



## ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา donepezil ในการรักษา Alzheimer's

อัญชลี เพิ่มสุวรรณ, ปร.ด.<sup>1</sup>

วิรัตน์ นิวัฒนนนท์, ปร.ด.<sup>1</sup>

อำไพ พิมพีไกร, วท.ม.<sup>2</sup>

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา donepezil ในการรักษา Alzheimer's ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเทียบกับการไม่ได้ใช้ยาในมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองสังคม

**วัสดุและวิธีการ** กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางและได้รับยา donepezil ในการรักษา Alzheimer's เป็นครั้งแรก โดยเข้ารับการรักษาที่คลินิกความจำ โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ในปี ๒๕๔๖ ถึง ๒๕๕๓ จำนวน 51 ราย เก็บข้อมูลต้นทุนประกอบด้วยค่ายา donepezil ค่ายารักษาโรคร่วม และต้นทุนการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เป็นทางการ วัดผลลัพธ์ในรูปปีสุขภาวะ ซึ่งเป็นผลรวมของอรรถประโยชน์และจำนวนปี เก็บข้อมูลอรรถประโยชน์จากผู้ป่วย Alzheimer's จำนวน 29 ราย ในช่วงเดือนเมษายน ถึงมิถุนายน ๒๕๕๓ ด้วยแบบสอบถาม EuroQOL ผลของยา donepezil ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ข้อมูลทั้งหมดได้นำมาใส่ในแบบจำลองที่เรียกว่า Markov model เพื่อหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และทำการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวและแบบใช้ความน่าจะเป็น

**ผล** ในมุมมองสังคมทางเลือกยา donepezil มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าทางเลือกไม่ใช้ยา เท่ากับ 143,596 บาท และมีประสิทธิผลมากกว่า 0.498 ปีสุขภาวะ ได้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เท่ากับ 288,465 บาท ต่อปีสุขภาวะ และมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เท่ากับ 374,904 บาทต่อปีสุขภาวะ ในมุมมองผู้ให้บริการ

**สรุป** ทางเลือกยา donepezil จัดเป็นทางเลือกที่ยังไม่คุ้มทุน เมื่อเทียบกับระดับความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท ต่อปีสุขภาวะของประเทศไทย

**คำสำคัญ** : ต้นทุนอรรถประโยชน์ ยาโดเนพิซิล โรคอัลไซเมอร์

<sup>1</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>2</sup> โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่



## Cost-utility of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease

---

Unchalee Permsuwan, Ph.D.<sup>1</sup>

Wirat Niwatananun, Ph.D.<sup>1</sup>

Ampai Pimkrai, M.Sc.<sup>2</sup>

### Abstract

**Objective** To assess the cost-utility of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer compared with usual care in the perspectives of provider and society.

**Materials and methods** Samples were 51 patients with mild to moderate Alzheimer's disease who received donepezil for the first time of treatment. They received treatment at a memorial clinic in Chiang Mai Neurological hospital during 2003-2010. Costs comprising of donepezil, comorbidity, informal care, were collected. Effectiveness was measured as quality-adjusted life year (QALY) which was the multiplication of utility and life year. Utility was collected from 29 Alzheimer patients during April-June 2010 using EuroQOL questionnaire. The effect of donepezil was derived from literature review. All variables were plugged in the Markov model. Incremental cost-effectiveness ratio was calculated. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis (PSA) were also performed.

**Results** For the societal perspective, donepezil alternative had 143,596 Baht higher cost and 0.498 better QALY than usual care resulting in ICER of 288,465 Baht per QALY. For the provider perspective, ICER was equal to 374,904 Baht per QALY.

**Conclusion** Donepezil is not a cost-effective alternative with the willingness to pay of 120,000 Baht per QALY of Thailand.

