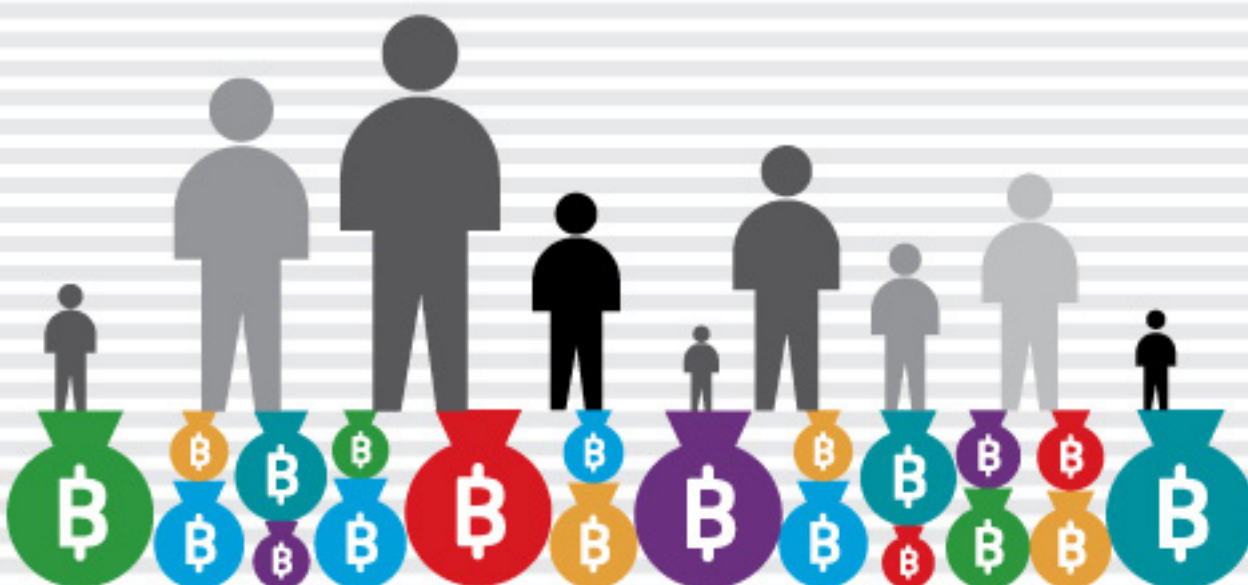


รายงานวิจัยเรื่อง

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของ ยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับ การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว เรื้อรังชนิดมียอัสลอยด์ที่ต่อการ รักษาด้วย Standard-dose imatinib

นางสาววันทนีย์ กุลเฟื่อง
นางสาวสุมาลัย สมภักดิ์
ศ.พญ.แสงสุรีย์ จูภา
ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง
ดร.นพ.ยศ ธีระวัฒนานนท์





รายงานวิจัยเรื่อง

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของ ยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับ การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว เรื้อรังชนิดมัยอิลอยด์ที่ถือต่อการ รักษาด้วย Standard-dose imatinib

ผู้วิจัย

นางสาววันทนี กุลเพ็ง

นางสาวสุมาลัย สมภักดิ์

ศ.พญ.แสงสุรีย์ จุฑา

ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)

คำนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ เป็นโรคที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติในระดับโครโมโซมและส่งผลให้ร่างกายผลิตเม็ดเลือดขาวออกมาในปริมาณที่มากเกินไป เป็นปัญหาสุขภาพที่เกิดขึ้นมากเป็นอันดับสามในกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือด ในปัจจุบัน Imatinib เป็นยามาตรฐานที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ อย่างไรก็ตาม มีคนไข้บางกลุ่มที่เกิดอาการดื้อยา Imatinib ในปริมาณปกติ ดังนั้น โภชิตแพทย์จึงจำเป็นต้องรักษาผู้ป่วยโดยให้ยาทางเลือกใหม่ ได้แก่ Dasatinib และ Nilotinib แต่เนื่องจากยากกลุ่มนี้มีราคาที่สูงและยังไม่ถูกรักษาอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงก่อให้เกิดภาวะด้านการเงินแก่ผู้ป่วย

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงมีมติให้ทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา Dasatinib และ Nilotinib เพื่อพิจารณาว่ายาดังกล่าวควรถูกรักษาอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการประเมินความคุ้มค่าของยา Dasatinib และ Nilotinib และผลกระทบด้านงบประมาณ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะผู้วิจัย
สิงหาคม 2555

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข และ นพ.ธนู โกมลไสย สำหรับข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษานี้ ขอขอบคุณฝ่ายสารสนเทศ โรงพยาบาลรามาริบัติสำหรับความอนุเคราะห์ฐานข้อมูลผู้ป่วย ขอขอบคุณคณะพยาบาลและทีมผู้ช่วยวิจัยที่อำนวยความสะดวกและให้ความร่วมมือในการติดต่อประสานงานสำหรับการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตและต้นทุน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอขอบคุณผู้ป่วยและญาติสำหรับการตอบแบบสอบถามที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

บทสรุปผู้บริหาร

บทสรุปผู้บริหาร

ที่มา: โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (Chronic myeloid leukemia, CML) เกิดจากความผิดปกติของการผลิตเม็ดเลือดขาวในเซลล์ไขกระดูก ระยะของโรคแบ่งออกได้เป็น 3 ระยะได้แก่ ระยะเรื้อรัง (Chronic phase, CP) ระยะเร่ง (Accelerated phase, AP) และระยะลุกลาม (Blast phase, BP) ในปัจจุบัน Imatinib 400 มก./วัน เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังในระดับปฐมภูมิ อย่างไรก็ตาม หนึ่งในสี่ของผู้ป่วย CML เกิดอาการดื้อหรือแพ้ยา Imatinib ในปริมาณปกติ (400 มก./วัน) แพทย์จะพิจารณาให้ยาทางเลือก คือ Dasatinib หรือ Nilotinib ซึ่งยาทางเลือกทั้งสองชนิดนี้มีราคาที่สูง และยาดังกล่าวยังไม่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้คนที่ใช้สิทธิประกันสังคมและสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติบางราย ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาทางเลือกทั้งสองชนิดนี้ได้

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ของ Dasatinib และ Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ระยะเรื้อรังที่ต่อเนื่องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib (400 มก./วัน) เทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib (800 มก./วัน) และเพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณจากการใช้ Dasatinib และ/หรือ Nilotinib

วิธีการศึกษา: เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ระยะเรื้อรังที่ต่อเนื่องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib และมีอายุ 38 ปีขึ้นไป โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้มุมมองทางสังคมและมีการบอกระยะเวลาตลอดชีวิต ตัวแปรทางด้านระบาดวิทยาที่ใช้ในแบบจำลองได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม ข้อมูลต้นทุนได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม การวิเคราะห์ฐานข้อมูลต้นทุนในประเทศ การเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ ต้นทุนจะถูกคิดเป็นค่าเงินในปี พ.ศ.2554 ส่วนข้อมูลอรรถประโยชน์ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยใช้เครื่องมือ EQ-5D ทั้งนี้ มูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตจะถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 และทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรด้วยวิธี One-way และ Probabilistic sensitivity analyses

ผลการศึกษา: ในมุมมองของสังคม การรักษาด้วย Dasatinib จะมีความคุ้มค่ามากที่สุด โดยมี Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ต่ำกว่า 0 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ขณะที่การรักษาด้วย Nilotinib มีความคุ้มค่าเช่นกัน โดยมี ICER เท่ากับ 86,698 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นและเป็นทางเลือกที่ให้ปีสุขภาวะสูงที่สุด ภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการให้ Dasatinib และ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 5,048



การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่ต่อเนื่องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

ล้านบาท และ 5,737 ล้านบาท ตามลำดับ ปัจจุบันมีโปรแกรมช่วยเหลือผู้ป่วยในโครงการหลักประกันสุขภาพซึ่งได้รับการสนับสนุนจากภาคเอกชน คือ สามารถซื้อ Nilotinib 1 หน่วยแล้วจะได้รับยาฟรีอีก 5 หน่วย ทำให้ต้นทุน Nilotinib ลดลงร้อยละ 83 อย่างไรก็ตามโปรแกรมนี้ยังไม่ได้รับระยะเวลาการสิ้นสุดของโปรแกรม แต่หากโปรแกรมนี้มีระยะเวลาครบคลุม 5 ปีถัดไปจากนี้ ภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นสำหรับการให้ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 1,668 ล้านบาท

สรุปผล: Dasatinib และ Nilotinib มีความคุ้มค่าในกรณีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่ต่อยาทางเลือกแรก (Imatinib 400 มก./วัน) ในบริบทประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับ High-dose imatinib โดย Dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า Nilotinib อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดนี้ไม่สามารถใช้ทดแทนกันได้ในทุกกรณี เพราะมีผู้ป่วยบางรายที่เกิด Gene mutation ทำให้มีการตอบสนองต่อยาสองชนิดแตกต่างกัน ดังนั้น ทางเลือกในการรักษาควรขึ้นอยู่กับ การตอบสนองของยาเป็นสำคัญ ถึงแม้ว่าการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้มุมมองทางสังคมจะพบว่า Dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า Nilotinib แต่เนื่องจากราคาต้นทุนของยาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นราคาที่ใช้จำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งแตกต่างจากราคาต้นทุนของรัฐบาลที่ได้รับข้อเสนอจากภาคเอกชนในการจัดซื้อ Nilotinib ในราคาพิเศษ ทำให้เมื่อพิจารณาในมุมมองของรัฐบาล Nilotinib มีความคุ้มค่ากว่า Dasatinib เพราะมีต้นทุนในการจัดหาภายใต้ระบบประกันสุขภาพที่ต่ำกว่าและให้ประสิทธิผลในรูปของปีสุขภาวะที่สูงกว่า

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. ให้พิจารณาคัดเลือกยาทั้งสองชนิดเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยให้ Nilotinib เป็นยาทางเลือกแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ครอบคลุมเท่าที่ยังมีโครงการสนับสนุนยาราคาพิเศษจากภาคเอกชน
2. ควรให้มีการต่อรองราคายาทั้งสอง เนื่องจาก Dasatinib และ Nilotinib มีราคาสูงมาก และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาไปตลอดชีวิต โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยแต่ละคนมีต้นทุนของการรักษาตลอดชีวิตสูงกว่า 25 ล้านบาท ทำให้เกิดผลกระทบต่อด้านงบประมาณสูง

Executive summary

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by an abnormal production of white blood cells and consists of 3 phases: chronic phase (CP), accelerated phase (AP) and blast phase (BP). Imatinib is recommended as the first line treatment of CML in many settings; however, one-fourth of CP-CML patients are resistant to standard-dose imatinib (400 mg./day). Dasatinib and nilotinib are effective and widely used to treat CML patients who do not respond positively to the standard dose of imatinib. Nonetheless, dasatinib and nilotinib have not yet been included in the National List of Essential Medicines (NLEM) in Thailand.

Objective: This study aims to assess the cost-utility and budget impact of dasatinib and nilotinib treatment compared to high-dose imatinib (800 mg./day) for CP-CML patients resistant to standard-dose imatinib in Thailand.

Methods: A cost-utility analysis was conducted using a societal perspective. A Markov simulation model was developed based on a Thai treatment practice and the disease progression of CML, and was used to estimate the lifetime costs and outcomes of treatment for patients aged 38 years and above. The efficacy parameters were derived from a systematic review. Utilities using EQ-5D and costs were obtained from the Thai CML population. Costs were calculated for the year 2011. Results were presented as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in Thai baht (THB) per quality-adjusted life year (QALY) gained, with future costs and outcomes being discounted at 3% per annum. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed to assess parameter uncertainty.

Results: From a societal perspective, dasatinib dominated high-dose imatinib. It yielded more QALYs (2.35) at a lower cost (THB 1,758,624) per person. Nilotinib was cost-effective, producing an ICER of THB 86,698 per QALY gained compared to high-dose imatinib. It also exhibited the highest QALY among these treatment options. Five-year budgets for providing dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib were estimated at THB 5,048 million, THB 5,737 million and THB 5,737 million, respectively. Currently, there is an access program for nilotinib supported by the private sector, in which the private sector shares the medication cost with the government and offers a price reduction of 83% lower than the current market. Provided that the access program is extended for another 5 years, the budget of implementing nilotinib would be THB 1,668 million.



