

โครงร่างวิจัย

ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัด
ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย

Economic evaluation of adjuvant chemotherapy
in patients with resectable metastatic colorectal cancer in Thailand

โดย

ภญ.จันทนา พัฒนเภสัช
ดร.ภญ.ชื่นจิตร กองแก้ว
ภญ.อภิษฐา ทรัพย์ประเสริฐ
นศภ.นันทฤทัย ไส้ทอง
ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

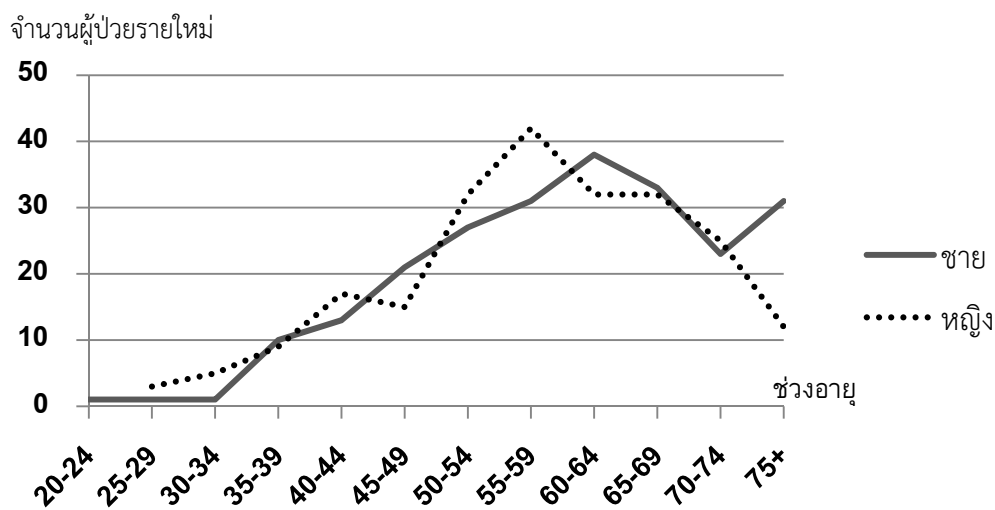
โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

สิงหาคม 2557

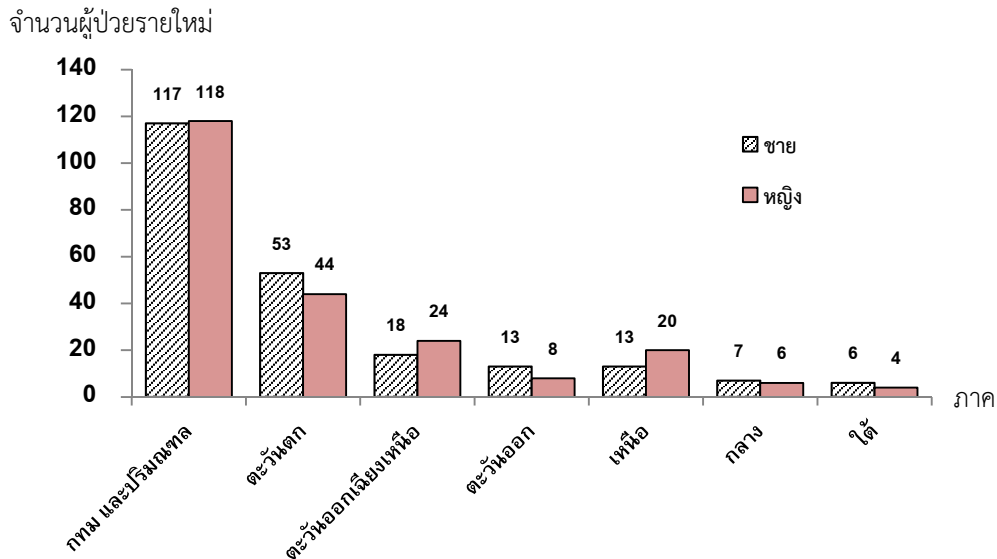
1. ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเปลี่ยนแปลงและเจริญเติบโตผิดปกติจนไม่สามารถควบคุมได้ จากรายงานสถิติโรคมะเร็งปี 2012 ที่รายงานโดย Globocan (1) พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบมากเป็นอันดับที่ 3 ในเพศชาย และอันดับ 2 ในเพศหญิงเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งทุกชนิดในประชากรโลก โดยมีจำนวนผู้ป่วยใหม่ประมาณ 1,361,000 รายต่อปี และเสียชีวิตประมาณ 694,000 รายต่อปี ในอดีตพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มประเทศตะวันตกเป็นส่วนมาก อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันพบแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในทวีปเอเชียมากขึ้น สำหรับประเทศไทยพบว่าจำนวนผู้ป่วยเพิ่มจาก 14.1 รายต่อแสนประชากรในปี 2533 เป็น 24.2 รายต่อแสนประชากรในปี 2545 (2) ข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี 2555 (3) พบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงรายใหม่มากเป็นอันดับ 2 ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี อาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและในเขตเมืองใหญ่ๆ (รูปที่ 1 และ 2)