**Key words** : Alzheimer's disease, cost-utility, donepezil

---

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

<sup>2</sup> Chiang Mai Neurological Hospital

## บทนำ

โรคสมองเสื่อมมีอาการแสดงที่เด่นชัดในด้านความจำ พฤติกรรม อารมณ์และจิตใจ ผู้ป่วยจะสูญเสียความสามารถในด้านความจำ มีพฤติกรรมที่เสื่อมถอย เริ่มจากการสูญเสียความสามารถในการทำกิจกรรมที่ย่างยากซับซ้อน จนในที่สุดจะไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้อีกต่อไป<sup>1</sup> ในด้านอารมณ์และจิตใจ ผู้ป่วยอาจมีอาการเศร้า อาการหลงผิด หรือปัญหาการควบคุมอารมณ์ เป็นต้น<sup>2</sup> ปัญหาด้านพฤติกรรม อารมณ์และจิตใจที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อมเรียกว่า Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) ซึ่งอาการ BPSD มักสร้างปัญหาให้ผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมมากกว่าอาการด้านความจำ (cognitive function) ที่เสื่อมลง<sup>2</sup> การดูแลผู้ป่วย Alzheimer's มีค่าใช้จ่ายที่สูงมากและเพิ่มตามระดับความรุนแรงของโรค<sup>3</sup> ถ้าผู้ป่วยมีอาการ BPSD จะเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลและเพิ่มอัตราการรับตัวผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านความจำ (cognitive function) โดยไม่มีอาการ BPSD<sup>2</sup> จากการศึกษาของ Hurd MD และคณะ<sup>4</sup> พบว่าโรคสมองเสื่อม (dementia) มีภาระค่าใช้จ่ายต่อรายต่อปีเป็นมูลค่าสูงถึง 41,689-56,290 เหรียญสหรัฐ ขึ้นกับชนิดของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ (informal care) คิดเป็นค่าใช้จ่ายของการดูแลผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั้งหมดประมาณ 157-215 พันล้านเหรียญสหรัฐ ซึ่งนับว่าเป็นภาระด้านค่าใช้จ่ายแก่สังคมเป็นอย่างมาก สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาของเสาวลักษณ์ ตูรงค์ราวี<sup>5</sup> ทำการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยอาศัยแบบจำลอง Markov ประกอบด้วย 3 สภาวะสุขภาพ (health states) คือ pre full-time care, full-time care, dead ผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) ของยา donepezil เทียบกับการไม่ใช้ยา (usual care) ในมุมมองรัฐบาลและสังคมเท่ากับ 315,806 และ 242,766 บาทต่อปีสุขภาพตามลำดับ

kov ประกอบด้วย 3 สภาวะสุขภาพ (health states) คือ pre full-time care, full-time care, dead ผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) ของยา donepezil เทียบกับการไม่ใช้ยา (usual care) ในมุมมองรัฐบาลและสังคมเท่ากับ 315,806 และ 242,766 บาทต่อปีสุขภาพตามลำดับ

สำหรับโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ยาที่ใช้มากในกลุ่ม cholinesterase inhibitors (ChEIs) ในการรักษาผู้ป่วย Alzheimer's คือยา donepezil ซึ่งมีมูลค่าการใช้ยาสูงถึง 6,109,863 บาท ในปี พ.ศ. ๒๕๕๒ เพิ่มขึ้นเป็น 7,039,941 บาท 7,782,889 บาท และ 71,104,116 บาท ในปี พ.ศ. ๒๕๕๓ ถึง พ.ศ. ๒๕๕๕ ตามลำดับ ดังนั้นผู้วิจัยต้องการศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยา donepezil ในผู้ป่วย Alzheimer's ในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ โดยอาศัยแบบจำลอง Markov ที่ประกอบด้วย 4 สภาวะสุขภาพ คือ ระดับรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก และเสียชีวิต ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของเสาวลักษณ์ ตูรงค์ราวี<sup>5</sup> โดยแบบจำลอง Markov ทั้ง 2 ลักษณะเป็นรูปแบบที่พบได้ในงานวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์ของประเทศอื่นๆ<sup>6</sup>

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

วิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เปรียบเทียบวิธีการรักษาระหว่างการใช้ยา donepezil และการไม่ใช้ยา (usual care) ในการรักษาผู้ป่วยสมองเสื่อมชนิด Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยอาศัยแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า Markov model เพื่อศึกษาในมุมมองสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ พิจารณาด้านต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้อง

การแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เป็นทางการ (cost of informal care) ผลลัพธ์อยู่ในรูปปีสุขภาวะ (quality adjusted-life year: QALY)

### โครงสร้างแบบจำลอง (model structure)

แบบจำลอง Markov ดัดแปลงจากการศึกษาของ Neumann PJ และคณะ<sup>7</sup> ซึ่งประกอบด้วย 4 สภาวะสุขภาพ (health states) คือ ระดับรุนแรงน้อย (mild) ปานกลาง (moderate) มาก (severe) และเสียชีวิต (death) ทั้งนี้ผู้ป่วยจะเคลื่อนที่ไปในสภาวะต่างๆ ตามความน่าจะเป็น (transition probability) กำหนดรอบของการเคลื่อนที่ (cycle length) เท่ากับ 1 ปี โดยมีกรอบเวลา (time horizon) ของการติดตามผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลอง 5 ปี ทั้งนี้มีผู้ป่วยเริ่มต้นในแบบจำลองอยู่ในสภาวะระดับรุนแรงน้อยและระดับรุนแรงปานกลาง ร้อยละ 50 ในแต่ละกลุ่ม

### ตัวแปรในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วย ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสภาวะ (transition probability) และผลของยา donepezil ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม<sup>8,9</sup> อรรถประโยชน์ได้มาจากการเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่<sup>10</sup> และข้อมูลต้นทุนจากการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่<sup>11</sup> และจากการทบทวนวรรณกรรม<sup>5</sup> (ตารางที่ 1)

### ต้นทุน

ต้นทุนที่วิเคราะห์ในการศึกษานี้ถูกปรับให้อยู่ในปี พ.ศ. ๒๕๕๕ โดยอาศัยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (Consumer Price Index (CPI) Medical Care Group)<sup>12</sup> ประกอบด้วย

1. ต้นทุนการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เป็นทางการ (cost of informal care) จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่มีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการเท่ากับ 6,480 บาทต่อคนต่อปี ผู้ป่วยในระดับรุนแรงปานกลางมีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการเท่ากับ 17,251 บาทต่อคนต่อปี และผู้ป่วยระดับรุนแรงมาก จะมีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการสูงที่สุด เท่ากับ 48,395 บาทต่อคนต่อปี

2. ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) ได้แก่ ค่ายารักษาโรคร่วมและค่ายา donepezil ส่วนค่าใช้จ่ายอื่นๆ เช่น ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าวัสดุอุปกรณ์ ไม่ได้พิจารณาด้วย เนื่องจากมีมูลค่าน้อยเมื่อเทียบกับค่ายาและค่ายารักษาโรคร่วม และไม่แตกต่างกันมากนักในกลุ่มใช้ยา donepezil และกลุ่มไม่ใช้ยาดังนั้นจึงไม่ได้พิจารณาต้นทุนดังกล่าวในการศึกษารวมข้อมูลต้นทุนจากเวชระเบียนผู้ป่วย Alzheimer's ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลประสาท โดยคัดเลือกผู้ป่วย Alzheimer's ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ตั้งแต่ปี ๒๕๔๖ ถึงปี ๒๕๕๓ ตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก ดังนี้

### เกณฑ์คัดเข้า

- ได้เริ่มรับยา donepezil ในการรักษา Alzheimer's เป็นครั้งแรก

- แพทย์วินิจฉัยความรุนแรงของ Alzheimer's อยู่ในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ประเมินจาก Mini Mental State Examination (MMSE)-Thai version 2002 ผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย มีคะแนน 21-26 ระดับรุนแรงปานกลาง มีคะแนน 10-20 ในช่วงปี ๒๕๔๘ เป็นต้นมา หรือ Thai Mental State Examination (TMSE) ผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย มีคะแนน 21-26 ระดับรุนแรงปานกลาง มีคะแนน 10-20 ก่อนปี ๒๕๔๘ เนื่องจากมีการใช้แบบประเมิน MMSE ค่อนข้างน้อยในช่วงดังกล่าว จากการศึกษาของอรรถธรณ์ คูหา และคณะ<sup>13</sup> พบว่าแบบทดสอบทั้ง 2 แบบมีค่าเฉลี่ยคะแนนไม่แตกต่างกันและมีความเหมาะสมในการคัดกรองผู้สูงอายุภาวะสมองเสื่อมไปในแนวทางเดียวกัน โดยมี Pearson correlation เท่ากับ 0.904

### เกณฑ์คัดออก

- มารับการรักษาพยาบาลไม่ต่อเนื่อง

ติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต หรือจนถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๓ หรือผู้ป่วยเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นๆ ในกลุ่ม ChEIs พบว่ามีผู้ป่วย Alzheimer's ที่เข้ารับการรักษาพยาบาล ณ คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ตั้งแต่ปี ๒๕๔๖ ถึงปี ๒๕๕๓ ทั้งหมด 122 ราย มี 51 ราย มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกตามที่กำหนด เป็นผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อย 18 ราย และระดับรุนแรงปานกลาง 33

ราย ในผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อย 18 ราย เปลี่ยนไประดับรุนแรงปานกลาง 5 ราย ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยา donepezil โดยเฉลี่ย 2.72 ปี ส่วนผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงปานกลาง 5 ราย ได้พัฒนาไประดับรุนแรงมาก ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยา donepezil โดยเฉลี่ย 2.57 ปี

