาน/ดัชนีในเวลาฐาน) × ดัชนีในเวลาอ้างอิง
- รายได้ที่สูญเสียไปจากการเจ็บป่วย เช่น ค่าแรงที่ต้องขาดงาน

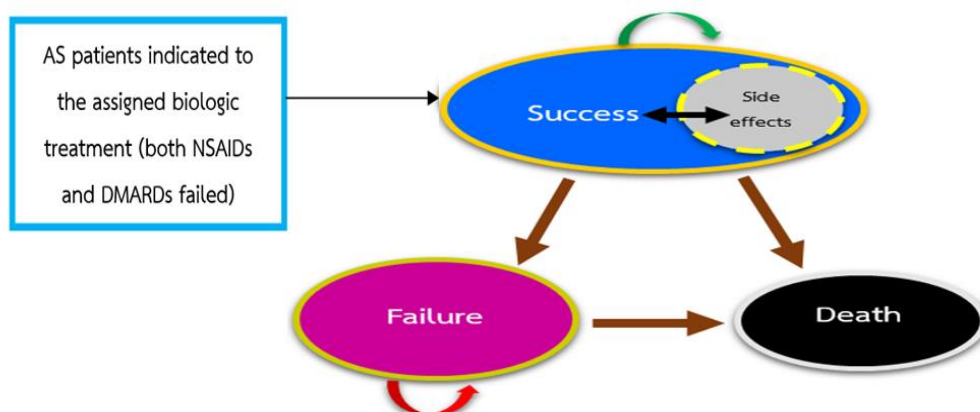
ตัวแปรนำเข้าด้านระบาดวิทยาและประสิทธิผลของยาชีววัตถุ

ตัวแปรนำเข้า (input parameters) อื่น ๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ ประกอบไปด้วย ผลสัมฤทธิ์/ประสิทธิผล (efficacy/effectiveness) และ ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ (utility weight) เพื่อใช้คำนวณปีสุขภาวะ

(QALYs) ได้จากการทบทวนวรรณกรรม จากแหล่งข้อมูลที่ระบุไว้ในตารางที่ 1

แบบจำลอง กรอบระยะเวลา อัตราปรับลด และรอบการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ (cycle length)

กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง (time horizon) เป็นตลอดชีพ (lifetime) ของผู้ป่วย AS และเนื่องจากการศึกษานี้มีกรอบเวลามากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตจึงถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discount rate) ร้อยละ 3 สำหรับทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคต (future costs and benefits) ตามที่ระบุในคู่มือประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ของประเทศไทย (Chaikledkaew U, 2009) การประเมินใช้แบบประเมิน Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ซึ่งใช้เป็นตัวชี้วัดทางการรักษา ที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย AS สำหรับผลกระทบที่เกิดขึ้นในช่วงเวลา 3 เดือนแรกของการตอบสนอง ซึ่งเป็นผลระยะสั้น (short-term outcome) โดยพิจารณาจากผลทางคลินิกของการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 (BASDAI50 response) โดยมีทางเลือกเริ่มต้นเมื่อบุคคลได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AS แล้วจะเข้าสู่ 2 ทางเลือกของการรักษาเปรียบเทียบกับ ได้แก่ ทางเลือกที่มีการให้ยาชีววัตถุต่อการรักษาด้วย NSAIDs และต่อด้วย DMARDs ล้มเหลว ส่วนทางเลือกอีกด้านจะไม่มีการให้ยาชีววัตถุ แต่เป็นการให้การรักษาประคับประคองหลังจากล้มเหลวจากการใช้ NSAIDs และต่อด้วย DMARDs ซึ่งผลลัพธ์ต้นทุนและปีสุขภาวะจะนำจากส่วนที่ส่องมาคำนวณด้วยเพื่อเปรียบเทียบระหว่างการมีและไม่มีการให้ยาชีววัตถุ



รูปที่ 1 คือ Markov model จำลองการดำเนินของโรคกระดูกสันหลังอักเสบยึดติดในผู้ป่วยไปจนถึงอายุขัยที่ปรับมาจากงานวิจัยที่ทบทวนวรรณกรรม (Emery P, *et al.*; 2018)

จากรูปที่ 1 คือ Markov model จำลองการดำเนินของโรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดดัดยัดในผู้ป่วยไปจนถึงสิ้นอายุขัย โดยประกอบด้วยสถานะสุขภาพ (health state) 3 สถานะ ได้แก่ 1. Success ซึ่งหมายถึงการใช้ยาชีววัตถุประสบผล หรือ ไม่เกิดความล้มเหลวในการรักษา 2. Failure ซึ่งหมายถึงยาล้มเหลวในการรักษา แล้วต้องมารักษาด้วยการทำกายภาพบำบัด (standard treatment; ST) และ 3. การตาย (death) โดยผู้ป่วยทุกคนมีความน่าจะเป็นที่คงสภาพอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมหรือเปลี่ยนสถานะสุขภาพทุก 3 เดือน (3-month cycle length) เฉพาะสถานะ Success หรือ Failure ในแบบจำลองนี้ได้กำหนดให้เหตุการณ์ต่าง ๆ เคลื่อนไปตามความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ (transitional probabilities) ไปจนกระทั่งประชากรในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนการรักษาด้วยยา biological agent} - \text{ต้นทุนการรักษามาตรฐาน}}{\text{ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยยา biological agent} - \text{ปีสุขภาวะการรักษามาตรฐาน}}$$

ถ้าค่า ICER มีค่ามากกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งเป็นเกณฑ์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) ของประเทศไทยตามที่คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขกำหนด (Chaikledkaew U, 2009) มาตรการหรือยานั้นจะไม่

