

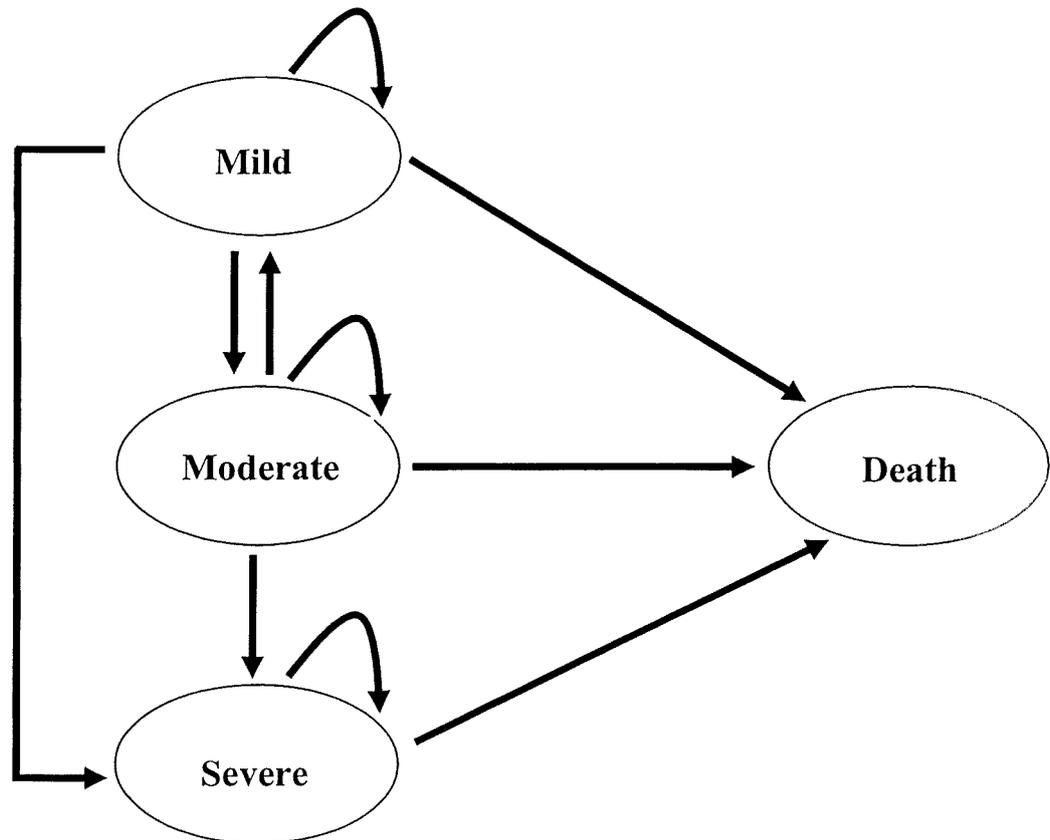
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบวิจัย (Research design)

ใช้รูปแบบการวิจัยเชิงประยุกต์โดยนำแบบจำลอง (modeling) เข้ามาช่วยวิเคราะห์ โดยศึกษาในมุมมองของสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา donepezil ในผู้ป่วย AD

โครงสร้างแบบจำลอง (Model structure)

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า Markov model (แผนภาพ 3.1) เพื่อแสดงการดำเนินไปของโรคและวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยา donepezil เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยาในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ โดยโครงสร้างของแบบจำลองในการศึกษานี้ได้ดัดแปลงจากการศึกษาของ Neumann PJ (29)



แผนภาพ 3.1 แสดง Markov model ของโรคอัลไซเมอร์ ดัดแปลงจาก Neumann PJ (29)

จากแผนภาพ 3.1 แสดง Markov model ของ AD ซึ่งประกอบด้วย 4 สถานะสุขภาพ (health states) คือ ระดับรุนแรงน้อย (mild) ปานกลาง (moderate) มาก (severe) และเสียชีวิต (death) โดย ลูกศรบ่งบอกถึงการเชื่อมโยงของแต่ละสถานะด้วยค่าความน่าจะเป็น (transition probability) โดย ผลรวมของความน่าจะเป็นทั้งหมดของลูกศรที่ออกจากแต่ละสถานะ มีค่าเท่ากับ 1

