

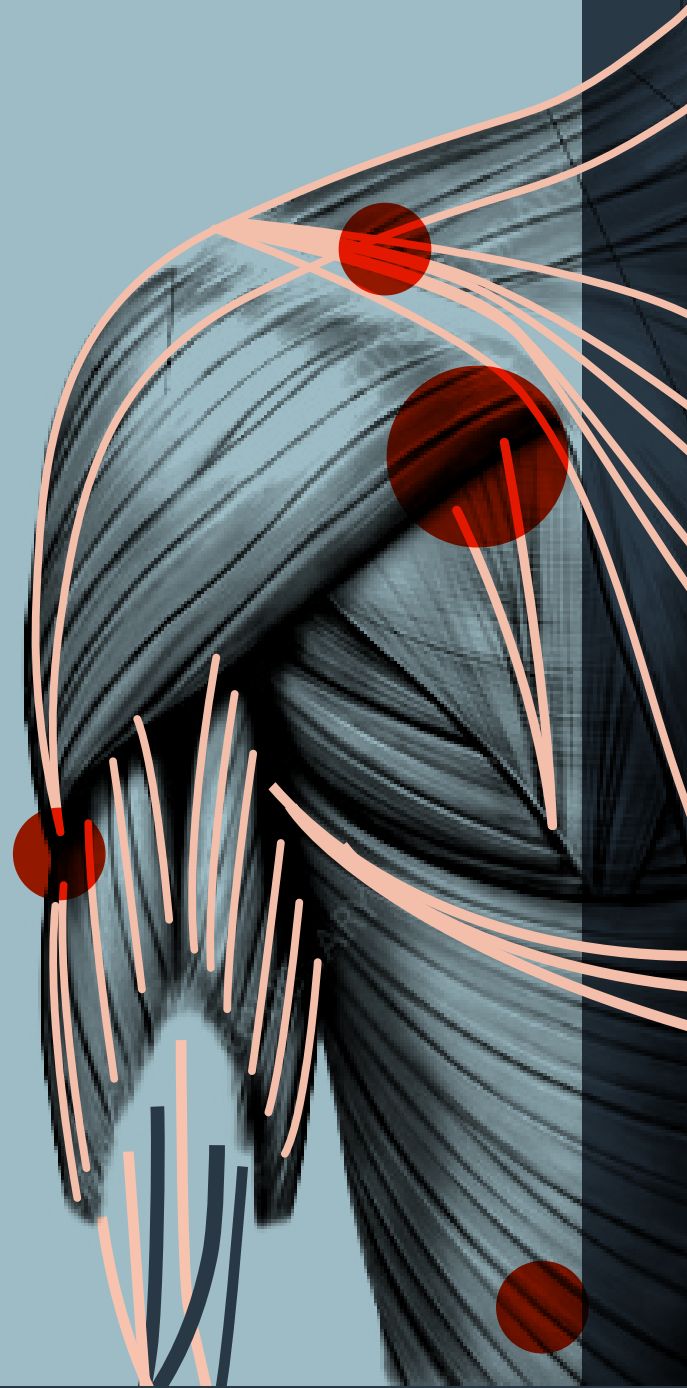


# การศึกษาการประเมิน ด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

เสนอต่อ  
คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข  
ภายใต้คณะกรรมการพัฒนามาตรฐานยาหลักแห่งชาติ

# ยา Botulinum Toxin type A

ในเงื่อนไขโรค  
ภาวะกล้ามเนื้อ  
หดเกร็งเฉพาะที่  
จากโรคหลอดเลือดสมอง  
Post-stroke focal spasticity



## รายงานฉบับสมบูรณ์

# เรื่อง การศึกษาการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke focal spasticity)

### คณะผู้วิจัย

ภญ. พรธิดา หัตถ์โนนตุ่น	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ. จุฑามาศ พรราวแจ้ง	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ดร.ภญ. พัชรรา ลีหवरรงค์	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.พญ. ผกามาศ ตันวิจิตร	ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.พญ. ชื่นชม ชื้อลือชา	ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
อ.พญ. นวรัตน์ จินตกุล	ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
พญ. ทิพย์รัตน์ ศฤงคารินกุล	สถาบันประสาทวิทยา

ผู้ประสานงานโครงการ นางสาว ปิติกานต์ พวงพุทธิกุล

### ที่ปรึกษา

ผศ.นพ. วิษณุ กัมทรทิพย์	ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.พญ. วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### เสนอต่อ

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ  
กันยายน 2565

## คำนำ

ยา botulinum toxin type A มีราคาแพง และในข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นคณะทำงานประสานผลการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 2/2564 เมื่อวันที่ 15 กุมภาพันธ์ 2564 จึงมีมติเสนอให้มีการศึกษาด้านเศรษฐศาสตร์ของยา botulinum toxin type A ต่อมาในการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2564 เมื่อวันที่ 4 มีนาคม 2564 มีมติมอบฝ่ายเลขานุการฯ ดำเนินการสรรหาทีมวิจัยเพื่อทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง เพื่อใช้เป็นข้อมูลให้แก่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา botulinum toxin type A สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง เข้าไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเนื่องจากคณะผู้วิจัยจากหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้จัดทำข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ประกอบการพิจารณาคัดยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติรอบปี 2563-2565 ต่อไป

คณะผู้วิจัย

กันยายน 2565

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ผู้ให้ทุนสนับสนุนการดำเนินงานนี้  
อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้ให้ทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับ  
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่าง ๆ ในการเข้าร่วม  
การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพัฒนาโครงสร้างการวิจัยและการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะ  
ต่อรายงานผลการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย รวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้  
สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยและญาติ/ผู้ดูแล ที่สละเวลาให้ข้อมูลในการตอบคำถามสัมภาษณ์  
จากโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา

คณะผู้วิจัย

กันยายน 2565

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง

**ระเบียบวิธีวิจัย:** การศึกษานี้เป็นการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา botulinum toxin type A เมื่อใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองด้วยแบบจำลองมาร์คอฟจากมุมมองทางสังคม โดยมีกรอบเวลาการประเมินตลอดชีวิต (lifetime horizon) และระยะเวลาต่อการรอบการรักษา (cycle length) 3 เดือน ซึ่งข้อมูลประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย ข้อมูลต้นทุนในการรักษาพยาบาลได้จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราชและรายการต้นทุนมาตรฐาน ข้อมูลความน่าจะเป็นในการตอบสนองต่อการรักษาได้จากการทบทวนเวชระเบียนในโรงพยาบาล 3 แห่ง และข้อมูลต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และอรรถประโยชน์ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแล

**ผลการศึกษา:** ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ พบว่า abobotulinumtoxinA (Dysport®) สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้มากที่สุดทั้งในข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ชนิด upper limb และ lower limb (0.013 และ 0.008) รองลงมาคือ onabotulinumtoxinA หรือ Botox® (0.010 และ 0.006) และ Prabobotulinumtoxin type A หรือ Nabota® (0.008 เฉพาะ upper limb) ในขณะที่ต้นทุนส่วนเพิ่มการรักษาชนิด upper limb และ lower limb ด้วย Botox® สูงที่สุด (2,683 และ 3,407 บาท) รองลงมาคือ Dysport® (2,142 และ 2,658 บาท) และ Nabota® (1,732 บาทเฉพาะ upper limb) อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ชนิด upper limb อยู่ระหว่าง 167,211 – 270,079 บาทต่อปีสุขภาวะ ส่วนข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ชนิด lower limb อยู่ระหว่าง 253,274 - 543,746 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งถือว่ายังไม่มีมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย (เกณฑ์ความคุ้มค่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) ทั้งนี้หากมีการลดราคาลงร้อยละ 10 – 50 จะทำให้ยามีความคุ้มค่า ผลการคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณพบว่า หากบรรจุยา botulinum toxin type A ให้บัญชียาหลักแห่งชาติจะทำให้มีผลกระทบด้านงบประมาณ 15 – 35 ล้านบาทต่อ 5 ปี (ประมาณ 2-12 ล้านบาทต่อปี)

**สรุปผลการศึกษา:** ยา botulinum toxin type A เมื่อใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีประโยชน์ในการเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่ยา ยังไม่มีมีความคุ้มค่า ณ ราคาปัจจุบัน ดังนั้น คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติควรพิจารณาบรรจุยา botulinum toxin type A เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้รักษาภาวะหดเกร็งชนิด upper และ lower limbs หลังจากต่อรองราคายาให้อยู่ที่ระดับเกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่าซึ่งจะมีผลกระทบด้านงบประมาณไม่เกิน 12 ล้านบาทต่อปี

## สารบัญ

คำนำ .....	1
กิตติกรรมประกาศ.....	2
บทคัดย่อ.....	3
สารบัญ .....	4
สารบัญตาราง.....	7
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1. ที่มาและความสำคัญ.....	1
2. การทบทวนวรรณกรรม .....	3
2.1. ลักษณะทั่วไปของโรค.....	3
2.2. ผลกระทบจากโรค.....	3
2.3. ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค.....	4
2.4. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาตามเวชปฏิบัติ.....	5
2.5. ความปลอดภัยของยา .....	8
2.6. การวัดผลลัพธ์ .....	11
2.7. การศึกษาประสิทธิผลของยา.....	14
2.8. การศึกษาด้านเศรษฐศาสตร์.....	16
3. วัตถุประสงค์.....	16
3.1. วัตถุประสงค์หลัก .....	16
3.2. วัตถุประสงค์เฉพาะ .....	17
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	18
1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย.....	18
1.1. ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล.....	18
1.2. การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง.....	19

1.3.	การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล .....	20
1.4.	การวิเคราะห์ข้อมูล .....	21
2.	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ .....	21
2.1.	ประชากรที่ใช้ประเมินกรณีฐาน (base case) .....	21
2.2.	เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน.....	21
2.3.	เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ .....	22
2.4.	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	22
2.5.	มุมมองของการศึกษา (perspective).....	23
2.6.	กรอบเวลา (time horizon).....	23
2.7.	อัตราการปรับลด.....	23
2.8.	การวิเคราะห์สถานการณ์ (scenario analysis) .....	23
2.9.	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ .....	24
2.10.	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง .....	25
2.11.	การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	35
3.	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ .....	36
4.	การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	39
บทที่ 3 ผลการศึกษา.....		40
1.	ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย .....	40
1.1.	ผลการสืบค้นวรรณกรรม.....	40
2.	ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์.....	44
3.	ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง .....	46
3.1.	การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว.....	46
3.2.	การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น .....	47
3.3.	การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า.....	48
บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา .....		53

1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ .....	53
2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น.....	54
3. ข้อจำกัดของการศึกษา .....	55
4. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย .....	56
ผลประโยชน์ทับซ้อน .....	58
เอกสารอ้างอิง.....	59
ภาคผนวก .....	66
ภาคผนวก ก คำค้น (search terms) ที่ใช้ในการศึกษา .....	66
ภาคผนวก ข รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงการวิจัย .....	72
ภาคผนวก ค รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น .....	82
ภาคผนวก ง เอกสารแจ้งผลการพิจารณาอนุมัติจริยธรรมการวิจัย .....	87
ภาคผนวก จ การประเมินต้นทุนหรือผลประโยชน์ กรณีใช้ AND criteria .....	92

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับของ Modified Ashworth scale.....	5
ตารางที่ 2 การประเมินประสิทธิผลของการรักษาหลังการได้รับยา.....	11
ตารางที่ 3 รูปแบบและผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินประสิทธิผลของยา.....	14
ตารางที่ 4 กรอบการสืบค้นบทความในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์.....	18
ตารางที่ 5 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ Generalized Linear Model (GLM) เพื่อหาต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก และจำนวนครั้งการมาโรงพยาบาล.....	27
ตารางที่ 6 ต้นทุนตรงทางการแพทย์และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษา.....	28
ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์การรอดชีพ.....	30
ตารางที่ 8 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพเพื่อหาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา....	32
ตารางที่ 9 อรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษา.....	35
ตารางที่ 10 ข้อมูลที่ใช้ประมาณการณ์ประชากรกลุ่มเป้าหมายเพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	37
ตารางที่ 11 ลักษณะทั่วไปของบทความที่คัดเข้าในการศึกษา.....	42
ตารางที่ 12 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ของประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว.....	43
ตารางที่ 13 ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง*.....	45
ตารางที่ 14 ราคาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ.....	48
ตารางที่ 15 ภาระงบประมาณของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคาที่มีความคุ้มค่า... 50	50
ตารางที่ 16 ผลกระทบด้านงบประมาณ (ผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษาปัจจุบัน) ของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคาที่มีความคุ้มค่า.....	50
ตารางที่ 17 ภาระงบประมาณของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคาที่มีความคุ้มค่า... 51	51
ตารางที่ 18 ผลกระทบด้านงบประมาณ (ผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษาปัจจุบัน) ของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคาที่มีความคุ้มค่า.....	51
ตารางที่ 19 ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองเมื่อใช้ AND criteria*.....	92

## สารบัญรูป

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ใหญ่ (28).....	7
รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา botulinum toxin type A สำหรับ upper limb spasticity ในผู้ใหญ่ ของ Li-Chun Sun และคณะ (37) .....	10
รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา botulinum toxin type A สำหรับ lower limb spasticity ในผู้ใหญ่ ของ Li-Chun Sun และคณะ (37).....	10
<b>รูปที่ 4</b> ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา botulinum toxin type A สำหรับ lower limb spasticity ในเด็ก ของ Patricia Guyot และคณะ (38) .....	11
รูปที่ 5 มิติของ ICH สำหรับการตั้งเป้าหมายการรักษา (39).....	12
รูปที่ 6 รายละเอียดของ ICF ในมิติที่เกี่ยวข้องกับอาการหรือความพิการ (39).....	13
รูปที่ 7 รายละเอียดของ ICF ในมิติที่เกี่ยวข้องกับการทำกิจกรรม (39) .....	13
รูปที่ 8 แบบจำลอง Markov .....	24
รูปที่ 9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	25
รูปที่ 10 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS หรือ goal achievement	31
รูปที่ 11 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement	32
รูปที่ 12 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป.....	34
รูปที่ 13 กระบวนการคัดเลือกบทความ (PRISMA flow).....	41
รูปที่ 14 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis.....	46
รูปที่ 15 โอกาสที่ทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ upper limb จะเกิดความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่าง ๆ.....	47
รูปที่ 16 โอกาสที่ทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ lower limb จะเกิดความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่าง ๆ.....	48

# บทที่ 1 บทนำ

## 1. ที่มาและความสำคัญ

นับตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2545 เป็นต้นมา ภาครัฐมีการขยายชุดสิทธิประโยชน์ให้ครอบคลุมการรักษาพยาบาลที่มีค่าใช้จ่ายสูงรวมถึงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น ยาต้านไวรัส ยาปฏิชีวนะ (2) ยาแก้ปวด ยามะเร็ง (1, 2) พบว่าค่าใช้จ่ายทางด้านสุขภาพต่อหัว (Health Expenditure per capita) เพิ่มขึ้นจาก 2,486 บาท ในปี พ.ศ. 2538 เป็น 4,032 บาท ในปี พ.ศ. 2548 เพิ่มขึ้นถึง 1.6 เท่า หรือคิดเป็นร้อยละ 38 (3) ต่อมา ในปี พ.ศ. 2559 ข้อมูลจาก World Development Indicators ของธนาคารโลก ประเทศไทย มีรายจ่ายด้านสุขภาพทั้งหมด (Total Health Expenditure) เท่ากับร้อยละ 3.7 ต่อ GDP (4) ในจำนวนนี้เป็นรายจ่ายด้านสุขภาพในภาครัฐร้อยละ 78.1 ต่อรายจ่ายด้านสุขภาพทั้งหมด ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับขณะที่กลุ่มประเทศที่มีรายได้ในระดับเดียวกัน โดยรวมมีรายจ่ายสุขภาพทั้งหมดร้อยละ 5.8 ต่อ GDP รายจ่ายด้านสุขภาพในภาครัฐร้อยละ 53.9 ต่อรายจ่ายด้านสุขภาพทั้งหมด (4) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าประเทศไทยมีรายจ่ายด้านสุขภาพภาครัฐสูงกว่าประเทศในกลุ่มรายได้เดียวกัน เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายด้านยาในประเทศทั้งการนำเข้าและผลิตยาแผนปัจจุบันของไทยมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ (5) จะเห็นว่ามูลค่าการนำเข้ายาแผนปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ สะท้อนให้เห็นว่าประเทศไทยต้องพึ่งเทคโนโลยีจากต่างประเทศเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และยาส่วนใหญ่มากกว่า 2 ใน 3 เป็นยาที่นำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งมีการผูกขาดทั้งจากสิทธิบัตรและกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ทำให้ประเทศไทยไม่สามารถพึ่งพาตนเองได้ จำเป็นต้องนำเข้ายาส่วนใหญ่จากต่างประเทศ การสำรวจข้อมูลตลาดการจำหน่ายยาเมื่อปี พ.ศ. 2562(6) พบว่า ยาที่มีมูลค่าการจำหน่ายสูงสุด 3 อันดับแรก ณ เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 ได้แก่ ยากลุ่มปฏิชีวนะชนิดฉีด (23,183 ล้านบาท) ยากลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (19,981 ล้านบาท) และยาต้านมะเร็ง (18,880 ล้านบาท) ซึ่งกลุ่มยาเหล่านี้ล้วนเป็นยาจำเป็นในการดูแลรักษาผู้ป่วย อาจทำให้มีปัญหาเรื่องการเข้าถึงยาจำเป็นที่มีราคาแพง การที่รัฐบาลจะจัดการลงทุนด้านบริการสุขภาพอย่างมีประสิทธิภาพ คุ่มค่า และปลอดภัยต่อสุขภาพของประชาชนจึงกลายเป็นโจทย์ที่สำคัญที่รัฐต้องจัดสมดุลระหว่างความก้าวหน้าทางด้านวิทยาการใหม่ๆ ที่จะลงทุนกับความคาดหวังของประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์ ภายใต้งบประมาณของประเทศที่สามารถรองรับได้ เพื่อให้เกิดความยั่งยืนต่อระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าในระยะยาว

เป้าหมายเรื่องการจัดระบบยาภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า จึงได้มีจุดเน้นเรื่องการเข้าถึงยาที่จำเป็น ภายใต้คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่สามารถให้ความมั่นใจทั้งบุคลากรทางการแพทย์และผู้รับบริการ ตลอดจนมีการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุผล แต่บ่อยครั้งที่พบว่ายาที่ผ่านการพิจารณาว่าจำเป็นและมีคุณค่าต่อการรักษาผู้ป่วยนั้นมีราคาแพง ถึงแม้บางรายการไม่มีราคาแพงแต่มีผลกระทบทางด้านงบประมาณสูง การที่ผู้บริหารจะตัดสินใจในการลงทุนให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึงตามนโยบายหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงต้องมีความระมัดระวัง ทั้งนี้ เพื่อให้ระบบงบประมาณที่สนับสนุนสามารถที่จะรองรับได้อย่างต่อเนื่องและยั่งยืน ขณะเดียวกันต้องมั่นใจว่าสิ่งที่ลงทุนไปนั้น คุ่มค่า และประชาชน

ได้รับประโยชน์อย่างแท้จริง หากสามารถลดค่าใช้จ่ายในระยะยาวต่อระบบสุขภาพลงได้ก็ถือว่าเป็นการลงทุนที่มีความคุ้มค่าและสร้างความยั่งยืนต่อการจัดการงบประมาณด้านระบบสุขภาพ

ต่อมา ได้มีการพัฒนานโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559 โดยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ (7) ซึ่งแต่งตั้งขึ้นตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2551 เพื่อปรับปรุงนโยบายแห่งชาติด้านยาให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศที่เปลี่ยนแปลงไป และเกิดการพัฒนาระบบยาอย่างเป็นเอกภาพและต่อเนื่อง โดยจุดประสงค์สำคัญ คือ เพื่อให้ประชาชนได้รับการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่ได้มาตรฐาน มีการประกันคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา การสร้างเสริมระบบการใช้ยาอย่างสมเหตุผล การส่งเสริมการเข้าถึงยาจำเป็นให้เป็นไปอย่างเสมอภาค ยั่งยืน ทันการณ์ การสร้างกลไกการเฝ้าระวังที่มีประสิทธิภาพ และอุตสาหกรรมยามีการพัฒนาการผลิตจนประเทศสามารถพึ่งตนเองได้ จากยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติทั้งหมด 4 ด้าน ได้มีการกำหนดยุทธศาสตร์เกี่ยวกับการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติไว้ในยุทธศาสตร์ด้านที่ 2 ยุทธศาสตร์ย่อยที่ 3 เรื่อง การพัฒนาไกลและเครื่องมือเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยมีกลยุทธ์ที่สำคัญคือ การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้ทันสมัย และส่งเสริมการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

นอกจากการกำหนดนโยบายแห่งชาติด้านยาและแผนยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติแล้ว คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติได้มีการแต่งตั้งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ พัฒนากลไกและมาตรการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ทันสมัย (8) ซึ่งมุ่งเน้นให้การพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นกลไกที่มีประสิทธิภาพในการส่งเสริมการใช้ยาจำเป็นอย่างสมเหตุผลซึ่งเป็นประเด็นที่สำคัญต่อระบบยาของประเทศ โดยมีปรัชญาและหลักการในการพัฒนากรอบรายการยาตามหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียงโดยคัดเลือกยาที่มีความจำเป็น เหมาะสมเพื่อใช้ในด่านป้องกัน รักษาและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่สำคัญของคนไทย ภายใต้กระบวนการพิจารณาคัดเลือกยาที่โปร่งใส มีส่วนร่วมจากกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ใช้หลักฐานที่น่าเชื่อถือและทันสมัยต่อการเปลี่ยนแปลงของเทคโนโลยีการรักษาและแนวทางเวชปฏิบัติ (9) ในการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจำเป็นต้องใช้หลักฐานทางวิชาการเพื่อประกอบการตัดสินใจ ได้แก่ ภาวะโรคและความรุนแรงของโรค ความปลอดภัย ประสิทธิภาพทางคลินิก แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา ความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ราคาและผลกระทบต่อระบบงบประมาณเพื่อดูความสามารถในการจ่ายของกองทุนประกันสุขภาพ นอกจากนี้ยังมีประเด็นอื่น ๆ ประกอบการพิจารณา เช่น ผลกระทบด้านสังคมและจริยธรรม ความเป็นธรรมในการเข้าถึงบริการที่จำเป็น ภาระงบประมาณของประเทศที่ต้องจ่ายในการรักษาโรคที่เกิดขึ้นในอนาคตหากไม่มีการรักษา ผลกระทบทางเศรษฐกิจของครัวเรือนที่ต้องแบกรับค่าใช้จ่ายด้านยา หากยานั้นไม่ได้บรรจุในบัญชียาหลักและเป็นราคาขายที่แพง (10)

ยา botulinum toxin type A มีราคาแพง และยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นคณะทำงานประสานผลการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ 2/2564 เมื่อวันที่ 15

กุมภาพันธ์ 2564 จึงมีมติเสนอให้มีการศึกษาด้านเศรษฐศาสตร์ของยา botulinum toxin type A จึงทำให้ในการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2564 เมื่อวันที่ 4 มีนาคม 2564 มีมติมอบฝ่ายเลขานุการฯ ดำเนินการสรรหาทีมวิจัยเพื่อทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง เพื่อใช้เป็นข้อมูลให้แก่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา botulinum toxin type A สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง เข้าไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

โครงการศึกษานี้จัดทำขึ้นเนื่องจากคณะผู้วิจัยจากหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้จัดทำข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (focal spasticity) เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ประกอบการพิจารณาคัดยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติรอบปี 2563-2565

## 2. การทบทวนวรรณกรรม

### 2.1. ลักษณะทั่วไปของโรค

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) มีสาเหตุและพยาธิสภาพได้จากหลายภาวะ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง การบาดเจ็บทางสมอง (traumatic brain injury) สมองพิการ (cerebral palsy) การบาดเจ็บของไขสันหลัง (spinal cord injury) เนื้องอก โรคติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง หรือโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) เป็นต้น (11, 12) ภาวะนี้ต้องแยกโรคจากภาวะกล้ามเนื้อเกร็งชนิดอื่น ๆ เช่น rigidity, dystonia, muscle spasms โดยคำนิยามใหม่โดย Interdisciplinary Working Group Movement Disorders ได้ให้นิยามและแนะนำแนวทางการแยกจากภาวะกล้ามเนื้อเกร็งชนิดอื่น ๆ ว่าภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเป็นภาวะที่กล้ามเนื้อมีการหดตัวมากกว่าปกติ (muscle hyperactivity) โดยไม่สามารถควบคุมได้ภายใต้จิตใจ (involuntary) ซึ่งเกิดร่วมกับอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเนื่องจากความผิดปกติหรือรอยโรคของระบบประสาทส่วนกลาง (central paresis) (12)

### 2.2. ผลกระทบจากโรค

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งอาจเป็นประโยชน์หรือโทษต่อผู้ป่วย กล่าวคือ ในบางครั้งภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งอาจช่วยให้ผู้ป่วยพลิกตะแคงตัวได้ง่ายหรืออาจทำให้ยืนหรือเดินได้ รวมถึงอาจช่วยคงความแข็งแรงของกระดูก ช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดและลดการฝ่อลีบของกล้ามเนื้อ แต่ในขณะเดียวกัน ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งอาจส่งผลเสียต่อตัวผู้ป่วยและก่อให้เกิดความพิการทุพพลภาพซ้ำซ้อนได้ ซึ่งอาจแบ่งเป็นปัญหาต่อ active function เช่น ท่าเดินผิดปกติ การทรงตัวไม่ดี ใช้มือหรือแขนในการหยิบจับหรือแต่งตัวได้ลำบาก รบกวนกิจวัตรประจำวัน หรือปัญหาต่อ passive function เช่น มือเกร็งจิกกำแน่นมากจนทำให้ตัดเล็บมือลำบาก ขา

หนีบเกร็งมากจนทำให้การทำความสะอาดหลังซัปดาห์ทำได้ลำบาก ไหล่หนีบเกร็งหรือหมุนเข้าในจนเกิดอาการเจ็บ นิ้วเท้าจิกจนเจ็บเวลาเดิน หรืออาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น ข้อต่อผิดรูป ข้อติดแข็ง แผลกดทับ ซึ่งสร้างความเจ็บปวดและทรมานแก่ผู้ป่วยได้ (13, 14)

### 2.3. ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

อุบัติการณ์และความชุกของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งแตกต่างกันตามโรคที่เป็นสาเหตุและกลุ่มประชากรที่ศึกษา ความชุกของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ประมาณร้อยละ 17 - 43 ขึ้นกับช่วงเวลาที่ทำการศึกษา (15-17) ซึ่งในประเทศไทยพบความชุกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 690 ต่อ 100,000 ประชากร (18, 19) หรือคิดเป็นร้อยละ 1.88 ในประชากรที่มีอายุระหว่าง 45-80 ปี (20) และมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยอยู่ที่ 117 ต่อประชากร 100,000 ราย (19, 21) สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งจากโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ประมาณ 1 ใน 3 ส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด โดยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งของแขนและมือ (upper limb spasticity) มักมีความรุนแรงมากกว่าภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่ขา (lower limb spasticity) (16) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับร้อยละ 9.4 ของผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งจากโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด

