

การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา Celecoxib ต่อการป้องกัน อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ Cost-Effectiveness Analysis of Celecoxib on an Avoidance of Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Osteoarthritis

สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ (Supon Limwattananon)*

จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์ (Chulaporn Limwattananon)*

ปฐมธรรม ศรีสุข (Pathomthat Srisuk)*

สมนต์ สกลไชย (Sumon Sakolchai)*

* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University)

บทคัดย่อ

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เช่น โรคข้ออักเสบ (osteoarthritis) Celecoxib เป็น COX2 inhibitors ที่มีประสิทธิผลในการลดการอักเสบได้ใกล้เคียงกับ NSAID แต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวมีราคาค่อนข้างแพง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถเข้าถึงได้ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ของการใช้ celecoxib เปรียบเทียบกับ NSAID ทั่วไปเมื่อใช้ร่วมกับ gastroprotective agents (GPA) ได้แก่ H₂ receptor antagonists (H₂RA) และ proton pump inhibitors (PPI) เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ภายใต้บริบทมุมมองของผู้ให้บริการทางสุขภาพ ข้อมูลด้านประสิทธิผลของ celecoxib และ NSAID ได้จากการศึกษาในต่างประเทศ คือ Celecoxib Outcomes Measurement Evaluation Tool (COMET) ซึ่งแสดงอยู่ในรูปของความน่าจะเป็นของการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารแต่ละประเภท ตั้งแต่ อาการไม่สบายท้อง โลหิตจางเนื่องจากเสียเลือดจากแผลในกระเพาะอาหาร จนถึงอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง ข้อมูลในด้านองค์ประกอบของต้นทุนทางตรงได้จากความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและราคาต่อหน่วยของยาที่ใช้ในแต่ละทางเลือกได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้านการใช้จ่ายของโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป 18 แห่ง ตัวแบบที่ใช้ในการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล คือ Decision Analysis Model ซึ่งกำหนดกรอบระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า สำหรับ reference case (GI-event risk category ระหว่างที่ 7 และ 8) การใช้ celecoxib ในผู้ป่วย 1,000 ราย สามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ NSAID คือ diclofenac ร่วมกับ H₂RA คือ ranitidine ได้โดย

* ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ : โทรศัพท์ 043-362090

Corresponding author : Tel : 043-362090, E-mail : supon@kku.ac.th

เฉลี่ย 40.2 ครั้ง โดยต้องเสียค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลเป็นเงินประมาณ 4.6 ล้านบาท ซึ่งคิดเป็น ICER หรือค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น 114,975 บาท ต่อการหลีกเลี่ยงอาการในระบบทางเดินอาหาร 1 ครั้ง (GI event avoided) และหากต้องการลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI คือ omeprazole 1 ครั้ง ด้วย celecoxib จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นถึง 948,611 บาท โดยในผู้ป่วย 1,000 ราย การใช้ celecoxib สามารถลดอาการในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI ได้โดยเฉลี่ย 3.6 ครั้ง โดยที่มีต้นทุนทางตรงเพิ่มขึ้นประมาณ 3.4 ล้านบาท นอกจากนี้ ค่า ICER ที่คำนวณได้ค่อนข้างมีความไวต่อระดับความเสี่ยงของการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหาร (risk category) ของผู้ป่วย ดังนั้น ความคุ้มค่าของการใช้ celecoxib ในประเทศไทยจึงขึ้นกับผู้ตัดสินใจนโยบายด้านสุขภาพว่ายินดีที่จะจ่ายด้วยเงินตามมูลค่างกล่าวหรือไม่เพื่อแลกกับการลดการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นประสิทธิผลที่ดีกว่าของ celecoxib เมื่อเทียบกับการใช้ NSAID ร่วมกับ GPA โดยทั่วไป

คำสำคัญ : การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล, ยา Celecoxib, อาการในระบบทางเดินอาหาร, โรคข้ออักเสบ

Abstract

Gastrointestinal (GI) events are the common side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). The adverse events including GI discomfort, symptomatic ulcer, and serious GI complications become an issue when the drugs are used in long term for chronic diseases like osteoarthritis. Celecoxib is one of the selective COX-2 inhibitors that its efficacy is comparable with the conventional NSAID but its GI side effects are relatively lower. However, expensive price of the drug is probably a major cause deterring accessibility in those who cannot afford. This research aims to analyze cost-effectiveness of celecoxib in reducing the GI events, as compared with NSAID in combination with gastroprotective agents (GPA): either H₂ receptor antagonists (H₂RA) or proton pump inhibitors (PPI). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was determined based on health care provider perspective. Data on the effect on GI events of celecoxib and NSAID were obtained from a published study, Celecoxib Outcomes Measurement Evaluation Tools (COMET). Components of direct costs of health care due to the use of celecoxib and NSAID plus GPA were solicited from expert judgement. Unit prices of medication used were derived from electronic dispensing databases of 18 provincial hospitals. Decision Analysis Model was used to calculate the expected values of effectiveness and total cost for each alternative under a six-month time frame. Results from the reference case analysis revealed that use of celecoxib instead of NSAID (diclofenac) plus H₂RA (ranitidine) in 1,000 hypothetical patients would incur an incremental cost of approximately 4.6 million Baht and reduce 40.2 events of any GI side effects. The amount was equivalent to the ICER of 114,975 Baht per GI event avoided. Compared with the use of NSAID plus PPI (omeprazole), ICER for celecoxib was as much as 948,611 Baht for an event avoided, which was equal to an incremental cost of 3.4 million Baht for lowering 3.6 GI events

in 1,000 patients. Celecoxib's ICER was sensitive to GI-event risk categories of patients. To reduce the GI events caused by the conventional NSAID in Thailand, use of celecoxib may not be deemed cost-effective unless health policy makers are willing to pay for such high amount of Baht as indicated by the calculated ICER in this study.

