

บทที่ 2

วิธีการดำเนินงานวิจัย

2.1 รูปแบบการวิจัย (study design)

รูปแบบการศึกษา Prospective cohort study

2.2 พื้นที่ในการศึกษา (place of study)

หน่วยโลหิตวิทยาและอองโคโลยี โรงพยาบาลรามาริบัติ

2.3 ประชากรที่ศึกษา (participants)

1. ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้แก่ homozygous beta-thalassemia or hemoglobin E/ beta thalassemia ชนิดรุนแรง Lucareli class 3 จำนวน 18 คน
2. ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

2.4 Inclusion criteria:

1. ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เป็น Lucarelli class 3
3. มี HLA matched related donor (5/6 หรือ 6/6 HLA matched ได้แก่ HLA-A, -B และ DRB1 matched โดย HLA-A และ -B matched แบบ serology หรือ DNA typing และ HLA-DRB1 matched แบบ DNA typing)
4. มีร่างกายที่สมบูรณ์เพียงพอที่จะรับ Pre-transplantation management ซึ่งผู้ป่วยต้องมารับเลือดและได้รับการขับเหล็กสม่ำเสมอ อย่างน้อย 6 เดือน ก่อนการเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด
5. ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยและหรือผู้ปกครอง

2.5 Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่ขอยกจากการศึกษาวิจัย
2. ไม่ได้ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยและหรือผู้ปกครอง

2.6 Sampling methods and sample size calculation

การศึกษานี้เป็นการเก็บรวบรวมผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทุกรายที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือดต้นกำเนิดด้วยวิธี RI-HSCT จากโรงพยาบาลรามาริบัติซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 18 ราย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 – 2553 ซึ่งผู้ป่วยทุกรายมีการเซ็นยินยอมเพื่อเข้าร่วมการศึกษาและโครงการวิจัยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลแล้ว

2.7 Outcome measurement:

2.7.1 วิธีดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล

รายละเอียดขั้นตอนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

1. Pretransplantation management

- 1.1 ผู้ป่วยทุกคนได้รับ hydroxyurea 20 มก./กก. ทางปากทุกวันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
- 1.2 ผู้ป่วยทุกคนได้รับ fludarabine 30 มก./ม²/วัน ทางหลอดเลือดดำและ dexamethasone 20 มก./วัน ทางปากหรือทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 วัน โดยจะให้ผู้ป่วยที่เวลา 1 เดือนก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
- 1.3 ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาขับเหล็กทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน ก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
- 1.4 ผู้ป่วยทุกคนได้รับเลือดชนิด Leukocyte poor packed red cell (filtered) เพื่อที่จะทำให้ระดับค่าฮีโมโกลบินสูงกว่า 10 กรัม/ดล. ตลอดเวลาเป็นระยะเวลา 6 เดือน

2. Transplant management

- 2.1 ผู้ป่วยทุกคนได้รับ conditioning regimen แบบ reduced intensity อันประกอบไปด้วย busulfan 130 มก./ม²/วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 4 วัน fludarabine IV 35 มก./ม²/วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 6 วัน และ antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) 1.5 มก./กก/วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 วัน
- 2.2 ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาสำหรับ graft versus host disease prophylaxis (GVHD) ได้แก่ cyclosporin ทางปากหรือทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 6 เดือนหรือมากกว่าแล้วแต่อาการ GVHD และ mycophenolate mofetil ทางปากเป็นระยะเวลา 50 วัน
- 2.3 การให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็น bone marrow หรือ peripheral blood stem cells ก็ได้ โดยมีจำนวน CD34+ มากกว่า 5×10^6 เซลล์/กก.

2.7.2 Other variable measurements: patient characteristics, cost estimation, quality of life, variables related to economic study

นอกจากนี้ได้เปรียบเทียบ cost utility analysis กับการรักษาแบบประคับประคองโดย การให้เลือดแบบ hypertransfusion และ iron chelation program

2.7.3 Data sources:

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามามาธิบดี

2.8 Data collection tools:

1. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
2. Screening form
3. หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (Informed Consent Form)

4. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วย
 - 2.1 แบบเก็บข้อมูลทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และต้นทุนทางอ้อม
 - 2.2 แบบสำรวจภาวะสุขภาพ EQ5D
 - 2.3 แบบสำรวจสุขภาพ SF-36
5. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ แบบเก็บข้อมูลประสิทธิภาพ
6. โปรแกรมที่ใช้ในการบันทึกและวิเคราะห์ข้อมูล STATA 11.0 (StataCorp, College Station, TX).

