

รายงานวิจัย
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณ
ของยา imatinib และ sunitinib
สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST)
ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค

ผู้จัดทำ

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

สนับสนุนโดย

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

คำนำ

โรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) แม้ว่าจะมีความชุกและอุบัติการณ์การเกิดโรคไม่มากนักเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น แต่ยาที่ใช้ในการรักษาโรคนี้โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของโรคนั้นมีราคาสูง และก่อให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายของครัวเรือนค่อนข้างสูง ในขณะเดียวกันหากมีการบรรจุยาดังกล่าวไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติก็จะส่งผลกระทบต่อภาระการเงินการคลังของประเทศเช่นเดียวกัน ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณจึงเป็นข้อมูลสำคัญที่จะถูกนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบาย

รายงานวิจัยฉบับนี้เป็นข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ซึ่งจัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นหนึ่งในข้อมูลที่จะเสนอต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาตินำไปใช้เพื่อประกอบการตัดสินใจคัดเลือกยาเข้าสู่การพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

คณะผู้วิจัย

กรกฎาคม 2555

กิตติกรรมประกาศ

คณะวิจัยขอขอบคุณ โรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการสนับสนุนข้อมูล และอำนวยความสะดวกในการเข้าไปเก็บข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่มารับบริการในช่วง พฤษภาคม ถึง กรกฎาคม 2555 นอกจากนี้ คณะนักวิจัยขอขอบคุณ มูลนิธิแม็กซ์ ประเทศไทย และโครงการช่วยเหลือผู้ป่วยนานาชาติจีแปป (GIPAP: Glivec International Patient Assistance Program) ให้อำนวยความสะดวกในการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใต้โครงการ GIPAP และสุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งเป็นผู้สนับสนุนงบประมาณในการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้

บทสรุปผู้บริหาร

ที่มา โรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) เป็นโรคที่มีความชุกประมาณ 10-20 คนต่อประชากร 1,000,000 คน สำหรับประเทศไทย ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมเรื่องบัญชี จ๒ มีการกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วย GIST ด้วยยา imatinib ที่ขนาด 400 mg ต่อวัน แต่ยังไม่อนุมัติให้ใช้ขนาดเกินกว่าขนาดที่แนะนำ (400 mg ต่อวัน) และไม่แนะนำให้ใช้ยาทางเลือกอื่น เช่น sunitinib แม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดการลุกลามของโรคขึ้น เนื่องด้วยขาดข้อมูลความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวและผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นหากมีการนำมาใช้ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ เพื่อการประเมินความคุ้มค่าในรูปของต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา imatinib และ sunitinib สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค รวมถึงผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ด้วยแบบจำลองมาร์คอฟ โดยตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วย ความน่าจะเป็นในการลุกลามและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่สนใจ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน ต้นทุนการรักษาพยาบาลประกอบด้วย ข้อมูลราคายาจากราคาขายที่บริษัทเสนอเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ เมื่อวันที่ 30 ตุลาคม 2553 ข้อมูลต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นๆที่เกี่ยวข้องมาจากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล และข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์และข้อมูลทางอ้อม รวมถึงข้อมูลอรรถประโยชน์มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง ตัวแปรดังกล่าวข้างต้นถูกนำมาใช้วิเคราะห์ต้นทุนและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับแนวทางการรักษาที่เป็นไปได้ ตามทางเลือกการรักษาดังต่อไปนี้

1. แนวทางการรักษาในปัจจุบัน เป็นแนวทางตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ซึ่งกำหนดให้ใช้ imatinib 400 mg/วัน หากไม่สามารถคุมอาการได้ให้หยุดใช้ยา แล้วเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งใช้เป็นแนวทางที่นำมาเปรียบเทียบกับทางเลือกอื่น
2. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib 400 mg/วัน เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคให้เพิ่มขนาดยา imatinib เป็น 600-800 mg/วัน หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
3. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib 400 mg/วัน เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคให้เพิ่มขนาดยา imatinib เป็น 600-800 mg/วัน หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้เปลี่ยนมาใช้ sunitinib 50 mg/วัน หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

4. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib 400 mg/วัน เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคให้ปรับมาใช้ sunitinib 50mg/วัน หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ผลการศึกษา: ผลการศึกษาพบว่าการรักษาที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 (แนวทางที่ 1) ซึ่งระบุให้ใช้ imatinib 400 mg ต่อวัน หากไม่สามารถคุมการลุกลามให้หยุดยาแล้วเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคองนั้น เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเมื่อพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่แนวทางการรักษาที่ 2, 3 และ 4 พบว่ามีค่า ICER อยู่ที่ 4.5, 3.9 และ 2.5 ซึ่งไม่มีความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายที่กำหนด อย่างไรก็ตาม หากมีการเจรจาต่อรองราคา sunitinib ให้ลดราคาลงจากเดิมที่ 1,377 บาท ต่อ 12.5 mg เป็นราคา 53 บาท ต่อ 12.5 mg แนวทางการรักษาที่ 4 สามารถเป็นแนวทางที่คุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายดังกล่าวได้เช่นกัน ทั้งนี้จะทำให้ภาระงบประมาณต่อปีในการรักษาด้วยยา sunitinib ลดลงจาก 123-177 ล้านบาท เหลือ 5.5-9.9 ล้านบาท

อภิปรายผล การศึกษานี้มีข้อจำกัดของตัวแปรที่นำมาใช้วิเคราะห์ กล่าวคือ ด้วยข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูลการได้รับยาที่สนใจในผู้ป่วยที่เป็นประชากรไทย การศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเกิดการลุกลามของโรคและการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากงานวิจัยในต่างประเทศทั้งสิ้น นอกจากนี้ ด้วยข้อจำกัดด้านเวลาในการดำเนินงานวิจัย การศึกษานี้จึงสามารถเก็บข้อมูลเพื่อประกอบการวิเคราะห์ต้นทุนได้จากสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียวเท่านั้น และสามารถเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากจำนวนตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อยซึ่งอาจไม่ใช่ตัวแทนประชากรของผู้ป่วยในประเทศทั้งหมด ประเด็นที่กล่าวมาข้างต้นเป็นข้อจำกัดของการศึกษาที่ควรตระหนักสำหรับผู้นำการศึกษาไปใช้ประโยชน์

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย จากผลการศึกษาพบว่าการรักษาที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ซึ่งระบุให้ใช้ Imatinib 400 mg/วัน หากไม่สามารถคุมอาการได้ให้เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคองนั้น เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดในระดับของประเทศไทย อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาทางเลือกด้วยยา Sunitinib กรณีที่เกิดการลุกลามจากการใช้ Imatinib 400 mg จะทำให้มีปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นอีกประมาณ 0.69 จึงเสนอให้ต่อรองราคายา Sunitinib ให้เหลือ 53 บาท ต่อ 12.5 mg พร้อมทั้งพิจารณาความพร้อมในการแบกรับภาระงบประมาณที่จะเพิ่มขึ้นจากงบประมาณปัจจุบัน ราว 5.5-9.9 ล้านบาทต่อปี ในระยะเวลา 5 ปี

สารบัญ

1. ที่มาของปัญหา.....	1
2. วัตถุประสงค์.....	3
3. วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์.....	3
4. ผลการศึกษา.....	12
5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา.....	17
6. ข้อจำกัดในการศึกษา.....	18
7. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	19
8. เอกสารอ้างอิง.....	20

สารบัญรูป

รูปที่ 1	แบบจำลอง Markov model เพื่อประเมินความคุ้มค่า 4 การรักษาทางเลือก.....	5
รูปที่ 2	แผนผังการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ.....	6
รูปที่ 3	แสดง Overall survival ในช่วงเวลา 5 ปี เปรียบเทียบในกรณีของ base case ที่ได้จากการศึกษา RCTs และที่ได้จากการคาดการณ์ด้วยตัวแบบ Markov model.....	12
รูปที่ 4	อัตราการรอดชีพจำแนกตามแนวทางการรักษา.....	13
รูปที่ 5	แสดง Cost Effectiveness plane เปรียบเทียบค่า ICER กับ common practice.....	14
รูปที่ 6	แสดงการวิเคราะห์ Oneway sensitivity analysis.....	15
รูปที่ 7	แสดง Acceptability curve เปรียบเทียบระหว่าง 4 ทางเลือกการรักษา.....	16

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ตัวแปรความน่าจะเป็นที่ใช้ในแบบจำลอง จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน.....	8
ตารางที่ 2	ตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง.....	10
ตารางที่ 3	ค่าตัวแปรอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง.....	11
ตารางที่ 4	แสดงต้นทุนรวมตลอดอายุผู้ป่วย อายุขัยเฉลี่ยรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวม เปรียบเทียบระหว่างทางเลือกต่างๆ สำหรับการรักษาผู้ป่วย GIST ที่อายุ 40 ปี.....	14
ตารางที่ 5	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปี สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบันเทียบกับทางเลือกที่ 4 กรณี ณ.ราคาปัจจุบันและ ณ.ราคาปรับลด.....	17

1. ที่มาของปัญหา

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) เป็นเนื้องอกของทางเดินอาหาร โดยทั่วไปอาการของผู้ป่วยโรคนี้ไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจงขึ้นอยู่กับขนาดของเนื้องอกและตำแหน่งที่เกิดขึ้น โดยส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIST มักจะถูกค้นพบในระหว่างการผ่าตัดเปิดช่องท้อง ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดก็เนื่องมาจากการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยอาจจะมีอาการปวดท้องทั่วๆ ไป (ร้อยละ 20- 50) หรืออาจจะมีอาการของทางเดินอาหารอุดตันได้ (ร้อยละ 10- 30) โดย GIST สามารถมีขนาดโตขึ้นได้เรื่อยๆ จนกว่าจะสามารถตรวจพบได้ โดยที่ไม่ก่อให้เกิดอาการใดๆ เลยได้ถึงร้อยละ 20 และอีกประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 47) ของผู้ป่วยพบว่าจะมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นตั้งแต่แรกแล้ว [1] GIST สามารถพบได้ในทุกตำแหน่งของทางเดินอาหาร โดยบริเวณที่พบบ่อยที่สุดอยู่ในบริเวณของกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 30-70), ลำไส้เล็ก (ร้อยละ 20-32), ลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 5-15), หลอดอาหาร (ร้อยละ 5-10) [2]

