

## การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้สารสกัดกัญชา ชนิดซีบีดีสูงในการรักษาโรคลมชักดื้อยาในเด็ก

อาภาศรี ลุสวัสดิ์ พ.บ.\*, ปานิสรา สุดาจันทร์ พ.บ.\*, อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัต พ.บ., วท.ด.\*\*,  
ณัฐฐิญา คำพล ภ.ด.\*\*\*, น้ำฝน ศรีบัณฑิต ปส.ด.\*\*\*

\*กลุ่มงานกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ถ.ราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

\*\*สำนักที่ปรึกษากุมารแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ถนนติวานนท์ ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง  
จังหวัดนนทบุรี 11000

\*\*\*สาขาวิชาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพและการบริหารทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

## Abstract: Economic Evaluation of CBD-enriched Drug in Pediatric Drug-resistant Epilepsy

Apasri Lusawat, M.D.,\* Panisra Sudachan M.D.,\* Attasit Srisubat, M.D., Ph.D.,\*\*  
Nattiya Kapol, Ph.D.,\*\*\* Namfon Sribundit, Ph.D.\*\*\*

\*Pediatric Neurology Department, Neurological Institute of Thailand, Rajavithi Road,  
Ratchathewi, Bangkok, 10400

\*\*Office of Senior Advisor, Department of Medical Services, Ministry of Public Health,  
Tiwanon Road, Talat Khwan, Mueang, Nonthaburi, 11000

\*\*\*Department of Health Consumer Protection and Pharmacy Administration, Faculty  
of Pharmacy, Silpakorn University, Mueang, Nakhon Pathom, 73000  
(E-mail: lusawat@hotmail.com)

(Received: 26 January, 2023; Revised: 3 April, 2023; Accepted: 1 May, 2023)

**Background:** Drug-resistant epilepsy means a failure to stop seizures in spite of taking antiepileptic drugs of more than 2 types. It is found in about 30% of epileptic patients. Although there is evidence suggesting that cannabis-based products are effective in reducing seizures in pediatric drug-resistant epilepsy, the cost-effectiveness is not clear. **Objective:** To perform an economic evaluation of CBD-enriched drugs in pediatric drug-resistant epilepsy. **Methods:** A cost-utility analysis was conducted by using the Markov model based on a societal perspective. The model was developed to compare costs and quality-adjusted life years (QALYs) between the adjunctive treatment with CBD-enriched drugs and the regular treatment in pediatric drug-resistant epilepsy. Cost data were collected from the Neurological Institute of Thailand whereas the probability of clinical response and utility using the data from literature. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was presented in the value of the year 2020. The uncertainty of parameters was explored via a one-way sensitivity and probabilistic sensitivity analysis. **Results:** The total cost and QALYs of the CBD-enriched group VS the regular group were 3,178,112 THB VS 3,027,659 THB and 21.88 VS 21.07 years respectively. ICER was 187,108 THB/QALY. The one-way sensitivity analysis showed that the 3 most sensitive factors were the relative risk of status epilepticus, the probability of seizure relapse, and the relative risk of seizure-free of CBD to standard therapy. We further analyzed by calculating the proper cost of CBD to reach the willing to pay threshold at 160,000 THB and found that the lower price of CBD-enriched of 1,630 THB/1000mg (14.2% price reduction) will be cost-effective for pediatric drug-resistant epilepsy. It would also decrease the country's budget. **Conclusion:** The CBD-enriched drug is not cost-effective for pediatric drug-resistant epilepsy, but it can be improved by lowering the price by 14.2%.

**Keywords:** Pediatric drug-resistant epilepsy, CBD-enriched, Cost-effectiveness analysis

## บทคัดย่อ

**ภูมิหลัง:** โรคลมชักดื้อยาหมายถึง โรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก 2 ตัวแล้วไม่สามารถหยุดชักได้ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคลมชัก ถึงแม้ว่าสารสกัดกัญชาจะมีหลักฐานว่ามีประสิทธิผลในการลดชักในผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยาในเด็ก แต่ความคุ้มค่าของสารสกัดกัญชานี้ยังไม่ชัดเจน **วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความคุ้มค่าของสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงในโรคลมชักดื้อยาในเด็ก **วิธีการ:** วิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ โดยการใช้แบบจำลองมาร์คอฟด้วยมุมมองทางสังคมแบบจำลองถูกพัฒนาเพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและปีสุขภาวะ (QALYs) ของการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับยากันชักกับการรักษาด้วยยากันชักปกติในโรคลมชักดื้อยาในเด็กข้อมูลต้นทุนเก็บรวบรวมจากสถาบันประสาทวิทยาความน่าจะเป็นของการตอบสนองทางคลินิกและค่าอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ประเมินความคุ้มค่าโดยใช้อัตราส่วนต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่มในมูลค่าเงินของปี พ.ศ. 2563 วิเคราะห์ความไม่แน่นอนทางเดียวของตัวแปรและด้วยวิธีอาศัยความน่าจะเป็น **ผล:** ค่าใช้จ่ายทั้งหมดและ QALYs ของกลุ่มที่ใช้สารสกัดกัญชาเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ คือ 3,178,112 บาทกับ 3,027,659 บาทและ 21.88 กับ 21.07 ปีสุขภาวะตามลำดับ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) คือ 187,108 บาท/QALY การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนทางเดียวของตัวแปรพบว่าตัวแปรที่มีความไวและมีผลมากที่สุดต่อการเปลี่ยนแปลง ICER 3 ลำดับแรก คือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะชักต่อเนื่อง ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากหยุดชักเป็นไม่ตอบสนอง (relapse) และ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการหยุดชักของกลุ่มสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงเทียบกับยากันชักปกติตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติมโดยการคำนวณราคาของสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงที่เหมาะสมกับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท พบว่าหากราคาของสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงลดลงเหลือ 1,630 บาทต่อ 1,000 มิลลิกรัม (ลดลงร้อยละ 14.2) จะทำให้การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงในการรักษาโรคลมชักดื้อยาในเด็กมีความคุ้มค่า ซึ่งจะสามารถลดภาระงบประมาณของประเทศได้อีกด้วย **สรุป:** สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงไม่คุ้มค่าในการรักษาโรคลมชักดื้อยาในเด็กแต่ถ้าลดราคาลงร้อยละ 14.2 จะทำให้เพิ่มโอกาสคุ้มค่าได้