2.9 Data management:

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติ แฟ้มผู้ป่วยของหน่วย ในแต่ละสถาบันบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case record form)
2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติม ลงบันทึกในแบบสอบถามหรือทำการนัดผู้ป่วยเพื่อสัมภาษณ์ข้อมูลเพิ่มเติม บันทึกใน แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
3. เก็บข้อมูลการ screening ผู้ป่วย เพื่อเก็บข้อมูลจำนวนญาติที่ได้รับการ screen ระยะเวลาการเดินทาง จังหวัดที่เดินทางลงในแบบฟอร์ม screening
4. นำข้อมูลที่เก็บไว้ใน CRF มาบันทึกลงในโปรแกรมบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

2.10 คำจำกัดความ: การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาระยะปลอดเหตุการณ์

ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (Time to event หรือ Survival time) คือ ระยะเวลาระหว่างเมื่อเริ่มต้นจนถึงเมื่อเกิดเหตุการณ์

1. Thalassemia free หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคธาลัสซีเมีย
2. Relapse หมายถึง การกลับเป็นซ้ำของโรคธาลัสซีเมีย
3. Thalassemia free survival หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยนับเริ่มต้นตั้งแต่วันที่ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต จนถึงวันที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคธาลัสซีเมียหรือจนผู้ป่วยเสียชีวิต
4. Overall survival หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจนผู้ป่วยเสียชีวิต
5. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการติดตามอย่างน้อย 12 เดือน นับจากวันที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
6. ผู้ป่วยทุกคนจะสิ้นสุดการติดตาม ณ วันที่ 31 กรกฎาคม 2554

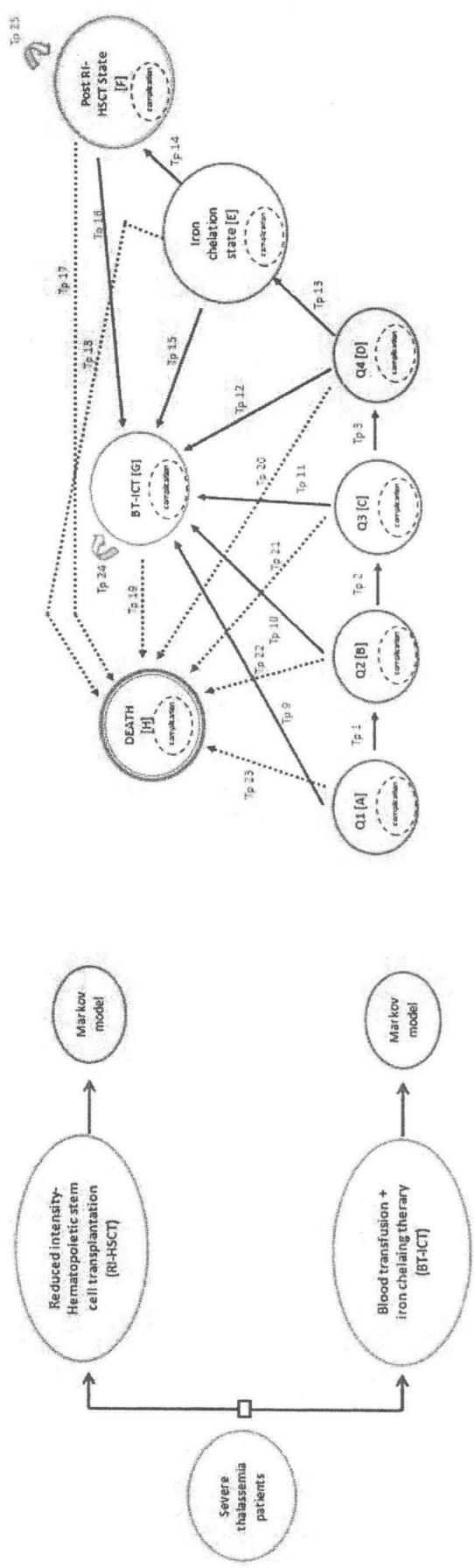
2.11 ภาพรวมงานวิจัย 2 การศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ (cost effectiveness analysis)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ด้วย Conditioning Regimen แบบใหม่ที่เรียกว่า Reduced Intensity เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองที่เป็นการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และยาขับเหล็ก (Iron Chelation Therapy) บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Model Base Economic Evaluation) ในมุมมองทางสังคม (Societal Perspective) ทำการประมาณการผลกระทบตลอดช่วงอายุขัยของผู้ป่วย (Lifetime Horizon) โดยมีรอบระยะเวลา 1 ปี (Cycle Length) จนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิต มีการปรับลดค่า (Discounting Rate) ทั้งต้นทุนและอรรถประโยชน์ในอัตราลดร้อยละ 3 ตามแนวทางการทำการวิจัยด้านการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของประเทศไทย⁷ การศึกษาดังกล่าวได้ผ่านความเห็นชอบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เรียบร้อยแล้ว

