

การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์และผลกระทบ
ด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด
clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)
ระยะแพร่กระจาย

ภญ. วรินญา ดีปานา, ภญ.ปฤษฎฐพร กิ่งแก้ว

25 กรกฎาคม 2555

ที่มาของปัญหา (Background)

- Renal cell carcinoma มีอุบัติการณ์เกิดค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ ประมาณ 0.38% ของมะเร็งทั้งหมด¹
- อาการแสดงของโรคไม่ชัดเจนและผู้ป่วยหลายรายมักไม่แสดงอาการจนกระทั่งภาวะของโรคดำเนินไปถึงระยะหลังแล้ว
- ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้หรือผ่าตัดแล้วยังมีการดำเนินไปของโรค ผู้ป่วยเหล่านี้มีความจำเป็นที่ต้องใช้ยารักษาซึ่งมีราคาแพงและยังไม่ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

1 Cancer in Thailand Volume V., 2001-2003.

ข้อมูลพื้นฐาน (Background)

ชื่อยา	ราคา (บาท/6 สัปดาห์)	PFS (เดือน)	OS (เดือน)
Sunitinib	149,098	11 ⁽¹⁾	26.4 ^(1,2)
Bevacizumab+IFN-alpha	323,447	8.5- 10.2 ^(3,4)	18.3-23 ^(5,6)
IFN-alpha	29,700	5.2- 5.4 ^(3,4)	17.4- 21.3 ^(5,6)
Sorafenib (เป็น second-line therapy)	249,929	5.5 ⁽⁷⁾	17.8 ⁽⁸⁾
Everolimus (เป็น second-line therapy)	211,218	4.9 ⁽⁹⁾	14.8 ⁽⁹⁾

วัตถุประสงค์ (Objectives)

- เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) ระยะแพร่กระจาย ในมุมมองของผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

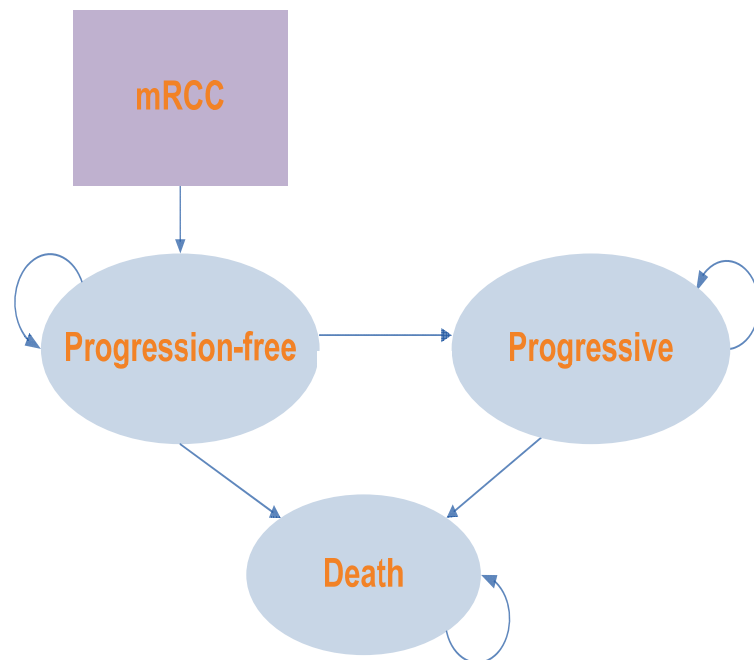
วิธีวิจัย (methods)

- รูปแบบการศึกษา : การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ
- ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย : ผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย
- ตัวยาที่ทำการศึกษา และ ตัวเปรียบเทียบ:

ทางเลือก	First-line therapy	Second line-therapy (ถ้ามี)
1	การรักษาประคับประคอง	การรักษาประคับประคอง
2	IFN-alpha	การรักษาประคับประคอง
3	Bevacizumab+IFN-alpha	การรักษาประคับประคอง
4	Sunitinib	การรักษาประคับประคอง
5	IFN-alpha	Sorafenib
6	Sunitinib	Everolimus
7	Bevacizumab+IFN-alpha	Everolimus

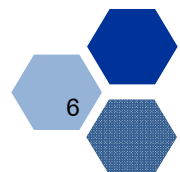
วิธีวิจัย (ต่อ)

- แบบจำลอง: Markov model




- ระยะเวลาต่อรอบ (cycle) ของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์
- กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง : ตลอดชีวิต (life-time horizon)
- อัตราการปรับลด (discounting rate): ร้อยละ 3

Adapt from PenTAG model, Thompson Coon, J. Health Technology Assessment 2010;14,2



วิธีวิจัย: ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

- ผลลัพธ์ด้านสุขภาพ : **progression-free survival (PFS)** และ **overall survival (OS)**: ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) 
- จากนั้นคำนวณหาฟังก์ชันการอยู่รอด (survival function) ของยาแต่ละชนิด:
 - ฟังก์ชันการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival)
 - ฟังก์ชันการอยู่รอดโดยรวม (over all survival)