### อรรถประโยชน์

เป็นการสัมภาษณ์โดยตรงจากผู้ดูแลหลัก ผู้ป่วย Alzheimer's จำนวน 29 คน รับบริการรักษา ณ คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ในช่วงเดือนเมษายน-มิถุนายน ๒๕๕๓ โดยใช้เครื่องมือ EuroQOL (EQ-5D) ซึ่งเป็นเครื่องมือในการใช้วัดอรรถประโยชน์ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย<sup>14</sup> ได้อรรถประโยชน์ระดับความรุนแรงน้อย เท่ากับ 0.66 ระดับรุนแรงปานกลาง เท่ากับ 0.54 และระดับรุนแรงมาก เท่ากับ 0.40 การเก็บข้อมูลของผู้ป่วย Alzheimer's ได้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ เลขที่ EC 004-53

### ผลของยา donepezil

ยา donepezil มีผลชะลอการกำเริบของโรคที่อยู่ในระดับรุนแรงน้อยและปานกลาง จากการศึกษาของ Fuh JL<sup>8,9</sup> ยา donepezil สามารถชะลอการกำเริบของโรคจากระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้ 0.35 จากระดับความรุนแรงน้อยถึงมากได้ 0.13 จากระดับรุนแรงปานกลางถึงมากได้ 0.28 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่าของตัวแปรในแบบจำลอง

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ช่วงข้อมูล	แหล่งที่มา
<b>ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะ (transition probability)</b>			
จากระดับรุนแรงน้อยไปปานกลาง	0.25	0.25-0.32	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงน้อยไปมาก	0.08	0.04-0.08	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงน้อยไปเสียชีวิต	0.03	0.02-0.03	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงปานกลางไปน้อย	0.09	0-0.09	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงปานกลางไปมาก	0.40	0.34-0.50	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงปานกลางไปเสียชีวิต	0.12	0.05-0.12	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
จากระดับรุนแรงมากไปเสียชีวิต	0.21	0.15-0.50	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
<b>ต้นทุน (costs) (บาทต่อคนต่อปี)</b>			
<b>ระดับรุนแรงน้อย</b>			
1) ค่ายารักษาโรครวม	20,976	3,546-38,406	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
2) ค่ายา donepezil	47,588	31,762-63,414	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
3) ต้นทุนการดูแลอย่างไม่มีเป็นทางการ	6,480	5,184-7,776	เสาวลักษณ์ ทุจริตราวี <sup>5</sup>
<b>ระดับรุนแรงปานกลาง</b>			
1) ค่ายารักษาโรครวม	22,014	0-46,623	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
2) ค่ายา donepezil	53,561	30,151-76,971	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
3) ต้นทุนการดูแลอย่างไม่มีเป็นทางการ	17,251	13,801-20,701	เสาวลักษณ์ ทุจริตราวี <sup>5</sup>
<b>ระดับรุนแรงมาก</b>			
1) ค่ายารักษาโรครวม	35,854	0-76,493	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
2) ค่ายา donepezil	82,507	68,268-96,746	โรงพยาบาลประสาท <sup>11</sup>
3) ต้นทุนการดูแลอย่างไม่มีเป็นทางการ	48,395	38,716-58,075	เสาวลักษณ์ ทุจริตราวี <sup>5</sup>
<b>อรรถประโยชน์ (utility)</b>			
ระดับรุนแรงน้อย	0.66	0.59-0.72	โรงพยาบาลประสาท <sup>10</sup>
ระดับรุนแรงปานกลาง	0.54	0.30-0.77	โรงพยาบาลประสาท <sup>10</sup>
ระดับรุนแรงมาก	0.40	0.10-0.70	โรงพยาบาลประสาท <sup>10</sup>
<b>ผลของยา (effect of donepezil)</b>			
ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	0.35	0.22-0.99	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
ระดับรุนแรงน้อยถึงรุนแรงมาก	0.13	0.05-1.00	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
ระดับรุนแรงปานกลางถึงน้อย	2.36	0.80-6.95	Fuh JL <sup>8, 9</sup>
ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก	0.28	0.15-1.00	Fuh JL <sup>8, 9</sup>

## อัตราลด

การศึกษานี้ใช้อัตราลดร้อยละ 3 ทำการปรับลดทั้งในส่วนต้นทุนและผลลัพธ์ตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย<sup>15</sup>

## การวิเคราะห์

1. คำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) ซึ่งเป็นอัตราส่วนของผลต่างของต้นทุนรวมของทั้ง 2 ทางเลือกหารด้วยผลต่างของจำนวนปีสุขภาวะของทั้ง 2 ทางเลือก ตามสูตรดังนี้

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

โดย  $C_D$  คือ ต้นทุนรวมของทางเลือกยา donepezil

$C_U$  คือ ต้นทุนรวมของทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care)