Keywords : Cost-Effectiveness Analysis, Celecoxib, Gastrointestinal Events, Osteoarthritis

บทนำ

โรคข้ออักเสบ (osteoarthritis, OA) มักเกิดในบุคคลวัยกลางคนหรือผู้สูงอายุ การรักษาอาการของโรคนิยมใช้ nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) โดยอาจใช้ในลักษณะยาตัวเดียวๆ ซึ่งมักทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal-GI adverse events) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หากใช้เป็นระยะเวลาดีติดต่อกันนานๆ อาการดังกล่าวมีตั้งแต่ที่ไม่รุนแรง เช่น อาการไม่สบายท้อง (GI discomfort) แผลในกระเพาะอาหาร (symptomatic ulcer) หรือมีอาการที่รุนแรงมาก (serious GI complications) จนอาจถึงกับต้องเข้ารับการนอนพักรักษาในโรงพยาบาล ดังนั้น ในเวชปฏิบัติ เมื่อจำเป็นต้องใช้ NSAID ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานๆ จึงนิยมใช้ควบคู่กับยาในกลุ่ม gastroprotective agents (GPA) เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว นอกจากนี้ อาจเลือกใช้ NSAID ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ซึ่งเชื่อว่ามีประสิทธิผลในการรักษา OA ที่ใกล้เคียงกันกับ conventional NSAID (Benson et al, 1999) แต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่น้อยกว่า

เนื่องจากยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors มีราคาค่อนข้างแพงเมื่อเปรียบเทียบกับ NSAID ทั่วไป และเนื่องจากการรักษา OA อาจจำเป็นต้องใช้ยาติดต่อกัน

ในระยะยาว ดังนั้น ค่าใช้จ่ายรวมที่เกิดขึ้นจากการใช้ COX-2 inhibitors อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถรับภาระได้ จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้านการรักษาของโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปรวม 18 แห่ง พบว่า ค่าใช้จ่ายของ NSAID ทั้งหมดในทุกกลุ่มยาที่สั่งใช้แก่ผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจาก 23.4 ล้านบาท ในปี 2543 เป็น 34.5 ล้านบาท ในปี 2544 และลดลงเล็กน้อยเป็น 30.2 ล้านบาท ในปี 2545 ทั้งนี้มีสาเหตุสำคัญจากมูลค่าการใช้ COX2 inhibitors ที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากสัดส่วน 6.4% ในไตรมาสแรกของปี 2543 เพิ่มขึ้นเป็น 45.9% ในไตรมาสสุดท้ายของปี 2545 นอกจากนี้ ยังพบว่า ผู้ป่วยซึ่งได้รับการสั่งใช้ยา COX-2 inhibitors 2 ชนิด คือ celecoxib และ rofecoxib มีสัดส่วนที่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ใช้สิทธิในการรักษาพยาบาลต่างๆ ผู้ใช้สิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการมีโอกาสได้รับการสั่งใช้ COX-2 inhibitors ในรอบปีคิดเป็น 18.8 เท่า ($P < 0.001$) ของผู้ที่ใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้าหรือสิทธิตามกฎหมายประกันสังคม (Limwattananon S, et al., 2004) จากรายงานการศึกษาการจัดซื้อยาของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ พบว่า celecoxib และ rofecoxib เป็นยาที่มีมูลค่าการจัดซื้อสูงเป็นอันดับที่ 3 และที่ 12 ในโรงพยาบาลศูนย์ หรือคิดเป็นร้อยละ 7

ของยาในกลุ่มที่มีค่าใช้จ่ายสูง 50 อันดับแรก และเป็นอันดับที่ 1 และที่ 44 ในโรงพยาบาลทั่วไป (วรรณดา ศรีสุพรรณ และคณะ, 2547)

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) จากการใช้ celecoxib เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional NSAID โดยศึกษาค่าใช้จ่ายทางตรงด้านสุขภาพโดยรวม (total direct health care cost) เมื่อคิดเป็นอัตราส่วนต่อประสิทธิผลในการลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร จึงเป็นเครื่องมือสำคัญในการพิจารณาชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาสำหรับระบบสวัสดิการข้าราชการและหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าหรือระบบประกันสุขภาพชนิดอื่นๆ

วัตถุประสงค์

เพื่อวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effective) ต่อการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยา celecoxib ในการรักษาโรค OA โดยแสดงอยู่ในรูปของอัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional NSAID ซึ่งใช้ร่วมกับ GPA ได้แก่ Histamine-2 receptor antagonist (H2RA) หรือ Proton-pump inhibitor (PPI)

วิธีการศึกษา

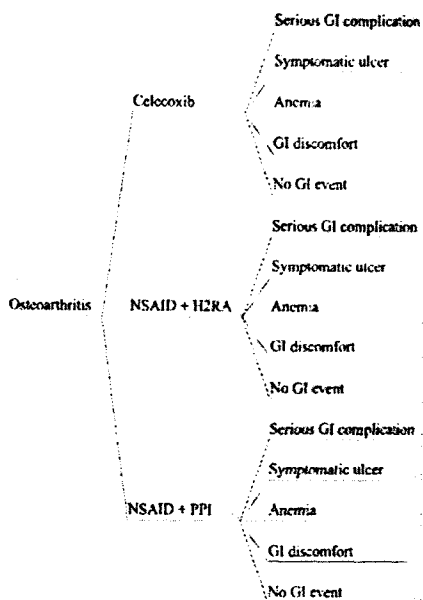
การวิจัยนี้ใช้ตัวแบบทางคณิตศาสตร์ในการคำนวณหาต้นทุนรวมและประสิทธิผลต่อการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารที่คาดว่าจะเกิดขึ้น (expected value) จากการใช้ยา celecoxib เปรียบเทียบกับ conventional NSAID ที่ใช้ร่วมกับ H2RA หรือ PPI ในผู้ป่วย OA โดยใช้ Decision Analysis Model แสดงดังภาพที่ 1

อาการอันไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารที่เป็นผลจากการใช้ยา สามารถแบ่งได้เป็น 4 สถานะ เรียงตามระดับความรุนแรงได้ดังนี้ คือ (1) gastrointestinal discomfort; (2) anemia with presumed occult bleeding; (3) symptomatic ulcer; และ (4) serious gastrointestinal complications ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

