

## โครงการงานวิจัย

เรื่อง การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) จากยา carbamazepine

### 1. หลักการและเหตุผล

เนื่องด้วยสำนักงานพัฒนาโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ (IHPP) และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ได้รับมอบหมายจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติให้ดำเนินโครงการศึกษาเพื่อพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยมีกระบวนการเสนอหัวข้อปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีด้านสุขภาพเข้าสู่กระบวนการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์จากผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ซึ่งหัวข้อปัญหาสุขภาพเรื่อง “การให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN) จากยา carbamazepine” ได้รับการคัดเลือกเพื่อจัดทำข้อมูลเพื่อการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

Stevens – Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) เป็นกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากปฏิกิริยาไวเกิน (hypersensitivity reaction) ของร่างกายที่ตอบสนองต่อยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้และไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ผู้ป่วยจะมีผื่นขึ้นตามลำตัว และมีการหลุดลอกของผิวหนัง รวมทั้งมีการอักเสบของเยื่อต่างๆ ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนที่อวัยวะสำคัญ ได้แก่ ปอด ตับ และไต ซึ่งอาจมีความรุนแรงที่ก่อให้เกิดความสูญเสียอย่างถาวรเช่น ตาบอด หรือเสียชีวิตได้ โดยอาการที่รุนแรงนี้พบได้ราว 2-7 รายใน 1 ล้านคน มีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงคือ ประมาณ 1-5% ใน SJS และ 20-30% ใน TEN (1, 2) จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ.2527-2553 รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดผื่นแพ้ยาชนิด

Stevens-Johnson Syndrome และ Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN) มากถึง 8,962 ราย ซึ่งในการรักษาอาการแพ้ยา SJS/TEN แบบรุนแรงมีค่าใช้จ่ายสูงมากถึงประมาณ 20,000-100,000 บาทต่อราย โดยรายการยาที่สงสัยที่ได้รับรายงานมากเป็นลำดับต้น ๆ ได้แก่ sulfamethoxazole+trimethoprim (co-trimoxazole), carbamazepine, allopurinol, และ phenytoin (3, 4) นอกจากนี้ ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาขององค์การอนามัยโลก (the World Health Organization Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC) ได้รายงานการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จากยา carbamazepine สูงในภูมิภาคเอเชีย ได้แก่ประเทศไทยและมาเลเซีย เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศในแถบยุโรป (5)

ยา carbamazepine เป็นยากันชักมาตรฐาน (standard or conventional antiepileptic drug) ซึ่งถูกระบุให้เป็นบัญชี ก สำหรับใช้ในการรักษาโรคลมชัก (Antiepileptics) ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 นอกจากนี้ยังมีการระบุข้อบ่งใช้เป็น antimanic drugs และใช้บรรเทาอาการปวดแบบ neuropathic pain โดยเป็นยาที่มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง มีราคาไม่แพง จัดเป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก (first-line drug) ในการรักษา (6) ส่วนยากันชักรุ่นใหม่ นั้น เนื่องจากเป็นยาใหม่ ในด้านความปลอดภัยการศึกษาถึงผลระยะยาวยังไม่เพียงพอ มีการศึกษาถึงผลต่อทารกในครรภ์น้อย หลายชนิดยังไม่มีข้อมูลของระดับยาในเลือดที่เป็นช่วงการรักษา ทำให้ไม่สามารถทำนายความเป็นพิษได้ และยายังมีราคาสูง จึงควรเลือกใช้เฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้และยังไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ (7, 8)

ในปัจจุบัน มีการวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่ศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาไวเกินจากการรับประทานยา และพบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีนในกลุ่ม HLA ชนิด HLA-B\*1502 กับการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จากยา carbamazepine (5, 9-11) ยีน HLA-B\*1502 สามารถตรวจคัดกรองได้โดยใช้ชุดทดสอบ PG1502 ซึ่งพัฒนาขึ้นในประเทศไทย ได้หวั่น จากข้อมูลของผู้ผลิตพบว่าชุดทดสอบนี้มีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 100% และ 98.7% ตามลำดับ (5) ในประเทศไทยพบการศึกษาที่บ่งชี้