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การประเมินความคุ้มค่าด้วยการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Economic evaluation using cost-utility analysis) : แสดงด้วยค่า อัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness ratio; ICERs)

2. การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) : โดยใช้ การวิเคราะห์ความไวทางเดียว (One-way sensitivity analysis) โดยใช้ Tornado diagram และการวิเคราะห์ความไวด้วยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis (PSA))

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

ผลลัพธ์ของการประเมินความคุ้มค่า (economic evaluation) แสดงในรูปแบบของค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) คือ อัตราส่วนระหว่างต้นทุนที่เพิ่มขึ้น เพื่อเปรียบเทียบกับผลลัพธ์ทางสุขภาพส่วนเพิ่ม โดยคำนวณได้จากสูตร

คุ้มค่า โดยกรณีที่ค่า ICER ของยาชีววัตถุที่ทำการประเมินไม่ผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่า จะมีการใช้ Threshold analysis เพื่อหาราคาสูงสุดของยาแต่ละชนิดที่ทำให้ผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่า

ตารางที่ 1 ตัวแปรนำเข้าที่ใช้ในแบบจำลอง (บาท, ปีที่คิดต้นทุน: 2563)

ตัวแปรนำเข้า	ค่ากลาง	พิสัย	แหล่งข้อมูล
อัตราปรับลด	3%	-	(Guntawongwan K. <i>et al.</i> , 2009)
อายุเริ่มต้นที่เข้าสู่แบบจำลอง	40	-	(Chiochanwisawakit P A., <i>et al.</i> , 2019)
ข้อมูลด้านระบาดวิทยา			
ความชุกของผู้ป่วย AS ในประชากรไทย	0.1%	-	(Dean LE. <i>et al.</i> , 2014)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตตามธรรมชาติ ณ อายุ 40 ปี	0.017	0.014-0.021	(World Health Organization., 2018)
ความเสี่ยงของการเสียชีวิตของผู้ป่วย AS	1.650	1.320-1.980	(Exarchou S. <i>et al.</i> , 2016)
ความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียง (TB) ของยา etanercept	0.023	0.018-0.028	(JC Jr D, <i>et al.</i> , 2008)
ความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียง (TB) ของยา golimumab	0.010	0.008-0.012	(Deodhar A, <i>et al.</i> , 2018)
ความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียง (TB) ของยา infliximab	0.010	0.008-0.012	(Van Der Heijde D, <i>et al.</i> , 2005)
ความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียง (TB) ของยา secukinumab	0.009	0.007-0.011	(Marzo-ortega H, <i>et al.</i> , 2017)



ตารางที่ 1 ตัวแปรนำเข้าที่ใช้ในแบบจำลอง (บาท, ปีที่คิดต้นทุน: 2563) (ต่อ)

ตัวแปรนำเข้า	ค่ากลาง	พิสัย	แหล่งข้อมูล
ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาชีววัตถุ			
ความน่าจะเป็นของการตอบสนองต่อยา etanercept	0.440	0.350-0.530	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการตอบสนองต่อยา golimumab	0.411	0.330-0.490	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการตอบสนองต่อยา infliximab	0.531	0.420-0.640	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการตอบสนองต่อยา secukinumab	0.280	0.220-0.340	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการล้มเหลวของยา etanercept	0.252	0.200-0.300	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการล้มเหลวของยา golimumab	0.140	0.110-0.170	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการล้มเหลวของยา infliximab	0.171	0.140-0.200	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ความน่าจะเป็นของการล้มเหลวของยา secukinumab	0.153	0.120-0.180	(Deodhar A., <i>et al.</i> , 2020)
ข้อมูลด้านต้นทุน (บาท)			
ต้นทุนทางการแพทย์ต่อ 3 เดือน (หรือ 1 cycle length)			
ค่ายา etanercept	92,910	74,328-111,493	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา golimumab	109,020	86,783-130,174	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา Infliximab original ใน 3 เดือนแรก	169,082	134,593-201,889	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา Infliximab original ใน 3 เดือนถัดไป	84,541	67,296-100,945	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา Infliximab biosimilar ใน 3 เดือนแรก	101,593	80,870-121,306	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา Infliximab biosimilar ใน 3 เดือนถัดไป	50,797	40,435-60,653	(TIMS (Thailand) Ltd. 2018)
ค่ายา secukinumab original ใน 3 เดือนแรก	177,120	140,991-211,487	(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health., 2017)
ค่ายา secukinumab original ใน 3 เดือนถัดไป	75,909	60,425-90,637	(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health., 2017)
ค่ายา secukinumab biosimilar ใน 3 เดือนแรก	86,334	68,723-103,085	*
ค่ายา secukinumab biosimilar ใน 3 เดือนถัดไป	37,000	29,453-44,179	*
ค่าบริการแผนกผู้ป่วยนอก	437	348-522	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่าการรักษาด้วยกายภาพบำบัด	4,002	3,186-4,778	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่าบริการตรวจเลือด (CBC; complete blood count test)	125	99-149	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่าบริการตรวจเอนไซม์ตับ (liver function test)	485	387-580	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่ารักษาโรคที่เป็นผลข้างเคียงของยาชีววัตถุ	94,064	75,251-112,876	(Kamolratanakul P. <i>et al.</i> , 1999)
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ต่อ 3 เดือน (หรือ 1 cycle length)			
ค่าเดินทาง	220	176-264	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่าอาหาร	81	65-97	(Riewpaiboon A., 2010)
ค่าขาดรายได้	248	198-297	(Riewpaiboon A., 2010)
ข้อมูลด้านอรรถประโยชน์			
ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย AS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	0.690	0.552-0.828	(Chiochanwisawakit P A., <i>et al.</i> , 2019)
ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย AS ที่ตอบสนองต่อการรักษา	0.910	0.728-1.092	(Chiochanwisawakit P A., <i>et al.</i> , 2019)