ความชุกของโรค

ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) ในประเทศไทยพบว่ายังไม่เคยมีการศึกษาที่ชัดเจน จากข้อมูลในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วย GIST มีความชุกประมาณ 10-20 คนต่อประชากร 1,000,000 คน [3] และมีอุบัติการณ์ประมาณ 11-14.5 คนต่อประชากร 1,000,000 คน [4] หากพิจารณาอุบัติการณ์ในระดับกลุ่มโรคพบว่า GIST มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.1-3 ของโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหารทั้งหมด โดยในจำนวนนี้พบว่าร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยจะมีลักษณะของ high grade malignancy และจะพบในผู้ป่วยที่มีอายุในช่วง 40-60 ปี [5]

แนวทางการรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย GIST โดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกทั้งหมดออก รวมทั้งเนื้อปกติที่อยู่รอบๆ โดยทั่วไปไม่พบว่า GIST มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกร่วมด้วย [6] ทั้งนี้ต้องทำการผ่าตัดอย่างระมัดระวัง และการใช้เทคนิคการผ่าตัดที่ดีจำเป็นอย่างยิ่งในการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย GIST เนื่องจากพบว่าเนื้องอกชนิดนี้ค่อนข้างอ่อนนุ่มและสามารถเกิดการแตกออกได้ง่าย การที่ก้อนเนื้องอกเกิดการแตกขึ้นมาในระหว่างการผ่าตัดทำให้ผลการรักษาแยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [7] นอกจากนี้พบว่า GIST เป็นเนื้องอกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายแสงหรือการใช้ยาเคมีบำบัด โดยพบว่ามีอาการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด doxorubicin หรือ fosfamide เพียงร้อยละ 3-5 เท่านั้น [8]

สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรคนั้น พบว่ายังไม่มีแนวทางการรักษา (CPG) ที่ชัดเจนในประเทศไทย แต่จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับแนวทางการรักษาที่ระบุใน CPG ที่พัฒนาโดยองค์กรในต่างประเทศ เช่น European Society for Medical Oncology (ESMO) [9] The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) of the United States [10], The Canadian Advisory Committee on GIST [11], รวมถึง CPG ที่พัฒนาโดยองค์กรของประเทศในทวีปเอเชีย เช่น The Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) [12] และ The Korean GIST study Group (KGSG) [13] พบว่าข้อแนะนำในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นไปในทิศทางเดียวกันกล่าวคือ

การรักษามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะรุนแรงที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะการแพร่กระจายของโรค คือการรักษาโดยใช้ Imatinib mesylate ในขนาดยาที่แนะนำ คือ 400 มก/วัน ในกรณีที่โรคมีการลุกลามมีข้อแนะนำให้เพิ่มขนาดยา imatinib เป็น 600-800 มก/วัน ระยะเวลาในการใช้ยา imatinib ควรให้ต่อเนื่องกันจนกว่าจะไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้ หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยา การหยุดการให้ยาจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค นอกจากนี้ CPG ในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกายังมีข้อแนะนำให้ใช้ยา Sunitinib malate ซึ่งมีประสิทธิผลดีในการรักษา GIST เป็น Second-line standard treatment ในกรณีที่การรักษาด้วย Standard treatment ไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้ หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยา ทั้งนี้ไม่มีข้อแนะนำให้ปรับไปใช้ยา sunitinib หากผู้ป่วยยังสามารถใช้ imatinib เพื่อควบคุมการลุกลามของโรคได้อยู่

สำหรับประเทศไทย ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมเรื่องบัญชี จข มี การกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วย GIST ด้วยยา imatinib ที่ขนาด 400 มก ต่อวัน แต่ยังไม่อนุมัติให้ใช้ขนาดเกินกว่าขนาดที่แนะนำ (400 มก ต่อวัน) หรือการใช้ยาที่มีประสิทธิผลดีตัวอื่น เช่น sunitinib แม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดการลุกลามของโรคขึ้น [14] เนื่องด้วยขาดข้อมูลความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวและผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นหากมีการนำมาใช้ในประเทศไทย

ข้อมูลการศึกษาความคุ้มค่า

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีงานวิจัยจำนวนหนึ่งที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าของยา imatinib และ sunitinib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ งานวิจัยส่วนใหญ่ใช้ตัวแบบในการวิเคราะห์คือ มาร์คอฟ ใช้ตัวเปรียบเทียบคือการรักษาแบบประคับประคอง ใช้ประชากรกลุ่มผู้ป่วย GIST ที่เกิดการลุกลามจากการใช้ Imatinib อย่างไรก็ตามพบว่างานวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้พิจารณาครอบคลุมถึงมุมมองทางสังคม ยกเว้นงานวิจัยของ Hislop et al, 2011 [15] ซึ่งผลการศึกษาความคุ้มค่าพบว่าที่ความเต็มใจจ่าย < £ 25,000 การรักษาด้วยการรักษาแบบประคับประคอง มีความคุ้มค่ามากที่สุด หากความเต็มใจ

จ่าย > £ 25,000 การเพิ่มขนาด imatinib มีแนวโน้มที่จะคุ้มค่า อย่างไรก็ตามการศึกษาที่มีข้อจำกัดเกี่ยวกับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ ซึ่งมาจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ด้วยเหตุนี้การนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์จำเป็นต้องมีการพิจารณาอย่างระมัดระวัง

2. วัตถุประสงค์

เพื่อการประเมินความคุ้มค่าในรูปของต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา imatinib และ sunitinib สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค รวมถึงผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3. วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์

การศึกษานี้ได้ดำเนินการศึกษาตามคู่มือการดำเนินงานวิจัยด้านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [16, 17] โดยจากการประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องกับโรคและยาที่ต้องการศึกษาได้มีการกำหนดกรอบการศึกษา ดังนี้

3.1 รูปแบบการศึกษา การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง มีรายละเอียดดังนี้

3.1.1 ประชากรในการศึกษา กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดก้อนเนื้อออกได้หรือมีการแพร่กระจายไปยังที่อื่น ๆ แล้ว

3.1.2 แนวทางการรักษาที่สนใจ การรักษาที่เสนอในข้อแนะนำตาม CPG ดังกล่าวข้างต้น ซึ่งมีข้อแนะนำให้ใช้ Imatinib ขนาดต่ำที่ 400 มก/วัน หากไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้ให้เพิ่มขนาดยา Imatinib ให้สูงขึ้นเป็น 600-800 มก/วัน หากยังคงมีการลุกลามให้หยุดยาหรือเปลี่ยนมาเป็น Sunitinib 50 มก/วัน ซึ่งการศึกษานี้จะวิเคราะห์แยกเป็นทางเลือกของแนวทางการรักษาที่เป็นไปได้ทั้งหมด

3.1.3 แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ การรักษาด้วยวิธีการรักษาในปัจจุบัน ตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 โดยการเริ่มให้ยา imatinib ขนาดต่ำที่ 400 มก/วัน หากไม่สามารถควบคุมการกระจายของโรคได้จะให้หยุดยา และให้การรักษาแบบประคับประคองแทน

3.1.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ ผลลัพธ์ด้านสุขภาพถูกวัดในรูปของอรรถประโยชน์ แล้วคำนวณหาผลลัพธ์สุดท้ายทางสุขภาพ ในรูปของปีสุขภาพ (Quality adjusted life year/ QALY) ที่เพิ่มขึ้นหลังจาก

ได้รับการรักษา โดยใช้เครื่องมือมาตรฐานคือ EQ-5D (The European Quality of Life Measure-5 Domain) ฉบับภาษาไทย ซึ่งประกอบด้วยข้อคำถามเกี่ยวกับสภาวะสุขภาพใน 5 มิติ ได้แก่ การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำวัน ความเจ็บปวดหรือความไม่สุขสบาย และความวิตกกังวลหรือความซึมเศร้า ในแต่ละมิตินี้มีตัวเลือกอยู่ 3 ระดับ คือ ไม่มีปัญหา มีปัญหาปานกลางและมีปัญหาอย่างมาก การเก็บข้อมูลโดยวิธีนี้ มีข้อดีที่เหนือกว่าเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตอื่น คือ สามารถนำค่าคุณภาพชีวิตที่ได้จากเครื่องมือนี้มาใช้เปรียบเทียบกับระหว่างโรคได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการตัดสินใจเชิงนโยบายในภาพรวมของระบบสุขภาพ

3.2 มุมมอง การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม โดยต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่

3.2.1 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล ค่ารักษาอาการข้างเคียงจากยา ซึ่งจะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในส่วนของมุมมองสังคม

3.2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าอาหารและค่าที่พัก ที่เพิ่มขึ้นจากการมารับบริการซึ่งผู้ป่วยต้องจ่ายเอง ซึ่งนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในส่วนของมุมมองสังคม

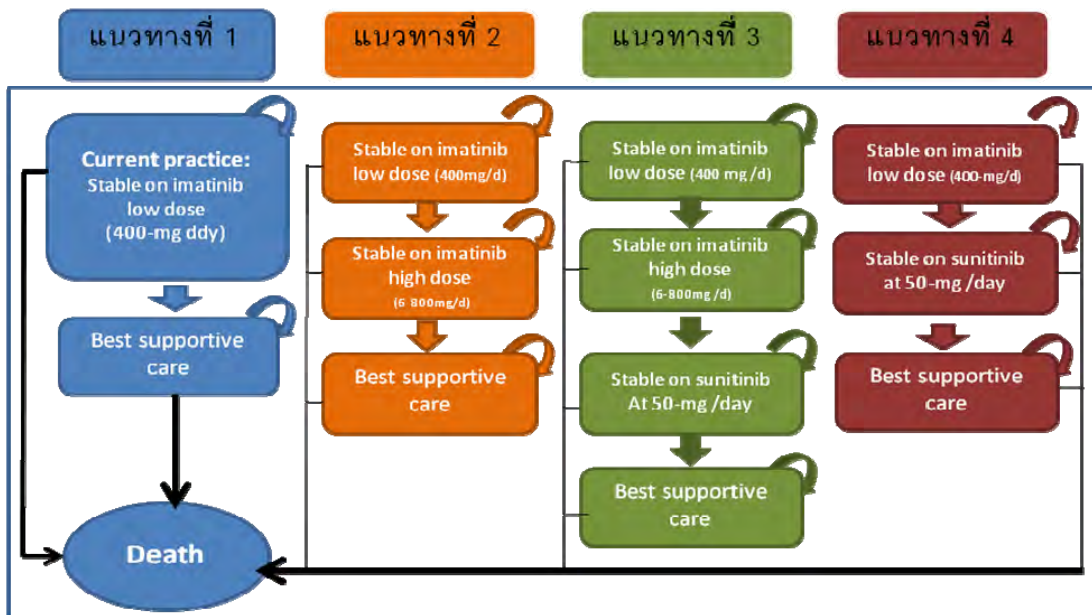
3.2.3 ต้นทุนทางอ้อม ได้แก่ การสูญเสียรายได้เนื่องมาจากการป่วยหรือการเข้ารับการรักษา ซึ่งเป็นต้นทุนที่ผู้ป่วยต้องเสียไป ซึ่งนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในส่วนของมุมมองสังคม