2.11.1 โครงสร้างของแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ชนิดที่เรียกว่า Markov Model ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยในแบบจำลองประกอบด้วยสถานะสุขภาพ (Health State) 8 สถานะ แบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลักตามการดำเนินไปของโรคและแนวทางในการรักษา *ส่วนที่หนึ่ง* คือ ช่วงการรักษาและการติดตามภายหลังจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็นเวลา 1 ปี แบ่งออกเป็น 4 ช่วงๆละ 3 เดือน ประกอบด้วย Q₁-Q₄ ในช่วง Q₁-Q₂ คือ ระยะ 1-6 เดือนแรกของการทำการรักษาเป็นช่วงที่ผู้ป่วยจะมีค่าใช้จ่ายในการรักษาและมีความเสี่ยงต่อความล้มเหลวจากการรักษา โดยโอกาสในการล้มเหลวจะเท่ากันในช่วง 6 เดือน และภายหลังจาก 6 เดือนหากไม่เกิดการล้มเหลวถือว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในครั้งนั้นประสบความสำเร็จ, Q₃-Q₄ คือ ระยะ 7-12 เดือนภายหลังจากการรักษาเป็นช่วงเวลาที่ผู้ป่วยต้องการการดูแลที่ใกล้ชิด พบแพทย์ด้วยความถี่ที่สูง และเฝ้าระวังอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยโอกาสในการปฏิเสธ graft จะไม่เกิดขึ้นแล้วในช่วงระยะเวลานี้ *ส่วนที่ 2* คือ ภาวะ Iron Chelation State เป็นช่วงการขับเหล็กที่เกินจากการรับเลือดตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียจนถึงก่อนการรับการรักษาออกจากร่างกาย การขับเหล็กใช้ Iron Chelating Agent หรือการรักษาด้วยการดูดเลือดทิ้ง ภาวะ Iron Chelation State จะเริ่มต้นหลังจากที่ผู้ป่วยประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดและร่างกายเริ่มกลับเข้าสู่ภาวะปกติ ภาวะดังกล่าวใช้เวลาประมาณ 2 ปี และใน *ส่วนที่ 3* เรียกว่า ภาวะ Post RI-HSCT state เป็นช่วงเวลาที่ถือว่าผู้ป่วยหายขาดจากโรคธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้เช่นเดียวกับคนที่ไม่ได้เป็นโรค

อย่างไรก็ตามกรณีที่ผู้ป่วยล้มเหลวจาก RI-HSCT ผู้ป่วยเปลี่ยนไปทำการรักษาด้วยการรักษาแบบประคับประคอง โดยการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และ Iron Chelation Therapy ด้วยการให้ Iron Chelating Agent เรียกว่า ภาวะ BT-ICT (Blood Transfusion and Iron Chelation Therapy), Death คือ ภาวะที่ผู้ป่วยเสียชีวิต



รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov Model ของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายการเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ด้วยวิธี Reduced Intensity เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง โดยการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และ Iron Chelation Program