*Age-specific natural mortality probabilities among Thai population were varied until reaching their life expectancy

การวิเคราะห์ความไว

เนื่องจากข้อมูลที่น่าเข้าไปในแบบจำลองมีความไม่แน่นอน (uncertainty) ดังนั้น จึงต้องประเมินผลของความไม่แน่นอนของตัวแปรเหล่านั้น การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ความไว 2 แบบ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ซึ่งแสดงผลในรูปของ tornado diagram โดยดูการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER เมื่อเปลี่ยนค่าของตัวแปรนำเข้าเป็นค่าต่ำสุดหรือค่าสูงสุด และการวิเคราะห์ความไวแบบที่สอง คือ probabilistic sensitivity analysis (PSA) เป็นการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น โดยการเปลี่ยนค่าของตัวแปรนำเข้าหลาย ๆ ตัวพร้อมกัน โดยใช้คอมพิวเตอร์ ซึ่งทำการสุ่ม 1,000 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่า ICER แต่ละครั้ง แล้ว plot กราฟในระนาบต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) จุดหนึ่งจุดแทนการวิเคราะห์หนึ่งครั้ง

ผลการวิจัย

ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes)

แบบจำลองคาดการณ์ว่า ผู้ป่วย AS จะใช้ยา etanercept, infliximab, secukinumab, golimumab ได้เป็นระยะเวลานาน 14 รอบ (14 cycles หรือ 42 เดือน), 20 รอบ (20 cycles หรือ 60 เดือน), 22 รอบ (22 cycles หรือ 66 เดือน), และ 24 รอบ (24 cycles หรือ 72 เดือน) ตามลำดับ ส่วนการใช้ยา NSAIDs, DMARDs และการรักษามาตรฐาน จะใช้ได้เป็นระยะเวลา 7 รอบ (7 cycles หรือ 19 เดือน), 14 รอบ (14 cycles หรือ 40 เดือน) และ 113 รอบ (113 cycles หรือ 337 เดือน) ตามลำดับ นอกจากนี้ แบบจำลองคาดการณ์ว่า ยา biological agents มีประสิทธิภาพ (QALY) ของผู้ป่วยเท่ากับ 16.80, 17.03, 16.79 และ 16.99 ตามลำดับ ขณะที่ การรักษามาตรฐาน เท่ากับ 16.47 ดังนั้น จึงเพิ่มประสิทธิภาพได้เท่ากับ 0.33, 0.56, 0.32, 0.52 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ การรักษามาตรฐาน โดยที่การใช้ยา NSAIDs, DMARDs จะมีประสิทธิภาพ เท่ากับ 16.68 และ 16.65 ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis)

แบบจำลองคาดการณ์ทั้งหมด (outcome estimation from model-based cost-utility analysis) แสดงในตารางที่ 3 ซึ่งพบว่า ด้วยยา infliximab ต้นแบบมีต้นทุนรวมทางการรักษามากที่สุดเท่ากับ 376,025 บาทของการใช้ยาตลอดชีวิต (lifetime

cost) ซึ่งเป็นการคิดต้นทุนค่ายา (direct medical costs) รวมกับ ค่าเดินทางและค่าอาหาร (direct non-medical costs) ของการ มารับยาและตรวจติดตาม (follow-up appointment) ในแต่ละรอบ (cycle) ไปจนผู้ป่วยเสียชีวิต (total lifetime cost) โดยมี ต้นทุนส่วนเพิ่ม (incremental cost) ที่มากกว่าการรักษา มาตรฐาน (standard treatment) ซึ่งเป็นตัวเปรียบเทียบ ของยา secukinumab คล้ายคลึง, secukinumab ต้นแบบ, etanercept, infliximab คล้ายคลึง, golimumab และ infliximab ต้นแบบ เท่ากับ 70,677 บาท; 142,665 บาท; 145,684 บาท; 160,656 บาท, 256,866 บาท และ 264,765 บาท ตามลำดับ ในขณะที่ ผู้ป่วยมีชีพที่ปรับด้วยน้ำหนักอรรถประโยชน์ทำให้กลายเป็นปี สุขภาวะ (quality-adjusted life year; QALY) ที่ได้เพิ่มขึ้น (incremental QALY) เท่ากับ 0.33, 0.33, 0.34, 0.56, 0.51, และ 0.56 ปีสุขภาวะต่อผู้ป่วยหนึ่งราย ตามลำดับ จึงส่งผลให้มีค่า อัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) เท่ากับ 217,237; 438,755; 434,816; 285,902; 502,557 และ 471,172 บาท/ปีสุขภาวะ ตามลำดับ ซึ่งไม่มียาชีววัตถุ (biologic agents) ตัวใดมีความ คุ่มค่า ณ ราคาปัจจุบันของยาชีววัตถุทุกตัวในการประเมินครั้งนี้ เมื่อเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) ที่ 160,000 บาท/ปีสุขภาวะที่ได้เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 2)

จากผลการคำนวณจากตารางที่ 2 สามารถนำมาหาค่า ผลต่างเพื่อให้ทราบราคาที่ยาที่เมื่อลดลงแล้วจะสามารถทำให้เกิด ความคุ้มค่าได้โดยคิดเป็นราคาที่ควรลดต่อหน่วยดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงราคาที่ควรลดลงน้อยที่สุดจากราคา กลางปัจจุบันที่จำหน่ายในประเทศไทย แล้วจะทำให้ยานั้นมี ความคุ้มค่า โดยการวิเคราะห์ยาชีววัตถุทั้ง 6 ผลิตภัณฑ์พบว่า ราคา ยา secukinumab biosimilar (Scapho®) ลดลงน้อยที่สุด ตั้งแต่ร้อยละ 27 จากราคาปัจจุบัน จะทำให้ยาผ่านเกณฑ์ความ คุ่มค่าได้ที่เกณฑ์ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ เช่นเดียวกับยาที่เหลือที่มีความจำเป็นต้องลดในจำนวนที่ มากกว่า ดังรายละเอียดที่ระบุในตาราง