3.3 ระยะเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาผู้ป่วย GIST กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย

3.4 อัตราการปรับลด การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด ร้อยละ 3

3.5 การพัฒนาแบบจำลอง การศึกษาที่ใช้แบบจำลอง Markov model โดยกำหนดกรอบการวิเคราะห์ตามทางเลือกที่สามารถเป็นไปได้สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วย GIST ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov model เพื่อประเมินความคุ้มค่า 4 การรักษาทางเลือก



หมายเหตุ ผู้ป่วยในทุกสถานะสุขภาพมีโอกาสที่จะเสียชีวิตจึงมีลูกศรเชื่อมไปสู่สถานะของการเสียชีวิต

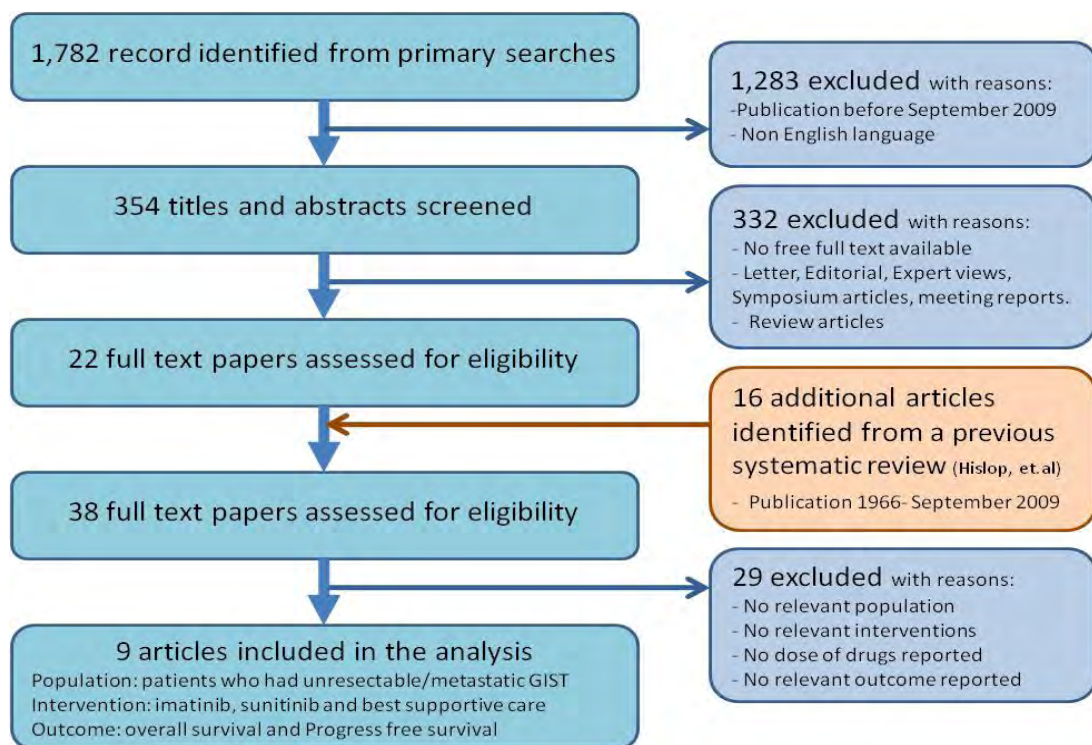
แนวทางการรักษาที่นำมาประเมินความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วย GIST แบ่งเป็น 4 ทางเลือกคือ

1. แนวทางการรักษาในปัจจุบัน เป็นแนวทางตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ซึ่งกำหนดให้ใช้ imatinib low dose (400 มก/วัน) หากไม่สามารถคุมอาการได้ให้หยุดใช้ยาแล้วเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
2. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib low dose (400 มก/วัน) เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้ปรับเป็น imatinib high dose (600-800 มก/วัน) ตามลำดับ หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
3. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib low dose (400 มก/วัน) เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้ปรับเป็น imatinib high dose (600 800 มก/วัน) หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้เปลี่ยนมาใช้ sunitinib (50 มก/วัน) แล้วหากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
4. แนวทางการรักษา โดยเริ่มจาก imatinib low dose (400 มก/วัน) เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้ปรับมาใช้ ใช้ sunitinib (50มก/วัน) หากยังคงมีการลุกลามของโรคให้หยุดใช้ยา เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

3.6 ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรที่เกี่ยวข้องในการประเมินความคุ้มค่า ประกอบด้วยข้อมูล 3 ส่วน คือ ส่วนที่หนึ่ง ข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ตัวแปรที่นำมาใช้ ประกอบการวิเคราะห์ทั้งหมดได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) ส่วนที่สอง ข้อมูลต้นทุนค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วย ทั้งที่เป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ซึ่งได้มาจากฐานข้อมูลภาครัฐของประเทศไทย ส่วนข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ และต้นทุนทางอ้อม และข้อมูลในส่วนที่สาม ข้อมูลคุณภาพชีวิตในรูปของ อรรถประโยชน์ ซึ่งได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย รายละเอียดของแหล่งข้อมูล มีดังนี้

1. ข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า Hislop et al, 2012 [18] ได้ทำการศึกษาโดยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งได้รวบรวมงานวิจัยที่ตีพิมพ์ ตั้งแต่ปี 2000 ถึง วันที่ 25 กันยายน 2009 ในฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE, และฐานข้อมูลย่อยอื่นๆ ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยใช้ search strategies และเกณฑ์การคัดกรองวรรณกรรมที่ใกล้เคียงกัน และกำหนดกรอบเวลาของงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในเวลาที่ ต่อเนื่องคือ ตั้งแต่เดือน กันยายน 2009 จนถึงปัจจุบัน (14 กรกฎาคม 2012) โดยมีข้อจำกัดเพิ่มขึ้นคือ เป็นวรรณกรรมที่อยู่ในฐานข้อมูล MEDLINE บทความเป็นภาษาอังกฤษ และสามารถเข้าถึงรายงานฉบับเต็มโดยไม่มีค่าใช้จ่ายเท่านั้น รายละเอียดกระบวนการทบทวนวรรณกรรม ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2 แผนผังการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ



นักวิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE ในวันที่ 14 กรกฎาคม 2555 โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นสอดคล้องกับการศึกษาที่ทำก่อนหน้านี้ Hislop et al, 2012 [18] ดังภาคผนวก 1 ทำให้ได้บทความย่อบทความวิชาการที่เกี่ยวข้องจนถึงวันที่ทำการสืบค้นทั้งหมดจำนวน 1,782 เรื่อง หลังจากนั้นบทความจำนวน 1,283 เรื่องถูกคัดออกเนื่องจากตีพิมพ์ก่อนปี 2009 หรือเป็นบทความที่ไม่ได้ตีพิมพ์ด้วยภาษาอังกฤษ หลังจากนั้นบทความจำนวน 354 เรื่อง ถูกคัดเลือกโดยการประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่มีความเกี่ยวข้อง ซึ่งสามารถคัดเลือกบทคัดย่อที่ไม่เกี่ยวข้องออกไปจำนวน 332 เรื่อง เนื่องจากเป็นเอกสารที่ไม่ใช่งานวิจัยหรือเป็นเพียงแต่การทบทวนวรรณกรรม หรือเอกสารที่ไม่สามารถเข้าถึงรายงานฉบับเต็มได้ งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกในขั้นตอนนี้เหลือ 22 เรื่อง ถูกนำไปรวมกับงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในช่วง 1966 ถึง กันยายน 2009 ที่มาจาก Hislop et al, 2012 [18] ซึ่งใช้วิธีการสืบค้นด้วยวิธีเดียวกันอีก 16 เรื่อง รวมเป็น 38 เรื่องที่เข้าสู่การประเมินรายงานฉบับเต็ม หลังจากนั้นจึงพิจารณาคัดเลือกกรายงานฉบับเต็มของงานวิจัยด้วยเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- 1) ประเภทของการศึกษา: Randomized controlled trials (RCTs) หรือ Long term follow up
- 2) ประเภทของกลุ่มประชากร: ผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค

เกณฑ์คัดออก

- 1) งานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัด
- 2) งานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายหรือการลุกลามของโรค
- 3) งานวิจัยการศึกษาในกลุ่มเป้าหมาย แต่ไม่ใช่ยาที่สนใจในการศึกษา
- 4) งานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มเป้าหมายแต่เป็นการรักษาแบบ Adjuvant therapy
- 5) งานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มเป้าหมายด้วยยาที่สนใจ แต่ไม่ได้รับขนาดและรูปแบบการใช้
- 6) งานวิจัยที่ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่มีการนำเสนอ progression-free survival (PFS) หรือ overall survival (OS)
- 7) งานวิจัยที่ผลลัพธ์ของการศึกษาที่นำเสนอค่า progression-free survival (PFS) หรือ overall survival (OS) แต่เป็นการติดตามคนไข้ในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปี

จากการสังเคราะห์งานวิจัยเพื่อนำค่าที่ได้มาวิเคราะห์ค่าตัวแปรด้านความน่าจะเป็นในเปลี่ยนสถานะด้านสุขภาพของผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย 2 ตัวแปรสำคัญคือ ตัวแปรความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะเกิดการลุกลามจากการรักษาด้วยยาที่สนใจ และ ความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่จะเสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยยาที่สนใจ โดยมีวิธีการคำนวณดังนี้

1. ตัวแปรความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะเกิดการลุกลามจากการรักษาด้วยยาที่สนใจ คำนวณโดย การนำค่า Progress free survival rate (PFS) จากงานวิจัยซึ่งพิจารณารวมกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะลุกลามของมะเร็งในระหว่างการรักษา และกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษา ทั้งนี้ในการศึกษาต้องการหาเฉพาะโอกาสของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะเกิดการลุกลามจากการรักษา ดังนั้นจึงต้องนำค่า PFS มาหักลบด้วยจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในช่วงเวลาที่สนใจก่อน

2. ตัวแปรความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่จะเสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยยาที่สนใจ คำนวณโดย การนำค่า Overall free survival rate มาใช้ประกอบการวิเคราะห์โดยตรง

หลังจากนั้น ตัวแปรจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบถูกนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมาน โดยโปรแกรม Winbug ด้วยวิธี Pooled mean ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวแปรความน่าจะเป็นจากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน ที่นำไปใช้ในแบบจำลอง