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว
 เปรียบเทียบกับยารักษาด้วย Standard-dose imatinib

Conclusions: Either dasatinib or nilotinib are likely to be cost-effective compared to high-dose imatinib for CP-CML patients resistant to standard-dose imatinib in the Thai context. Dasatinib is more cost-effective than nilotinib from the societal perspective, while nilotinib is the better alternative treatment from a governmental perspective due to greater QALY and lower procurement costs through the access program. However, dasatinib and nilotinib have distinctive response patterns according to mutation status. These two drugs cannot replace each other. As a result, selecting medication should be based on response to medication.

Policy recommendations:

1. Dasatinib and nilotinib can be included in the NLEM. In addition, nilotinib should be considered as the first option for the treatment of these CML patients on condition that the access program is still available.
2. Price negotiation of dasatinib and nilotinib should be performed due to their relatively high prices. Importantly, a lifetime treatment cost per patient is predicted to exceed THB 25 million leading to a substantial financial burden on the government.

สารบัญ

คำนำ	III
กิตติกรรมประกาศ	V
บทสรุปผู้บริหาร	VII
EXECUTIVE SUMMARY	X
สารบัญ	XIV
สารบัญตาราง	XV
สารบัญรูปภาพ	XVI
1. ที่มาของปัญหา	1
2. การทบทวนวรรณกรรม	3
2.1 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ ระยะเรื้อรังในประเทศไทย	3
2.2 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา	6
2.3 การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า	8
3. วัตถุประสงค์	11
4. วิธีวิจัย	11
4.1 รูปแบบการศึกษา	11
4.2 แบบจำลอง	12
4.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	13
4.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	22
5. ผลการศึกษา	22
5.1 อัตราการรอดชีพ (Overall survival)	22
5.2 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)	23
5.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร	24
5.4 ผลกระทบด้านงบประมาณ	26
6. อภิปรายและสรุป	27
6.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ	27
6.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	28
6.3 ข้อจำกัดในการศึกษา	28
7. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	29
เอกสารอ้างอิง	32
ภาคผนวก	36



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	แนวทางการรักษาตามข้อเสนอของชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ในประเทศไทย	4
ตารางที่ 2	เกณฑ์การตอบสนองทางโลหิตวิทยา การตอบสนองระดับโครโมโซม และระดับอนุ	6
ตารางที่ 3	ราคาของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CML ในประเทศไทย	8
ตารางที่ 4	การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Dasatinib และ Nilotinib	9
ตารางที่ 5	สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก	15
ตารางที่ 6	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและต้นทุนในการรักษา	16
ตารางที่ 7	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	19
ตารางที่ 8	ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพจากการให้แต่ละชนิดจาก Probabilistic model	23
ตารางที่ 9	ภาระด้านงบประมาณจากการให้ยาชนิดต่างๆ (หน่วย: ล้านบาท)	26

สารบัญรูปภาพ

รูป 1	แนวทางการรักษาตามข้อเสนอของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	5
รูป 2	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	12
รูป 3	การคัดกรองวรรณกรรม	14
รูป 4	อัตราการรอดชีพจำแนกตามกลุ่มประชากร	23
รูป 5	Cost-effectiveness plane ของการให้ยา Nilotinib และ Dasatinib เปรียบเทียบกับ High-dose imatinib	24
รูป 6	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการเปรียบเทียบ ระหว่าง Nilotinib และ High-dose imatinib	25
รูป 7	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการเปรียบเทียบ ระหว่าง Dasatinib และ High-dose imatinib	25



รายงานวิจัยเรื่อง

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของ
ยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับ
การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว
เรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่ต่อการ
รักษาด้วย Standard-dose imatinib

1. ที่มาของปัญหา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (Chronic Myeloid Leukemia, CML) เป็นโรคที่พบมากเป็นอันดับที่ 3 ในกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาว จัดอยู่ในกลุ่ม Myeloproliferative disorder เกิดจากความผิดปกติของ Pluripotential stem cells ที่ผลิตในเซลล์ไขกระดูก ซึ่งมักพบเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิด Myeloid เพิ่มขึ้นสูง [1] นอกจากนี้ มักตรวจพบความผิดปกติของสารพันธุกรรมในผู้ป่วย CML (ประมาณร้อยละ 95) ซึ่งความผิดปกตินี้เป็นผลมาจากการที่โครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 สลับที่กัน เรียกว่า Philadelphia chromosome (Ph chromosome) [2] เป็นผลทำให้เกิดการรวมตัวกันของยีน BCR-ABL สารที่สร้างจากการรวมตัวกันของยีนดังกล่าวคือ เอนไซม์โปรตีนที่มีชื่อว่า Tyrosine kinase ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดโรค CML เนื่องจาก Tyrosine kinase มีหน้าที่กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวให้มีการแบ่งตัวอย่างผิดปกติ อุบัติการณ์การเกิด CML ทั่วโลกมีค่าเฉลี่ยที่ 1.0-1.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี จะพบในอายุเฉลี่ย 55-60 ปี [3] และส่วนใหญ่จะตรวจพบโรคตั้งแต่ Chronic phase คิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในประเทศไทย อุบัติการณ์การเกิด CML มีประมาณ 0.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี [4] พบได้บ่อยในกลุ่มอายุช่วง 38-42 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (1.3:1) [1] ผู้ป่วย CML มักมีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด อึดอัด แน่นท้อง คลำก้อนใต้ซี่โครงซ้าย บางรายอาจไม่มีอาการเลย แต่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงจากการตรวจสุขภาพทั่วไป [1, 5]

การดำเนินของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง แบ่งออกได้ 3 ระยะ คือ

1) ระยะเรื้อรัง (Chronic phase) ผู้ป่วย CML ในระยะนี้จะมี Blast cell ในเลือดหรือไขกระดูก น้อยกว่าร้อยละ 15 มี Basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 20 มี Blast และ Promyelocyte ในเลือดและไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 30 มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ $100 \times 10^9/L$ [6] ระยะนี้ผู้ป่วยมักไม่มีอาการใดๆ สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ในปี ค.ศ.1998 มีรายงานเกี่ยวกับอัตราของการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน Chronic phase ประมาณร้อยละ 33 และผู้ป่วยจะอยู่ใน Chronic phase ประมาณ 3-5 ปี จึงเข้าสู่ Accelerated phase หรือ Blast phase ซึ่งโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น การมีโรคแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น โรคหัวใจ และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ

2) ระยะลุกลาม (Accelerated phase) ผู้ป่วย CML ในระยะลุกลามมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ มีปริมาณ Blast cell ในเลือดหรือไขกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 15 แต่ไม่เกินร้อยละ 30 มี Blast และ Promyelocyte ในเลือดหรือไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 มี Basophil ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100 \times 10^9/L$ ที่ไม่ได้เกิดจากการรักษา และมี Clonal evaluation [6] โดยระยะนี้บางครั้งจะมีการดำเนินของโรคค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนเพลียและเหนื่อย บางครั้งอาจมีอาการไข้ ติดเชื้อเลือดออก ม้ามโต การดำเนินของโรคในระยะนี้ใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 18 เดือน ก่อนที่จะเข้าสู่ Blast phase ในบางรายผู้ป่วยจะอยู่ใน Accelerated phase เพียง 6 เดือนแล้วเข้าสู่ Blast phase [2]

3) ระยะเฉียบพลัน (Blast phase) ระยะนี้อาการจะเหมือนมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มีการแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูกที่มีรูปร่างและลักษณะของ Blast ในกระแสเลือด และพบจำนวนของ Blast cell ในปริมาณที่สูง (มากกว่าร้อยละ 30) [6] และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการถ่ายเลือดและนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงรวมถึงการดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยที่อยู่ใน Blast phase มักจะเสียชีวิตภายในประมาณ 3-6 เดือน [2]

ข้อมูลของเทคโนโลยี

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (CML) ในปัจจุบันส่วนใหญ่จะใช้ยาในกลุ่ม Tyrosine kinase inhibitor (TKI) [7] มีผลออกฤทธิ์ตรงกับกลไกการเกิดโรค (Target therapy) โดยยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase ที่สร้างจากยีน BCR-ABL ซึ่ง Tyrosine kinase เป็นตัวแปรสำคัญที่ทำให้เกิดการพัฒนาของเซลล์มะเร็งโดยยาในกลุ่ม TKI ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง มีดังต่อไปนี้

1) Imatinib mesilate (ชื่อการค้า Gleevec®) เป็นยา TKI ชนิดแรกที่มีการคิดค้น พัฒนามาแล้วกว่า 10 ปี เพื่อใช้ในการรักษาโรค CML มีโครงสร้างเป็น 2-phenylaminopyrimidine เป็นยาต้านมะเร็งที่ใช้ได้ผลทางคลินิก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปสู่เซลล์มะเร็ง ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2544 [8] อย่างไรก็ตาม มีรายงานการดื้อยา Imatinib ในผู้ป่วย CML เนื่องจากอาจมีการกลายพันธุ์ของยีน BCR-ABL ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานการดื้อยา คิดเป็นร้อยละ 25-40 [9-11] มีการรักษาทางเลือกอื่นเมื่อเกิดการดื้อยา Imatinib เช่น การเพิ่มปริมาณการให้ยา Imatinib เป็น 600-800 มก./วัน หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ หรือให้ยา TKI ชนิดอื่น เช่น Dasatinib หรือ Nilotinib [12, 13]

2) Dasatinib (ชื่อการค้า Spycel®) เป็นยา Second generation TKI ใช้รักษาโรค CML ในระยะ Chronic phase เช่นเดียวกับ imatinib [4] มีสูตรโครงสร้างเป็น Thiazol carboximide และมีกลไกการทำงานที่ใกล้เคียงกันกับ Imatinib คือการออกฤทธิ์ยับยั้ง Activity ของยีน BCR-ABL kinase Src family of protein tyrosine kinase (SFKs) เช่น SRC, LCK, YES และ FYN เป็นต้น ยานี้สามารถจับกับ ABL-kinase domain ทั้งในรูป Active และ Inactive conformation ในขณะที่ Imatinib สามารถจับกับ ABL kinase domain ได้เฉพาะในรูป Inactive conformation เท่านั้น Dasatinib ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2549 ในการรักษาผู้ป่วย CML ทุกระยะที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ Imatinib 400 มก./วัน [8, 13]

3) Nilotinib (ชื่อการค้า Tasigna®) เป็นยา Second generation TKI เช่นเดียวกับ Dasatinib มีโครงสร้างเป็น Aminopyrimidine มีรายงานว่า ยานี้มีประสิทธิภาพและให้ผลการรักษาได้ดีกว่า Imatinib สามารถยับยั้ง Tyrosine kinase ของ BCR-ABL ได้ทั้ง Wild type และชนิดที่มี Mutation ได้เป็นส่วนใหญ่ [4] และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2550 ในการรักษาผู้ป่วย CML ในระยะ Chronic phase และ Accelerated phase ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ Imatinib 400 มก./วัน [8, 13]



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่ถือต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

ในต่างประเทศ Dasatinib และ Nilotinib ถูกแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ Standard-dose imatinib [8, 14] ในประเทศไทย ยาทั้งสองชนิดนี้ยังไม่ถูกบรรจุลงในบัญชียาหลักแห่งชาติ แม้การศึกษาทางคลินิกจะให้ผลว่า ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีแต่มีราคาค่อนข้างสูง การเข้าถึงยายังมีข้อจำกัดโดยเฉพาะผู้ป่วยในระบบประกันสังคมที่ต้องแบกรับภาระค่ายาเองทั้งหมด และยังไม่มียาข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่มนี้ในประเทศไทย แม้ว่าจะมีข้อมูลความคุ้มค่าในต่างประเทศ แต่การนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากบริบทของแต่ละประเทศนั้นแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาด้วย Dasatinib และ Nilotinib ในผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib โดยมีความคาดหวังที่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ และเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุ Dasatinib และ/หรือ Nilotinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบต่อต้นทุนประเภทยาที่จะเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