ใน reference case กำหนดการใช้ celecoxib คือ ขนาด 200 mg ครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง สำหรับตัวเปรียบเทียบ ยา NSAID ที่ใช้เป็นตัวแทนในการศึกษา คือ diclofenac ในขนาดใช้ 25 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง สำหรับ H2RA คือ ranitidine ในขนาดใช้ 150 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง และ PPI คือ omeprazole ในขนาดใช้ 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง โดยกำหนดกรอบระยะเวลาที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน หรือ 180 วัน

การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลในการวิจัยนี้ใช้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ (health care provider perspective) ดังนั้น องค์ประกอบของต้นทุนจะพิจารณาเฉพาะ direct health care cost เท่านั้น ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการเดินทางเพื่อรับการรักษาพยาบาล และต้นทุนทางอ้อม เช่น รายได้ของผู้ป่วยที่ต้องสูญเสียไปเนื่องจากความเจ็บป่วยไม่ได้นำมาคิดมูลค่าของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นใช้ค่าของเงินเป็นบาทในปี 2546

ภาพที่ 1 Decision Analysis Model สำหรับ GI event ที่เกิดจากการใช้ celecoxib และ NSAID + GPA



การวิเคราะห์ประสิทธิผล

ในประเทศไทย การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของ celecoxib และ NSAID ที่มีต่ออาการไม่พึง

ประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารยังมีอยู่ค่อนข้างจำกัด ดังนั้น การวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลในด้านความน่าจะเป็น (probability) ของการเกิด GI event จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศของ Chancellor JVM, et al. (2001) ซึ่งใช้ข้อมูลของ Burke TA, et al. (2001) ในการวิเคราะห์หาค่า pooled estimate ของความน่าจะเป็นหรือความเสี่ยงในการเกิด GI event ประเภทต่างๆ ได้จากการรวบรวมข้อมูลมาจากหลายๆ การศึกษา สำหรับ celecoxib และ NSAID ที่ใช้เดี่ยวๆ ได้ข้อมูลด้านประสิทธิผลมาจาก Celecoxib Outcomes Measurement Evaluation Tool (COMET) ซึ่งเป็นกลุ่มของ randomized, controlled trials (RCT) ที่ใช้เวลาในการศึกษา 12-24 สัปดาห์ จำนวน 8 การศึกษา (รวมผู้ป่วย 6,779 คน) เปรียบเทียบ celecoxib กับ placebo และ NSAID 3 ชนิด (naproxen, diclofenac, ibuprofen) สำหรับประสิทธิผลของ GPA ต่อการลด NSAID gastropathy ได้จากการศึกษาจำนวน 17 การศึกษา (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความน่าจะเป็นในการเกิด GI event ของ NSAID เดี่ยวๆ และประสิทธิผล (relative risk, RR) ของ celecoxib และ NSAID + GPA ในการลด GI event ประเภทต่างๆ เทียบกับ NSAID เดี่ยวๆ

GI event	Probability of event (NSAID alone)	Relative risk (RR) vs. NSAID alone		
		Celecoxib	NSAID + H2RA	NSAID + PPI
GI discomfort	0.1454	0.6465	0.7098	0.6403
Anemia with occult bleeding	0.0109	0.2752	0.6518	0.3307
Symptomatic ulcer	0.0628	0.2780	0.6518	0.3307
Serious GI complication	0.0059	0.3898	0.9831	0.4915

Source: Burke TA, et al. (2001)

ในการศึกษาของ Chancellor JVM, et al. (2001) ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับของความเสี่ยงต่อการเกิด GI event ออกเป็น 21 กลุ่ม (risk category) โดย

คัดแปลงจากการศึกษาของ Fries, et al. (1991) ซึ่งคำนวณค่าคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิด GI event ที่รุนแรงจากการใช้ conventional NSAID เดี่ยวๆ โดยใช้

logistic regression ในลักษณะของ additive model สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเข้ารับการนอนพักรักษาในโรงพยาบาลหรือตายอันเนื่องมาจาก serious GI event ของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ประวัติการเกิด side effect จาก NSAID ภาวะ disability ของผู้ป่วย ขนาดของ NSAID ที่ใช้ และการใช้ oral corticosteroid¹

ในการวิจัยนี้ ได้กำหนด reference case ให้

ผู้ป่วยมีระดับความเสี่ยงระหว่าง risk categories ที่ 7 และ 8 ซึ่งมีค่า GI event score ระหว่าง 11 ถึง 14 แล้วนำค่าความน่าจะเป็นในการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารประเภทต่างๆ จากการใช้ NSAID เดี่ยวๆ ในตารางที่ 1 ไปคูณกับค่า RR ซึ่งแสดงประสิทธิผลในเชิงสัมพัทธ์ของยาที่เป็นทางเลือกต่างๆ ได้ค่าความน่าจะเป็นสำหรับยาที่นำมาเป็นทางเลือกในการเปรียบเทียบ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความน่าจะเป็นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยา สำหรับ reference case*

	Celecoxib	NSAID + H2RA	NSAID + PPI
No GI event	0.8832	0.8430	0.8796
GI discomfort	0.0940	0.1032	0.0931
Anemia with occult bleeding	0.0030	0.0071	0.0036
Symptomatic ulcer	0.0175	0.0409	0.0208
Serious GI complication	0.0023	0.0058	0.0029

* Risk category ที่ 7-8

ใน reference case หากมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารอย่างใดอย่างหนึ่งใน 4 ประเภทที่กล่าวมาแล้วเกิดขึ้น การคำนวณ expected value เป็นค่าที่ได้ของ combined endpoint ในแต่ละทางเลือกได้จากการหาค่าเฉลี่ยแบบ moving average ของค่าความน่าจะเป็นในตารางที่ 2 โดยวิธี roll back จากทุกแขนงอาการในแต่ละทางเลือกของ decision tree ตามภาพที่ 1

การวิเคราะห์ต้นทุนค่ารักษาพยาบาล

การวิจัยนี้ได้กำหนดแบบแผนการใช้ทรัพยากรสุขภาพสำหรับ reference case ในกรณีปกติ (no GI event) คือให้ผู้ป่วยรับการรักษา OA ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน (180 วัน) โดยกำหนดให้ผู้ป่วยมีการ follow up ทุก 2 เดือน (รวม 3 ครั้ง) ที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลรัฐ โดยใช้ยา COX2 inhibitor คือ celecoxib 200 mg ครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง

¹ GI-event risk = (GI event score - 100)/40; GI event score = 2*Age (years) + 50*History of previous NSAID GI side effect + 10*Disability index + 15*NSAID dose (fraction of max. recommended dose) + 40*Current prednisolone use

ในกลุ่มเปรียบเทียบ (comparator) กำหนดให้ NSAID ที่ใช้ คือ diclofenac 25 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน เช่นเดียวกันโดยใช้ร่วมกับยา H2RA คือ ranitidine 150 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลาจนกว่าจะเกิดอาการในระบบทางเดินอาหาร หรือร่วมกับยา PPI คือ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาจนกว่าจะเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารอย่างใดอย่างหนึ่ง

หลังจากใช้ยารักษา OA หากผู้ป่วยเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารแบบต่างๆ ได้แก่ GI discomfort, anemia, symptomatic ulcer with occult bleeding, และ serious GI complications การวิจัยนี้กำหนดให้มีโอกาสเกิดขึ้นได้รวมไม่เกิน 1 ครั้งในรอบ 6 เดือน โดยให้มีการใช้ยาอื่นๆ เพื่อรักษา GI events และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ การรักษาพยาบาลอื่นๆ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการในลักษณะต่างๆ

องค์ประกอบของต้นทุนดังกล่าวกำหนดตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

GI discomfort: กำหนดให้เกิดอาการในวันที่ 15 ภายหลังการใช้ยา celecoxib หรือ conventional NSAID เพื่อรักษา OA ในการรักษา GI discomfort กำหนดให้ใช้ยาลดกรด 1000 ml ในทุกทางเลือก ร่วมกับให้ H2RA หรือ PPI เป็นระยะเวลา 165 วัน ภายใต้งบเงินดังต่อไปนี้

ในกรณีที่เคยใช้ H2RA หรือ PPI มาก่อนก็ให้ใช้ยาเดิม คือ ranitidine 150 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หรือ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 15 วัน หลังจากนั้น ในระยะเวลาที่เหลืออีก 150 วัน ให้ใช้ยาเดิมเพื่อเป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ คือ ranitidine 150 mg ครั้งละ 1 เม็ด

วันละ 1 ครั้ง หรือ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

ในกรณีของกลุ่มที่ใช้ celecoxib ให้ใช้ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 15 วัน เพื่อการรักษา แล้วลดลงเป็นครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เพื่อการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในระยะเวลาที่เหลืออีก 150 วัน

Anemia with presumed occult bleeding:

กำหนดให้เกิดในวันที่ 90 ภายหลังการใช้ยาเพื่อรักษา OA ในการรักษา anemia ให้ใช้ยา ferrous supplement ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง และ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 60 วัน แล้วให้ยาป้องกัน omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง อีก 30 วัน ถ้าเคยใช้ Ranitidine มาก่อน ให้เปลี่ยนเป็น omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง แต่ถ้าเคยใช้ omeprazole มาก่อน ให้มีการเปลี่ยนยารักษา OA จาก diclofenac ไปเป็น celecoxib นอกจากนี้ ให้มีการตรวจ complete blood count -CBC และตรวจ stool exam โดยกำหนดให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการตรวจทุกราย (100%)

Symptomatic ulcer: กำหนดให้เกิดอาการในวันที่ 90 ภายหลังการใช้ยาเพื่อรักษา OA ในการรักษา ulcer กำหนดให้ใช้ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 60 วัน หลังจากนั้นอีก 30 วัน ให้ใช้แบบป้องกันด้วย omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ถ้าเคยใช้ ranitidine มาก่อน ให้เปลี่ยนเป็น omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง แต่ถ้าเคยใช้ omeprazole มาก่อน ให้มีการเปลี่ยนยารักษา OA จาก diclofenac ไปเป็น celecoxib นอกจากนี้ ให้มีการตรวจ oesophagogastroduodenoscopy -OGD โดยกำหนดให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการตรวจบางราย คือ เพียง 10%

Serious GI complications: กำหนดให้เกิดใน

วันที่ 90 ภายหลังการใช้ยาเพื่อรักษา OA การรักษา serious GI complications กำหนดให้เสียค่าใช้จ่ายเท่ากับการจ่ายเงินสำหรับผู้ป่วยในด้วยระบบกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (diagnosis-related groups, DRG) โดยใช้รหัส DRG version 2 ของกลุ่ม gastrointestinal hemorrhage with complication คือ DRG174 ซึ่งมีค่าน้ำหนักสัมพัทธ์ (relative weight, RW) ของค่าใช้จ่ายเท่ากับ 1.32 (สำนักงานประกันสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุขกำหนดเกณฑ์การจ่ายเงินให้แก่โรงพยาบาลศูนย์สำหรับ 1 RW เท่ากับ 10,000 บาท) ให้ผู้ป่วยนอนพักรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลาทั้งหมด 10 วัน

สำหรับทางเลือกที่ใช้ diclofenac มาก่อน รักษา GI complication โดย omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 60 วัน เมื่อผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลแล้ว 20 วัน ให้ใช้ยา celecoxib แทน โดยให้ใช้ยาป้องกัน คือ omeprazole 20 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ควบคู่ไปด้วย

ราคายาต่อหน่วย ได้จากคำมัธยฐานของมูลค่ายาที่โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป 18 แห่ง เรียกเก็บในใบสั่งยาผู้ป่วยนอก ของปี 2545 ซึ่งนำมาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้านการใช้ยาของโรงพยาบาลที่ใช้ในงานวิจัยของ สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ และคณะ (2547) สำหรับค่าตรวจ OGD, CBC และ stool exam และค่าธรรมเนียมของการพบแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอกได้จากโรงพยาบาลศรีนครินทร์

จากองค์ประกอบของต้นทุนทางตรงด้านสุขภาพในแต่ละ GI event ซึ่งเกิดจากการใช้ยาในแต่ละทางเลือก สามารถคำนวณค่าใช้จ่ายรวม (total cost) สำหรับผลลัพธ์ที่เกิดจากทางเลือกต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

จากการวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลที่อาศัยตัว

แบบจำลอง (simulation model) จากตัวแปรหลายตัว ซึ่งมีความไม่แน่นอน ดังนั้นค่า ICER ที่ได้จากการคำนวณข้างต้นอาจผันแปรตามการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่สำคัญ จึงได้ทำการวิเคราะห์ความไวของ ICER ซึ่งอาจขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงในกรณีดังต่อไปนี้

1. Risk category กำหนดให้เปลี่ยนกลุ่มผู้ป่วยตามระดับความเสี่ยงจาก risk category ที่ 7-8 ซึ่งใช้ใน reference case เป็น risk categories ที่ 5, 10, 14, 18 และ 21 ซึ่งแปรผันตาม GI event score ที่คำนวณตามสูตรของ Fries, et al. (1991)

2. เปลี่ยนกลุ่มเปรียบเทียบที่เป็น conventional NSAID จาก diclofenac ที่ใช้ใน reference case เป็น ibuprofen และ naproxen

3. เปลี่ยนแปลงการกำหนด endpoint ที่แสดงประสิทธิผลของยา จากการใช้ combined endpoint ของทุก GI events เป็นเลือกเฉพาะอาการ (event) ที่มีความรุนแรง ได้แก่ anemia, ulcer และ serious complication เท่านั้น

4. ราคา celecoxib และ omeprazole ที่มีราคาถูกลง

ผลการศึกษา

ค่าผลลัพธ์สุทธิ (payoff) ตามความน่าจะเป็นในทุกแขนงอาการ (event probability) ของ decision tree สำหรับแต่ละทางเลือกของการใช้ยารักษา OA ทำให้ได้ค่าที่คาด (expected value) ว่าจะเกิด GI event อย่างใดอย่างหนึ่งขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย ในตารางที่ 4 การใช้ celecoxib จะทำให้มีโอกาสเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (GI event) น้อยกว่าการใช้ conventional NSAID ร่วมกับ GPA ไม่ว่าจะเป็น H2RA หรือ PPI ทั้งนี้ การใช้ celecoxib สำหรับผู้ป่วยทุกๆ 1,000 ราย จะช่วยลด GI event จากการใช้นSAID ร่วมกับ H2RA หรือ PPI โดยเฉลี่ยได้จำนวน 40.2 หรือ 3.6 ครั้ง ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ค่าใช้จ่ายรวมด้านสุขภาพในแต่ละทางเลือก

	ค่ายา Celecoxib หรือ NSAID + H2RA/PPI) (180 วัน)	ค่าการรักษา GI event (Antacid และ H2RA/PPI) (15 หรือ 60 วัน)	ค่ายาป้องกัน การกลับเป็นซ้ำ (H2RA/PPI) (30 หรือ 150 วัน)	ค่ายาอื่นๆ (Ferrous) (90 วัน)	ค่าตรวจทาง ปฏิบัติการ (OGD/CBC/ stool exam)	ค่าธรรมเนียม (ผู้ป่วยนอก 3 ครั้ง) และ ค่ารักษาผู้ป่วยใน	รวม (บาท)
Celecoxib							
No event	5,400	--	--	--	--	120	5,520
Discomfort	5,400	60 (antacid) + 300 (omeprazole)	1,500 (omeprazole)	--	--	120	7,380
Anemia	4,500	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	89	100	120	6,309
Ulcer	4,500	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	75	120	6,195
Complications	4,500	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	120 (ค่าธรรมเนียม) 13,200 (DRG ผู้ป่วยใน)		19,320
NSAID + H2RA							
No event	270 (diclofenac) + 540 (ranitidine)	--	--	--	--	120	930
Discomfort	270 (diclofenac) + 45 (ranitidine)	60 (antacid) + 45 (ranitidine)	450 (ranitidine)	--	--	120	990
Anemia	225 (diclofenac) + 270 (ranitidine)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	89	100	120	2,304
Ulcer	225 (diclofenac) + 270 (ranitidine)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	75	120	2,190
Complications	135 (diclofenac) + 1,800 (celecoxib) + 270 (ranitidine)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	120 (ค่าธรรมเนียม) 13,200 (DRG ผู้ป่วยใน)		17,025
NSAID + PPI							
No event	270 (diclofenac) + 1,800 (omeprazole)	--	--	--	--	120	2,190
Discomfort	270 (diclofenac) + 150 (omeprazole)	60 (antacid) + 150 (omeprazole)	1,500 (omeprazole)	--	--	120	2,250
Anemia	135 (diclofenac) + 1,800 (celecoxib) + 900 (omeprazole)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	89	100	120	4,644
Ulcer	135 (diclofenac) + 1,800 (celecoxib) + 900 (omeprazole)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	75	120	4,530
Complications	135 (diclofenac) + 1,800 (celecoxib) + 900 (omeprazole)	1,200 (omeprazole)	300 (omeprazole)	--	120 (ค่าธรรมเนียม) 13,200 (DRG ผู้ป่วยใน)		17,655

ในขณะเดียวกัน ต้นทุนรวมทางตรงที่เป็นค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพจากการใช้ celecoxib ในผู้ป่วยแต่ละรายก็มีมูลค่าสูงกว่าการใช้ NSAID ร่วมกับ GPA โดยพบว่า การใช้ celecoxib ในผู้ป่วย 1,000 ราย จะทำให้เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นถึง 4.6 ล้านบาท และ 3.4 ล้านบาท เมื่อเทียบกับการใช้ NSAID ร่วมกับ H2RA และ PPI

ตามลำดับ ดังนั้น ค่า ICER ของ celecoxib จึงสะท้อนถึงมูลค่าของค่าใช้จ่ายที่จะต้องเสียเพิ่มจากการใช้ celecoxib เมื่อเทียบกับการใช้ conventional NSAID ร่วมกับ GPA เพื่อลดการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารอย่างใดอย่างหนึ่งจำนวน 1 ครั้ง

ตารางที่ 4 Expected value ของประสิทธิผลและต้นทุนต่อผู้ป่วย 1 ราย และ ICER ของ celecoxib

	ประสิทธิผลรวม	ต้นทุนรวม	ICER (บาท/ GI event avoided)	
	การเกิด GI event (โอกาส ต่อผู้ป่วย 1 ราย)	ค่ารักษา (บาท ต่อผู้ป่วย 1 ราย)	Celecoxib vs. NSAID + H2RA	Celecoxib vs. NSAID + PPI
Celecoxib	0.1168	5,713	114,975	948,611
NSAID + H2RA	0.1570	1,091		
NSAID + PPI	0.1204	2,298		