ฟังก์ชันการอยู่รอด $(S(t)) = \exp(-It^g)$

โดยที่ $\lambda(l) = 1/(\exp(\text{intercept}))^{(1/\exp(\log_scale))}$ 

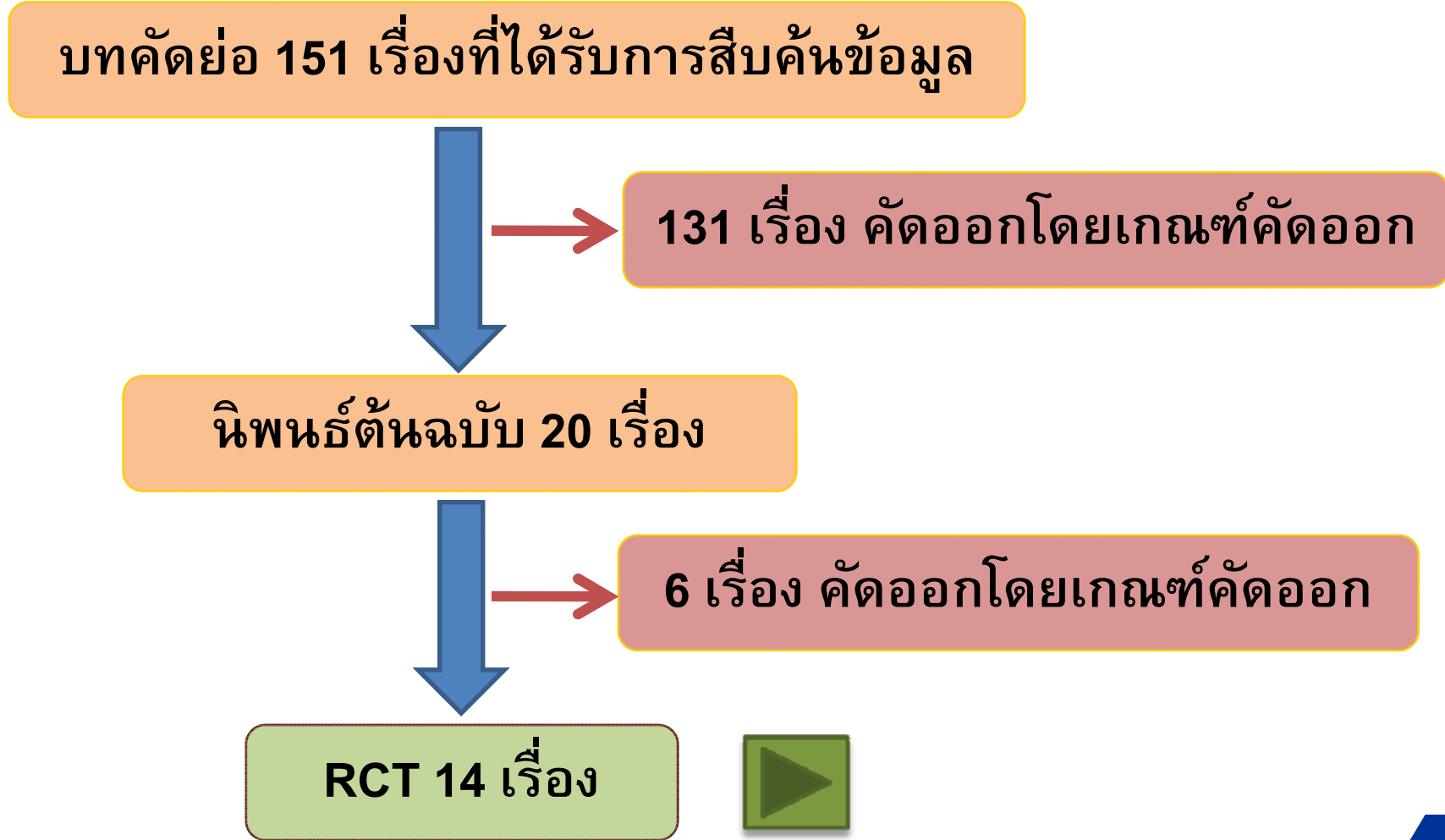
$\gamma(g) = 1/\exp(\log_scale)$

การทบทวนวรรณกรรม

- ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis)
 - **Database:** PubMed
 - **Search Term:** “Carcinoma, Renal cell” AND “Palliative Care” OR “Everolimus” OR “Sunitinib” OR “Sorafenib” OR “Bevacizumab” OR “IFN-alpha”
 - **Limitation:** Randomized Controlled Trial, English
 - **Patient:** Clear Cell mRCC
 - **Intervention:** 7 ทางเลือก แบบ head to head
 - **Outcome:** PFS, OS, Utility
 - **Publication date:** No limit (สืบค้นวันที่ 27 มี.ค. 2555)



การทบทวนวรรณกรรม (ต่อ)



ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

1. ความน่าจะเป็น	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	source
ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (median survival time) ของผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะการรักษาแบบประคับประคอง	6.3 (0.64)	Motzer RJ, 2009 (1)
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชัน PFS ของการรักษาด้วย first-line therapy		
IFN-alpha; intercept	2.11	Escudier B, 2007 (1) และ Rini BI, 2008
IFN-alpha; log scale	-0.01	
Bevacizumab + IFN-alpha; intercept	2.54	
Bevacizumab + IFN-alpha; log scale	-0.14	
Sunitinib; intercept	2.73	Motzer RJ, 2007
Sunitinib; log scale	-0.11	
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชัน PFS ของการรักษาด้วย second-line therapy		
Sorafenib; intercept	1.96	Escudier B, 2007 (2)
Sorafenib; log scale	-0.42	
Everolimus; intercept	1.93	Motzer RJ, 2010
Everolimus; log scale	-0.42	