ว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*1502 มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา carbamazepine ชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ถึง 55 เท่า (OR = 54.76, 95%CI = 14.62-205.13,  $p = 2.89 \times 10^{-12}$ ) โดยทั้งความไวและความจำเพาะในการทำนายการเกิดการแพ้ยา carbamazepine จากการตรวจยีน HLA-B\*1502 มีค่า 88.10% มี positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV) เท่ากับ 1.92% และ 99.96% ตามลำดับ (5) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า อัตราการตรวจพบปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมชนิด HLA-B\*1502 ในประชากรแถบภูมิภาคเอเชียค่อนข้างสูงในชาวจีนฮั่น (ร้อยละ 5-15) ชาวมาเลเซีย (ร้อยละ 12-15) และชาวไทย (ร้อยละ 8-27) (12) ดังนั้น การจัดให้มีระบบบริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ให้แก่ผู้ป่วยก่อนที่จะรับยา carbamazepine น่าจะเป็นมาตรการสำคัญที่ช่วยป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN ได้ ปัจจุบัน US FDA ในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ทำการตรวจ HLA-B\*1502 ก่อนการสั่งใช้ยา carbamazepine ในผู้ป่วยชาวเอเชียแล้ว (13)

## 2. ปัญหางานวิจัย

การให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens – Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) จากการรับประทานยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคลมชัก (Epilepsy) และผู้ป่วยที่มีอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (neuropathic pain) มีความคุ้มค่าหรือไม่

## 3. วัตถุประสงค์งานวิจัย

3.1 เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เปรียบเทียบกับการไม่ได้ตรวจ

3.2 เพื่อวิเคราะห์ความเป็นไปได้ (feasibility analysis) ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ในประเทศไทย

3.3 เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis, BIA) ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ในประเทศไทย

## 4. ระเบียบวิธีวิจัย

### 4.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-based economic evaluation) ทั้งชนิดที่เรียกว่า decision tree และ Markov เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เปรียบเทียบกับไม่ได้ตรวจ โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ ความเป็นไปได้ของการให้บริการตรวจ และผลกระทบด้านงบประมาณ

### 4.2 มุมมองของการศึกษา

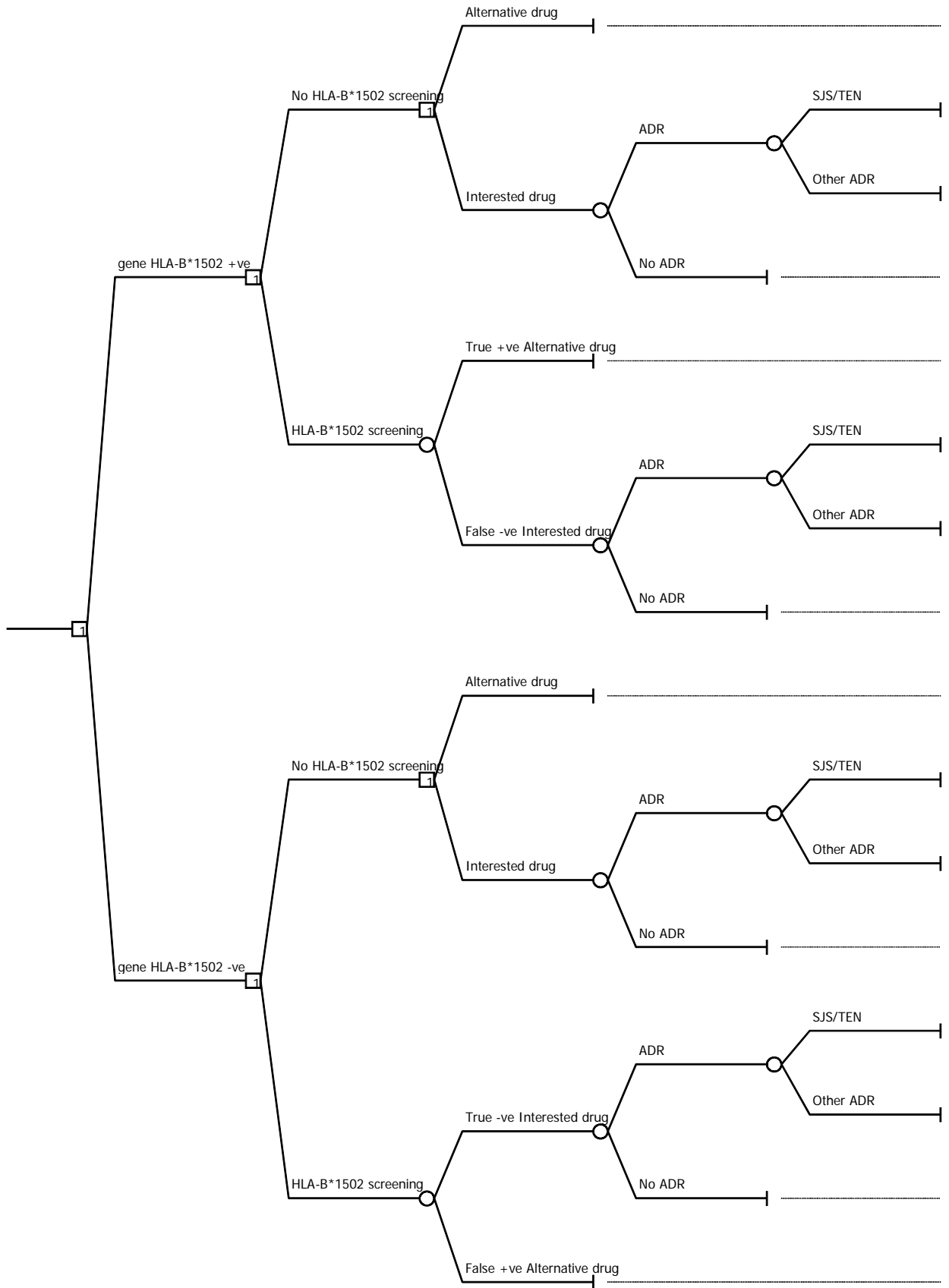
ทำการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการ (provider) และมุมมองของสังคม (societal perspective)

