

โครงงานวิจัย

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย
โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ในประเทศไทย

**Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage III
Colorectal Cancer in Thailand**

โดย

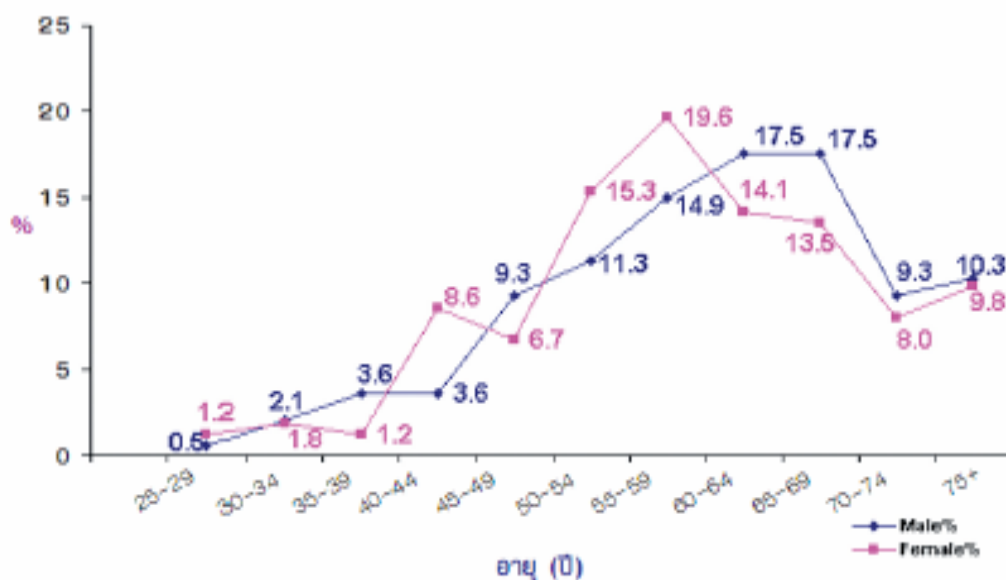
ผศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว
ภญ.ปณัฏฐินทร์ เลิศเกียรติกร
ภญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว
ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

หน่วยวิจัยเภสัชสังคมและการบริหาร
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