ในด้านภาระโรคของประชากรไทย พบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงทำให้สูญเสียปีสุขภาวะ (disability-adjusted life year, DALY) จากการตายก่อนวัยอันควรเป็นจำนวน 62,000 ปี (คิดเป็นลำดับที่ 16) ในเพศชายและ 51,000 ปี (คิดเป็นลำดับที่ 13) ในเพศหญิง (4) จากการศึกษาค่าใช้จ่ายในรอบระยะเวลา 1 ปี สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแบบผู้ป่วยในของทั้งสามกองทุน ได้แก่ สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และประกันสังคม พบว่ามีค่าใช้จ่ายรวมทั้งสิ้น 1,729 พันล้านบาท (5) โดยมีค่ารักษายาบาลเฉลี่ย 64,241 บาท/ปี สำหรับกองทุนสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ 49,490 บาท/ปี สำหรับกองทุนประกันสังคม และ 28,588 บาท/ปี สำหรับกองทุนหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงรายใหม่จำแนกตามช่วงอายุ (3)



รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงรายใหม่จำแนกตามภาค (3)

การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งพิจารณาจากความลึกของชั้นผนังลำไส้ใหญ่ที่มะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ระบบการแบ่งระยะของโรคที่เป็นสากลมี 3 รูปแบบหลัก คือ TMN (tumor-node-metastasis) Dukes และ MAC (ดัดแปลงมาจากระบบ Astler-Coller) ดังตารางที่ 1 ซึ่งแบ่งระยะความรุนแรงของโรคมะเร็งออกเป็น 5 ระยะ (6) ดังนี้

ระยะที่ 0 เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งอยู่ในชั้นเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่

ระยะที่ 1 เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายผ่านทะลุชั้นเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่แต่ยังไม่ทะลุตลอดผนังของลำไส้ใหญ่

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายผ่านชั้นกล้ามเนื้อของผนังลำไส้ใหญ่ หรือออกไปสู่อวัยวะใกล้เคียงแต่ยังไม่แพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ

ระยะที่ 3 เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งมีการกระจายออกไปนอกลำไส้ใหญ่สู่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณใกล้เคียง

ระยะที่ 4 เป็นระยะที่เซลล์มะเร็งมีการกระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ ที่ห่างไกล เช่น ตับ ปอด