### 4.3 กรอบเวลา (time horizon)

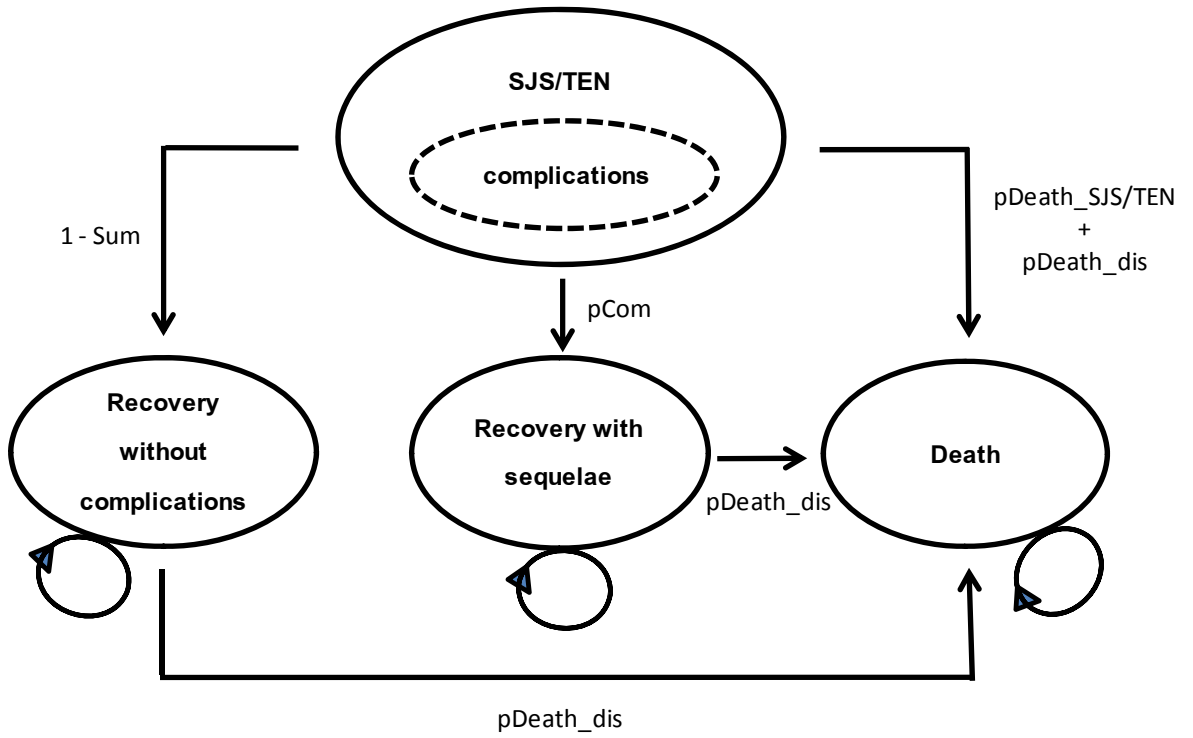
กำหนดกรอบเวลาการวิเคราะห์ครอบคลุมตลอดชีพของผู้ป่วย (life time) ทำการวิเคราะห์โดยใช้วิธีการประมาณการณ์ด้วยแบบจำลองร่วมกับข้อมูลปฐมภูมิ