$E_D$  คือ จำนวนปีสุขภาวะของทางเลือกยา donepezil

$E_U$  คือ จำนวนปีสุขภาวะของทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care)

2. การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ ด้วยวิธีการวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ทำการเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรทีละตัวภายใต้ช่วงที่กำหนด (ตาราง 1) รวมทั้งอัตราลดในช่วงร้อยละ 0 ถึง 6<sup>15</sup> แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของ Tornado diagram และการวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity

analysis: PSA) ซึ่งทำการสุ่มค่าตัวแปรในแบบจำลองตามรูปแบบการกระจายข้อมูลที่ได้กำหนดไว้ ในการศึกษาที่กำหนดรูปแบบการกระจายของตัวแปรความน่าจะเป็นและอรรถประโยชน์เป็นการกระจายแบบเบต้า (beta distribution) ตัวแปรต้นทุนเป็นการกระจายแบบแกมมา (gamma distribution) และผลของยา donepezil เป็นการกระจายแบบ log normal distribution ทำการสุ่มค่าตัวแปรในช่วงการกระจายซ้ำกันเป็นจำนวนพันครั้ง และแสดงผลการวิเคราะห์ที่ความไวของผลลัพธ์ด้วยรูปแสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (แกน X) และความน่าจะเป็นที่ทางเลือกนั้นจะคุ้มค่า (แกน Y)

## ผล

ในมุมมองสังคม พบว่า ต้นทุนของทางเลือกยา donepezil สูงกว่าทางเลือกไม่ใช้ยาเท่ากับ 331,809 บาท และ 188,213 บาท ตามลำดับ และมีปีสุขภาวะที่มากกว่าเท่ากับ 2.20 และ 1.70 ปีตามลำดับได้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 288,465 บาท ต่อปีสุขภาวะ (ตารางที่ 2) ในมุมมองของผู้ให้บริการให้ผลการรักษาเช่นเดียวกับมุมมองสังคมคือ ต้นทุนรวมและปีสุขภาวะของทางเลือกยา donepezil มีค่ามากกว่าทางเลือกไม่ใช้ยา คำนวณได้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 374,904 บาทต่อปีสุขภาวะ (ตารางที่ 2)

## ตารางที่ 2 ผลการศึกษาในมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองสังคม

ตัวแปร	มุมมองผู้ให้บริการ		มุมมองสังคม	
	ยา donepezil	ไม่ใช้ยา	ยา donepezil	ไม่ใช้ยา
ต้นทุนรวม	280,347	93,723	331,809	188,213
ผลต่างของต้นทุนรวม <sup>1</sup>	186,625		143,596	
ปีสุขภาวะ (QALYs)	2.20	1.70	2.20	1.70
ผลต่างของปีสุขภาวะ <sup>2</sup>	0.49		0.49	
ICER <sup>3</sup>	374,904		288,465	

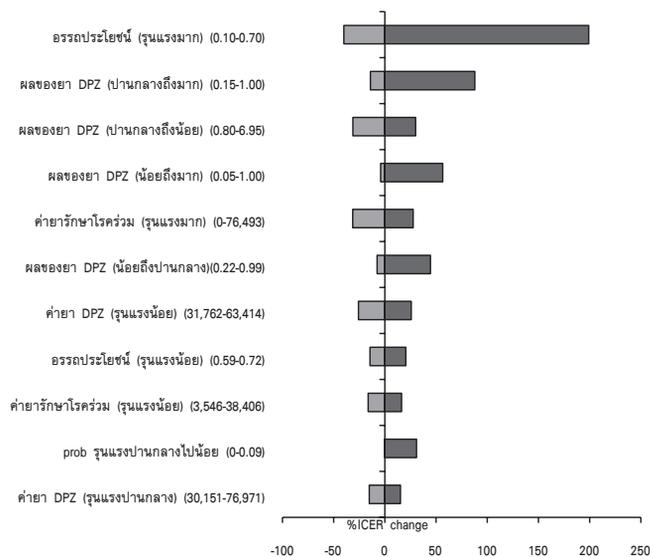
<sup>1</sup> ผลต่างของต้นทุนรวม = ต้นทุนรวมของทางเลือกยา donepezil – ต้นทุนรวมทางเลือกไม่ใช้ยา

<sup>2</sup> ผลต่างของปีสุขภาวะ = ปีสุขภาวะของทางเลือกยา donepezil – ปีสุขภาวะทางเลือกไม่ใช้ยา