หากต้องการลด GI event ที่เกิดจากการใช้ conventional NSAID ร่วมกับ PPI จำนวน 1 ครั้ง ด้วยการใช้ celecoxib จะต้องเสียค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพเพิ่มขึ้น (incremental cost) คิดเป็นมูลค่าถึง 948,611 บาท และเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ H2RA ร่วมกับ NSAID พบว่า การใช้ celecoxib แทนจะทำให้มีค่า ICER หรือต้นทุนส่วนเพิ่มเท่ากับ 114,975 บาท ต่อการป้องกันการเกิด GI event อย่างใดอย่างหนึ่งได้ 1 ครั้ง

สำหรับการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ร่วมกับ H2RA พบว่า จะทำให้มีต้นทุนส่วนเพิ่ม (incremental cost) เท่ากับ 32,978 บาท ต่อการป้องกันการเกิด GI event อย่างใดอย่างหนึ่งได้ 1 ครั้ง

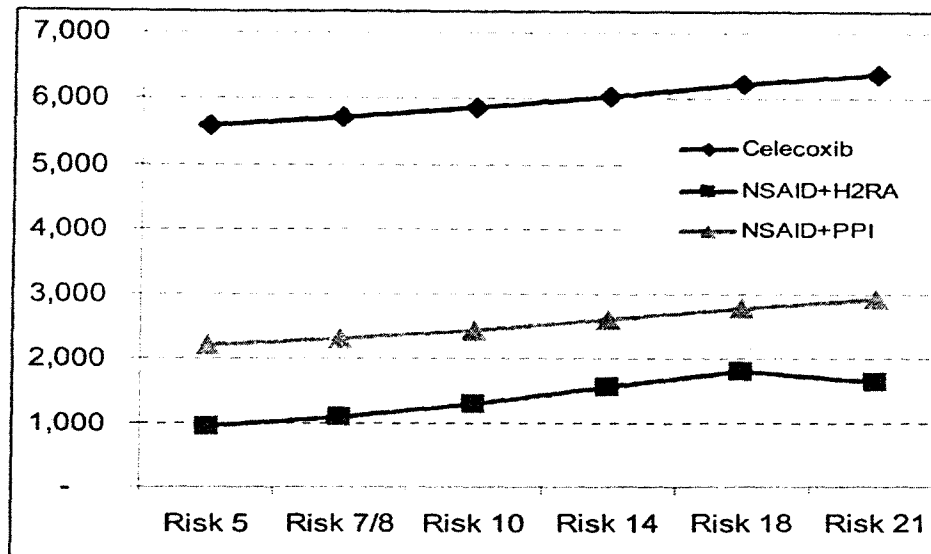
ผลการวิเคราะห์ความไว

การวิเคราะห์ความไวของต้นทุน-ประสิทธิผล เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงระดับความเสี่ยงต่อการเกิด GI

events ได้กำหนดให้ลดลงจาก risk category 7-8 ใน reference case เป็น risk category ที่ 5 และเพิ่มสูงขึ้นเป็น risk categories ที่ 10, 14, 18, และ 21 ในแต่ละระดับมีค่าของ GI event score และความน่าจะเป็นในการเกิด GI events ประเภทต่างๆ จากการใช้ conventional NSAID ทั้งนี้ กำหนดให้ประสิทธิผลในเชิงสัมพัทธ์ซึ่งแสดงอยู่ในรูปของค่า RR สำหรับ celecoxib และ NSAID plus GPA มีค่าเท่าเดิม

ต้นทุนรวมด้านสุขภาพที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกมีความผันแปรโดยมีมูลค่าเพิ่มขึ้นตามระดับความเสี่ยงที่สูงขึ้น ซึ่งค่าใช้จ่ายรวมจากการใช้ celecoxib มีมูลค่าสูงที่สุดใน risk category ที่ 21 คือ 6,374 บาท ต่อการใช้จ่ายในผู้ป่วย 1 ราย ในขณะที่การใช้ NSAID ร่วมกับ PPI หรือ H2RA ทำให้เสียค่าใช้จ่ายใน risk category ดังกล่าว เป็นมูลค่า 2,911 และ 1,625 บาท ตามลำดับ (ภาพที่ 2)

ภาพที่ 2 Expected health care costs (บาท) จากการใช้ยาแต่ละทางเลือก ซึ่งมี risk category ต่างๆ



เมื่อวิเคราะห์ในส่วนของประสิทธิผลใน risk category ต่างๆ พบว่า จำนวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในแต่ละทางเลือกมีความผันแปรตามระดับความเสี่ยงเช่นกัน และเมื่อคำนวณเป็นค่า ICER จากการใช้ celecoxib แทน NSAID ร่วมกับ GPA พบว่า ICER จะลดลงเมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NSAID เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 5) เป็นที่น่าสังเกตว่า เมื่อระดับความเสี่ยงลดลงเป็น risk category ที่ 5 ค่า ICER ของ celecoxib เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมากไม่ว่าจะเปรียบเทียบกับ

การใช้ NSAID ร่วมกับ PPI หรือ H2RA

ผลการวิเคราะห์ความไวของอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ celecoxib แทน NSAID เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร โดยเปลี่ยนแปลงชนิดของ conventional NSAID ใน reference case จาก diclofenac เป็น ibuprofen และ naproxen พบว่า การใช้ ibuprofen ทำให้ ICER ของ celecoxib ลดลงเล็กน้อย ในขณะที่การใช้ Naproxen ทำให้ ICER ของ celecoxib มีค่าเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 ICER ของ celecoxib จำแนกตาม risk category

Risk category	ICER (บาท ต่อ GI event avoided)	
	Celecoxib vs. NSAID + H2RA	Celecoxib vs. NSAID + PPI
Risk ที่ 5	701,818	16,885,000
Risk ที่ 7-8 (Reference case)	114,975	948,611
Risk ที่ 10	56,489	562,131
Risk ที่ 14	31,751	219,615
Risk ที่ 18	21,993	153,929
Risk ที่ 21	21,431	125,927