ตารางที่ 2 ค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาชีววัตถุในกรอบเวลาตลอดชีวิต (lifetime time horizon) เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน

Drug	Lifetime cost (baht)	Incremental cost	QALY (year)	Incremental QALY	ICER vs. Standard treatment
Standard treatment	113,139	-	16.47	-	Reference case
Scapho [®]	183,795	70,677	16.79	0.33	217,237
Cosentyx [®]	255,125	142,665	16.79	0.33	438,755
Enbrel [®]	258,804	145,684	16.80	0.34	434,816
Remsima [®]	273,796	160,656	17.03	0.56	285,902
Symponi [®]	369,995	256,866	16.99	0.51	502,557
Remicade [®]	377,905	264,765	17.03	0.56	471,172

หมายเหตุ: etanercept (Enbrel[®]), golimumab (Symponi[®]), infliximab (ยาชีววัตถุต้นแบบ (original; Remicade[®]) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar; Remsima[®]), และ secukinumab (ยาชีววัตถุต้นแบบ (Cosentyx[®]) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Scapho[®]) การรักษามาตรฐาน (Standard treatment) เป็นการรักษาระดับประคับประคองโดยไม่ใช้ยาเป็นหลัก เช่น การทำกายภาพบำบัด การออกกำลังกาย

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ Threshold analysis

Biological agents	Price per unit	% Reduction needed
Scapho [®]	12,333 baht/vial	27% (3,299 baht)
Remsima [®]	33,864 baht/vial	45% (15,174 baht)
Cosentyx [®]	25,303 baht/vial	64% (16,269 baht)
Etanercept	7,742 baht/syringe	65% (5,024 baht)
Remicade [®]	56,360 baht/vial	67% (37,671 baht)
Symponi [®]	36,340 baht/syringe	69% (25,062 baht)

การวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณ (budget impact analysis)

คาดการณ์จำนวนผู้ป่วย AS ต่อปี เท่ากับ 256 คน (แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน AS ประเมินจำนวนที่สูงสุดรวมทุกสิทธิประกันสุขภาพที่เป็นไปได้จากที่มีแพทย์ที่วินิจฉัยเป็นที่สุดได้จากเพียงโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่เป็นโรงเรียนแพทย์เท่านั้น จากเอกสารสรุปการประชุมเพื่อเสนอยา biological agents เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยจำนวนนี้เป็นตัวเลขที่มากที่สุดที่เป็นไปได้ ขณะที่ตัวเลขของผู้ที่รักษาด้วยโรค AS จริงด้วยยา NSIADs และ DMARDs

ณ ปัจจุบันมีประมาณ 100 คน โดยที่มีเฉพาะสิทธิสวัสดิการข้าราชการที่เป็นโรค AS เท่านั้นที่สามารถเบิกจ่ายยาชีววัตถุ (infliximab/etanercept) ให้ตนเองได้ ส่วนอีก 2 สิทธิยังต้องจ่ายด้วยตนเอง ซึ่งยาชีววัตถุเหล่านั้นยังมีราคาสูง) โดยวิเคราะห์ในระยะเวลา 5 ปี โดยคุณต้นทุนรวมต่อปีของยาชีววัตถุกับจำนวนผู้ป่วยคาดการณ์ต่อปี ทำให้มีผลกระทบงบประมาณของการใช้ยา secukinumab biosimilar เท่ากับ 252 ล้านบาท ณ ราคาปัจจุบัน (at current price) แต่ ณ ราคาที่จุดคุ้มค่า (at cost-effectiveness price) จะก่อให้เกิดผลกระทบงบประมาณเท่ากับ 185 ล้านบาท

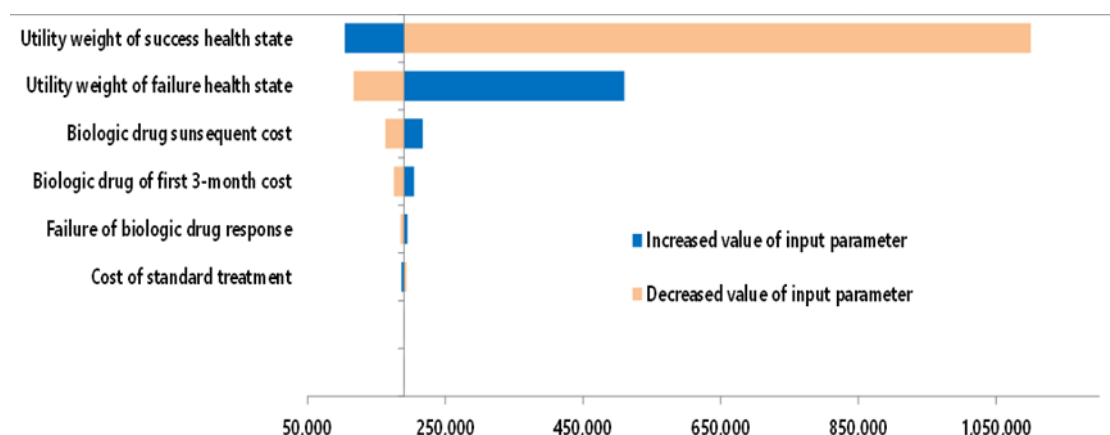
ตารางที่ 4 ผลกระทบงบประมาณ (budget impact analysis) ของ secukinumab จากผู้ป่วย 22,256 คน