2. การทบทวนวรรณกรรม

2.1 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ระยะเรื้อรังในประเทศไทย

ชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ในประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย [6] ได้เสนอแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยระยะเรื้อรังซึ่งจัดทำในปี พ.ศ.2554 ดังตารางที่ 1 และเสนอให้ทำ Allogeneic stem cell transplantation ในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยยา TKI และผู้ป่วยมีผู้บริจาคที่มีฮีน HLA ตรงกันกับผู้ป่วย (Matched donor) ทั้งนี้ ผู้แต่งได้ให้นำหน้าของหลักฐานอ้างอิงและคำแนะนำเพื่อประกอบแนวทางที่ได้เสนอดังนี้

หลักฐานอ้างอิง

ระดับ 1: หลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็น Randomized controlled trials (RCTs) หรือ Systemic review ที่อย่างน้อย 1 งานวิจัย

ระดับ 2: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น Non-RCTs หรือ Before & after clinical trials หรือ Cohort studies

คำแนะนำ

ระดับ A: แนวทางปฏิบัตินี้ให้มีการนำไปใช้ (Strongly recommended)

ระดับ B: แนวทางปฏิบัตินี้ควรนำไปใช้ (Recommended)

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาตามข้อเสนอของชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอัลลอยด์ในประเทศไทย [6]

ขั้นตอนการรักษา		แนวทางการรักษา
First line		Imatinib 400 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 1 คำแนะนำระดับ A)
Second line	Imatinib suboptimal response	Imatinib ขนาดเท่าเดิม (400 มก./วัน) หรือ เพิ่มขนาด Imatinib เป็น 600-800 มก./วัน หรือ Nilotinib 800 มก./วัน หรือ Dasatinib 100 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)
	Imatinib intolerance	Nilotinib 800 มก./วัน หรือ Dasatinib 100 มก./วัน (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)
	Imatinib failure หรือ Resistance	Nilotinib 800 มก./วัน หรือ Dasatinib 100 มก./วัน หรือ Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ A)
Third line	Nilotinib หรือ Dasatinib	suboptimal response Nilotinib หรือ Dasatinib ขนาดเดิม หรือ Allogeneic stem cell transplantation (หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)
	Nilotinib หรือ Dasatinib	Allogeneic stem cell transplantation
	failure/resistance	(หลักฐานอ้างอิงระดับ 2 คำแนะนำระดับ B)

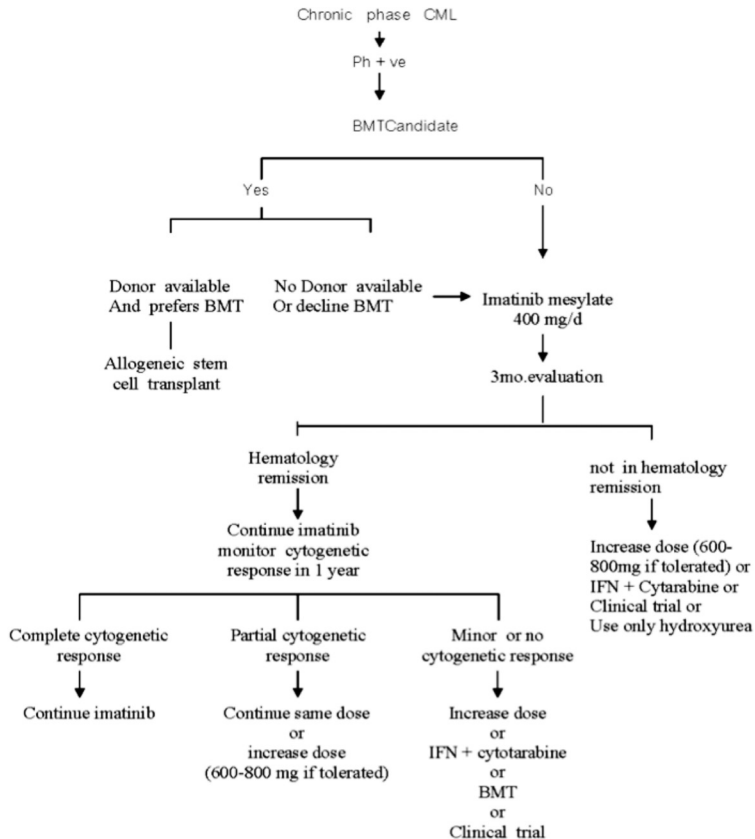
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) [1] ได้จัดทำแนวทางและเวชปฏิบัติในการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวและต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ พ.ศ.2549 ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1 และในกรณีที่แพทย์พบว่าไม่สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้ อาจให้ Hydroxyurea หรือ Busulfan อย่างไรก็ตามการให้ยาดังกล่าวถือว่าการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative treatment)



การประเมินต้นทุนของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอัลลอยด์ที่ถือต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

แนวทางในการรักษาผู้ป่วย Chronic phase CML ของทั้งสองหน่วยงานนั้นมีข้อ เสนอตรงกัน คือ การใช้ Imatinib 400 มก./วัน เป็นยาทางเลือกแรก ในการรักษาและ แนะนำให้ใช้ Imatinib 600-800 มก./วัน เป็นทางเลือกที่สอง ยา Imatinib นั้นถูกบรรจุลง ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาตัวนี้ได้ อย่างไรก็ตาม คู่มือการ ใช้อาย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2) [15] ระบุข้อบ่งใช้และอนุมัติ ให้เบิกยา Imatinib ได้ไม่เกิน 400 มก./วันและต้องไม่เป็นผู้ป่วยในระยะสุดท้าย Dasatinib และ Nilotinib ถูกแนะนำเป็นทางเลือกที่สองเช่นกันโดยชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ขณะที่ไม่มีกรกล่าวถึงยาทั้งสองนี้ในคู่มือของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ทั้งนี้ อาจจะเป็นเพราะจัดทำในระยะเวลาที่แตกต่างกัน โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพ แห่งชาติจัดทำข้อเสนอในปี พ.ศ.2549 ยา Second generation TKI เพิ่งได้รับการขึ้น ทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา ขณะที่ชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว จัดทำข้อเสนอใน ปี พ.ศ.2554 อย่างไรก็ตาม

แนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าวมิได้เป็นข้อบังคับทั้งนี้ยังคงให้มีความยืดหยุ่นตาม บริบทที่เหมาะสม



รูป 1 แนวทางการรักษาตามข้อเสนอของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [1]

2.2 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา

การรักษาผู้ป่วย CML นั้นขึ้นอยู่กับเกณฑ์การตอบสนองเป็นหลัก สามารถแบ่งได้ 3 ชนิดการตอบสนอง คือ การตอบสนองทางโลหิตวิทยา (Hematologic response) การตอบสนองระดับโครโมโซม (Cytogenetic response) และการตอบสนองระดับอณู (Molecular response) [6, 8] (ตารางที่ 2) ในการวัดประสิทธิผลของยากลุ่ม TKI ในการทดลองทางคลินิกนั้น ทำการวัดผลโดยใช้การตอบสนองระดับโครโมโซมหรือการตอบสนองระดับอณูเป็นหลัก [16, 17]

ตารางที่ 2 เกณฑ์การตอบสนองทางโลหิตวิทยา การตอบสนองระดับโครโมโซมและระดับอณู [6, 8]

การตอบสนอง		เกณฑ์ชีวิต
การตอบสนองทางโลหิตวิทยา (Hematologic response)	Complete hematologic response (CHR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $10 \times 10^9/L$ 2. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $450 \times 10^9/L$ 3. ไม่พบ Blast promyelocyte myelocyte ในเลือด 4. มี Basophil ในเลือดน้อยกว่า 5% 5. ไม่พบการแทรกซึมของเซลล์นอกไขกระดูกตลอดจนตับและม้ามไม่โต
	Partial hematologic response (PHR)	<p>เช่นเดียวกับ CHR ยกเว้น</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. พบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวในเลือด 2. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50% เมื่อเทียบกับจำนวนก่อนเริ่มการรักษา แต่มากกว่า $450 \times 10^9/L$ 3. ม้ามยังโต แต่ขนาดเล็กลงเหลือน้อยกว่า 50% ของขนาดก่อนเริ่มการรักษา



ตารางที่ 2 เกณฑ์การตอบสนองทางโลหิตวิทยา การตอบสนองระดับโครโมโซมและระดับอณู [6, 8] (ต่อ)

การตอบสนอง	เกณฑ์ชี้วัด	
การตอบสนองระดับโครโมโซม (Cytogenetic response)	Complete cytogenetic response (CCyR)*	0% Ph+ cells
	Partial cytogenetic response (PCyR)	1-35% Ph+ cells
	Major cytogenetic response (MCyR)	0%-35% Ph+ cells หรือเท่ากับ CCyR รวมกับ PCyR
	Minor cytogenetic response	36-65% Ph+ cells
	Minimal cytogenetic response	66-95% Ph+ cells
	No cytogenetic response	>95% Ph+ cells
	การตอบสนองระดับอณู (Molecular response)	Complete molecular response (CMoR)
Major molecular response (MMoR)		มีการลดลงของ BCR-ABL mRNA มากกว่าหรือเท่ากับ 3 log หรือ อัตราส่วนของ BCR-ABL ต่อ ABL (หรือ House keeping genes ตัวอื่น) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1% IS (International Scale)

*ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาในประเทศไทยใช้เกณฑ์นี้เป็นหลัก

ในประเทศไทยยังคงมีการใช้ยาในกลุ่ม TKI และยา Hydroxyurea ในการรักษาผู้ป่วย CML ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาในกลุ่ม TKI นั้นให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย CML [16-18] อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่มนี้มีราคาสูง ส่วน Hydroxyurea นั้นเป็นยาเคมีบำบัดที่มีราคาไม่สูงแต่ควบคุมโรคได้ในระยะสั้น ถูกใช้ในการรักษาแบบประคับประคอง ในกรณีที่แพทย์วินิจฉัยแล้วว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้หรือมีข้อจำกัดอย่างอื่น [1] อย่างไรก็ตาม การให้ Hydroxyurea มีประโยชน์คือทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นพอสมควร ตารางที่ 3 แสดงราคาของยาในประเทศไทย (อ้างอิงจากราคาในสาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยาและรังสีรักษาที่ทางบริษัทขายยื่นเสนอต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข)

ตารางที่ 3 ราคาของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CML ในประเทศไทย

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	กลุ่มยา	รูปแบบ	ความแรง	ขนาดบรรจุ	ราคาเสนอเข้าบัญชี
Dasatinib	Sprycel	TKI	Film-coated tablets	50 มก.	60 เม็ด	154,080 บาท
Imatinib	Glivec	TKI	Film-coated tablets	400 มก.	30 เม็ด	109,996 บาท
Nilotinib	Tasigna	TKI	Capsule	200 มก.	28 เม็ด	41,730 บาท
Hydroxyurea	Hydrea	Antimetabolite	Capsule	500 มก.	100 เม็ด	2,636 บาท*

*ที่มา http://dmsic.moph.go.th/download/proposed_ED_price.pdf [19]

2.3 การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า

การศึกษาที่ทำการประเมินความคุ้มค่าของยา Dasatinib และ Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ดี/ไม่ทนต่อ Standard-dose imatinib พบว่ามีอย่างน้อย 2 การศึกษา [14, 20] ซึ่งทำการศึกษาในทวีปยุโรป โดยการศึกษาที่สหราชอาณาจักรพบว่า Nilotinib นั้นคุ้มค่าในกลุ่มดีต่อ Standard-dose imatinib ขณะที่การศึกษาที่สวีเดนพบว่า Dasatinib นั้นมีความคุ้มค่าในกลุ่มดีต่อ Standard-dose imatinib มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4



ตารางที่ 4 การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Dasatinib และ Nilotinib