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

1. ความน่าจะเป็น (ต่อ)	ค่าเฉลี่ย	source
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชัน OS ของการรักษาด้วย first-line therapy		
IFN-alpha; intercept	3.27	Escudier B, 2010 และ Rini BI, 2010
IFN-alpha; log scale	-0.06	
Bevacizumab + IFN-alpha; intercept	3.41	
Bevacizumab + IFN-alpha; log scale	-0.01	
Sunitinib; intercept	3.61	Motzer RJ, 2009 (2)
Sunitinib; log scale	-0.21	
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชัน OS ของการรักษาด้วย second-line therapy		
Sorafenib; intercept	2.98	Escudier B, 2009
Sorafenib; log scale	-0.39	
Everolimus; intercept	2.97	Motzer RJ, 2010
Everolimus; log scale	-0.39	

วิธีวิจัย: ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

- ผลลัพธ์ด้านสุขภาพ (ต่อ) :

- **คุณภาพชีวิต:** ค่าอรรถประโยชน์ (Utility) ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจำนวน 24 ราย (ร.พ. จุฬาลงกรณ์ 9 ราย ร.พ. ศิริราช 8 ราย ร.พ. รามาธิบดี 7 ราย) โดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D

2. อรรถประโยชน์	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	อ้างอิง
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง	0.5509	Chabot I, 2010
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย first-line therapy	0.6421 (0.0515)	สัมภาษณ์ผู้ป่วย 24 ราย; ร.พ.จุฬาลงกรณ์ 9 ราย ร.พ.ศิริราช 8 ราย ร.พ.รามาธิบดี 7 ราย
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย second-line therapy	0.7660 (0.0798)	
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่มีการดำเนินไปของโรค	0.6330 (0.0600)	

วิธีวิจัย: ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

■ ต้นทุน:

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ เช่น ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล
 - ค่ารักษาพยาบาล ได้จากวิเคราะห์ฐานข้อมูลสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยมะเร็งไตที่มารับบริการในปี พ.ศ. 2551-2553
 - ราคายา ใช้ราคายาที่บริษัทยาเสนอ กรณีบริษัทยาแจ้งราคาต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือ ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข กรณีบริษัทยาไม่ได้เสนอราคา

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

3. ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	source
ราคายา IFN-alpha (3 MIU/vial)	550 บาท ต่อ vial	ราคาอ้างอิง ศูนย์ข้อมูล ข่าวสารด้านเวชภัณฑ์
ราคายา Bevacizumab (100 mg/ 4 ml/vial)	18,694 บาท ต่อ vial	ราคาของบริษัทยาเสนอ เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ
ราคายา Sunitinib (12.5 mg/cap)	1,377 บาทต่อเม็ด	ราคาของบริษัทยาเสนอ เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ
ราคายา Sorafenib (200 mg/tab)	1,488 บาทต่อเม็ด	ราคาของบริษัทยาเสนอ เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ
ราคายา Everolimus (10 mg/tab)	4,700 บาทต่อเม็ด	ราคาอ้างอิง ศูนย์ข้อมูล ข่าวสารด้านเวชภัณฑ์
ค่าใช้จ่ายของการรักษาแบบ ประคับประคองต่อปี	35,691 (5,963)	วิเคราะห์ฐานข้อมูลของสภ.ส.

วิธีวิจัย: ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

- **ต้นทุน (ต่อ):**
 - **ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์** เช่น ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าเสียโอกาสในการรักษาที่ รพ. ของผู้ป่วยและญาติ ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

4. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (บาท)	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	source
ค่าใช้จ่ายในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาล แต่ละครั้ง ได้แก่ ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าที่พัก	946 (306)	สัมภาษณ์ผู้ป่วย 24 ราย; ร.พ.จุฬาลงกรณ์ 9 ราย ร.พ.ศิริราช 8 ราย ร.พ.รามธิบดี 7 ราย
รายได้ที่ผู้ป่วยสูญเสียไปจากการมารับการรักษา ที่โรงพยาบาลแต่ละครั้ง	1,247.38 (483.51)	
ค่าใช้จ่ายสำหรับจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยเอง บุตร หรือ ผู้ที่อยู่ในความดูแลของผู้ป่วยต่อ 6 สัปดาห์	937.50 (937.50)	
ค่าใช้จ่ายสำหรับซื้ออุปกรณ์ทางการแพทย์ (เช่น รถเข็น ไม้เท้า ไม้ค้ำยัน การปรับปรุงที่อยู่ อาศัย และอื่น ๆ)	1,304.17 (630.88)	
ค่าใช้จ่ายของการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย	43,699 (249)	Akaleephan C, 2010

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

5. การใช้ทรัพยากร (บาท)	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	source
เวลาที่ญาติของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาสูญเสียไปจากการดูแลผู้ป่วยต่อ 6 สัปดาห์	3.14 ชม. (1.86)	สัมภาษณ์ผู้ป่วย 24 ราย; ร.พ.จุฬาลงกรณ์ 9 ราย ร.พ.ศิริราช 8 ราย ร.พ.รามธิบดี 7 ราย
เวลาที่ญาติของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูญเสียไปจากการดูแลผู้ป่วยต่อ 6 สัปดาห์	6.9 ชม. (1.74)	
จำนวนการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา	3.40 (1.17) ครั้ง	
จำนวนการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา	11.16 (1.98) ครั้ง	

