



Health Intervention and Technology Assessment Program



การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของ
 ยากลุ่ม LHRH analogues
 ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากใน adjuvant
 therapy และระยะ metastatic disease

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ


20 มิถุนายน 2556



Health Intervention and Technology Assessment Program

ที่มาของหัวข้อวิจัย

- จากการประชุมคณะทำงานสาขาไตและระบบทางเดินปัสสาวะ ครั้งที่ 5/2555 วันที่ 12 มิถุนายน 2555 มีการเสนอข้อบ่งใช้และประเด็นในการพิจารณาสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก
- คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมอบหมาย HITAP วันที่ 22 พฤษภาคม 2556
 - ยากลุ่ม luteinizing hormone-releasing hormone analogues (LHRH analogues) ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากใน adjuvant therapy และ metastatic disease
 - ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับ ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย (HCV/HIV co-infection)
 - ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย (HCV/HBV co-infection)
 - ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วย HCV genotype 1 และอื่นๆ ที่จำเป็นต้องใช้ยาเกิน 24 สัปดาห์
- จัดทำข้อมูลเสนอคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อพิจารณาคัดเลือกยาในกลุ่ม LHRH analogues เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ
- LHRH analogues: Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Buserelin




Health Intervention and Technology Assessment Program

คำถามงานวิจัย

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยากลุ่ม LHRH analogues
ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก
ใน adjuvant therapy และระยะ metastatic disease

คำถามงานวิจัย

- การใช้ยากลุ่ม LHRH analogues
 - เพื่อเป็น adjuvant therapy ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากมีความคุ้มค่าหรือไม่
 - เพื่อรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะ metastatic disease มีความคุ้มค่าหรือไม่

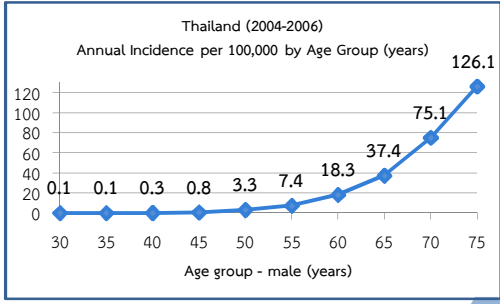


Health Intervention and Technology Assessment Program

ความสำคัญของปัญหา


มะเร็งต่อมลูกหมาก

- พบได้เป็นลำดับที่ 4 ของมะเร็งในชายไทย¹
- พ.ศ. 2549 มีอุบัติการณ์ 6.4 คนต่อประชากรชายหนึ่งแสนคน¹
- พ.ศ. 2547-2549 มีอุบัติการณ์ 1,834 คนต่อปี¹
- พ.ศ. 2552 พบผู้ป่วยเสียชีวิต 1,993 คน²
- พบในชายอายุ > 50 ปี³



Age group - male (years)	Annual Incidence per 100,000
30	0.1
35	0.1
40	0.3
45	0.8
50	3.3
55	7.4
60	18.3
65	37.4
70	75.1
75	126.1

อ้างอิง: 1. Kluhapprema T, editor. Cancer in Thailand Volume VI, 2004-2006. Bangkok 2012.
2. สำนักงานพัฒนาโสตสุขภาพระหว่างประเทศ. รายงานการโรคมะเร็งและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2552.
3. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2549




Health Intervention and Technology Assessment Program

แนวทางการรักษาในประเทศไทย

Locally advanced	Metastasis
<ul style="list-style-type: none"> ■ Radical prostatectomy ■ Radiation <ul style="list-style-type: none"> • External beam radiation • Brachytherapy ■ Hormonal ablation therapy <ul style="list-style-type: none"> • Bilateral orchiectomy • LHRH analogues • Anti androgen ■ มีการรักษาแบบ combined therapy มากขึ้น 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Androgen deprivation therapy (ADT) <ul style="list-style-type: none"> • Simple orchiectomy • LHRH analogues • LHRH antagonist ■ Combined androgen blockage <ul style="list-style-type: none"> • Anti androgen + LHRH analogues • Anti androgen + Orchiectomy ■ Intermittent androgen suppression

อ้างอิง: สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์, แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก. 2549, กรุงเทพมหานคร: กรุงเทพมหานคร.