**คำสำคัญ:** การรักษาโรคลมชักดื้อยาในเด็ก, สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดี, การประเมินทางเศรษฐศาสตร์

## บทนำ

โรคลมชักดื้อยาหมายถึง โรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก 2 ตัวแล้วไม่สามารถหยุดชักได้ พบประมาณ ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคลมชัก และมีอาการชักที่รุนแรงและบ่อยทำให้มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และครอบครัวปัจจุบันมีการผลิตยากันชักชนิดใหม่ซึ่งมีราคาแพงและต้องนำเข้าจากต่างประเทศเพื่อควบคุมอาการชักที่รักษายากเหล่านี้ แต่ก็ยังไม่ได้ผลดีนัก การใช้สารสกัด

กัญชาในการรักษาโรคลมชักมีมาหลายพันปี<sup>1</sup> ในบางประเทศอนุญาตให้ใช้เป็นยาได้ และในหลายประเทศจัดเป็นสิ่งผิดกฎหมาย จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2017 มีการศึกษาแบบ randomized placebo controlled ใช้สารสกัดกัญชาชนิด cannabidiol (CBD) รักษาผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยาในเด็ก โรค Dravet และ Lennox-Gastaut Syndrome โดยกำหนดขนาดของยาที่ชัดเจน 10-20 mg/kg/day พบว่าลดอาการชักได้ และญาติผู้ดูแลผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่ออาการชักที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็มีผลข้างเคียงมากเช่นกัน<sup>3-5</sup> และมีการขยายการศึกษา single arm observational หรือ open label ในโรคลมชักดื้อยาในเด็กชนิดอื่นอีกหลายการศึกษารวมทั้งการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง (CBD:THC) อัตราส่วนต่าง ๆ กัน อาทิ 20:1, 50:1 และใช้ในขนาดยาที่แตกต่างกัน พบว่าประสิทธิผลการรักษาอาการชักในผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยาดังกล่าวมีผลเทียบเคียงแต่ละขนาดยาและผลข้างเคียงน้อยกว่าสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีบริสุทธิ์ในการศึกษา RCT<sup>6-10</sup> การศึกษาด้านความคุ้มค่าของการใช้สารสกัดกัญชาในโรคลมชักดื้อยาในเด็กยังไม่มีข้อสรุปในปัจจุบัน เนื่องจากสารสกัดกัญชาที่ผลิตในต่างประเทศที่เป็น medical grade มีราคาสูงมาก ทำให้มูลค่าของการรักษาด้วยยาชนิดนี้สูงกว่าเมื่อเทียบกับยากันชักมาตรฐานอื่น ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 2019 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ซึ่งเป็นองค์กรในการจัดทำมาตรฐานการรักษาโรคต่าง ๆ ของอังกฤษกำลังพิจารณาข้อมูลความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าว เพื่อการยอมรับยานี้เข้าเป็นการรักษามาตรฐานในโรคลมชักดื้อยาในเด็ก โรค Dravet และ Lennox-Gastaut Syndrome และโรคลมชักดื้อยาชนิดอื่น ๆ<sup>11</sup> ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2562 หลังจากประกาศใช้กฎหมายให้สามารถนำกัญชามาใช้ทางการแพทย์ได้ และอนุญาตให้ผลิตโดยองค์การของรัฐเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคโดยใช้ยาที่พัฒนาจากสมุนไพรที่ผลิตในประเทศ ดังนั้น สารสกัดกัญชาที่ผลิตในประเทศไทยชนิดซีบีดีสูงน่าจะเป็นทางเลือกใหม่ของการรักษาที่ราคาเหมาะสม การตัดสินใจที่จะเลือกวิธีการรักษาเพื่อให้เป็นนโยบายการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมจำเป็นต้องมีการประเมินระบบ (systematic assessment) ของค่าใช้จ่ายและความคุ้มค่า การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยาในเด็กด้วยสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง (CBD:THC > 20:1) ร่วมกับยากันชักมาตรฐาน

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้รูปแบบการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (markov model)<sup>12</sup> ทำการวิเคราะห์ต้นทุน และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นเปรียบเทียบระหว่างการรักษากันชักแบบปกติอย่างเดียวกับการรักษากันชักแบบปกติรวมกับการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงสำหรับการรักษาโรคลมชักดื้อยาในเด็ก

### ประชากร

ผู้ป่วยโรคลมชักเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปที่เคยรักษาโรค

ลมชักด้วยยามาตรฐานมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิดและยังมีอาการชักอยู่

#### ทางเลือกและขนาดในการรักษา

การศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบการรักษาโรคลมชักด้วยยาในเด็กด้วยทางเลือก 2 ทางเลือกคือ 1) ยากันชักแบบปกติ 2) ยากันชักแบบปกติร่วมกับการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงในรูปแบบน้ำมัน กำหนดขนาดที่ใช้อ้างอิงจาก meta-analysis ของ Pamplona และคณะ<sup>6</sup> คือ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน และขนาดสูงสุดที่ใช้ไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน

#### มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

มุมมองทางสังคม (societal perspective) โดยวิเคราะห์ต้นทุนที่เกิดขึ้นทั้งในส่วนของผู้ให้บริการและผู้ป่วย

#### กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง (time horizon)

ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น โดยจำลองสถานการณ์ตลอดชีวิต (life time) ของผู้ป่วยทั้งหมด

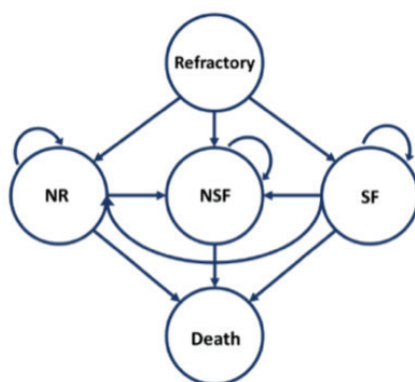
#### อัตราการปรับลด (discount rate)

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์นี้มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จึงมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกันได้ โดยใช้อัตราปรับลดที่ค่าอ้างอิง (reference case) 3% ต่อปี ตามคำแนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2555 และใช้ปี พ.ศ. 2563 เป็นปีฐานในการคิดต้นทุนและผลลัพธ์

#### การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลอง Markov ที่ประกอบด้วย 5 สถานะสุขภาพ (health state) ได้แก่ refractory, no response (NR), not seizure free (NSF), seizure free (SF) และ death โดยผู้ป่วย

ในแบบจำลองเป็นผู้ป่วยเด็กโรคลมชักดื้อยาจะเข้ามาอยู่สถานะสุขภาพ refractory หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบปกติหรือได้รับการรักษาแบบปกติร่วมกับการได้รับสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง ผลการรักษาจะมีโอกาสเป็นไปได้ 3 ลักษณะ โดยมีเส้นลูกศรแสดงการเปลี่ยนแปลงของสถานะสุขภาพ หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาคือลดอาการชักได้ 100% จะย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพของการตอบสนอง 100% (SF) แต่หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยลดอาการชักได้ 50-99% จะย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพตอบสนอง 50-99% (NSF) หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาโดยลดอาการชักได้น้อยกว่า 50% จะย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพไม่ตอบสนอง (NR) หลังจากนั้นก็จะมีการรักษาผู้ป่วยต่อเนื่องไปและประเมินผลลัพธ์การรักษาในทุก 3 เดือน โดยผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพจะมีโอกาสเปลี่ยนไปอยู่ในสถานะสุขภาพอื่นได้ คือ ผู้ที่อยู่ในสถานะสุขภาพ SF อาจย้ายไปอยู่ที่ NSF ได้ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษาลดลงโดยมีอาการชักลดลง 50-99% และอาจย้ายไปอยู่ที่ NR ได้ถ้ามีการตอบสนองโดยอาการชักลดลงได้น้อยกว่า 50% ส่วนผู้ที่อยู่ในสถานะสุขภาพ NSF อาจย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพ SF ได้ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษาโดยลดอาการชักได้เป็น 100% และอาจย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพ NR ได้ถ้าลดอาการชักได้น้อยกว่า 50% ส่วนผู้ที่อยู่ในสถานะสุขภาพ NR อาจย้ายไปอยู่ที่สถานะสุขภาพ NSF ได้ถ้าลดอาการชักได้เป็น 50-99% นอกจากนี้ผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพอาจยังคงอยู่ที่สถานะสุขภาพเดิม หรือเปลี่ยนเป็นสถานะสุขภาพเสียชีวิตได้แบบจำลองแสดงการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพตามการดำเนินไปของโรคและการรักษาแสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยโรคลมชักดื้อ

NR = No response, NSF = Not seizure free, SF = Seizure free

#### ข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยในแบบจำลอง

1) ผู้ป่วยที่ได้รับการสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับยากันชักแบบปกติจะได้รับสารสกัดกัญชาเป็นระยะเวลา 5 ปี 2) ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (NR) เป็นระยะเวลา 1 ปีจะหยุดการให้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง 3) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือการเกิด serious adverse event คือ status epilepticus และการเพิ่มขึ้นของ aminotransferase 4) ภายหลังจาก cycle แรกของการ

รักษาด้วยยากันชักแบบปกติ ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพไม่ตอบสนอง (NR) จะมีโอกาสเปลี่ยนเป็นสถานะสุขภาพ NSF แต่ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพ NSF จะไม่มีโอกาสเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็น SF ได้ (ผู้ป่วยในการศึกษานี้ จัดเป็นกลุ่มที่ดื้อยามาก ไม่มีโอกาสหยุดชัก)แบบจำลองและข้อตกลงเบื้องต้นนี้ได้รับการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญด้านกุมารประสาทวิทยาแล้ว

**ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง**  
**1) ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ**

ข้อมูลประสิทธิผลการรักษาและความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ซึ่งรวบรวมจากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เป็นหลัก ประสิทธิภาพ