2.11.2 ข้อมูลเกี่ยวกับต้นทุน

ข้อมูลด้านต้นทุนของการรักษาด้วย RI-HSCT พิจารณาต้นทุน 2 ส่วน *ส่วนที่ 1* คือ ต้นทุนก่อนการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Pre-Bone Marrow Transplantation: Pre-BMT Cost) ประกอบด้วย ค่าตรวจ HLA ของญาติ ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการของญาติและผู้ป่วยก่อนการทำการปลูกถ่าย *ส่วนที่ 2* คือ ต้นทุนการรักษาด้วย RI-HSCT และการติดตามภายหลังการปลูกถ่าย ซึ่งในแต่ละส่วนจะประกอบด้วยต้นทุนที่เกี่ยวข้องอีก 3 ส่วนย่อย คือ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์ (Direct Medical Cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ (Direct Non-medical Cost) และต้นทุนทางอ้อมจากการให้บริการทางการแพทย์ (Indirect Medical Cost) ในส่วนของข้อมูลต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์ ข้อมูลต้นทุนทางตรง ประกอบด้วย ค่าปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ค่ายา ค่าหัตถการ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ การติดตามการรักษา และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาล ข้อมูลดังกล่าวได้จากการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลการใช้บริการของผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตทั้งแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลรามธิบดี เริ่มตั้งแต่การเข้ารับบริการเพื่อเตรียมความพร้อมก่อนการปลูกถ่ายจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2554 ค่าใช้จ่ายจะถูกปรับค่าเป็นต้นทุนโดยการใช้ค่า Cost to Charge Ratio ของโรงพยาบาลรามธิบดีซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.37 และปรับให้เป็นมูลค่าปัจจุบันโดยการใช้ดัชนีราคาผู้บริโภคโดยใช้ปี พ.ศ. 2553 เป็นปีฐาน¹² ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ คือ ค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเองโดยผู้ป่วย (Out-of-pocket Expenses) ประกอบด้วย ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พักที่ต้องเสียเมื่อมาพบแพทย์ รวมถึงค่าจ้างผู้ดูแลในการดูแลผู้ป่วยกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ข้อมูลในส่วนนี้ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลที่เกิดขึ้นจริงโดยการสัมภาษณ์จากผู้ป่วยและผู้ดูแลทั้ง 16 ราย ต้นทุนทางอ้อมจากการให้บริการทางการแพทย์ คือ ผลผลิตภาพ (Productivity) ที่สูญเสียไปอันเนื่องจากการป่วยหรือเสียชีวิต ประกอบด้วย ค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วยและญาติที่เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยหยุดงานจากโรคหรือการเดินทางมาพบแพทย์จึงต้องลางาน ซึ่งพิจารณาได้จากอัตราค่าจ้างรายเดือน ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์และแบบสอบถามของจากผู้ป่วยและผู้ดูแลทั้ง 16 รายเช่นเดียวกับข้อมูลทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์

ต้นทุนของการรักษาในกลุ่มเปรียบเทียบที่ทำการรักษาแบบประคับประคอง ใช้ข้อมูลในส่วนของต้นทุนทางตรงจากการศึกษาของ อักษร ธีวไพบูลย์ และคณะ¹³ เนื่องจากการศึกษาต้นทุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในประเทศไทย มีจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในการศึกษาถึง 124 ราย อย่างไรก็ตามการศึกษาในส่วนของต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์และต้นทุนทางอ้อมอาศัยข้อมูลจากการศึกษาของ พัชรา สีนหรวงศ์ และคณะ¹⁴ ที่ทำการศึกษาด้านทุนของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ทำการรักษาด้วยการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และ Iron Chelation Therapy ในโรงพยาบาลรามธิบดีจำนวน 28 รายโดยการสัมภาษณ์จากผู้ป่วยและญาติ โดยการใช้แบบสอบถาม

2.11.3 ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษา

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของการรักษาด้วย RI-HSCT เป็นส่วนที่ได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลจากการติดตามเวชระเบียน [Medical Record] ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย RI-HSCT ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ จำนวน 18 ราย ตั้งแต่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2554 พบว่าผู้ป่วยที่ทำการรักษามีอายุเฉลี่ย 13 ปี ผู้ป่วยอายุต่ำสุดที่ทำการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวคือ 10 ปีและอายุสูงสุดคือ 18 ปี การวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพทำได้โดยการวิเคราะห์ข้อมูลรายบุคคล (Patient Level Data) พิจารณาสัดส่วนระหว่างจำนวนของผู้ซึ่งเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อจำนวนคนทั้งหมดที่เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์นั้น ร่วมกับระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยจนเกิดเหตุการณ์ (Time to Event) ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้วิจัยใช้ Parametric Survival-time Method Model⁸ ซึ่งวิเคราะห์ด้วย Weibull Regression หรือ Exponential Regression เนื่องจากการวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าวจะมีการควบคุมตัวแปรกวนที่อาจมีผลต่อประสิทธิผลของการรักษาได้ จากการวิเคราะห์สามารถหา Cumulative Hazard (h_t) สามารถหาได้โดยใช้สมการ