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. **ต้นทุนประสิทธิผล: Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)**
เปรียบเทียบทางเลือกในการรักษา (ทางเลือกที่ 2 -7)

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= \text{Incremental cost} / \text{Incremental effectiveness} \\ &= \frac{\text{Cost intervention} - \text{Cost comparator}}{\text{QALY intervention} - \text{QALY comparator}} \end{aligned}$$

***Ceiling threshold = 1GDP per capita, (฿120,000)**

2. **การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน: Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA)**
3. **ผลกระทบด้านงบประมาณ: คำหนดจากความชุกและอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไตชนิด Clear Cell Renal Cell Carcinoma ระยะแพร่กระจายกับต้นทุนของการรักษาโรคที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด แล้วประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า**

*QALY = Life year x Utility

สมมติฐานที่สำคัญ

- Median survival ของผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะการรักษาแบบประคับประคอง (ให้ถือว่าเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด) และจะมีอัตราการเสียชีวิตที่เท่าๆกันทุก 6 สัปดาห์
- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้นกับการดำเนินไปของโรคแต่ไม่ขึ้นกับการบริหารยา
- ประมาณ 50% ของผู้ป่วย RCC ที่จะมีการพัฒนาไปเป็นระยะแพร่กระจาย

ผลการศึกษา

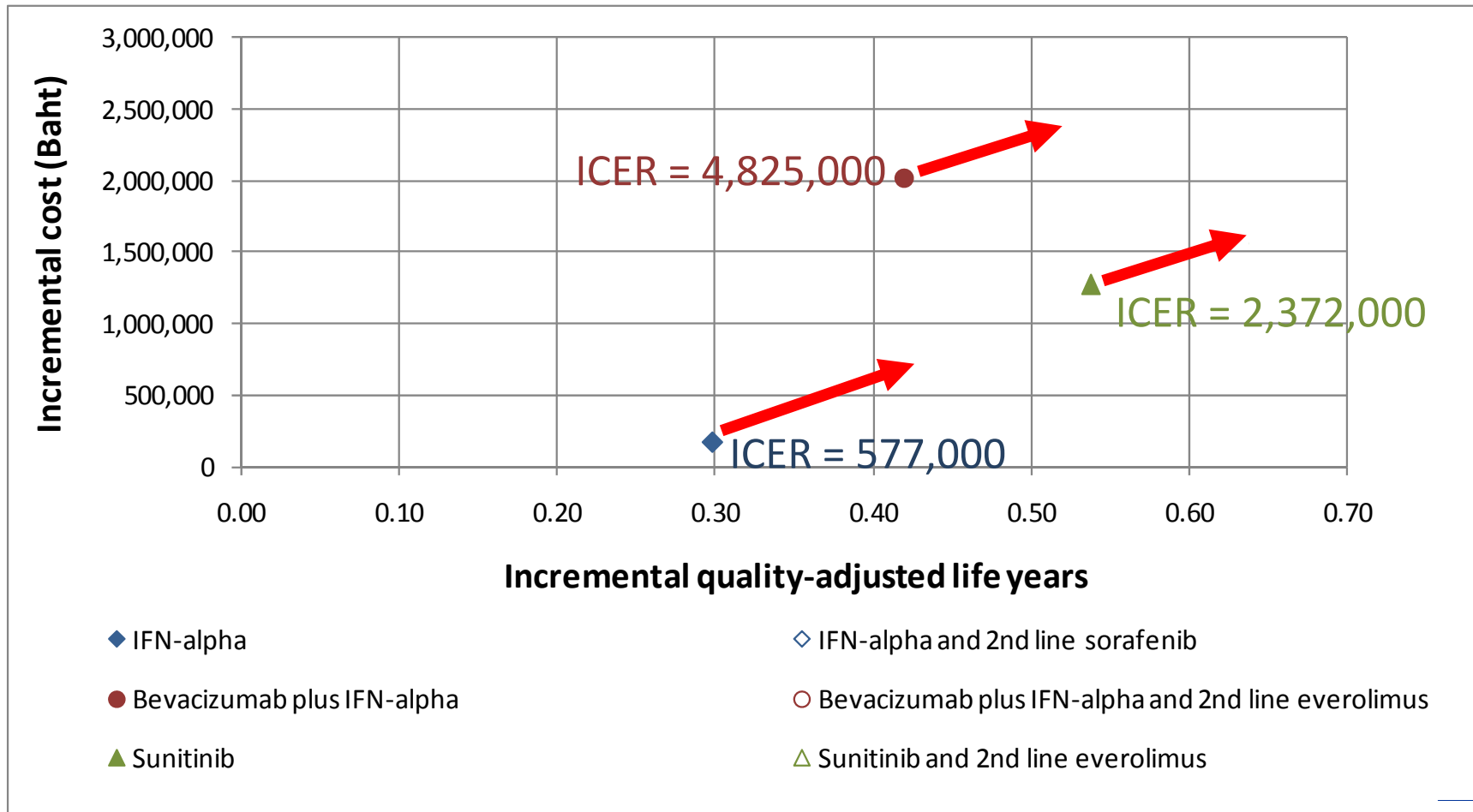


ผลการศึกษา: ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ		ปีชีวิต รวม	ปีสุขภาวะ รวม
	มุมมองทางสังคม	มุมมองผู้ให้บริการ		
Palliative care	58,000	19,000	0.53	0.29
IFN-alpha/palliative care	230,000	168,000	0.92	0.59
Bevacizumab+ IFN-alpha/palliative care	2,079,000	2,007,000	1.11	0.71
Sunitinib/palliative care	1,333,000	1,250,000	1.30	0.83
IFN-alpha/sorafenib	774,000	704,000	1.09	0.73
Sunitinib/everolimus	1,685,000	1,595,000	1.42	0.93
bevacizumab+ IFN-alpha/everolimus	2,439,000	2,360,000	1.24	0.82