Health Intervention and Technology Assessment Program

แนวทางการรักษาในต่างประเทศ

	NICE 2008	EUA March 2013	NCCN 2.2013
Locally advanced	<u>pT3a-T4</u> 1.RT+neoadjuvant/concurrent LHRHa for 3-6 months 2.RT+neoadjuvant/concurrent LHRHa for at least 2 years (Gleason score ≥ 8) 3.Radical prostatectomy	<u>T3-T4, Nx-N0, M0</u> 1.Radical prostatectomy (a reasonable treatment option) 2.EBRT+neoadjuvant/adjvant LHRHa for 3 years	<u>High: T3a/Very high recurrence risk: T3b-T4</u> 1.RT+neoadjuvant/adjvant ADT 2-3 years 2.RT+brachytherapy+neoadjuvant/adjvant ADT 2-3 years 3.Radical prostatectomy+PLND (select patients) 4.ADT in select patients
Metastasis	<u>PCa has spread beyond the prostate and pelvic lymph node</u> 1.Bilateral orchiectomy 2.Continuous LHRHa 3.Anti-androgen (2 nd line HT) 4.Intermittent androgen withdrawal (no long-term evidence of effectiveness)	<u>M1</u> ADT* is the standard of care. 1.Long-lasting LHRHa 2. Long-lasting LHRH antagonists 3.Orchidectomy is still a valid option.	<u>Any T, N1</u> 1.ADT* 2.RT+neoadjuvant/adjvant ADT 2-3 years <u>Any T, Any N, M1</u> 1.ADT* <i>CAB provides no proven benefit over castration alone in patients with metastatic disease.</i>
Note	-	Due to a lack of randomized controlled trials in Pca, one therapy option cannot be considered superior to another.	-Radiotherapy (RT)= External beam radiotherapy -LHRH agonist or antagonists and bilateral orchiectomy are equally effective.

Abbreviations
HT=Hormone therapy, Pca=prostate cancer, LHRHa=LHRH analogues, RT=Radiotherapy, EBRT=External beam radiotherapy
*ADT (Androgen deprivation therapy) consisted of LHRH analogues, LHRH antagonists and orchiectomy.



Health Intervention and Technology Assessment Program

ยารักษาที่มีอยู่ในบัญชียาหลัก

Locally advanced	Metastasis
<ul style="list-style-type: none"> ■ ไม่มียาในบัญชียาหลัก 	<ul style="list-style-type: none"> ■ บัญชียา ๑: Flutamide tab <ul style="list-style-type: none"> • กลุ่ม Anti androgen • ใช้เป็น mono therapy สำหรับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากในระยะแพร่กระจายโดยเป็น second-line drug ของ bilateral orchiectomy
LHRH analogues	
<ul style="list-style-type: none"> ■ บัญชียา ๑2: Leuporelin acetate <ul style="list-style-type: none"> • Sterile powder (เฉพาะ 3.75 mg) • ซ็อบ่งใช้ภาวะ central (gonadotropin dependent) precocious puberty 	<ul style="list-style-type: none"> ■ บัญชียา ๑2: Docetaxel <ul style="list-style-type: none"> • ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมนแล้ว • ให้ใช้ร่วมกับ prednisolone • ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีมาก (ECOG 0 - 1)

อ้างอิง: สำนักยา กค. บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข (บัญชียาหลักแห่งชาติแผนปัจจุบัน). นนทบุรี 2555 [cited 2556 14 มิถุนายน]; Available from: <http://www.nlem.in.th/medicine/essential/list/>.

Health Intervention and Technology Assessment Program

LHRH analogues ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย¹

ชื่อสามัญ	ขนาด/หน่วย	รูปแบบ	ราคา ²	หมายเหตุ
Goserelin acetate	3.6 mg	Depot injection	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Goserelin acetate	10.8 mg	Depot injection	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Leuporelin acetate	1.88 mg	Sterile powder for injection	6,396.49	ราคาต่ำสุด
Leuporelin acetate	3.75 mg	Sterile powder for injection	5,296	ราคาเสนอข้อมูล ณ ปี 2554
Leuporelin acetate	11.25 mg	Sterile powder for injection	15,889.50	ราคาเสนอข้อมูล ณ ปี 2554
Triptorelin acetate	3.75 mg	Sterile powder for injection	5,739.09	ราคาต่ำสุด
Triptorelin pamoate	11.25 mg	Sterile powder for injection	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Buserelin acetate	0.0042 mg	Sterile solution	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Buserelin acetate	0.105 mg	Nasal spray	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Buserelin acetate	1.05 mg	Sterile solution	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Buserelin acetate	1.575 mg	Aqueous solution	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Buserelin acetate	6.6 mg	Implant	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล

อ้างอิง: 1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
2. เอกสารประกอบการประชุมคณะกรรมการ ครั้งที่ 3/2556 วันที่ 22 มีนาคม 2556

Health Intervention and Technology Assessment Program

ระเบียบวิธีวิจัย

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาในกลุ่ม LHRH analogues
ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากใน **adjuvant therapy** และระยะ metastatic disease

รูปแบบวิธีวิจัย


- การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยใช้แบบจำลอง Markov
- 2 แบบจำลอง: **Locally advanced** และ Metastasis

ตัวแปรทางคลินิกและประสิทธิผลของทางเลือกต่างๆ

- ทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทยและต่างประเทศ
- ทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis)