24 มกราคม 2553

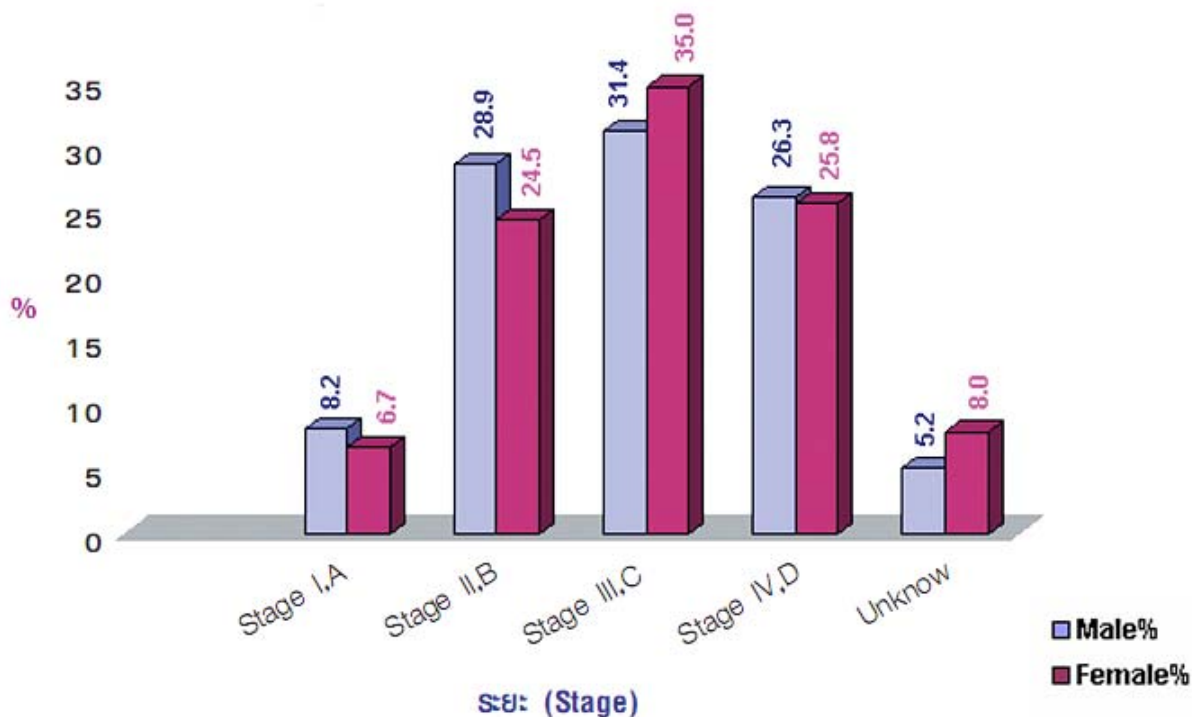
1. หลักการและเหตุผล

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก หมายถึง มะเร็งที่อยู่ในบริเวณลำไส้ใหญ่ทุกๆ ส่วนครอบคลุมตั้งแต่ส่วนที่ต่อจากลำไส้เล็กและปลายสุดของลำไส้ใหญ่ก็คือทวารหนัก [1] ซึ่งมะเร็งชนิดนี้เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทย อุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น พบว่าในปี พ.ศ. 2533 มีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเพศชาย 8.4 รายต่อแสนประชากร และเพิ่มขึ้นเป็น 13.9 รายต่อแสนประชากร ในปี พ.ศ. 2545 เช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเพศหญิงมีจำนวนเพิ่มขึ้นจาก 5.7 ราย เป็น 10.3 รายต่อแสนประชากร [2] จากข้อมูลทางสถิติของรายงานทะเบียนโรคมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งแสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ในปี พ.ศ. 2551 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในประเทศไทยมีอุบัติการณ์สูงเป็นลำดับที่ 1 ในเพศชาย (ร้อยละ 17.4) และลำดับที่ 3 ในเพศหญิง (ร้อยละ 8.8) ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด และจะพบมากในประชากรที่อายุเพิ่มขึ้นดังรูปที่ 1 [3]



รูปที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักตามช่วงอายุ

หากจำแนกผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักตามระยะของโรค พบว่ามีผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 3 หรือระยะ C (หากแบ่งระยะโรคตามระบบ Dukes) เป็นจำนวนมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งในระยะอื่นๆ โดยเพศชายพบร้อยละ 31.4 และเพศหญิงพบร้อยละ 35 ดังรูปที่ 2 [3]



รูปที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักแยกตามระยะของโรค

ระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

การแบ่งระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งดูได้จากความลึกของชั้นผนังลำไส้ใหญ่ที่มะเร็งลุกลามไป การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ทั้งนี้การใช้ระบบจัดแบ่งระยะที่เป็นสากลมีอยู่ 3 รูปแบบหลัก คือ TMN (tumor-node-metastasis) Dukes และ MAC (ดัดแปลงมาจากระบบ Astler-Coller) (ตารางที่ 1) ซึ่งแบ่งระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งออกเป็น 5 ระยะ [4] ดังนี้

1. ระยะที่ 0: เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งอยู่ในชั้นเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่
2. ระยะที่ 1: เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งลุกลามผ่านทะลุชั้นเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่แต่ยังไม่ทะลุตลอดผนังของลำไส้ใหญ่
3. ระยะที่ 2: เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งลุกลามผ่านชั้นกล้ามเนื้อของผนังลำไส้ใหญ่หรือออกไปสู่อวัยวะใกล้เคียงแต่ยังไม่ลุกลามสู่ต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ
4. ระยะที่ 3: เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งมีการกระจายออกไปนอกลำไส้ใหญ่สู่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ในบริเวณเซลล์มะเร็ง
5. ระยะที่ 4: เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งมีการกระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ ที่ห่างไกล เช่น ตับ ปอด รังไข่