### 2.4. ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาที่วัดค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งจากโรคหลอดเลือดสมอง แต่พบการศึกษาค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

การศึกษาค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย (22) จำนวน 284 ราย มีอายุเฉลี่ย 62 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชายและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิด ischemic จากการศึกษาพบว่าค่าอรรถประโยชน์ทางอ้อมที่ได้จากการวัดด้วย EQ-5D ฉบับภาษาไทยมีค่าเฉลี่ย 0.55 (SD 0.29) กล่าวคือผู้ป่วยมีอรรถประโยชน์โดยรวมอยู่ในระดับปานกลาง โดยมีสัดส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยจะไม่มีปัญหาคือ มิติของการดูแลตนเอง (ร้อยละ 75.4) มิติของความวิตกกังวลและซึมเศร้า (ร้อยละ 52.8) แต่มิติของการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 15.5 ไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ ส่วนมิติในด้านการเคลื่อนไหว และมิติของความเจ็บปวดไม่สบาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัญหาปานกลาง

Post และคณะ (23) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อรวบรวมค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาทั้งหมด 23 เรื่อง แต่การศึกษาที่ใช้ EQ-5D วัด

ค่าอรรถประโยชน์มีทั้งหมด 2 การศึกษา โดยพบว่าค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย minor stroke มีค่ามากกว่าค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย major stroke (0.71 และ 0.32 ตามลำดับ)

การศึกษาค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศเยอรมันนี (24) จำนวน 77 ราย มีอายุเฉลี่ย 72 ปี วัดค่าอรรถประโยชน์ด้วย EQ-ED และ health utility index 2 and 3 (HUI2/3) ฉบับภาษาเยอรมัน พบว่าผู้ป่วยมีค่าอรรถประโยชน์เฉลี่ย 0.63 นอกจากนี้ยังพบว่าความพิการที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง ภาวะซึมเศร้าและการสูญเสียความทรงจำส่งผลให้อรรถประโยชน์มีค่าลดลง

## 2.5. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาตามเวชปฏิบัติ

### 2.5.1. แนวทางการวินิจฉัยโรค (25)

การประเมินภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งนิยมใช้ Modified Ashworth Scale (MAS) ที่พัฒนาโดย Bohannon และ Smith (26) โดยแบ่งอาการออกเป็น 6 ระดับตามความรุนแรงจากน้อยไปมาก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับของ Modified Ashworth scale

คะแนน	ความหมาย
0	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone) ไม่เพิ่มขึ้น
1	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทำให้เกิด spastic catch หากขยับข้อเร็วๆ หรือมีแรงต้านเฉพาะช่วงสุดท้ายขององศาการเคลื่อนไหว
1+	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทำให้เกิด spastic catch หากขยับข้อเร็วๆ ตามด้วยแรงต้านน้อยกว่าครึ่งหนึ่งขององศาการเคลื่อนไหว
2	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเกือบตลอดองศาการเคลื่อนไหว แต่ยังสามารถเคลื่อนไหวข้อได้ง่าย
3	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นมากจนเคลื่อนไหวข้อได้ยาก
4	ข้อแข็งอยู่ในท่างอหรือเหยียดตรง

### 2.5.2. แนวทางการรักษาโรค (25)

ประเทศไทยยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง อย่างไรก็ตาม การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งสามารถอ้างอิงได้จากแนวทางการรักษาที่จัดทำโดย Royal College of Physicians ในสหราชอาณาจักร ซึ่งพัฒนาขึ้นเมื่อปี 2009 (27) และมีการปรับปรุงล่าสุดในปี 2018 (28) (รูปที่ 1) โดยได้กำหนดแนวทางในการรักษาไว้ตามขั้นตอนดังนี้

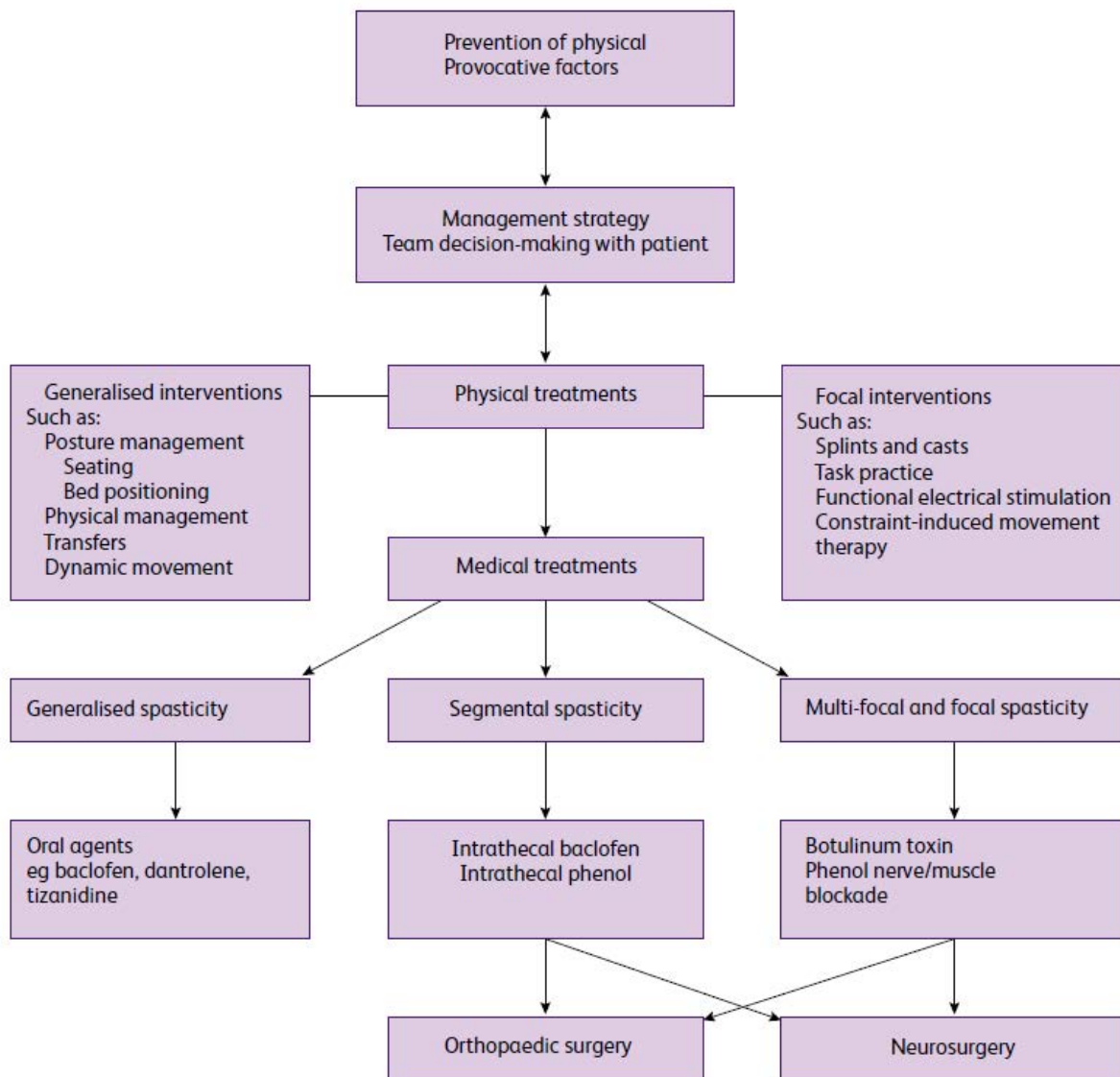
**ขั้นตอนที่ 1** การป้องกันและกำจัดปัจจัยกระตุ้นของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง เช่น การติดเชื้อ อากาไรไซ์ ภาวะที่กระตุ้นความเจ็บปวด (nociception pain) แผลกดทับ (pressure ulcer) เล็บขบ (ingrown toenail) ความเครียด หรืออุณหภูมิภายนอกที่อาจจะร้อนหรือเย็นเกินไป เป็นต้น

**ขั้นตอนที่ 2** ทีมบุคลากรทางการแพทย์จึงออกแบบการรักษาร่วมกับผู้ป่วยโดยพิจารณาการฟื้นฟูสภาพและกายภาพบำบัดเป็นอันดับแรก เนื่องจากเป็นการรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยเกือบทุกรายเพื่อช่วยคลายอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ ป้องกันข้อต่อยึดติดและฝืดแข็งตามมา เช่น การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ (range of motion exercise) การยืดกล้ามเนื้อ (stretching) การจัดทำทาง (positioning) การดาม (splinting) การใช้ความร้อนและความเย็น การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (functional electrical stimulation) เป็นต้น

**ขั้นตอนที่ 3** การรักษาด้วยยา ซึ่งพิจารณาจากความรุนแรงและบริเวณที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งกระจายทั่วทั้งตัว (generalized spasticity) พิจารณาใช้ ยาลดเกร็งชนิดรับประทาน เช่น baclofen dantrolene หรือ tizanidine อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ต้องการขนาดยาต่อวันสูงและไม่สามารถออกฤทธิ์ลดเกร็งกล้ามเนื้อเฉพาะส่วนได้ จึงอาจทำให้กล้ามเนื้อส่วนที่ตื้ออ่อนแรงลง รวมถึงมีผลข้างเคียงในการทำให้ผู้ป่วยง่วงซึม ขาดสมาธิ มีผลต่อความคิดความจำ (cognitive function) ซึ่งอาจขัดขวางการทำการกิจวัตรประจำวันหรือรบกวนการฟื้นฟูสภาพและกายภาพบำบัดของผู้ป่วยได้
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะบางมัด (segmental spasticity) พิจารณาใช้ยา ฉีดเข้าช่องน้ำไขสันหลัง เช่น Intrathecal baclofen หรือ Intrathecal phenol
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (focal spasticity) ซึ่งอาจเป็นตำแหน่งเดียว หรือหลายตำแหน่ง (multi-focal spasticity) พิจารณาใช้ยา botulinum toxin หรือ phenol หรือพิจารณาการทำ nerve/ muscle blockade

**ขั้นตอนที่ 4** ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น เอ็นกล้ามเนื้อ หรือข้อต่อติดยึด และให้การรักษาโดยวิธีข้างต้นแล้วไม่ได้ผล พิจารณาทำการผ่าตัดรักษาทางออร์โธปิดิกส์และประสาทศัลยศาสตร์ต่อไป



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ใหญ่ (28)

การรักษาด้วยการฉีด phenol หรือ alcohol เริ่มใช้ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 (14) ซึ่งเป็น การทำให้เส้นประสาทสูญเสียความสามารถในการนำกระแสประสาท โดยปัจจุบันใช้เทคนิคที่เรียกว่า intramuscular motor point block โดยฉีดยาเข้าไปในตำแหน่งแขนงของ motor nerve ผ่านเข้าไปใน กล้ามเนื้อ ซึ่งอาศัยทักษะของแพทย์ผู้ทำการรักษาและอุปกรณ์เครื่องมือพิเศษ เช่น เครื่องกระตุ้นไฟฟ้า (electrical stimulator) หรือเครื่องตรวจเส้นประสาทและกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า (EMG) ช่วยนำทางในการฉีด นอกจากนี้ การฉีด phenol ยังมีผลข้างเคียงต่อเส้นประสาท กล้ามเนื้อ และเส้นเลือดบริเวณที่ฉีด เช่น การ อักเสบบวมเฉพาะที่ เส้นประสาทอักเสบ (neuritis) หลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) อาการปวด ชาแบบ dysesthesia อาการปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย (neuropathic pain) ห้อเลือด (hematoma),

หรือเกิดพังผืดในกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณที่ฉีด เป็นต้น ดังนั้นโดยทั่วไป การฉีด phenol จึงไม่เหมาะสำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งของมือและแขน หรือบริเวณแขนขาส่วนปลาย เนื่องจากเป็นเส้นประสาทแบบ mixed sensorimotor nerves ซึ่งมีโอกาสเกิดการอักเสบของเส้นประสาทได้ง่าย (14, 28, 29)

การรักษาด้วยการฉีด botulinum toxin เป็นการขัดขวางการหลั่ง acetylcholine (Ach) ออกจาก presynaptic membrane ของ neuromuscular junction จึงไม่เกิดกระบวนการ depolarization และทำให้อาการเกร็งของกล้ามเนื้อลดลง โดย botulinum toxin จะใช้วิธีฉีดไปที่ตำแหน่งของมัดกล้ามเนื้อโดยตรง ทำให้ง่ายและปลอดภัยมากกว่าการฉีดด้วยวิธีการอื่น botulinum toxin สกัดจากแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* ซึ่งมี 7 สายพันธุ์ย่อย (A-G) อย่างไรก็ตาม สายพันธุ์ชนิด A และ B เท่านั้นที่นำมาใช้รักษาทางการแพทย์ โดย botulinum toxin type A มีความแรงและออกฤทธิ์นานกว่า (30) ขนาดของ botulinum toxin type A ที่ใช้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb spasticity คือ Botox® ไม่เกิน 200 หน่วยต่อครั้ง (31) และ Dysport® 500-1,000 หน่วย (เฉลี่ยไม่เกิน 750 หน่วย) ต่อครั้ง (13, 32) ซึ่งสามารถฉีดซ้ำได้ถ้าภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งกลับมาเป็นซ้ำอีกเมื่อทำการประเมินเทียบกับช่วงก่อนฉีดยา โดยแต่ละครั้งของการให้ยาควรห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน

ประโยชน์และเป้าหมายการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วย botulinum toxin type A (13, 28, 33, 34) ได้แก่

- เพื่อลดเกร็งกล้ามเนื้อของแขนและมือ
- ลดอาการปวดที่เกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง
- เพื่อป้องกันเอ็นหดร้งหรือข้อติดยึด
- เพื่อ passive function ทำให้การดูแลแขนขาข้างอัมพาตง่ายขึ้น ได้แก่ ลดภาระการพิงพาและการดูแลของครอบครัว ญาติและผู้ดูแล ลดภาวะความพิการผิดรูปของข้อต่อต่างๆ ช่วยให้สามารถทำความสะอาดบริเวณรักแร้ ข้อศอกและมือได้ดีขึ้น สามารถตัดเล็บผู้ป่วยได้ง่าย ลดการเกิดแผลที่เกิดจากเล็บจิกมือ ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถแต่งตัว ใส่เสื้อผ้าได้ดีขึ้น เป็นต้น
- เพื่อช่วยการเคลื่อนไหว ทำให้ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหวแขนและมือได้ดีขึ้น ทำให้การทำงานของแขนและมือและความสามารถในการช่วยเหลือตนเองดีขึ้น

## 2.6. ความปลอดภัยของยา

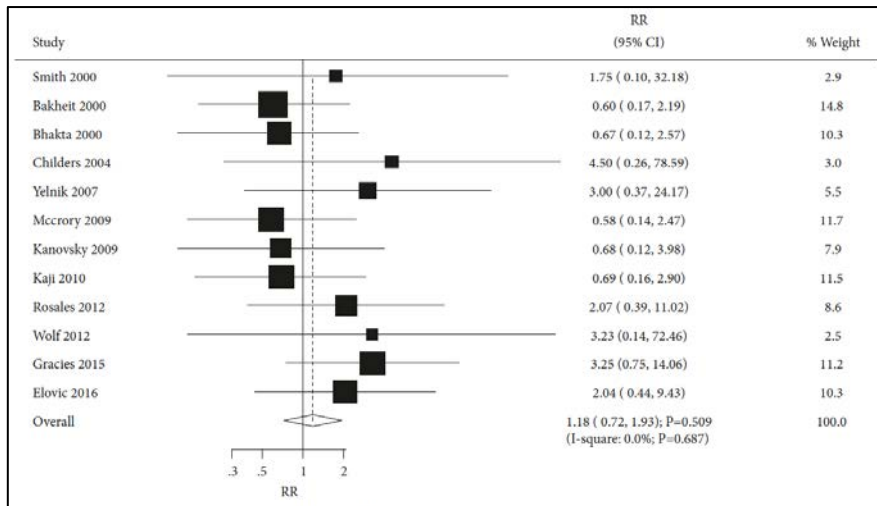
ยา botulinum toxin type A มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เจาะจงกับข้อบ่งใช้ ได้แก่ ความผิดปกติของการส่งกระแสประสาทในกล้ามเนื้อบางมัดที่ไกลจากบริเวณที่ฉีด การฉีดผิดตำแหน่งอาจทำให้กลุ่มกล้ามเนื้อใกล้เคียงเป็นอัมพาต การฉีดยาในขนาดสูงเกินไปอาจทำให้กล้ามเนื้อที่ห่างจากบริเวณที่ฉีดเป็น

อัมพาต และเกิดอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ไอ ปวดหลัง น้ำมูกไหล รู้สึกไม่มีแรง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย ได้แก่ ภาวะหัวใจเสียจังหวะ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีสาเหตุจากการขาดเลือด ชัก ภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ ผื่น คัน และการแพ้แบบ anaphylaxis การเกิดภูมิต้านทาน และอาการข้างเคียง ณ บริเวณที่ฉีด เช่น ปวด กดเจ็บ แสบร้อน หรือฟกช้ำ เป็นต้น (30, 35)

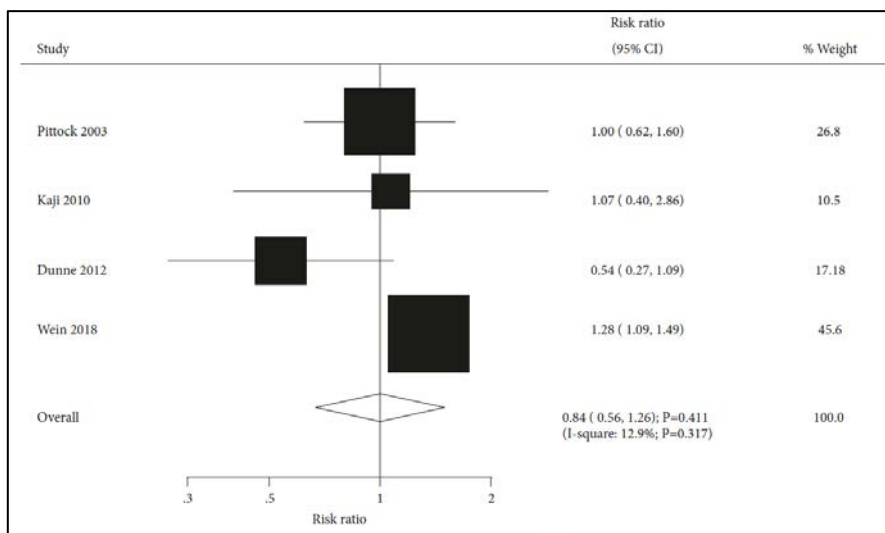
### **ข้อห้ามและข้อควรระวัง (36)**

- ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา
- ห้ามฉีดยาบริเวณที่มีการติดเชื้อ
- เนื่องด้วยยานี้ออกฤทธิ์ที่ปลายประสาท จึงต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายอยู่แล้ว เช่น myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) และ motor neuropathies
- หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาในกลุ่ม aminoglycosides เนื่องด้วยยาจะทำให้เกิดการสกัดกั้นกระแสประสาทที่บริเวณ NMJ ได้มากขึ้น
- หลีกเลี่ยงการใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองในผู้ใหญ่ของ Li-Chun Sun และคณะ ในปี 2019 (37) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา botulinum toxin type A เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณในกลุ่มผู้ป่วย upper limb spasticity ใช้ข้อมูลจาก RCTs จำนวน 12 เรื่อง พบค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) อยู่ที่ 1.18 (95% CI 0.72 - 1.93; P=0.509) (รูปที่ 2) ในขณะที่ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณในกลุ่มผู้ป่วย lower limb spasticity ใช้ข้อมูลจาก RCTs จำนวน 4 เรื่อง มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ที่ 1.01 (95% CI 0.71-1.45; P=0.949) (รูปที่ 3)



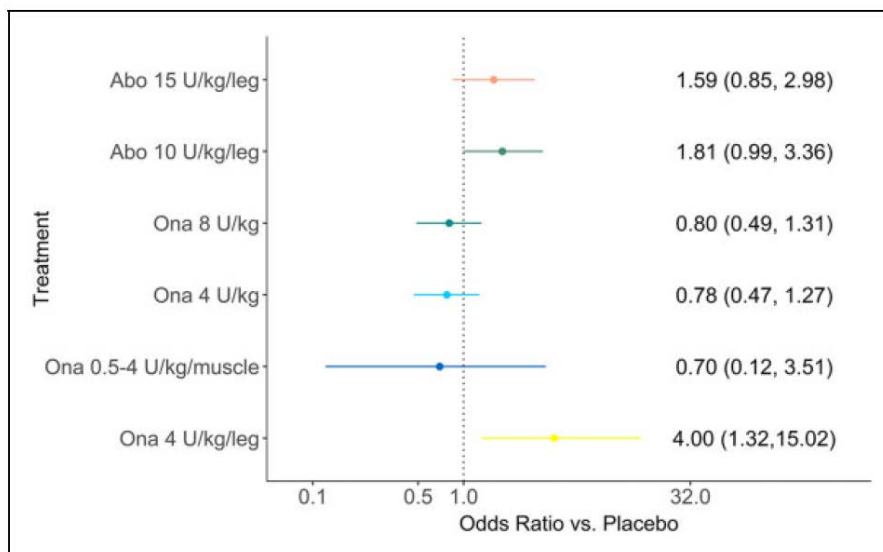
รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา botulinum toxin type A สำหรับ upper limb spasticity ในผู้ใหญ่ ของ Li-Chun Sun และคณะ (37)



รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา botulinum toxin type A สำหรับ lower limb spasticity ในผู้ใหญ่ ของ Li-Chun Sun และคณะ (37)

ในทำนองเดียวกัน การศึกษาแบบ open-label, post-marketing surveillance prospective study ของ Wolfgang H. Jost และคณะ ในปี 2019 (32) ซึ่งประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา botulinum toxin type A ยี่ห้อ Dysport® สำหรับรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb spasticity ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศเยอรมันและออสเตรีย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้นับยา Dysport® ขนาด 500-1,000 หน่วย เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพียงร้อยละ 1.5 (6/409 คน) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา ได้แก่ อาการอ่อนแรงที่มือ/แขนที่ฉีดยา หนังตาตก (ptosis) และอาการบวม

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb spasticity ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปีของ Patricia Guyot และคณะ ในปี 2019 (38) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา botulinum toxin type A (ทั้งในรูปแบบ abobotulinum toxin A และ onabotulinum toxin A) เมื่อเทียบกับยาหลอก ยกเว้นการให้ยา onabotulinum toxin A ในขนาด 4 unit/kg/leg ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio = 4.00; 95%CI 1.32-15.02) (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา botulinum toxin type A สำหรับ lower limb spasticity ในเด็ก ของ Patricia Guyot และคณะ (38)

## 2.7. การวัดผลลัพธ์

การวัดผลลัพธ์ของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งสามารถวัดจากระดับการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ โดย Modified Ashworth Scale ดังตารางที่ 1 หรือในกรณีการรักษาด้วยยา ให้ประเมินประสิทธิผลของการรักษาที่ 4-6 สัปดาห์หลังการได้รับยา ดังตารางที่ 2

### ตารางที่ 2 การประเมินประสิทธิผลของการรักษาหลังการได้รับยา

วัตถุประสงค์ของการรักษา	เป้าหมาย
เกร็งรบกวนการใช้งานแขนและมือ โดยระยะเวลา หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองไม่เกิน 3 เดือนแรก	ผู้ป่วยสามารถใช้งานแขนและมือได้ (active functional improvement) ต่ า ม ที่ ตั้งเป้าหมายไว้ตั้งแต่ก่อนฉีดยา

วัตถุประสงค์ของการรักษา	เป้าหมาย
รบกวนการดูแลสุขอนามัย เช่น ทำความสะอาดบริเวณมือ หรือรักแร้ หรือไม่สามารถตัดเล็บได้	สามารถดูแลสุขอนามัยได้ดีขึ้น
ปวดบริเวณแขนที่เกร็ง ที่รักษาโดยวิธีอื่นไม่ได้ผล โดยคะแนนปวดโดย NRS หรือ VAS ควรมีความรุนแรงตั้งแต่ 4 คะแนน ขึ้นไป	ลดอาการปวดที่เกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ที่รักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล โดย NRS หรือ VAS ลดลง อย่างน้อยร้อยละ 30
เกร็งรุนแรง จนไม่สามารถใส่อุปกรณ์ตามมือได้	สามารถใส่อุปกรณ์ตามมือได้ และทำกายภาพได้ดีขึ้น

หมายเหตุ NRS: numeric rating scale, VAS: visual analogue scale

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาอาจประเมินได้จากการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ตั้งแต่เริ่มการรักษา (goal achievement) ซึ่งแนวทางการรักษาในประเทศสหราชอาณาจักรแนะนำให้ตั้งเป้าหมายตามมิติของบัญชีสากลเพื่อการจำแนกการทำงาน ความพิการ และสุขภาพ (International Classification of Functioning, Disability and Health; ICF) (39) ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ 1) มิติที่เกี่ยวข้องกับอาการหรือความพิการ และ 2) มิติที่เกี่ยวข้องกับการทำกิจกรรม (แสดงดังรูปที่ 5 ถึง รูปที่ 7 )

Principal ICF domains	Key goal areas (ICF codes)
<b>Domain 1:</b> Symptoms and impairment	1. Pain/discomfort/stiffness (b280, b780, b134) 2. Involuntary movements (b760, b765) 3. Impairment (prevention of contractures) (b710, b735)
<b>Domain 2:</b> Activities (active and passive function)	4. Passive function (caring for the affected limb), (d520) 5. Active function (using the affected limb in some motor task) (d430, d440, d445) 6. Mobility (d415, d450)
<b>Other</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cosmesis (improving body image)</li> <li>• Facilitation of therapy</li> </ul>

ICF= International Classification of Functioning, Disability and Health

รูปที่ 5 มิติของ ICH สำหรับการตั้งเป้าหมายการรักษา (39)

Domain 1: Impairment/symptoms		
Goal area	Sub-categories	Goal parameter (suggestions provided)
<b>Pain/discomfort</b> (b280, b780, b134)* Including stiffness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pain (b280)</li> <li>• Stiffness (b780)</li> <li>• Sleep disturbance (b134)</li> </ul>	Level of pain / stiffness / sleep disturbance eg rated /10 or on graphic rating scale* Score 0–10 in whole numbers (see Appendix 1)
<b>Involuntary movements</b> (b760, b765) eg spasms or flexed posturing of arm when walking)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associated reactions</li> <li>• Spasms</li> <li>• Posturing/dystonia</li> </ul>	Carry angle of elbow/height of hand up torso Spasm frequency (no. per day or night) Resting angle – degrees or % joint range
<b>Range of movement/ prevention of contractures</b> (b710, b735)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracture prevention</li> <li>• Passive ROM</li> <li>• Active ROM</li> <li>• Splint tolerance</li> </ul>	Joint angles or anatomical distances eg – goniometry – % normal joint range (25, 50, 75 %) – fingertips to palm Splint tolerance – time per day
<b>Cosmesis</b> Perception of body image <b>Facilitation of therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aesthetic appearance</li> <li>• Body image</li> <li>• Facilitating therapy</li> </ul>	Satisfaction with appearance / body image, eg rated /10 or on graphic rating scale Interference with therapy (team rating/10)