ตัวแปรต้นทุนและอรรถประโยชน์

- ทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย
- ในกรณีที่ไม่มีการศึกษาในประเทศไทย
 - เก็บข้อมูลในโรงพยาบาล




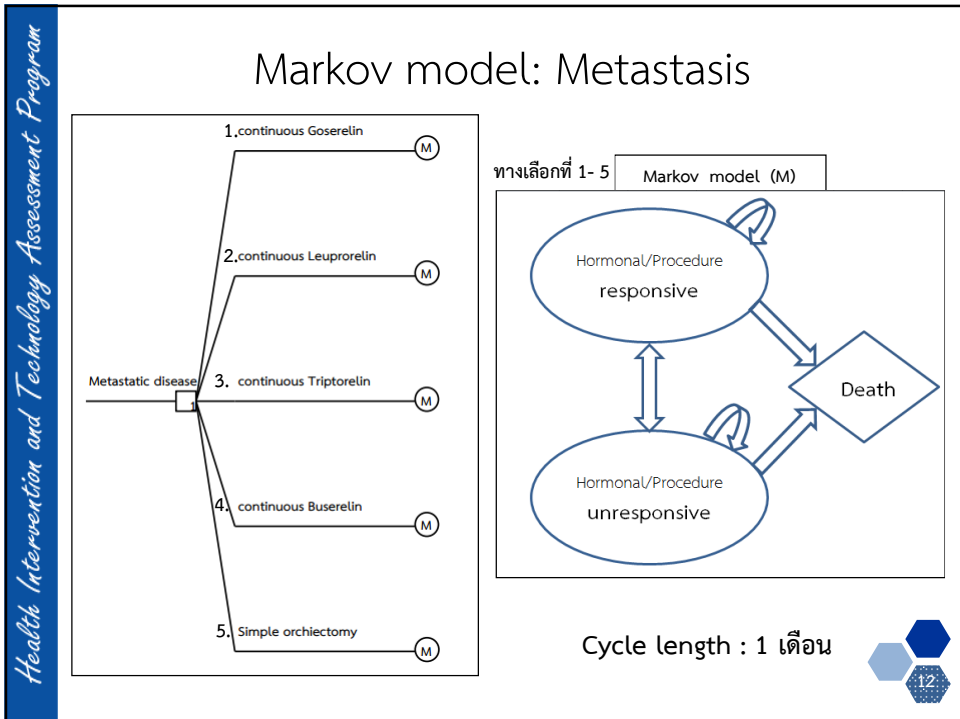
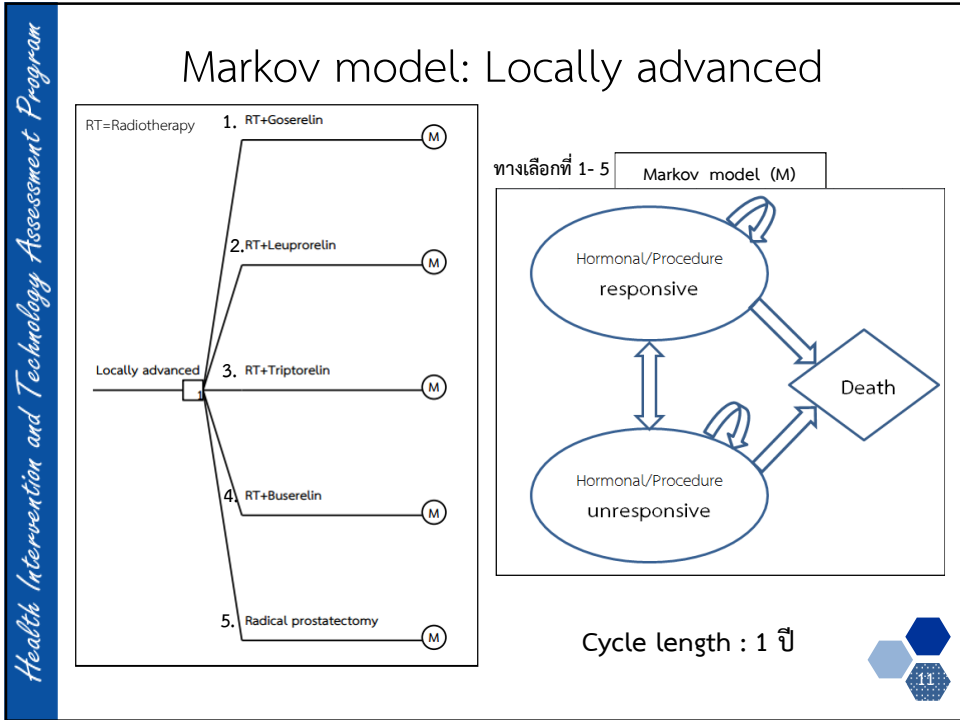
Health Intervention and Technology Assessment Program