### 4.4 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

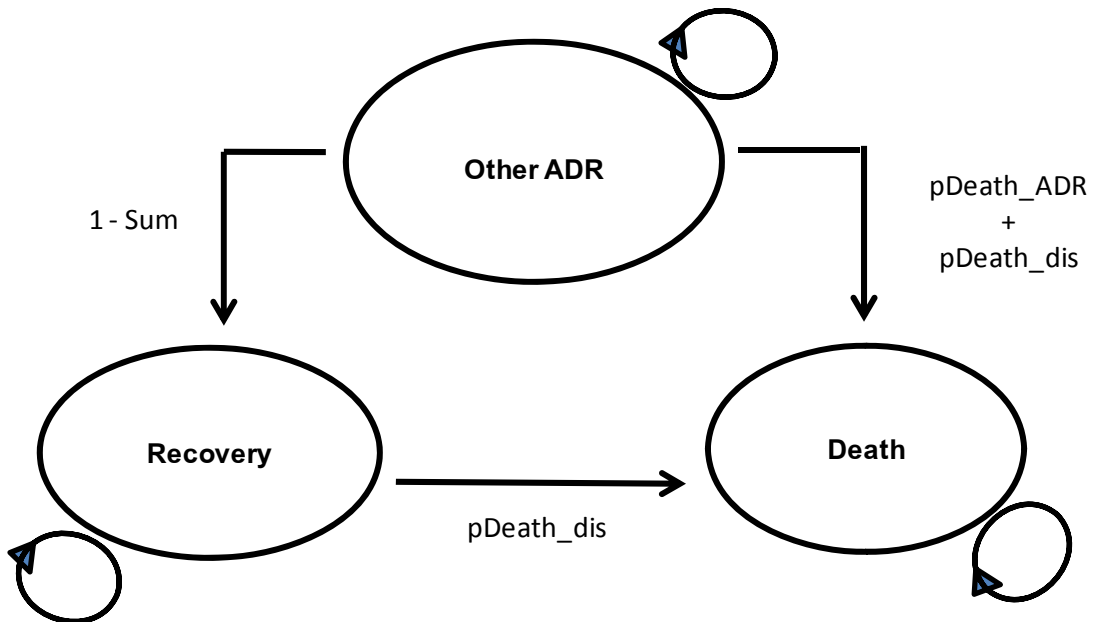
แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการวิจัยนี้คือแบบจำลอง Decision tree (รูปที่ 1) และ Markov (รูปที่ 2-5)



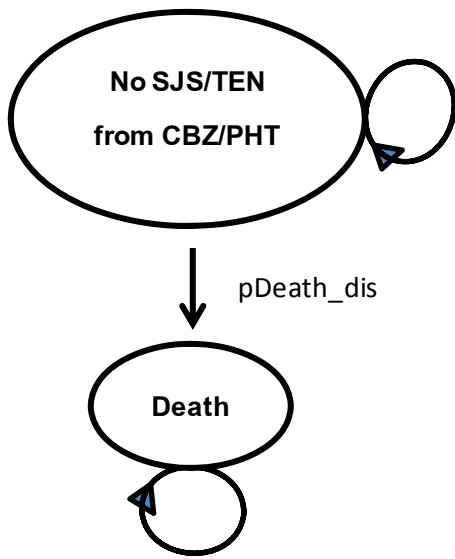
รูปที่ 1 แสดงแบบจำลอง Decision tree



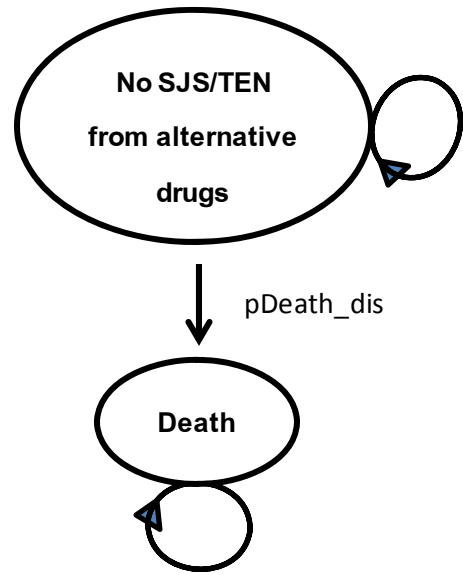
รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยา CBZ



รูปที่ 3 แสดงแบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดอื่นจากยา CBZ



รูปที่ 4 แสดงแบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยที่ไม่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยา CBZ



รูปที่ 5 แสดงแบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทางเลือก

### Decision tree

ทำการเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 โดยเปรียบเทียบทางเลือกระหว่าง 3 สถานการณ์ ดังต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยได้รับยา carbamazepine โดยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502

ในสถานการณ์นี้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดหรือไม่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งชนิดกลุ่มอาการ Stevens – Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และผื่นแพ้ยาชนิดอื่น

- 2) ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ก่อนได้รับยา carbamazepine