<sup>3</sup> ICER = ผลต่างของต้นทุนรวม/ผลต่างของปีสุขภาวะ

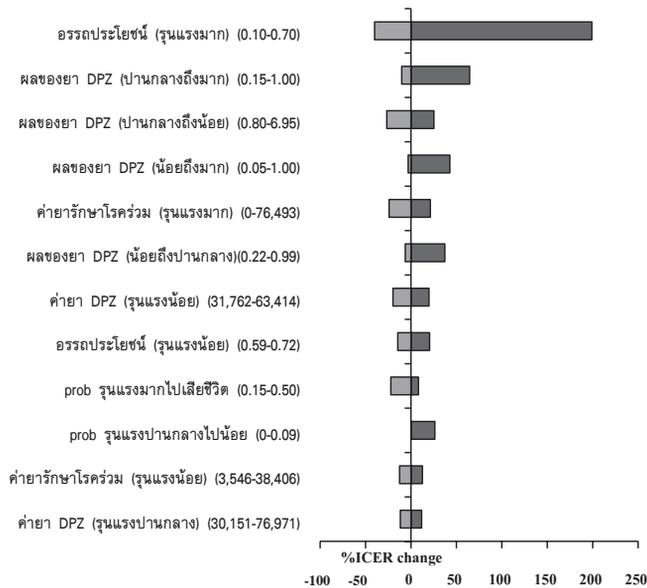
จากการวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ทั้งหมด 24 ปัจจัย พบว่า ธรรมชาติประโยชน์ของสภาวะโรคในระดับรุนแรงมาก มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด ตามด้วยผลของยา

donepezil ต้นทุนที่มีผลพบว่าเป็นต้นทุนค่ายารักษาโรคร่วม (ระดับรุนแรงมากและระดับรุนแรงน้อย) และต้นทุนยา donepezil (ระดับรุนแรงปานกลาง และระดับรุนแรงน้อย) ซึ่งทั้งมุมมองสังคมและมุมมองผู้ให้บริการให้ผลใกล้เคียงกัน (รูปที่ 1 และ 2)



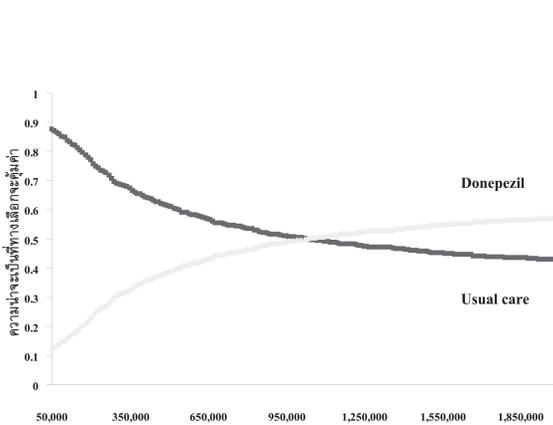
DPZ: donepezil; prob: probability

รูปที่ 1 ผลการวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ในมุมมองสังคม



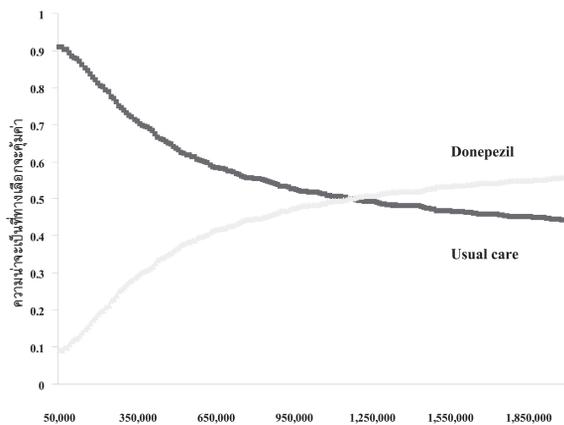
DPZ: donepezil; prob: probability

รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ในมุมมองผู้ให้บริการ



ค่าความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

รูปที่ 3 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) ในมุมมองสังคม



ค่าความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

รูปที่ 4 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) ในมุมมองผู้ให้บริการ

จากรูปที่ 3 และ 4 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ในมุมมองสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ พบว่าทางเลือกไม่ใช้ยา (usual care) มีความคุ้มค่ามากกว่าทางเลือกยา donepezil จนกระทั่งค่าความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพมากกว่า 1,030,000 บาท (มุมมองสังคม) หรือ 1,160,000 บาท (มุมมองผู้ให้บริการ) ทางเลือกยา donepezil มีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่ามากกว่าทางเลือกไม่ใช้ยา ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับระดับความเต็มใจจ่ายของประเทศไทยที่ระดับ 120,000 บาท ต่อปีสุขภาพ<sup>16</sup> ทางเลือกยา donepezil จัดเป็นทางเลือกที่ยังไม่คุ้มทุน