Secukinumab biosimilar for	Year	At Current price	At Cost-effectiveness price
256 AS patients	1	50,517,442	37,003,039
	2	50,517,442	37,003,039
	3	50,517,442	37,003,039
	4	50,517,442	37,003,039
	5	50,517,442	37,003,039
Total		251,587,213 บาท	185,015,194 บาท

ผลการวิเคราะห์ความไว

ผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ด้วย tornado diagram ของการรักษาด้วยยา secukinumab biosimilar เทียบกับการรักษามาตรฐาน (รูปที่ 2) พบว่า ตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด คือ ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย AS ที่ยังตอบสนองต่อการรักษา (utility weight of AS active with response to treatment) โดยหาก input parameter ตัวนี้ลดลงร้อยละ 20 (lower bound) จะส่งผลให้ค่า ICER

เพิ่มขึ้นร้อยละ 479 ในทางตรงกันข้าม หากเพิ่มค่าของ input parameter นี้เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 (upper bound) จะส่งผลให้ค่า ICER ลดลงร้อยละ 45 นอกจากนี้ ตัวแปรที่มีผลรองลงมา คือ ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย AS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (utility weight of AS active on standard treatment) โดยหาก input parameter ตัวนี้ลดลงร้อยละ 20 (lower bound) จะส่งผลให้ค่า ICER ลดลงร้อยละ 39 ในทางตรงกันข้าม หากเพิ่มค่าของ input parameter นี้เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 (upper bound) จะส่งผลให้ค่า ICER เพิ่มขึ้นร้อยละ 168 ดังกล่าวเพิ่มขึ้น



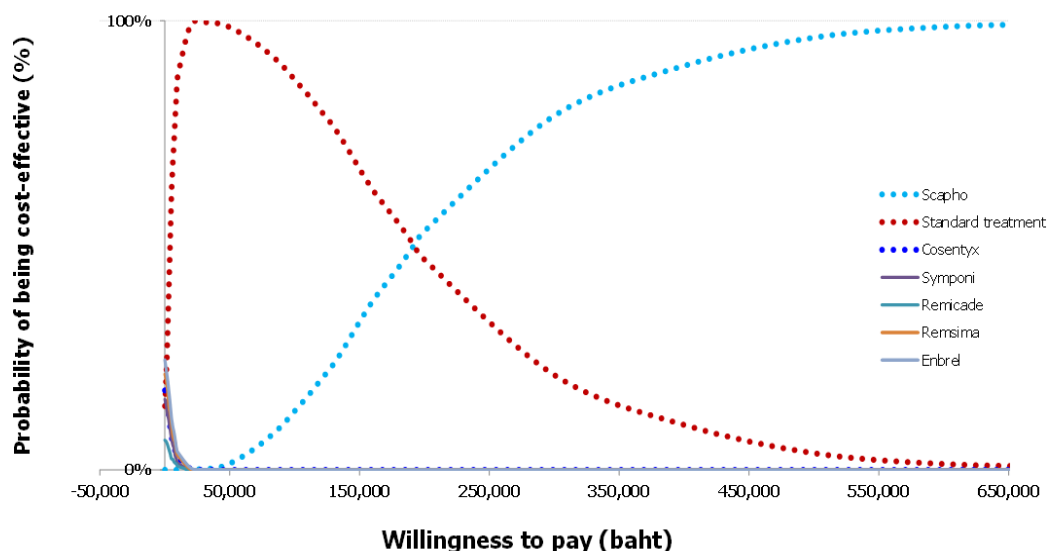
รูปที่ 2 Tornado diagram ของยาชีววัตถุเทียบกับการรักษามาตรฐาน

ผลการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นของยา secukinumab biosimilar เทียบกับการรักษามาตรฐาน (standard treatment) เนื่องจากยาชีววัตถุตัวนี้มีค่า ICER ที่ต่ำที่สุดในกลุ่มยา biological agents จากการสุ่มตัวแปรนำเข้าพร้อม ๆ กันทั้งหมด 1,000 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่า ICER แต่ละครั้งแล้ว plot กราฟในระนาบต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) โดยให้จุดหนึ่งจุดแทน ICER หนึ่งค่าพบว่า การรักษาด้วยยา secukinumab biosimilar ส่วนใหญ่อยู่

ในจุดภาคขาบน คือ อัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าเป็นบวก ซึ่งหมายความว่า ยา secukinumab biosimilar มีประสิทธิภาพที่สูงกว่าแต่ก็มีต้นทุนที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตาม ยังเห็นโอกาสของความคุ้มค่าแน่นอน เนื่องจากมีค่า ICER บางส่วนอยู่ในจุดภาคซ้ายบน คือ มีต้นทุนที่สูงแต่มีประสิทธิผลต่ำ ซึ่งเป็น cost-saving ส่วนผลการวิเคราะห์แล้วนำเสนอในรูปของ Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC) พบว่า เมื่อความเต็มใจจ่าย

ประมาณ 200,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่ได้เพิ่มขึ้น โอกาสที่ยา secukinumab biosimilar จะคุ้มค่าน้อยลง 50 แต่ถ้ามีความเต็มใจจ่ายตั้งแต่ 500,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่ได้เพิ่มขึ้น

ยา secukinumab biosimilar จึงจะมีโอกาสคุ้มค่าน้อยลง 100 (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA ของยา secukinumab biosimilar เทียบกับการรักษามาตรฐาน แสดงในรูปแบบของ Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)