ตารางที่ 1 แสดงระบบการแบ่งระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่เป็นสากล 3 ระบบ ได้แก่ ระบบ TNM, Dukes และ MAC (ดัดแปลงมาจากระบบ Astler-Coller)

Stage	TNM Stage			Dukes	MAC
Stage 0	Tis	N0	M0	-	-
Stage I	T1	N0	M0	A	A
Stage I	T2	N0	M0	A	B1
Stage II-A	T3	N0	M0	B	B2
Stage II-B	T4	N0	M0	B	B3
Stage III-A	T1-2	N1	M0	C	C1
Stage III-B	T3-4	N1	M0	C	C2/C3
Stage III-C	any T	N2	M0	C	C1/C2/C3
Stage IV	any T	any N	M1	-	D

โดยที่ T = Primary Tumour, N = Regional Lymph Node, M = Distant Metastasis, Tis = Carcinoma *in situ*, T1 = Submucosa, T2 = Muscularis propia, T3 = Subserosa, non-peritonealized pericolic/perirectal tissues, T4 = Other organs or structures/visceral peritoneum, N1 ≤ 3 regional, N2 > 3 regional, M0 = No distant metastasis, M1 = Metastasis

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักสามารถทำได้โดย 3 วิธี คือ

1. การผ่าตัด ถือว่าเป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็งลำไส้และทวารหนัก โดยตัดลำไส้ช่วงที่เป็นมะเร็งออกให้มากพอ และต่อลำไส้ใหม่ สำหรับมะเร็งบริเวณใกล้ทวารหนักอาจพิจารณาปิดทวารหนักเดิมและทำทวารเทียมทางหน้าท้องให้กับผู้ป่วย
2. การรักษาด้วยรังสี ซึ่งอาจให้เสริมจากการรักษาโดยการผ่าตัดหรือใช้เป็นวิธีการรักษาเดียวนิยมใช้ในการรักษามะเร็งทวารหนัก
3. การให้ยาเคมีบำบัด เป็นการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อไปทำลายเซลล์มะเร็งที่กระจายตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย มี 2 รูปแบบคือ

3.1 แบบที่ใช้เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามเกินกว่าที่จะรักษาโดยการผ่าตัด (palliative therapy)

3.2 แบบที่ใช้เสริมการรักษาหลังจากการผ่าตัดเพื่อเป็นการป้องกันหรือเป็นการกำจัด เซลล์มะเร็งที่ยังคงเหลืออยู่ (adjuvant therapy)

ในประเทศไทย ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักนิยมใช้วิธีการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษามากที่สุด (ร้อยละ 37.5) รองลงมา คือการผ่าตัดวิธีเดี่ยวๆ (ร้อยละ 21.6) ตามมาด้วยการรักษาร่วมโดยใช้ทั้งสามวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การรักษาด้วยรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 9.8) [3] การรักษาโดยใช้วิธีการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดรักษาเสริมโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ในประเทศไทยมีสูตรการรักษาที่มียาเคมีบำบัด Oxaliplatin ร่วมอยู่คือ 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) โดยมีข้อมูลจากการทดลองทางคลินิก MOSAIC trial ที่สนับสนุนว่า FOLFOX4 สามารถเพิ่มจำนวนปีที่มีชีวิตโดยไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 5 ปี (disease-free survival; DFS at 5 years) ได้ถึงร้อยละ 66.4 เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน คือ 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen) ที่มีจำนวนปีที่มีชีวิตโดยไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 58.9 [5] ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเปรียบเทียบสูตรการรักษาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 2 นอกจากนี้เมื่อติดตามผลการรักษาผู้ป่วยที่ระยะเวลา 6 ปี พบว่าสูตรการรักษา FOLFOX4 สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival rate) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 3 ได้ถึงร้อยละ 78.5 เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรการรักษา Mayo Clinic Regimen ที่มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยเท่ากับร้อยละ 76.0 [6] สำหรับทางเลือกอื่นๆ ในการรักษาเสริมมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ได้แก่ ยา Capecitabine ซึ่งเป็นรูปแบบยารับประทานเดี่ยวๆ หรือเป็นสูตรการรักษาร่วมระหว่าง Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX Regimen) ซึ่งสูตรการรักษานี้จะช่วยเพิ่มความสะดวกในการบริหารยาสำหรับผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม อาจมีผลในเรื่องค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย ทั้งนี้การรักษาโรคมะเร็งทวารหนัก จะมีการรักษาด้วยรังสี นอกเหนือจากการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