ผลการศึกษา: cost-effectiveness plane

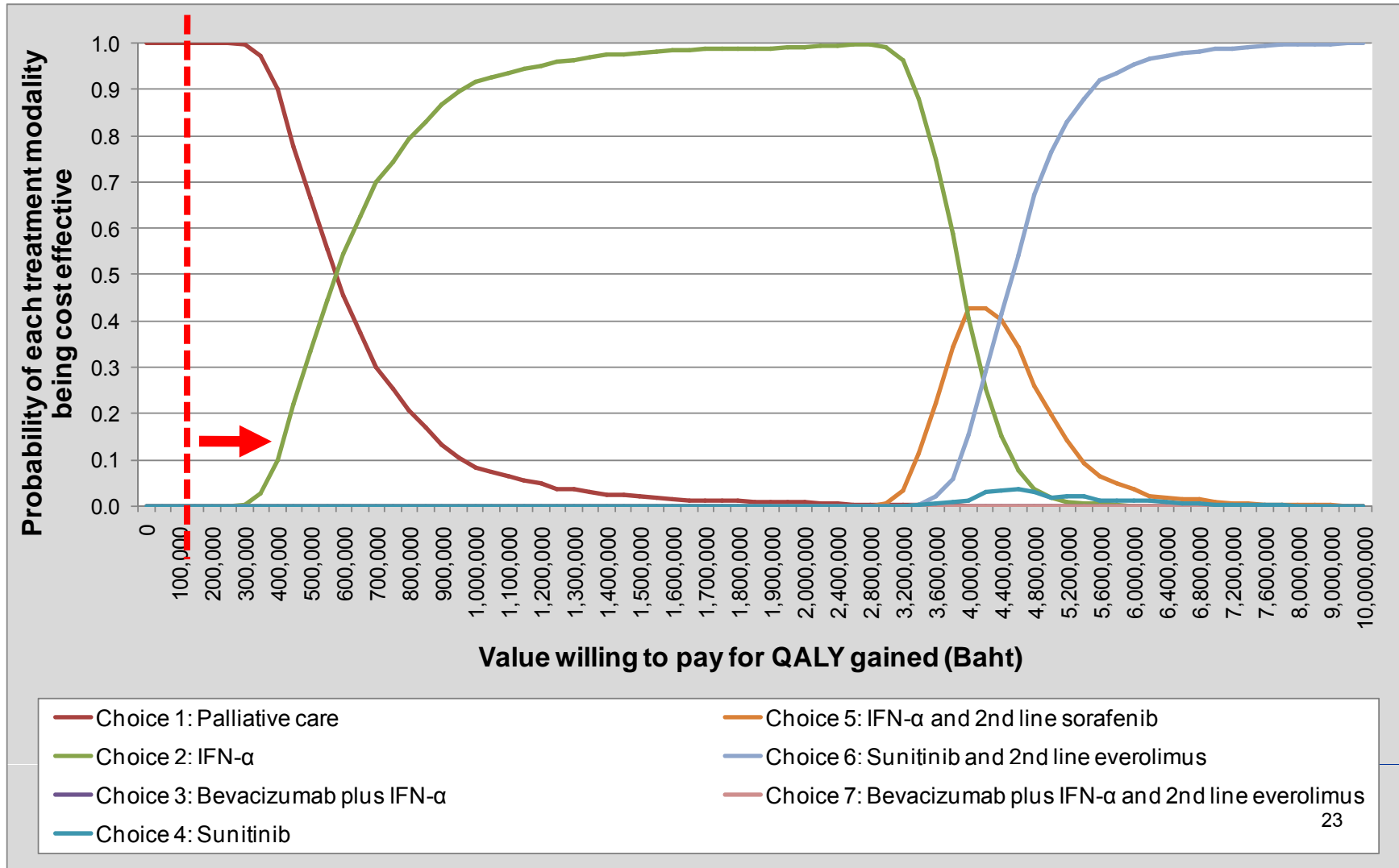
เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง: มุมมองทางสังคม