รูปที่ 6 รายละเอียดของ ICF ในมิติที่เกี่ยวข้องกับอาการหรือความพิการ (39)

Domain 2: Activities / Function		
Goal area	Sub-categories	Goal parameter (suggestions provided)
<b>Passive function</b> (d520) <b>Caring for the affected limb</b> whether care is done by someone else or by the person him/herself.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hygiene – hand</li> <li>• Hygiene – axilla / elbow</li> <li>• Nail cutting</li> <li>• Dressing the limb</li> <li>• Positioning the limb</li> <li>• Splint application/removal</li> </ul>	Ease of care – eg rated /10 or on NGRS Time taken to achieve functional task
<b>Active function</b> (d430, d440, d445) <b>Using the affected limb</b> in some active task involving motor movement /dexterity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaching (d445)</li> <li>• Grasp/release/grip (d445)</li> <li>• Holding/bimanual function (d445)</li> <li>• Manipulating objects (d445)</li> <li>• Dexterity/fine motor (d440)</li> <li>• Lifting/carrying (d430)</li> </ul>	Able to manage motor task, eg – holding and using the object – lifting cup to mouth etc Improved control / dexterity eg – rating/10, or NGRS etc. Improved speed
Ideally, goals should also have a clear functional purpose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eating /drinking (d550, d560)</li> <li>• Personal ADL (d510, d520, d540)</li> <li>• Extended ADL (d630, d640)</li> <li>• Typing/writing (d345, d360)</li> <li>• Hobbies/recreation (d920)</li> <li>• Work (d850)</li> </ul>	Achievement of functional task
<b>Mobility</b> (d415, d450) Improved mobility – transfers/standing/ walking due to better balance etc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ease of transfers (d420)</li> <li>• Balance (d415)</li> <li>• Gait quality (b770)</li> <li>• Speed/efficiency</li> <li>• Type of walking aid used</li> </ul>	Gait parameters – speed, distance Ability to climb stairs Falling/tripping frequency Safety/confidence /fatigue (NGRS) Video rating of gait quality

รูปที่ 7 รายละเอียดของ ICF ในมิติที่เกี่ยวข้องกับการทำกิจกรรม (39)

## 2.8. การศึกษาประสิทธิผลของยา

ปัจจุบันมีการศึกษาแบบ RCT และ meta-analysis ที่แสดงประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเป็นจำนวนมาก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง (40) และภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากการบาดเจ็บของไขสันหลัง (35) โดยรายละเอียดของการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี 2019 สรุปได้ดัง

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองในผู้ใหญ่ของ Li-Chun Sun และคณะ ในปี 2019 (37) แสดงให้เห็นว่า ยา botulinum toxin type A มีประสิทธิผลในการเพิ่ม muscle tone, physician global assessment และ disability assessment scale ในผู้ป่วย upper limb spasticity ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก ในขณะที่ การใช้ยา botulinum toxin type A ในผู้ป่วยกลุ่ม lower spasticity มีประสิทธิผลในการเพิ่ม Fugl-Meyer score ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb spasticity ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองในผู้ใหญ่ของ Aukje Andringa และคณะ ในปี 2019 (41) พบว่า ยา botulinum toxin type A มีประสิทธิผลในการเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ (passive range of movement และ resistance to passive movement) รวมถึงการดูแลสุขอนามัยของตนเอง (self-care ability) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก

### ตารางที่ 3 รูปแบบและผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินประสิทธิผลของยา

Author, year	Li-Chun Sun, 2019 (37)	Aukje Andringa, 2019 (41)
Patient	patients with upper or lower limb spasticity after stroke (adult)	patients with upper limb spasticity after stroke (adult)
Intervention	botulinum toxin type A	botulinum toxin type A or type B
Comparator	placebo	placebo
Outcome	muscle tone, active upper limb function, physician global assessments, disability assessment scale, and adverse events for upper spasticity, and muscle tone, Fugl-Meyer score, gait speed, and adverse events for lower limb spasticity	spasticity-related pain, involuntary movements, passive joint motion, care ability, arm and hand use, and standing and walking performance
Study design	systematic review and meta-analysis	systematic review and meta-analysis

Author, year	Li-Chun Sun, 2019 (37)	Aukje Andringa, 2019 (41)
included studies	27 RCTs	28 RCTs
result on upper limb spasticity	<p><b>significantly effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- levels of muscle tone (MD = -0.76; 95% CI -0.97 to -0.55; P&lt;0.001)</li> <li>- physician global assessment (MD = 0.51; 95% CI 0.35 to 0.67; P&lt;0.001)</li> <li>- disability assessment scale (MD = -0.30; 95% CI -0.40 to -0.20; P&lt;0.001),</li> </ul> <p><b>no significant effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- active upper limb function (MD = 0.49; 95% CI -0.08 to 1.07; P=0.093)</li> <li>- adverse events (RR = 1.18; 95% CI 0.72 to 1.93; P=0.509)</li> </ul>	<p><b>significantly effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- involuntary movements (ES = 0.70; 95% CI 0.04 to 1.35;P=0.04)</li> <li>- passive range of movement (ES = 0.28; 95% CI 0.02 to 0.55; P=0.04)</li> <li>- improvement of resistance to passive movement (ES = 0.72; 95% CI, 0.51 to 0.92; P&lt;.0001)</li> <li>- improvement of self-care ability (ES = 0.36; 95% CI 0.12 to 0.61; P=0.004)</li> </ul> <p><b>no significant effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reduction of spasticity-related pain (ES = 0.13; 95% CI -0.03 to 0.29, p=0.12)</li> <li>- Caregiver burden (SES = 0.38; 95% CI 0.03 to 0.73; P=0.03)</li> <li>- the activity level of arm-hand capacity (SES = -0.18; 95% CI -0.46 to 0.10; P=0.21)</li> </ul>
result on lower limb spasticity	<p><b>significantly effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fugl-Meyer score (SMD=5.09; 95%CI 2.16-8.01; P=0.001)</li> </ul> <p><b>no significant effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- muscle tone (SMD=-0.12; 95% CI -0.83 to 0.59; P=0.736)</li> <li>- gait speed (SMD=0.06; 95% CI -0.02 to 0.15; P=0.116)</li> <li>- adverse events (RR=1.01; 95% CI 0.71-1.45; P=0.949)</li> </ul>	NA

## 2.9. การศึกษาด้านเศรษฐศาสตร์

มีการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองด้วยยา botulinum toxin type A จำนวน 3 การศึกษา การศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักร ประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ชนิด abobotulinumtoxinA (ชื่อการค้า Dysport®) ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวโดยใช้ข้อมูลจาก BoTULS Trial พบว่า การให้ยา botulinum toxin type A ทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะที่เพิ่มสูงขึ้น 0.004 และมีต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ £347 ทำให้มี ICER เท่ากับ £93,500 ต่อปีสุขภาวะ ซึ่งถือว่าไม่มี ความคุ้มค่าในสหราชอาณาจักร (เพดานความเต็มใจจ่ายอยู่ที่ £20,000 ต่อปีสุขภาวะ) (42)

การศึกษาในประเทศสกอตแลนด์ ประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ชนิด onabotulinumtoxinA (ชื่อการค้า Botox®) ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว พบว่า การให้ยา botulinum toxin type A ทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะที่เพิ่มสูงขึ้น 0.107 และมีต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ £ 1,099 ทำให้มี ICER เท่ากับ £10,271 ต่อปีสุขภาวะ ซึ่งถือว่ามีความคุ้มค่าในสหราชอาณาจักร (เพดานความเต็มใจจ่ายอยู่ที่ £30,000 ต่อปีสุขภาวะ) (43)

การศึกษาในประเทศอิตาลี ประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ชนิด abobotulinumtoxinA (ชื่อการค้า Dysport®) ร่วมกับการบำบัดฟื้นฟู (rehabilitation) ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองทั้ง upper limb และ lower limb เปรียบเทียบกับการได้รับ rehabilitation เพียงอย่างเดียว พบว่า การให้ยา botulinum toxin type A ทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะที่เพิ่มสูงขึ้น 0.470 และมีต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ €11,000 ทำให้มี ICER เท่ากับ €23,600 ต่อปีสุขภาวะ ซึ่งถือว่ามีความคุ้มค่าในประเทศอิตาลี (เพดานความเต็มใจจ่ายอยู่ที่ €25,000–40,000 ต่อปีสุขภาวะ) (44)

## 3. วัตถุประสงค์

### 3.1. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke focal spasticity)

### 3.2. วัตถุประสงค์เฉพาะ

- 1) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง
- 2) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง
- 3) เพื่อจัดทำข้อเสนอแนะเชิงนโยบายต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อพิจารณาคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

## บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้ประกอบด้วยระเบียบวิธีวิจัย 3 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย (network meta-analysis) เพื่อหาประสิทธิภาพของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ 2) การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ และ 3) การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของยา botulinum toxin type A หากมีการคัดเลือกเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในเงื่อนไขดังกล่าว

### 1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย

#### 1.1. ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบดำเนินการตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย (45, 46) โดยสืบค้นบทความที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จำนวน 3 แห่ง ได้แก่ Medline (PubMed), Embase (Elsevier) และ Cochrane Library (Ovid) โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 22 ธันวาคม 2564 โดยสืบค้นวรรณกรรมตามกรอบ PICOS ได้แก่ ประชากร (Population), มาตรการ (Intervention), ตัวเปรียบเทียบ (Comparator) ผลลัพธ์ (Outcome) และรูปแบบการศึกษา (Study design) ดังแสดงในตารางที่ 4 และมีคำค้น (search terms) ดังภาคผนวก ก

#### ตารางที่ 4 กรอบการสืบค้นบทความในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

หัวข้อ	รายละเอียด
ประชากร (Population)	ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke spasticity) ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
มาตรการ (Intervention)	1. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งส่วนบน (upper limb spasticity) ประกอบด้วย 1) Onabotulinum toxin type A (Botox®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 2) Abobotulinumtoxin type A (Dysport®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 3) Prabobotulinumtoxin type A (Nabota®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

หัวข้อ	รายละเอียด
	2. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งส่วนล่าง (lower limb spasticity) ประกอบด้วย <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Onabotulinum toxin type A (Botox®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน</li> <li>2) Abobotulinumtoxin type A (Dysport®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน</li> </ol>
ตัวเปรียบเทียบ (Comparator)	การรักษามาตรฐาน (Standard of care; Soc) ซึ่งประกอบด้วยการรักษาอย่างน้อย 1 ชนิดดังนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ยาลดเกร็งชนิดรับประทาน (Oral antispasmodic drugs)</li> <li>2) กายอุปกรณ์ (Orthosis)</li> <li>3) การบำบัดฟื้นฟู (Rehabilitation) ประกอบด้วย กายภาพบำบัด (Physiotherapy) และกิจกรรมบำบัด (Occupational therapy)</li> </ol>
ผลลัพธ์ (Outcome)	สัดส่วนของการตอบสนองต่อการรักษา เมื่อประเมินด้วย MAS หรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (Goal achievement)
รูปแบบการศึกษา (Study design)	การศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุม (Randomized controlled trial; RCT) หรือการวิเคราะห์ภายหลัง (post-hoc analysis) ของการศึกษาแบบ RCT

## 1.2. การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ทีมวิจัยใช้โปรแกรม EndNote 20 ในการจัดการบทความและคัดบทความที่ซ้ำกันในแต่ละฐานข้อมูลออก โดยมีผู้วิจัย 2 คน (พรธิดาและจุฑามาศ) คัดเลือกบทความที่สืบค้นได้อย่างเป็นอิสระต่อกันและมีการประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกันในกรณีที่ความเห็นไม่ตรงกัน หากไม่สามารถหาข้อตกลงร่วมกันได้จะให้ผู้วิจัยคนที่ 3 (พัทธรา) เป็นผู้ตัดสินใจ โดยในขั้นตอนแรกผู้วิจัยคัดเลือกบทความจากหัวข้อ (title) และบทคัดย่อ (abstract) หลังจากนั้นรอบต่อไปคัดเลือกจากนิพนธ์ต้นฉบับ (full text) โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

### เกณฑ์การคัดเข้าบทความ

- 1) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

- 2) เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ได้แก่ Onabotulinum toxin type A (Botox®) หรือ Abobotulinumtoxin type A (Dysport®) หรือ Prabobotulinumtoxin type A (Nabota®) เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
- 3) รายงานประสิทธิผลของยาในรูปแบบสัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (% treatment responder) เมื่อประเมินโดยค่า MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ หรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมิติของบัญชีสากลเพื่อการจำแนกการทำงาน ความพิการ และสุขภาพ (International Classification of Functioning, Disability and Health; ICF) (39)
- 4) เป็นการศึกษาแบบ RCT หรือ post-hoc analysis ของการศึกษาแบบ RCT

#### **เกณฑ์การคัดออกบทความ**

- 1) เป็นการศึกษาที่ไม่ได้รายงานประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
- 2) เป็นการศึกษาที่ไม่ได้รายงานประสิทธิผลของยาในรูปแบบสัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (% treatment responder) เมื่อประเมินโดยค่า MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ หรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมิติของ ICF (39)
- 3) เป็นการศึกษาที่ไม่มีบทความฉบับเต็ม
- 4) เป็นบทความย่อสำหรับการประชุมวิชาการ (conference abstract), การทบทวนวรรณกรรม (review), การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis), จดหมาย (letter), การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) หรือ case report

### **1.3. การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล**

หลังจากการคัดเลือกบทความตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกแล้ว ทีมวิจัยรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูลจากบทความที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้น (data extraction form) ตามรายละเอียดดังนี้

- 1) ชื่อผู้นิพนธ์ (authors)
- 2) คุณลักษณะของการศึกษา (study characteristics)
  - ปีที่ตีพิมพ์
  - ประเภทของการศึกษา (single center/ multicenter RCT)
  - หมายเลขของการศึกษา (trial registration number)
- 3) ลักษณะของประชากรในการศึกษา
  - อายุเฉลี่ย

- คะแนน MAS ณ จุดเริ่มต้น (baseline)
  - ส่วนที่มีอาการเกร็ง (upper/ limb limbs)
- 4) มาตรการที่ได้รับและขนาดของยา botulinum toxin type A
  - 5) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม (randomization)
  - 6) จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา
  - 7) เครื่องมือที่ใช้ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา
  - 8) จุดเวลาที่ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

#### 1.4. การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่ายในรูปแบบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (% treatment responder) เมื่อประเมินโดยค่า MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ หรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมติของ ICF (39)

## 2. การประเมินต้นทุนหรือผลประโยชน์

### 2.1. ประชากรที่ใช้ประเมินกรณีฐาน (base case)

- 1) ผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองแบบ lower หรือ upper limbs ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป
- 2) มีคะแนน MAS ตั้งแต่ระดับ 1+ ขึ้นไป
- 3) ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับหรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมติของ ICF (39) (OR criteria)
- 4) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่นับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke duration) เท่ากับ 1 ปี

### 2.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินคือการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ซึ่งแบ่งตามตำแหน่งที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง เนื่องจากข้อมูลการทบทวนเวชระเบียนของโรงพยาบาล 3 แห่งพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองเข้ารับการตรวจติดตามเฉลี่ยประมาณ 6 เดือน

*ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb*

- 1) Onabotulinum toxin type A (Botox®) ขนาด 150 units/ การฉีดยา 1 ครั้ง ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน
- 2) Abobotulinumtoxin type A (Dysport®) ขนาด 500 units/ การฉีดยา 1 ครั้ง ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน
- 3) Prabotulinumtoxin type A (Nabota®) ขนาด 150 units/ การฉีดยา 1 ครั้ง ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน

### *ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb*

- 1) Onabotulinum toxin type A (Botox®) ขนาด 150 units/ การฉีดยา 1 ครั้ง ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน
- 2) Abobotulinumtoxin type A (Dysport®) ขนาด 500 units/ การฉีดยา 1 ครั้ง ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน

### **2.3. เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ**

เทคโนโลยีเปรียบเทียบคือ การรักษามาตรฐาน ซึ่งประกอบด้วยการรักษาอย่างน้อย 1 ชนิด โดย สัดส่วนและความถี่ของการรักษาขึ้นกับความต้องการและความรุนแรงของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งของผู้ป่วยแต่ละราย ดังนี้

- 1) ยาลดเกร็งชนิดรับประทาน (Oral antispasmodic drugs)
- 2) กายอุปกรณ์ (Orthosis)
- 3) การบำบัดฟื้นฟู (Rehabilitation) ประกอบด้วย กายภาพบำบัด (Physiotherapy) และ กิจกรรมบำบัด (Occupational therapy)

โดยไม่รวมถึงเทคโนโลยีอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อภาวะหดเกร็ง ได้แก่

- 1) ยา phenol
- 2) การผ่าตัดเพื่อลดอาการเกร็ง (Ablative surgeries for spasticity control) เช่น peripheral neurotomy หรือ selective dorsal rhizotomy

### **2.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ**

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (life year) และปีสุขภาพ (quality-adjusted life year: QALY) ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็น

ค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสภาวะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สภาวะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สภาวะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด) (47)

## 2.5. มุมมองของการศึกษา (perspective)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการ และต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้จ่าย (48)

## 2.6. กรอบเวลา (time horizon)

การกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) และพิจารณาระยะเวลาต่อรอบการรักษา (cycle length) ที่ 3 เดือน และสำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี (49, 50)

## 2.7. อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 สูตรคำนวณอัตราการปรับลดมีดังนี้

$$\text{มูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุน หรือ ผลลัพธ์ ที่เวลา } t}{(1 + \text{อัตราลด})^t}$$

$t$  คือ จำนวนปีที่แตกต่างจากปีฐาน ทั้งนี้ การศึกษานี้กำหนดจำนวนรอบของการวิเคราะห์ (cycle) คือ 3 เดือน ดังนั้นในแต่ละ cycle จะกำหนดให้  $t = \text{จำนวน cycle} / 4$  ทั้งนี้ ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง (49, 50)

## 2.8. การวิเคราะห์สถานการณ์ (scenario analysis)

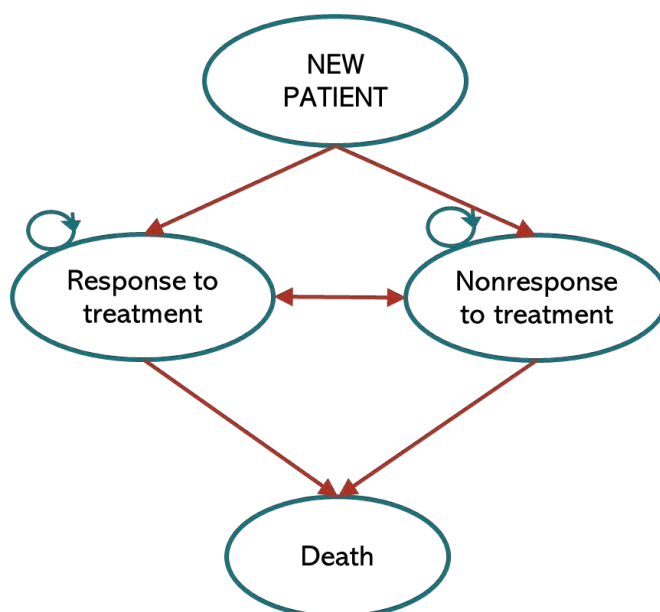
การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์สถานการณ์เมื่อเปลี่ยนเกณฑ์การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาจากการใช้ OR criteria เป็น AND criteria กล่าวคือประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับและการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมิติของ ICF

## 2.9. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของการศึกษานี้ใช้แบบจำลองแบบมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งจำลองสถานะของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองเป็น 3 สถานะสุขภาพ (health states) ได้แก่ 1) Responses to treatment หมายถึง สถานะที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเมื่อประเมินด้วยคะแนน MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับหรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา 2) Nonresponse to treatment หมายถึง สถานะที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และ 3) Death หมายถึง สถานะที่ผู้ป่วยเสียชีวิต ดังแสดงในรูปที่ 8 โดยผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนสถานะสุขภาพระหว่าง Response to treatment และ Nonresponse to treatment ได้ทุก 3 เดือนตามรอบของการประเมิน

ทางเลือกของการรักษาที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา สรุปได้ดังนี้

- กลุ่ม response to treatment: ผู้ป่วยจะได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว
- กลุ่ม nonresponse to treatment: ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามทางเลือกต่างๆ ได้แก่
  - ทางเลือก SoC: ได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว
  - ทางเลือก Botox®: ได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ร่วมกับยาฉีด Botox® ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี
  - ทางเลือก Dysport®: ได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ร่วมกับยาฉีด Dysport® ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี
  - ทางเลือก Nabota®: ได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ร่วมกับยาฉีด Nabota® ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี



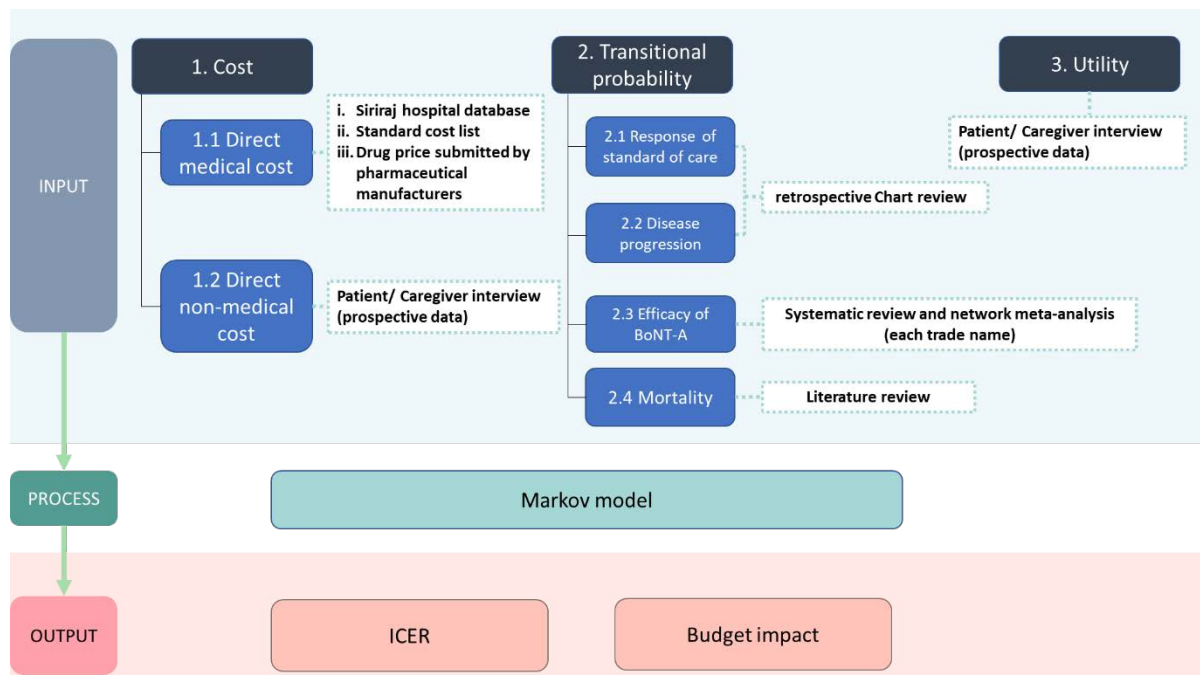
รูปที่ 8 แบบจำลอง Markov

### สมมติฐานของแบบจำลอง

- 1) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่คะแนน MAS ตั้งแต่ระดับ 1+ ขึ้นไปจะเข้าสู่แบบจำลอง Markov ในสถานะ Response to treatment หรือ Nonresponse to treatment ตามสัดส่วนที่ได้จากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาล 3 แห่ง (ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา) และมีอายุเริ่มต้นในแบบจำลองเท่ากับ 55 ปี ซึ่งเป็นอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังในโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่งข้างต้น (รายละเอียดดังตารางที่ 7)
- 2) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะ Nonresponse to treatment เท่านั้นที่จะได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
- 3) การได้รับยา botulinum toxin type A ไม่มีผลการรักษาต่อเนื่องหลังจากหยุดได้รับยา (carryover effect)

### 2.10. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

รูปที่ 9 แสดงตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองและแหล่งข้อมูลของแต่ละตัวแปร ซึ่งสามารถแบ่งตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) ต้นทุน (Cost) 2) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) และ 3) อรรถประโยชน์ (Utility)



รูปที่ 9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

### 2.10.1. ต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้พิจารณาต้นทุนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจจากโรคหลอดเลือดสมอง (ดังแสดงในตารางที่ 6) ซึ่งปรับค่าให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2565 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) (51) โดยต้นทุนที่ใช้ในการวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)

#### **ต้นทุนตรงทางการแพทย์**

ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ประกอบด้วย ต้นทุนการประเมินผู้ป่วยก่อนการเข้ายา ค่ายาและต้นทุนการบริหารยา ต้นทุนการติดตามอาการระหว่าง/ภายหลังการรักษา ต้นทุนการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง โดยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ได้จาก 3 แหล่งข้อมูล ได้แก่ การวิเคราะห์ฐานข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data analysis), ต้นทุนต่อหน่วยของการบริการทางการแพทย์จาก (standard costing menu) และราคายา botulinum toxin type A ได้มาจากข้อมูลที่บริษัทผู้ขายเสนอราคาสำหรับใช้วิเคราะห์ในการศึกษานี้

การวิเคราะห์ฐานข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data analysis) ใช้ข้อมูลที่ได้จากโรงพยาบาลศิริราช โดยดึงข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2564 เฉพาะแผนกผู้ป่วยนอกของฐานข้อมูลการเข้ารับบริการในโรงพยาบาลศิริราช จำนวน 27 คน (64 ครั้ง) โดยปรับจากค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ cost-to-charge ratio (RCC) รายปีจากหน่วยงานประเมินต้นทุน ผ่านการคลังของโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งต้นทุนเป็นค่าที่คำนวณด้วยแนวทางอิงหลักการทางบัญชี (accounting-based approach) และมีกรวิเคราะห์การถดถอย (regression analysis) ด้วย Generalized Linear Model (GLM) โดยใช้การกระจายแบบ gamma และ log-link function (52) ซึ่งเป็นวิธีที่ได้มีการทดสอบจากการศึกษาก่อนหน้าว่าเป็นสมการที่เหมาะสมกับการใช้ทำนายค่าต้นทุน (53, 54) ด้วยโปรแกรมสถิติ StataMP 17.0, StataCorp®