ตารางที่ 6 ICER ของ celecoxib ที่เกิดจากการเปลี่ยนชนิดของ conventional NSAID ในการเปรียบเทียบ

NSAID	ICER (Baht per GI Event avoided)	
	Celecoxib vs. NSAID + H2RA	Celecoxib vs. NSAID + PPI
Diclofenac (Reference case)	114,975	948,611
Naproxen	120,174	1,018,611
Ibuprofen	112,481	923,889

สำหรับการเปลี่ยน endpoint โดยเลือก ประสิทธิภาพเฉพาะที่เป็น การลด GI event ที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่ anemia, ulcer และ serious complications พบว่า การใช้ celecoxib ในผู้ป่วย 1,000 ราย สามารถลดการเกิด GI event เฉพาะที่มีความรุนแรง (serious event) ซึ่งเกิดจาก NSAID ร่วมกับ H2RA ได้ลดลงเป็น 31 ครั้ง ทำให้ ICER เพิ่มขึ้นเป็น 149,097 บาท ต่อการลด serious GI event ได้ 1 ครั้ง ในทางตรงกันข้าม celecoxib จะลด serious GI event จากการใช้

NSAID ร่วมกับ PPI ได้มากขึ้นเป็น 4.5 ครั้ง ทำให้ ICER ลดลงเป็น 758,889 บาทต่อการลด serious GI event ได้ 1 ครั้ง นอกจากนี้ ส่วนต่างระหว่างการใช้ร่วมกับ PPI กับ การใช้ร่วมกับ H2RA สำหรับการเกิด serious GI event (26.5 ในผู้ป่วย 1,000 ราย) ยังลดลงจากเมื่อใช้ combined endpoint ใน reference case (36.6 ในผู้ป่วย 1,000 ราย) ทำให้ ICER ของ NSAID + PPI เพิ่มขึ้นเป็น 45,547 บาท ต่อการลด serious event ได้ 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับ NSAID + H2RA

ตารางที่ 7 Expected value ของประสิทธิผลและต้นทุนต่อผู้ป่วย 1 ราย และ ICER ของ celecoxib เมื่อ celecoxib ราคาเม็ดละ 10 บาท และ omeprazole ราคาเม็ดละ 3 บาท (ราคาปี 2547)

	ประสิทธิผลรวม		ICER (บาท/ GI event avoided)	
	การเกิด GI event (โอกาส ต่อผู้ป่วย 1 ราย)	ต้นทุนรวม การรักษา (บาท ต่อผู้ป่วย 1 ราย)	Celecoxib vs.	Celecoxib vs.
			NSAID + H2RA	NSAID + PPI
Celecoxib	0.1168	2,004	24,303	280,556
NSAID + H2RA	0.1570	1,027		
NSAID + PPI	0.1204	994		

กรณีที่ราคาเฉลี่ยของ celecoxib ลดลงเป็นเม็ดละ 10 บาท และ omeprazole เม็ดละ 3 บาท ในตารางที่ 7 หากต้องการลด GI event ที่เกิดจากการใช้ conventional NSAID ร่วมกับ PPI จำนวน 1 ครั้ง ด้วยการใช้ celecoxib จะต้องเสียค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพเพิ่มขึ้น (incremental cost) คิดเป็นมูลค่าถึง 280,556 บาท และเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ H2RA ร่วมกับ NSAID พบว่า การใช้

celecoxib แทนจะทำให้มีค่า ICER หรือต้นทุนส่วนเพิ่มเท่ากับ 24,303 บาท ต่อการป้องกันการเกิด GI event อย่างใดอย่างหนึ่งได้ 1 ครั้ง

สำหรับการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ร่วมกับ H2RA พบว่า จะทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 902 บาท ต่อการป้องกันการเกิด GI event อย่างใดอย่างหนึ่งได้ 1 ครั้ง

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

แม้ว่าการใช้ celecoxib ทำให้เกิด GI event น้อยกว่าการใช้ conventional NSAID ร่วมกับ GPA แต่ในการวิจัยนี้ ใช้การวัดประสิทธิผลของยาต่อการเกิด GI event ในลักษณะของ combined endpoint นั่นคือ ให้ความสำคัญต่ออาการทุกประเภทเท่าๆ กัน ไม่ว่าจะเป็น event ที่มีความรุนแรงน้อยที่สุด (GI discomfort) หรือที่มีความรุนแรงมาก (serious GI complication) ดังนั้นการใช้ celecoxib อาจไม่มีความคุ้มค่านัก หากยาคงกล่าวว่ามีประสิทธิผลดีกว่าการใช้ conventional NSAID สำหรับ GI event ที่มีความรุนแรงน้อยเป็นส่วนใหญ่ จากข้อมูลในตารางที่ 2 จะสังเกตได้ว่า ส่วนต่างของประสิทธิผลระหว่าง celecoxib กับ NSAID + H2RA มีขนาดใหญ่ใน event ที่เป็น GI discomfort และ ulcer (89% ของ ส่วนต่างของ combined events) มากกว่าใน event ที่มีความรุนแรงมาก (serious complication) ดังนั้น หากการวิจัยนี้เลือกวัด end point ของประสิทธิผลเฉพาะในส่วนของ event ที่มีความรุนแรงค่อนข้างมาก ค่า ICER ของ celecoxib ย่อมมีมูลค่าเพิ่มขึ้น

การศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของ COX2 inhibitors อีกตัวหนึ่ง คือ rofecoxib (ในปัจจุบันได้ถอนทะเบียนยาแล้ว) ของ Marshall JK, et al. (2001) ในประเทศแคนาดา โดยใช้ Decision Analysis Model ในลักษณะคล้ายคลึงกัน² พบว่า ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นเป็นเงิน \$Can 2,247 จากการใช้ rofecoxib เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็น perforation, ulcer หรือ bleeding ได้ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ

การใช้ conventional NSAID จะเห็นได้ว่า combined endpoint ในการวัดประสิทธิผลจากการใช้ยาของ Marshall JK, et al. (2001) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงมากกว่าของ Chancellor JVM, et al. (2001) และที่ใช้ในการวิจัยนี้