ในสถานการณ์นี้มีโอกาสเกิดเหตุการณ์ดังต่อไปนี้

- กรณีผลตรวจเป็น True positive ผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือกตัวอื่น
- กรณีผลตรวจเป็น False negative ผู้ป่วยจะได้รับยา carbamazepine ซึ่งผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดหรือไม่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN และผื่นแพ้ยาชนิดอื่น
- กรณีผลตรวจเป็น True negative ผู้ป่วยจะได้รับยา carbamazepine ซึ่งผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดหรือไม่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN และผื่นแพ้ยาชนิดอื่น

- กรณีผลตรวจเป็น False positive ผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือกตัวอื่น

3) หลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine โดยหันไปใช้ยาทางเลือกอื่น

ในการศึกษานี้กำหนดสมมุติฐานให้การใช้ยาทางเลือกอื่นๆ ไม่ก่อให้เกิดผื่นแพ้ยาทั้งชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN และผื่นแพ้ยาชนิดอื่น

### **Markov model**

ใช้เทคนิค Markov model ในการวิเคราะห์ค่าอรรถประโยชน์และต้นทุนในการรักษาตลอดชีพของผู้ป่วย 4 ประเภท ได้แก่

1) ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN จากยา carbamazepine โดยจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN เนื่องจากรับประทานยา carbamazepine แบ่งออกเป็น 4 สถานะ คือ

- ผู้ป่วยได้รับยา เกิดผื่นแพ้ยา (SJS และ TEN) และเกิดภาวะแทรกซ้อน (complication) ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ การติดเชื้อ, ผิวหนังลอก, ภาวะแทรกซ้อนที่ตา, เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร, ตับอักเสบ, ไตอักเสบ
- ผู้ป่วยหายโดยยังมีความผิดปกติคงเหลือภายหลังการรักษา (sequelae) โดยเกิดขึ้นถาวร ติดตัวผู้ป่วยไปจนกระทั่งเสียชีวิต เช่น ตาบอด สีผิวเปลี่ยน
- ผู้ป่วยหายโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน
- ผู้ป่วยเสียชีวิต (death)

2) ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดอื่นจากยา carbamazepine โดยจำลองสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยออกเป็น 3 สถานะ คือ

- ผู้ป่วยได้รับยา เกิดผื่นแพ้ยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ SJS และ TEN
- ผู้ป่วยหายโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน
- ผู้ป่วยเสียชีวิต (death)



3) ผู้ป่วยที่ไม่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN จากยา carbamazepine โดยสถานะทางสุขภาพที่ผู้ป่วยจะมีโอกาสเป็นได้มี 2 สถานะคือ ผู้ป่วยยังคงไม่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN หรือ ผู้ป่วยเสียชีวิต

4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาทางเลือก โดยสถานะทางสุขภาพมีโอกาสเป็นไปได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยประเภท 3

ในแบบจำลอง Markov กำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถเปลี่ยนแปลงได้ภายใน 1 รอบปี และสมมุติฐานที่ใช้ในแบบจำลองมีดังนี้

- โรคลมชักมีโอกาสในการกำเริบและกลับมา Admit เท่าๆกัน ทั้งในผู้ป่วยที่เคยแพ้หรือไม่เคยแพ้ยา
- กรณีเปลี่ยนไปให้ยาทางเลือกตัวอื่น ผู้ป่วยจะไม่เกิด SJS และ TEN จากยาทางเลือกนั้นๆ

#### 4.5 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.5.1 โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ต่างๆ (transitional probability) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ

4.5.2 ต้นทุน (cost) ได้จากการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งจะสะท้อนให้เห็นถึงสภาพความเป็นจริงในประเทศไทย

4.5.3 อรรถประโยชน์ (utility) ใช้เครื่องมือ EQ-5D ในการประเมินค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของตัวแปรต่างๆที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	แหล่งข้อมูล
<b>Baseline</b>	
Prevalence of having HLA-B*1502 in Thai population	Literature reviews
Probability of SJS/TEN occurred in HLA-B*1502 +ve patient	Literature reviews
Probability of SJS/TEN occurred in HLA-B*1502 -ve patient	Literature reviews
Probability of patients developing sequelae	Literature reviews
Probability of patients being cured from SJS/TEN	Literature reviews
<b>Incidence</b>	
Age-specific incidence rate of epilepsy	Literature reviews
Age-specific incidence rate of neuropathic pain	Literature reviews
<b>Accuracy of diagnostic (PG 1502 kit)</b>	
Sensitivity of HLA-B*1502 screening	Literature reviews
Specificity of HLA-B*1502 screening	Literature reviews
<b>Mortality rate</b>	
Age-specific mortality of Thai population	BOD
Mortality rate due to SJS/TEN	Literature reviews
Mortality rate due to epilepsy	Literature reviews
Mortality rate due to neuropathic pain	Literature reviews
<b>Costs</b>	
Cost of treating SJS/TEN	Primary data collection
Cost of HLA-B*1502 screening	DMSC
Cost of carbamazepine	DMSIC
Cost of alternative drugs (carbamazepine substitution)	DMSIC
Cost per visit to in/out-patients	Primary data collection/ Costing menu
Cost of other laboratory tests	Primary data collection/ Costing menu
<b>Outcomes</b>	
Utility of SJS/TEN patients	Primary data collection
- SJS/TEN	
- recovery without complications	
- recovery with sequelae	
Utility of patients who took carbamazepine without SJS/TEN	Primary data collection
- epilepsy	
- neuropathic pain	