ตัวแปรที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ได้แก่ อายุที่เริ่มมีอาการเกร็ง ณ วันที่เริ่มทบทวน (eligible age) อายุปัจจุบัน การตอบสนองโดยใช้ OR/ AND criteria และระยะเวลาที่เริ่มมีอาการกล้ามเนื้อเกร็งเฉพาะที่นับตั้งแต่วันที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke duration) จะถูกนำมาทดสอบความเหมาะสมของสมการ GLM โดยพิจารณาจากค่า Akaike information criterion (AIC) และ Bayesian Information Criteria (BIC) เมื่อพิจารณาสมการ GLM ที่มีค่า AIC และ BIC ต่ำที่สุดแล้ว พบว่าตัวแปร eligible age การตอบสนองโดยใช้ OR/ AND criteria และ stroke duration เหมาะสมในการทำนายต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

ต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบตามแนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ 1) ประเมินการตอบสนองด้วย MAS หรือ goal achievement และ 2) ประเมินการตอบสนองด้วย MAS และ goal achievement ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ GLM แสดงในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ Generalized Linear Model (GLM) เพื่อหาต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยนอก และจำนวนครั้งการมาโรงพยาบาล

ค่าเฉลี่ย/ค่าสัมประสิทธิ์		รายละเอียด
<b>เมื่อประเมินการตอบสนองด้วย MAS <u>หรือ</u> goal achievement</b>		
age_res_o	1.01	Eligible age coefficient in GLM
strokeduration_res_o	1.05	Stroke duration coefficient in GLM
goalormas_res	1.40	Response using OR criteria coefficient in GLM
cons_res_o	712.42	Constant in GLM
n_opd_resp	0.56	จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกในรอบ 3 เดือนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา
n_opd_noresp	0.88	จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกในรอบ 3 เดือนของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
c_opd_res_o	435	ต้นทุน (บาทต่อ 3 เดือน) ของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อประเมินด้วย MAS <u>หรือ</u> goal achievement $= [712.42+(1*1.40)+(1*1.05)+(55*1.01)]*0.56$
c_opd_nonres_o	675	ต้นทุน (บาทต่อ 3 เดือน) ของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อประเมินด้วย MAS <u>หรือ</u> goal achievement $= [712.42+(0*1.40)+(1*1.05)+(55*1.01)]*0.88$
<b>เมื่อประเมินการตอบสนองด้วย MAS <u>และ</u> goal achievement</b>		
age_res_a	1.01	Eligible age coefficient in GLM
strokeduration_res_a	1.04	Stroke duration coefficient in GLM
goalnmas_res	0.84	Response using OR criteria coefficient in GLM
cons_res_a	766.27	Constant in GLM
n_opd_noresp	0.56	จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกในรอบ 3 เดือนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา

ค่าเฉลี่ย/ค่าสัมประสิทธิ์		รายละเอียด
n_opd_noresp	0.88	จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกในรอบ 3 เดือนของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
c_opd_res_a	465	ต้นทุน (บาทต่อ 3 เดือน) ของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement $= [766.279+(1*0.84)+(1*1.04)+(55*1.01)]*0.56$
c_opd_nonres_a	723	ต้นทุน (บาทต่อ 3 เดือน) ของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement $= [766.279+(1*0.84)+(1*1.04)+(55*1.01)]*0.88$

### ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้พิจารณาต้นทุนที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยและผู้ดูแลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาอาการเจ็บป่วย แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการไปรับการรักษา (แสดงในตารางที่ 6) ซึ่งได้มาจากการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา ในระหว่างวันที่ 1 มีนาคมถึง 31 กรกฎาคม 2565

ตารางที่ 6 ต้นทุนตรงทางการแพทย์และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษา

ประเภทของต้นทุน	ต้นทุน (บาท)		แหล่งอ้างอิง
	ค่าเฉลี่ย	SE	
<b>ราคายา botulinum toxin type A (ต่อ 3 เดือน)</b>			
ราคายา Botox®	5,377	-	บริษัทผู้ขายเสนอราคาให้ทางคณะผู้วิจัยเพื่อทำการศึกษา (ไม่สามารถใช้เป็นราคาขายอ้างอิงได้)
ราคายา Dysport®	5,500	-	
ราคายา Nabota®	3,075	-	
<b>ต้นทุนการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (ต่อ 3 เดือน)</b>			
จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา	0.56	0.38	

ประเภทของต้นทุน	ต้นทุน (บาท)		แหล่งอ้างอิง
	ค่าเฉลี่ย	SE	
จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	0.88	0.41	ฐานข้อมูลโรงพยาบาลศิริราช จำนวน 27 คน/ 64 ครั้งของการเข้ารับบริการ
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (จากสมการต้นทุนตารางที่ 5)	435 หรือ 465	-	
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (จากสมการต้นทุนตารางที่ 5)	675 หรือ 723	-	
<b>ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์</b>			
ต้นทุนการเดินทาง ต่อครั้ง	258	108	การสัมภาษณ์เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา จำนวน 14 คน
ต้นทุนค่าอาหารส่วนเพิ่ม ต่อครั้ง	38	19	
ต้นทุนการสูญเสียผลผลิต (productivity loss) ของผู้ดูแล ต่อครั้ง	457	94	
ต้นทุนของอุปกรณ์อำนวยความสะดวก ต่อผู้ป่วย 1 คน	2,145	1,401	
House renovation cost per patient	9,375	13,963	
Informal care cost per month	457	108	
Other healthcare cost per month	391	335	

### 2.10.2. ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตามแบบจำลอง Markov ได้มาจาก 3 แหล่งข้อมูล ได้แก่ การวิเคราะห์การรอดชีพของการตอบสนองต่อการรักษา, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักแบบเครือข่ายเพื่อหาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (ดังรายละเอียดในหัวข้อ 1) และการทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

การวิเคราะห์การรอดชีพของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองใช้ข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง (retrospective chart review) เป็นระยะเวลา 1 ปีจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 ของโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาล

ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา จำนวน 81 คน ซึ่งอ้างอิงตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกที่กำหนด โดยมีรายละเอียดของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 7

**เกณฑ์การคัดเข้าสำหรับการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง**

- 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 2) มีคะแนน MAS ตั้งแต่ระดับ 1+ ขึ้นไป

**เกณฑ์การคัดออกสำหรับการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง**

- 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะเอ็นหดรั้งหรือข้อติดยึด (contracture) ตั้งแต่เริ่มการรักษา
- 2) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญไม่สามารถยืนยันข้อมูลในเวชระเบียนนั้นได้
- 3) ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยการฉีด phenol ใน 1 ปีที่ผ่านมา
- 4) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดเส้นประสาทเพื่อลดภาวะหดเกร็ง peripheral neurotomy, selective dorsal rhizotomy และอื่น ๆ ที่ลดภาวะหดเกร็งกล้ามเนื้อ

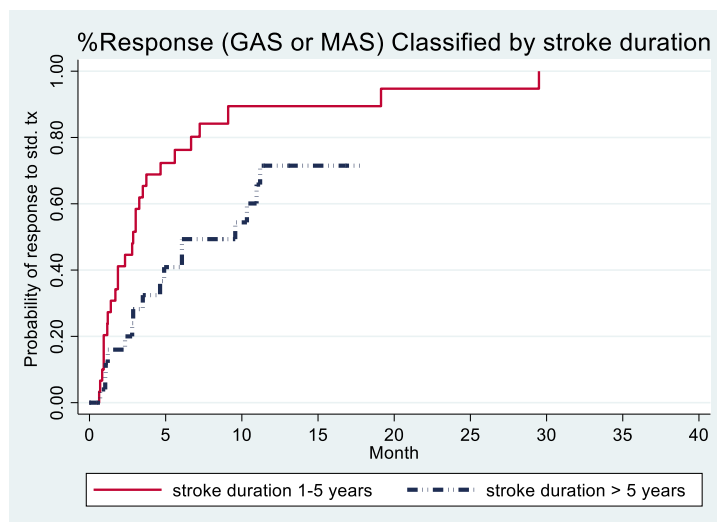
**ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์การรอดชีพ**

รายละเอียด	หน่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศชาย	n (%)	47 (68.12)
อายุ (ปี)	mean (sd)	58.62 (11.97)
อายุ ณ วันที่เริ่มรักษา (ปี)	mean (sd)	56.29 (12.56)
อายุ ณ วันที่วินิจฉัย stroke (ปี)	mean (sd)	52.93 (12.03)
ระยะเวลาที่เป็น stroke (ปี)	mean (sd)	5.69 (4.74)
stroke duration 1-5 years	n (%)	39 (56.52)
stroke duration > 5 years	n (%)	30 (43.48)
<b>ตำแหน่งกล้ามเนื้อที่มีอาการเกร็ง</b>		
upper limb	n (%)	37 (53.62)
lower limb	n (%)	20 (28.99)
Upper and lower limbs	n (%)	12 (17.39)
<b>MAS ณ วันที่เริ่มรักษา</b>		
1.5	n (%)	25 (36.23)
2	n (%)	23 (33.33)
3	n (%)	21 (30.43)

ผลการวิเคราะห์หัตถการรอดชีพเพื่อหาอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนของผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองด้วย parametric survival analysis โดยใช้ Weibull distribution และใช้โปรแกรมสถิติ STATA 16.1, StataCorp® โดยแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบตามแนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ 1) ประเมินการตอบสนองด้วย MAS หรือ goal achievement และ 2) ประเมินการตอบสนองด้วย MAS และ goal achievement

### **อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS หรือ goal achievement**

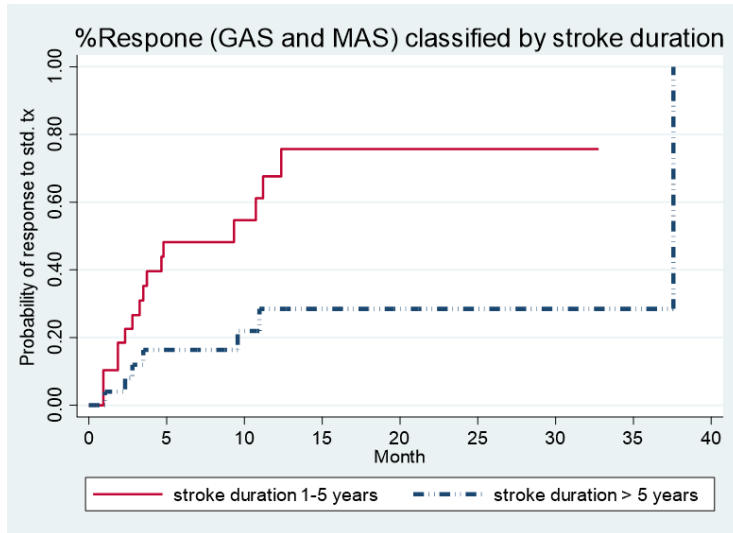
ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองมีการตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานร้อยละ 39 ในระยะเวลา 3 เดือน เมื่อประเมินด้วย MAS หรือ goal achievement โดยระยะเวลาที่เริ่มรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายด้วยการรักษามาตรฐานนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke duration) ที่เพิ่มขึ้น 1 ปีทำให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลงร้อยละ 13 (HR 0.87, 95%CI 0.80-0.95, p-value=0.001) ดังแสดงในรูปที่ 10



รูปที่ 10 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS หรือ goal achievement

### **อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement**

ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองมีการตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานร้อยละ 17 ในระยะเวลา 3 เดือน เมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement โดยระยะเวลาที่เริ่มรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายด้วยการรักษามาตรฐานนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke duration) ที่เพิ่มขึ้น 1 ปีทำให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลงร้อยละ 15 (HR 0.85, 95%CI 0.76-0.96, p-value=0.011) ดังแสดงในรูปที่ 11



รูปที่ 11 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือนเมื่อประเมินด้วย MAS และ goal achievement

การคำนวณความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจาก Nonresponse to treatment เป็น Response to treatment จะใช้ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพแสดงดังตารางที่ 8 โดยมีสมการคำนวณดังนี้ (55, 56)

$$S(t) = \exp \{-H(t)\}$$

$$H(t) = \lambda t^\gamma$$

$$tp(u) = 1 - \exp \{\lambda(t - u)^\gamma - \lambda t^\gamma\}$$

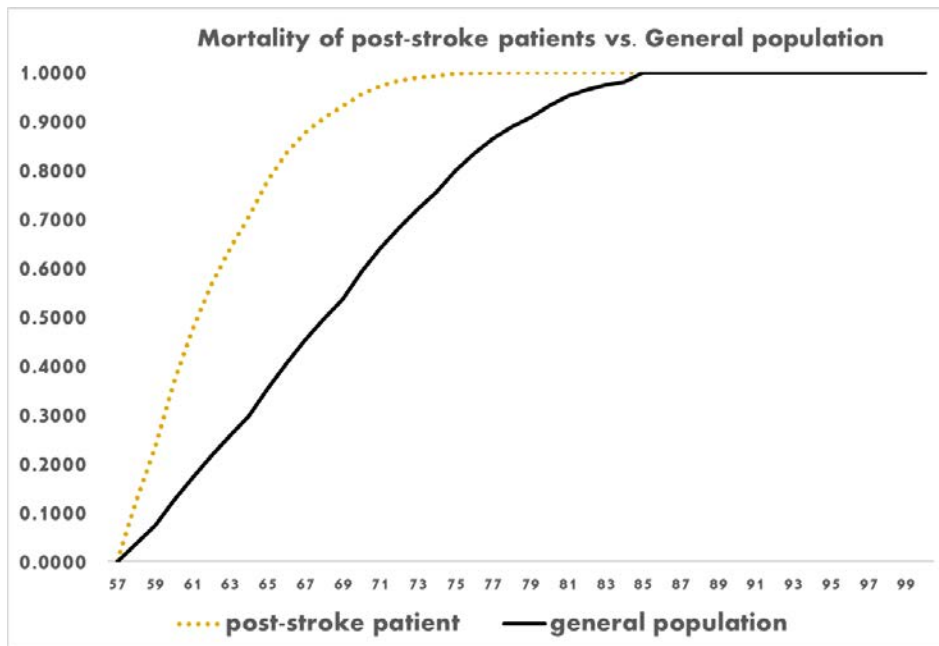
$S(t)$  = probability of survival as a function of time;  $H(t)$  = cumulative hazard;  $\lambda$  (lambda) = scale parameter;  $t$  = time in years;  $\gamma$  (gamma) = shape parameter;  $tp(u)$  = transitional probability of event during the cycle,  $u$  = cycle-length of the model

ตารางที่ 8 ค่าสัมประสิทธิ์ที่ได้จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพเพื่อหาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา

ค่าสัมประสิทธิ์	รายละเอียด	
ประเมินด้วย MAS หรือ goal achievement		
cons_o	-0.01	Constant in survival analysis for baseline hazard
duration_o	-0.14	stroke duration coefficient in survival analysis for baseline hazard

ค่าสัมประสิทธิ์		รายละเอียด
lambda_o	0.86	Lambda parameter survival analysis (depends on chosen coefficients)
gamma_o	1.02	Ancillary parameter in Weibull distribution
<b>ประเมินด้วย MAS และ goal achievement</b>		
cons_a	-0.90	Constant in survival analysis for baseline hazard
duration_a	-0.16	stroke duration coefficient in survival analysis for baseline hazard
lambda_a	0.35	Lambda parameter survival analysis (depends on chosen coefficients)
gamma_a	0.96	Ancillary parameter in Weibull distribution

ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจากโรคหลอดเลือดสมอง ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม โดยคำนวณจากอัตราการรอดชีพรายปีของประชากรไทยจำแนกตามอายุ (57) แล้วปรับด้วยความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองที่ได้จากการศึกษาเชิงสังเกตในประเทศเนเธอร์แลนด์ (58) ซึ่งรายงานว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าประชากรทั่วไปเท่ากับ 6.4 ในอายุ 18-29 ปี, 5.7 ในอายุ 30-39 ปี และ 3.4 ในอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ทีมวิจัยได้ตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง Markov ที่ใช้ในการวิเคราะห์ (model validation) โดยเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจตายเฉียบพลันจากโรคหลอดเลือดสมองและอัตราการรอดชีพของประชากรทั่วไปดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 12 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป

### 2.10.3. อรรถประโยชน์

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้สูตรคำนวณของ Wayne และคณะ (59) ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \sigma^2}{d^2}$$

โดยกำหนดให้ SD ( $\sigma$ ) = 0.21 (60), Error (d) = 0.08, Alpha ( $\alpha$ ) = 0.05 และ Z(0.975) = 1.959964 จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 27 คนต่อ 1 สถานะสุขภาพ หรือเท่ากับ 54 คนสำหรับสถานะสุขภาพทั้งหมด (2 สถานะสุขภาพ) ทั้งนี้ ทีมวิจัยได้กำหนดอัตราการไม่ยินยอมให้สัมภาษณ์อยู่ที่ร้อยละ 15 ทำให้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดเท่ากับ 65 คน

ค่าอรรถประโยชน์ค่าอรรถประโยชน์ใช้แบบเก็บข้อมูล EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D) (EuroQoL registration number: 45391) โดยผลที่ได้จะถูกนำมาแปลงเป็นค่าอรรถประโยชน์ (utility) โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์ของคนไทย (61) ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้มาจากการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา ในระหว่างวันที่ 1 มีนาคมถึง 31 กรกฎาคม 2565 จำนวน 14 คน โดยแบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ

การรักษาเมื่อประเมินด้วยคะแนน MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับหรือบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 อรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษา

ประเภทของอรรถประโยชน์	ค่าเฉลี่ย	SE	แหล่งอ้างอิง
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา	0.652	0.1257	การสัมภาษณ์เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาล 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา จำนวน 14 คน
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	0.540	0.1027	

### 2.11. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-effectiveness Ratio: ICER) ของการรักษาโดยการรักษามาตรฐานร่วมกับยา botulinum toxin type A เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเท่านั้น โดยใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$ICER = \frac{\text{Cost}_{(\text{standard} + \text{botulinum A toxin})} - \text{Cost}_{(\text{standard})}}{\text{QALYs}_{(\text{standard} + \text{botulinum A toxin})} - \text{QALYs}_{(\text{standard})}}$$

ผลการคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจะนำมาเทียบกับเกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (45, 46)

#### การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95%CI) ของแต่ละตัวแปร เพื่อหาค่าขอบล่าง (lower bound value) และ (upper bound value) หรือการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 5,000 ครั้ง เป็นการสุ่มค่าที่อยู่ระหว่างความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error: SE) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าต่ำสุด (minimum value) และค่าสูงสุด (maximum value) และแทนค่าขอบ

ล่างและขอบบน หรือค่าต่ำสุดและสูงสุดแทนค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมาก น้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ การวิเคราะห์ที่ได้เปลี่ยนอัตราปรับลดเป็นร้อยละ 6 และ 0 ต่อปี โดยนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram (62, 63)

2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยการทำการ Monte Carlo simulation จำนวน 5,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูลได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง  $>0$  ถึง  $+\infty$ ) และ Lognormal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง  $>0$ , 1.0,  $>1$ ) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่แต่ละทางเลือกจะมีความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่าง ๆ ต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (62, 63)

3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาวะ (46)

### 3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้กำหนดนโยบายและ/หรือรัฐบาล หากมียา botulinum toxin type A บรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ดังนี้

#### 3.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ข้อมูลที่ใช้ในการประมาณการณ์ประชากรกลุ่มเป้าหมายที่จะเข้าถึงการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานหากมีการบรรจุยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติแสดงดังตารางที่ 10 ความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยอยู่ที่ 690 ต่อประชากร 100,000 ราย (18, 19) และมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยอยู่ที่ 117 ต่อประชากร 100,000 ราย (19, 21) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งจากโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ประมาณ 1 ใน 3 ส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด (77) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับร้อยละ 9.4 ของผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งจากโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด (77)

การศึกษานี้กำหนดอัตราการเข้าถึงการรักษาไว้ที่ร้อยละ 30 ในปี 1, เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ในปี 2 และเพิ่มเป็นร้อยละ 100 ตั้งแต่ปีที่ 3 เป็นต้นไป ตามอัตราส่วนการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ

**ตารางที่ 10** ข้อมูลที่ใช้ประมาณการณ์ประชากรกลุ่มเป้าหมายเพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ข้อมูลที่ใช้	ค่าที่ใช้ในการคำนวณ		อ้างอิง
	ความชุก	อุบัติการณ์	
Stroke in Thai population	0.0069	0.00117	ความชุก (18, 19) อุบัติการณ์ (19, 21)
Total population (>=18 years old)	51,883,501		สำนักงานสถิติแห่งชาติ
Number of stroke patients	357,996	60,704	จากการคำนวณ
Percentage of post-stroke spasticity	33%		(77)
Number of post-stroke spasticity patients	119,332	20,235	จากการคำนวณ
Percentage of disabling spasticity	9.4%		(77)
Number of disabling post-stroke spasticity patients	11,217	1,902	จากการคำนวณ
Access rate at the first year	30%		อัตราส่วนการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ
Access rate at the second year	50%		
Access rate at the following years	100%		

### 3.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาภาระงบประมาณของยาทางเลือกเฉพาะกรณีที่มีการลดราคาของ botulinum toxin type A ให้อยู่ในระดับที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า โดยเป็นราคาที่ได้จากการวิเคราะห์ threshold analysis และเปรียบเทียบกับภาระงบประมาณจากการรักษาปัจจุบันซึ่งผลต่างระหว่างภาระงบประมาณของยาทางเลือกกับการรักษาปัจจุบันคือผลกระทบด้านงบประมาณที่ภาครัฐต้องจ่ายเพิ่ม

### 3.3. มุมมองของการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองรัฐบาลหรือผู้จ่าย (payer's perspective) ซึ่งรวมเฉพาะต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

### 3.4. กรอบเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาใช้กรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (46) ซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะสามารถครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการบรรจุยา botulinum toxin type A เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

### 3.5. อัตราปรับลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตราลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการปรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget) (46)

### 3.6. ขั้นตอนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

- 1) สืบค้นข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย (ความชุก 0.0069 และอุบัติการณ์ 0.00117)
- 2) สืบค้นจำนวนประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 3) คำนวณจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จากข้อมูลในข้อ 1) และ 2)
- 4) สืบค้นข้อมูลร้อยละของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (ร้อยละ 33)
- 5) คำนวณจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (ในรูปแบบความชุกและอุบัติการณ์) จากข้อมูลในข้อ 3) และ 4)
- 6) สืบค้นข้อมูลร้อยละของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา (ร้อยละ 9.4)
- 7) คำนวณจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา (ในรูปแบบความชุกและอุบัติการณ์) จากข้อมูลในข้อ 5) และ 6)
- 8) กำหนดให้อัตราการเข้าถึงการรักษาเท่ากับร้อยละ 30 ในปี 1, เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ในปี 2 และเพิ่มเป็นร้อยละ 100 ตั้งแต่ปีที่ 3 เป็นต้นไป ตามอัตราส่วนการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ

9) จำนวนจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในปีที่ 1 จากข้อมูลความชุกในข้อ 7) และอัตราการเข้าถึงการรักษาในข้อ 8)

10) จำนวนจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในปีที่ 2 จากข้อมูลอุบัติการณ์ในข้อ 7) และอัตราการเข้าถึงการรักษาในข้อ 8) บวกกับจำนวนผู้ป่วยในปีที่ 1 ที่ยังมีชีวิต ซึ่งคำนวณจากอัตราการเสียชีวิตของประชากรไทยอายุเฉลี่ย 55 ปี และบวกกับจำนวนผู้ป่วยที่ยังเข้าไม่ถึงการรักษาในปีแรกและยังมีชีวิตอยู่ โดยคูณกับอัตราการเข้าถึงการรักษาในข้อ 8)

11) จำนวนจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในปีที่ 3 เป็นต้นไป จากข้อมูลอุบัติการณ์ในข้อ 7) และอัตราการเข้าถึงการรักษาในข้อ 8) บวกกับจำนวนผู้ป่วยในปีก่อนหน้าที่ยังมีชีวิต ซึ่งคำนวณจากอัตราการเสียชีวิตของประชากรไทยอายุเฉลี่ย 55 ปี และบวกกับจำนวนผู้ป่วยที่ยังเข้าไม่ถึงการรักษาในปีก่อนหน้าและยังมีชีวิตอยู่ โดยคูณกับอัตราการเข้าถึงการรักษาในข้อ 8)

12) จำนวนต้นทุนรวมต่อปี โดยคำนวณจากต้นทุนของ 4 cycle รวมกัน (การศึกษาที่กำหนด cycle ละ 3 เดือน) และคำนวณแยกตามแต่ละทางเลือกของการรักษา

13) จำนวนภาระงบประมาณต่อปีที่ภาครัฐต้องจ่ายเพิ่มจำนวน 5 ปีโดยแยกคำนวณตามแต่ละทางเลือกของการรักษา จากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะที่ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในข้อ 9) – 11) คูณกับต้นทุนรวมต่อปีในข้อ 12)

14) จำนวนผลกระทบด้านงบประมาณจำนวน 5 ปี จากผลต่างของภาระงบประมาณของแต่ละทางเลือก

#### 4. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (รับรองเมื่อวันที่ 21 ธันวาคม 2564) คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาแพทยศาสตร์ (รับรองเมื่อวันที่ 30 มีนาคม 2565) และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันประสาทวิทยา (รับรองเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม 2565) โดยมีรายละเอียดในภาคผนวก ง