## วิจารณ์

การศึกษานี้เลือกกรอบเวลา (time horizon) ของการติดตามผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลอง 5 ปี เพราะจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยา donepezil ไม่ได้มีผลทางคลินิกเด่นชัดเมื่อเทียบกับไม่ได้ใช้ยา (usual care) ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาไป 5 ปี และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เคลื่อนย้ายไปสู่สภาวะระดับรุนแรงมาก (severe) ซึ่งไม่เหมาะที่จะได้รับยานี้ ดังนั้นหลายงานวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์จะจำกัดกรอบเวลาศึกษาที่ 5 ปี<sup>9,17-19</sup>

การศึกษานี้พบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ทางเลือกยา donepezil ทั้งในมุมมองสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ มีค่าเท่ากับ 288,465 บาท และ 374,904 บาท ต่อปีสุขภาพ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของเสาวลักษณ์ ตรงคราวี<sup>5</sup> ที่ประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยา กลุ่ม cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ปี ๒๕๕๑ กรณียา donepezil ได้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล

ส่วนเพิ่มเมื่อเทียบกับทางเลือกไม่ใช้ยา ในมุมมองสังคมและมุมมองผู้ให้บริการ เท่ากับ 242,766 บาท และ 315,806 บาทต่อปีสุขภาพตามลำดับ ซึ่งพบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มทั้ง 2 มุมมองมีค่าสูงกว่าระดับความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท ต่อปีสุขภาพ ของประเทศไทย<sup>16</sup>

เมื่อพิจารณาองค์ประกอบของต้นทุน พบว่ามูลค่ายา donepezil เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น<sup>17</sup> จากผลการศึกษาทางเลือกยา donepezil มีต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ เท่ากับ 51,462 บาท (331,809-280,347) และทางเลือกไม่ได้รับยา เท่ากับ 94,490 บาท (188,213-93,723) แต่ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการที่ประหยัดได้จากทางเลือกยา donepezil ยังไม่สามารถทดแทน (offset) มูลค่ายา donepezil ที่ใช้ในบริบทของประเทศไทย ต่างจากผลการศึกษาของประเทศพัฒนาแล้ว<sup>7,9,17,18</sup> ที่แสดงให้เห็นว่า ทางเลือกยา donepezil จัดเป็นทางเลือกที่คุ้มทุน เนื่องจากมีต้นทุนรวมทั้งหมดต่ำกว่าและประสิทธิผลสูงกว่าทางเลือกที่ไม่ใช้ยา ทั้งนี้เพราะมูลค่ายา donepezil ที่สูงขึ้นสามารถถูกทดแทน (offset) จากการประหยัดต้นทุนของผู้ดูแลได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่พบได้ดังนี้คือ ข้อมูลของตัวแปร (input parameters) เช่น ต้นทุนอรรถประโยชน์ ความน่าจะเป็น (transition probability) ผลของยา donepezil นำมาจากหลายแหล่งข้อมูล ทั้งนี้เพราะไม่มีการศึกษาที่ทำในประเทศไทย ที่จะให้ข้อมูลได้ครบทั้งหมด ผู้วิจัยได้ใช้การวิเคราะห์ความไวทั้งในแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) และแบบความน่าจะเป็น (PSA) โดยเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองอยู่ในช่วงข้อมูล (range) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบของ

ตัวแปรต่างๆ ต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม นอกจากนี้ข้อมูลต้นทุนค่ายา donepezil และค่ายารักษาโรคร่วมเก็บจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาท ตั้งแต่ปี ๒๕๕๖ ถึงปี ๒๕๕๓ ได้ข้อมูลผู้ป่วย 51 ราย ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกที่กำหนด แต่ข้อมูลอรรถประโยชน์นั้นไม่ได้มีอยู่ในเวชระเบียนผู้ป่วยจำเป็นต้องเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้ดูแลหลักที่มาพร้อมผู้ป่วยที่คลินิกความจำ โรงพยาบาลประสาท ได้ข้อมูลเพียง 29 ราย ในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลทั้งนี้เพราะมีผู้ป่วย Alzheimer's มารับการรักษาที่คลินิกความจำโรงพยาบาลประสาทเพียงวันพฤหัสบดีเท่านั้น และในแต่ละครั้งมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก ในผู้ป่วย 29 รายนี้ มีเพียง 4 รายที่เป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับที่เก็บข้อมูลต้นทุน ข้อมูลอรรถประโยชน์ที่ได้อาจจะไม่ได้แสดงถึงค่าอรรถประโยชน์ที่แท้จริงจากกลุ่มตัวอย่างที่เก็บข้อมูลต้นทุน ผู้วิจัยได้ใช้การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) เพื่อศึกษาผลของค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้พบว่าอรรถประโยชน์ระดับรุนแรงมากมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด (รูป 1 และ 2) ดังนั้นการศึกษาต่อไปควรวางแผนเก็บข้อมูลต้นทุนและข้อมูลอรรถประโยชน์จากผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันทั้งหมดเพื่อช่วยลดอคติที่อาจเกิดขึ้นได้ รวมทั้งควรจะคำนึงถึงต้นทุนทางอ้อมอื่นๆ เช่น รายได้ที่สูญเสียไป (productivity loss) ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้พิจารณา เนื่องจากผู้ป่วย Alzheimer's ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ได้ทำงานแล้ว จากข้อมูลผู้ป่วย 51 ราย พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 73 ปี