#### 4.6 การเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ และคุณภาพชีวิต

โดย

1) ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย (face-to-face interview) โดยใช้แบบสอบถาม

2) ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยและ/หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกและทรัพยากรต้นทุนในโรงพยาบาล

3) ค่าอรรถประโยชน์ เป็นการเก็บข้อมูลทั้งย้อนหลังและปัจจุบัน ทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D โดยสอบถามถึงคุณภาพชีวิตทั้งในขณะที่ผู้ป่วยแพ้ยา และ ณ เวลาปัจจุบัน

#### 4.6.1 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่

- แบบสอบถามต้นทุนและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่เคยเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ TEN จากยา carbamazepine
- แบบสอบถามต้นทุนและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine แต่ไม่เกิดอาการแพ้ยา

แบบสอบถามประกอบด้วย 5 ส่วน ดังนี้ 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 2) ต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาติในช่วงการรักษา 3) ต้นทุนที่เกิดกับผู้ป่วยและญาตินอกโรงพยาบาล 4) แบบประเมินคุณภาพชีวิตด้วยเครื่องมือ EQ-5D และ 5) แบบประเมินผลกระทบด้านสังคม

- แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกและทรัพยากรต้นทุนในโรงพยาบาล ประกอบด้วย 6 ส่วน ดังนี้ 1) ตารางสรุปข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย 2) ข้อมูลการวินิจฉัย/ ได้รับยาครั้งแรกของผู้ป่วย 3) ข้อมูลการเข้ารับการรักษาประเภทผู้ป่วยใน (admitted) 4) ข้อมูลการจำหน่ายผู้ป่วย (discharge) 5) ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วย และ 6) ข้อมูลการติดตามการรักษาผู้ป่วย (follow up)

#### 4.6.2 สถานที่ทำการศึกษา

- 1) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น
- 2) โรงพยาบาลขอนแก่น
- 3) โรงพยาบาลอุดรธานี
- 4) โรงพยาบาลรามาริบัติ

- 5) โรงพยาบาลพุทธชินราช
- 6) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 7) โรงพยาบาลลำปาง
- 8) โรงพยาบาลเมืองฉะเชิงเทรา
- 9) โรงพยาบาลสระบุรี

หมายเหตุ: หากมีการตอบรับเพิ่มเติมจากเครือข่ายโรงพยาบาลใดๆ จะทำการแจ้งให้คณะกรรมการทราบในภายหลัง

### ประชากรที่ใช้ในการศึกษาต้นทุ่นและค่าอรรถประโยชน์

ผู้ป่วยสัญชาติและเชื้อชาติไทย อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคลมชัก (Epilepsy) หรือมีอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (neuropathic pain) และได้รับยา carbamazepine โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่เคยแพ้ยา และ กลุ่มควบคุม

#### 1. เกณฑ์การคัดเลือก

##### กลุ่มที่เคยแพ้ยา

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN เนื่องจากรับประทานยา carbamazepine ภายในช่วงมิถุนายน พ.ศ. 2549 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2554 (ภายใน 5 ปีย้อนหลัง)
- สามารถสื่อสารได้
- ผู้ป่วยยินดีที่จะเข้าร่วมในการศึกษาและใช้ข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วย

หมายเหตุ: ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN เนื่องจากรับประทานยา carbamazepine จะถูกคัดเลือกเพื่อเก็บข้อมูลต้นทุ่นทางตรงทางการแพทย์ โดยการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย

### กลุ่มควบคุม

- ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN เนื่องจากรับประทานยา carbamazepine ภายในช่วงมิถุนายน พ.ศ. 2549 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2554 (ภายใน 5 ปีย้อนหลัง)
- สามารถสื่อสารได้
- ผู้ป่วยยินดีที่จะเข้าร่วมในการศึกษาและใช้ข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วย

### 2. เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยมีโรคหรือภาวะดั้งเดิม (Underlying disease) ที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยา รุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN เช่น Graft versus- host disease, HIV infection, Tuberculosis, SLE, Leukemia หรือ Lymphoma เป็นต้น
- ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจคำถาม
- ผู้ป่วยบอกเลิก ยุติ หรือถอนตัวจากการศึกษา