$$h_t = \lambda t^\gamma$$

เมื่อ กำหนดให้ λ (Lamda) แสดงขนาด (Scale), γ (Gamma) แสดงรูปร่าง (Shape) และ t (time) เวลา มีหน่วยเป็น วัน

Survival จนกระทั่งเวลา t (S_t) จะมีค่าเท่ากับ 1 - Cumulative Risk ของการเสียชีวิต ดังนั้น S_t จะมีความสัมพันธ์ดังสมการ

$$S_t = \exp(-h_t)$$

ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตในช่วงเวลา u (คือเวลา $t-u$ ถึงเวลา t) จะมีความสัมพันธ์ที่ว่า

$$P = 1 - \frac{S_t}{S_{t-u}}$$

ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่ได้จะถูกแปลงเป็นอัตราการเสียชีวิตจาก RI-HSCT ก่อนที่จะนำมา รวมกับข้อมูลอัตราการตายในประชากรไทยตามอายุขัย (Thailand Age-specific Mortality)² ของกระทรวง สาธารณสุขอีกครั้ง เพื่อให้ได้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ RI-HSCT แล้วทำการแปลงค่ากลับมาเป็น ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิต เพื่อใช้ในการคำนวณในตัวแบบวิเคราะห์ (Markov Model) ต่อไป

ข้อมูลด้านระบาดวิทยาและประสิทธิภาพการรักษาของกลุ่มเปรียบเทียบคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษา แบบประคับประคองโดยการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และ Iron Chelation Therapy ได้จากการศึกษาของ Delea และคณะ¹⁰ ซึ่งได้คำนวณความเสี่ยง (Relative Risk) ของการเสียชีวิตของผู้ป่วย โรครธาลัสซีเมียว่ามีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงกว่าคนที่มิสุขภาพดีเป็น 3.9 เท่า โดยคำนวณจากการศึกษาทาง คลินิกของ Gabutti และ Piga¹¹ ที่ได้ทำการติดตามการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรครธาลัสซีเมีย 257 ราย ร่วมกับ ข้อมูลอัตราการตายในประชากรไทยตามอายุขัย (Thailand Age-specific Mortality)² ของกระทรวง

สาธารณสุข เพื่อให้มีความใกล้เคียงกับความเป็นไปได้ที่เกิดขึ้นในประชากรไทย เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาข้อมูลทางอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศไทย อีกทั้งข้อมูลส่วนใหญ่ที่มีเป็นข้อมูลจากทางตะวันออกกลางเช่น อิหร่าน ซึ่งมีลักษณะประชากรที่ต่างจากของประเทศไทย