อภิปรายผลการวิจัย

แบบจำลองของการศึกษาครั้งนี้คาดประมาณระยะเวลาในการใช้ยาชีววัตถุ (biological agents) ที่มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวที่พบว่า ยา infliximab มีการใช้ที่ยาวนานที่สุดตามหลักฐานที่ปรากฏในปัจจุบันในระยะเวลา 24 เดือน (Braun J *et al.*, 2008), ยา secukinumab เป็นระยะเวลา 24 เดือน (Braun J *et al.*, 2017), ยา etanercept เป็นระยะเวลา 25 เดือน (Dijkmans B *et al.*, 2009), และ ยา golimumab เป็นระยะเวลา 91 เดือน (Rotar Z *et al.*, 2018) ซึ่งสอดคล้องกับแบบจำลองของการศึกษาที่ได้คาดประมาณว่า ยา golimumab สามารถใช้ได้เป็นระยะเวลานานที่สุด คือ 24 รอบหรือ 72 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับหลักฐานการใช้ที่ยาวนานที่สุด ณ ปัจจุบันที่ 91 เดือน อนึ่ง ผู้วิจัยกำหนดอายุเริ่มต้นของผู้ป่วย AS ในแบบจำลอง คือ 40 ปี (Chiwchanwisawakit P *et al.*, 2019) ซึ่งมีความสมเหตุสมผลสำหรับประเทศไทย เนื่องจากหลักฐานที่มีอยู่พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยไม่ได้ต่ำมาก และเนื่องจากโรค AS มีความยากลำบากในการตรวจวินิจฉัยยืนยัน จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนมากที่วินิจฉัยได้แน่ชัดมีการดำเนินไปของโรคนานแล้ว ทำให้มีอายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปี นอกจากนี้ ยาทั้งสามกลุ่ม

NSAIDs, DMARDs และ biological agents ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วย AS มีชีวิตยืนยาวขึ้น แต่ผู้ป่วยจะทนต่อยาชีววัตถุ ได้ยาวนานกว่ายาในกลุ่มข้างต้น ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางคลินิกในปัจจุบัน (Borse *et al.*, 2017)

จากผลการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์พบว่า ยา infliximab ให้ค่าประสิทธิภาพมากที่สุด โดยถือว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ (Baji P *et al.*, 2014) และยา infliximab original มีต้นทุนรวมตลอดชีวิตมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ยา biological agents ทั้งหมดยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ณ ราคาปัจจุบัน ตามเกณฑ์ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ นอกจากนี้ยา secukinumab biosimilar มีแนวโน้มที่จะมีความคุ้มค่าโดยการลดราคาลดลงเมื่อเทียบกับยา biological agents ที่เหลือ โดยพบว่าต้องลดราคาลงประมาณร้อยละ 27 ของราคาปัจจุบันดังในตารางที่ 4 จึงจะทำให้มีความคุ้มค่า ทำให้ยานี้มีแนวโน้มสูงที่สุดที่จะถูกเลือกใช้เป็นลำดับแรกเมื่อผู้ป่วย AS ล้มเหลวจากการใช้ NSAIDs และ DMARDs ผลการศึกษานี้มีความแตกต่างจากผลการประเมินความคุ้มค่าที่ทำในประเทศอังกฤษที่พบว่า golimumab ผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศอังกฤษที่

20,000 ปอนด์ต่อปีสุขภาพะ เมื่อเทียบกับยา biological agents ตัวอื่น ๆ ในการรักษาโรค AS golimumab มีค่า ICER เท่ากับ 19,070 ปอนด์ต่อปีสุขภาพะ (Borse *et al.*, 2017) อีกการศึกษาหนึ่งในประเทศเยอรมัน พบว่า ยา etanercept ให้ค่า ICER เท่ากับ 22,147 ยูโรต่อปีสุขภาพะเมื่อเทียบกับ NSAIDs ซึ่งผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 30,000 ยูโรต่อปีสุขภาพะ แต่การศึกษานี้ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุ ชนิดอื่น ๆ (Neilson AR *et al.*, 2010) แต่ในทางตรงกันข้าม ผลการศึกษาของยา etanercept ในประเทศอังกฤษ ให้ค่า ICER เท่ากับ 22,700 ปอนด์ต่อปีสุขภาพะ ซึ่งไม่คุ้มค่า (18) ส่วนการประเมินความคุ้มค่าของยา secukinumab ในประเทศแคนาดา พบว่า ยา secukinumab ขนาด 150 mg มีค่า ICER ตกอยู่ใน quadrant ที่เป็น cost saving เมื่อเทียบกับ certolizumab pegol, adalimumab, golimumab, etanercept และ infliximab เนื่องจากยา secukinumab ให้ค่า QALY ที่มากที่สุด คือ 16.46 ในขณะที่มีต้นทุนรวมน้อยที่สุด (Goeree R *et al.*, 2018)

ยาชีววัตถุที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย AS ทุกตัว มีผลสัมฤทธิ์/ประสิทธิผล (efficacy/effectiveness), ความปลอดภัย (safety) เช่น ทำให้เป็นโรคฉีกขาดจากการใช้ยาชีววัตถุ, และ อัตราการล้มเหลวจากการใช้ยา (failure rate) ที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาแล้ว (no drug response) หรือทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ (side effect intolerance) ไม่แตกต่างกัน (Ungprasert P *et al.*, 2017) ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ต้นทุน-ต่ำสุดเพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายสาธารณสุข พบว่า secukinumab biosimilar มีต้นทุนการใช้ยาต่อปีต่ำที่สุด โดยคิดจากราคายาอย่างเดียว (สอบถามจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่งที่มีการสั่งยานี้มาใช้) อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายาจะเพิ่มปีสุขภาพะได้น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุตัวอื่นๆ แต่มีต้นทุนรวมตลอดชีพที่ต่ำที่สุด จึงทำให้ค่า ICER เมื่อประเมินแบบต้นทุน-อรรถประโยชน์มีค่าที่น้อยกว่ายาชีววัตถุอื่นๆ อนึ่ง เนื่องจากยังไม่ทราบราคาที่แท้จริงของ secukinumab original จึงนำราคามาจากต่างประเทศ และไม่ได้ประเมินผลกระทบงบประมาณ

ผลการวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) แสดงให้เห็นว่า ตัวแปรนำเข้าที่ส่งผลให้ค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุดคือ ค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ ตามมาด้วยค่ายาชีววัตถุในช่วงผ่านช่วงการเริ่มให้ยาแล้ว โดยค่าน้ำหนักอรรถประโยชน์ที่ใช้เท่ากันกับทุกชนิดของยาชีววัตถุที่นำมาประเมินครั้งนี้ แต่จะแตกต่างกันที่จำนวนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาที่นำมาคำนวณปีสุขภาพะ จึงทำให้ปี

สุขภาพะของผู้ป่วยที่ใช้ยาต่างกันมีค่าต่างกัน ขณะที่การวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) แสดงให้เห็นว่า ที่ความเต็มใจจ่ายที่ใช้ตัดสินความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) ของประเทศไทยนั้น จะมียาชีววัตถุเพียงตัวเดียวที่มีโอกาสคุ้มค่าประมาณร้อยละ 30 ได้แก่ ยา secukinumab biosimilar (Scapho[®]) ส่วนผลกระทบงบประมาณสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคข้อสันหลังอักเสบชนิดดัดยัด จากการรายงานโดยทั่วไปพบว่า โรคนี้มีความชุกประมาณร้อยละ 0.1 (Dean LE *et al.*, 2014) ของประชากรไทย หรือ คิดเป็นประมาณ 70,000 คน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากความยากลำบากในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคนี้จริง แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่รักษาโรคนี้เป็นระยะเวลายาวนานได้คาดประมาณจำนวนผู้ป่วยทั้งประเทศที่มากที่สุดเท่ากับ 256 คนต่อปี หรือ คิดเป็น 0.37% ของผู้ป่วยที่คาดว่าทั้งหมด ซึ่งเป็นจำนวนที่น้อยมาก (top of the iceberg) ทำให้ถึงแม้ว่ายาชีววัตถุ จะราคาสูงทั้งต่อครั้งการใช้และระยะเวลาในการใช้ (high price per dose and per usage duration) แต่ก็จะมีผู้ป่วยจำนวนไม่มาก จึงทำให้ผลกระทบงบประมาณสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ไม่สูงมาก นอกจากนี้ การใช้ยาชีววัตถุยังถูกจำกัดการสั่งใช้เฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญซึ่งยังมีจำนวนน้อย โดยผลกระทบงบประมาณที่ปรับลดแล้ว (discounted budget impact) ในระยะเวลา 5 ปี ของ secukinumab biosimilar เท่ากับ 237 ล้านบาท ซึ่งต่ำกว่ายา infliximab original ประมาณ 305 ล้านบาท

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

การศึกษานี้ทำเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาชีววัตถุเพื่อรักษาผู้ป่วย AS เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ การใช้ยาชีววัตถุทั้ง 4 ชนิด (6 ผลิตภัณฑ์) สามารถชะลอการดำเนินโรค AS จึงทำให้เพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วยได้มากกว่า และเมื่อวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ พบว่า ยา secukinumab biosimilar มีค่า ICER ที่น้อยที่สุดและมีผลกระทบงบประมาณน้อยที่สุด ส่วนยา golimumab มีค่า ICER ที่มากที่สุด อย่างไรก็ตาม ณ ราคาปัจจุบัน ยาชีววัตถุรักษา AS 4 ชนิด ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จึงจำเป็นต้องมีการลดราคา อย่างไรก็ตาม การประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (HTA; health technology assessment) ที่พิจารณาหลาย ๆ ด้าน ทั้งด้านคุณค่าทางคลินิก (clinical value; efficacy/effectiveness), ด้านคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์ (economic value), ทางด้านความยอมรับทางสังคม (social acceptability)



และจริยธรรม (ethical value aspect) เพื่อลดความเหลื่อมล้ำ ในกรณีนี้ ยาชีววัตถุได้มีการเบิกจ่ายได้แล้วเฉพาะกับสิทธิสวัสดิการข้าราชการ แต่ยังไม่ครอบคลุมสิทธิบัตรทองและสิทธิประกันสังคม และ ยาชีววัตถุเท่านั้นที่สามารถชะลอการดำเนินไปของโรค AS ได้ ซึ่งช่วยรักษาคุณภาพชีวิตผู้ป่วย AS ได้มากกว่าทางเลือกการรักษาด้วยยาภาพบำบัด, ด้วยยาลดการอักเสบกลุ่ม NSAIDs, หรือ ด้วยยากกลุ่ม DMARDs ดังนั้น จึงขอเสนอให้พิจารณาเพิ่มข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุที่มีอยู่แล้วในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ครอบคลุมผู้ป่วย AS ที่ต้องผ่านเกณฑ์การใช้ที่เสนอมาแล้วโดยราชวิทยาลัยแพทย์ได้ รวมถึงการต่อรองลดราคายากลุ่มนี้ก็เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงด้วยเช่นกัน

References

- Anderson JJ; Baron G; van der Heijde D; Felson DT; Dougados M. Assessment in Ankylosing Spondylitis response criteria (ASAS 20/40/50/70). ePROVIDETM. 2001.
- Ara RM, Reynolds A V., Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology*. 2007;46(8):1338–44.
- Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofo S RH. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534–48.
- Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, *et al.* Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: Systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1):S45–52.
- Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, *et al.* Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis : 1-year results placebo-controlled phase III trial. 2014;(April):1654–63.
- Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, *et al.* Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):95–102.
- Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology*. 2011;50(9):1690–9.
- Boonen A, Chorus A, Miedema H, Van der Heijde D, Van der Tempel H, Van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: A cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):353–8.
- Borse RH, Brown C, Muszbek N, Ashraf M. Cost-Effectiveness of Golimumab in Ankylosing Spondylitis from the UK Payer Perspective. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):427–43.
- Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, *et al.* Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070–7.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *et al.* Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2224–33.
- Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, *et al.* Efficacy and Safety of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis Over a Two-Year Period. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1270–8.