### 3. เกณฑ์ที่ใช้ในการจับคู่ผู้ป่วยระหว่างกลุ่มแพ้ยากับกลุ่มควบคุม พิจารณาจากความเหมือนหรือใกล้เคียงกันในลักษณะดังต่อไปนี้

- สถานพยาบาลที่เข้ารับบริการ
- เพศ
- อายุ
- ระดับการศึกษา
- ช่วงเวลาที่ได้รับยา carbamazepine
- ช่องบ่งชี้ในการได้รับยา carbamazepine (โรคที่เป็น)

### 4.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

#### 4.7.1 จำนวนผู้ป่วยที่ป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN ได้

(case averted)

#### 4.7.2 ต้นทุน (cost) ต้นทุนที่ทำการวิเคราะห์ประกอบด้วย

- ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical costs) เป็นต้นทุนที่เกิดจากการวินิจฉัย การรักษา การติดตามผล การฟื้นฟู และการดูแลระยะสุดท้าย
- ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ (direct non-medical costs) เป็นค่าใช้จ่ายที่จ่ายเองโดยผู้ป่วยสำหรับสินค้าและบริการที่นอกเหนือจากการดูแลทางการแพทย์

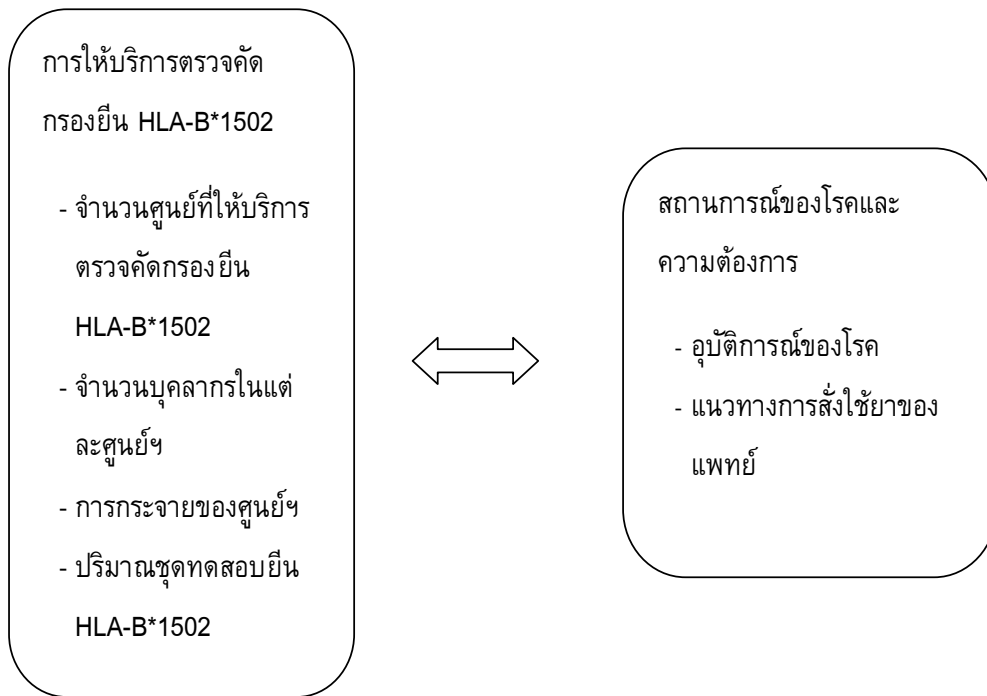
โดยต้นทุนในอดีตจะถูกปรับให้เป็นมูลค่าปีปัจจุบัน (พ.ศ. 2554) ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่าบริการทางการแพทย์ (Consumer price index) ของสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้ากระทรวงพาณิชย์ และต้นทุนในอนาคตจะถูกปรับลดให้เป็นมูลค่าปีปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (14)

#### 4.7.3 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

วิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจากผลต่างของต้นทุนหารด้วยผลต่างของปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year, QALY) โดยปีสุขภาวะนั้นคำนวณได้มาจากผลคูณของจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (Life-year gained) กับคะแนนอรรถประโยชน์ (utility index) ปีสุขภาวะในอนาคตจะถูกปรับลดให้เป็นค่าของปีปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย

#### 4.7.4 ความเป็นไปได้ (feasibility analysis) ของการให้บริการตรวจคัดกรอง

ยีน HLA-B\*1502 ในประเทศไทย โดยทำการวิเคราะห์ระหว่างศักยภาพในการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 กับสถานการณ์ของโรคและความต้องการการตรวจคัดกรอง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 การศึกษาความเป็นไปได้ (feasibility analysis) ของการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ในประเทศไทย