2.11.4 ข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพชีวิต

ข้อมูลด้านคุณภาพชีวิตของการรักษาด้วย RI-HSCT ผู้วิจัยทำการเก็บโดยตรงจากการสัมภาษณ์ ร่วมกับการใช้แบบสอบถามเช่นเดียวกับผลลัพธ์ข้อมูลด้านต้นทุน การเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจะใช้แบบสอบถามที่ได้มาตรฐาน 2 ชนิด คือ SF-36 ภาษาไทยฉบับแปลใหม่ และ EQ-5D ฉบับภาษาไทย ซึ่งแบบสอบถามทั้ง 2 ชนิดได้มีการทดสอบความตรงและความเที่ยงของแบบสอบถามเมื่อมีการแปลเป็นภาษาไทยเรียบร้อยแล้ว^{15,16} ในการคำนวณหลัก (Base Case Analysis) ใช้ข้อมูลจาก EQ5D ส่วนคุณภาพชีวิตจาก SF-36 จะใช้ในการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity Analysis) การเปลี่ยนค่าคุณภาพชีวิตเป็นค่าอัตราประโยชน์ สำหรับข้อมูลคุณภาพชีวิตที่ได้จากแบบสอบถาม EQ-5D จะถูกเปลี่ยนเป็นค่าอัตราประโยชน์ โดยใช้ Algorithmที่มีความจำเพาะสำหรับคนไทย¹⁷ ในขณะที่คุณภาพชีวิตที่ได้จาก SF-36 จะใช้การวิเคราะห์ผ่านทาง SF-6D ซึ่งวิธี SF-6D สามารถหาอัตราประโยชน์ที่ได้จากข้อมูลของ SF-36 โดยผ่านตัวแบบทางเศรษฐมิติ (Econometrics)¹⁸ ในการศึกษาได้กำหนดให้ค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยในช่วง 1 ปีแรกของการรักษาด้วย RI-HSCT มีค่าเท่ากัน ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบที่ทำการรักษาแบบประคับประคองได้จากการศึกษาของ Osborne. และคณะ¹² ซึ่งได้ทำการวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยธาลัสซีเมียโดยใช้วิธี Time-trade off ซึ่งค่าที่ได้จะเป็นค่าอัตราประโยชน์ไม่ต้องทำการแปลงจากค่าคุณภาพชีวิตเป็นค่าอัตราประโยชน์อีกครั้ง โดยแหล่งที่มาของตัวแปรทางด้านระบาดวิทยา ประสิทธิภาพของการรักษา ผลลัพธ์ทางสุขภาพ และต้นทุนดังกล่าวได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 1

2.11.5 Data management:

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติและแฟ้มผู้ป่วย จากผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วย RI-HSCT บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์
2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติม จากการสัมภาษณ์และบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลสำหรับผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วยในส่วนของต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ต้นทุนทางอ้อม และคุณภาพชีวิต
3. เก็บข้อมูลต้นทุนที่เกี่ยวกับการแพทย์ทั้งจากการรับบริการผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของผู้ป่วยทุกราย โดยเก็บจากฐานของข้อมูลการใช้บริการของโรงพยาบาล
4. บันทึกที่ได้จากการเก็บข้อมูลลงในโปรแกรม STATA 11.0 เพื่อจัดการข้อมูลและประมวลผลการศึกษา

2.12 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การวิเคราะห์เบื้องต้น (Base Case Analysis) จะทำการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) คำนวณโดยหาอัตราส่วนของต้นทุนส่วนเพิ่มจากการรักษา RI-HSCT และส่วนเพิ่มของอรรถประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบการรักษาแบบประคับประคอง สามารถคำนวณได้จาก

$$\text{ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)} = \frac{\text{Cost}_{RI-HSCT} - \text{Cost}_{BT-ICT}}{\text{Utility}_{RI-HSCT} - \text{Utility}_{BT-ICT}}$$

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity Analysis) แบ่งออกได้ 2 ส่วน ส่วนที่ 1 คือการวิเคราะห์ความไวของผลการศึกษาจากการปรับค่าตัวแปรสำคัญทีละตัวแปร (One-way Sensitivity Analysis) ทำการวิเคราะห์ตัวแปรที่มีความสำคัญด้านผลลัพธ์ของการรักษา ต้นทุน คุณภาพชีวิต ค่าอัตราลดและค่า Cost to Charge Ratio ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น [Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA)] โดยการทำการ Monte Carlo Stimulation ในโปรแกรม Microsoft Excel ด้วยการสุ่มค่าของตัวแปรที่จะใช้ใน Markov Model ซ้ำ 1,000 ครั้งในทุกตัวแปร วิธีการสุ่มค่าของตัวแปรเป็นไปตามลักษณะการแจกแจงของข้อมูล (Data Distribution) ของตัวแปรแต่ละตัวเพื่อให้ครอบคลุมการกระจายของความน่าจะเป็นไปได้ โดยกำหนดให้มีการกระจายแบบบีตา (Beta Distribution) หากตัวแปรมีค่าระหว่าง 0-1 การกระจายแบบแกมมา (Gamma Distribution) เมื่อตัวแปรมีค่ามากกว่าศูนย์ และมีลักษณะการกระจายตัวเบ้ขวา และการกระจาย Log-normal (Log-normal Distribution) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงที่คงที่⁸ ทำการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุน-อรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มที่ได้จากการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA แสดงผลโดยใช้ระนาบต้นทุนประสิทธิผล (Cost-Effectiveness Plane) และกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (Cost-Effectiveness Acceptability Curves) เพื่อแสดงความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสในการยอมรับการรักษาด้วย RI-HSCT ว่ามีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับระดับความเต็มใจที่จะจ่าย²⁰