จากภาพจะเห็นว่าสถานะสุขภาพ ระดับรุนแรงน้อย มีลูกศรที่ออก 4 ลูกศร คือ 1) จากระดับรุนแรงน้อยไปปานกลาง 2) จากระดับรุนแรงน้อยไปมาก 3) จากระดับรุนแรงน้อยกลับมาถึงระดับรุนแรงน้อย 4) จากระดับรุนแรงน้อยไปเสียชีวิต ส่วนระดับรุนแรงปานกลาง มีลูกศรที่ออก 4 ลูกศร คือ 1) จากระดับรุนแรงปานกลางไปน้อย 2) จากระดับรุนแรงปานกลางไปมาก 3) จากระดับรุนแรงปานกลางกลับมาถึงระดับรุนแรงปานกลาง 4) จากระดับรุนแรงปานกลางไปเสียชีวิต ส่วนระดับรุนแรงมาก มีลูกศรที่ออก 2 ลูกศร คือ 1) จากระดับรุนแรงมากกลับมาถึงมาก 2) จากระดับรุนแรงมากไปเสียชีวิต

การเริ่มต้นของการ run model จากกลุ่มผู้ป่วยสมมติ (hypothetical cohort) ซึ่งมีคุณสมบัติตามที่กำหนด ซึ่งกำหนดให้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยอยู่ในระดับรุนแรงน้อย และอีกร้อยละ 50 อยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง เมื่อเวลาผ่านไปครบ 1 ปี (กำหนดเป็น cycle length เท่ากับ 1 ปี) ผู้ป่วยจะเคลื่อนที่ไปในสถานะต่าง ๆ ตามความน่าจะเป็น (transition probability) ซึ่งท้ายสุดเมื่อเวลาผ่านไปช่วงเวลานึงผู้ป่วยทุกคนจะเข้าสู่สถานะเสียชีวิตซึ่งเรียกว่า absorbing state หมายถึงว่า ถ้าผู้ป่วยเข้าสู่สถานะนี้แล้วจะไม่สามารถออกไปได้อีก

ข้อตกลงเบื้องต้น

กลุ่มผู้ป่วย (hypothetical cohort) ที่ใช้คำนวณในแบบจำลอง เป็นผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและเพศหญิง ได้รับยา donepezil ในระยะเวลา 5 ปี เนื่องจากยามีประสิทธิภาพในการรักษาอยู่ในช่วงระยะเวลาดังกล่าว ผู้ป่วยเริ่มต้นในแบบจำลอง ร้อยละ 50 อยู่ในระดับรุนแรงน้อย และร้อยละ 50 อยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง กำหนดให้ต้นทุนยารักษาโรครวมมีค่าเท่ากันในทางเลือกยา donepezil และทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care) และใช้อัตราลดเท่ากับ ร้อยละ 3.00

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ต้องใส่ในแบบจำลองประกอบด้วย ความน่าจะเป็น ต้นทุน อรรถประโยชน์ และตัวแปรอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตัวแปรความน่าจะเป็น

ตัวแปรความน่าจะเป็นที่ใช้ในแบบจำลองทั้งหมด ได้จากการทบทวนวรรณกรรม จากการศึกษาของ Fuh JL (33) และ Fuh JL (36) โดย ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงน้อยไปปาน

กลาง เท่ากับ 0.246 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงน้อยไปมาก เท่ากับ 0.075 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงน้อยไปเสียชีวิต เท่ากับ 0.028 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงปานกลางไปน้อย เท่ากับ 0.086 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงปานกลางไปมาก เท่ากับ 0.395 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงปานกลางไปเสียชีวิต เท่ากับ 0.120 ความน่าจะเป็นจากระดับรุนแรงมากไปเสียชีวิต เท่ากับ 0.209

ต้นทุน

ตัวแปรต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง มีทั้งหมด 2 ส่วนใหญ่ คือ

1. ต้นทุนการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เป็นทางการ (cost of informal care) ได้จากการศึกษาของ เสาวลักษณ์ ตูรงค์ราวี (37) โดย ผู้ป่วยในระดับรุนแรงน้อยมีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ เท่ากับ 6,348 บาทต่อคนต่อปี ผู้ป่วยในระดับรุนแรงปานกลางมีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ เท่ากับ 16,899 บาทต่อคนต่อปี และผู้ป่วยระดับรุนแรงมาก จะมีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ สูงที่สุด เท่ากับ 47,408 บาทต่อคนต่อปี

2. ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ (direct medical cost) ได้จากการเก็บรวบรวมข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วย AD ที่ได้รับยา donepezil ณ โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ มีขั้นตอนการรวบรวมข้อมูลดังนี้

2.1 คัดเลือกผู้ป่วย AD ที่ได้รับยา donepezil ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกความจำ โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ซึ่งมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกคือ

เกณฑ์คัดเข้า

- ได้เริ่มรับยา donepezil ในการรักษา AD ในครั้งแรก
- แพทย์วินิจฉัย AD อยู่ในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ประเมินจาก Mini Mental State Examination (MMSE)-Thai version 2002 ผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย มีคะแนน 21-26 ระดับรุนแรงปานกลาง มีคะแนน 11-20 หรือ Thai Mental State Examination (TMSE) ผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย มีคะแนน 21-26 ระดับรุนแรงปานกลาง มีคะแนน 11-20