	การศึกษาที่ 1 [14]	การศึกษาที่ 2 [20]
วารสาร	Value in Health	Acta Oncologica
ปีที่ตีพิมพ์ (ค.ศ.)	2011	2010
ชื่อผู้แต่ง	Martin Hoyle	Ola Ghatnekar
ประเทศ	สหราชอาณาจักร	สวีเดน
วิธีที่ใช้ประเมิน	Cost-utility analysis (CUA)	CUA
ยาที่ทำการศึกษา	Dasatinib (100 มก./วัน) Nilotinib (800 มก./วัน)	Dasatinib (140 มก./วัน)
ตัวเปรียบเทียบ	High-dose imatinib (800 มก./วัน)	High-dose imatinib (800 มก./วัน)
ประชากร	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ต้องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib อายุ 56 ปีขึ้นไป ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ไม่ทนต่อการรักษา ด้วย Standard-dose imatinib และมีอายุ 56 ปีขึ้นไป 	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ต้องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib และมีอายุ 60 ปีขึ้นไป
มุมมอง	ผู้ให้บริการ	สังคม
แบบจำลอง	Markov (2-month cycle)	Markov (1-month cycle)
กรอบระยะเวลา	ตลอดชีวิต (อายุ 100 ปี)	ตลอดชีวิต
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	ปีสุขภาวะ (QALY)	QALY
ต้นทุน	Pond sterling (£) ปี 2010	EUR (€) ปี 2008
การปรับลด	3.5% ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ	3% ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ตารางที่ 4 การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Dasatinib และ Nilotinib (ต่อ)

	การศึกษาที่ 1 [14]	การศึกษาที่ 2 [20]
การวิเคราะห์ความแปรปรวน	Probabilistic and one-way sensitivity	Probabilistic sensitivity
ผลการศึกษา	<p><u>กลุ่มดื้อยา Standard-dose imatinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dasatinib vs. High-dose imatinib : ICER = £91,499 per QALY gained Niotinib vs. High-dose imatinib : ICER < £0 per QALY gained <p><u>กลุ่มไม่ทนต่อยา Standard-dose imatinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dasatinib vs. Interferon alpha : ICER = £82,619 per QALY gained Niotinib vs. Interferon alpha : ICER = £104,619 per QALY gained 	€6,880 per QALY gained
เกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า	£ 30,000 per QALY	€ 68,190 per QALY
มีความคุ้มค่าหรือไม่	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinib ไม่คุ้มค่าทั้งในกลุ่มดื้อ/ไม่ทนต่อ Standard-dose imatinib Nilotinib คุ้มค่าเฉพาะกลุ่มดื้อยา Standard-dose imatinib 	Dasatinib คุ้มค่า



3. วัตถุประสงค์

- เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของ Dasatinib เทียบกับ High-dose imatinib และประเมิน Nilotinib เทียบกับ High-dose imatinib ในการรักษาผู้ป่วย CML ระยะเรื้อรังที่ต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ
- เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณจากการใช้ Dasatinib และ/หรือ Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วย CML ระยะเรื้อรังที่ต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

4. วิธีวิจัย

4.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Model-based economic evaluation) โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA) โดยใช้มุมมองทางสังคม และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis) มีรายละเอียดดังนี้

4.1.1 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย และสถานที่ทำการศึกษา

- ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib (400 มก./วัน) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยยืนยันจากแพทย์และมีอายุ 38 ปีขึ้นไป
- ทำการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 2 แห่ง ได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี และคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เนื่องจากอุบัติการณ์และความชุกของ CML มีน้อย และผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาจากแพทย์เฉพาะทาง

4.1.2 ตัวเปรียบเทียบ

- การรักษาด้วยยา Dasatinib 100 มก./วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib (800 มก./วัน)
- การรักษาด้วยยา Nilotinib 800 มก./วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib (800 มก./วัน)

หมายเหตุ: การศึกษานี้ไม่นำ Allogeneic stem cell transplant เข้ามารวมในการวิเคราะห์ เนื่องจากเป็นการรักษาที่คนส่วนน้อยสามารถเข้าถึงได้ ด้วยข้อจำกัดในเรื่องของการหาผู้บริจาคที่มียีน HLA ตรงกัน และความเสี่ยงสูงหากผู้ป่วยมีอายุมาก ซึ่งโดยส่วนใหญ่โลหิตแพทย์จะให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นทางเลือกที่ 3 ในการรักษาผู้ป่วย CML และการศึกษาไม่ได้พิจารณา Hydroxyurea ซึ่งเป็นยาที่ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียา มาเป็นตัวเปรียบเทียบ เนื่องจากในทางปฏิบัติแพทย์ในประเทศไทยไม่เลือกใช้ Hydroxyurea เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการคือ/ไม่ทนต่อ Standard-dose imatinib

4.1.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year; QALY) โดยคำนวณจากช่วงอายุขัยและคะแนนอรรถประโยชน์ ใช้สูตรคำนวณดังนี้

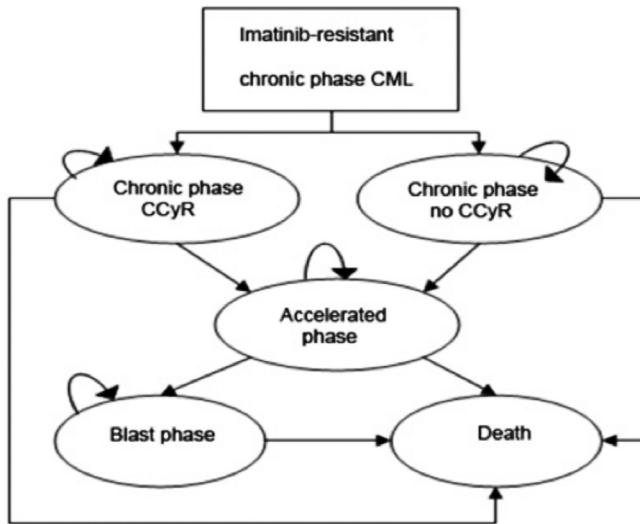
$$QALY = \text{Life expectancy} \times \text{Utility index}$$

4.1.4 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (Discounting rate) ร้อยละ 3 ต่อปี

4.2 แบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษานี้ใช้แบบจำลอง Markov (รูปที่ 2) โดยกำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถมีการเปลี่ยนแปลงได้ทุก 2 เดือน (2-month model cycle) และให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (Life time)



รูป 2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์



สมมติฐานในแบบจำลอง

- เมื่อผู้ป่วยอยู่ใน Accelerated phase จะได้รับการรักษาด้วยวิธีเดียวกัน ไม่ว่าจะเริ่ม 2nd line treatment ด้วยยาชนิดใดก็ตาม สำหรับการคิดต้นทุนยาจะใช้ค่าเฉลี่ยของราคายาทั้ง 3 ชนิด คือ Dasatinib nilotinib และ High-dose imatinib
- ผู้ป่วยใน Blast phase จะได้รับการรักษาด้วย Hydroxyurea 2,000-3,000 มก./วัน
- ไม่มีการเปลี่ยนจากสถานะจาก Chronic phase ข้ามไปสู่ระยะสุดท้ายคือ Blast phase เช่นเดียวกับการศึกษาความคุ้มค่าง่อนหน้านี้ [20] อย่างไรก็ตาม โอกาสในการเปลี่ยนสถานะดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้ในกรณีที่มีการเกิด Mutation ชนิด T315I ซึ่งหากเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยการดำเนินโรคจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจากไม่ตอบสนองต่อยา TKI อีกทั้งอุบัติการณ์การเกิด Mutation ดังกล่าวนี้น้อย อย่างไรก็ตาม แม้อุบัติการณ์ Mutation ชนิด T315I จะสูงขึ้นแต่ก็ไม่ทำให้เกิดความได้เปรียบเสียเปรียบของยาแต่ละทางเลือก เนื่องจากผู้ป่วยที่มี Mutation ชนิด T315I นั้นจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ยา TKI ทุกชนิด [13, 21]

4.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.3.1 ประสิทธิภาพของยาและอาการไม่พึงประสงค์

• ประสิทธิภาพ

การศึกษานี้วัดประสิทธิภาพของยาเป็นค่าการตอบสนองในระดับโครโมโซมโดยสมบูรณ์ (Complete cytogenetic response, CCyR) หมายถึงการตรวจไม่พบ Ph+ ในเซลล์ไขกระดูก (%Ph+ = 0) ประสิทธิภาพของยาแสดงค่าในรูปอัตราส่วนของคนที่ตอบสนองการรักษาระดับโครโมโซมอย่างสมบูรณ์ต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษานั้นๆ ดังสูตรคำนวณ ต่อไปนี้

$$\%CCyR = \text{Numbers of responder (achieving CCyR)} / N$$

ข้อมูลประสิทธิภาพของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยทำการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane library โดยใช้คำในการสืบค้นคือ “Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive”[Mesh] OR CML OR “chronic myelogenous leukemia”) AND “chronic phase” AND dasatinib (21 กุมภาพันธ์ 2555) และใช้คำสืบค้นแบบเดียวกันในการหาข้อมูลของยา Nilotinib และ High-dose imatinib ในวันที่ 9 มีนาคม และ 6 มิถุนายน 2555 ตามลำดับ)

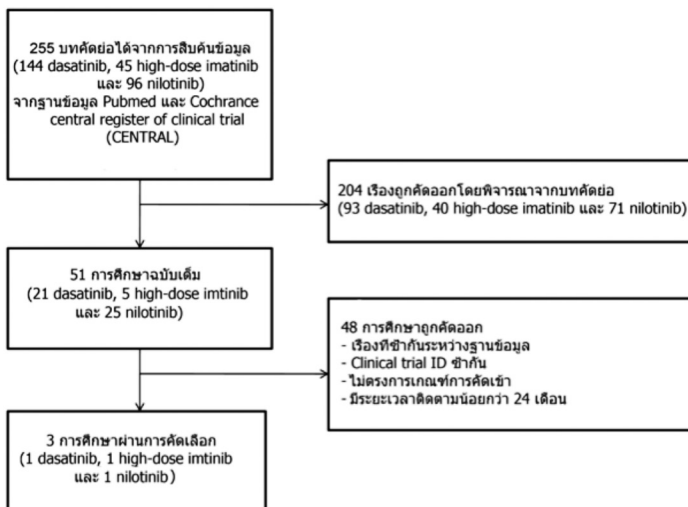
เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

- 1) ต้องเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในระยะเรื้อรัง (Chronic phase) ที่ดื้อต่อ Imatinib 400 มก./วัน
- 2) ต้องเป็นการศึกษาประสิทธิผลของ Dasatinib ขนาด 100 มก./วัน, High-dose imatinib ขนาด 800 มก./วัน และ Nilotinib ขนาด 800 มก./วัน
- 3) เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCT) หรือการศึกษาแบบ Cohort หรือการทบทวนวรรณกรรม หรือการวิเคราะห์เชิงอภิมานของ RCT หรือ Cohort
- 4) ต้องเป็นการศึกษาที่มีการรายงานประสิทธิผลของยาเป็นค่า CCyR

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

- 1) งานวิจัยที่ไม่มีรายงานฉบับเต็มที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- 2) มีระยะเวลาในการประเมินประสิทธิผลของยา (Median-follow up) น้อยกว่า 24 เดือน

จากการทบทวนวรรณกรรม โดยใช้ฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ Pumed และ Cochrane library โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นข้างต้น พบจำนวนวรรณกรรมทั้งหมด 255 เรื่อง ดังรูปที่ 3 โดยพบวรรณกรรม 114 เรื่องจาก Dasatinib, 45 เรื่องจาก High-dose imatinib และ 96 เรื่องจาก Nilotinib จากนั้นมีการคัดวรรณกรรม 209 เรื่องออกไปเนื่องจากไม่เข้ากับเกณฑ์การคัดเข้า เช่น กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาคือกลุ่มผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML หรือผู้ป่วยไม่ได้เป็นกลุ่มที่ดื้อต่อยา Imatinib ในปริมาณปกติ หรือเป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นนอกเหนือจากชนิดมัยอีลอยด์ จากนั้นมีการคัดเลือกวรรณกรรมจำนวน 46 เรื่องเพื่อมาอ่านฉบับเต็ม และเลือกคัดวรรณกรรมตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก เหลือวรรณกรรมที่เป็นการศึกษาทางคลินิกทั้งสิ้น 3 เรื่อง ดังแสดงในตารางที่ 5