## บทที่ 3 ผลการศึกษา

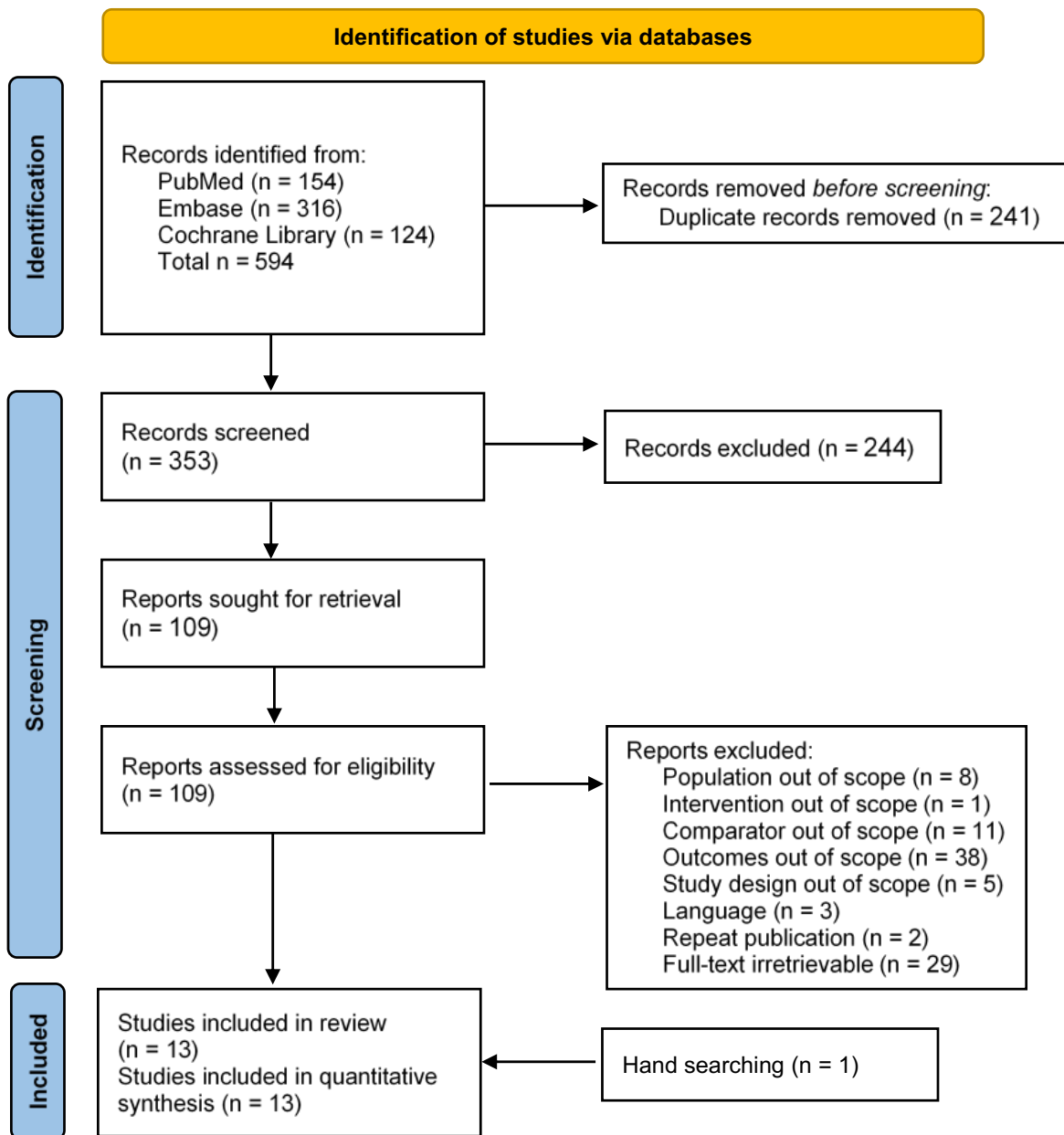
### 1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่าย

#### 1.1. ผลการสืบค้นวรรณกรรม

ทีมวิจัยสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จำนวน 3 แห่ง ประกอบด้วย MEDLINE (PubMed) จำนวน 154 เรื่อง Embase (Elsevier) จำนวน 316 เรื่อง และ Cochrane Library (Ovid) จำนวน 124 เรื่อง โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 22 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (ดูรายละเอียดคำค้นในภาคผนวก ก) จากการสืบค้นพบบทความทั้งหมดจำนวน 594 เรื่อง ในจำนวนนี้มีบทความซ้ำจำนวน 87 เรื่อง คณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความทั้งหมดจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ (title and abstract screening) และคัดบทความออกจำนวน 155 เรื่อง จากนั้นคณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความที่อ่านฉบับเต็ม (full-text screening) ตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์การคัดออก รวมถึงมีบทความที่สืบค้นได้เพิ่มเติมจำนวน 1 เรื่อง จึงได้บทความคัดเข้าสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณทั้งหมด จำนวน 13 เรื่อง (ดังแสดงในรูปที่ 13)

#### 1.2. ลักษณะทั่วไปของการศึกษา

บทความที่คัดเข้าจำนวน 13 เรื่อง เป็นการศึกษาที่ตีพิมพ์ระหว่าง ค.ศ. 2000-2020 ในจำนวนนี้เป็นการศึกษา ยา Botox® + SoC vs. SoC จำนวน 7 บทความ, ยา Dysport® + SoC vs. SoC จำนวน 6 บทความ และยา Nabota® + SoC vs. Botox® + SoC จำนวน 1 บทความ โดยช่วงเวลาการวัดผลลัพธ์อยู่ระหว่าง 4-12 สัปดาห์ การศึกษาดังกล่าวเป็นการรักษาภาวะหดเกร็งที่ upper limb จำนวน 9 บทความและ lower limb จำนวน 4 บทความ สำหรับการรักษาภาวะหดเกร็งที่ upper limb มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,143 คน แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับเพียง SoC จำนวน 464 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยา Dysport® + SoC จำนวน 288 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยา Botox® + SoC จำนวน 299 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยา Nabota® + SoC จำนวน 92 คน ส่วนการรักษาภาวะหดเกร็งที่ lower limb มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,253 คน แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับเพียง SoC จำนวน 615 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยา Dysport® + SoC จำนวน 59 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยา Botox® + SoC จำนวน 579 คน ในจำนวน 13 บทความผู้ป่วยมีคะแนน MAS ระดับ 1+ ขึ้นไป จำนวน 12 บทความ และไม่รายงานคะแนน MAS จำนวน 1 บทความ รายละเอียดลักษณะทั่วไปของบทความที่คัดเข้าแสดงในตารางที่ 11



รูปที่ 13 กระบวนการคัดเลือกบทความ (PRISMA flow)

ตารางที่ 11 ลักษณะทั่วไปของบทความที่คัดใช้ในการศึกษา

ชื่อการศึกษา	ชนิดการทดลอง	ยาที่ศึกษา	MAS	ตำแหน่งที่เกิดภาวะแทรกซ้อน	ช่วงเวลาการวัดผลลัพธ์ (สัปดาห์)
Bhakta (2000) (64)	single center RCT	Dysport® + SoC	>2	UL	12
		SoC	>2	UL	12
Brashear (2002) (65)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 2	UL	6
		SoC	>= 2	UL	6
Wein (2018) (66)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 3	LL	12
		SoC	>= 3	LL	12
Bakheit (2001) (67)	multicenter RCT	Dysport® + SoC	>= 1+	UL	4
		SoC	>= 1+	UL	4
Bakheit (2000) (68)	multicenter RCT	Dysport® + SoC	>= 2	UL	4
		SoC	>= 2	UL	4
Nam (2015) (69)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 2	UL	12
		Nabota® + SoC	>= 2	UL	12
Patel (2020) (70)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 3	LL	12
		SoC	>= 3	LL	12
Shaw (2011) (71)	multicenter RCT	Dysport® + SoC	>= 2	UL	12
		SoC	>= 2	UL	12
Turner-Stokes (2010) (72)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 2	UL	12
		SoC	>= 2	UL	12
Ward (2014) (73)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 1+	UL	4
		SoC	>= 1+	UL	4

ชื่อการศึกษา	ชนิดการทดลอง	ยาที่ศึกษา	MAS	ตำแหน่งที่เกิดภาวะหดเกร็ง	ช่วงเวลาการวัดผลลัพธ์ (สัปดาห์)
Yelnik (2007) (74)	single center RCT	Dysport® + SoC	>= 1+	UL	4
		SoC	>= 1+	UL	4
Dunne (2012) (75)	multicenter RCT	Botox® + SoC	>= 2	LL	12
		SoC	>= 2	LL	12
Pittock (2003) (76)	multicenter RCT	Dysport® + SoC	N/A	LL	12
		SoC	N/A	LL	12

### 1.3. ประสิทธิภาพของยา

การวิเคราะห์ห่อภิมาณของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดยวัดผลลัพธ์เป็นการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมิติของ ICF เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวพบว่าการได้รับยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ได้มากกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยการรักษาด้วย Dysport® + SoC มีประสิทธิผลสูงที่สุดในภาวะหดเกร็งแบบ upper และ lower limbs รองลงมาคือ Botox® + SOC และ Nabota® + Soc ตามลำดับ (รายละเอียดดังตารางที่ 12)

**ตารางที่ 12** ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ของประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

ยา	RR	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb</b>				
SoC			ตัวเปรียบเทียบ	
Dysport® + SoC	1.85	0.37	1.25	2.75
Botox® + SoC	1.57	0.40	0.96	2.58
Nabota® + SoC	1.48	0.58	0.69	3.19
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb</b>				

ยา	RR	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
SoC	ตัวเปรียบเทียบ			
Dysport® + SoC	1.68	0.58	0.85	3.31
Botox® + SoC	1.28	0.11	1.09	1.51

\*SoC = การรักษามาตรฐาน (Standard of care)

## 2. ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

ตารางที่ 13 แสดงผลการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ (ปีชีวิต และปีสุขภาวะ) ของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง ด้วย botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับการได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวพบว่า ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb มีต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 78,344 – 79,295 บาท โดยสูงกว่าการรักษามาตรฐานเพียงเล็กน้อย (1,732 – 2,683 บาท) เช่นเดียวกับการรักษา ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb ที่มีต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 79,270 – 80,079 บาท โดยสูงกว่าการรักษามาตรฐานเพียงเล็กน้อย (2,658 – 3,407 บาท)

การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพพบว่า ปีชีวิต (ที่ไม่ปรับลดและปรับลด) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานไม่แตกต่างกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่การใช้ยา botulinum toxin type A ทำให้ปีสุขภาวะของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 0.008 – 0.013 สำหรับ upper limb และ 0.006 – 0.011 สำหรับ lower limb

เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) กับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่าไม่มียา botulinum toxin type A ทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยจากมุมมองทางสังคม โดยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 167,211 – 270,079 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งการให้ยา Dysport® ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีค่า ICER ต่ำที่สุดและเกือบจะมีความคุ้มค่า (167,211 บาทต่อปีสุขภาวะ) ในขณะที่ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 253,274 – 543,746 บาทต่อปีสุขภาวะ

ตารางที่ 13 ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง\*

Base case	ทางเลือกในการรักษา <sup>c</sup>			
	SoC	Botox <sup>® d</sup> + SoC	Dysport <sup>® d</sup> + SoC	Nabota <sup>® d</sup> + SoC
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb</b>				
ต้นทุนตลอดชีพ	84,841	87,581	87,032	86,611
ต้นทุนตลอดชีพ <sup>b</sup>	76,612	79,295	78,754	78,344
ปีชีวิต	6.048	6.048	6.048	6.048
ปีชีวิต <sup>b</sup>	5.210	5.210	5.210	5.210
ปีสุขภาวะ	3.899	3.909	3.912	3.907
ปีสุขภาวะ <sup>b</sup>	3.356	3.367	3.370	3.364
ผลต่างต้นทุน <sup>b</sup>		<b>2,683</b>	<b>2,142</b>	<b>1,732</b>
ผลต่างปีชีวิต		0.000	0.000	0.000
ผลต่างปีสุขภาวะ <sup>b</sup>		<b>0.010</b>	<b>0.013</b>	<b>0.008</b>
ICER ต่อปีสุขภาวะ		<b>270,079</b>	<b>167,211</b>	<b>223,865</b>
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb</b>				
ต้นทุนตลอดชีพ	84,841	88,317	87,558	
ต้นทุนตลอดชีพ <sup>b</sup>	76,612	80,019	79,270	
ปีชีวิต	6.048	6.048	6.048	
ปีชีวิต <sup>b</sup>	5.210	5.210	5.210	
ปีสุขภาวะ	3.899	3.906	3.910	
ปีสุขภาวะ <sup>b</sup>	3.356	3.363	3.367	
ผลต่างต้นทุน <sup>b</sup>		<b>3,407</b>	<b>2,658</b>	
ผลต่างปีชีวิต		0.000	0.000	
ผลต่างปีสุขภาวะ <sup>b</sup>		<b>0.006</b>	<b>0.011</b>	
ICER ต่อปีสุขภาวะ		<b>543,746</b>	<b>253,274</b>	

\*ใช้ “OR criteria” เป็นเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาและเริ่มการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่อายุ 55 ปีและมีระยะเวลาหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 1 ปี: Base case ซึ่ง “OR criteria” คือ ระดับ MAS ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ หรือ การบรรลุเป้าหมาย (goal achievement)

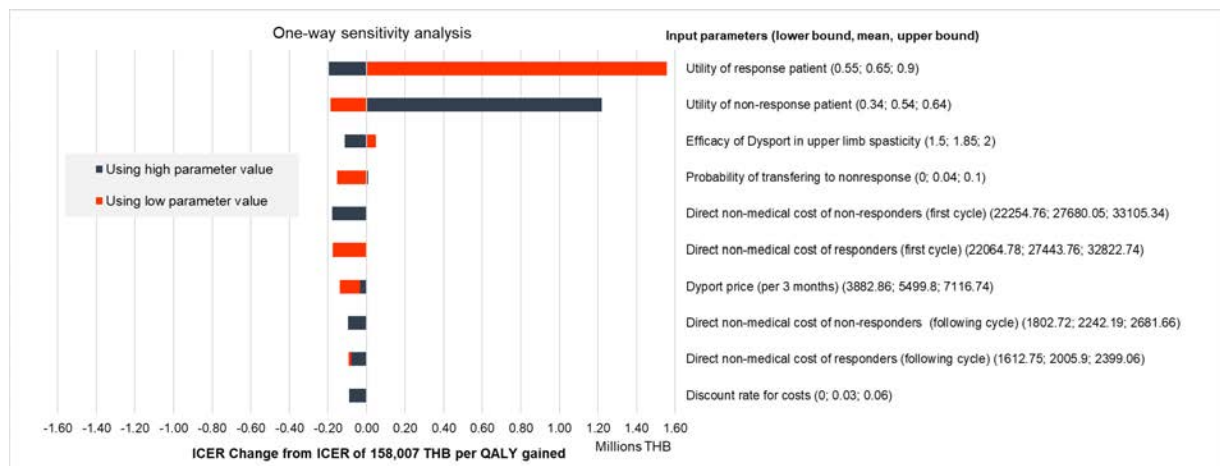
<sup>a</sup>ค่าเฉลี่ยจาก probabilistic model ที่มีการสุ่ม 5,000 ครั้ง; <sup>b</sup>ค่าปรับลดโดยอัตราปรับลดร้อยละ 3 ต่อปี

<sup>c</sup>SoC: Standard of care; <sup>d</sup>ให้ botulinum toxin type A ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 2 ปี

### 3. ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

#### 3.1. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis) เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว ในขณะที่ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ การวิเคราะห์นี้เลือกวิเคราะห์ความไวของทางเลือก Dysport® + SoC เนื่องจากเป็นทางเลือกที่ใช้รักษาภาวะหดเกร็งได้ทั้ง upper และ lower limbs และมีค่า ICER ต่ำที่สุด ซึ่งพบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือ รรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา รองลงมาคือรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และประสิทธิผลของ Dysport® สำหรับตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER น้อย คือ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง อัตราการปรับลดทั้งผลลัพธ์และต้นทุน และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ แสดงดังรูปที่ 14



รูปที่ 14 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis

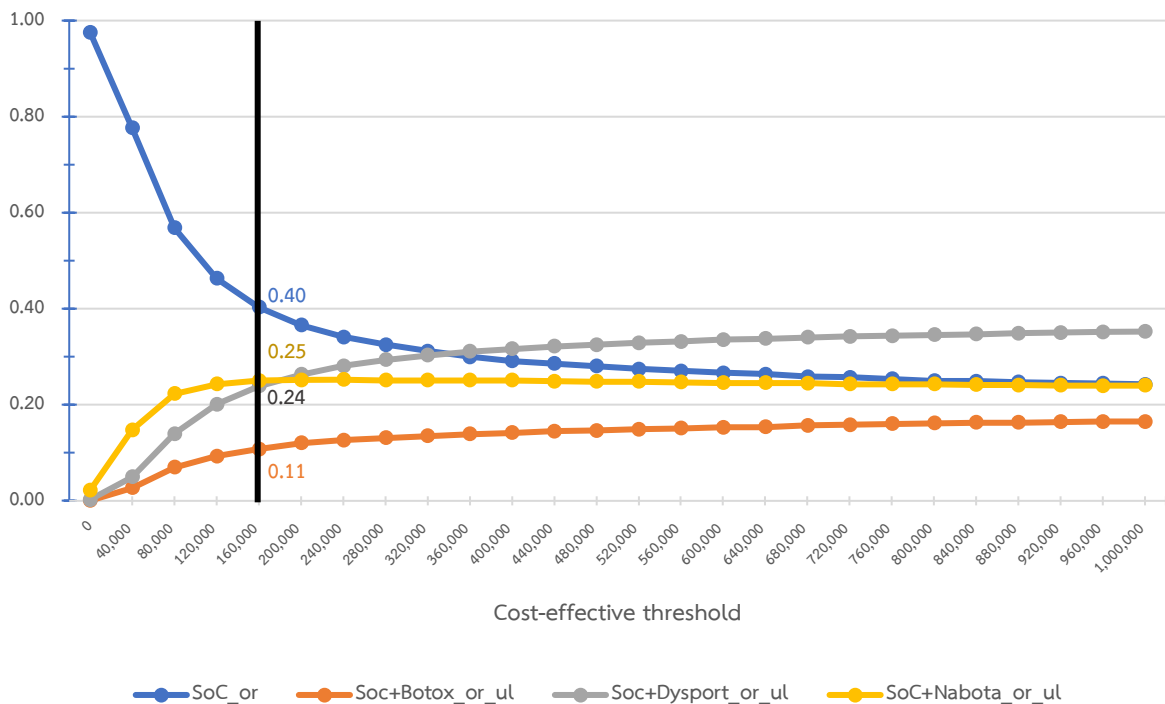
เนื่องจากต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ของผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองที่ใช้วิเคราะห์ในการศึกษานี้เป็นการปรับค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ cost-to-charge ratio รายปีของโรงพยาบาลศิริราชซึ่งเป็นบริบทโรงเรียนแพทย์ คณะผู้วิจัยได้มีการวิเคราะห์ความไวเพื่อดูผลของการปรับค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ค่าที่ระบุไว้ในรายงานการจัดทำรายการต้นทุนต่อหน่วยมาตรฐาน<sup>1</sup> (standard costing menu) เมื่อให้ยา Dysport® + SoC ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 2 ปี ในผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองพบว่าเมื่อใช้ค่า 1.63 ซึ่งเป็น cost-to-charge ratio สำหรับโรงพยาบาลทั่วไป/ศูนย์ ค่า ICER จะเปลี่ยนแปลงเป็น 154,274 บาทต่อปีสภาวะสำหรับ upper limb และ 202,937 บาทต่อปีสภาวะสำหรับ lower limb ในทำนองเดียวกัน เมื่อใช้ค่า 1.45 ซึ่งเป็น cost-to-charge ratio

<sup>1</sup> <http://costingmenu.hitap.net/>

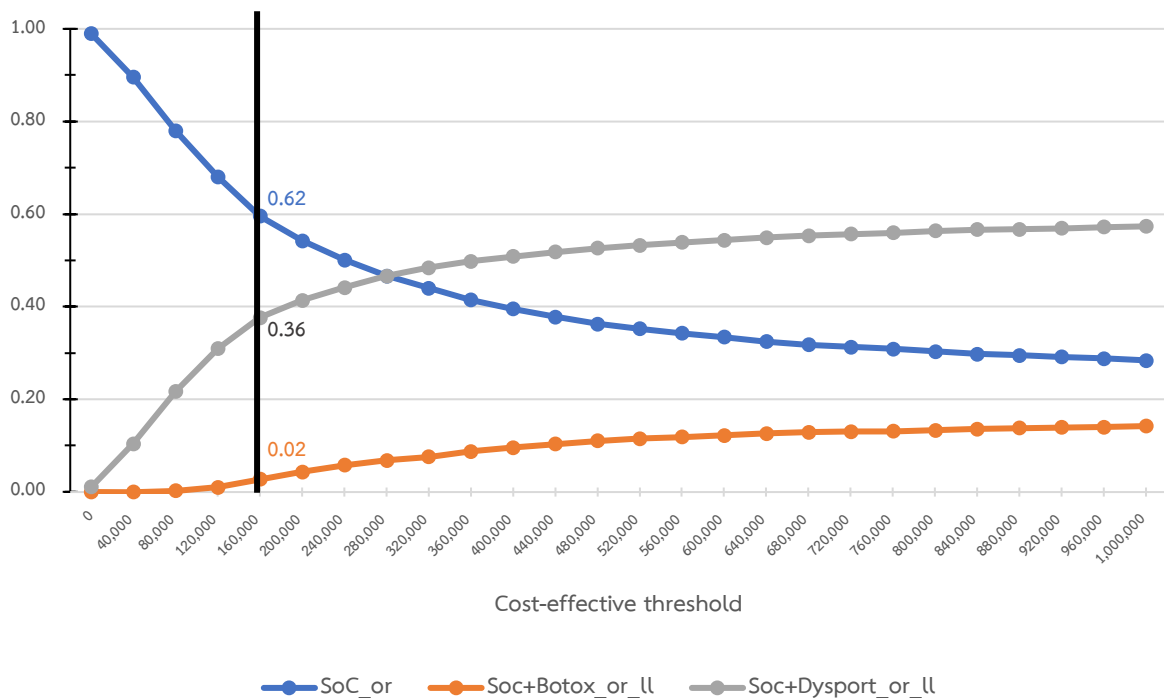
สำหรับโรงพยาบาลชุมชน ค่า ICER จะเปลี่ยนแปลงเป็น 155,566 บาทต่อปีสุขภาวะสำหรับ upper limb และ 204,233 บาทต่อปีสุขภาวะสำหรับ lower limb

### 3.2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) ด้วยการผันแปรค่าตัวแปรในแบบจำลองไปพร้อมกันทุกตัวแปรเพื่อเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของทางเลือกการรักษาที่จะมีความคุ้มค่าหรือโอกาสการตัดสินใจที่ถูกต้องในแต่ละเพดานความคุ้มค่า (ceiling threshold) หรือความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) หากพิจารณาเพดานความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ จะเห็นได้ว่าการรักษามาตรฐานมีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า (ร้อยละ 40 สำหรับ upper limb และร้อยละ 62 สำหรับ lower limb) รองลงมาคือ Nabota® + SoC (ร้อยละ 25 สำหรับ upper limb) และ Dysport® + SoC (ร้อยละ 24 สำหรับ upper limb และร้อยละ 36 สำหรับ lower limb) โดยที่ Dysport® + SoC มีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเท่าๆ กับการรักษามาตรฐานเมื่อเพดานความคุ้มค่าที่ 400,000 บาทต่อปีสุขภาวะ สำหรับการรักษากว้างกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb (รูปที่ 15) และ lower limb (รูปที่ 16)



รูปที่ 15 โอกาสที่ทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ upper limb จะเกิดความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่าง ๆ



รูปที่ 16 โอกาสที่ทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ lower limb จะเกิดความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่าง ๆ

### 3.3. การวิเคราะห์ราคาขายที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า

การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) เพื่อหาราคายาที่มีความคุ้มค่าในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพ พบว่า ยา botulinum toxin type A จะมีความคุ้มค่าหากลดราคาขายลงมาร้อยละ 0 – 68 (รายละเอียดดังตารางที่ 14)

ตารางที่ 14 ราคาขายที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ

รายการยา	ราคาขายที่คุ้มค่าต่อ 3 เดือน (บาท)	ร้อยละการลดราคาเทียบกับราคาขายที่เสนอต่อคณะผู้วิจัย
<b>กรณีที่ 1: ใช้เฉพาะภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ upper limb</b>		
Botox®	7,288	32.23%
Dysport®	11,000	0.00%
Nabota®	6,028	2.00%
<b>กรณีที่ 2: ใช้เฉพาะภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ lower limb</b>		
Botox®	3,458	67.85%
Dysport®	8,705	20.86%

รายการยา	ราคาขายที่คุ้มค่าต่อ 3 เดือน (บาท)	ร้อยละการลดราคาเทียบกับราคาขายที่เสนอต่อคณะผู้วิจัย
<b>กรณีที่ 3: ใช้ในภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ทั้งแบบ upper และ lower limbs</b>		
Botox®	5,373	50.04%
Dysport®	9,852	10.43%
Nabota®*	6,028	2.00%

\*คำนวณเฉพาะภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ upper limb

#### 4. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนประมาณ

เมื่อนำราคาขายที่คุ้มค่าสำหรับข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองมาคำนวณ พบว่า ภาระงบประมาณของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานต่อปีอยู่ระหว่าง 64 – 124 ล้านบาทต่อ 5 ปี (ประมาณ 4-36 ล้านบาทต่อปี) ดังแสดงในตารางที่ 15 อย่างไรก็ตาม เมื่อคำนวณผลกระทบต่อต้นทุนประมาณจากผลต่างของภาระงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวพบว่า การบรรจุยา botulinum toxin type A ในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ครอบคลุมทั้งภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper และ lower limbs จะมีผลกระทบต่อต้นทุนประมาณ 24 ล้านบาทต่อ 5 ปี (ประมาณ 2-9 ล้านบาทต่อปี) สำหรับการรักษาด้วย Botox® + SoC และ 35 ล้านบาทต่อ 5 ปี (ประมาณ 3-12 ล้านบาทต่อปี) สำหรับการรักษาด้วย Dysport® + SoC ดังแสดงในตารางที่ 16

นอกจากนี้ เนื่องจากได้มีข้อเสนอยา botulinum toxin type A ใน 2 ข้อบ่งใช้ คือ ข้อบ่งใช้เพื่อรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ทั้งชนิด upper และ lower limb ในกลุ่มผู้ป่วย spastic CP และภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง ดังนั้นเมื่อคำนวณผลกระทบต่อต้นทุนประมาณของภาครัฐจากราคาขายที่คุ้มค่าที่ต่ำที่สุดในทั้ง 2 ข้อบ่งใช้ (ซึ่งใช้ราคาขาย Botox® 3,582 บาทต่อหน่วยบรรจุ จากข้อบ่งใช้ post-stroke spasticity และ Dysport® 9,432 บาทต่อหน่วยบรรจุ จากข้อบ่งใช้ spastic CP) พบว่า ภาระงบประมาณของการรักษามาตรฐานต่อปีอยู่ระหว่าง 8-24 ล้านบาท ส่วนภาระงบประมาณของยา Botox® + SoC และ Dysport® + SoC มีค่าอยู่ระหว่าง 13-36 ล้านบาทต่อปี (แสดงภาระงบประมาณใน

ตารางที่ 17) ดังนั้น หากมี Botox® หรือ Dysport® ตัวใดตัวหนึ่งในบัญชียาหลักแห่งชาติ ภาครัฐต้องเตรียมงบประมาณเพิ่มขึ้นทั้งสิ้น 24-33 ล้านบาทต่อ 5 ปี หรือประมาณ 2-12 ล้านบาทต่อปี (แสดงผลกระทบงบประมาณหรือผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานในตารางที่ 18)

**ตารางที่ 15** ภาระงบประมาณทั้งหมดของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคายาที่มีความคุ้มค่าในผู้ป่วย post-stroke spasticity เพียงอย่างเดียว

ปีที่	ภาระงบประมาณของแต่ละทางเลือก (บาท)					
	1	2	3	4	5	รวม 5 ปี
SoC (UL)	4,049,046	7,950,923	12,760,620	11,939,716	12,225,585	48,925,891
SoC (UL&LL)	7,550,924	14,827,397	23,796,831	20,286,635	22,799,065	89,260,852
Botox® + SoC	12,234,544	21,326,059	32,326,521	22,127,896	25,647,988	113,663,008
Dysport® + SoC	14,065,798	23,970,666	35,797,493	23,167,518	26,820,486	123,821,961
Nabota® + SoC*	6,728,771	11,675,549	17,649,291	13,817,557	13,859,219	63,730,387