ของของยาจะนำมาใช้คำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในระยะเวลา 3 เดือนการคำนวณอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่อาศัยจากการศึกษาของ Kinderen<sup>13</sup> ที่แสดงอัตราการเสียชีวิตตามสถานะสุขภาพซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ร่วมกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality rate) ของประชากรไทยตามช่วงอายุ<sup>14</sup> ค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพและอัตราการตายของผู้ป่วยโรคลมชักที่อาศัยในแบบจำลองต่อ cycle 3 เดือนแสดงดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคลมชักที่อาศัย

| สถานะสุขภาพเริ่มต้น                                                                            | สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| <b>ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากันชักแบบปกติ</b>                                                      |                           |           |                        |                 |         |
| Refractory                                                                                     | Not seizure free          | 0.2500    | 0.0156                 | Beta            | 3, 5    |
|                                                                                                | Seizure free              | 0.0066    | 0.0005                 | Beta            | 15      |
| No response                                                                                    | Not seizure free          | 0.0331    | 0.0015                 | Beta            | 16      |
| Not seizure free                                                                               | No response               | 0.0401    | 0.0057                 | Beta            | 16      |
|                                                                                                | Seizure free              | 0.0331    | 0.0015                 | Beta            | 16      |
| Seizure free                                                                                   | No response               | 0.0401    | 0.0057                 | Beta            | 16      |
|                                                                                                | Not seizure free          | 0.0331    | 0.0015                 | Beta            | 16      |
| <b>ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากันชักแบบปกติร่วมกับการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง</b>                |                           |           |                        |                 |         |
| Relative risk ของการเกิด seizure free ในกลุ่มที่ใช้ CBD เทียบกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติ    |                           | 6.17      | 1.18                   | Lognormal       | 15      |
| Relative risk ของการเกิดnot seizure free ในกลุ่มที่ใช้ CBD เทียบกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติ |                           | 1.74      | 0.01                   | Lognormal       | 15      |
| <b>อัตราการตายของผู้ป่วยโรคลมชักที่อาศัย</b>                                                   |                           |           |                        |                 |         |
| No response                                                                                    |                           | 0.00233   | -                      | fixed           | 13      |
| Not seizure free                                                                               |                           | 0.00148   | -                      | fixed           | 13      |
| Seizure free                                                                                   |                           | 0.00028   | -                      | fixed           | 13      |

**2) ตัวแปรการเกิดอาการไม่พึงประสงค์**  
 ผู้ป่วยในแบบจำลองมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยากันชักและสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงได้ในทุกสถานะสุขภาพ การศึกษานี้พิจารณาเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์

ชนิดรุนแรง (serious adverse event) ซึ่งการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Stocking<sup>5</sup> รายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงคือ การเกิด status epilepticus และการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase ดังตารางที่ 2

## ตารางที่ 2 ความน่าจะเป็นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

| ตัวแปร                                                                                                            | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| ความน่าจะเป็นในการเกิด status epilepticus ในผู้ที่รักษาแบบปกติ                                                    | 0.0508    | 0.0063                 | Beta            | 3, 5    |
| ความน่าจะเป็นในการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase ในผู้ที่รักษาแบบปกติ                                  | 0.0139    | 0.0011                 | Beta            | 3, 5    |
| Relative risk ในการเกิด status epilepticus ของผู้ที่ใช้ CBD เทียบกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติ                   | 0.970     | 0.538                  | Lognormal       | 15      |
| Relative risk ในการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase ของผู้ที่ใช้ CBD เทียบกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติ | 11.670    | 1.069                  | Lognormal       | 15      |

### 3) ตัวแปรต้นทุน

การศึกษาวิเคราะห์ในมุมมองทางสังคม (societal perspective) ต้นทุนรวม (total cost) ประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) โดยต้นทุนทั้งหมดจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2563 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI<sup>17</sup>) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหมวดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลประกอบของต้นทุนแต่ละประเภทมีดังนี้

**1) ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost)** ประกอบด้วยต้นทุนที่ใช้จ่ายไปโดยตรงกับการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชักตื้อยาทั้งในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในได้แก่ ค่าสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง ค่ายารักษาอาการไม่พึงประสงค์ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจวินิจฉัยและรักษาทางรังสี ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าทางเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยา ค่าทำหัตถการและบริการวิสัญญี ค่าเครื่องมือทางการแพทย์ ค่าเวชภัณฑ์ที่มีค่าใช้จ่าย ค่าตรวจรักษาโดยวิธีพิเศษต่าง ๆ ค่าห้องและค่าอาหารของโรงพยาบาล การศึกษานี้ใช้ข้อมูลค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเด็กที่ตื้อยาของสถาบันประสาทวิทยาจำนวน 65 คนและค่าใช้จ่ายจะถูกนำมาปรับด้วยค่า cost to charge ratio เพื่อแปลงค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์<sup>18</sup>

ราคาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงใช้ราคาต้นทุนจากองค์การเภสัชกรรมที่มีสารสกัดกัญชา 100 mg/ ml ขนาด 10 ml ราคาขวดละ 1,900 บาท ส่วนต้นทุนที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเกิด status epilepticus คิดต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยในจำนวน 7 วันพร้อมกับการใช้ยา Keppra IV load 1,000 mg จำนวน 2 ครั้งเป็นเวลา 2 วันและให้ในรูปแบบ oral ขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง ต่ออีก 5 วัน หากเกิดการเพิ่มขึ้นของ enzyme aminotransferase คิดต้นทุนของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจำนวน 3 วันและต้นทุนของการตรวจ liver enzyme จำนวน 3 ครั้ง ราคา

ต้นทุนของการตรวจและการรักษาได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ<sup>19</sup> และยาที่ใช้ในการรักษาใช้ราคากลางหรือราคาอ้างอิงการจัดซื้อปกติที่ประกาศในศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>20</sup> การทบทวนวรรณกรรมพบว่าความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก no response เป็น seizure free ได้ด้วยการผ่าตัด หรือการเพิ่มยาควบคุมอาการชักอีก 1 รายการ หรือการไม่ได้เปลี่ยนแปลงใดๆ ดังนั้นในแบบจำลองจึงคิดต้นทุนของการผ่าตัดกรณีนี้ด้วยวิธี callosotomy-curettage สมองจำนวน 2 ครั้ง โดยต้นทุนค่าผ่าตัดแบบ callosotomy-curettage ได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ<sup>19</sup>

กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนอง (no response) และจะต้องได้รับยาเพิ่ม 1 รายการเพื่อควบคุมอาการชัก ในการศึกษาที่กำหนดให้เพิ่มยา perampone ขนาด 4 mg/วันสำหรับผู้ป่วยที่อายุ 1-12 ปี จะใช้ในขนาด 8 mg/วันสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี โดยคิดต้นทุนยา perampone 81.29 บาทต่อเม็ดสำหรับขนาด 4 mg (ราคากลางหรือราคาอ้างอิงการจัดซื้อปกติที่ประกาศในศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข)<sup>20</sup>

**2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost)** ประกอบด้วยต้นทุนที่ผู้ป่วยใช้สำหรับสินค้าหรือบริการที่ไม่ใช่ทางการแพทย์แต่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคลมชักในเด็กที่ตื้อยา ได้แก่ ค่าอาหารที่นอกเหนือจากค่าอาหารปกติ ค่าที่พัก ค่าเดินทางของผู้ป่วยและญาติเพื่อเข้ารับการรักษาโรคลมชักในเด็กที่ตื้อยารวมถึงค่าสูญเสียรายได้จากการทำงานของผู้ดูแล ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ในส่วนที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่เป็นค่าเดินทางค่าอาหารส่วนเพิ่มของญาติจะได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพค่าจ้างผู้ดูแลหลังจากการรักษาที่โรงพยาบาลในการศึกษานี้ได้มาจากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยลมชักเด็กที่ตื้อต่อการรักษาที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันประสาทวิทยาจำนวน 84 คน

การศึกษานี้รวมต้นทุนทางสังคมสำหรับการศึกษาพิเศษ

ของเด็กและต้นทุนค่าเสียโอกาสของครอบครัวในการดูแลเด็กในช่วงปิดภาคเรียนของโรงเรียนการศึกษาพิเศษต้นทุนดังกล่าวได้จากการศึกษาของศุภนารี โพธิ์อ่องและคณะ<sup>21</sup> ที่ทำการศึกษาต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ของเด็กที่มีความพิการทางสมองที่ศูนย์การศึกษาพิเศษเขตการศึกษา 7 ซึ่งพบว่าต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ของโรงเรียนที่ให้การศึกษาดูแลเด็กที่มีความพิการทางสมองเท่ากับ 11,416

บาทต่อปี และต้นทุนค่าเสียโอกาสของครอบครัวในการดูแลเด็กในช่วงปิดภาคเรียนของโรงเรียนการศึกษาพิเศษเท่ากับ 20,218 บาทต่อปี การศึกษานี้กำหนดให้ผู้ป่วยในกลุ่ม no response เข้ารับการศึกษาพิเศษด้วยความพิการทางสมองจากโรคลมชักคิดเป็นร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่ม no response ทั้งหมดข้อมูลของจำนวนทรัพยากรและมูลค่าต้นทุนที่ใช้แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวแปรต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร                                          | ค่าเฉลี่ย<br>(บาท/3 เดือน) | ความคลาดเคลื่อน<br>มาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง          |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| <b>ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์</b>                  |                            |                            |                 |                  |
| ต้นทุนรักษาอาการ status epilepticus             | 11,360.24                  | 1,136.02                   | Gamma           | 19               |
| ต้นทุนรักษากภาวะ aminotransferase เพิ่มขึ้น     | 2,474.28                   | 247.43                     | Gamma           | 19               |
| ต้นทุนรวมการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม No response       | 27604.69                   | 2,760.47                   | Gamma           | 20, Primary data |
| ต้นทุนรวมการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม Not seizure free  | 19062.96                   | 1,906.29                   | Gamma           | 20, Primary data |
| ต้นทุนรวมการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม Seizure free      | 12377.73                   | 1,237.77                   | Gamma           | 20, Primary data |
| <b>ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์</b>          |                            |                            |                 |                  |
| ผู้ป่วยกลุ่ม No response                        | 5798.47                    | 579.84                     | Gamma           | Primary data     |
| ผู้ป่วยกลุ่ม Not seizure free                   | 2971.67                    | 297.17                     | Gamma           | Primary data     |
| ผู้ป่วยกลุ่ม Seizure free                       | 2723.88                    | 272.39                     | Gamma           | Primary data     |
| <b>ต้นทุนทางสังคม</b>                           |                            |                            |                 |                  |
| ต้นทุนของครอบครัวในการดูแลเด็กกลุ่ม No response | 8197.41                    | 819.74                     | Gamma           | 21               |

4) ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ  
 เนื่องจากข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่อยู่ในประเทศไทย การศึกษานี้จึงใช้การทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศเพื่อหาค่าอรรถประโยชน์ตามสถานะสุขภาพต่าง ๆ ที่สอดคล้องกับแบบจำลอง ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลองแสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร                                      | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อน<br>มาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|---------------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------------|---------|
| <b>ผู้ป่วยที่มีอายุ 1-18 ปี</b>             |           |                            |                 |         |
| ผู้ป่วย No response                         | 0.846     | 0.138                      | Beta            | 22      |
| ผู้ป่วย Not seizure free                    | 0.910     | 0.114                      | Beta            | 22      |
| ผู้ป่วย Seizure free                        | 0.981     | 0.053                      | Beta            | 22      |
| <b>ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป</b>  |           |                            |                 |         |
| ผู้ป่วย No response                         | 0.840     | 0.029                      | Beta            | 23, 24  |
| ผู้ป่วย Not seizure free                    | 0.900     | 0.020                      | Beta            | 23, 24  |
| ผู้ป่วย Seizure free                        | 0.940     | 0.024                      | Beta            | 23, 24  |
| Disutility กรณีเกิดอาการ status epilepticus | 0.300     | 0.107                      | Beta            | 25      |