- Braun J, Deodhar A, Inman RD, Heijde D Van Der, Mack M, Xu S, *et al.* Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis : 104-week results of the GO-RAISE study. 2012;661–7.
- Braun J, Sieper J, Landewé RBM, Baraliakos X, Miceli- C, Martin R, *et al.* Secukinumab Demonstrates Rapid and Sustained Efficacy in Ankylosing Spondylitis Patients with Normal or Elevated Baseline CRP Levels: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Am Coll Rheumatol.* 2017;[abstract].
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cost Comparison Table for Plaque Psoriasis. 2017.
- Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, Kongpittayachai S, Suksomboon N, Editors. A Guide to Health Technology Assessment for Thailand. Nonthaburi: The Graphico Systems; 2009.
- Chiochanwisawakit P, Thaweeratthakul P, Wattanamongkolsil L, Srinonprasert V, Koolvisoot A, Muangchan C, Nilganuwong S, Arromdee E KW. Relationship Between Health-Related Quality of Life and Patient Acceptable Symptom State With Disease Activity and Functional Status in Patients With Ankylosing Spondylitis in Thailand: A Cross-sectional Study. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(1):16–23.
- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2004–14.
- Dau JD, Lee M, Ward MM, Gensler LS, Brown MA, Learch TJ, *et al.* Opioid analgesic use in patients with ankylosing spondylitis: An analysis of the prospective study of outcomes in an ankylosing spondylitis cohort. *J Rheumatol.* 2018;45(2):188–94.
- Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):650–7.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, Heijde D Van Der, Zhou Y, Xu S, *et al.* Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis : 5-year results of the GO-RAISE study. 2015;757–61.
- Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, *et al.* A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. 2020;2307–15.
- Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, *et al.* Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: Results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol.* 2018;45(3):341–8.
- Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, *et al.* Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1256–64.
- Dougados M, van der Heijde D, Sieper J *et al.* Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091–102.
- Emery P, Van Keep M, Beard S, Graham C, Miles L, Jugl SM, *et al.* Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2018 Aug;36(8):1015–27.



- Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, *et al.* Mortality in ankylosing spondylitis : results from a nationwide population-based study. 2016;75(8):1466–72.
- Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Jain M, Jugl SM. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective. *J Med Econ.* 2018;22(1):45–52.
- Group, Guideline Development Working. *Guideline for Health Technology Assessment in Thailand Updated Edition: 2019.* nonthaburi: Health Systems Research Institute (HSRI), 2019.
- Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):124–6.
- Jahnsen J, Jørgensen KK. Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Dig Dis.* 2017;35(1–2):83–90.
- Janssen. REMICADE®: Consumer Medicine Information. p. 1–5.
- Janssen. SIMPONI®: Consumer Medicine Information. p. 1–6.
- JC Jr D, Heijde DM Van Der, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, *et al.* Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis Patient characteristics. 2008;346–52.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, *et al.* Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2304–16.
- Kamolratanakul P, Hiransuthikul N, Singhadong N, Kasetjaroen Y. Cost Analysis of Different Types of Tuberculosis. 1999;1996:321–30.
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, *et al.* Golimumab 3-year safety update : an analysis of pooled data from the long-term extensions of conducted in patients with rheumatoid arthritis , psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. 2015;538–46.
- Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, De Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EIG, *et al.* Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: A meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2199–213.
- Marzo-ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Delicha E, *et al.* Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate : 3-year results from the phase III trial , MEASURE 2. *Rheum Musculoskelet Dis Open.* 2017;1–7.
- Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, *et al.* Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years : Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(7):1020–9.
- MIMS.COM. Cosentyx Dosage / Overdosage. TIMS (Thailand) Ltd. 2018.
- MIMS.COM. Scapho Dosage / Overdosage. TIMS (Thailand) Ltd. 2018.
- Navarro-sarabia F, Torre-alonso JC, Gonzalez C, Loza E, Gratacos J, Linares L, *et al.* High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology.* 2011;1828–37.
- Neilson AR, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. *Rheumatology.* 2010;49(11):2122–34.

- Novartis. Novartis 5-year data in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis reinforces Cosentyx® leadership in spondyloarthritis. 2018.
- Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, *et al.* Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):346–54.
- Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, *et al.* Efficacy , safety , and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis : a randomized , double-blind phase 3 study , MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):1–10.
- Rajagopalan M, Mital A. Biologics use in Indian psoriasis patients. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(6):489–97.
- Rotar Z, Tomsic M, Praprotnik S. The persistence of golimumab compared to other tumour necrosis factor- α inhibitors in daily clinical practice for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: observations from the Slovenian nation-wide longitudin. *Clin Rheumatol.* 2018 Oct;[Epub ahead of print].
- Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665–70.
- Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1569–77.
- Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, *et al.* Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1572–7.
- Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582–91.
- World Health Organization. Life tables by country Thailand. 2018.
- Zhang D, Liu H, Zhou D, Chen Y. Anti-TNF α agents and interleukin-17A inhibitor Secukinumab have similar effects in improvement of ASAS20 , ASAS40 , and safety : a meta-analysis. 2016;9(11):20668–73.
- Zochling J, Van Der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442–52.