รูป 3 การคัดกรองวรรณกรรม



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

ตารางที่ 5 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก

	การศึกษาที่ 1 Dasatinib [22]	การศึกษาที่ 2 High-dose imatinib [23]	การศึกษาที่ 3 Nilotinib [24]
ประชากรที่ศึกษา	ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ติดต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib อายุ 18 ปีขึ้นไป	ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ติดต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib อายุ 18 ปีขึ้นไป	ผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ติดต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib อายุ 18 ปีขึ้นไป
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	497	150	226
รหัสโครงการวิจัย	CA180-134	START-R	NCT00109707
สถานที่ทำวิจัย	139 centers worldwide	58 centers from 23 countries	63 centers from 15 countries
รูปแบบงานวิจัย	RCT phase II, Iopen-label RCT	phase II, open-label	Cohort phase II, open-label
ยาที่ศึกษา	Dasatinib 100 มก. วันละ 1 ครั้ง (n= 167)	Imatinib 400 มก. วันละ 2 ครั้ง (n=49)	Nilotinib 400 มก. วันละ 2 ครั้ง
ตัวเปรียบเทียบ	Dasatinib 100 มก. วันละ 2 ครั้ง (n=124) Dasatinib 70 มก. วันละ 2 ครั้ง (n=126) Dasatinib 140 มก. วันละ 1 ครั้ง (n=123) Dasatinib 50 มก. วันละ 2 ครั้ง (n=124)	Dasatinib 70 มก. วันละ 2 ครั้ง (n=101)	ไม่มีตัวเปรียบเทียบ

ตารางที่ 5 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก (ต่อ)

	การศึกษาที่ 1 Dasatinib [22]	การศึกษาที่ 2 High-dose imatinib [23]	การศึกษาที่ 3 Nilotinib [24]
ระยะเวลาประเมิน	24 เดือน	24 เดือน	24 เดือน
อายุเฉลี่ยของคนไข้	55 ปี	51 ปี	58 ปี
ระดับของการ ตอบสนอง (CCyR)	44%	18%	41%
คะแนนการประเมิน งานวิจัย (JADAD)	3	3	1

- อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษานี้ได้รวมคำรักษาพยาบาลกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากมีหลักฐานทางคลินิกรายงานเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา Dasatinib, Nilotinib และ High-dose imatinib ผลข้างเคียงสำคัญที่เกิดขึ้น เช่น Neutropenia, Leukopenia, Thrombocytopenia และ Anemia โดยทำการคัดเลือกเฉพาะความรุนแรงระดับ 3 และ 4 เท่านั้น ยกเว้นการเกิด Pleural effusion จะเลือกทุกระดับความรุนแรง จากตารางที่ 6 พบว่ายา Nilotinib มีรายงานผลข้างเคียงของยาน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น อย่างไรก็ตาม Nilotinib มีรายงานการเกิด Thrombocytopenia มากที่สุด (30 ครั้งในผู้ป่วย 100 คน) ในแบบจำลองของการศึกษานี้กำหนดให้มีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใน Cycle แรกของการรักษา เช่นเดียวกับการศึกษาความคุ้มค่าที่ประเทศสวีเดน [20] เนื่องด้วยข้อจำกัดด้านข้อมูลในระยะยาว

ตารางที่ 6 ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและต้นทุนในการรักษา

	High-dose imatinib [23]	Dasatinib [22]	Nilotinib [24]	Treatment cost (per episode)
Thrombocytopenia 3/4	14%	14%	30%	2,315
Neutropenia 3/4	39%	21%	31%	7,661
Anemia 3/4	8%	13%	11%	1,988
Leukopenia 3/4	16%	18%	0%	7,661
All-grade pleural effusion	0%	14%	1%	7,889

หมายเหตุ: ผู้ป่วยหนึ่งคนมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากกว่าหนึ่งอาการและสามารถเกิดขึ้นได้มากกว่าหนึ่งครั้ง



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมีออลอยด์ที่ถือต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

4.3.2 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

สำหรับความน่าจะเป็นของการย้ายจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่ง ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม (ตารางที่ 7) ในการศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ตอบสนองยาในระดับ CCyR และ 2) กลุ่มที่ไม่ตอบสนองในระดับ CCyR (no CCyR) การตอบสนองระดับ CCyR มีความสัมพันธ์กับ Progression-free survival (PSF) [25] โดยกลุ่ม no CCyR มีความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจาก Chronic phase ไป Accelerated phase สูงกว่ากลุ่ม CCyR ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก Accelerated phase ไปยัง Blast phase คำนวณจาก PSF ส่วนความน่าจะเป็นที่จะเสียชีวิตจากทุกสถานะสุขภาพนั้นคำนวณจาก Overall survival curve และความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน Chronic phase และ Accelerated phase จะเท่ากับประชากรทั่วไป (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก) แต่ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน Blast phase ใช้ Overall survival ของผู้ป่วย Blast phase CML ทั้งนี้ ความน่าจะเป็นของการย้ายจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่งมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$\text{Transitional probability per cycle} = 1 - \exp(-(-\ln(1-P))/t)$$

โดยที่ P = PFS หรือ Overall survival ณ เวลา T (เดือน)

$$t = T/2$$

4.3.3 ต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่ใช้ในการศึกษานี้จะประกอบด้วย (ตารางที่ 7)

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ทั้งในและนอกโรงพยาบาล ได้แก่ ค่าตรวจ Polymerase chain reaction; PCR testing) ค่าตรวจติดตามการนับเม็ดเลือด (Complete blood count; CBC) ค่าตรวจวิเคราะห์โครโมโซม (Cytogenetic analysis) ค่าเจาะไขกระดูก (Bone marrow aspiration; BMA) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาลกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม การวิเคราะห์ฐานข้อมูลต้นทุนในประเทศ การเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ ณ โรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลศรีนครินทร์

- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย/ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ ณ โรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยการศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล (รหัสโครงการ ID 04-55-02 ย) และสำนักงานการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (รหัสโครงการ HE551098)

หมายเหตุ: 1. ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ คำนวณจากจำนวนชั่วโมงหรือวันที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยคูณกับรายได้เฉลี่ยต่อคน ซึ่งได้มาจากการสำรวจสถานะเศรษฐกิจและสังคมของครัวเรือน ปี พ.ศ.2552 โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ 2. ต้นทุนทั้งหมดที่ใช้แบบจำลอง ถูกปรับเป็นค่าเงินบาท ปี พ.ศ.2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่าบริการทางการแพทย์

4.3.4 ค่าอรรถประโยชน์ (Utility Index)

ค่าอรรถประโยชน์ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพ ณ โรงพยาบาลรามธิบดีและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในระหว่างวันที่ 16 พฤษภาคม ถึง 6 มิถุนายน พ.ศ.2555 โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D-3L โดยได้รับการอนุมัติการใช้เครื่องมือนี้จาก EuroQol Group Foundation (EQ-5D registration: ID 529) เนื่องจากในระหว่างที่ทำการเก็บข้อมูลไม่มีผู้ป่วยใน Blast phase จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยใน Blast phase จะมีค่าอรรถประโยชน์ต่ำกว่าผู้ป่วย Accelerated phase ประมาณ 0.2 [4, 20] ดังนั้น นักวิจัยจึงกำหนดให้ค่าอรรถประโยชน์ใน Blast phase มีค่าเท่ากับ 0.31 (ตารางที่ 7)



ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
% achieving CCyR (24-month follow-up)				
High-dose imatinib 800 mg/day	Beta	18.37%	5.48%	[23]
Dasatinib 100 mg/day	Beta	43.71%	3.83%	[22]
Nilotinib 800 mg/day	Beta	41.12%	2.74%	[24]
Transitional probabilities per cycle				
CP to AP for responder (achieving CCyR); PFS for CCyR at 72 months was 88%	Beta	0.00	0.00	[25]
CP to AP for non-responder (not achieving CCyR); PFS for no CCyR at 72 months was 45%	Beta	0.02	0.00	[25]
AP to BP; Median PFS in AP was 49 months	Beta	0.03	0.00	[26]
BP to death; Median overall survival in BP was 7 months	Beta	0.18	0.02	[26]
CP to death		ภาคผนวก		[27]
AP to death		ภาคผนวก		[27]

ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้แบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
Drug costs per day				
High-dose imatinib (800 mg/day)	N/A	7,333	N/A	ตารางที่ 3
Dasatinib (100 mg/day)	N/A	5,136	N/A	ตารางที่ 3
Nilotinib (800 mg/day)	N/A	5,961	N/A	ตารางที่ 3
Hydroxyurea (2,000-3,000 mg/day)	N/A	130	N/A	ตารางที่ 3
Direct medical costs in hospital				
CP - outpatient- high-dose imatinib (per year)	Gamma	26,105	28,006	บททวนเวชระเบียน
CP - outpatient- dasatinib (per year)	Gamma	40,399	40,570	บททวนเวชระเบียน
CP - outpatient- nilotinib (per year)	Gamma	54,782	47,638	บททวนเวชระเบียน
AP - outpatient (per year)	Gamma	37,992	42,454	บททวนเวชระเบียน
BP - hospitalization (per month)	Gamma	15,522	19,818	[28]
BP - outpatient (per year)	Gamma	26,933	23,558*	บททวนเวชระเบียน



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมีอิลลอยด์ที่ต่อมารักษาด้วย Standard-dose imatinib

ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
Direct medical costs outside hospital and direct non-medical costs				
CP - high-dose imatinib (per 6 months)	Gamma	4,282	4,282	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
CP - dasatinib (per 6 months)	Gamma	47,578	40,615	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
CP - nilotinib (per 6 months)	Gamma	14,331	3,942	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
AP (per 6 months)	Gamma	3,429	1,715*	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
BP - palliative care at home (per 4.5 months)	Gamma	45,010	22,505*	[29]
Utility (EQ-5D)				
CP by high-dose imatinib	Beta	0.65	0.06	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
CP by dasatinib	Beta	0.75	0.04	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
CP by nilotinib	Beta	0.81	0.04	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
AP	Beta	0.51	0.26*	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ
BP	Beta	0.31	0.16*	เก็บข้อมูลปฐมภูมิ

CP=Chronic phase; AP= Accelerated phase; BP=Blast phase; CCyR=Complete cytogenetic response; PFS=Progression-free survival; N/A=Not applicable; *คิดเป็น 50% ของค่าเฉลี่ย

4.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

4.4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER) คำนวณได้จากสูตรด้านล่าง โดยใช้เพดานความคุ้มค่าเท่ากับ 1 GDP per capital หรือประมาณ 120,000 บาทต่อ QALY [30]

ต้นทุนของการรักษาด้วย Dasatinib (หรือ Nilotinib) – ต้นทุนของการรักษาด้วย High-dose imatinib

ปีสุขภาพจากการรักษาด้วย Dasatinib (หรือ Nilotinib) – ปีสุขภาพจากการรักษาด้วย High-dose imatinib

4.4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

ทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis และวิธี Probabilistic sensitivity analysis โดยใช้เทคนิค Monte Carlo simulation ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรไปพร้อมๆ กันหลายตัวตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ โดยทำการจำลองผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลซ้ำกัน 1,000 ครั้ง

4.4.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (5 ปี)