## 5) วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 4 ส่วนคือ

### 1. การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

การวิเคราะห์ผลการศึกษาใช้การรวบรวมข้อมูลต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในแบบจำลองตั้งแต่เริ่มการศึกษาไปจนถึงตลอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลอง ผลการวิเคราะห์จะแสดงในรูปของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio; ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นจากการใช้สารสกัดกัญชาาร่วมกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติ (ต้นทุนยากันชัก+CBD) เทียบกับการรักษาด้วยยากันชักแบบปกติเพียงอย่างเดียว ผลการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) นำไปเปรียบเทียบกับค่าความเต็มใจจ่ายที่ 1.2 เท่าของ Gross National Income (GNI) หรือ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ หากค่า ICER น้อยกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพแปลความหมายว่า การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติมีความคุ้มค่า

### 2. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการใช้สารสกัดกัญชาชนิด CBD สูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติ นั้น อาจมีตัวแปรที่มีความไวหรือไม่แน่นอนทำให้ผลการวิเคราะห์อาจเปลี่ยนแปลงไป การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน 2 วิธีคือ 1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนทางเดียว (one-way sensitivity analysis) และ 2) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธีอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA)

### 3. การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

หากผลการวิเคราะห์ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วน

เพิ่ม (ICER) มีค่ามากกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ การศึกษานี้จะคำนวณราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยทำการวิเคราะห์ threshold analysis ด้วยการให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ คงที่ ทำการเปลี่ยนแปลงราคาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงจนได้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ 160,000 บาท เพื่อนำเสนอราคายาที่ควรปรับลดต่อไป

4. การวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณ คำนวณจากความเสี่ยงและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากในประเทศไทยจากการทบทวนวรรณกรรมกับต้นทุนของการรักษาโรคที่มีความคุ้มค่า โดยพิจารณาจากมุมมองของผู้ให้บริการ แล้วประมาณการงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า

## ผล

### ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนและปีสุขภาพของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักดื้อยาในแบบจำลองพบว่า การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติมีต้นทุนรวมสูงกว่าการใช้ยากันชักปกติอย่างเดียว โดยการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติมีต้นทุนรวม 3,178,112 บาท ส่วนการใช้ยากันชักปกติอย่างเดียวมีต้นทุนรวม 3,027,659 บาท แต่การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาพเพิ่มขึ้น 0.80 ปี เมื่อพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) พบว่า การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติมีค่า ICER 187,108 บาทต่อปีสุขภาพ ซึ่งเป็นอัตราส่วนที่สูงกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ นั่นคือ ไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

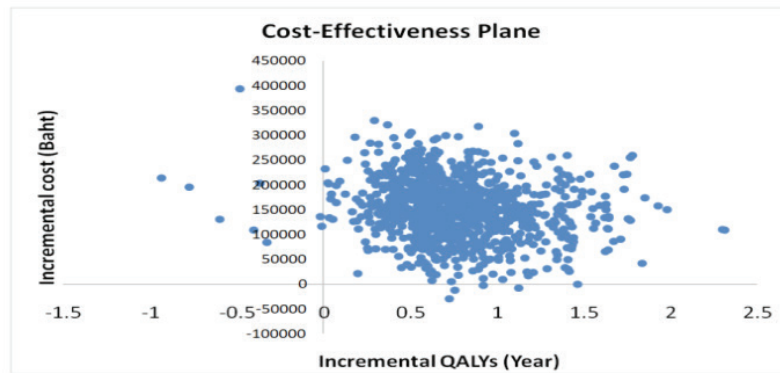
| ตัวแปร                  | ยากันชักปกติ + สารสกัดกัญชาซีบีดีสูง | ยากันชักปกติอย่างเดียว | ผลต่าง  | ICER per QALY |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------------|---------|---------------|
| ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)      | 3,178,112                            | 3,027,659              | 150,452 | -             |
| ปีชีวิต: life year (ปี) | 24.96                                | 24.53                  | 0.42    | -             |
| ปีสุขภาพ: QALYs (ปี)    | 21.88                                | 21.07                  | 0.80    | 187,108       |

### ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

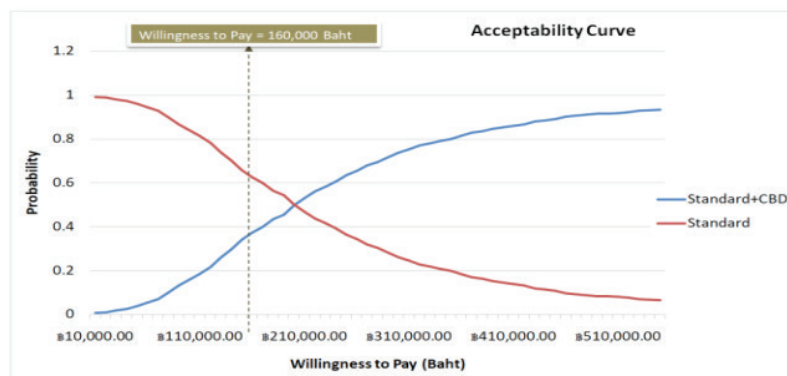
#### ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ probabilistic sensitivity analysis (PSA)

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วย cost-effectiveness plane แสดงดังรูป 3A และ รูป 3B: acceptability curve แสดง

ให้เห็นว่า การรักษาโดยใช้ยากันชักปกติจะมีความคุ้มค่ากว่าการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงร่วมกับการใช้ยากันชักปกติที่ค่าความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ



3A: Cost-effectiveness Plane



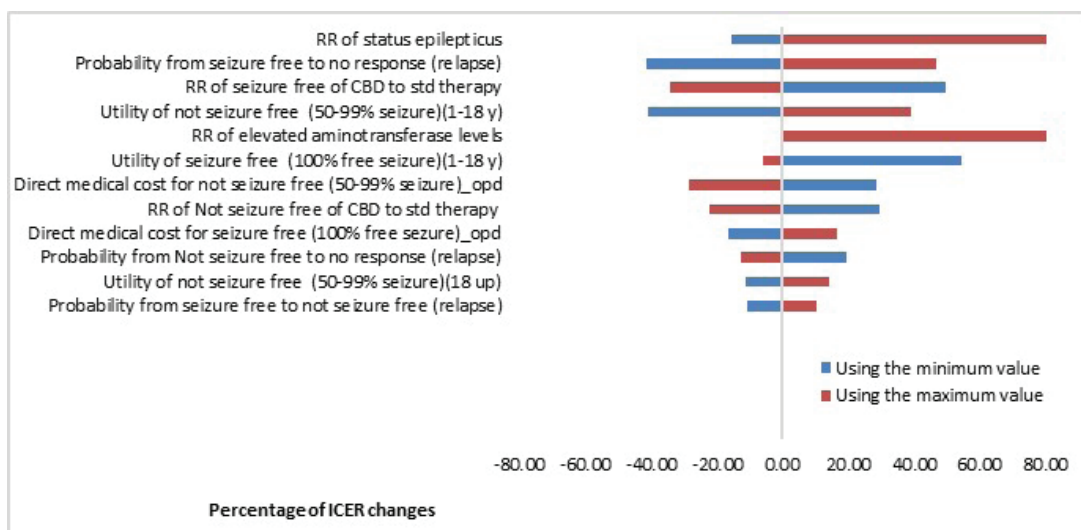
3B: Acceptability curve

รูปที่ 3 3A: Cost-effectiveness Plane 3B: Acceptability curve

### ผลการวิเคราะห์ความไวแบบ one-way sensitivity analysis

ความไวของตัวแปรจะถูกวิเคราะห์ทีละตัวแปร โดยทำการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองเป็นค่าขอบบนและขอบล่างของค่าความเชื่อมั่นที่ 95% เพียง 1 ตัวแปร และให้ตัวแปรอื่นมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง ค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลงจะถูกเรียงจากมากไปหาน้อย 10 ลำดับตามผลต่างของการเปลี่ยนแปลงจาก based case

ในรูปแบบของ Tornado diagram ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งตัวแปรที่พบว่ามีค่าความไวมากที่สุดคือค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ status epilepticus ในสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงเทียบกับยากันชักปกติ รองลงมาได้แก่ ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก seizure free เป็น no response (relapse) และ ค่า relative risk ของการเกิด seizure free ในสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงเทียบกับยากันชักปกติ



รูปที่ 2 Tornado diagram

## ผลการวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

เมื่อวิเคราะห์ threshold analysis โดยการเปลี่ยนเฉพาะราคาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง เพื่อให้ได้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 160,000 บาท พบว่าราคาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงควรมีราคา 1,630 บาทต่อ 10 ml หรือราคาลดลงร้อยละ 14.2 จะทำให้การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงรวมกับการใช้ยากันชักแบบปกติมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการใช้รักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักด้วยยาโดยให้ค่า ICER ที่ 159,916 บาท/ปีสุขภาวะ

## การวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณ (Budget impact analysis)

เมื่อวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณของภาครัฐในเวลา 5 ปี โดยในปีที่ 1 ใช้ค่าความชุก ส่วนปีที่ 2 ถึงปีที่ 5 ใช้ค่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่รักษายากที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ Dravet Syndrome และ Lennox-Gastaut Syndrome งบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้สารสกัดกัญชาซีบีดีสูงเป็น 3,904 ล้านบาท, 270 ล้านบาท และ 522 ล้านบาทตามลำดับ ดังตาราง 6

ตารางที่ 6 ผลกระทบงบประมาณ (ล้านบาท)

| ปีที่ | Non surgical candidate |                    |           | Dravet Syndrome |                    |           | Lennox-Gastaut syndrome |                    |           |
|-------|------------------------|--------------------|-----------|-----------------|--------------------|-----------|-------------------------|--------------------|-----------|
|       | วิธีปกติ               | วิธีปกติ + CBD สูง | งปม.เพิ่ม | วิธีปกติ        | วิธีปกติ + CBD สูง | งปม.เพิ่ม | วิธีปกติ                | วิธีปกติ + CBD สูง | งปม.เพิ่ม |
| 1     | 3,494                  | 4,514              | 1,020     | 276             | 357                | 81        | 485                     | 627                | 142       |
| 2     | 3,608                  | 4,168              | 560       | 266             | 305                | 39        | 491                     | 566                | 75        |
| 3     | 3,775                  | 4,214              | 439       | 261             | 287                | 26        | 504                     | 561                | 57        |
| 4     | 3,921                  | 4,809              | 888       | 255             | 315                | 60        | 515                     | 633                | 118       |
| 5     | 4,073                  | 5,069              | 996       | 250             | 314                | 64        | 528                     | 658                | 130       |
| รวม   | 18,871                 | 22,775             | 3,904     | 1,308           | 1,578              | 270       | 2,523                   | 3,045              | 522       |

## วิจารณ์

การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงรวมกับการใช้ยากันชักปกติยังไม่มีมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) 187,108 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศพบเพียงการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) ของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>26</sup> โดยผลการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเช่นกัน แม้ว่าการศึกษานี้แสดงผลดีของการรักษาของผู้ป่วยที่สูงกว่าในกลุ่มของผู้ที่ใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง แต่ส่วนต่างระหว่างปีสุขภาวะไม่ต่างมากนักเมื่อเทียบกับต้นทุนในการรักษาทั้งหมด