\*คำนวณเฉพาะการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb เท่านั้น

UL: Upper limb; LL: Lower limb

**ตารางที่ 16** ผลกระทบด้านงบประมาณ (ผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษาปัจจุบัน) ของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคายาที่มีความคุ้มค่าในผู้ป่วย post-stroke spasticity เพียงอย่างเดียว

ปีที่	ผลกระทบด้านงบประมาณของแต่ละทางเลือก (บาท)					
	1	2	3	4	5	รวม 5 ปี
SoC	ทางเลือกเปรียบเทียบ					
Botox® + SoC*	4,683,621	6,498,662	8,529,689	1,841,261	2,848,923	24,402,156
Dysport® + SoC*	6,514,874	9,143,269	12,000,662	2,880,883	4,021,421	34,561,109
Nabota® + SoC**	2,679,725	3,724,626	4,888,671	1,877,841	1,633,633	14,804,496

\*คำนวณเฉพาะการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper & lower limb โดยคำนวณจากภาระงบประมาณของ Botox® + SoC หรือ Dysport® + SoC สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper

& lower limb หักลบกับภาระงบประมาณของ SoC สำหรับการรักษากลิ้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper & lower limb

\*\*คำนวณเฉพาะการรักษากลิ้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb เท่านั้น โดยคำนวณจากภาระงบประมาณของ Nabota® + SoC สำหรับการรักษากลิ้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb หักลบกับภาระงบประมาณของ SoC สำหรับการรักษากลิ้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb

**ตารางที่ 17** ภาระงบประมาณทั้งหมดของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคายาที่มีความคุ้มค่าที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วย spastic CP และ post-stroke spasticity

ปีที่	ภาระด้านงบประมาณของแต่ละทางเลือก (บาท)					
	1	2	3	4	5	รวม 5 ปี
SoC (UL)	4,049,046	7,950,923	12,760,620	11,939,716	12,225,585	48,925,891
SoC (UL&LL)	7,550,924	14,827,397	23,796,831	20,286,635	22,799,065	89,260,852
Botox® + SoC	12,234,544	21,326,059	32,326,521	22,127,896	25,647,988	113,663,008
Dysport® + SoC	13,773,343	23,560,481	35,259,097	23,038,070	26,640,070	122,271,061
Nabota® + SoC*	6,728,771	11,675,549	17,649,291	13,817,557	13,859,219	63,730,387

\*คำนวณเฉพาะการรักษากลิ้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb เท่านั้น

UL: Upper limb; LL: Lower limb

**ตารางที่ 18** ผลกระทบด้านงบประมาณ (ผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับการรักษาปัจจุบัน) ของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 เมื่อพิจารณาราคายาที่มีความคุ้มค่าที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วย spastic CP และ post-stroke spasticity

ปีที่	ผลกระทบด้านงบประมาณของแต่ละทางเลือก (บาท)					
	1	2	3	4	5	รวม 5 ปี
SoC	ทางเลือกเปรียบเทียบ					
Botox® + SoC*	4,683,621	6,498,662	8,529,689	1,841,261	2,848,923	24,402,156

ปีที่	ผลกระทบด้านงบประมาณของแต่ละทางเลือก (บาท)					รวม 5 ปี
	1	2	3	4	5	
Dysport® + SoC*	6,222,420	8,733,084	11,462,265	2,751,435	3,841,005	33,010,209
Nabota® + SoC**	2,679,725	3,724,626	4,888,671	1,877,841	1,633,633	14,804,496

\*จำนวนเฉพาะการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper & lower limb โดยคำนวณจากภาระงบประมาณของ Botox® + SoC หรือ Dysport® + SoC สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper & lower limb หักลบกับภาระงบประมาณของ SoC สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper & lower limb

\*\*จำนวนเฉพาะการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb เท่านั้น โดยคำนวณจากภาระงบประมาณของ Nabota® + SoC สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb หักลบกับภาระงบประมาณของ SoC สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb

## บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

### 1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

1.1. ยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐาน สามารถเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยข้อบ่งใช้รักษาภาวะหดเกร็งเฉพาะที่ชนิด upper limb และ lower limb พบว่า Dysport® สามารถเพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพ (ปีสุขภาวะ) ได้มากที่สุด รองลงมาคือ Botox® และ Nabota® (เฉพาะภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb) แต่การรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ทั้ง 3 ชนิดร่วมกับการรักษามาตรฐานมีต้นทุนการรักษาดูแลชีวิตสูงกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

1.2. Nabota® ได้รับทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองเมื่อเดือนธันวาคม 2560 แต่ยังไม่มีการใช้จริงในเวชปฏิบัติและสามารถใช้ได้เฉพาะข้อบ่งใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb โดยยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาที่ยา ยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มประชากรไทย

1.3. เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) กับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่า ยา botulinum toxin type A ไม่มีความคุ้มค่า ในมุมมองทางสังคมตามบริบทของประเทศไทย

1.3.1. ข้อบ่งใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 167,211 – 270,079 บาทต่อปีสุขภาวะ

1.3.2. ข้อบ่งใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด lower limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 253,274 - 543,746 บาทต่อปีสุขภาวะ

1.4. สำหรับข้อบ่งใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb ยา botulinum toxin type A ทั้ง 3 ชนิดจะมีความคุ้มค่าเมื่อลดราคายาลงร้อยละ 0 – 32 และสำหรับข้อบ่งใช้รักษาภาวะหดเกร็งเฉพาะที่ชนิด lower limb ยา botulinum toxin type A ได้แก่ Dysport® และ Botox® จะมีความคุ้มค่าเมื่อลดราคายาลงร้อยละ ร้อยละ 21 และ 68 ตามลำดับ และหากพิจารณาทั้ง 2 ข้อบ่งใช้ทั้งชนิด upper limb และ lower limb ยา botulinum toxin type A 2 รายการ คือ Dysport® และ Botox® จะมีความคุ้มค่าเมื่อลดราคายาลงร้อยละ 10 และ 50 ตามลำดับ

1.5. หากสามารถต่อรองราคายาเพื่อเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ให้ราคายา botulinum toxin type A อยู่ในระดับที่มีความคุ้มค่า โดยพิจารณาให้ยา botulinum toxin type A สามารถใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองได้ทั้งชนิด upper และ lower limbs เพื่อครอบคลุมประชากรกลุ่มเป้าหมายทั้งหมด ซึ่งสามารถใช้ได้ทั้ง Dysport® หรือ Botox® พบว่า กองทุนประกันสุขภาพต้องใช้

งบประมาณเพิ่มขึ้นจากการรักษาในปัจจุบันประมาณ 15 – 35 ล้านบาทต่อ 5 ปี (ประมาณ 2 – 12 ล้านบาทต่อปี)

## 2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การศึกษาก่อนหน้าที่ประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว มีจำนวน 3 การศึกษา ประกอบด้วย การศึกษาในสหราชอาณาจักร (42) และประเทศสกอตแลนด์ (43) ที่ประเมินการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb เท่านั้น และการศึกษาในประเทศอิตาลี (44) ที่ประเมินการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb ร่วมกับ lower limb โดยผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีความคุ้มค่าในประเทศสกอตแลนด์และอิตาลี แต่ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของสหราชอาณาจักร อย่างไรก็ตาม กลุ่มเป้าหมายและระเบียบวิธีวิจัยที่ใช้ในการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมีความแตกต่างกัน ส่งผลให้ส่วนต่างของปีสุขภาวะ (Incremental QALYs) ที่คำนวณได้แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

การศึกษาในสหราชอาณาจักรและประเทศสกอตแลนด์ประเมินการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limb ด้วย Dysport® และ Botox® ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าส่วนต่างของปีสุขภาวะ (incremental QALYs) เท่ากับ 0.004 สำหรับ Dysport® และ 0.107 สำหรับ Botox® ซึ่งแตกต่างจากส่วนต่างของปีสุขภาวะที่คำนวณได้จากการศึกษานี้ (0.012 สำหรับ Dysport® และ 0.009 สำหรับ Botox®) ข้อแตกต่างสำคัญของแต่ละการศึกษา ประกอบด้วย 1) การรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเป็นทางเลือกที่แนะนำโดยแนวเวชปฏิบัติของสหราชอาณาจักรและประเทศสกอตแลนด์ทำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสามารถเข้าดังก้าวได้ไม่ว่าจะอยู่ในระยะ 3 เดือนแรก (acute phase) หรือระยะมากกว่า 3 เดือน (chronic phase) ในขณะที่ประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดในแนวเวชปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยา botulinum toxin type A ประกอบกับยาดังกล่าวยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ตามสิทธิการรักษาภาครัฐ ทำให้ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้ส่วนใหญ่รักษาด้วยการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว หรือได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ในระยะ chronic phase ซึ่งจากวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาภาวะหดเกร็งเฉพาะที่ด้วยยา botulinum toxin type A จะลดลงเมื่อผู้ป่วยเริ่มการรักษาซ้ำ 2) ความถี่ของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ถูกกำหนดไว้ที่ทุก 3 เดือนสำหรับการศึกษาในสหราชอาณาจักรและประเทศสกอตแลนด์ และทุก 6 เดือนสำหรับการศึกษานี้จึงอาจส่งผลต่อระยะเวลาที่ยามีประสิทธิผล และ 3) กรอบระยะเวลา (time horizon) ที่ใช้ในการศึกษาเท่ากับ 3

เดือนสำหรับสหราชอาณาจักร, 2 ปีสำหรับประเทศสก็อตแลนด์ และตลอดชีวิต (lifetime) สำหรับการศึกษาอื่น ซึ่งส่งผลต่อผลรวมของผลลัพธ์สุขภาพที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษาก่อนหน้าและการศึกษานี้

การศึกษาในประเทศอิตาลีเป็นการประเมินการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper และ lower limbs ด้วย Dysport® ผลการศึกษาพบว่าส่วนต่างของปีสุขภาวะเท่ากับ 0.470 ซึ่งสูงกว่าส่วนต่างของปีสุขภาวะที่คำนวณได้จากการศึกษานี้ (0.012 สำหรับ upper limb และ 0.008 สำหรับ lower limb) ข้อแตกต่างที่สำคัญคือแหล่งที่มาของตัวแปรที่นำมาใช้ในการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข กล่าวคือ การศึกษาในประเทศอิตาลีรวบรวมข้อมูลส่วนใหญ่มาจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion) ซึ่งมีลำดับความน่าเชื่อถือน้อยกว่าข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกหรือการเก็บข้อมูลจากสถานการณ์จริงแบบปฐมภูมิ (primary data) ที่ใช้ในการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของ Nabota® สำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper limbs ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Nabota® มีส่วนต่างของปีสุขภาวะเท่ากับ 0.008 ซึ่งต่ำกว่าการรักษาด้วย Dysport® (0.013) และ Botox® (0.010) ตามลำดับ

### 3. ข้อจำกัดของการศึกษา

3.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานแบบเครือข่ายเพื่อหาประสิทธิผลของยา botulinum toxin type A ของการศึกษานี้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบ RCT ที่รายงานประสิทธิผลของยาที่วัดผลลัพธ์เป็นจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (เมื่อประเมินด้วยคะแนน MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับหรือการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา) ทำให้การศึกษาแบบ RCT ที่รายงานประสิทธิผลของยาในรูปแบบอื่นจะไม่ถูกคัดเข้ามาในการศึกษานี้ เช่น ค่าเฉลี่ยของคะแนน MAS, ค่าเฉลี่ยของ muscle tone หรือค่าเฉลี่ยของ disability assessment scale ที่เปลี่ยนแปลงไป

3.2. ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ได้มาจากการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective data collection) ในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ - กรกฎาคม 2565 ซึ่งโรงพยาบาลต่าง ๆ มีมาตรการลดความแออัดในโรงพยาบาลเพื่อลดการแพร่ระบาดของ COVID-19 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษในช่วงเวลาดังกล่าวจึงเป็นผู้ป่วยเก่าและได้รับการรักษาด้วยการแพทย์ทางไกล (telemedicine) ส่งผลให้ทีมวิจัยสามารถเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยได้เพียง 14 คน อย่างไรก็ตาม ได้มีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์เพื่อหาอิทธิพลของตัวแปรค่าอรรถประโยชน์เรียบร้อยแล้ว

3.3. เนื่องจากข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จำเป็นต้องสอดคล้องกับสถานะสุขภาพของแบบจำลอง ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษา และการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งสถานะสุขภาพดังกล่าวเป็นข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียน และข้อมูลต้นทุนได้จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราชซึ่งต้องจับคู่ระหว่างข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราชกับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่มาโรงพยาบาล ทำให้ข้อมูลดังกล่าวถูกวิเคราะห์จากข้อมูลของผู้ป่วยจากแผนกผู้ป่วยนอกเพียง 27 คนและจำนวนการมาโรงพยาบาล 64 ครั้ง อย่างไรก็ตาม ได้มีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์เพื่อหาอิทธิพลของตัวแปรค่าต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เรียบร้อยแล้ว

3.4. ในทางเวชปฏิบัติจริงการฉีดยา botulinum toxin type A สามารถทำได้ในโรงพยาบาลศูนย์โรงพยาบาลทั่วไป และโรงเรียนแพทย์ที่มีแพทย์เฉพาะทาง แต่ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ซึ่งใช้วิเคราะห์ในการศึกษานี้เป็นต้นทุนในบริษัทโรงเรียนแพทย์เพียงอย่างเดียว โดยได้ปรับค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ cost-to-charge ratio รายปีของโรงพยาบาลศิริราชซึ่งมีค่าต่ำกว่าค่า cost-to-charge ratio จากรายงานการจัดทำรายการต้นทุนต่อหน่วยมาตรฐาน<sup>2</sup> (standard costing menu) อย่างไรก็ตาม ได้มีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์เมื่อปรับจากค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ค่าที่ระบุไว้ใน standard costing menu ได้แก่ 1.63 และ 1.45 สำหรับโรงพยาบาลทั่วไป/ศูนย์ และโรงพยาบาลชุมชนแล้ว ตามลำดับ

3.5. ผลกระทบด้านงบประมาณของการศึกษานี้คำนวณมาจากสัดส่วนการเข้าถึงยาของสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ร้อยละ 30 ในปีแรก, ร้อยละ 50 ในปีที่ 2 และร้อยละ 100 ตั้งแต่วันที่ 3 เป็นต้นไป) ซึ่งสัดส่วนการเข้าถึงยาในภาพรวมของประเทศอาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ หากมีการพิจารณาบรรจุยา botulinum toxin type A ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

#### 4. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

4.1. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาบรรจุยา botulinum toxin type A คือ Dysport<sup>®</sup> หรือ Botox<sup>®</sup> เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองชนิด upper และ lower limbs หลังจากต่อรองราคายาให้อยู่ที่ระดับเกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า ซึ่งมีผลกระทบด้านงบประมาณไม่เกิน 12 ล้านบาทต่อปีโดยครอบคลุมประชากรกลุ่มเป้าหมายที่จำเป็นต้องได้รับยาทั้งหมด เพื่อเพิ่มทางเลือกในการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาปัจจุบัน ในภาระงบประมาณที่กองทุนสุขภาพสามารถจ่ายได้

---

<sup>2</sup> <http://costingmenu.hitap.net/>

4.2. ยา botulinum toxin type A มีข้อบ่งใช้ในหลายโรคและบางข้อบ่งใช้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น คณะทำงานต่อรองราคายาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรพัฒนารูปแบบการต่อรองราคายา รูปแบบใหม่ที่สามารถทำให้ยา botulinum toxin type A มีราคาเดียวสำหรับทุกข้อบ่งใช้ที่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น การใช้ราคายาที่ค้ำค่าที่ต่ำที่สุดใน 2 ข้อบ่งใช้เพื่อต่อรองราคายา

4.3. คณะทำงานต่อรองราคายาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรมีการทบทวนทะเบียนตำรับยา botulinum toxin type A แต่ละชื่อการค้าในประเด็นต่าง ๆ เพื่อประกอบการพิจารณาต่อรองราคายา เช่น ข้อบ่งใช้ที่ได้รับทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยและในต่างประเทศ ข้อมูลการใช้ยาในสถานการณ์จริง (real-world data) หรือการใช้ยาในรูปแบบ off-label

4.4. กองทุนประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุนควรวางแผนการจัดสรรงบประมาณเพื่อจัดหายา botulinum toxin type A หลังจากการต่อรองราคายาและการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยกำหนดเงื่อนไขในการรักษา ระบบติดตามการใช้ยาและราคายาที่เปลี่ยนแปลงในตลาดยา โดยควรมีการเก็บข้อมูลการเข้าถึงของทุกสิทธิการรักษาเพื่อใช้ประโยชน์ในการวางแผนงบประมาณในระยะยาว

## ผลประโยชน์ทับซ้อน

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม ผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่ งาน อีกทั้งคณะผู้วิจัยไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๑. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2552.
2. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๖. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2556.
3. จิตปราณี วาศวิท. บัญชีรายจ่ายสุขภาพแห่งชาติของประเทศไทย ตอนที่ 1 รายจ่ายสุขภาพของประเทศไทย พ.ศ. 2537-2551. Journal of Health Science. 2555;21(6):1073-84.
4. The World Bank Group. World Development Indicators: Health systems 2016 [Available from: <http://wdi.worldbank.org/table/2.12#>].
5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงาน. มูลค่าการผลิตและนำเข้ายาเข้ามาในราชอาณาจักร สำหรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ 2562 [Available from: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Statistic.aspx>].
6. Quintiles and IMS Health. Drug sales and the percentage of growth of drug sales, classified by drug groups in Quarterly Market Review 2Q19. Durham, North Carolina: Quintiles and IMS Health Company; 2019.
7. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559.2554.
8. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. คำสั่งคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติที่ 6/2559 เรื่อง แต่งตั้งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. 2559.
9. นิธิเจน กิตติรัชกุล, พรธิดา หัตถ์โนนตุ่น, ศิรธรณ์ กุลโภคิน, จุฑามาศ พรราวแจ้ง, สุธาสินี คำหลวง, พัชรธา ลีฬหวรรณค์, และคณะ. การประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพโดยคณะทำงาน ด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รอบปี พ.ศ. 2559-2561. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 2563;14(3):289-310.
10. Leelahavarong P, Doungthipsirikul S, Kumluang S, Poonchai A, Kittiratchakool N, Chinnacom D, et al. Health Technology Assessment in Thailand: Institutionalization and Contribution to Healthcare Decision Making: Review of Literature. International journal of technology assessment in health care. 2019;35(6):467-73.
11. อารีรัตน์ อนันต์นนท์ศักดิ์. เทคนิคใหม่ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร. 2542;43(2):69-87.
12. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. Journal of neurology. 2018;265(4):856-62.

13. Sheehan G, Lannin N, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow B. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *European Journal of Neurology*. 2010;17:74-93.
14. จารุวรรณ กิตติวรารุณี. การลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง. *บูรพาเวชสาร*. 2019;5(2):131-41.
15. Physicians RCo. British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. RCP London; 2009.
16. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JrJ, Vogt T, Stoeter P, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(9):2016-20.
17. Watkins C, Leathley M, Gregson J, Moore A, Smith T, Sharma A. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical rehabilitation*. 2002;16(5):515-22.
18. Viriyavejakul A, Vannasaeng S, Pongvarin N. The prevalence of stroke in urban community of Thailand. *J Neurol*. 1985;232(Suppl):93.
19. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *Journal of stroke*. 2014;16(1):1.
20. Hanchaiphibookkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94(4):427.
21. Murray CJ, Lopez AD, Organization WH. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary: World Health Organization; 1996.
22. Wannasiri Y, Kapol N. The health utility of stroke patients at Ratchaburi hospital. *วารสารแพทย์ เขต 4-5*. 2010;29(2):95-103.
23. Post PN, Stiggebout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001;32(6):1425-9.
24. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke*. 2006;37(1):193-8.
25. ทิพวรรณ ทรราชคุณาศัย. โรคสมองพิการ Cerebral Palsy [cited 2021 Jun 15]. Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20180606120233.pdf>.
26. Rw B, Smith M. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys ther*. 1987;67(2):206-7.

27. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. London: Royal College of Physicians; 2009.
28. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine TCSOP, Association of Chartered Physiotherapists in Neurology, Royal College of Occupational Therapists. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. London: RCP; 2018.
29. Yelnik A, Simon O, Bensmail D, Chaleat-Valayer E, Decq P, Dehail P, et al. Drug treatments for spasticity. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2009;52(10):746-56.
30. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ, สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2). นนทบุรี:2553.
31. Nalysnyk L, Papapetropoulos S, Rotella P, Simeone JC, Alter KE, Esquenazi A. OnabotulinumtoxinA muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. *BMC neurology*. 2013;13(1):1-11.
32. Jost WH, Hefter H, Reissig A, Kollewe K, Wissel J. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of post-stroke arm spasticity: Results of the German–Austrian open-label post-marketing surveillance prospective study. *Journal of the neurological sciences*. 2014;337(1-2):86-90.
33. Simpson D, Gracies J, Graham H, Miyasaki J, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691-8.
34. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(1):13-25.
35. Palazón-García R, Benavente-Valdepeñas AM. Botulinum Toxin: From Poison to Possible Treatment for Spasticity in Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4886.
36. ชีรดา พลอยเพชร. การฉีดยาลดเกร็งเฉพาะที่. In: กิ่งแก้ว ปาจรีย์, editor. การฟื้นฟูระบบประสาท ทันยุค 2561. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา; 2561. p. 97-136.
37. Sun L-C, Chen R, Fu C, Chen Y, Wu Q, Chen R, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for limb spasticity after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed research international*. 2019;2019.

38. Guyot P, Kalyvas C, Mamane C, Danchenko N. Botulinum toxins type A (Bont-A) in the management of lower limb spasticity in children: a systematic literature review and Bayesian network meta-analysis. *Journal of child neurology*. 2019;34(7):371-81.
39. Royal College of Physicians, British society of rehabilitation medicine, The Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists in Neurology and the Royal College of Occupational Therapists. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. London: National guidelines; 2018.
40. Ghasemi M, Salari M, Khorvash F, Shaygannejad V. A literature review on the efficacy and safety of botulinum toxin: an injection in post-stroke spasticity. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(Suppl 2):S147.
41. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, Ket J, Meskers C, Kwakkel G. Effectiveness of botulinum toxin treatment for upper limb spasticity poststroke over different ICF domains: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2019;100(9):1703-25.
42. Shackley P, Shaw L, Price C, Wijck FV, Barnes M, Graham L, et al. Cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A: results from the Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) trial. *Toxins*. 2012;4(12):1415-26.
43. Doan Q, Gillard P, Brashear A, Halperin M, Hayward E, Varon S, et al. Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. *European journal of neurology*. 2013;20(5):773-80.
44. Lazzaro C, Baricich A, Picelli A, Caglioni PM, Ratti M, Santamato A. AbobotulinumtoxinA and rehabilitation vs rehabilitation alone in post-stroke spasticity: A cost-utility analysis. *Journal of rehabilitation medicine*. 2020;52(2).
45. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
46. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
47. Thavorncharoensup M. Outcome assessment. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. *The guidelines for health technology assessment in Thailand*. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.

48. Reiwpaiboon A. Cost analysis. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. The guidelines for health technology assessment in Thailand. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
49. Permsuwan A, Kantawongwan K, Budhawong P. Time horizon and discount rate. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. The guidelines for health technology assessment in Thailand. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
50. Leelahavarong P. Budget impact analysis. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. The guidelines for health technology assessment in Thailand. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
51. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์. รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคของประเทศ. 2563. [15 กันยายน 2563]. Available from: [http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index\\_new.asp](http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp).
52. McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models: second edition. New York: Chapman and Hall; 1989.
53. Dodd S, Bassi A, Bodger K, Williamson P. A comparison of multivariable regression models to analyse cost data. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2006;12(1):76-86.
54. Jones AM, Lomas J, Rice N. Healthcare Cost Regressions: Going Beyond the Mean to Estimate the Full Distribution. *Health economics*. 2015;24(9):1192-212.
55. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
56. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care*. Gray AM, Briggs AH, editors. Oxford, UK: Oxford University Press; 2011.
57. WHO. Global Health Observatory data repository: Life tables by country (Thailand): World Health Organization (WHO); 2018 [ Available from: <https://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61640>.
58. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *Jama*. 2013;309(11):1136-44.
59. Wayne WD. *Biostatistics: A Foundation of Analysis in the Health Sciences*. 10 ed: John Wiley&Sons, Inc; 1995.
60. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, Varon SF, Vandenberg AM, Turkel CC, et al. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity. *PM&R*. 2012;4(1):4-10.

61. Pattanaphesaj J, Thavorncharoensap M, Ramos-Goñi JM, Tongsir S, Ingsrisawang L, Teerawattananon Y. The EQ-5D-5L Valuation study in Thailand. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(5):551-8.
62. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*: OUP Oxford; 2006.
63. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2015.
64. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2000;69(2):217-21.
65. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(6):395-400.
66. Wein T, Esquenazi A, Jost WH, Ward AB, Pan G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA for the treatment of poststroke distal lower limb spasticity: a randomized trial. *PM&R.* 2018;10(7):693-703.
67. Bakheit A, Pittock S, Moore A, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *European Journal of Neurology.* 2001;8(6):559-65.
68. Bakheit A, Thilmann A, Ward A, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke.* 2000;31(10):2402-6.
69. Nam HS, Park YG, Paik N-J, Oh B-M, Chun MH, Yang H-E, et al. Efficacy and safety of NABOTA in post-stroke upper limb spasticity: a phase 3 multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences.* 2015;357(1-2):192-7.
70. Patel AT, Ward AB, Geis C, Jost WH, Liu C, Dimitrova R. Impact of early intervention with onabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity: Results from the double-blind, placebo-controlled, phase 3 REFLEX study. *Journal of Neural Transmission.* 2020;127(12):1619-29.

71. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, Shackley P, Steen N, Barnes MP, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011;42(5):1371-9.
72. Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Davies L, McCrory P, et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010;42(1):81-9.
73. Ward AB, Wissel J, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Kulkarni J, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *Journal of rehabilitation medicine*. 2014;46(6):504-13.
74. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(8):845-8.
75. Dunne JW, Gracies J-M, Hayes M, Zeman B, Singer BJ, Group MS. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clinical rehabilitation*. 2012;26(9):787-97.
76. Pittock S, Moore A, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport®) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2003;15(4):289-300.
77. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National Guidelines. London: Royal College of Physicians; 2009.