ความน่าจะเป็นที่ใช้ในแบบจำลอง (ความน่าจะเป็นเฉลี่ยต่อปี)	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มาจาก Meta-analysis
การลุกลามจาก imatinib 400 มก	เบต้า	0.166	0.045	[19,21,22,23]
การลุกลามจาก imatinib ขนาดสูง (600 และ 800 มก)	เบต้า	0.417	0.370	[21,23]
การลุกลามจาก sunutinib หลังจากใช้ imatinib 400 มก	เบต้า	0.134	0.012	[24]
การลุกลามจาก sunutinib หลังจากใช้ imatinib ขนาดสูง	เบต้า	0.424	0.170	[24,25]
การเสียชีวิตจาก imatinib 400 มก	เบต้า	0.065	0.010	[19,21,22,23]
การเสียชีวิตจาก imatinib ขนาดสูง (600 และ 800 มก)	เบต้า	0.081	0.110	[21,23]
การเสียชีวิตจาก sunutinib หลังจากใช้ imatinib 400 มก	เบต้า	0.297	0.100	[24,26]
การเสียชีวิตจาก sunutinib หลังจากใช้ imatinib ขนาดสูง	เบต้า	0.360	0.044	[24,25,26]
การเสียชีวิตจากการรักษาแบบประคับประคอง	เบต้า	0.570	0.106	[25,27]

2. ข้อมูลต้นทุน ประกอบด้วย

1) ข้อมูลต้นทุนราคายา Imatinib และ Sunitinib ที่นำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลราคาของบริษัทผู้ผลิต แจ้งต่อสำนักงานพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เมื่อวันที่ 30 ตุลาคม 2553 เพื่อประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งระบุว่า กรณียา Imatinib 100 มก ต่อกล่อง (60 เม็ด) มีราคา 54,998 บาท (917 บาทต่อเม็ด) และด้วยรูปแบบการรักษาที่ผู้ป่วยจะต้องได้ยา 600-800 มก ต่อวัน และให้อย่างต่อเนื่องทุกวัน ซึ่งจากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา imatinib ในขนาด 600 และ 800 มก ภายใต้โครงการ GIPAP พบว่าจำนวนผู้ที่ได้รับยาทั้งสองขนาดมีสัดส่วนที่เท่ากัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงประมาณค่าต้นทุนค่ายาจากต้นทุนเฉลี่ยของการได้รับยาทั้งสองขนาด โดยนำมาคำนวณเป็นค่าต้นทุนในการรักษาต่อปี จะมีต้นทุนค่ายา 2,341,998 บาทต่อปี สำหรับยา sunitinib 12.5 มก ต่อขวด (28 แคปซูล) มีราคา 52,430 บาท (1,377 บาทต่อเม็ด) และด้วยรูปแบบการรักษาที่ผู้ป่วยจะต้องได้ยา 50 มก เป็น cycle ละ 6 สัปดาห์ (ให้ยา 4 สัปดาห์ และหยุดยา 2 สัปดาห์) จะถูกนำมาคำนวณเป็นต้นทุนในการรักษาต่อปี ซึ่งประมาณจำนวนวันที่ใช้ต่อปีที่ 225 วัน ดังนั้น ต้นทุนการใช้ยา sunitinib ต่อปีอยู่ที่ 1,233,873 บาทต่อปี

2) ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาอาการ GIST การศึกษานี้ใช้จำนวนทรัพยากรที่ถูกใช้ไปและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการรักษาผู้ป่วย GIST ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลรามาริบัติในระหว่างปี 2552-2555 ซึ่งองค์ประกอบของค่าใช้จ่าย ประกอบด้วย ค่าใช้จ่ายในห้องปฏิบัติการ และค่าใช้จ่ายจากยาที่ต้องให้ร่วมในการรักษา ค่าใช้จ่ายเพื่อตอบแทนบุคลากร ทั้งนี้ ข้อมูลต้นทุนที่เป็นค่าเงินในอดีตจะถูกแปลงเป็นค่าเงินในปีปัจจุบัน โดยใช้ CPI ในหมวดการตรวจรักษาและบริการส่วนบุคคลเฉลี่ยทั้งปี 2554 [29]

3) ในส่วนของต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์และข้อมูลทางอ้อม ซึ่งเป็นข้อมูลในฝั่งของผู้ป่วย ได้แก่ ต้นทุนค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าที่พักในการมารับรักษาตัวที่โรงพยาบาล จัดเป็นต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ รวมถึงต้นทุนทางอ้อมจากการขาดงานเนื่องจากความเจ็บป่วยในโรคที่เป็นอยู่นั้น ได้มาจากการสำรวจข้อมูลจากผู้ป่วยที่มารับบริการในโรงพยาบาลโรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ตารางที่ 2 ตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าต้นทุน	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (บาท/ปี)				
ต้นทุนค่ายา imatinib 600-800 มก (คิดต้นทุนในสัดส่วนเท่ากัน)	-	2,341,998	-	บัญชียา*
ต้นทุนค่ายา sunitinib 50 มก	-	1,233,873	-	บัญชียา*
ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นของผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib 400 มก	แกมมา	7,647	1,277	สำรวจ**
ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นของผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib 6-800 มก	แกมมา	12,486	2,262	สำรวจ**
ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นของผู้ป่วยที่ได้ยา sunitinib 50 มก	แกมมา	12,341	3,705	สำรวจ**
ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นของผู้ป่วยที่รักษาแบบประคับประคอง	แกมมา	4,803	1,455	สำรวจ**
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (บาท/ปี)				
ต้นทุนค่าเดินทางต่อปี มารับการรักษาที่โรงพยาบาล	แกมมา	3,477	393	สำรวจ**
ต้นทุนค่าอาหารต่อปี ในระหว่างที่มารับบริการ	แกมมา	640	94	สำรวจ**
ต้นทุนทางอ้อม (บาท/ปี)				
ต้นทุนจากการขาดงานของผู้ป่วยจากความเจ็บป่วย	แกมมา	979	81	สำรวจ**
ต้นทุนจากการขาดงานของญาติในการดูแลผู้ป่วย	แกมมา	1,164	97	สำรวจ**

* ข้อมูลราคายาที่บริษัทผู้นำเข้าแจ้งแก่สำนักงานพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

** ข้อมูลจากการสำรวจข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการที่โรงพยาบาลรามาริบัติ

3. ข้อมูลอรรถประโยชน์ ใช้ข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจริงจำนวน 22 คนที่เป็นประชากรไทยและอยู่ในสถานะสุขภาพที่สนใจ โดยใช้เครื่องมือ EQ5D ฉบับภาษาไทย เพื่อวัดค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแล้วแปลงเป็นค่าอรรถประโยชน์ด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของประชากรไทยในการคำนวณ Utilities กลุ่มประชากรที่ถูกสัมภาษณ์เป็นผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และผู้ป่วยที่อยู่ในมูลนิธิ Max Foundation ซึ่งกระบวนการเก็บข้อมูลการสัมภาษณ์ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการมีดังนี้ เป็นผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Gastrointestinal stromal tumor (GIST) ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้หรือผู้ป่วยที่มีภาวะแพร่กระจายของโรค ที่รับการรักษาด้วยยา imatinib, sunitinib หรือ supportive care และยินดีให้สัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม โดยมีแพทย์ประจำโรงพยาบาลนั้นๆ เป็นผู้พิจารณาคัดเลือกอาสาสมัครให้ ตารางสรุปผลข้อมูลอรรถประโยชน์ ที่ถูกแปลงมาจากข้อมูลการสัมภาษณ์อาสาสมัคร

ตารางที่ 3 ค่าตัวแปรอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าอรรถประโยชน์	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib 400 มก	Beta	0.662	0.050	การสำรวจ
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib 600-800 มก	Beta	0.611	0.069	การสำรวจ
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับ sunitinib	Beta	0.582	0.078	การสำรวจ
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง	Beta	0.422	0.028	การสำรวจ

3.7 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลในรูปของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ดังนี้

$$ICER = \frac{\text{Cost จากแนวทางการรักษาที่สนใจ} - \text{Cost จาก Current practice}}{\text{QALY จากแนวทางการรักษาที่สนใจ} - \text{QALY จาก Current practice}}$$

3.8 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี Deterministic approach แบบ one-way sensitivity analysis ซึ่งนำเสนอเฉพาะพารามิเตอร์ที่สำคัญ และพบว่ามีความอ่อนไหวต่อค่า ICER โดยแสดงเป็น tornado diagram นอกจากนี้การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) เพื่อประเมินความไม่แน่นอนของตัวแปรที่เกี่ยวข้องพร้อมกันทุกตัวแปร ได้แก่ ตัวแปรของต้นทุนอรรถประโยชน์ และโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ โดยการนำ Monte Carlo Simulation ซึ่งจะเป็นการสุ่มค่าที่จะเป็นไปได้ของตัวแปรที่เกี่ยวข้องพร้อมกันจำนวน 1,000 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ยที่เกิดขึ้นจากการสุ่มดังกล่าวมาเป็นค่ากลางของ ICER ที่คาดว่าจะเป็นไปได้จากการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

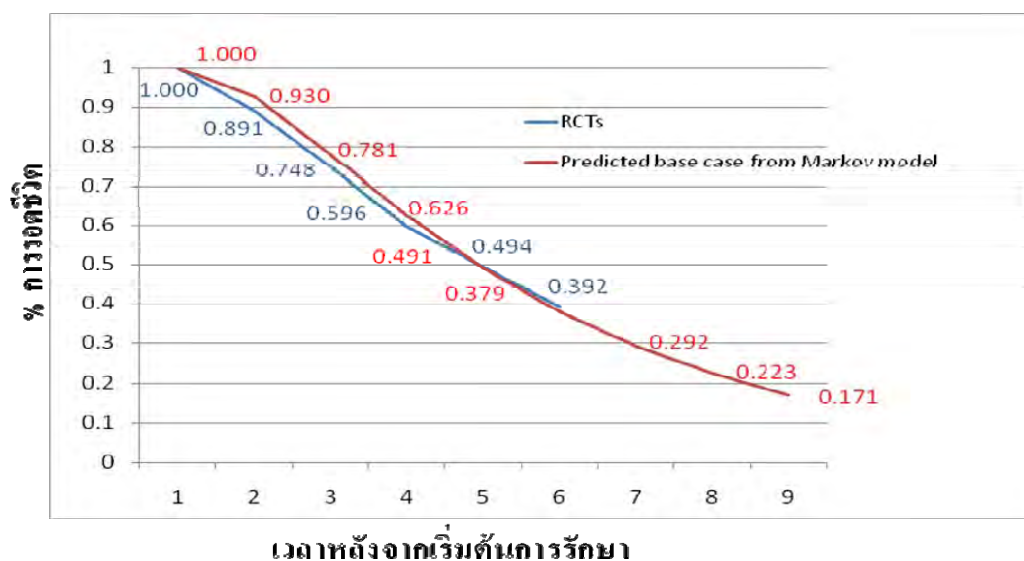
3.9 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (5 ปี) โดยคำนวณจากความชุกของผู้ป่วย GIST กับต้นทุนในมุมมองรัฐบาล แล้วประมาณค่าภาระงบประมาณในอีก 5 ปีข้างหน้า ทั้งนี้การวิเคราะห์ภาระงบประมาณจะถูกวิเคราะห์เมื่อแนวทางการรักษาที่สนใจมีความคุ้มค่า

4. ผลการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค การศึกษานี้กำหนดกลุ่มอายุของผู้ป่วยอยู่ที่ 40 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่เริ่มมีการตรวจพบโรค การศึกษานี้พิจารณาแนวทางการรักษาทางเลือกที่มีการแนะนำใน CPG ประกอบด้วย 4 ทางเลือกหลักคือ ทางเลือกที่ 1 เป็นแนวทางการรักษามาตรฐานที่ใช้กันในปัจจุบันสำหรับประเทศไทย ตามข้อแนะนำในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ถูกกำหนดให้เป็นตัวเปรียบเทียบ กับทางเลือกอื่นๆที่สามารถเป็นไปได้อีก 3 ทางเลือก กล่าวคือทางเลือกที่ 2 การเพิ่มขนาดยา imatinib กรณีที่ขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถคุมอาการได้ ทางเลือกที่ 3 การเพิ่มขนาดยา imatinib และในกรณีที่ยังไม่สามารถคุมอาการได้ให้เปลี่ยนเป็นยา sunitinib ทางเลือกที่ 4 การเปลี่ยนมาใช้ยา sunitinib โดยไม่ผ่านการเพิ่มขนาดยา imatinib

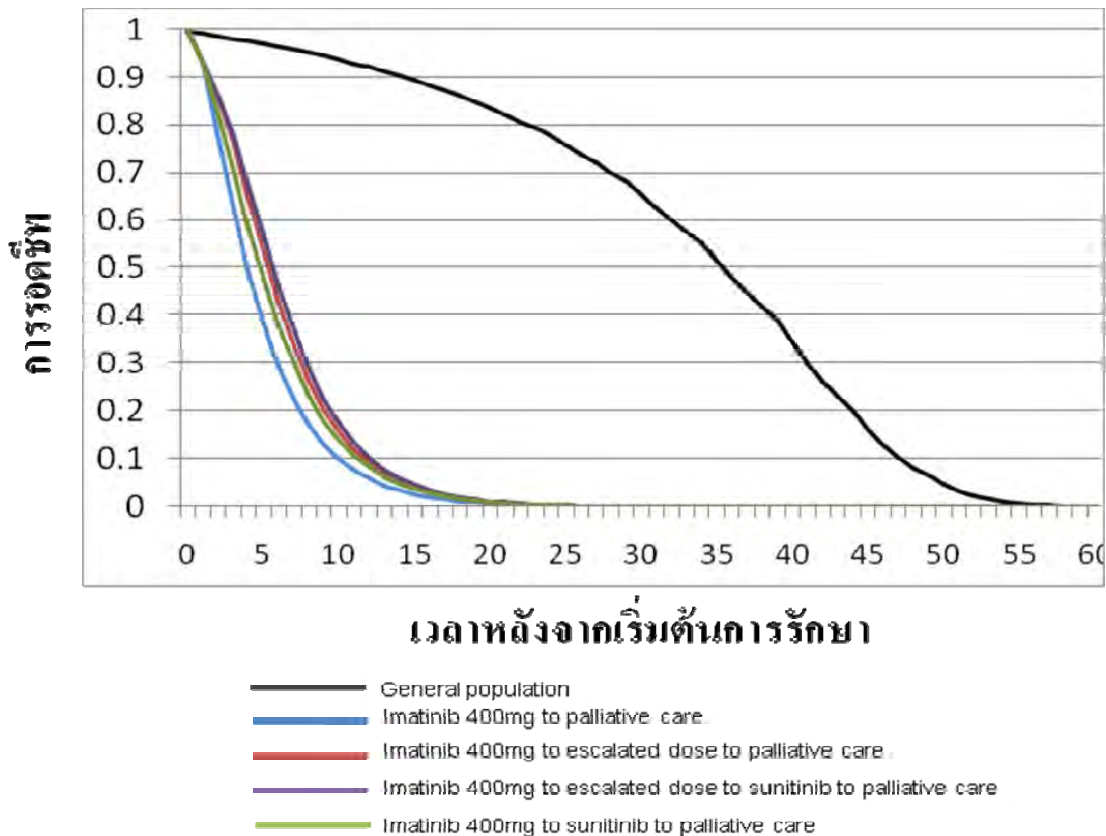
ผลการวิเคราะห์การรอดชีพที่ได้จากการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการคาดการณ์โอกาสการรอดชีพของผู้ป่วยไปตลอดอายุไขของผู้ป่วย การศึกษานี้กำหนดให้กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา imatinib 400 มก แล้วไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือกอื่น ๆต่อไปนั้น เป็นกลุ่มผู้ป่วยฐานเริ่มต้นที่เข้าสู่การศึกษา (Base cases) ซึ่งผลการคาดการณ์ได้ถูกนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับผลการศึกษาในผู้ป่วยจริงที่ได้จาก RCTs เพื่อเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล ผลการเปรียบเทียบพบว่าค่าที่ได้จากการคาดการณ์ด้วยตัวแบบมาร์คอฟสามารถทำนายโอกาสการรอดชีพของผู้ป่วยในช่วงเวลา 5 ปี ได้ใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยจากการศึกษา RCTs ของผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่เริ่มการรักษาด้วย Imatinib 400 มก [22,23] ดังรูปที่ 3

รูปที่ 3 แสดง Overall survival ในช่วงเวลา 5 ปี เปรียบเทียบระหว่างการศึกษารักษา RCTs กับผลการคาดการณ์ด้วยตัวแบบ Markov model



ผลการวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่าง 4 ทางเลือก พบว่ามีค่าใกล้เคียงกันที่ Median overall survival ประมาณ 4-6 ปี หากพิจารณาเปรียบเทียบในแต่ละแนวทางการรักษาพบว่า โอกาสการรอดชีพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวเลือกที่ 3 สามารถยืดอายุผู้ป่วยได้มากที่สุด รองลงมาคือทางเลือกที่ 2 ทางเลือกที่ 4 และทางเลือกที่ 1 ตามลำดับ ดังรูปที่ 4

รูป 4 อัตราการรอดชีพจำแนกตามแนวทางการรักษา



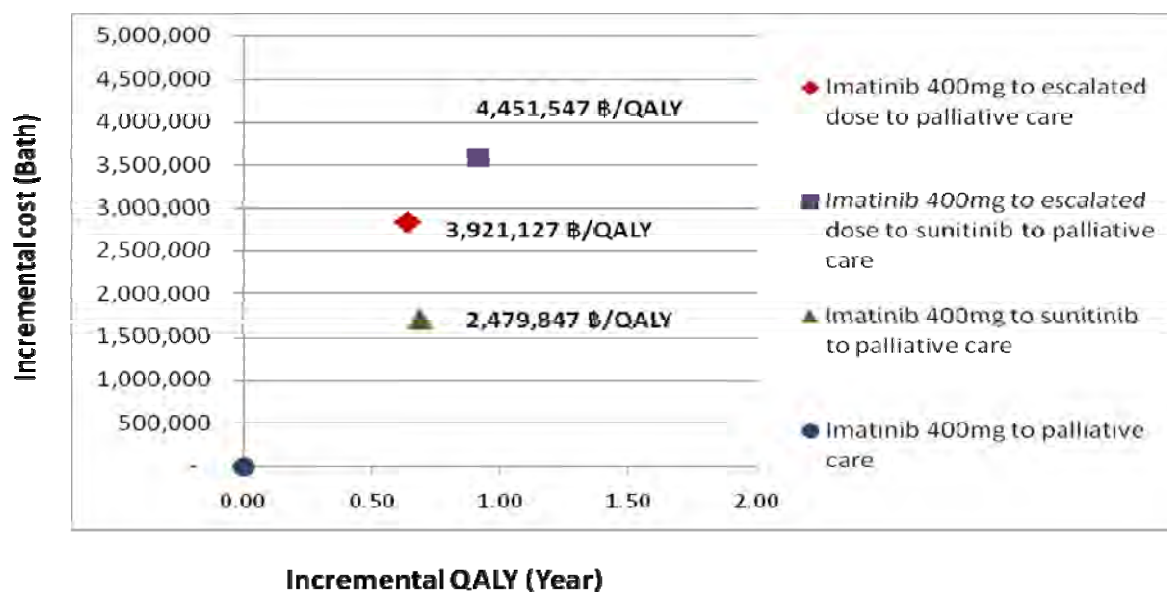
ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยทางเลือกที่ 1 ใช้ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยตลอดช่วงชีวิตต่ำที่สุดประมาณ 5 ล้านบาทต่อผู้ป่วยหนึ่งคน ขณะเดียวกันก็ก่อให้เกิดผลได้ด้านสุขภาพต่ำที่สุด และอยู่ในรูปของปีสุขภาวะเฉลี่ย 3.0 ปีสุขภาวะ ทางเลือกที่ 4 เป็นทางเลือกที่ใช้ต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ 1.7 ล้านบาทต่อผู้ป่วยหนึ่งคน ทั้งนี้สามารถเพิ่มปีสุขภาวะประมาณ 0.69 ปีสุขภาวะ ในขณะที่ทางเลือกที่ 3 ทำให้ต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ 3.6 ล้านบาท แต่สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้สูงที่สุดคือ 0.92 ปีสุขภาวะ ดังตาราง 4

ตารางที่ 4 แสดงต้นทุนรวมตลอดอายุผู้ป่วย อายุขัยเฉลี่ยรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวม เปรียบเทียบระหว่างทางเลือกต่างๆ สำหรับการรักษาผู้ป่วย GIST ที่อายุ 40 ปี

แนวทางการรักษา	ต้นทุนรวม (บาท)	ปีชีวิต		ปีสุขภาวะ	ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น	ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น	ICER
		ก่อนปรับลด	หลังปรับลด				
แนวทาง 1	5,225,863	6.80	4.91	3.00	-	-	-
แนวทาง 2	8,060,685	8.39	5.88	3.64	2,834,821	0.64	4,451,547
แนวทาง 3	8,821,840	8.95	6.10	3.92	3,595,977	0.92	3,921,127
แนวทาง 4	6,938,572	8.37	5.53	3.69	1,712,708	0.69	2,479,847