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่เริ่มเข้ารับการรักษาในระยะรุนแรงมาก
 - ไม่มีผลการประเมินทางจิตวิทยา
 - ได้รับยา donepezil จากสาเหตุอื่น ๆ
 - มารับการรักษาพยาบาลไม่ต่อเนื่อง
- ได้ผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกทั้งหมด 51 ราย

2.2 เก็บข้อมูลต้นทุน ประกอบด้วย ค่ายา donepezil และค่ายารักษาโรคร่วม ในกลุ่มผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย มีมูลค่าเท่ากับ 46,857 และ 20,654 บาท ผู้ป่วยระดับรุนแรงปานกลาง

เท่ากับ 52,739 และ 21,676 บาท และผู้ป่วยระดับรุนแรงมาก เท่ากับ 81,240 และ 35,304 บาท ส่วนค่าใช้จ่ายอื่น ๆ เช่น ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าวัสดุอุปกรณ์ ไม่ได้พิจารณาร่วมด้วย เนื่องจากมีมูลค่าน้อยเมื่อเทียบกับค่ายาและค่ายารักษาโรคร่วม และไม่แตกต่างกันมากนักในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นจึงตัดออกจากการศึกษา

อรรถประโยชน์

ได้จากการเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้ดูแลผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ที่เป็นผู้ดูแลหลัก จำนวน 29 คน ที่พาผู้ป่วยมารับบริการรักษา ณ คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ในช่วงเดือนเมษายน-มิถุนายน 2553 ด้วยเครื่องมือ Euro QOL (EQ-5D) (ภาคผนวก ก) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้รับคำแนะนำตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (38) ในการใช้สำหรับวัดอรรถประโยชน์

ในกลุ่มผู้ดูแลผู้ป่วยจำนวน 29 คน ประกอบด้วยผู้ดูแลผู้ป่วยระดับความรุนแรงน้อยจำนวน 5 คน ระดับความรุนแรงปานกลาง จำนวน 12 คน และระดับความรุนแรงมาก จำนวน 12 คน ได้ค่าอรรถประโยชน์ของระดับความรุนแรงน้อย เท่ากับ 0.655 ระดับรุนแรงปานกลาง เท่ากับ 0.537 และระดับรุนแรงมาก เท่ากับ 0.398

ผลของยา donepezil

ยา donepezil มีผลชะลอการกำเริบของโรคที่อยู่ในระดับรุนแรงน้อยและปานกลาง จากการศึกษาของ Neumann PJ (29) และ Fuh JL (33) ชะลอการกำเริบของโรคจากระดับรุนแรงน้อยไปปานกลางได้ ร้อยละ 35 จากระดับความรุนแรงน้อยไปมากได้ ร้อยละ 13 จากระดับรุนแรงปานกลางไปมากได้ ร้อยละ 28 และช่วยให้อาการดีขึ้นจากระดับรุนแรงปานกลางกลับไปน้อยได้ ร้อยละ 236

อัตราลด

การศึกษานี้ใช้อัตราลดร้อยละ 3 ทำการปรับลดทั้งในส่วนต้นทุนและผลลัพธ์ตามคำแนะนำตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (39)

การวิเคราะห์

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER)

ต้นทุนและประสิทธิผลซึ่งในการศึกษานี้คือ จำนวนปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year) ของทั้ง 2 ทางเลือก จะถูกนำมาเปรียบเทียบเพื่อกำหนดหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ดังสูตรข้างล่างนี้

$$ICER = (C_D - C_U) / (E_D - E_U)$$

โดย C_D คือ ต้นทุนรวมของทางเลือกยา donepezil

C_U คือ ต้นทุนรวมของทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care)

E_D คือ จำนวนปีสุขภาวะของทางเลือกยา donepezil

E_U คือ จำนวนปีสุขภาวะของทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care)

การพิจารณาความคุ้มค่าว่าทางเลือกใหม่หรือยาใหม่ควรนำเข้ามาใช้หรือไม่ ขึ้นอยู่กับระดับความเต็มใจจ่าย (threshold) ของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทย กำหนด threshold ของ “คุ้มค่า” เท่ากับ 100,000 บาท/QALY “อาจคุ้มค่า” เท่ากับ 100,000-300,000 บาท/QALY และ “ไม่คุ้มค่า” เท่ากับ มากกว่า 300,000 บาท/QALY (แหล่งที่มาจากรายงานการประชุมคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2550 วันที่ 20 ธันวาคม 2550 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