## ภาคผนวก

ภาคผนวก ก คำค้น (search terms) ที่ใช้ในการศึกษา

1. ฐานข้อมูล MEDLINE จาก PubMed

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 22 ธันวาคม 2564

No.	Query
1	(((((((Botulinum Toxins, Type A [MeSH]) OR ("Clostridium Botulinum Toxin Type A") OR ("Clostridium Botulinum Type A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR ("Toxin A, Botulinum")) OR ("Toxin, Botulinum A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR ("Toxin A, Botulinum")) OR ("Toxin, Botulinum A")) OR ("Botulinum Neurotoxin Type A") OR ("Botulinum Neurotoxin A")) OR (((OnabotulinumtoxinA) OR ("Onabotulinumtoxin A")) OR ("Onabotulinum toxin A")) OR (Botox))) OR (((AbobotulinumtoxinA) OR ("Abobotulinumtoxin A")) OR ("Abobotulinum toxin A")) OR (Dysport))) OR (((PrabobotulinumtoxinA) OR ("Prabobotulinumtoxin A")) OR ("Prabobotulinum toxin A")) OR (Nabota))
2	((IncobotulinumtoxinA) OR (Xeomi)) OR (Prosigne)
3	(((((((Botulinum Toxins, Type A [MeSH]) OR ("Clostridium Botulinum Toxin Type A") OR ("Clostridium Botulinum Type A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR ("Toxin A, Botulinum")) OR ("Toxin, Botulinum A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR ("Toxin A, Botulinum")) OR ("Toxin, Botulinum A")) OR ("Botulinum Neurotoxin Type A") OR ("Botulinum Neurotoxin A")) OR (((OnabotulinumtoxinA) OR ("Onabotulinumtoxin A")) OR ("Onabotulinum toxin A")) OR (Botox))) OR (((AbobotulinumtoxinA) OR ("Abobotulinumtoxin A")) OR ("Abobotulinum toxin A")) OR (Dysport))) OR (((PrabobotulinumtoxinA) OR ("Prabobotulinumtoxin A")) OR ("Prabobotulinum toxin A")) OR (Nabota))) OR (((IncobotulinumtoxinA) OR (Xeomi)) OR (Prosigne))
4	Stroke[MeSH] OR Stroke[tw] OR strokes[tw] OR Apoplexy[tw] OR CVA[tw] OR CVAs[tw] OR "Cerebrovascular Accident"[tw] OR "Cerebrovascular Accidents"[tw] OR "Cerebrovascular Apoplexy"[tw] OR "Cerebrovascular Stroke"[tw] OR "Cerebrovascular Strokes"[tw] OR "Brain Vascular Accident"[tw] OR "Brain Vascular Accidents"[tw] OR "Cerebral Stroke "[tw] OR "Cerebral Strokes"[tw] OR "Acute Stroke"[tw] OR "Acute Strokes"[tw] OR "Acute Cerebrovascular Accident"[tw] OR "Acute Cerebrovascular Accidents"[tw]
5	Muscle Spasticity[MeSH] OR Spasticity[tw] OR Spastic[tw] OR Hypertonia[tw] OR "muscle overactivity"[tw]
6	((((((((Botulinum Toxins, Type A [MeSH]) OR ("Clostridium Botulinum Toxin Type A") OR ("Clostridium Botulinum Type A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A"))

No.	Query
	<p>OR ("Botulinum toxin type A") OR ("Toxin A, Botulinum") OR ("Toxin, Botulinum A")) OR  ((((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR  ("Toxin A, Botulinum") OR ("Toxin, Botulinum A")) OR (("Botulinum Neurotoxin Type A") OR  ("Botulinum Neurotoxin A")) OR (((OnabotulinumtoxinA OR ("Onabotulinumtoxin A")) OR  ("Onabotulinum toxin A")) OR (Botox))) OR (((AbobotulinumtoxinA OR ("Abobotulinumtoxin  A")) OR ("Abobotulinum toxin A")) OR (Dysport))) OR (((PrabobotulinumtoxinA OR  ("Prabobotulinumtoxin A")) OR ("Prabobotulinum toxin A")) OR (Nabota))) OR  (((IncobotulinumtoxinA OR (Xeomi)) OR (Prosigne))) AND (Stroke[MeSH] OR Stroke[tw] OR  strokes[tw] OR Apoplexy[tw] OR CVA[tw] OR CVAs[tw] OR "Cerebrovascular Accident"[tw] OR  "Cerebrovascular Accidents"[tw] OR "Cerebrovascular Apoplexy"[tw] OR "Cerebrovascular  Stroke"[tw] OR "Cerebrovascular Strokes"[tw] OR "Brain Vascular Accident"[tw] OR "Brain  Vascular Accidents"[tw] OR "Cerebral Stroke "[tw] OR "Cerebral Strokes"[tw] OR "Acute  Stroke"[tw] OR "Acute Strokes"[tw] OR "Acute Cerebrovascular Accident"[tw] OR "Acute  Cerebrovascular Accidents"[tw])) AND (Muscle Spasticity[MeSH] OR Spasticity[tw] OR Spastic[tw]  OR Hypertonia[tw] OR "muscle overactivity"[tw])</p>
7	<p>((((((((Botulinum Toxins, Type A [MeSH] OR ("Clostridium Botulinum Toxin Type A") OR  ("Clostridium Botulinum Type A")) OR (((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A"))  OR ("Botulinum toxin type A")) OR ("Toxin A, Botulinum") OR ("Toxin, Botulinum A")) OR  ((((("Botulinum Toxin A") OR ("Botulinum Toxin Type A")) OR ("Botulinum toxin type A")) OR  ("Toxin A, Botulinum") OR ("Toxin, Botulinum A")) OR (("Botulinum Neurotoxin Type A") OR  ("Botulinum Neurotoxin A")) OR (((OnabotulinumtoxinA OR ("Onabotulinumtoxin A")) OR  ("Onabotulinum toxin A")) OR (Botox))) OR (((AbobotulinumtoxinA OR ("Abobotulinumtoxin  A")) OR ("Abobotulinum toxin A")) OR (Dysport))) OR (((PrabobotulinumtoxinA OR  ("Prabobotulinumtoxin A")) OR ("Prabobotulinum toxin A")) OR (Nabota))) OR  (((IncobotulinumtoxinA OR (Xeomi)) OR (Prosigne))) AND (Stroke[MeSH] OR Stroke[tw] OR  strokes[tw] OR Apoplexy[tw] OR CVA[tw] OR CVAs[tw] OR "Cerebrovascular Accident"[tw] OR  "Cerebrovascular Accidents"[tw] OR "Cerebrovascular Apoplexy"[tw] OR "Cerebrovascular  Stroke"[tw] OR "Cerebrovascular Strokes"[tw] OR "Brain Vascular Accident"[tw] OR "Brain  Vascular Accidents"[tw] OR "Cerebral Stroke "[tw] OR "Cerebral Strokes"[tw] OR "Acute  Stroke"[tw] OR "Acute Strokes"[tw] OR "Acute Cerebrovascular Accident"[tw] OR "Acute  Cerebrovascular Accidents"[tw])) AND (Muscle Spasticity[MeSH] OR Spasticity[tw] OR Spastic[tw]  OR Hypertonia[tw] OR "muscle overactivity"[tw])</p>

2. ฐานข้อมูล Embase จาก Elsevier

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 22 ธันวาคม 2564

No.	Query
1	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a':ab,kw,ti
2	'clostridium botulinum toxin type a':ab,kw,ti
3	'clostridium botulinum type a':ab,kw,ti
4	'botulinum toxin type a':ab,kw,ti
5	'botulinum toxin type A':ab,kw,ti
6	'toxin a, botulinum':ab,kw,ti
7	'toxin, botulinum a':ab,kw,ti
8	'botulinum neurotoxin type a':ab,kw,ti
9	'botulinum neurotoxin a':ab,kw,ti
10	'onabotulinumtoxina':ab,kw,ti
11	'onabotulinumtoxin a':ab,kw,ti
12	'botox':ab,kw,ti
13	'abobotulinumtoxina':ab,kw,ti
14	'abobotulinumtoxin a':ab,kw,ti
15	'dysport':ab,kw,ti
16	'prabobotulinumtoxina':ab,kw,ti
17	'prabobotulinumtoxin a':ab,kw,ti
18	'prabobotulinum toxin a':ab,kw,ti
19	'onabotulinum toxin a':ab,kw,ti
20	'abobotulinum toxin a':ab,kw,ti
21	'nabota':ab,kw,ti
22	'incobotulinumtoxina':ab,kw,ti
23	'incobotulinumtoxin a':ab,kw,ti
24	'incobotulinum toxin a':ab,kw,ti
25	xeomi:ab,kw,ti
26	prosigne:ab,kw,ti
27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
28	stroke:ab,kw,ti
29	strokes:ab,kw,ti
30	stroke*:ab,kw,ti

No.	Query
31	apoplexy:ab,kw,ti
32	cva:ab,kw,ti
33	cva:ab,kw,ti
34	cvas:ab,kw,ti
35	'cerebrovascular accident':ab,kw,ti
36	'cerebrovascular accidents':ab,kw,ti
37	'cerebrovascular accident*':ab,kw,ti
38	'cerebrovascular apoplexy':ab,kw,ti
39	'cerebrovascular stroke':ab,kw,ti
40	'cerebrovascular strokes':ab,kw,ti
41	'cerebrovascular stroke*':ab,kw,ti
42	'brain vascular accident':ab,kw,ti
43	'brain vascular accidents':ab,kw,ti
44	'cerebral stroke':ab,kw,ti
45	'cerebral strokes':ab,kw,ti
46	'cerebral stroke*':ab,kw,ti
47	'acute stroke':ab,kw,ti
48	'acute strokes':ab,kw,ti
49	'acute stroke*':ab,kw,ti
50	'acute cerebrovascular accident':ab,kw,ti
51	'acute cerebrovascular accidents':ab,kw,ti
52	<b>#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51</b>
53	#27 AND #52
54	#27 AND #52 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

3. ฐานข้อมูล Cochrane Library

วันที่ทำการสืบค้น: วันที่ 22 ธันวาคม 2564

No.	Query
1	botulinum toxin a.tw.
2	clostridium botulinum toxin type a.tw.
3	clostridium botulinum type a.tw.
4	botulinum toxin type a.tw.
5	botulinum toxin type A.tw.
6	toxin a, botulinum.tw.
7	toxin, botulinum a.tw.
8	botulinum neurotoxin type a.tw.
9	botulinum neurotoxin a.tw.
10	onabotulinumtoxina.tw.
11	onabotulinumtoxin a.tw.
12	botox.tw.
13	abobotulinumtoxina.tw.
14	abobotulinumtoxin a.tw.
15	dysport.tw.
16	prabobotulinumtoxina.tw.
17	prabobotulinumtoxin a.tw.
18	prabobotulinum toxin a.tw.
19	onabotulinum toxin a.tw.
20	abobotulinum toxin a.tw.
21	nabota.tw.
22	incobotulinumtoxina.tw.
23	incobotulinumtoxin a.tw.
24	incobotulinum toxin a.tw.
25	xeomi.tw.
26	prosigne.tw.
27	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	stroke*.tw.
29	apoplexy.tw.
30	cva.tw.
31	cvas.tw.

No.	Query
32	cerebrovascular accident.tw.
33	cerebrovascular accidents.tw.
34	cerebrovascular accident*.tw.
35	cerebrovascular apoplexy.tw.
36	cerebrovascular stroke.tw.
37	cerebrovascular strokes.tw.
38	cerebrovascular stroke*.tw.
39	brain vascular accident.tw.
40	brain vascular accidents.tw.
41	brain vascular accident*.tw.
42	cerebral stroke.tw.
43	cerebral strokes.tw.
44	cerebral stroke*.tw.
45	acute stroke.tw.
46	acute strokes.tw.
47	acute stroke*.tw.
48	acute cerebrovascular accident.tw.
49	acute cerebrovascular accidents.tw.
50	acute cerebrovascular accident*.tw.
51	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
52	27 and 51
53	52 and "Clinical Trial".sa_pubt.
54	52 and "Randomized Controlled Trial".sa_pubt.
55	52 and "Comparative Study".sa_pubt.
56	52 and "Controlled Clinical Trial".sa_pubt.
57	52 and "Multicenter Study".sa_pubt.
58	52 and "Clinical Trial, Phase III".sa_pubt.
59	53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58

## ภาคผนวก ข รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงการวิจัย

- 1 รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงการงานวิจัยเรื่อง การศึกษาการประเมิน
- 2 ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A
- 3 วันศุกร์ที่ 3 กันยายน พ.ศ. 2564 เวลา 9.00 – 12.00 น.
- 4 ผ่านโปรแกรม Zoom (meeting ID: 955 2300 4991)
- 5 รายชื่อผู้เข้าร่วมประชุม
  1. ผศ. นพ.วิชณุ กัมมทรัพย์ หัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  2. ผศ. พญ.ผกามาส ตันวิจิตร ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  3. รศ. พญ.ธีรดา พลอยเพชร ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  4. ผศ.พญ.ชื่นชม ช่อสี้อชา คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
  5. อ. พญ.นวรรตน์ จินตกุล โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
  6. พญ.อุบลวรรณ วัฒนาติลกุล สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
  7. พญ.รัชฌาณี หล่อมณีพันธ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
  8. พญ.ทิพย์รัตน์ ศฤงคารินกุล สถาบันประสาทวิทยา
  9. ผศ. นพ.วรพล อรามรัศมีกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
  10. ภก.ธนภฤต มงคลชัยภักดิ์ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
  11. ภก.พุทธิภูมิ ประเสริฐกุล คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
  12. รศ.ดร.อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
  13. ภญ.สมฤทัย สุพรรณกุล สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
  14. คุณเยาวลักษณ์ คำทวี สำนักงานประกันสังคม
  15. คุณมนพร เบญจพร กรมบัญชีกลาง
  16. ภญ.มนิศรา จินตananนท์ บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  17. ภญ.กุลจิรัศย์ สุทธิพัฒน์ดำรง บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  18. คุณเบญจวรรณ สิริอุทัย บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  19. Mr. Derek Hong บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซดติกอล จำกัด
  20. Mr. SeungGoo Kang บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซดติกอล จำกัด
  21. คุณชลพรรณ ลักขณาวงศ์ บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซดติกอล จำกัด

22.	ภก.นิตินันท์ ภูริปริษา	บริษัท ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด
23.	ภก.นภัทรพล มหาพงษ์ศินทร์	บริษัท ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด
24.	ภญ.สุธาทิพย์ มณีสอง	บริษัท ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด
25.	รศ. พญ.วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ	หัวหน้าหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ
26.	ดร. ภญ.พัทธรา สีหทรงค์	นักวิจัยหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ
27.	ภญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง	ผู้ช่วยวิจัย
28.	ภญ.พรธิดา หัตถโนนตุน	ผู้ช่วยวิจัย

6

7 **เริ่มประชุมเวลา 9.00 น.**

8           ดร. ภญ.พัทธรา สีหทรงค์ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุม และแจ้งวัตถุประสงค์ของการประชุมนี้ คือ  
 9 เพื่อขอข้อคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่อโครงการวิจัย ซึ่งข้อคิดเห็นที่ได้รับในการประชุมครั้งนี้  
 10 นี้ ทีมวิจัยจะนำไปปรับแก้โครงการวิจัย เพื่อนำเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้  
 11 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป จากนั้นได้ดำเนินการประชุมตามวาระ โดยมี  
 12 ภญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง และ ภญ.พรธิดา หัตถโนนตุน เป็นผู้นำเสนอโครงการวิจัยในภาพรวม (รายละเอียด  
 13 ดังสิ่งที่ส่งมาด้วย 1)

14 *ที่ประชุมอภิปรายร่วมกันอย่างกว้างขวาง สรุปได้ดังนี้*

15 **1. กลุ่มผู้ป่วยของการศึกษา (participant: P)**

16 **1.1. ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเด็กสมองพิการ (cerebral palsy) ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่**

17           ที่ประชุมเสนอให้กำหนดอายุผู้ป่วยที่จะเข้าการศึกษาตั้งแต่ 18 เดือนขึ้นไปเพื่อให้เป็นไปตามเงื่อนไขที่  
 18 กำหนดไว้ในเอกสารกำกับยา (patient information leaflet) ส่วนการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis)  
 19 ให้ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ ซึ่งทีมวิจัยจะหาช่วงอายุที่เหมาะสมอีกครั้ง (age group cutoffs)  
 20 นอกจากนี้ ที่ประชุมเสนอให้เพิ่มการวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่มีค่า Modified Ashworth Scale (MAS) ตั้งแต่ 1+ ขึ้น  
 21 ไปด้วย

22 **1.2. ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (post-stroke spasticity)**

23           ที่ประชุมเสนอให้เพิ่มการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่มีค่า Modified Ashworth Scale (MAS) ตั้งแต่  
 24 1+ ขึ้นไป และวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยแบ่งผู้ป่วยตามระยะเวลาที่ได้รับยา botulinum toxin type A นับจากการ

25 เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (onset) ออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี onset น้อยกว่า 6 เดือน และผู้ป่วยที่มี onset  
26 ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป

### 27 1.3. ภาพรวม

28 ที่ประชุมเสนอให้กำหนดเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือผู้ป่วยที่มีภาวะเอ็นหดรั้งหรือข้อติดยึด  
29 (contracture) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่สามารถรักษาด้วยการใช้ยา botulinum toxin type A

## 30 2. เทคโนโลยีที่ประเมิน (intervention)

### 31 2.1. ข้อบ่งใช้ cerebral palsy ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่

32 ที่ประชุมเห็นด้วยกับการกำหนดเทคโนโลยีที่ประเมินคือ Botox® และ Dysport® โดยรูปแบบการใช้ยา  
33 ทั้ง 2 ชนิดเป็นไปตามที่ทีมวิจัยนำเสนอ

### 34 2.2. ข้อบ่งใช้ post-stroke spasticity

35 ที่ประชุมเห็นด้วยกับการกำหนดเทคโนโลยีที่ประเมินคือ Botox®, Dysport® และ Nabota® โดย  
36 รูปแบบการใช้ยา Botox® และ Dysport® เป็นไปตามที่ทีมวิจัยนำเสนอ ซึ่งทีมวิจัยได้สอบถามข้อมูลการขึ้น  
37 ทะเบียนและรูปแบบการใช้ยา Nabota® จากผู้แทนบริษัทผู้ผลิต เนื่องจากการสืบค้นข้อมูล พบว่ายา Nabota®  
38 ได้รับทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยสำหรับรักษา upper limb spasticity เท่านั้น โดยมีรูปแบบการใช้ยา  
39 แตกต่างกันในแต่ละตำแหน่งที่ฉีด ทั้งนี้ ผู้แทนบริษัทผู้ผลิตยืนยันว่ายา Nabota® ได้รับทะเบียนตำรับยาใน  
40 ประเทศไทยสำหรับรักษา upper limb spasticity เท่านั้น และมีรูปแบบการใช้ยาเหมือนกับยา Botox® ซึ่ง  
41 ผู้แทนบริษัทผู้ผลิตสามารถรวบรวมและส่งข้อมูลเพิ่มเติมให้แก่ทีมวิจัยได้ภายหลังการประชุม

## 42 3. ทางเลือกเปรียบเทียบ (comparator)

43 ที่ประชุมเห็นด้วยกับการกำหนดทางเลือกเปรียบเทียบเป็น “การรักษามาตรฐานในปัจจุบัน (standard of  
44 care)” นอกจากนี้ ที่ประชุมให้ข้อมูลว่าถึงแม้ยาฉีด phenol จะสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วย cerebral palsy ที่มี  
45 ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่และผู้ป่วย post-stroke spasticity ได้ในบางกรณี แต่ในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวน  
46 น้อยที่ได้รับยาฉีด phenol เนื่องจากยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงต่อเส้นประสาท กล้ามเนื้อ และเส้นเลือดบริเวณที่ฉีด  
47 ดังนั้น ที่ประชุมเสนอให้ตัดการได้รับยาฉีด phenol ออกจากการรักษาในกลุ่ม standard of care

48 4. ผลลัพธ์ (outcome)

49 4.1. ข้อบ่งใช้ cerebral palsy ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่

50 ที่ประชุมให้ความเห็นว่า การประเมินประสิทธิผล (efficacy) ของยาควรประเมินจากการตอบสนองการ  
51 รักษาใน 2 ด้าน ได้แก่ 1) อาการเกร็งลดลง ซึ่งสามารถวัดได้จากเครื่องมือ เช่น Modified Ashworth Scale  
52 (MAS) หรือ Tardieu Scales (TS) และ 2) ผู้ป่วยสามารถบรรลุเป้าหมาย (goal) ที่ตั้งไว้ตั้งแต่ก่อนได้รับยา โดย  
53 เป้าหมายดังกล่าวอาจเป็นด้าน active function เช่น ผู้ป่วยมีท่าเดินหรือการเดินที่ดีขึ้น หรือด้าน passive  
54 function เช่น อาการปวดลดลง

55 4.2. ข้อบ่งใช้ post-stroke spasticity

56 ที่ประชุมให้ความเห็นว่า การประเมิน efficacy ของยาควรประเมินจากการตอบสนองการรักษาครบทั้ง 2  
57 ด้าน ได้แก่ 1) อาการเกร็งลดลง โดยใช้เครื่องมือ MAS และ 2) ผู้ป่วยสามารถบรรลุเป้าหมาย (goal) ที่ตั้งไว้ตั้งแต่  
58 ก่อนได้รับยา โดยเป้าหมายดังกล่าวอาจเป็นด้าน active function เช่น ผู้ป่วยสามารถใช้งานแขนและมือได้ดีขึ้น  
59 หรือด้าน passive function เช่น ผู้ป่วยสามารถดูแลสุขอนามัยได้ดีขึ้น

60 4.3. ภาพรวม

61 รูปแบบการประเมิน efficacy ของยาควรเป็นไปตามข้อมูลที่มีอยู่ในเวชระเบียนของการรักษาผู้ป่วยแบบ  
62 routine และเป็นข้อตกลงร่วมกันระหว่างสถานที่การศึกษา (study site) ทุกแห่ง ดังนั้น ทีมวิจัยจึงเสนอให้มีการ  
63 จัดประชุมกลุ่มย่อยของผู้แทน study site ทุกแห่งอีกครั้งเพื่อกำหนดวิธีการประเมิน efficacy ในด้านต่างๆ เช่น  
64 เครื่องมือที่ใช้ประเมิน เกณฑ์การประเมินการตอบสนอง และระยะเวลาที่วัดผลลัพธ์หลังจากได้รับยาแต่ละครั้ง

65 5. โครงสร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model structure)

66 5.1. ข้อบ่งใช้ cerebral palsy ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่

67 ที่ประชุมให้ข้อมูลว่าผู้ป่วยสามารถได้รับการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ (orthopedic surgery) ได้มากกว่า 1  
68 ครั้ง โดยผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มตอบสนองต่อการรักษา (response to treatment) มีโอกาสที่จะต้องทำ orthopedic  
69 surgery น้อยครั้งกว่า รวมถึงมีแนวโน้มที่จะมีผลลัพธ์หลังการผ่าตัดที่ดีกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการ  
70 รักษา (non-response to treatment)

71 ในทุกกลุ่มผู้ป่วย (รวมถึงผู้ป่วยที่เคยทำ orthopedic surgery) สามารถได้ยา botulinum toxin type A  
72 มากกว่า 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามมีข้อมูลว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาเข็มแรกมากที่สุด และ

73 การตอบสนองจะลดลงหลังจากได้รับยาเข็มถัดๆ ไป โดยที่ประชุมเสนอให้กำหนดระยะเวลาการรักษาให้สอดคล้อง  
74 กับ clinical trial

75 ที่ประชุมเสนอให้เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยในสถานะสุขภาพ (health state) ของ orthopedic surgery จะ  
76 เสียชีวิตได้ในระหว่างรอบการวิเคราะห์ (cycle length) ที่ 6 เดือน อย่างไรก็ตามที่ประชุมบางส่วนให้ข้อคิดเห็นว่  
77 การเสียชีวิตจาก orthopedic surgery เกิดขึ้นน้อยมาก

## 78 5.2. ข้อบ่งใช้ post-stroke spasticity

79 ที่ประชุมให้ข้อมูลว่าปัจจุบันไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการได้รับยา botulinum toxin type A จะมี  
80 ผลการรักษาต่อเนื่องหลังจากหยุดได้รับยา (carryover effect) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาแล้วสามารถ  
81 กลับมามีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งซ้ำได้อีกในตำแหน่งอื่น

82 ที่ประชุมเสนอให้กำหนดระยะเวลาการรักษาให้สอดคล้องกับ clinical trial โดยไม่ต้องจำกัดจำนวนครั้งที่  
83 ผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A จนกว่าผู้ป่วยจะไม่มีข้อบ่งใช้ในการใช้ยา หรือ  
84 ต้องการหยุดยาตามความสมัครใจ

## 85 6. ข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลอง (Input parameter) ในทั้งสองข้อบ่งใช้

### 86 6.1. Efficacy ของยา

87 ที่ประชุมเสนอให้วิเคราะห์ efficacy ของยา botulinum toxin type A แยกตามแต่ละข้อการค้ำและ  
88 วิเคราะห์แยกระหว่าง upper limbs และ lower limb

89 ที่ประชุมให้ข้อมูลว่าการได้รับยา botulinum toxin type A ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย พบ  
90 เพียงการศึกษาที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วย cerebral palsy ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ ที่มี GMFCS ระดับ 4-5 จะมี  
91 อัตราการเสียชีวิตสูงกว่า GMFCS ระดับ 1-3 ดังนั้นทีมวิจัยสามารถใช้ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค  
92 cerebral palsy และ post-stroke โดยทั่วไปได้

### 93 6.2. ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ของผู้ป่วยที่ได้รับ 94 standard of care

95 ที่ประชุมเสนอให้ทีมวิจัยกำหนดเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก  
96 (exclusion criteria) สำหรับให้แพทย์ประจำสถานที่การศึกษา (study site) ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับ  
97 standard of care ย้อนหลัง เพื่อหา transitional probability

98       **6.3. ต้นทุน (cost)**  
99           ที่ประชุมเสนอให้ทีมวิจัยเพิ่มการเก็บข้อมูลในสถานพยาบาลต่างจังหวัด เนื่องจากการรักษาพยาบาลของ  
100       สถานพยาบาลในกรุงเทพมหานครและสถานพยาบาลในต่างจังหวัดอาจมีต้นทุนที่แตกต่างกัน โดยที่ประชุมเสนอให้  
101       เพิ่ม study site ในจังหวัดขอนแก่น และเชียงใหม่

102           ทีมวิจัยสอบถามเกี่ยวกับแหล่งข้อมูลของราคายาที่ควรนำมาใช้ในการศึกษา โดยผู้แทนจากบริษัทยา  
103       botulinum toxin type A ทั้ง 3 ชื่อการค้าแจ้งความประสงค์ในการยื่นเสนอราคาเพื่อใช้ในการประเมินความ  
104       คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการศึกษานี้โดยเฉพาะ

105       **6.4. ข้อมูลคุณภาพชีวิต/ ค่าอรรถประโยชน์ (utility)**  
106           ที่ประชุมแสดงความกังวลถึงการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากผู้ป่วย cerebral palsy ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูล  
107       ไปข้างหน้า (prospective data collection) ตามจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่กำหนด เนื่องจาก 1) ในแต่ละสถานะ  
108       สุขภาพ (health state) จะต้องมียุผู้ป่วยครบทุกช่วงอายุ เนื่องจากทีมวิจัยวางแผนจะทำ subgroup analysis ตาม  
109       ช่วงอายุ และ 2) ผู้ป่วย cerebral palsy ในแต่ละช่วงอายุจำเป็นต้องใช้เครื่องมือหรือวิธีในการเก็บข้อมูลแตกต่าง  
110       กัน เช่น หากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 12 ปีจะใช้วิธีการสัมภาษณ์ตัวแทน (proxy) ของผู้ป่วย หากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า  
111       4 ปีจะใช้เครื่องมือ VAS แทนการสัมภาษณ์ด้วย EQ-5D-Y เป็นต้น

112           นอกจากนี้ ที่ประชุมเสนอให้ทีมวิจัยกำหนดเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก  
113       (exclusion criteria) ของผู้ป่วยในแต่ละ health state ที่ชัดเจนเพื่อให้ผู้แทนของแต่ละ study site สามารถ  
114       ประมาณการณ์จำนวนผู้ป่วยได้

115

รายละเอียดการวิเคราะห์หัตถ์นทุรพลประโยชน์ตามข้ออภิปรายของที่ประชุมสรุปได้ดังError! Not a valid bookmark self-reference.