ICER ~ 3-4 ล้านบาทต่อ QALY gained

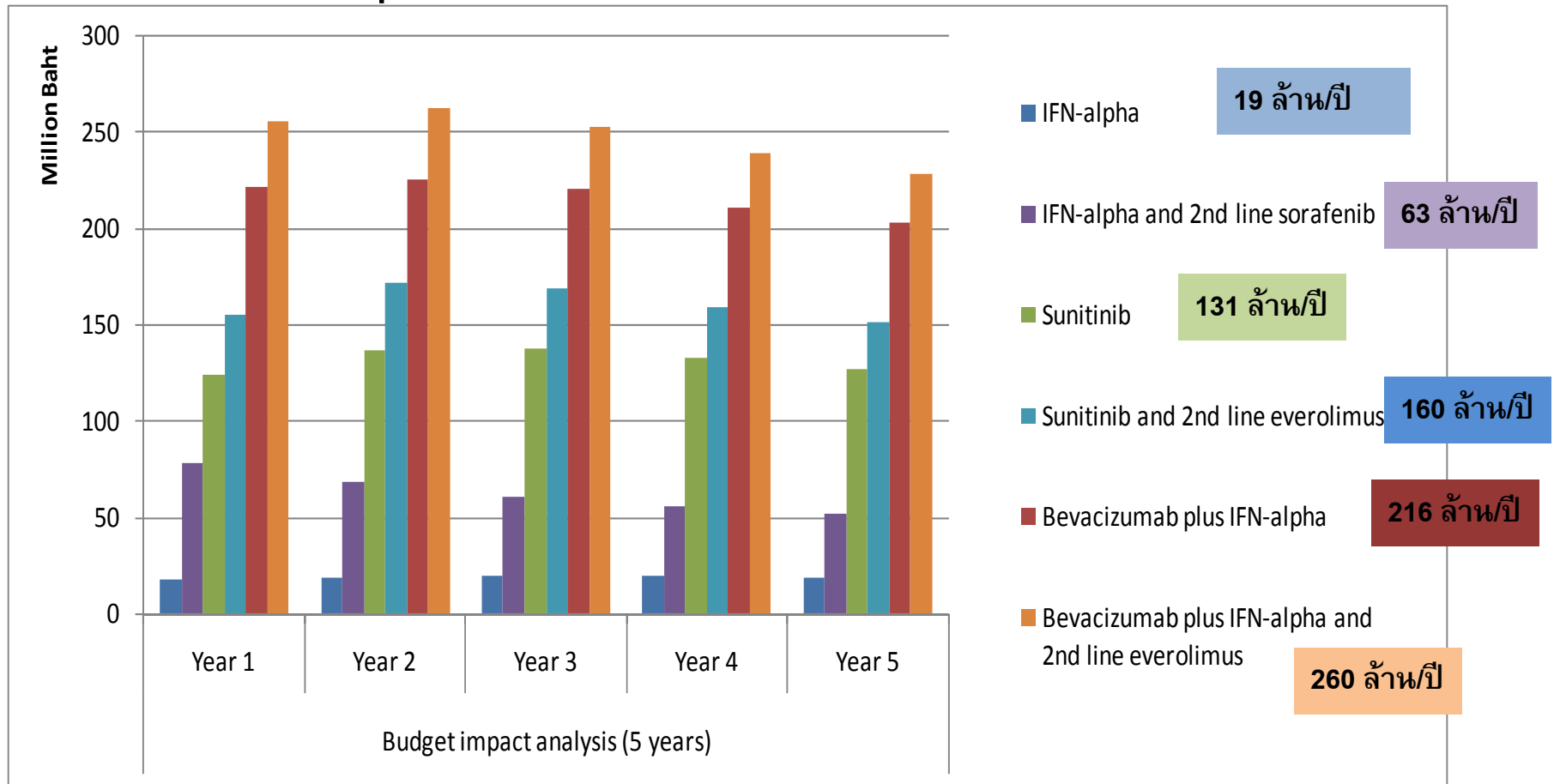
ผลการศึกษา: การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

- ณ ราคาขายปัจจุบัน: มุมมองทางสังคม



ผลการศึกษา: ผลกระทบด้านงบประมาณภายใน 5 ปี

■ ณ ราคาขายปัจจุบัน



จากฐานข้อมูลของสกส. พบว่าในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC เป็นจำนวน 270 ราย เข้ามารับบริการที่สถานพยาบาล ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC มีโอกาสพัฒนาไปเป็นระยะแพร่กระจาย ดังนั้นโดยประมาณผู้ป่วยใหม่ที่เป็น mRCC จำนวน 135 รายต่อปี