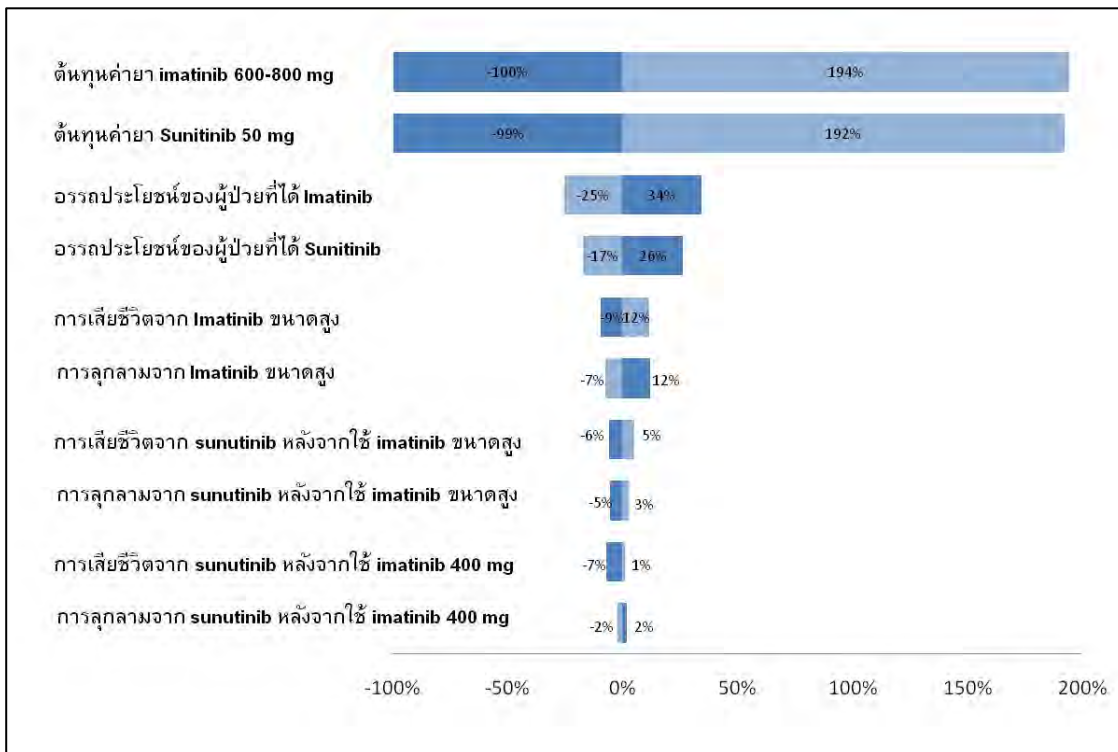
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกที่ 2, 3 และ 4 โดยมีทางเลือกที่ 1 เป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่าสำหรับทางเลือกที่ 4 มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost effective ratio/ ICER) ประมาณ 2.5 ล้านบาท/ปีสุขภาวะ ซึ่งดีกว่าทางเลือกที่ 2 และ 3 ซึ่งมีค่า ICER อยู่ที่ 4.5 ล้านบาท/ปีสุขภาวะ และ 3.9 ล้านบาท/ปีสุขภาวะ ตามลำดับ ดังรูปที่ 5

รูปที่ 5 แสดง Cost Effectiveness plane เปรียบเทียบค่า ICER กับ common practice



การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่วิเคราะห์แบบ Deterministic approach ด้วยการปรับเปลี่ยนตัวแปรทีละตัวแล้วดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER พบว่าตัวแปรหลักที่ส่งผลมากที่สุดคือตัวแปรต้นทุนค่ายา Imatinib และ Sunitinib ซึ่งทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงมากที่สุด รองลงมาคือตัวแปรอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาข้างต้น ส่วนตัวแปรโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยซึ่งมีผลต่อค่า ICER ค่อนข้างน้อย ดังรูปที่ 6

รูปที่ 6 แสดงการวิเคราะห์ Oneway sensitivity analysis



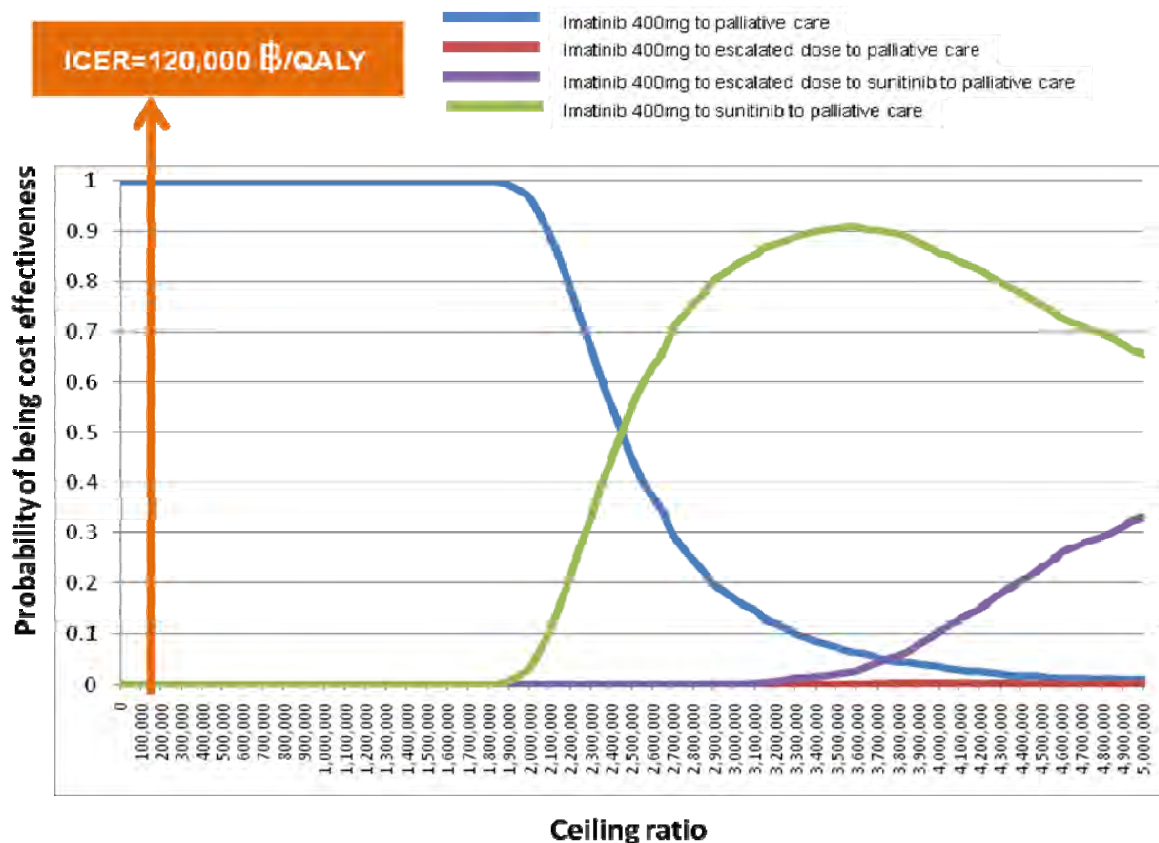
การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยใช้ความน่าจะเป็น (Probabilistic uncertainty analysis/ PSA) ได้ถูกนำเสนอในรูปแบบของกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (Cost-effectiveness acceptability curve) โดยการคำนวณหาค่า Net Monetary Benefits (NMB) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาทั้ง 4 แนวทางเลือก สูตรการวิเคราะห์แสดงดังนี้

$$\text{NMB} = \text{QALYs ที่เกิดขึ้นจาก PSA} * \text{Ceiling Ratio} - \text{Cost ที่เกิดขึ้นจาก PSA}$$

โดย Ceiling ratio คือความเต็มใจจ่ายที่ระดับแตกต่างกัน

ผลการวิเคราะห์พบว่า ณระดับค่าความเต็มใจจ่ายที่ 1 เท่าต่อ GDP per capita (120,000 บาท) ต่อปีสุขภาพ ทางเลือกที่ 1 ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันนั้นมีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด เนื่องจากมีค่า NMB สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกอื่นๆ ดังรูปที่ 7

รูปที่ 7 แสดง Acceptability curve เปรียบเทียบระหว่าง 4 ทางเลือกการรักษา



การศึกษานี้จึงได้ทำการวิเคราะห์ Threshold analysis เพื่อหาราคายา Sunitinib และ imatinib ที่มีความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท/ปีสุขภาพ การให้ยา Sunitinib 50 มก/วัน เป็น cycle ละ 6 สัปดาห์ โดยให้ยา 4 สัปดาห์ และไม่ให้ยา 2 สัปดาห์นั้น สามารถเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีแนวโน้มที่จะคุ้มค่า หากมีการลดราคา Sunitinib (12.5 มก) จากราคาเดิมที่ 38,558.52 บาทต่อขวดที่มีขนาดบรรจุ 28 แคปซูล (1,377.09 บาท/เม็ด) ให้มีราคาลดลงเหลือ 1,493.45 บาทต่อขวด (53.34 บาท/เม็ด) เพื่อให้การรักษาด้วยยานี้มีความคุ้มค่าตามบริบทของประเทศไทย

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในกรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า เมื่อพิจารณาข้อมูลจำนวนผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค ในปี 2555 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา imatinib 400 มก อยู่ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าประมาณ 462 คน หากรวมผู้ป่วยที่อยู่ในสิทธิการรักษาพยาบาลของกองทุนประกันสังคมและกองทุนสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการด้วย โดยการปรับตามสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยในสิทธิเหล่านั้น คาดว่าจะมีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้นประมาณ 598 คน หากพิจารณา รวมข้อมูลผู้ป่วยรายใหม่จากเครือข่ายข้อมูลข่าวสารโรคมะเร็ง สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ ระบุจำนวนผู้ป่วยใหม่มีประมาณ 26 คน ต่อปี ดังนั้นมีการนำยา Sunitinib เข้าสู่บัญชียาหลัก

แห่งชาติในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคนี ในกรณีที่ imatinib 400 มก/วัน ไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้นั้น โดยกำหนดให้ใช้ยา Sunitinib 50 มก/วัน เป็น cycle ละ 6 สัปดาห์ (การให้ยา 4 สัปดาห์ และไม่ให้ยา 2 สัปดาห์) รัฐบาลจำเป็นต้องแบกรับภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นประมาณ 123 - 177 ล้านบาทต่อปี แต่หากมีการเจรจาต่อรองราคายากับบริษัทผู้ผลิตให้ลดราคาขายลงตามราคาที่เสนอข้างต้น จะทำให้เกิดภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นไม่มากนักประมาณ 5.5 – 9.9 ล้านบาทต่อปี ดังตาราง 5

ตารางที่ 5 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปีข้างหน้า สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบันเปรียบเทียบกับการรักษาทางเลือกที่ 4 กรณี ณ.ราคาปัจจุบันและ ณ.ราคาปรับลด