การวิเคราะห์ความไวของตัวแปรในการศึกษาพบว่าตัวแปรที่มีความไวและควรให้ความสำคัญเนื่องจากมีผลมากที่สุดต่อการเปลี่ยนแปลง ICER คือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิด status epilepticus ในสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงเทียบกับยากันชักปกติ ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก seizure free เป็น no response (relapse) และค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของประสิทธิผลของ CBD ในการหยุดชักเทียบกับยาปกติซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศซึ่งมีจำนวนการศึกษาไม่มาก และค่าที่ได้จากการศึกษามี 95% CI ที่กว้าง ทำให้ส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

อย่างไรก็ตามหากมีการต่อราคาเพื่อลดต้นทุนของสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงได้ร้อยละ 14.2 จะทำให้การใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงรวมกับการใช้ยากันชักปกติมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ได้ นอกจากนี้การงบประมาณในส่วนของการสกัดกัญชาลดอีกด้วย จึงควรมีการต่อราคา หรือลดต้นทุนในการผลิตสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงเพื่อให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และประหยัดงบประมาณเพิ่มขึ้น

### ข้อจำกัดในการศึกษา

ข้อมูลประสิทธิผล และความน่าจะเป็นได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาชนิด RCT ของการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีบริสุทธิ์เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งในปัจจุบันการศึกษาสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูง เป็น observational และยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT และค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยโรคลมชักในเด็กอ้างอิงจากการศึกษาในต่างประเทศทั้งหมด

### ข้อเสนอแนะ

การศึกษาเรื่องการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงในการรักษาโรคลมชักด้วยยาในเด็กในประเทศไทย รวมทั้งการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไทยและค่านวนอรรถประโยชน์ของไทย เพื่อใช้ประเมินความคุ้มค่าของยานี้ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักด้วยยาในเด็กในประเทศไทย จะทำให้ผลชัดเจนเหมาะสมกับประเทศไทยมากขึ้น

## สรุป

สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงไม่คุ้มค่าในการรักษาโรคลมชัก ต้อยในเด็กแต่ถ้าลดราคาลงร้อยละ 14.2 จะทำให้เพิ่มโอกาสคุ้มค่าได้ ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ยังมีการศึกษาการใช้สารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงค่อนข้างน้อย เห็นควรประเมินความคุ้มค่าเพิ่มจากการศึกษาการรักษาโรคลมชักต้อยในเด็กด้วยสารสกัดกัญชาชนิดซีบีดีสูงในประเทศไทยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies Epilepsia. 2010; 51(6):1069-77.
2. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? J Epilepsy Res 2017; 7(2):61-76.
3. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med 2017; 376(27):2011-20.
4. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome N Engl J Med. 2018; 378(20):1888-97.
5. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391(10125):1085-96.
6. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. Front Neurol 2018; 9:759.
7. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia 2018; 59(8):1540-8.
8. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. Seizure 2016; 35:41-4.
9. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. Brain Dev 2018; 40(7):544-51.
10. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. Ann Clin Transl Neurol 2018; 5(9):1077-88.
11. Dijk S, Lok P. NICE rejects cannabidiol for two types of treatment resistant epilepsy in children. BMJ 2019; 366:l5280.
12. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993; 13(4):322-38.
13. de Kinderen RJ, Postulat D, Aldenkamp AP, Evers SM, Lambrechts DA, Louw AJ, et al. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. Epilepsy Res 2015; 110:119-31.
14. Strategy and Planning Division, Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health. Public health statistics 2019: Strategy and Planning Division, Office of the Permanent Secretary, Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2020.
15. Stockings E, Zagig D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89(7):741-53.
16. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. Epilepsia. 2011; 52(3):619-26.
17. Trade Policy and Strategy Office, Ministry of Commerce. Bureau of trade and economic indices [internet] [cited 2022 Jan 4]. Available from: [https://www.price.moc.go.th/price/cpi/index\\_new.asp](https://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp).
18. International Health Policy Program, Thai Case Mix Centre, Health Systems Research Institute. Analysis results of unit cost per disease: Phase I second year. 2019.
19. Riewpaiboon A. Standard cost lists for health technology assessment program [internet] 2009. [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://costingmenu.hitap.net/>.
20. Drug and Medical Supply Information Center, Ministry of Public Health. Median price (medicine) [internet] 2021. [cited 2022 Jan 4]. Available from: <http://dmsic.moph.go.th/index/drugsearch/3>.
21. Pho-ong S, Phanthunane P, Pannarunothai S. The cost of caring for and educating children with disability: The government and care giver perspectives. JSHRA 2016; 22(2):53-84.
22. Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP, Bryan S. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. Seizure 2007; 16:99-112.
23. Selai CE, Trimble MR, Price MJ, Remak E. Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. Curr Med Res Opin 2005; 21(5):733-9.
24. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. Health Technol Assess. 2007; 11(37):iii-iv, ix-x, 1-34.
25. Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G. Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. Epilepsia 2008; 49(3):431-7.
26. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. Pharmacoeconomics 2020; 38(11):1237-45.

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกรมการแพทย์ที่สนับสนุนทุนวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณ ศ.นพ.อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ รศ.นพ.สุรัชย์ ลิขสิทธิ์วัฒนกุล ผศ.พญ.กมรพรรณ กัตัญญวงศ์ นพ.สมจิต ศรีอุดมขจร นพ.ธนินทร์ เวชชาภินันท์ กุมารประสาทแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักในเด็ก ที่ได้ให้ข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ รวมถึงขอบคุณผู้มีส่วนร่วมทุกท่าน จนทำให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลงด้วยดี