ตารางที่ 1 ตัวแปร และแหล่งที่มาของตัวแปร

ตัวแปร	ค่ากลาง (SE)	แหล่งที่มา
ตัวแปรทางระบาดวิทยาและประสิทธิผลของการรักษา		
<i>กลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (RI-HSCT)</i>		
Q1 state --> Death	Vary	Cohort, MOPH ²
Q1 state --> BT-ICT	0.00003	Cohort
Q2 state --> Death	Vary	Cohort, MOPH ²
Q2 state --> BT-ICT	0.0003	Cohort
Q3 state --> Death	Age-specific Mortality	MOPH ²
Q3 state --> BT-ICT	0.00	Assumption
Q4 state --> Death	Age-specific Mortality	MOPH ²

ตัวแปร	ค่ากลาง (SE)	แหล่งที่มา
Q4 state --> BT-ICT	0.00	Assumption
Iron chelation state --> Death	Age-specific Mortality	MOPH ²
Iron chelation state--> BT-ICT	0.00	Assumption
Post RI-HSCT --> Death	Age-specific Mortality	MOPH ²
Post RI-HSCT--> BT-ICT	0.00	Assumption
<i>กลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการรักษาประคับประคอง (BT-ICT)</i>		
BT-ICT --> Death	Vary	MOPH ²
Relative Risk	3.9 (0.07)	Delea และคณะ ¹⁰ & Gabutti และ Piga ¹¹

ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

กลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (RI-HSCT)

Q1 state	0.59 (0.30)	สัมภาษณ์
Q2 state	0.59 (0.30)	สัมภาษณ์
Q3 state	0.59 (0.30)	สัมภาษณ์
Q4 state	0.59 (0.30)	สัมภาษณ์
Iron chelation state	0.88 (0.06)	สัมภาษณ์
Post-RI-HSCT	0.90 (0.05)	สัมภาษณ์

กลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการรักษาประคับประคอง (BT-ICT)

BT-ICT	0.61 (0.03)	Osborne และคณะ ¹²
--------	-------------	------------------------------

ตัวแปรทางด้านต้นทุน (บาท)

กลุ่มที่ทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (RI-HSCT)

Pre-BMT

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	40,562.03 (13,373)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	2,300.95 (627)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	5,339.52 (1,293)	สัมภาษณ์

Q1 state

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	1,099,007.00 (161,874)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	13,891.53 (1,547)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	28,654.45 (3,192)	สัมภาษณ์

Q2 state

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	52,827.37 (12,030)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	10,162.54 (1,260)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	20,962.56 (2,598)	สัมภาษณ์

Q3 state

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	54,199.03 (15,919)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	7,861.59 (915)	สัมภาษณ์

ตัวแปร	ค่ากลาง (SE)	แหล่งที่มา
ต้นทุนทางอ้อม	16,216.32 (1,887)	สัมภาษณ์
Q4 state		
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	26,677.83 (7,818)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	7,669.84 (987)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	15,820.80 (2,019)	สัมภาษณ์
Iron chelation state		
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	33,878.10 (13,200)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	16,331.10 (3,407)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	33,686.62 (7,029)	สัมภาษณ์
Post RI-HSCT state		
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	46,891.33 (11,375)	ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	9,070.12 (4,446)	สัมภาษณ์
ต้นทุนทางอ้อม	18,709.20 (9,170)	สัมภาษณ์
<i>กลุ่มที่ทำกรรักษาด้วยการรักษาประคับประคอง (BT-ICT)</i>		
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	36,001.66 (4,181)	อาหาร รั้วไพบูลย์และคณะ ¹³
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับบริการทางการแพทย์	37,607.19 (7,082)	พัทธรา สีหทรงค์และคณะ ¹⁴
ต้นทุนทางอ้อม	19,285.45 (6,732)	พัทธรา สีหทรงค์และคณะ ¹⁴

RI-HSCT: Reduced Intensity Hematopoietic Stem Cell; BT-ICT: Blood Transfusion Combined with Subcutaneous Iron Chelating Therapy; Pre-BMT: Pre-Bone Marrow Transplantation

* ต้นทุนในปี พ.ศ. 2553 เป็นปีฐาน