ในปัจจุบันยาเคมีบำบัด oxaliplatin ยังมีราคาแพงและยังไม่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติจึงทำให้เกิดปัญหาเรื่องการเข้าถึงยา ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของสูตรยาเคมีบำบัดที่มียา oxaliplatin ร่วมอยู่ด้วยโดยวิธีต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) จึงมีความสำคัญและเป็นประโยชน์เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับการบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งเป็นบัญชียาที่ใช้สำหรับอ้างอิงในเรื่องการเบิกจ่ายเงินของสิทธิประกันสุขภาพ ได้แก่ สิทธิสวัสดิการข้าราชการ สิทธิประกันสังคม และสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า

2. คำถามของการวิจัย

2.1 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant therapy) สูตรใด สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนักระยะที่ 3 ที่มีความคุ้มค่าทางการแพทย์มากที่สุดในการใช้ปัจจุบัน ระหว่าง

- 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen)
- Capecitabine
- 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) และ
- Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX Regimen)

2.2 ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ที่พิสูจน์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดได้นั้น จะส่งผลกระทบต่อเชิงงบประมาณของรัฐบาลเป็นจำนวนมากน้อยเท่าใด

3. วัตถุประสงค์งานวิจัย

3.1 เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant therapy) สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ระหว่าง

- 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen)
- Capecitabine
- 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) และ
- Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX Regimen)

3.2 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของประเทศ ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3

4. ระเบียบวิธีวิจัย

4.1 วิธีการวิเคราะห์

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 4 สูตรการรักษา ได้แก่ 1) 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen) 2) Capecitabine 3) 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) และ 4) XELOX ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ทวารหนักระยะที่ 3 แสดงผลเป็นการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) แบ่งออกเป็น 2 วิธีการศึกษาตามผลลัพธ์ที่วัดคือ

4.1.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis; CEA)

เป็นการเปรียบเทียบวิธีการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 4 สูตรการรักษา โดยวิเคราะห์หาค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อปีชีวิต (cost per life year gained) คำนวณได้จากสูตร

$$\text{อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล} = \frac{\text{ต้นทุนของการรักษาเสริม A} - \text{ต้นทุนของการรักษาเสริม B}}{\text{ปีชีวิตรอดของการรักษาเสริม A} - \text{ปีชีวิตรอดของการรักษาเสริม B}}$$

4.1.2 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA)

เป็นการเปรียบเทียบวิธีการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 4 สูตรการรักษา โดยวิเคราะห์หาค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อปีชีวิตที่มีคุณภาพของผู้ป่วย (cost per quality-adjusted life year gained) ซึ่งปีชีวิตที่มีคุณภาพหรือปีสุขภาวะของผู้ป่วยหมายถึงปีชีวิตที่รอดปรับด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility) อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล คำนวณได้จากสูตร

$$\text{อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล} = \frac{\text{ต้นทุนของการรักษาเสริม A} - \text{ต้นทุนของการรักษาเสริม B}}{\text{ปีสุขภาวะจากการรักษาเสริม A} - \text{ปีสุขภาวะจากการรักษาเสริม B}}$$

4.1.3 การประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis; BIA)

เป็นการประมาณการณ์ต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ซึ่งเป็นการประมาณการณ์ที่ได้จากการนำต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละรอบปีของแต่ละทางเลือกในการรักษาคูณด้วยความชุกของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 และพิจารณาผลกระทบด้านงบประมาณ หากมีการนำยา Oxaliplatin ที่อยู่ในสูตรการรักษาเพิ่มในบัญชียาหลักแห่งชาติ