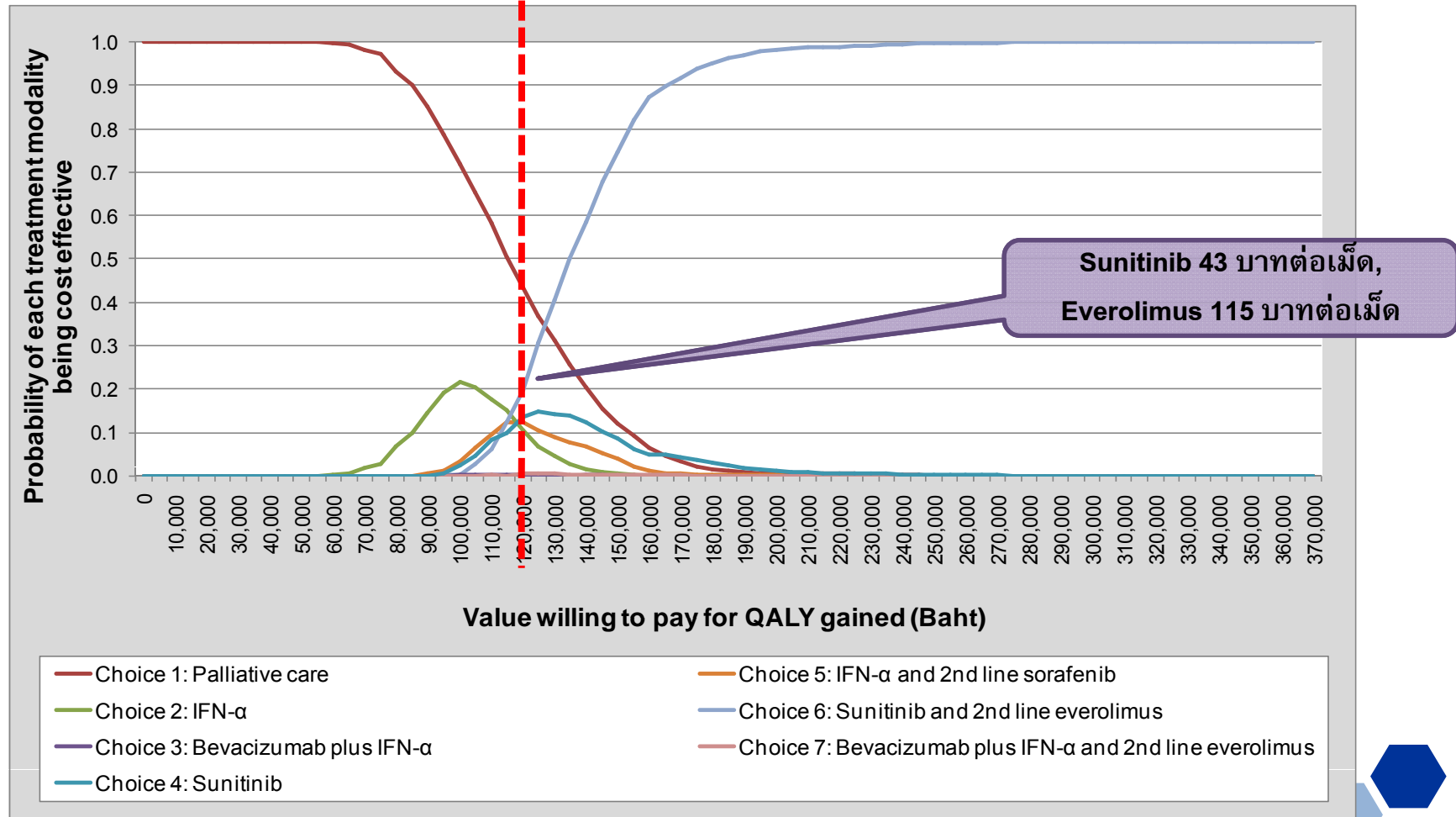
ผลการศึกษา: threshold analysis

- ราคายาเท่าไรจึงจะคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะ
 - มุมมองทางสังคม: ราคายา 0 บาทจึงจะเกิดความคุ้มค่า
 - มุมมองผู้ให้บริการ:

ยา	ราคาเดิม (บาทต่อ หน่วย)	ราคาใหม่ (บาทต่อโดส)	ร้อยละที่ ลดลง
IFN-alpha (3 MIU/vial)	550	89	84
Bevacizumab(100 mg/4 ml/vial)	18,694	0	100
Sunitinib (12.5 mg/cap)	1,377	43	97
Sorafenib (200 mg/tab)	1,488	30	98
Everolimus (10 mg/tab)	4,700	115	98

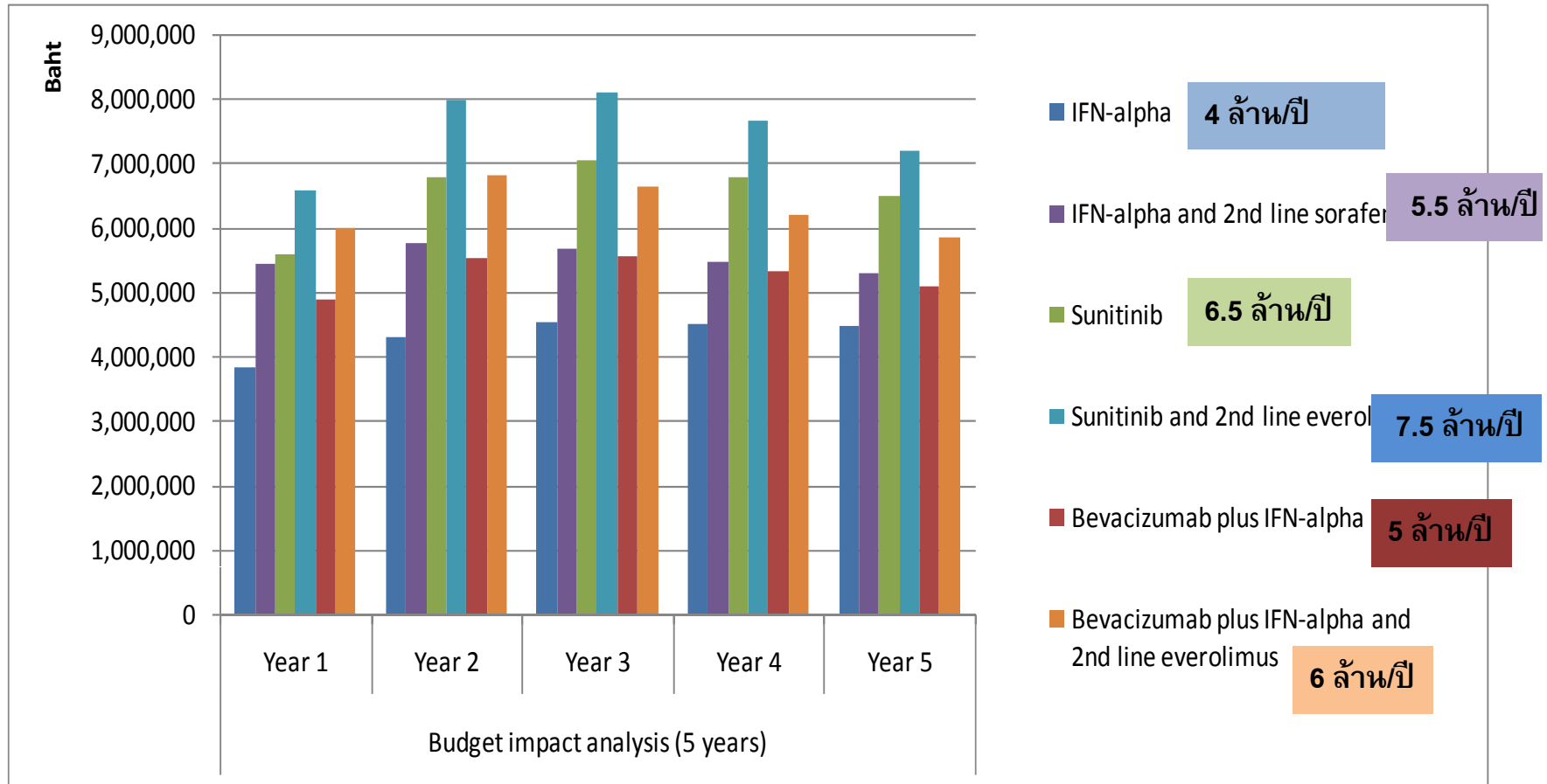
ผลการศึกษา: การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