งบประมาณรายปี	แนวทางการรักษาในปัจจุบัน (บาท)	กรณี Sunitinib ที่ราคาปัจจุบัน (บาท)	งบที่เพิ่มขึ้นที่ราคาปัจจุบัน (บาท)	กรณี Sunitinib ที่ราคาปรับลด (บาท)	งบที่เพิ่มขึ้นที่ราคาปรับลด (บาท)
ปี 1	647,813,948	771,244,129	123,430,181	653,315,136	5,501,188
ปี 2	529,644,803	698,786,098	169,141,295	537,308,135	7,663,332
ปี 3	440,701,626	617,517,162	176,815,536	448,806,113	8,104,488
ปี 4	372,896,130	542,575,466	169,679,336	382,821,311	9,925,180
ปี 5	321,958,954	475,558,211	153,599,257	330,683,226	8,724,271

5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาศึกษาข้างต้นได้ข้อสรุปว่า การรักษาที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบัน (ทางเลือกที่ 1) ตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ซึ่งระบุให้ใช้ imatinib ขนาด 400 มก/วัน หากไม่สามารถคุมอาการได้ให้หยุดใช้ยา แล้วเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคองนั้น เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเมื่อพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท/ปีสุขภาพะ เมื่อเทียบกับการใช้ imatinib high dose หรือ Sunitinib เมื่อมีการลุกลามของโรค อย่างไรก็ตาม พบว่าทางเลือกของการใช้ยา sunitinib ในกรณีที่เกิดการลุกลามจากการใช้ยา imatinib 400 มก ก่อให้เกิดผลลัพธ์ด้านสุขภาพในรูปของปีสุขภาพะสูงกว่า 0.69 แต่ขณะเดียวกันก็มีค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้นประมาณ 1.7 ล้านบาท ซึ่งมีค่า ICER 2,479,847 บาท/ปีสุขภาพะ นั้น หากสามารถเจรจาต่อรองราคากับบริษัทยาให้ปรับลดราคา

เหลือ 1,493 บาทต่อขวด (53 บาท/เม็ด) แล้ว การรักษาด้วยแนวทางนี้ก็จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท/ปีสุขภาพะ ได้เช่นกัน

การเปรียบเทียบกับประเมิณความคุ้มค่าในประเทศอื่น พบว่าการศึกษาในต่างประเทศเพื่อประเมิณความคุ้มค่าในรูปของต้นทุนหรือผลประโยชน์ของยา imatinib และ sunitinib สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรคนั้น จากงานวิจัยของ Hislop et al, 2011 [15] ซึ่งใช้มุมมองสังคม และกำหนดตัวเปรียบเทียบที่คล้ายคลึงกัน ผลการศึกษาพบว่าทางเลือกที่ดีที่สุดคือ การรักษาด้วย imatinib 400 มก หากไม่สามารถควบคุมการลุกลามของโรคได้ ให้หยุดยาแล้วรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งได้ข้อสรุปที่เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษานี้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีความแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา หลายประเด็นดังนี้ ตัวแปรด้านความเป็นไปได้ในการเกิดการลุกลามหรือการเสียชีวิตนั้น การศึกษานี้ได้เพิ่มเติมการศึกษาใหม่ที่ตีพิมพ์ในช่วง 2009-2012 ซึ่งมีการรวมการศึกษาอื่นนอกเหนือจากการศึกษา RCTs สำหรับยา imatinib 600 มก ใน Phase II [22] ยา imatinib 800 มก ใน Phase III [21, 23] และ sunitinib ใน Phase III [25] ซึ่งเป็นข้อมูลที่ประเมิณประสิทธิผลทางคลินิก (Efficacy) ของยาในสถานการณ์ที่มีการควบคุม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้รวมการศึกษา long-term follow-up ในผู้ป่วยที่อยู่ในสถานการณ์ที่ไม่มีการควบคุมซึ่งสามารถสะท้อนผลลัพธ์ด้านสุขภาพในรูปของประสิทธิผลของยา (Effectiveness) ได้ตามสถานการณ์ของความเป็นจริงมากกว่า นอกจากนี้ ที่มาของตัวแปรต้นทุนและอรรถประโยชน์จากการศึกษาของ Hislop et al, 2011 อ้างอิงมาจากการศึกษาของ Wilson et.al, 2005 [30] ซึ่งข้อมูลต้นทุนมาจากการศึกษาของบริษัท Novatis และข้อมูลอรรถประโยชน์มาจากการประมาณการตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นหลัก แต่การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลต้นทุนในการรักษาพยาบาลที่เกิดขึ้นจริงตามบริบทของระบบสาธารณสุขไทยและเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากผู้ป่วยที่ได้รับยาจริง แม้ว่าการศึกษานี้จะพยายามปรับปรุงจุดอ่อนของการศึกษาในอดีต แต่ก็พบว่าการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ต้องพึงระวังเช่นเดียวกัน

6. ข้อจำกัดในการศึกษา

1. ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดการลุกลามของโรคหลังจากการใช้ยาและความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยในขณะที่ใช้ยา ได้มาจากข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศทั้งสิ้น เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลของประชากรไทยเลย ด้วยเหตุนี้เพื่อให้ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด ผู้วิจัยจึงได้รวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องด้วยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แล้วนำผลการศึกษามาวิเคราะห์เชิงอภิमान เพื่อลดอคติในการนำงานวิจัยมาใช้เป็นตัวแปรเพื่อประกอบการวิเคราะห์

2. ข้อมูลต้นทุนที่นำมาใช้วิเคราะห์ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ด้วยข้อจำกัดด้านเวลาในการศึกษาวิจัย ทำให้นักวิจัยสามารถเก็บข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์จากสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียวคือ โรงพยาบาลรามาริบัติ แม้ว่านักวิจัยจะพยายามเก็บข้อมูลในรูปแบบของหน่วยทรัพยากรที่ใช้ แล้วนำมาแปลงเป็นค่าต้นทุนโดยใช้ราคาต่อหน่วยที่ได้จากฐานข้อมูลรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ แต่พบว่าการใช้ทรัพยากรในการมารับบริการแต่ละครั้งของผู้ป่วยไม่มีรูปแบบที่แน่นอนขึ้นอยู่กับสภาวะสุขภาพในขณะนั้น ด้วยเหตุนี้การศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลต้นทุนโดยเฉลี่ยที่เกิดขึ้นทั้งหมดในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาแต่ละชนิด ซึ่งประกอบด้วย ต้นทุนค่าห้องปฏิบัติการและต้นทุนค่ายาที่ใช้ร่วมในระหว่างการรักษา เป็นต้น เพื่อใช้เป็นข้อมูลต้นทุนในการรักษาพยาบาลที่เกี่ยวข้องทั้งหมดโดยเฉลี่ยที่เกิดขึ้นในระหว่างการได้รับยาแต่ละชนิดที่สนใจ ซึ่งการวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้สามารถนับรวมค่าใช้จ่ายที่เกิดจากอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่สนใจไว้ด้วย

3. ข้อมูลรรถประโยชน์ เนื่องด้วยไม่เคยมีการศึกษาค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคนี้ในประเทศไทย อีกทั้งนักวิจัยไม่สามารถนำผลการศึกษาในต่างประเทศมาใช้ทดแทนได้ เพราะค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แตกต่างกันตามบริบทแต่ละประเทศ ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องเก็บข้อมูลปฐมภูมิเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สะท้อนถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจริงที่เป็นประชากรไทยมากที่สุด อย่างไรก็ตามพบว่ามีความผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายที่มีจำนวนค่อนข้างน้อย

7. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการรักษาที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันตามข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ซึ่งระบุให้ใช้ Imatinib low dose (400 มก/วัน) หากไม่สามารถคุมอาการได้ให้เปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคองนั้น เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดในการรักษาในประเทศไทย อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาทางเลือกด้วยยา Sunitinib กรณีที่เกิดการลุกลามจากการใช้ Imatinib 400 มก จะทำให้มีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้นอีกประมาณ 0.69 จึงเสนอให้ต่อรองราคายา Sunitinib ให้เหลือ 1,493.45 บาทต่อขวด (53.34 บาท/เม็ด) พร้อมทั้งพิจารณาความพร้อมในการแบกรับภาระงบประมาณที่จะเพิ่มขึ้นจากงบประมาณปัจจุบัน ราว 5.5-9.9 ล้านบาทต่อปี ในระยะเวลา 5 ปี

8. เอกสารอ้างอิง

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-78.
3. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย จุลสารฉบับที่ 85 ปีที่ 17 ประจำเดือน กันยายน-ตุลาคม 2552
4. Chakrapan Euanorasetr, Outcomes and Prognostic Factors of Primary Gastric GIST Following Complete Surgical Resection: A Single Surgeon Experience, *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (1): 55-64
5. วรวิทย์ วาณิชย์สุวรรณ, การดูแลรักษาผู้ป่วย Gastrointestinal stromal tumor, *สงขลานครินทร์ เวชสาร*, ปีที่ 25 ฉบับที่ 5 ก.ย.-ต.ค. 2550
6. Blay JY, Bonvalot S, Casali P. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21
7. Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide. *Gastric Cancer* 2005;8:135-36.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
9. Casali PG. and Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21, 2010 Supplement 5: v98-v102.
10. Demetri GD, Methren M, Antonescu CR, Demotteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et.al.. NCCN task force report: Update on the management of patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2010; 8, Suppl 2. S1-S41
11. Blackstein ME., Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20 (3) 157-163.

12. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version *Int J Clin Oncol* (2008) 13:416–430.
13. Kang YK, Kim KM, Sohn T, Choi D, Kang HJ, Ryu MH, et al. Clinical Practice Guideline for Accurate Diagnosis and Effective Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1543-1552.
14. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมเรื่องบัญชี จ. (2) จัดพิมพ์โดย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. 2552
15. Hislop J, Quayyum Z, Elders A, Fraser C, Jenkinson D, Mowatt G, et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of imatinib dose escalation for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours that have progressed on treatment at a dose of 400 mg/day: a systematic review and economic evaluation *Health Technol Assess.* 2011 Jun;15(25):1-178.
16. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศติระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย และ เนติ สุขสมบูรณ์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. เดอะกราฟิก ซิสเต็มส์ จำกัด นนทบุรี 2552
17. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ คู่มือการดำเนินงานวิจัยด้านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ มีนาคม 2555
18. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic review of escalated imatinib dose compared with sunitinib or best supportive care, For the Treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Canc.* 2012 43:168-176.
19. Zhu J, Yang Y, Zhou L, Jiang M, Hou M. A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): the liver metastasis and the outcome. *BMC Cancer.* 2010 May 13;10:199.
20. Schlemmer M, Bauer S, Schütte R, Hartmann JT, Bokemeyer C, Hosius C, Reichardt P. and et.al Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial. *Eur J Med Res.* 2011 May 12;16(5):206-12.

21. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, and et.al Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer. 2005 Aug;41(12):1751-7.
22. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, and et.al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):620-5.
23. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):626-32.
24. Seddon B, Reichardt P, Kang YK, Ruka W, Nieto A, Breazna A and et.al. Detailed Analysis of Survival and Safety with Sunitinib in a Worldwide Treatment-use Trial of Patients with Advanced Imatinib-resistant/intolerant GIST. Abstract 34980. 2008.
25. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein Martin E, Shah MH, Verweij J, et.al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329–38.
26. Reichardt P, Kang Y, Ruka W, Seddon B, Guerriero A, Breazna A, et.al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. J Clin Oncol 2008. 26 (suppl 20).
27. Pierie J, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg. 2001 Apr; 136(4):383-9.
28. อาทรรีว้ไพบูลย์, นางสาวน้ำฝน ศรีบัณฑิต, นางสาวรุ่งทิวา เนตรพุดชา, นางสาวสมศรี กันทา, นางสาวธัญญา คู่พิทักษ์จร, นางสาวบุณิกา อินทร์ดี, และคณะ รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ 2554
29. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ รายงานดัชนีราคาผู้บริโภค หมวดการตรวจรักษาและบริการส่วนบุคคล ประเทศไทย ปีฐาน 2550 available in <http://www.indexpr.moc.go.th>
30. Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-smith A, Raftery J and Peake D, Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal

tumours: systematic review and economic evaluation. *Health technology Assessment*, 2005; 9(25).

31. Chabot I, Leloir J, and Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: The example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *European journal of cancer* 2008; 44: 972-977

ภาคผนวก 1

แนวทางการสืบค้นข้อมูล (Search strategy) ในกระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

คำสืบค้น	จำนวน
Search Gastrointestinal Stromal Tumors [MeSH Terms]	3036
Search gastrointestinal neoplasms [MeSH Terms]	256102
Search gist	3693
Search (gastro\$ or gastric) adj3 stromal	2320
Search (#6) AND (kit or cd117 or cd 117)	2316
Search (#6) AND (stromal or connective or mesenchymal)	6572
Search (((#5) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10	8931
Search (imatinib) OR imatinib[EC/RN Number]	8596
Search (gleevec) OR gleevec[EC/RN Number]	8693
Search (glivec) OR glivec[EC/RN Number]	8622
Search ((sti571 or sti 571)) OR (sti571 or sti 571)[EC/RN Number]	0
Search (((#12) OR #13) OR #14) OR #15	8717
Search (sunitinib) OR sunitinib[EC/RN Number]	2293
Search (sutent) OR sutent[EC/RN Number]	2305
Search ((su11248 or su 11248)) OR (su11248 or su 11248)[EC/RN Number]	0
Search ((#17) OR #18) OR #19	2305
Search (#11) NOT (#16 or #20)	7252
Search Palliative Care	43353
Search (palliative or support\$) adj3 (care or treatment)	0
Search (symptom\$ adj3 control\$)	18929
Search (((#21) OR #22) OR #23) OR #24	68415
Search (#11) AND #16	1618
Search (#11) AND #20	313
Search (#11) AND #25	7271
Search ((#26) AND #27) AND #28	5

Search exp clinical trail	0
Search exp clinical trial	475
Search randomized controlled trial [Publication Type]	325112
Search controlled clinical trial [Publication Type]	83861
Search randomi?ed [Title/Abstract]	1
Search (randomised) OR randomized	549003
Search placebo [Title/Abstract]	141026
Search randomly [Title/Abstract]	181891
Search trial [Title/Abstract]	305537
Search groups [Title/Abstract]	1202869
Search (((((#31) OR #32) OR #33) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39	1837249
Search comparative study [MeSH Terms]	0
Search follow-up studies [MeSH Terms]	441556
Search time factors [MeSH Terms]	917213
Search (preoperat\$ or pre operat\$) [MeSH Terms]	0
Search (preparat OR pre operate) mesh terms	1
Search (chang\$ or evaluat\$ or reviewed or baseline)	659909
Search (prospective\$ or retrospective\$) [MeSH Terms]	287
Search (cohort\$or case series) [MeSH Terms]	51
Search (cohort\$ or case series) [MeSH Terms]	108
Search (((((#41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49	1856309
Search ((#26) OR #27) OR #28	8931
Search (#51) AND (#40 or #50)	1845
Search animals not (humans and animals)	3580627
Search nonhuman not (human and nonhuman)	3206
Search (#52) NOT (#53 or #54)	1782

ภาคผนวก 2

การวิเคราะห์โอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ การศึกษานี้ได้นำข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศที่คัดมาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) แล้วมาทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) ด้วย Progame Win Bug อย่างไรก็ตามโปรแกรมนี้มีข้อจำกัดในการนำเสนอในรูปแบบของ Forest plot แต่นักวิจัยจำเป็นต้องใช้โปรแกรมนี้เนื่องจากเป็น freeware

วิธีการวิเคราะห์ นักวิจัยกำหนดคำสั่งสำหรับการวิเคราะห์เชิงอภิมาน ซึ่งพัฒนาโดยนักวิจัยและถูกตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้เชี่ยวชาญแล้ว ดังนี้

- #GIST Model: RTp_FImL
- model
- {for (i in 1:k)
- {P[i] <- 1/V[i]
- U[i] ~ dnorm(delta[i], P[i])
- delta[i] ~ dnorm(d, prec)}
- d ~ dnorm(0, 1.0E-5)
- OR <- exp(d)
- tau~dunif(0,10)
- tau.sq<-tau*tau
- prec<-1/(tau.sq)
- delta[7] <- d
- delta[9] ~ dnorm(d, prec)}
- Data
- list(k=number of study)

U[]	V[]
Mean from study 1	Variance from study 1
Mean from study 2	Variance from study 2
Mean from study 3	Variance from study 3
:	:
Mean from study n	Variance from study 4

- END
- Initial Values
- list(d=0, tau=1, delta=c(0,0,0,0,NA,NA,NA,NA,1))

ตารางสรุปผลการวิเคราะห์

1. ตัวแปร Transitional probability of fail from imatinib low dose

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.1117	0.1043	0.001929	-0.1053	0.1135	0.3159	501
delta[2]	0.13	0.176	0.002718	-0.2225	0.1226	0.5255	501
delta[3]	0.1412	0.08262	0.001638	-0.01752	0.1372	0.3124	501
delta[4]	0.1074	0.08145	0.001733	-0.05913	0.1081	0.2653	501
Pool	0.1216	0.2281	0.002873	-0.179	0.12	0.3906	501

2. ตัวแปร Transitional probability of fail from imatinib high dose

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.1452	0.2766	0.00517	-0.3492	0.1	0.8301	501
delta[2]	0.06181	0.08052	0.001547	-0.09072	0.0613	0.2234	501
delta[3]	0.04468	0.0724	0.001502	-0.09692	0.04422	0.1842	501
Pool	0.07691	0.6458	0.005989	-0.8768	0.0673	1.024	501

3. ตัวแปร Transitional probability of fail from sunutinib after imatinib high dose

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.1284	0.2285	0.00352	-0.3138	0.1255	0.601	501
delta[2]	0.07781	0.1507	0.002697	-0.2153	0.07784	0.3755	501
delta[3]	0.1713	0.4139	0.005674	-0.6483	0.1436	1.104	501
Pool	0.1224	0.8865	0.009349	-1.413	0.115	1.741	501

4. ตัวแปร Transitional probability of death in imatinib common dose arm

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.04943	0.0889	0.001469	-0.1311	0.05204	0.2317	501
delta[2]	0.05728	0.07384	0.001409	-0.08773	0.05818	0.2051	501
delta[3]	0.05636	0.07514	0.001407	-0.08739	0.05717	0.2086	501
Pool	0.05664	0.5785	0.004873	-0.581	0.0558	0.7109	501

5. ตัวแปร Transitional probability of death in imatinib high dose arm

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.1219	0.09447	0.001154	-0.06378	0.1222	0.3064	501
delta[2]	0.1518	0.09489	0.001267	-0.0337	0.15	0.339	501
Pool	0.142	2.166	0.02033	-4.729	0.1372	5.079	501

6. ตัวแปร Transitional probability of death in sunutinib after imatinib low dose

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.2996	0.2457	0.003563	-0.1819	0.2987	0.778	501
delta[2]	0.3055	0.2528	0.003194	-0.1874	0.3087	0.8015	501
Pool	0.286	2.433	0.02302	-5.473	0.3056	5.762	501

7. ตัวแปร Transitional probability of death in sunutinib after imatinib high dose

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.4676	0.2199	0.004975	-0.0202	0.4764	0.8904	501
delta[2]	0.46	0.2147	0.004763	-0.011	0.472	0.8586	501
delta[3]	0.4629	0.213	0.004902	0.0047	0.4735	0.8575	501
delta[4]	0.5624	0.143	0.004106	0.2983	0.5603	0.8526	501
delta[5]	0.4826	0.2616	0.005156	-0.1036	0.4955	0.9971	501
Pool	0.4868	0.2044	0.004718	0.077	0.494	0.8501	501

8. ตัวแปร Transitional probability of death in best supportive care

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start
delta[1]	0.5126	0.1498	0.001832	0.2165	0.514	0.8024	501
delta[2]	0.5368	0.4931	0.005709	-0.4608	0.5403	1.549	501
Pool	0.5075	2.592	0.02428	-5.35	0.5237	6.322	501

ภาคผนวก 3

แบบประเมินคุณภาพชีวิตนี้เป็นเครื่องมือมาตรฐาน EuroQOL (EQ5D) ฉบับภาษาไทย โดยแบบวัดคุณภาพชีวิต EQ5D นี้ได้รับการขออนุญาตจากผู้พัฒนาแบบสอบถามคือ The EuroQol group ผ่านการลงทะเบียนที่ www.euroqol.org

แบบประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

แบบประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D

กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยมของคำถามแต่ละข้อที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้มากที่สุด

1. การเคลื่อนไหว

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการเดิน
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการเดินบ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถไปไหนได้ และจำเป็นต้องอยู่บนเตียง



2. การดูแลตนเอง

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการอาบน้ำหรือการแต่งตัวบ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถอาบน้ำหรือแต่งตัวด้วยตนเองได้

3. กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ (เช่น การทำงาน, การเรียนหนังสือ, การทำงานบ้าน การทำกิจกรรมในครอบครัว หรือการทำกิจกรรมยามว่าง)

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำ
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำอยู่บ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำได้

4. ความเจ็บปวด/ความไม่สบาย

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบาย
- 2. ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายปานกลาง
- 3. ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายมากที่สุด