ตารางที่ 1 รายละเอียดการวิเคราะห์หัตถ์นทุรพลประโยชน์ที่ได้แก้ไขตามข้ออภิปรายของที่ประชุม

หัวข้อ	Cerebral palsy	Post-stroke spasticity
Participant (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Focal/multi focal/regional spasticity in children with cerebral palsy</li> <li>• Upper and lower limbs</li> <li>• Aged 18 month -18 years</li> <li>• Base case:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GMFCS level 1-3</li> <li>○ MAS <math>\geq</math> 2</li> </ul> </li> <li>• Subgroup:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ All age group</li> <li>○ GMFCS level 4</li> <li>○ MAS <math>\geq</math> 1+</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-stroke focal spasticity</li> <li>• Upper and lower limbs</li> <li>• Aged <math>&gt;</math> 18 years</li> <li>• Base case:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MAS <math>\geq</math> 2</li> </ul> </li> <li>• Subgroup:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MAS <math>\geq</math> 1+</li> <li>○ Onset (&lt;6 months/ <math>\geq</math>6 months)</li> </ul> </li> </ul>
Intervention (I)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Onabotulinumtoxin A (Botox®) 100 units/vial</li> <li>2) Abobotulinumtoxin A (Dysport®) 500 units/vial</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Onabotulinumtoxin A (Botox®) 100 units/vial</li> <li>2) Abobotulinumtoxin A (Dysport®) 500 units/vial</li> <li>3) Prabotulinumtoxin A (Nabota®) 50/ 100/ 200 units/vial</li> </ol>
Comparator (C)	Standard of care:	Standard of care:

หัวข้อ	Cerebral palsy	Post-stroke spasticity
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral antispasmodic drugs</li> <li>• Physiotherapy</li> <li>• Orthosis</li> <li>• Occupational Therapy</li> <li>• Rehabilitation</li> <li>• Orthopedic Surgery</li> </ul> <p><u>Exclusion</u> : phenol</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral antispasmodic drugs</li> <li>• Physiotherapy</li> <li>• Orthosis</li> <li>• Occupational Therapy</li> <li>• Rehabilitation</li> </ul> <p><u>Exclusion</u> : phenol</p>
Outcome (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Treatment efficacy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spasticity <i>and</i></li> <li>○ Individualized goals</li> </ul> </li> <li>• <b>EE Model outcome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Life-year (LY)</li> <li>○ Quality-adjusted life year (QALY)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment efficacy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Spasticity <i>and</i></li> <li>○ Individualized goals</li> </ul> </li> <li>• EE Model outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Life-year (LY)</li> <li>○ Quality-adjusted life year (QALY)</li> </ul> </li> </ul>

หัวข้อ	Cerebral palsy	Post-stroke spasticity
Model structure		
Input parameters	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Transitional probability – Research team to set inclusion/ Exclusion criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment response and Disease progression:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Standard of care: retrospective chart review and parametric survival analysis</li> <li>▪ Botulinum toxin type A: systematic review and network meta-analysis of each trade name and origin of disease (upper limb or lower limb)</li> </ul> </li> <li>○ Mortality: gender-specific hazard ratios for cerebral palsy patients and post-stroke patients adjusted age- and gender-specific mortality rates from the general Thai population</li> </ul> </li> </ul>	

หัวข้อ	Cerebral palsy	Post-stroke spasticity
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cost</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Direct medical cost <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medical treatment cost: hospital database (5-year retrospective data retrieval)</li> <li>▪ Price of botulinum toxin type A: drug price submitted by pharmaceutical manufacturers</li> </ul> </li> <li>○ Direct non-medical cost: patient/ care giver interview</li> </ul> </li> <li>• <i>Health-related Quality of Life (Utility) – Research team to set inclusion/ Exclusion criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cerebral palsy: EQ-5D-Y (patient/ proxy) and VAS (proxy)</li> <li>○ Post-stroke: EQ-5D-5L (patient)</li> </ul> </li> </ul>	

ท้ายนี้ ดร. ภกญ.พัทธรา สีหทรงค์ ขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่เข้าร่วมการประชุมและให้ข้อมูลรวมทั้งข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในครั้งนี้ และกล่าวปิดการประชุม

ปิดประชุมเวลา 12.15 น.

ผู้จัดรายงานการประชุม

ภกญ.พรธิดา หัตถ์โนนตุน  
ภกญ.จุฑามาศ พรวนแจ้ง

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

ดร.ภกญ.พัทธรา สีหทรงค์

## ภาคผนวก ค รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น

- 1 รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น โครงการการศึกษาการ
- 2 ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A
- 3 วันพฤหัสบดีที่ 16 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เวลา 13.30 – 15.30 น.
- 4 ผ่านโปรแกรม Zoom (meeting ID: 956 3481 3581)
- 5 รายชื่อผู้เข้าร่วมประชุม
  1. ผศ. นพ.วิชณุ กัมทรทิพย์ หัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  2. ผศ. พญ.ผกามาส ตันวิจิตร ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  3. รศ. พญ.ธีรดา พลอยเพชร ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
  4. อ. พญ.นวรรตน์ จินตกุล คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
  5. พญ.รัชฌานี หล่อมณีพันธ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
  6. พญ.ทิพย์รัตน์ ศฤงคารินกุล สถาบันประสาทวิทยา
  7. ผศ. นพ.วรพล อรัณศรีภูมิ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
  8. ภก.ธนภฤต มงคลชัยภักดิ์ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาประสาทวิทยา คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
  9. ภก.พุทธรวิฐ ประเสริฐกุล คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
  10. รศ.ดร.อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
  11. ภกญ.สมฤทัย สุพรรณกุล สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
  12. คุณเยาวลักษณ์ คำทวี สำนักงานประกันสังคม
  13. คุณมนพร เบญจพร กรมบัญชีกลาง
  14. ภกญ.มินศรา จินตananนท์ บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  15. ภกญ.กุลจิรัศย์ สุทธิพัฒน์ดำรง บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  16. คุณเบญจวรรณ สินธุ์สวัสดิ์ บริษัท แอลเลอร์แกน จำกัด
  17. Mr. Chaeyoung Kim บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซติคอล จำกัด
  18. Mr. Heeyeon Kim บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซติคอล จำกัด
  19. Ms. Hyerim Yang บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซติคอล จำกัด
  20. คุณเนตติกา พันธุกานนท์ บริษัท แดวุง ฟาร์มาเซติคอล จำกัด
  21. ภก.นิติพันธ์ ภูริปริษา บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด

- |     |                                  |   |
|-----|----------------------------------|---|
| 22. | ภก.นภัทรพล มหาพงษ์ศินทร์         | บริษัท ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด                    |
| 23. | Miss Sirana Tinmanee             | บริษัท ซิลลิก ฟาร์มา จำกัด                    |
| 24. | รศ. พญ.วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ | หัวหน้าหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ  |
| 25. | ดร. ภกญ.พัทธรา สีหทรงค์          | นักวิจัยหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ |
| 26. | ภกญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง            | ผู้ช่วยวิจัย                                  |
| 27. | ภกญ.พรธิดา หัตถ์โนนตุน           | ผู้ช่วยวิจัย                                  |

6

7 **เริ่มประชุมเวลา 13.30 น.**

8 ดร. ภกญ.พัทธรา สีหทรงค์ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุม และแจ้งวัตถุประสงค์ของการประชุมนี้ คือ  
 9 เพื่อขอข้อคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ซึ่งข้อคิดเห็นที่ได้รับในการประชุม  
 10 ครั้งนี้ ทีมวิจัยจะนำไปปรับแก้ผลการศึกษา เพื่อนำเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต  
 11 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป จากนั้นได้ดำเนินการประชุมตามวาระ โดยมี  
 12 ภกญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง และ ภกญ.พรธิดา หัตถ์โนนตุน เป็นผู้นำเสนอโครงการวิจัยในภาพรวม (รายละเอียด  
 13 ดังสิ่งที่ส่งมาด้วย 1)

14 *ที่ประชุมอภิปรายร่วมกันอย่างกว้างขวาง สรุปได้ดังนี้*

15 **1. กลุ่มผู้ป่วยของการศึกษา (participant: P)**

16 **1.1. ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเด็กสมองพิการ (cerebral palsy) ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่**

17 ที่ประชุมเสนอให้กำหนดอายุผู้ป่วยสำหรับการเริ่มให้ยา botulinum toxin type A (BoNT-A) ที่อายุ 18  
 18 เดือน แทนการเริ่มที่อายุ 5 ปี<sup>1</sup> เนื่องจากการให้ยา BoNT-A ในผู้ป่วยตั้งแต่อายุน้อยจะทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนอง  
 19 ต่อการรักษาและมีพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวดีขึ้น กล่าวคือ เมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้นมักมีภาวะเอ็นกล้ามเนื้อหด  
 20 ลั้นและข้อยึดติดมากขึ้น โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวสูงสุดและคงที่ที่อายุประมาณ 6 ปี

21

22

---

<sup>1</sup> อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมย้อนหลัง 5 ปี ใน 3 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระ  
 เกียรติ และสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

23 1.2. ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ (post-stroke spasticity)  
24 ที่ประชุมเสนอให้กำหนดระยะเวลาที่ได้รับยา BoNT-A นับจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (post-  
25 stroke duration) เป็น 1 ปี หรือ 6 เดือน แทนการกำหนดระยะเวลาที่ 5 ปี<sup>2</sup> เนื่องจากผู้ป่วยที่มี post-stroke  
26 duration สั้นจะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (golden period) นอกจากนี้ ที่ประชุมให้ข้อมูลว่ามีการเก็บ  
27 ข้อมูลประสิทธิผล (effectiveness) ของการใช้ยา BoNT-A ในผู้ป่วยชาวเกาหลีใต้ ทีมวิจัยจึงขอสนับสนุนข้อมูล  
28 ดังกล่าวจากผู้แทนบริษัท แดวุง ฟาร์มาเซดิกอล จำกัด

## 29 2. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (input parameters)

### 30 2.1. ระยะเวลาของการผ่าตัดออร์โธปิดิกส์ (orthopedic surgery)

31 ที่ประชุมเสนอให้ปรับระยะห่างของการผ่าตัดออร์โธปิดิกส์ซ้ำ (ครั้งที่ 2 และ 3) ของผู้ป่วยเด็กสมองพิการ  
32 ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่ให้สอดคล้องกับข้อมูลการผ่าตัดออร์โธปิดิกส์จริง ซึ่งทีมวิจัยจะปรับแก้โดยใช้  
33 ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง

### 34 2.2. เกณฑ์การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

35 ที่ประชุมเสนอให้ใช้เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาโดยประเมินจากค่า MAS ที่ลดลง หรือ การบรรลุ  
36 เป้าหมายสำหรับการวิเคราะห์ความคุ้มค่า ในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง  
37 เฉพาะที่

### 38 2.3. ขนาดยา BoNT-A

39 ที่ประชุมเสนอให้ปรับขนาดยา Botox® และ Nabota® ที่ใช้วิเคราะห์ความคุ้มค่า ในกรณีฐาน (base-  
40 case analysis) สำหรับข้อบ่งใช้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากเดิม 200 unit  
41 ต่อการฉีด 1 ครั้ง เป็น 150 unit ต่อการฉีด 1 ครั้ง

### 42 2.4. ประสิทธิภาพ (efficacy)

43 ทีมวิจัยขอสนับสนุนข้อมูล efficacy ของยา BoNT-A ชื่อการค้า Botox® และ Dysport® ในข้อบ่งใช้  
44 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งใน lower limb จากบริษัทผู้ผลิตเพิ่มเติม เพื่อใช้ในการ

---

<sup>2</sup> Post-stroke duration เฉลี่ย ที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง 1 ปี ใน 3 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลธรรมศาสตร์  
เฉลิมพระเกียรติ และสถาบันประสาทวิทยา

45 วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย เนื่องจากยา BoNT-A ได้รับทะเบียนตำรับยาแบบ stand alone จึงไม่ควรอนุมานว่ายา  
46 แต่ละชื่อการค้ามี efficacy เท่ากัน

#### 47 2.5. อรรถประโยชน์ (utility)

48 ที่ประชุมเสนอให้คำนวณค่าอรรถประโยชน์ในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง  
49 เฉพาะที่ ที่ได้จากแบบสอบถาม EQ-5D-Y โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์ (co-efficient) ของประเทศญี่ปุ่น เนื่องจาก  
50 ปัจจุบันยังไม่มีค่าสัมประสิทธิ์ในการคำนวณค่าอรรถประโยชน์ของประเทศไทย นอกจากนี้ หากมีข้อมูลเพียงพอ  
51 ทีมวิจัยจะคำนวณค่าอรรถประโยชน์แยกตามปัจจัย เช่น จำนวนครั้งของการผ่าตัดต่อออร์โธปิดิกส์ หรือระยะเวลานับ  
52 จากการผ่าตัดออร์โธปิดิกส์

### 53 3. ประเด็นอื่น ๆ

#### 54 3.1. ความแตกต่างของยา BoNT-A ในแต่ละชื่อการค้า

55 ที่ประชุมสอบถามเกี่ยวกับความยากง่ายของการบริหารยาในแต่ละชื่อการค้า ได้แก่ การเตรียมยาฉีด  
56 เทคนิคการฉีดยา และการปริมาณยาเหลือทิ้ง (waste) ทั้งนี้ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อมูลว่าการเตรียมยาฉีดมีความ  
57 แตกต่างกันเล็กน้อยเพราะยามีคุณสมบัติการละลายที่ต่างกัน แต่ขั้นตอนดังกล่าวไม่มีผลกับความยากง่ายของ  
58 การบริหารยาและเทคนิคการฉีดยา รวมถึงแพทย์สามารถบริหารปริมาณยาในทุกชื่อการค้าไม่ให้เกิดข้อเสีย อย่างไร  
59 ก็ตาม การมียามากกว่า 1 ชื่อการค้ามีประโยชน์ในกรณีผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลานานและเกิดภาวะดื้อยา  
60 (drug resistance) จนจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาในชื่อการค้าอื่น หรือในด้านความมั่นคงในห่วงโซ่อุปทาน (supply  
61 security)

#### 62 3.2. ข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับการต่อรองราคาขาย

63 ทีมวิจัยขอข้อมูลจากตัวแทนสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยที่มีการ  
64 ใช้ยา BoNT-A ในข้อบ่งใช้ที่ได้รับการบรรจุเป็นบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว เพื่อใช้ในการคำนวณราคาขายที่เหมาะสม  
65 และเป็นข้อมูลในการต่อรองราคาขายในอนาคต

#### 66 4. ตัวแปรที่ใช้ในการคำนวณภาวะด้านงบประมาณ (budget impact analysis: BIA)

67 ที่ประชุมเสนอให้กำหนดจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการคำนวณ BIA ให้สอดคล้องกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการ  
68 ประเมินความคุ้มค่า ตามที่ได้อภิปรายข้างต้น นอกจากนี้ที่ประชุมเสนอให้กำหนดสัดส่วนการเข้าถึงยา ตาม  
69 ประสิทธิภาพการใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ ร้อยละ 30 ในปีที่ 1, ร้อยละ 50 ในปีที่ 2 และร้อยละ 100  
70 ตั้งแต่ปีที่ 3 เป็นต้นไป

- 71            ทำยนี้ ดร. ภกญ.พัทธรา สีสหวรงค์ ขอขอบคุณผู้เขี้ยวชาญทุกท่นที่เข้าร่วมการประชุมและให้ข้อมูลรวมทั้ง  
72    ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในครั้งนี และกล่าวปิดการประชุม  
73    ปิดประชุมเวลา 15.30 น.

ผู้จัดรายงานการประชุม  
ภกญ.เพริธิดา หัตถโนนต่น  
ภกญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง

ผู้ตรวจรายงานการประชุม  
ดร.ภกญ.พัทธรา สีสหวรงค์

74

## ภาคผนวก ง เอกสารแจ้งผลการพิจารณาอนุมัติจริยธรรมการวิจัย

### 1. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

2 WANGLANG Rd. BANGKOKNOI  
BANGKOK 10700



Tel. +66 2419 2667-72  
Fax. +66 2411 0162

### Siriraj Institutional Review Board

#### Certificate of Approval

COA no. Si 1011/2021

Protocol Title (English) : An Economic Evaluation and Budget Analysis of Botulinum toxin type A in focal spasticity in adult with Post-Stroke  
Protocol Title (Thai) : การศึกษาการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา botulinum toxin type A ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง  
SIRB Protocol No. : 1055/2564(IRB1)  
Principal Investigator/Affiliation: Pattara Leelahavarong, Ph.D. / Siriraj Health Policy Unit  
Research site : Faculty of Medicine Siriraj Hospital  
Duration of research : 1 year  
Approval date : December 21, 2021  
Expired date : December 20, 2022

This is to certify that Siriraj Institutional Review Board is in full compliance with international guidelines for human research protection such as the Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

(Assoc. Prof. Nisarat Opartkiattikul, M.D., Ph.D.)

Chairperson

24 DEC 2021

date

(Prof. Prasit Watanapa, M.D., Ph.D.)

Dean of Faculty of Medicine Siriraj Hospital

27 DEC 2021

date

#### Approval includes :

1. SIRB submission form, Version 1 date 08.12.2021
2. Proposal, Version 1 date 08.12.2021
3. Participant information sheet, Version date 08.12.2021
4. Informed consent form, Version 1 date 08.12.2021
5. PS.CRF.data collection form, Version 1 date 08.12.2021
6. telePS.CRF.data collection form, Version 1 date 08.12.2021
7. PS.CRF.data collection form\_self\_utility, Version 1 date 08.12.2021
8. telePS.CRF.data collection form\_self\_utility, Version 1 date 08.12.2021
9. Data collection form from electronic database, Version 1 date 08.12.2021
10. Curriculum vitae

Page 1 / 2

หน่วยพิมพ์โรงพยาบาลศิริราช 2341/3,000 แผ่น/ต.ท.57/92667/Mat.10023252/3060/Mo.

## Summary of Responsibilities for Investigators Conducting Siriraj Institutional Review Board (SIRB) Approved Research

1. Maintain a regulatory file to support SIRB determination, including at minimum, the finalized protocol, the SIRB stamped original documents, and this certification of SIRB approval.
2. Conduct the research in compliance with the finalized protocol, and submit any changes to the research (protocol, recruitment material/methods, or other study materials) for SIRB review and approval prior to implementation, except when necessary to eliminate apparent immediate hazards to participants.
3. Use only the forms bearing the 'SIRB APPROVED STAMP' in the research.
4. Conduct the informed consent process without coercion or undue influence, and give sufficient opportunity to consider participation. One copy of the consent and/or assent form must be given to the subject after it is signed.
5. Promptly report to the SIRB of any new information that may affect the safety and well-being of the subjects.
6. Report to the SIRB all serious adverse events, unanticipated problems, protocol deviation and/or violation in accordance with the SIRB policy and operating procedures.
7. Provide the progress report to the SIRB as a Continuing Review 30 days prior to the COA expiration for at least once a year from the approval date unless otherwise indicated. The progress report must be used to renew approval prior to the expired date.
8. Provide the Final Report as a close-out within 30 days upon completion of the research.

**Non-compliance may result in the suspension or termination of the study.**

2. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาแพทยศาสตร์



หนังสือรับรองการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในคน  
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาแพทยศาสตร์  
99/209 หมู่ 18 ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ. ปทุมธานี 12120  
โทร. 02-9269704 , โทรสาร 02-5644444 ต่อ 7535

.....

หนังสือรับรองเลขที่ 088/2565  
รหัสโครงการวิจัย MTU-EC-RM-4-376/64  
โครงการวิจัยเรื่อง การศึกษาการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยาโบทูลินัมที่ออกจีน ชนิด เอ  
ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง  
ผู้วิจัย ดร.ภกญ.พัทธราสีพหรวงศ์  
รศ.พญ.วรลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ  
ภกญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง  
ภกญ.พรธิดา หัตถโนนตุ่น  
ผศ.พญ.ชื่นชม ช่อสี้อชา  
อ.พญ.นวรรตน์จินตกุล

หน่วยงานที่รับผิดชอบ ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
โทร. 061-5479547

เอกสารที่รับรอง

1. โครงร่างการวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 4 มีนาคม 2565
2. เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 4 มีนาคม 2565
3. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 4 มีนาคม 2565
4. แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 4 มีนาคม 2565
5. ประวัติและหลักฐานการอบรม ของ
  - ดร.ภกญ.พัทธราสีพหรวงศ์
  - รศ.พญ. วรลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ
  - ภกญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง
  - ภกญ.พรธิดา หัตถโนนตุ่น
  - ผศ.พญ.ชื่นชม ช่อสี้อชา
  - อ.พญ.นวรรตน์จินตกุล



3. สำนักงานคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันประสาทวิทยา



เอกสารเลขที่ 020.../2565

คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันประสาทวิทยา  
สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย	การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยาโบทูลินัมที่ออกซิน ชนิด เอ ในเงื่อนไขภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง
หมายเลขโครงการ	65009
ผู้วิจัยหลัก	ดร. ภกญ.พัทธรา สีหทรงค์
สถานที่ดำเนินการวิจัย	สถาบันประสาทวิทยา
เอกสารที่พิจารณาอนุมัติ	1. แบบเสนอโครงการวิจัย Version 2.0, Date: 4-March-2022 2. คำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย Version 3.0, Date: 27-April-2022 3. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย Version 2.0, Date: 4-March-2022 4. แบบสอบถามต้นทุนของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมอง version 2 ฉบับวันที่ 4 มีนาคม พ.ศ. 2565 5. แบบสอบถามเรื่องสุขภาพ version 2 ฉบับวันที่ 4 มีนาคม พ.ศ. 2565 6. แบบเปิดเผยการมีผลประโยชน์ทับซ้อนของผู้วิจัย Version Date: 19.07.2561 7. หลักฐานผ่านการฝึกอบรมเกี่ยวกับแนวปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี ฉบับวันที่ 24 ธันวาคม 2564
วันที่พิจารณาอนุมัติ	6 พฤษภาคม 2565

2/คณะกรรมการ...

## ภาคผนวก จ การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ กรณีใช้ AND criteria

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์สถานการณ์ในกรณีที่ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วย “AND criteria” กล่าวคือ ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ MAS ที่ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับและการบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ก่อนการรักษา (goal achievement) ตามมิติของ ICF ซึ่งมีผลการศึกษา (ตารางที่ 19) พบว่าการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่แบบ upper limb มีต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 88,065 – 92,808 บาท โดยสูงกว่าการรักษามาตรฐานเพียงประมาณ 6,807 – 11,549 บาท เช่นเดียวกับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb ที่มีต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 92,710 – 94,384 บาท โดยสูงกว่าการรักษามาตรฐานประมาณ 11,451 – 13,125 บาท

การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพพบว่า ปีชีวิต (ที่ไม่ปรับลดและปรับลด) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา botulinum toxin type A ร่วมกับการรักษามาตรฐานไม่แตกต่างกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่การใช้ยา botulinum toxin type A ทำให้ปีสุขภาพของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 0.018 – 0.029 สำหรับ upper limb และ 0.012 – 0.024 สำหรับ lower limb

เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) กับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่าไม่มียา botulinum toxin type A ทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยจากมุมมองทางสังคม โดยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 379,416 – 552,428 บาทต่อปีสุขภาพ ในขณะที่ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb มีค่า ICER อยู่ระหว่าง 495,300 – 1,15,579 บาทต่อปีสุขภาพ

**ตารางที่ 19** ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาพ และต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งเฉพาะที่จากโรคหลอดเลือดสมองเมื่อใช้ AND criteria\*

Base case	ทางเลือกในการรักษา <sup>c</sup>			
	SoC	Botox <sup>®d</sup> + SoC	Dysport <sup>®d</sup> + SoC	Nabota <sup>®d</sup> + SoC
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ upper limb</b>				
ต้นทุนตลอดชีพ	90,251	102,175	101,142	97,279
ต้นทุนตลอดชีพ <sup>b</sup>	81,259	92,808	91,808	88,065
ปีชีวิต	6.048	6.048	6.048	6.048
ปีชีวิต <sup>b</sup>	5.210	5.210	5.210	5.210

Base case	ทางเลือกในการรักษา <sup>c</sup>			
	SoC	Botox <sup>® d</sup> + SoC	Dysport <sup>® d</sup> + SoC	Nabota <sup>® d</sup> + SoC
ปีสุขภาวะ	3.628	3.651	3.658	3.647
ปีสุขภาวะ <sup>b</sup>	3.124	3.145	3.153	3.142
ผลต่างต้นทุน <sup>b</sup>		<b>11,549</b>	<b>10,550</b>	<b>6,807</b>
ผลต่างปีชีวิต		0.000	0.000	0.000
ผลต่างปีสุขภาวะ <sup>b</sup>		0.021	0.029	0.018
ICER ต่อปีสุขภาวะ		<b>552,428</b>	<b>379,416</b>	<b>389,397</b>
<b>ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งแบบ lower limb</b>				
ต้นทุนตลอดชีพ	90,251	103,803	102,075	
ต้นทุนตลอดชีพ <sup>b</sup>	81,259	94,384	92,710	
ปีชีวิต	6.048	6.048	6.048	
ปีชีวิต <sup>b</sup>	5.210	5.210	5.210	
ปีสุขภาวะ	3.628	3.641	3.653	
ปีสุขภาวะ <sup>b</sup>	3.124	3.136	3.148	
ผลต่างต้นทุน <sup>b</sup>		<b>13,125</b>	<b>11,451</b>	
ผลต่างปีชีวิต		0.000	0.000	
ผลต่างปีสุขภาวะ <sup>b</sup>		0.012	0.024	
ICER ต่อปีสุขภาวะ		<b>1,115,579</b>	<b>495,300</b>	

\*ใช้ “AND criteria” เป็นเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาและเริ่มการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่อายุ 55 ปีและมีระยะเวลาหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 1 ปี ซึ่ง “AND criteria” คือ ระดับ MAS ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ และ การบรรลุเป้าหมาย (*goal achievement*)

<sup>a</sup>ค่าเฉลี่ยจาก probabilistic model ที่มีการสุ่ม 5,000 ครั้ง; <sup>b</sup>ค่าปรับลดโดยอัตราปรับลดร้อยละ 3 ต่อปี

<sup>c</sup>SoC: Standard of care; <sup>d</sup>ให้ botulinum toxin type A ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 2 ปี