- กรณีสถานการณ์: มุมมองทางสังคม



ผลการศึกษา: ผลกระทบด้านงบประมาณภายใน 5 ปี

■ กรณีลดราคา



จากฐานข้อมูลของสภส. พบว่าในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC เป็นจำนวน 270 ราย เข้ามารับบริการที่สถานพยาบาล ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC มีโอกาสพัฒนาไปเป็นระยะแพร่กระจาย ดังนั้นโดยประมาณผู้ป่วยใหม่ที่เป็น mRCC จำนวน 135 รายต่อปี

อภิปรายผล

- การรักษาด้วย IFN-alpha เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียว มีต้นทุนตลอดชีพของการรักษาต่ำสุด แต่ให้ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุด
- การรักษาด้วย sunitinib เป็น first-line therapy ตามด้วย everolimus เป็น second-line therapy ให้ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นมากที่สุด
- การรักษา ccRCC ด้วยยาไม่มีความคุ้มค่าบนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท แต่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยจึงมีผลกระทบด้านงบประมาณไม่สูงมากนัก
- หากลดราคายาทุกตัวลงมาประมาณ 80%-95% ของราคาเดิม การตัดสินใจเลือกทางเลือกที่ให้การรักษาด้วย sunitinib เป็น first-line therapy ตามด้วย everolimus เป็น second-line therapy จะเป็นการตัดสินใจที่ดีที่สุดบนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท

อภิปรายผล (ต่อ)

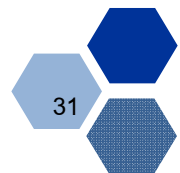
- ข้อจำกัดของการศึกษา
 - ไม่พบการศึกษาการรักษาแบบประคับประคองเปรียบเทียบกับการรักษา first-line therapy ข้อมูลอัตราการตายของการรักษาแบบประคับประคองจึง นำมาจากการศึกษาในอดีตที่ยังมีการใช้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่
 - จำนวนตัวอย่างน้อย และระยะเวลาในการเก็บข้อมูลสั้น ทำให้ข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย second-line therapy มากกว่า first-line therapy
 - จากการเก็บข้อมูลไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด ซึ่งการบริหารยาอาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิตได้ ทางเลือกในการรักษาด้วย IFN-alpha หรือ Bevacizumab อาจยังไม่คุ้มค่าหากเพิ่มผลกระทบด้านการบริหารยา

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

- ณ. ราคายาในปัจจุบัน เมื่อพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 120,000 บาท ต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยาไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง
- กรณีลดราคายาลง: การรักษาด้วย sunitinib (43 บาทต่อเม็ด) + everolimus (115 บาทต่อเม็ด) จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าที่สุด โดยยืดชีวิตผู้ป่วยได้ประมาณ 1.5 ปีต่อราย

เอกสารอ้างอิง

1. Motzer R.J. et al *N Engl J Med* 2007: 365(2), 115-24
2. Motzer R.J. et al *J Clin Oncol* 2009: 27(22), 3584-90
3. Escudier B. et al *Lancet* 2007: 370(9605), 2103-11
4. Rini B.I. et al *J Clin Oncol* 2008: 26(33), 5422-8
5. Escudier B. et al *J Clin Oncol* 2010: 28(13), 2144-50
6. Rini B.I. et al *J Clin Oncol* 2010: 28(13), 2137-43
7. Escudier B. et al *N Engl J Med* 2007: 365(2), 125-34
8. Escudier B. et al *J Clin Oncol* 2009: 27 (20), 3312-8
9. Motzer R.J. et al *Cancer* 2010: 116(18), 4256-65



ขอบคุณค่ะ