## สรุป

การใช้ยา donepezil ในผู้ป่วย Alzheimer's ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางยังไม่จัดว่าเป็นทางเลือกที่คุ้มทุน เมื่อเปรียบเทียบกับระดับความเต็มใจจ่ายของประเทศไทยที่ระดับ 120,000 บาท ต่อปี สุขภาวะ ทั้งในมุมมองของผู้ให้บริการและมุมมองสังคม อย่างไรก็ตามการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลผู้ป่วย Alzheimer's ควรพิจารณาประเด็นด้านอื่นๆ เช่น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้ดูแลและคนอื่นๆ ภายในครอบครัว นอกเหนือจากค่ายา donepezil เป็นหลัก

## กิตติกรรมประกาศ

ทุนสนับสนุนวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ ประจำปี ๒๕๕๓ ขอขอบคุณนักศึกษาเภสัชศาสตร์ อัจฉราภรณ์ โนภีระ, อาร์ท แล่วานี, ศศิณภา คำยวง, ศิริณภา ใจฟูร ที่ช่วยเก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วย Alzheimer's

## References

1. Phanthumchina K. Dementia: disease or age. Bangkok: Kopfai; 1997.
2. Sittironnarit G. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): concept and treatment. J Psychiatr Assoc Thai 2011;56:449-62.
3. Herrmann N, Tam DY, Balshaw R, Sambrook R, Lesnikova N, Lanctot KL, et al. The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. Can J Psychiatry 2010;55:768-75.
4. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. N Engl J Med 2013;368:1326-34.
5. Turongkaravee S. Cost-utility analysis of cholinesterase inhibitors in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Bangkok: Mahidol University; 2008.

6. Love E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006;10:1-160.
7. Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM, Araki SS, Duff SB, Leon J, et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1138-45.
8. Fuh JL, Pwu RF, Wang SJ, Chen YH. Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities in the Taiwanese population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:266-70.
9. Fuh JL, Wang SJ. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:73-8.
10. Kamyuang S, Jaiput S. Cost of informal care and quality of life in patients with Alzheimer's disease and caregiver stress in Chiangmai Neurological hospital. Chiang Mai: Chiang Mai University; 2010.
11. Nopira U, Saewanee A. Cost of Alzheimer's disease in Chiangmai Neurological hospital. Chiang Mai: Chaing Mai University; 2010.
12. Bureau of Trade and Economic Indices. Consumer Price Index 2013. Available from: <http://www.price.moc.go.th/content1.aspx?cid=1>. [1 Feb 2013]
13. Kuha O, Vanichvarotm C, Boonmepiphit B, Thamanavat N. The correlation comparison between Mini Mental State Examination (MMSE)-Thai version 2002 and Thai Mini-Mental State Examination (TMSE) in dementia screening of aging population. Department of Medical Services, Ministry of Public Health; 2008.
14. Sakthong P. Measurement of clinical effect: utility. *J Med Assoc Thai* 2008;91 suppl 2:s43-52.
15. Permsuwan U, Guntawongwan K, Buddhawongsa P. Handling time in economic evaluation studies. *J Med Assoc Thai* 2008;91 suppl 2:s53-8.
16. Wibulpolprasert S. The need for guidelines and the use of economic evidence in decision-making in Thailand: lessons learnt from the development of the National List of Essential Drugs. *J Med Assoc Thai* 2008;91 suppl 2:s1-3.
17. Fagnani F, Lafuma A, Pechevis M, Rigaud AS, Traykov L, Seux ML, et al. Donepezil for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in France: the economic implications. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:5-13.
18. Lopez-Bastida J, Hart W, Garcia-Perez L, Linertova R. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;16:399-407.
19. O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, Iskedjian M, Blackhouse G, Gagnon M, et al. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:570-8.