ผลการศึกษาในการวิจัยนี้ ได้ค่า ICER ของ celecoxib ที่มีทิศทางแตกต่างจากการศึกษาของ Chancellor JVM, et al. (2001) ทั้งที่ใช้ข้อมูลในด้านประสิทธิผลของยา celecoxib และ NSAID จากแหล่งเดียวกัน (COMET) สาเหตุสำคัญที่อาจทำให้ผลการศึกษาทั้งสอง (ค่า ICER) มีความแตกต่างกัน น่าจะเกิดจากปัจจัยด้านราคาของยาที่ใช้ในการเปรียบเทียบ การวิจัยนี้เลือก diclofenac เป็นตัวแทนของ conventional NSAID เนื่องจากในประเทศไทย diclofenac เป็น NSAID ที่นิยมใช้ในการรักษา OA ในขณะที่การศึกษาของ Chancellor JVM, et al. (2001) ซึ่งทำในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ใช้ NSAID หลายตัวในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับส่วนแบ่งตลาดของประเทศที่ทำการศึกษา นอกจากนี้ ในการคำนวณต้นทุน การวิจัยนี้ใช้ราคาของ diclofenac จากโรงพยาบาลซึ่งเป็นยาที่ผลิตภายในประเทศ ในขณะที่ Chancellor JVM, et al. (2001) น่าจะใช้ราคาของยาค้นแบบ ทั้งของ NSAID และ celecoxib

ประเด็นที่อาจทำให้ได้ข้อสรุปแตกต่างจากผลการศึกษาในการวิจัยนี้ คือ ค่าที่แท้จริงของความน่าจะเป็นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากข้อมูลประสิทธิผลที่ใช้ในการวิเคราะห์ได้มาจากการศึกษาในประเทศทางตะวันตกซึ่งอาจมีความแตกต่างจากชาว

2 เป็นที่น่าสังเกตว่า การศึกษาของ Marshall JK, et al. (2001) และของ Chancellor JVM, et al. (2001) ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารเดียวกันและเวลาเดียวกัน (Pharmacoeconomics 2001, volume 19) เรื่องแรก (rofecoxib) ตีพิมพ์แบบ circulation ปกติ แต่เรื่องที่สอง (celecoxib) ตีพิมพ์ในฉบับ supplement อย่างไรก็ตามทั้งสองเรื่องมีผู้มีส่วนเกี่ยวข้องเป็นลูกจ้างของบริษัทที่ผลิตยาทั้งสองจำหน่าย (Merck และ Pharmacia) จึงคาดว่าทั้งสองเรื่องเป็นผลการวิจัยที่ได้รับเงินทุนสนับสนุนหลักจากธุรกิจที่ผลิตยา COX2 inhibitors

เอเชียหรือคนไทย อีกประการหนึ่ง คือ แบบแผนในการใช้ยาในประเทศไทยมักมีการสั่งใช้ยาที่ต่อเนื่องกันในระยะเวลาที่อาจไม่นาน นอกจากนี้ อาจมีการเปลี่ยนชนิดของยา NSAID ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย

นอกจากนี้ ICER ที่คำนวณได้จากการศึกษานี้ มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ ไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นจากการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ซึ่งหากการคำนวณ ICER พิจารณาค่าใช้จ่ายที่เกิดจากผลเสียดังกล่าวค่า ICER จะมีค่าที่สูงเพิ่มขึ้นมากกว่าที่รายงานจากการวิจัยนี้ และค่า ICER ที่คำนวณได้ค่อนข้างมีความไวต่อระดับความเสี่ยงของการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหาร (risk category) ของผู้ป่วย ดังนั้น ความคุ้มค่าของการใช้ celecoxib ในประเทศไทยจึงขึ้นกับผู้ตัดสินใจนโยบาย

ด้านสุขภาพว่ายินดีที่จะจ่ายด้วยเงินตามมูลค่างกล่าวหรือไม่เพื่อแลกกับการลดการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นประสิทธิผลที่ดีกว่าของ celecoxib เมื่อเทียบกับการใช้ NSAID ร่วมกับ GPA โดยทั่วไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ. นพ. สมพันธ์ ทัศนียม ที่ช่วยให้ข้อแนะนำและคำปรึกษาในการจัดทำโครงการวิจัยเพื่อรับการพิจารณาให้ทุนตามโครงการนักวิจัยหน้าใหม่ การวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลโดย ญ. ศรัณยา เหลืองภิรมย์ ขอขอบคุณ รศ. นพ. วีระชัย โคว์สุวรรณ และ รศ. นพ. พิศาล ไม้เรียง อาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการใช้ยาและบริการสุขภาพของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและทางเดินอาหารอักเสบซึ่งใช้ในโครงการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- วรรณิดา ศรีสุพรรณ จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์ สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ และคณะ (2547) แนวโน้มการใช้ยาตามนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติของโรงพยาบาลในปัจจุบัน *วารสารวิชาการสาธารณสุข*. 13: 37-46.
- สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์ สุกสิทธิ์ พรธรรมาโณทัย (2547) ค่าใช้จ่ายและการใช้ยาของผู้ป่วยที่รับการรักษาจากโรงพยาบาล: ผลกระทบจากนโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า รายงานการวิจัย สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข นนทบุรี.
- Bensen W.G., Fiechtner J.J., McMillen J.I., Zhao W.W., Yu S.S., Woods E.M. (1999). Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 74: 1095-105.
- Burke T.A., Zabinski R.A., Pettitt D. (2001). A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics*. 19 Suppl 1: 33-47.
- Chancellor J.V.M., Hunsche E., de Cruz E., Sarasin F.P. (2001). Economic evaluation of celecoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. *Pharmacoeconomics*. 19 Suppl 1: 59-75.

- Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. (1991) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factors. *Am. J. Med.* 91: 213-222.
- Limwattananon S., Limwattananon C., Pannarunothai S. (2004). Rapid penetration of COX-2 inhibitors in nonsteroidal antiinflammatory drug market: an implication to hospital cost containment policy. Proceedings of the second International Conference on Improving Use of Medicine, Chiang Mai 30 Mar-2 Apr.
- Marshall J.K., Pellissier J.M., Attard C.L. (2001). Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis: Ontario Ministry of Health perspective. *Pharmacoeconomics* 19: 1039-1049.