#### 4.7.5 ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis, BIA)

เพื่อวิเคราะห์ภาระด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ หากมีนโยบายขยายสิทธิประโยชน์ให้ผู้ป่วยมีการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ก่อนได้รับยา carbamazepine โดยพิจารณาจากค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 และจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะได้รับยา carbamazepine

#### การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (Sensitivity analysis)

ทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรในแบบจำลอง 2 วิธี ได้แก่

1. การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (Non-probabilistic analysis) โดยทำการวิเคราะห์แบบ One-way sensitivity analysis

2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis, PSA)

โดยการทำ Monte Carlo Simulation ซึ่งเป็นการสุ่มคำนวณค่าตัวแปรที่อยู่ในช่วงของรูปแบบการกระจายข้อมูลที่กำหนดไว้ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel<sup>®</sup> เป็นจำนวน 1,000 รอบ

5. ระยะเวลาการศึกษาวิจัย

กิจกรรม	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.
1.ประชุมทีมวิจัย	↔							
2.ร่างโครงร่างงานวิจัย		↔						
3.ทบทวนวรรณกรรม	←	→						
4.พัฒนาแบบสอบถามและทดสอบ		↔						
5.สร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์		←	→					
6.ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อระเบียบวิธีวิจัย				↔				
7.สืบค้นข้อมูลหรือตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง				←	→			
8.เก็บข้อมูลด้านต้นทุน คุณภาพชีวิตและผลกระทบทางสังคม					←	→		
9.วิเคราะห์ข้อมูล						←	→	
10.ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานการศึกษาเบื้องต้น								↔
11.นำเสนอผลการศึกษาต่อ								↔



กิจกรรม	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.
คณะอนุกรรมการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และระบบบริการ								
12.จัดทำรายงานวิจัย								↔

## 6. ผลที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาเป็นข้อมูลสำหรับคณะอนุกรรมการพัฒนาสิทธิประโยชน์และระบบบริการใช้ในการวางแผนและตัดสินใจเกี่ยวกับนโยบายการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens – Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) จากยา carbamazepine ภายใต้ชุดสิทธิประโยชน์ของหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

## 7. นักวิจัย

- |                                 |                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1. ภญ. วรรณญา รัตนวิภาพงษ์      | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ                |
| 2. ภญ. ธนัญญา คู่พิทักษ์ขจร     | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ                |
| 3. ดร.ภญ. นัยนา ประดิษฐ์สิทธิกร | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ                |
| 4. นพ. สุรคเมธ มหาศิริมงคล      | สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข<br>กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ |
| 5. ดร.นพ. ยศ ตีระวัฒนานนท์      | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ                |

## 8. เอกสารอ้างอิง

1. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996 Jul;49(7):769-73.
2. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):33-40.
3. จดหมายข่าวศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ฉบับที่ 5/2554 [database on the Internet]2554 [cited 30 มิถุนายน 2554]. Available from: <http://dmsic.moph.go.th/news/detail.php?idnews=2811>.
4. สุรัตเมธ มหาศิริมงคล, วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. พันธุกรรมกับการเกิดภาวะผื่นแพ้ยารุนแรงจากยา carbamazepine In: กองแผนงานและวิชาการ ส, editor. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2554. p. 15-8.
5. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B\*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):926-30.
6. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2552.
7. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย, สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย, สมาคมประสาทศัลยศาสตร์แห่งประเทศไทย, และคณะ. แนวทางการรักษาโรคลมชัก Epilepsy: Clinical Practice Guidelines. 2549.
8. ธนกร ศิริสมุทร. ยาแก้ชักรุ่นใหม่: แนวทางการพัฒนาสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล.* 2553;20(3):246-53.
9. Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008 Dec;49(12):2087-91.
10. Chen P, Lin J-J, Lu C-S, Ong C-T, Hsieh PF, Yang C-C, et al. Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B\*1502 Screening in Taiwan. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(12):1126-33.

11. Loplumlert J, Locharernkul C, Shotelersuk V, Limotai C, editors. A genetic screening of Stevens-Johnson syndrome from carbamazepine and phenytoin among people with epilepsy in Thailand. The 27<sup>th</sup> International Epilepsy Congress; 2007; Singapore: Epilepsia.
12. Lim KS, Kwan P, Tan CT. Association of HLA-B\*1502 allele and carbamazepine induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review. Neurology Asia. 2008;13:15-21.
13. Ferrell PB, Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. Pharmacogenomics. 2008 Oct;9(10):1543-6.
14. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย: บริษัทเดอะกราฟิก ซิสเต็มส์ จำกัด; 2552.