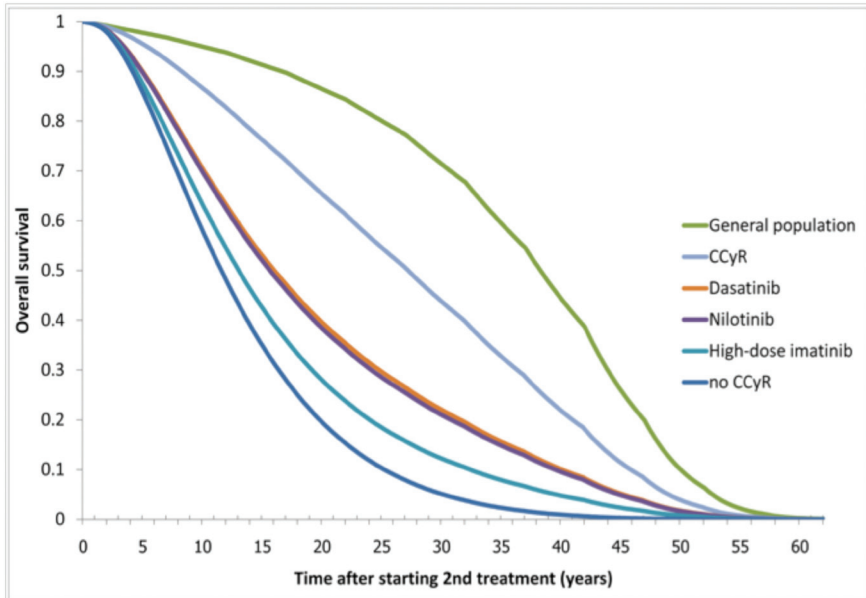
คำนวณจากความชุกของผู้ป่วย Chronic phase CML ที่ต้องการรักษาด้วย Standard-dose imatinib และต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล แล้วทำการประมาณภาระงบประมาณสำหรับ 5 ปีข้างหน้า

5. ผลการศึกษา

5.1 อัตราการรอดชีพ (Overall survival)

การรักษาด้วย High-dose imatinib มี Median overall survival หลังจากได้รับ 2nd line treatment เท่ากับ 13 ปี ขณะที่การรักษาด้วย Dasatinib และ Nilotinib จะยืดอายุผู้ป่วยได้นานขึ้น โดยมี Median overall survival เท่ากับ 15-16 ปี โดยประมาณ (รูปที่ 4)





รูป 4 อัตราการรอดชีพจำแนกตามกลุ่มประชากร

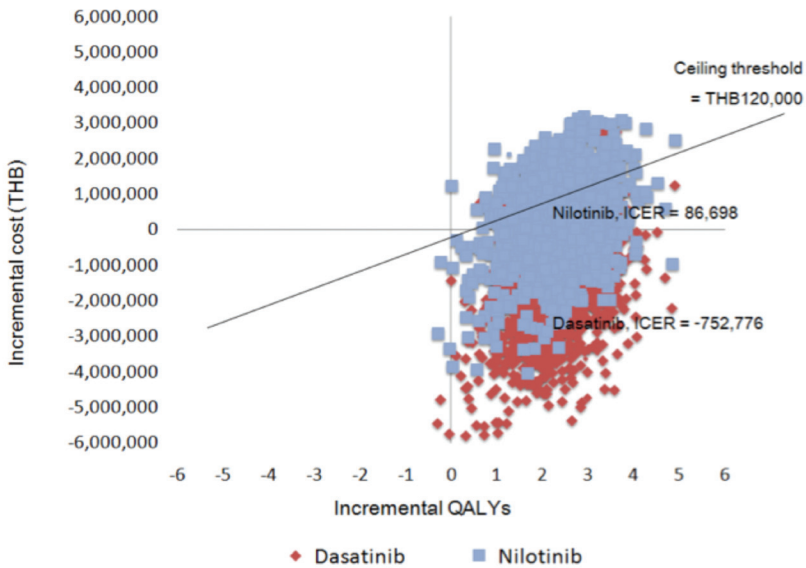
5.2 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

ตารางที่ 8 แสดงต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการใช้ยาชนิดต่างๆ ซึ่งได้มาจากการจำลองการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลซ้ำกัน 1,000 ครั้ง พบว่า การรักษาด้วยยากลุ่มนี้ต้องใช้ต้นทุนตลอดชีวิต ประมาณ 26-29 ล้านบาท โดย Nilotinib ต้องใช้ต้นทุนสูงที่สุดและให้จำนวนปีสุขภาพ (QALY) สูงที่สุด การรักษาด้วย Dasatinib ใช้ต้นทุนต่ำที่สุดแต่ให้จำนวนปีชีวิต (Life year) ที่ยืนยาวกว่ายาอื่นๆ อย่างไรก็ตาม Nilotinib นั้นให้ Life year ใกล้เคียงกับ Dasatinib ส่วน High-dose imatinib นั้นให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ต่ำที่สุดในทุกทางเลือก

ตารางที่ 8 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพจากการให้ยาแต่ละชนิดจาก Probabilistic model

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)	ปีชีวิตรวม (ปี)	ปีสุขภาพรวม (ปี)
High-dose imatinib	28,477,142	11.52	6.86
Dasatinib	26,733,018	13.35	9.20
Nilotinib	28,718,725	13.16	9.62

เมื่อพิจารณาถึงส่วนต่างของต้นทุนพบว่า การให้ยา Nilotinib มีต้นทุนที่เพิ่มขึ้นจากการให้ยา High-dose imatinib เท่ากับ 241,583 บาท และให้ QALY เพิ่มขึ้น 2.79 ปี ส่วนการให้ยา Dasatinib มีต้นทุนที่ลดลงจากการให้ยา High-dose imatinib เท่ากับ 1,744,124 บาท แต่ให้ QALY เพิ่มขึ้น 2.32 ปี จากรูปที่ 5 แสดงให้เห็นว่าการให้ยา Nilotinib หรือ Dasatinib นั้นมีความคุ้มค่า แต่ Dasatinib นั้นมีค่า ICER ที่ต่ำกว่า (มีความคุ้มค่ามากกว่า)

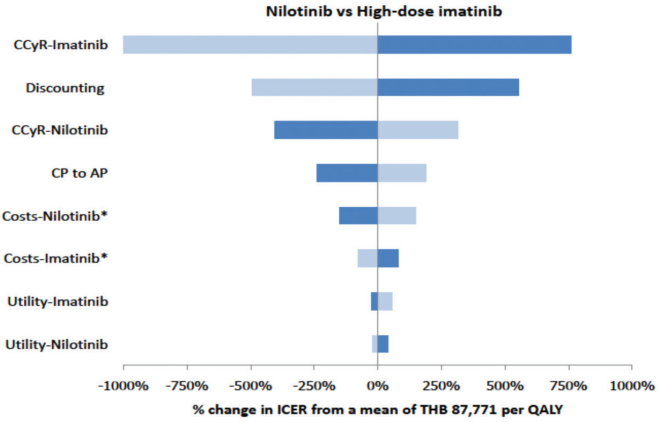


รูป 5 Cost-effectiveness plane ของการให้ยา Nilotinib และ Dasatinib เปรียบเทียบกับ High-dose imatinib

5.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

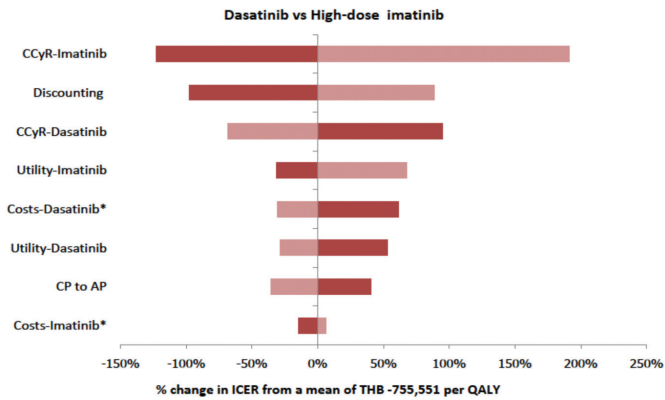
การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่สำคัญแต่ละตัวแปร รูปที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่มาจากแบบจำลอง Nilotinib และ High-dose imatinib พบว่า นอกจากราคายาแล้วตัวแปรที่มีผลต่อค่า ICER มากที่สุดคือ %CCyR ของยา High-dose imatinib, การปรับลด และ %CCyR ของยา Nilotinib ตามลำดับ ส่วนผลการศึกษาจากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนที่มาจากแบบจำลอง Dasatinib เปรียบเทียบกับ High-dose imatinib นั้น ให้ผลใกล้เคียงกับแบบจำลอง Nilotinib เปรียบเทียบกับ High-dose imatinib (รูปที่ 7)





*ไม่รวมราคายา

รูป 6 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการเปรียบเทียบระหว่าง Nilotinib และ High-dose imatinib



*ไม่รวมราคายา

รูป 7 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการเปรียบเทียบระหว่าง Dasatinib และ High-dose imatinib

5.4 ผลกระทบด้านงบประมาณ

ยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับความชุกของโรค CML อย่างไรก็ตาม โลหิตแพทย์คาดการณ์ว่า จะมีผู้ป่วยสะสมประมาณ 1,400 คน ในจำนวนนี้จะมีผู้ป่วยร้อยละ 32.5 ที่เกิดการติดต่อ Standard-dose imatinib [9-11] ทำให้ทราบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 445 ราย ($1,400 \times 0.325$) ที่จำเป็นต้องได้รับ 2nd line treatment และทุกๆ ปีจะมีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 60 รายที่ติดต่อ Standard-dose imatinib (คำนวณจากอุบัติการณ์ 0.5 ต่อแสนประชากรต่อปี [4] $\times 0.325$) ภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการให้ High-dose imatinib, Dasatinib และ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 6,687 ล้านบาท 5,048 ล้านบาท และ 5,737 ล้านบาท ตามลำดับ ดังรายละเอียดในตารางที่ 9 หากให้การรักษาด้วย Dasatinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib มีภาระด้านงบประมาณลดลง 1,639 ล้านบาท หากให้การรักษาด้วย Nilotinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib มีภาระด้านงบประมาณลดลง 950 ล้านบาท ปัจจุบันมีโปรแกรมช่วยเหลือผู้ป่วยในโครงการหลักประกันสุขภาพ โปรแกรมนี้ได้รับการสนับสนุนจากภาคเอกชน คือ สามารถซื้อ Nilotinib ในจำนวนหนึ่งหน่วยแล้วจะได้รับยาฟรีอีกห้าหน่วย ทำให้ต้นทุน Nilotinib ลดลงประมาณร้อยละ 83 อย่างไรก็ตาม โปรแกรมนี้ยังไม่ได้รับระยะเวลาการสิ้นสุดของโปรแกรม แต่หากโปรแกรมนี้มีระยะเวลาครอบคลุม 5 ปี ถัดไปจากนี้ ภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นสำหรับการให้ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 1,668 ล้านบาท

ตารางที่ 9 ภาระด้านงบประมาณจากการให้ยาชนิดต่างๆ (หน่วย: ล้านบาท)

ปีที่	High-dose imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Nilotinib (access program)
1	985	708	818	170
2	1,279	943	1,079	276
3	1,385	1,044	1,186	348
4	1,478	1,135	1,283	410
5	1,560	1,218	1,370	464
รวม	6,687	5,048	5,737	1,668
ส่วนต่างภาระงบประมาณ				
เมื่อเทียบกับการให้				
High-dose imatinib		-1,639	-950	-5,019



5.4 ผลกระทบด้านงบประมาณ

ยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับความชุกของโรค CML อย่างไรก็ตาม โลกิตแพทย์คาดการณ์ว่า จะมีผู้ป่วยสะสมประมาณ 1,400 คน ในจำนวนนี้จะมีผู้ป่วยร้อยละ 32.5 ที่เกิดการดื้อต่อ Standard-dose imatinib [9-11] ทำให้ทราบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 445 ราย ($1,400 \times 0.325$) ที่จำเป็นต้องได้รับ 2nd line treatment และทุกๆ ปีจะมีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 60 รายที่ดื้อต่อ Standard-dose imatinib (คำนวณจากอุบัติการณ์ 0.5 ต่อแสนประชากรต่อปี $[4] \times 0.325$) ภาวะงบประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการให้ High-dose imatinib, Dasatinib และ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 6,687 ล้านบาท 5,048 ล้านบาท และ 5,737 ล้านบาท ตามลำดับ ดังรายละเอียดในตารางที่ 9 หากให้การรักษาด้วย Dasatinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib มีภาวะด้านงบประมาณลดลง 1,639 ล้านบาท หากให้การรักษาด้วย Nilotinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย High-dose imatinib มีภาวะด้านงบประมาณลดลง 950 ล้านบาท ปัจจุบันมีโปรแกรมช่วยเหลือผู้ป่วยในโครงการหลักประกันสุขภาพ โปรแกรมนี้ได้รับการสนับสนุนจากภาคเอกชน คือ สามารถซื้อ Nilotinib ในจำนวนหนึ่งหน่วยแล้วจะได้รับยาฟรีอีกห้าหน่วย ทำให้ต้นทุน Nilotinib ลดลงประมาณร้อยละ 83 อย่างไรก็ตาม โปรแกรมนี้ยังไม่ได้ระบุระยะเวลาการสิ้นสุดลงของโปรแกรม แต่หากโปรแกรมนี้มีระยะเวลาครอบคลุม 5 ปี ถัดไปจากนี้ ภาวะงบประมาณที่เกิดขึ้นสำหรับการให้ Nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 1,668 ล้านบาท