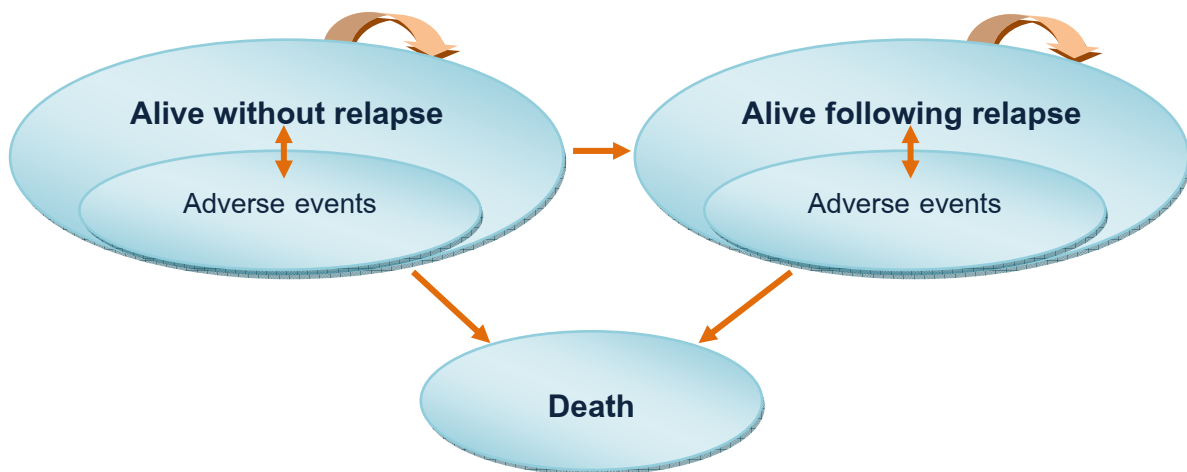
4.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการวิจัยนี้คือแบบจำลอง Markov (รูปที่ 2) เป็นการจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด มีจำนวน 3 สถานะ ได้แก่ (1) มีชีวิตรอดโดยไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (alive without relapse) (2) มีชีวิตรอดโดยเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (alive following relapse) และ (3) ตาย (death) สถานะที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา (adverse event) ได้ โดยสถานะสุขภาพสามารถมีการเปลี่ยนแปลงได้ตามแต่ละทางเลือกในการรักษา ดังนี้ 1) 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic

Regimen) เปลี่ยนแปลงรอบสถานะภายใน 4 สัปดาห์ 2) Capecitabine เปลี่ยนแปลงรอบสถานะภายใน 3 สัปดาห์ 3) 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) เปลี่ยนแปลงรอบสถานะภายใน 2 สัปดาห์ และ 4) Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX Regimen) เปลี่ยนแปลงรอบสถานะภายใน 3 สัปดาห์ ดังนั้นรอบระยะเวลาในการเปลี่ยนสถานะที่ใช้ในแบบจำลองนี้คือ 2 สัปดาห์ และความน่าจะเป็นของเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจากสถานะหนึ่งไปสู่อีกสถานะหนึ่ง (transitional probability) แสดงเป็น เส้นลูกศร

สมมติฐานของผู้ป่วยในแบบจำลองนี้คือ

- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3
- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตรการรักษา



รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

4.3 มุมมอง (Perspective)

มุมมองที่ใช้วิเคราะห์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ เลือกรักษา 2 มุมมองคือ

4.3.1 มุมมองทางสังคม (societal perspective) การวิเคราะห์ต้นทุนในมุมมองทางสังคมจะครอบคลุมต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ทั้งหมดทุกภาคส่วน เช่น โรงพยาบาล รัฐบาล ผู้ป่วยและญาติ ซึ่งประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) และต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)

4.3.2 มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer perspective) วิเคราะห์เฉพาะค่าใช้จ่ายที่ผู้จ่ายเงิน (เช่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม หรือ กรมบัญชีกลาง) จะต้องจ่ายคืนให้กับสถานพยาบาล เมื่อมีการรักษาพยาบาลเกิดขึ้น ดังนั้น ต้นทุนที่วิเคราะห์คือต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) เท่านั้น