การวิเคราะห์ความไว

ในการศึกษานี้จะทำการวิเคราะห์ไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) และการวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) ดังนี้

1. One-way sensitivity analysis ทำการเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรที่ละตัวภายใต้ช่วงที่กำหนด (range) ดังแสดงในตาราง 3.1 ถ้าตัวแปรใดมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงที่จะใช้จะเป็น base case value ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีตัวแปรต้นทุนที่ไม่สามารถหาค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานได้ จะใช้ช่วง base case value ± ร้อยละ 20 แสดงผลการศึกษาในรูปของ Tornado diagram
2. Probabilistic sensitivity analysis โดยทำการพิจารณาการกระจายของตัวแปรทุกตัวที่ใช้ในแบบจำลอง กำหนดให้ ความน่าจะเป็น (transition probability) และอัตราประโยชน์มีการกระจายแบบ beta distribution ต้นทุนมีการกระจายแบบ gamma distribution และผลของยา donepezil มีการกระจายแบบ log normal distribution แสดงผลการศึกษาในรูปของ cost-effectiveness acceptability curve ซึ่งบ่งบอกถึงความน่าจะเป็นของความคุ้มค่าในแต่ละทางเลือกที่ระดับต่าง ๆ ของความเต็มใจจ่าย

ตาราง 3.1 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร | Base case value | ช่วงข้อมูล | แหล่งที่มา |
|---|-----------------|---------------|--------------------------|
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะ (transition probability) | | | |
| จากระดับรุนแรงน้อยไปปานกลาง | 0.246 | 0.246-0.322 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงน้อยไปมาก | 0.075 | 0.042-0.075 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงน้อยไปเสียชีวิต | 0.028 | 0.02-0.028 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงปานกลางไปน้อย | 0.086 | 0-0.086 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงปานกลางไปมาก | 0.395 | 0.339-0.500 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงปานกลางไปเสียชีวิต | 0.120 | 0.053-0.120 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| จากระดับรุนแรงมากไปเสียชีวิต | 0.209 | 0.153-0.500 | Fuh JL(33); Fuh JL(36) |
| ต้นทุน (costs) (บาทต่อคนต่อปี) | | | |
| <u>ระดับรุนแรงน้อย</u> | | | |
| 1) ค่ายารักษาโรคร่วม | 20,654 | 0-37816 | โรงพยาบาลประสาท |
| 2) ค่ายา donepezil | 46,857 | 31,274-62,440 | โรงพยาบาลประสาท |
| 3) ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ | 6,348 | 5,079-7,618 | เสาวลักษณ์ คุรุคราวี(37) |
| <u>ระดับรุนแรงปานกลาง</u> | | | |
| 1) ค่ายารักษาโรคร่วม | 21,676 | 0-45,907 | โรงพยาบาลประสาท |
| 2) ค่ายา donepezil | 52,739 | 29,688-75,790 | โรงพยาบาลประสาท |
| 3) ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ | 16,899 | 13,520-20,279 | เสาวลักษณ์ คุรุคราวี(37) |
| <u>ระดับรุนแรงมาก</u> | | | |
| 1) ค่ายารักษาโรคร่วม | 35,304 | 0-75,319 | โรงพยาบาลประสาท |
| 2) ค่ายา donepezil | 81,240 | 67,219-95,260 | โรงพยาบาลประสาท |

| ตัวแปร | Base case value | ช่วงข้อมูล | แหล่งที่มา |
|--------------------------------------|-----------------|---------------|---------------------------|
| 3)ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ | 47,408 | 37,927-56,890 | เสาวลักษณ์ ตูรงค์ราวี(37) |
| อรรถประโยชน์ (utility) | | | |
| ระดับรุนแรงน้อย | 0.655 | 0.592-0.718 | โรงพยาบาลประสาท |
| ระดับรุนแรงปานกลาง | 0.537 | 0.302-0.772 | โรงพยาบาลประสาท |
| ระดับรุนแรงมาก | 0.398 | 0.098-0.697 | โรงพยาบาลประสาท |
| ผลของยา (effect of donepezil) | | | |
| ระดับรุนแรงน้อยไปปานกลาง | 0.35 | 0.22-0.989 | Fuh JL(33) |
| ระดับรุนแรงน้อยไปรุนแรงมาก | 0.13 | 0.05-1.00 | Fuh JL(33) |
| ระดับรุนแรงปานกลางไปน้อย | 2.36 | 0.802-6.95 | Neumann PJ(29) |
| ระดับรุนแรงปานกลางไปรุนแรงมาก | 0.28 | 0.15-1.00 | Fuh JL(33) |