6. อภิปรายและสรุป

6.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

Nilotinib และ Dasatinib มีความคุ้มค่าในกรณีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมีอีลลอยด์ที่ดื้อต่อยาทางเลือกแรก (Imatinib 400 มก./วัน) ในบริบทประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับ High-dose imatinib โดย Dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า Nilotinib เพราะมีต้นทุนที่ต่ำกว่ามากแต่มีประสิทธิภาพต่ำกว่าเพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดนี้ไม่สามารถใช้ทดแทนกันได้ในทุกกรณีเพราะมีผู้ป่วยบางรายที่เกิด Gene mutation ทำให้มีการตอบสนองต่อยาสองชนิดแตกต่างกัน [13, 21] ดังนั้น ข้อสรุปที่ว่า Dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า Nilotinib และควรใช้เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ Standard-dose imatinib จึงมีข้อจำกัดดังกล่าว คือหากผู้ป่วยได้รับการตรวจยีนและทราบชนิดของ Mutation มาก่อน ทางเลือกในการรักษาควรขึ้นอยู่กับ การตอบสนองของยาเป็นสำคัญ การวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณพบว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะงบประมาณสูง ผู้ป่วยแต่ละคนมีต้นทุนของการรักษาตลอดชีวิตสูงกว่า 25 ล้านบาท

6.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศสวีเดน [20] ที่ว่า Dasatinib มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ High-dose imatinib อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้กับการศึกษาในสหราชอาณาจักร [14] ที่มีความคล้ายคลึงกันมากที่สุด เพราะทั้งสองการศึกษาเปรียบเทียบยาทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ High-dose imatinib, Dasatinib และ Nilotinib การศึกษานี้ให้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาในสหราชอาณาจักรในประเด็นของความคุ้มค่าของ Dasatinib เพราะการศึกษาในสหราชอาณาจักรระบุว่า Dasatinib ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ High-dose imatinib ซึ่งอธิบายได้จากความแตกต่างในการวัดประสิทธิผลของยา (ใช้ค่าการตอบสนองในระดับโครโมโซมที่แตกต่างกัน) การศึกษาที่สหราชอาณาจักรนั้นใช้ค่า Major cytogenetic response (MCyR) โดยค่า MCyR ของ Dasatinib และ High-dose imatinib อยู่ที่ร้อยละ 58 และ 44 ตามลำดับ กล่าวคือ Dasatinib ให้ประสิทธิผลสูงกว่า High-dose imatinib ประมาณ 1.3 เท่า ขณะที่การศึกษานี้ใช้ค่า CCyR ซึ่งทำให้ผลต่างด้านประสิทธิผลระหว่าง Dasatinib (ร้อยละ 44) และ High-dose imatinib (ร้อยละ 18) นั้นมีมากขึ้นประมาณ 2.4 เท่า สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทยใช้ค่า CCyR เป็นเกณฑ์การวัดประสิทธิผลของยาตามข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญและเป็นที่ยอมรับในวงกว้างในปัจจุบัน เพราะค่า CCyR มีความสัมพันธ์กับ Progression free survival [3, 25] และปัจจุบันแพทย์ส่วนใหญ่ประเมินการรักษาผู้ป่วยโดยการให้ค่า CCyR เป็นเกณฑ์ กล่าวคือ หากผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาแล้วแต่การตอบสนองไม่ถึงเกณฑ์ CCyR ก็จะได้ถือว่าการรักษานั้นไม่ได้ผล

6.3 ข้อจำกัดในการศึกษา

ในศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ การไม่สามารถที่จะใช้ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาทั้ง 3 ทางเลือกจากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีความลำเอียงน้อยที่สุด แม้ผู้วิจัยจะทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบให้ครอบคลุมมากที่สุดแล้วก็ตาม ดังนั้นประสิทธิผลของยาที่ใช้จึงได้จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีตัวเปรียบเทียบที่แตกต่างกันซึ่งไม่สามารถนำมาใช้ในการศึกษานี้ได้ นอกจากนี้ การศึกษาประสิทธิผลของยาส่วนใหญ่ยังมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยไม่นาน ถึงแม้จะมีบางการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยไปจนถึง 48 เดือน [31] แต่ไม่สามารถนำผลการศึกษานั้นมาใช้ได้ เพราะมิได้ทำการเปรียบเทียบยาทั้ง 3 ชนิด ทำให้ผู้วิจัยต้องเลือกใช้การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ยเพียง 24 เดือน เพราะมีข้อมูลที่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทั้ง 3 ชนิด



7. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ถึงแม้ว่าการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้มุมมองทางสังคมจะพบว่า Dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ในระยะเรื้อรังที่ต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib แต่เนื่องจากราคาค่าต้นทุนของยาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นราคาที่ใช้จำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งแตกต่างจากราคาค่าต้นทุนของระบบประกันสุขภาพที่ได้รับข้อเสนอจากภาคเอกชนในการจัดซื้อ Nilotinib ในราคาพิเศษ กล่าวคือถูกกว่าต้นทุนยาที่ใช้ในการศึกษานี้อยู่ 80 ทำให้เมื่อพิจารณาในมุมมองของระบบประกันสุขภาพ Nilotinib มีความคุ้มค่ากว่า Dasatinib เพราะมีต้นทุนในการจัดหาภายใต้ระบบประกันสุขภาพที่ต่ำกว่าและให้ประสิทธิผลในรูปของปีสุขภาวะที่สูงกว่า

ดังนั้นผู้วิจัยเสนอให้พิจารณาคัดเลือกยาทั้งสองชนิดเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยให้ Nilotinib เป็นยาทางเลือกแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ตราบเท่าที่ยังมีโครงการสนับสนุนยาราคาพิเศษจากภาคเอกชน อย่างไรก็ตามเนื่องจาก Dasatinib และ Nilotinib มีราคาสูงมากและผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาไปตลอดชีวิตทำให้เกิดผลกระทบต่อด้านงบประมาณสูงจึงควรที่จะให้มีการต่อรองราคาขายทั้งสองเพื่อมิให้เกิดเป็นภาระกองทุนประกันสุขภาพทั้งสาม

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช): การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและต่อมหน้าเหลืองในผู้ใหญ่ (Chronic Myeloid Leukemia): มะเร็งเม็ดเลือดขาว และต่อมหน้าเหลืองในผู้ใหญ่: แนวทางและเวชปฏิบัติ. 2549.
2. Garside R, Round A, Dalziel K, Stein K, Royle P: The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002, 6(33):1-162.
3. Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P: Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clin Ther* 2004, 26(11):1924-1933.
4. Kim DW, Banavali SD, Bunworasate U, Goh YT, Ganly P, Huang H, Irving I, Jootar S, Goh HG, Koh LP et al: Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region: current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era. *Leuk Res* 2010, 34(11):1459-1471.
5. หน่วยโรคโลหิต โรงพยาบาลราชวิถี: ไขปัญหาข้อใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (Chronic Myeloid Leukemia).
6. ชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์แห่งประเทศไทย: แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (Chronic Myeloid Leukemia) สำหรับประเทศไทย.; 2554.
7. Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S: Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2003, 89(4):634-640.
8. The National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines for Patients: Chronic Myelogenous Leukemia Version1.2011. 2011.
9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006, 355(23):2408-2417.
10. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, Tura S, Fischer T, Deininger MW, Schiffer CA et al: A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002, 100(6):1965-1971.
11. Radich JP: Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010:122-128.
12. Wong SF: New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009, 2:10.



13. Jabbour E, Fullmer A, Cortes JE, Kantarjian H: Clinical algorithms for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia: the 2010 perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10 Suppl 1:S6-13.
14. Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K: Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Value Health* 2011, 14(8):1057-1067.
15. คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ: คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2): โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
16. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, Garcia-Manero G, Ravandi F, Rios MB, Cortes J: The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011, 118(17):4541-4546; quiz 4759.
17. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG et al: Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010, 116(19):3758-3765.
18. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, O'Brien S, So C, Massimini G, Guilhot F: Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006, 108(5):1478-1484.
19. ข้อมูลราคายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 [http://dmsic.moph.go.th/download/proposed_ED_price.pdf]
20. Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M: Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib--a Swedish model application. *Acta Oncol* 2010, 49(6):851-858.
21. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F et al: Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27(35):6041-6051.
22. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Muller MC et al: Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase

- chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010, 95(2):232-240.
23. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J et al: Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009, 115(18):4136-4147.
 24. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G et al: Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011, 117(4):1141-1145.
 25. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, Niederwieser DW, Gambacorti-Passerini C, Stone RM, Goldman J et al: Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* 2008, 111(3):1039-1043.
 26. Aoki E, Kantarjian H, O'Brien S, Rios MB, Ravandi F, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Shan J, Cortes J: Correlation of Different Responses to Imatinib on Survival of Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Accelerated (AP) and Blast Phase (BP). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005, 106(11):1103-.
 27. Global Health Observatory Data Repository [<http://apps.who.int/ghodata/?vid=720#apps.who.int/ghodata/>]
 28. Central office for Health Information: Inpatient data 2008-2009.
 29. Akalephan C: Current practice, financing and policy on terminally ill patients in Thailand University of East Anglia, School of Medicine, Health Policy and Practice, Faculty of Health; 2010.
 30. คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์: สรุปรายงานการประชุม วันศุกร์ที่ 30 มีนาคม 2555 เวลา 16.00—18.00 น. นนทบุรี; 2555.
 31. Giles FJ, Coutre PL, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP et al: Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2012.



חכמת אברהם

ภาคผนวก ก

เอกสารรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

Age Group	Death rate	Probability of dying	Age Group	Death rate	Probability of dying
<1	0.01215	0.01202	50-54	0.00880	0.04305
1-4	0.00038	0.00150	55-59	0.01243	0.06028
5-9	0.00058	0.00289	60-64	0.01742	0.08345
10-14	0.00061	0.00306	65-69	0.02649	0.12424
15-19	0.00150	0.00746	70-74	0.04311	0.19456
20-24	0.00183	0.00913	75-79	0.06910	0.29460
25-29	0.00258	0.01283	80-84	0.13246	0.49754
30-34	0.00342	0.01694	85-89	0.22913	0.72840
35-39	0.00408	0.02020	90-94	0.35708	0.86199
40-44	0.00498	0.02457	95-99	0.50254	0.91076
45-49	0.00631	0.03106	100+	0.63691	1



การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว
เรื้อรังชนิดมีอ้อยดักที่ถือต่อการรักษาด้วย Standard-dose imatinib

ภาคผนวก ข

แบบสอบถามสำหรับการเก็บข้อมูลต้นทุนและค่าอรรถประโยชน์

โครงการวิจัย: การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังที่ดื้อต่อยา Imatinib (Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant or-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia)

ส่วนประกอบของแบบสอบถาม

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2: การประเมินคุณภาพชีวิต

ส่วนที่ 2: การประเมินต้นทุน

แบบสอบถามนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ

ประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและต้นทุนที่เกิดขึ้น

ข้อมูลนี้ไม่มีภาระซื้อขายและจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ สำหรับใช้ในงานวิจัยนี้เท่านั้น
เพื่อประโยชน์แก่การพัฒนาาระบบบริการสุขภาพในอนาคต