4.4 ทางเลือกในการวิเคราะห์

ทางเลือกที่ใช้วิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะอ้างอิงบนพื้นฐานของวิธีการปฏิบัติในการรักษาของปัจจุบัน มีอยู่ 4 ทางเลือกดังนี้

4.4.1 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen) [7]

เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (intravenous infusion) โดยใช้ยา leucovorin 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (mg/m^2) ต่อวัน และฉีด intravenous bolus ด้วยยา 5-FU 425 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ในวันที่ 1-5 ทุกๆ 4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 6 รอบ

4.4.2 Capecitabine [8]

ยารับประทานขนาด 1,250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 14 วัน ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 8 รอบ

4.4.3 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX4) [9]

เป็นการบริหารยาด้วยการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (intravenous infusion) ด้วยยา oxaliplatin 85 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ควบคู่ไปกับ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2 และฉีด intravenous bolus ด้วยยา 5-FU 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันภายหลังการให้ leucovorin ในวันที่ 1 และ 2 จากนั้นตามด้วย intravenous infusion 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันภายในระยะเวลา 22 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2 ให้ซ้ำทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 12 รอบ

4.4.4 Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX Regimen)[10]

เป็นการบริหารยาด้วยการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (intravenous infusion) ด้วยยา oxaliplatin 130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ควบคู่ไปกับการรับประทาน capecitabine 2,500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน ทุกๆ 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 8 รอบ

4.5 กรอบเวลาที่ศึกษาและการใช้อัตราลด

กรอบเวลาจำลองที่ทำการศึกษาในงานวิจัยนี้คือช่วงเวลาที่ผู้ป่วยทุกรายในแบบจำลองเสียชีวิต (lifetime) สำหรับตัวแปรต้นทุนและประสิทธิผลที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันจะต้องปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันด้วยอัตราลด (discount rate) กำหนดที่ร้อยละ 3 โดยทำการปรับลดทั้งต้นทุนและประสิทธิผล

4.6 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (uncertainty analysis)

การศึกษานี้จะวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร 2 วิธี คือ วิธี one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่มีความสำคัญทีละหนึ่งค่า เพื่อทดสอบว่าค่าของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยเพียงใด และ probabilistic sensitivity analysis (PSA) ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่มีความสำคัญและเปลี่ยนไปพร้อมๆกันหลายค่า ตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ จากนั้นนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA ด้วยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves)

5. ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ประกอบด้วยตัวแปรของโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ ต้นทุน และ ประสิทธิผลของการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด มีรายละเอียดดังนี้

5.1 ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ (probability)

- ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ ได้แก่ โอกาสที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักไม่กลับเป็นซ้ำในปีถัดไป โอกาสที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักกลับเป็นโรครซ้ำในปีถัดไป โอกาสในการเกิดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด
- ความน่าจะเป็นของการตายของประชากรไทย
- ความน่าจะเป็นของการตายของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรการรักษา

ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Pubmed, Embase, Cochrane และ Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

5.2 ตัวแปรด้านต้นทุน (cost)

จะเป็นการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าหรือการเก็บข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูลที่มีในประเทศไทย เช่น ฐานข้อมูลของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ โดยต้นทุนที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากปีที่คำนวณ (ปีพ.ศ. 2553) จะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index) ต้นทุนแบ่งเป็น

- ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) แบ่งออกเป็น
 - ต้นทุนค่ายาเคมีบำบัด
 - ต้นทุนค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด
 - ต้นทุนค่าตรวจปฏิบัติการทางเคมี
 - ต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์และโรงพยาบาล
 - ต้นทุนค่าการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ
- ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าเดินทาง
- ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) ได้แก่ การสูญเสียรายได้จากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ

5.3 ตัวแปรด้านผลลัพธ์

- ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Pubmed, Embase, Cochrane และ Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- อรรถประโยชน์ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Pubmed, Embase, Cochrane และ Centre for Reviews and Dissemination (CRD) หรืออาจทำการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิต EuroQOL (EQ-5D)