ข้อกำหนดของแบบจำลอง

	Locally advanced	Metastasis
กลุ่มเป้าหมาย	-ประชากรไทยอายุ ≥ 50 ปีขึ้นไป -เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากระยะ locally advanced	-ประชากรไทยอายุ ≥ 50 ปีขึ้นไป -เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากระยะ metastasis
สถานะทางสุขภาพ	Hormonally/Procedure responsive Hormonally/Procedure unresponsive Death	
กรอบเวลา	ตลอดอายุขัย (life time)	
Cycle length	1 ปี	1 เดือน
มุมมอง	ทางสังคม (Societal perspective)*	
อัตราลด	3 %*	
ผลลัพธ์สุขภาพ	ปีสุขภาวะ (Quality-adjusted life year, QALY)*	

* อ้างอิง: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: เดอะกราฟิกซิสเต็มส์; 2552.






Health Intervention and Technology Assessment Program

ประเด็นพิจารณา

ระเบียบวิธีวิจัย

1. เปลี่ยนคำจาก “adjuvant therapy” เป็นการรักษาโดยใช้ LHRH analogues ร่วมกับ Radiation ในผู้ป่วยระยะ “locally advanced”
2. อายุเฉลี่ยของกลุ่มประชากรเป้าหมายมีความเหมาะสมหรือไม่
 - อายุ 50 ปีขึ้นไปทั้งระยะ locally advanced และ metastasis
3. การรักษาทางเลือกในแบบจำลองมีความเหมาะสมหรือไม่
 - Locally advanced
 - Radiotherapy → External beam radiation vs. Brachytherapy
 - Prostatectomy → Standard laparoscopic vs. Robot-assisted laparoscopic
 - ระยะเวลาในการใช้ยากลุ่ม LHRH analogues: 2-3 ปี vs. 6 เดือน
 - Metastasis
 - ไม่พิจารณายากลุ่ม LHRH antagonists เป็นหนึ่งในทางเลือกรักษา




Health Intervention and Technology Assessment Program

ประเด็นพิจารณา

ระเบียบวิธีวิจัย

4. ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาและการทำหัตถการ มีผลต่อการดำเนินไปของโรคหรือไม่

Prostatectomy	Radiotherapy	LHRH analogues	Anti androgen
-Surgical complications	-Diarrhea and loose stool	-Disease flare-up during the first week of therapy	-Gynecomastia
-Hot flashes	-Tiredness	-Hot flashes	-Breast tenderness
-Loss of libido	-Skin irritation	-Erectile impotence	-Hot flushes
-Impotence	-Upset stomach	- Osteoporotic fractures	-Gastrointestinal disturbance
-Erectile dysfunction	-Burning urination		-Liver function test abnormalities
-Urinary incontinence	-Proctitis		
	-Urinary incontinence		




อ้างอิง: Kolesar J. Prostate Cancer. Pharmacotherapy Principles & Practice 2007.

Health Intervention and Technology Assessment Program

ประเด็นพิจารณา

ระเบียบวิธีวิจัย

5. สมมุติฐานในแบบจำลอง
 - กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา (ระยะ Hormonal/ Procedure unresponsive)
 - Locally advanced
 - Orchiectomy หรือ Anti-androgen เป็น second-line therapy
 - Metastasis
 - Anti-androgen เป็น second-line therapy
 - Metastasis: ไม่พิจารณาการให้ยาแบบ Intermittent
6. รูปแบบยาและการบริหารยา
 - Locally advanced
 - ยากลุ่ม Anti androgen ที่ให้เพื่อป้องกัน Testosterone flare จากยากลุ่ม LHRH analogues
 - ขอข้อเสนอแนะคัดเลือกการบริหารยา 1 รูปแบบ ต่อ 1 ยาชื่อสามัญ
 - Depot ทุก 1 เดือนหรือทุก 3 เดือน



Health Intervention and Technology Assessment Program

ประเด็นพิจารณา

ระเบียบวิธีวิจัย

7. ข้อมูลอัตราการรอดชีวิต
 - สืบค้นงานวิจัยในประเทศไทยพบ 1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง “การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในประเทศไทย” ปี 2541 วิทยานิพนธ์ภาควิชาการพยาบาลวิทย์ มหาวชิราวุฒยาลัยมหิดล

นิยามและรายละเอียดของมะเร็งต่อมลูกหมาก

- คำนิยามของระยะโรคควรรอ้างอิงจากแนวเวชปฏิบัติใดเป็นสำคัญ
 - Locally advanced: T3 - T4
 - Metastasis: M1
- ตัวชี้วัดประสิทธิผลของการรักษา
 - Overall survival
 - Progression-free survival
 - The effectiveness of LHRH analogues in lowering testosterone levels