เลขที่แบบสอบถาม [] [] [] บันทึกข้อมูลรอบ 1. [] 2. []		
ชื่อพนักงานสัมภาษณ์.....		
วัน/เดือน/ปี (พ.ศ.) ที่สัมภาษณ์ [] [] [] / [] [] [] [] [] []		
ผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ของโครงการแก่ผู้เข้าร่วม		
HN.....		
ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย		
1. เพศ		
1. หญิง	2. ชาย อายุ.....ปี	
2. ศาสนา		
1. พุทธ	2. อิสลาม 3. คริสต์ 4. อื่นๆระบุ	
3. สถานภาพสมรส		
1. โสด	2. คู่ 3. หย่า 4. หม้าย	
4. อาชีพหลัก		
1. ข้าราชการ	2. พนักงานรัฐวิสาหกิจ	3. พนักงานบริษัทเอกชน
4. ค้าขาย/เจ้าของกิจการ	5. เกษตรกรรม (ทำนา, ไร่, สวน)	6. แม่บ้าน
7. เกษียณ	8. ผู้ใช้แรงงาน/รับจ้างทั่วไป	9. ไม่ได้ประกอบอาชีพ
10. อื่นๆ ระบุ		
5. รายได้จากอาชีพหลัก บาทต่อเดือน		
6. ปัจจุบันที่อยู่อาศัยของผู้ป่วยอยู่บริเวณใด		
1. อยู่ในเขตกรุงเทพฯ		
2. ต่างจังหวัด ระบุ.....ในเขตเทศบาล		
3. ต่างจังหวัด ระบุ.....อยู่นอกเขตเทศบาล		
7. ระดับการศึกษาสูงสุด		
1. ไม่ได้เรียนหนังสือ	2. ประถมศึกษา	
3. มัธยมศึกษาหรือเทียบเท่า	4. อนุปริญญา/ประกาศนียบัตร	
5. ปริญญาตรีหรือเทียบเท่า	6. ปริญญาโทหรือเทียบเท่า	
7. อื่นๆ ระบุ		



8. สิทธิการรักษา		
1. ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	2. ประกันสังคม	3. ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ
4. ทหารผ่านศึก	5. ประกันสุขภาพบริษัทเอกชน	6. ชำระค่าใช้จ่ายเอง
7. อื่นๆ ระบุ		
9. โรคประจำตัว		
1. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (CML) ระยะเรื้อรัง (Chronic phase)		
2. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (CML) ระยะเร่ง (Accelerated phase)		
3. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (CML) ระยะลุกลาม (Blast phase)		
10. จากข้อ 9 ระยะเวลานับจากการวินิจฉัยว่าเป็นโรค.....ปี.....เดือน (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม)		
11. วิธีการรักษา		
1. Hydroxyurea	2. Standard-dose imatinib	3. High-dose imatinib
4. Dasatinib	5. Nilotinib	6. BMT
12. จากข้อ 12 ระยะเวลา นับจากการได้รับการรักษาปี.....เดือน (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม)		
13. นอกจากโรคในข้อ 9 ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวใดอีกบ้าง (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)		
1. ไม่มี	2. โรคความดันโลหิตสูง	3. โรคหัวใจ
4. โรคตับอักเสบ	5. โรคหอบหืด	6. โรคปอด
7. โรคลมชัก	8. โรคเบาหวาน	9. อื่นๆ ระบุ

6. เพื่อช่วยในการประเมินภาวะสุขภาพของท่าน ทางเราได้จัดทำสเกลวัดระดับสุขภาพขึ้นเริ่มตั้งแต่ระดับ 0 ถึง 100 โดยที่ 100 หมายถึงภาวะสุขภาพที่ดีที่สุด และ 0 หมายถึง ภาวะสุขภาพที่แย่ที่สุด ตามความคิดของท่าน

กรุณาประเมินภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้ว่าดีหรือไม่ดีเพียงไร โดยการลากเส้นจากช่องสี่เหลี่ยมข้างล่างนี้ไปยังจุดบนสเกลวัดระดับสุขภาพที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้

ภาวะสุขภาพของท่าน
วันนี้

เฉพาะเจ้าหน้าที่	
เวลาจบ	Time2 [][]
EQ-5D _{index}	[][][][][]
EQ-5D _{vas}	[][][]

ภาวะสุขภาพที่ท่าน
รู้สึกว่าจะดีที่สุด



ภาวะสุขภาพที่ท่าน
รู้สึกว่าจะแย่ที่สุด

ส่วนที่ 3: ข้อมูลค้ำต้นต้นทุนของผู้ป่วย			
3.1 ต้นทุนของผู้ป่วยนอก			
1 ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา (เดือนตุลาคม 2554 ถึง เดือนมีนาคม 2555)ผู้ป่วยต้องมารับการรักษาโรคที่โรงพยาบาลนี้เป็นจำนวน ครั้ง			
2 ระยะเวลาที่ใช้ในการมารับการรักษาโรคในครั้งนี้ (เช่น 3 ชั่วโมง 1 วัน).....			
3 การมารับการรักษาโรคในครั้งนี้ ผู้ป่วยเสียค่าใช้จ่ายด้านที่พักหรือไม่ 1.ไม่เสียค่าใช้จ่าย 2.มีค่าที่พักคิดรวมเป็นจำนวนเฉลี่ย บาท			
4 ค่าใช้จ่ายในการเดินทางไป-กลับของผู้ป่วย ระหว่างที่พักและโรงพยาบาลเพื่อมารับการรักษาโรคในครั้งนี้เป็นจำนวนเฉลี่ย บาท (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม)			
5 ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นในการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยเพื่อมารับการรักษาโรคในครั้งนี้เป็นจำนวนเฉลี่ย บาท (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม)			
6 ค่ารักษาพยาบาลที่ต้องจ่ายเพิ่มเติมจากสิทธิการรักษาในครั้งนี้เป็นจำนวนเฉลี่ย.....บาท			
7 การมารับการรักษาโรคในครั้งนี้นี้ ผู้ป่วยต้องมีญาติเพื่อพามารับการรักษาที่โรงพยาบาลหรือไม่ 1.ไม่มี (ข้ามไปทำข้อ22) 2.มี จำนวน คน โปรดระบุรายละเอียดค่าใช้จ่าย			
	จำนวน (ในครั้งนี้)		
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3
อายุ			
เพศ			
ระยะเวลาที่ใช้ทั้งหมดเพื่อพาผู้ป่วยมารับการรักษา เช่น 2 ชั่วโมง			
ค่าที่พัก			
ค่าเดินทางไป-กลับ			
ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้น			
อื่นๆ ระบุ.....			
8 ในช่วงเวลาระยะเวลา 1 เดือนที่ผ่านมา นอกเหนือจากผู้ป่วยมารับการรักษาโรคที่โรงพยาบาลนี้แล้วได้ไปรับการรักษาจากสถานที่อื่นที่หรือไม่ 1.ไม่ 2.ใช่ โปรดระบุรายละเอียด			
สถานที่	จำนวนครั้ง	จำนวนเงินเฉลี่ยที่จ่ายต่อครั้ง	
โรงพยาบาลอื่นๆ ระบุ			
คลินิก			



ศูนย์บริการสาธารณสุข			
อื่นๆ ระบุ			
9 ในช่วงเวลาระยะเวลา 1 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยได้ซื้อยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเองเพื่อการรักษา หรือ บรรเทาอาการที่เกิดจากโรคเองหรือไม่ 1.ไม่ 2.ใช่ โปรดระบุรายละเอียด			
รายการ	ชื่อหรือชนิดของยาหรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	ระยะเวลาที่ใช้ยาหรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	ราคา
1			
2			
3			
4			
5			
10 ในช่วงเวลาระยะเวลา 1 เดือนที่ผ่านมาผู้ป่วยต้องอาศัยญาติในการทำกิจกรรมการดูแลอย่างไม่เป็น ทางการหรือไม่ (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม) 1.ไม่ (ข้ามไปทำข้อ 12) 2.ใช่ โปรดระบุรายละเอียด			
	จำนวน		
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3
อายุ			
เพศ			
ความถี่ของการช่วยเหลือ (เช่น ทุกวัน สัปดาห์ละ...ครั้ง)			
ระยะเวลาต่อครั้ง (เช่น 2 ชั่วโมง)			
เป็นระยะเวลาต่อเนื่องนานเท่าใด (เช่น 1 สัปดาห์)			
11 จากข้อ 10 ญาติของผู้ป่วยพักอยู่บ้านเดียวกับผู้ป่วยหรือไม่ 1.ใช่ 2.ไม่ และต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเดินทางไป-กลับเป็นจำนวนเฉลี่ย..... บาทต่อการมา บ้านผู้ป่วย 1 ครั้ง			
3.2 ต้นทุนของผู้ป่วยใน			
12 ในช่วงระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา (เดือนมีนาคม 2554 ถึง เดือนมีนาคม 2555) ผู้ป่วยต้องมาพักรักษาตัว ในโรงพยาบาลนี้เป็นจำนวนเฉลี่ย..... ครั้ง (ดูคำอธิบายเพิ่มเติม)			

13 จากข้อ 12 ผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในแต่ละครั้งเป็นจำนวนเฉลี่ย.....วัน			
14 ค่ารักษาพยาบาลที่ต้องจ่ายเพิ่มเติมจากสิทธิการรักษาเป็นจำนวนเฉลี่ย.....บาท			
15 ในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยต้องมีญาติเพื่อมาดูแลระหว่างนอนโรงพยาบาลหรือไม่ 1. ไม่มี (ข้ามไปทำข้อ 16) 2. มี จำนวน..... คน โปรดระบุรายละเอียดค่าใช้จ่าย			
	จำนวน		
	คนที่ 1	คนที่ 2	คนที่ 3
อายุ			
เพศ			
ความถี่ของการช่วยเหลือ (เช่น ทุกวัน สัปดาห์ละ...ครั้ง)			
ระยะเวลาต่อครั้ง (เช่น 2 ชั่วโมง)			
ค่าที่พัก			
ค่าเดินทางไป-กลับ			
ค่าอาหาร(ที่เพิ่มขึ้น)			
อื่นๆ ระบุ.....			
16 ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาท่านเคยมีอาการป่วย จนต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษที่บ้านหรือหยุดงานเพื่อพักรักษาตัวที่บ้านหรือไม่ 1. ไม่เคย (ข้ามไปทำข้อ 17) 2. เคย จำนวนวันในรอบ 6 เดือนโดยที่ 1) มีคนคอยดูแลทุกวัน 2) ไม่ได้มีคนคอยดูแลทุกวัน จำนวนวันที่มีคนคอยดูแล.....วัน			
17 ตั้งแต่ผู้ป่วยเกิดโรค ผู้ป่วยหรือญาติจัดหาสิ่งต่อไปนี้หรือไม่ โปรดระบุรายละเอียด 1. ไม่ 2. ใช่ โปรดระบุรายละเอียด			
รายการ	จำนวนเงิน		
ผู้ดูแลผู้ป่วย(ระบุอัตราจ้างต่อเดือน)			
ผู้ดูแลทำงานบ้านหรือคนรับใช้ เนื่องจากการเจ็บป่วยของผู้ป่วยทำให้ไม่สามารถทำเองได้(ระบุอัตราจ้างต่อเดือน)			
ผู้ดูแลบุตรหรือบุพการีของผู้ป่วยเนื่องจากการเจ็บป่วยของผู้ป่วยทำให้ไม่สามารถทำเองได้(ระบุอัตราจ้างต่อเดือน)			



อื่นๆ (เช่น รถเข็น ถังออกซิเจน) ระบุ.....	
<p>18 ในปัจจุบันผู้ป่วยได้รับเงินช่วยเหลือ จากการเจ็บป่วย หรือไม่</p> <p>1.ไม่ได้</p> <p>2.ได้ โปรดระบุแหล่งที่มา.....</p> <p>จำนวนบาทต่อเดือน</p>	
<p>ข้อคิดเห็นเพิ่มเติม:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

ร.พ.ราชวิถี ๒.เมืองฯ เขตปทุมธานี 11000

โทรศัพท์ 02-590-4549, 02-590-4374-5 โทรสาร 02-590-4369

www.hitap.net E-mail: hitap@hitap.net