6.ระยะเวลาการศึกษาวิจัย

กิจกรรม	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ทบทวนวรรณกรรม	✓	✓										
สร้างแบบจำลอง		✓	✓									
เก็บข้อมูลต้นทุนและประสิทธิผล		✓	✓	✓	✓	✓	✓					
ประชุมผู้เชี่ยวชาญ			✓				✓				✓	
วิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล				✓	✓	✓	✓	✓				
วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ									✓	✓		
จัดทำรายงาน											✓	✓

7. ผลที่คาดว่าจะได้รับ

ผลลัพธ์จากการศึกษานี้จะนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้บริหารในการกำหนดนโยบายเรื่องการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ของประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการพิจารณาว่ายา oxaliplatin ควรจะบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่

8. นักวิจัย

ผศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว
 ภญ.ปณัฏฐินันท์ เลิศเกียรติกร
 ภญ.ปอุษฐพร กิ่งแก้ว
 ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

9. งบประมาณ

หน่วย/กิจกรรม	รายละเอียด	ค่าใช้จ่าย (บาท)
หมวดบุคลากร		
นักวิจัยหลัก	10,000 บาทต่อเดือน * 12 เดือน	120,000
นักวิจัยร่วม	6,000 บาทต่อเดือน * 12 เดือน	72,000
หมวดการเก็บข้อมูล		
ผู้ประสานงาน	1 * 5,000 บาทต่อเดือน * 6 เดือน	30,000
ผู้สัมภาษณ์/ผู้เก็บข้อมูล	2 * 5,000 บาทต่อเดือน * 6 เดือน	60,000
ค่าตอบแทนผู้ถูกสัมภาษณ์/ผู้ให้ข้อมูล	50 บาทต่อคน* 150 คน	7,500
ค่าเดินทาง	500 บาทต่อครั้ง * 10 ครั้ง	5,000
ค่าตอบแทนในการจัดการฐานข้อมูล	สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ	30,000
หมวดการจัดประชุม		
ค่าตอบแทนผู้เชี่ยวชาญและค่าเดินทาง	1,000 บาทต่อคน * 10 คน * 3 ครั้ง	30,000
ค่าอาหารว่าง	50 บาทต่อคน * 15 คน * 3 ครั้ง	2,250
หมวดสำนักงาน		
วัสดุสำนักงาน		30,000
แบบเก็บข้อมูล/แบบสอบถาม	ค่าถ่ายเอกสาร	5,000
หมวดการจัดพิมพ์รายงาน		
ค่าจัดพิมพ์รายงาน	150 บาทต่อเล่ม * 400 เล่ม	60,000
รวม		451,750
ค่าบริหารจัดการ (10%)		45,175
รวมทั้งหมด		496,925

10. เอกสารอ้างอิง

1. Thailand NCIo. ความรู้เรื่องโรคมะเร็ง. มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก 10 มกราคม 2553 [cited 2554 12]; Available from: <http://www.nci.go.th/knowledge/lansai.htm>
2. สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ. โรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย. สถานการณ์สุขภาพประเทศไทย. 2548;1(5).
3. Institute NC. Hospital-based cancer registry. Bangkok; 2008.
4. fazio VW, Church JM, Delaney CP. Current therapy in colon and rectal surgery. 2 ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
5. Network NCC. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer 2009 [cited; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
6. Andre T, al e. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-16.
7. Institute NC. Colon Cancer treatment. The Mayo Clinic or NCCTG regimen(5-FU and low-dose leucovorin) 11/10/2009 [cited 2009 26]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/treatment/colon/Health/Professional/page9>
8. GIAJCAP BCAPS. BCCA Protocol Summary for Adjuvant Therapy of Colon Cancer using Capecitabine. [cited 2009 20]; Available from: www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/.../GLAJCAP_Protocol_1May09.pdf
9. Solimando DA. Drug information handbook for oncology. Ohio: Lexi-comp's inc; 2007:892.
10. Solimando DA. Drug information handbook for oncology. Ohio: Lexi-comp's inc; 2007:949.