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

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

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

การรักษา

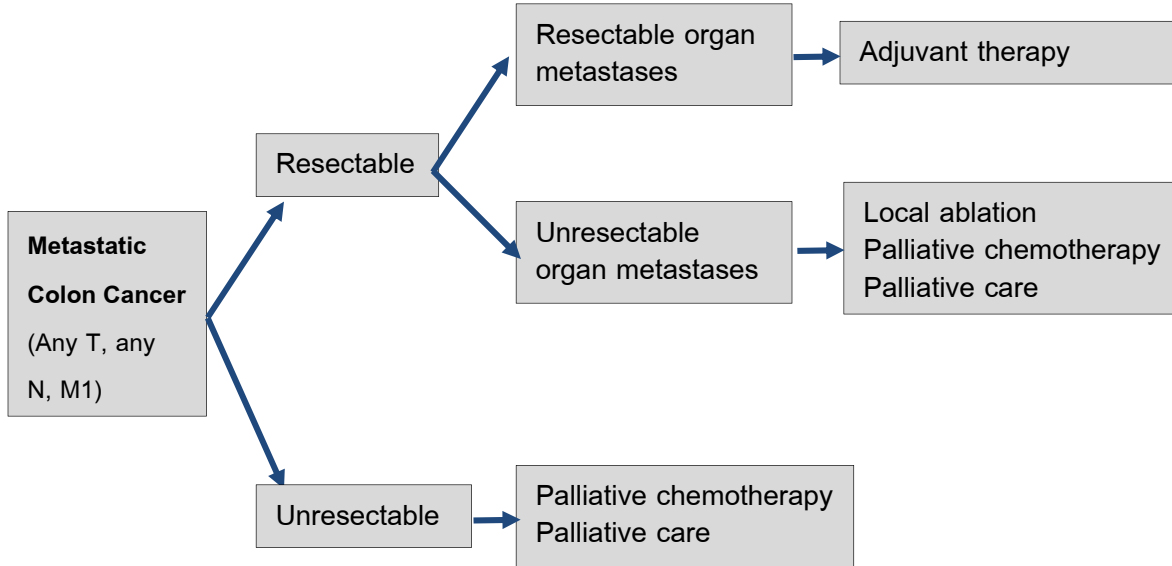
การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถทำได้โดย 3 วิธี คือ

1. การผ่าตัด ถือว่าเป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยตัดลำไส้ช่วงที่เป็นมะเร็งออกให้มากที่สุด และต่อลำไส้ใหม่ สำหรับมะเร็งบริเวณใกล้ทวารหนักอาจพิจารณาปิดทวารหนักเดิมและทำทวารเทียมทางหน้าท้องให้กับผู้ป่วย
2. การรักษาด้วยรังสี ซึ่งอาจให้เสริมจากการรักษาโดยการผ่าตัดหรือใช้เป็นวิธีการรักษาเดี่ยว นิยมใช้ในการรักษามะเร็งทวารหนัก
3. การให้ยาเคมีบำบัด เป็นการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อไปทำลายเซลล์มะเร็งที่กระจายตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย มี 2 รูปแบบคือ
 - 3.1 แบบที่ใช้เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายเกินกว่าที่จะรักษาโดยการผ่าตัด (palliative therapy)
 - 3.2 แบบที่ใช้เสริมการรักษาหลังจากการผ่าตัดเพื่อเป็นการป้องกันหรือเป็นการกำจัดเซลล์มะเร็งที่ยังคงเหลืออยู่ (adjuvant therapy)

การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นการรักษาแบบผสมผสาน ได้แก่ การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยการผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลัก ส่วนการรักษาอื่นเป็นการรักษาเสริม (adjuvant therapy) เป้าหมายของการรักษาคือให้มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ (recurrence) น้อยที่สุด อัตราการรอดชีวิตสูงสุด และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

แนวทางปฏิบัติของการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทย (7) ได้แนะนำการรักษาสำหรับผู้ป่วยระยะที่ 4 (metastatic colorectal cancer, mCRC) ดังรูปที่ 3 โดยให้พิจารณาตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เมื่อสามารถตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ออกได้หมด และให้การรักษาเสริมหลังผ่าตัด หาก

ไม่สามารถผ่าตัดได้ควรพิจารณาให้การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative chemotherapy หรือ palliative radiotherapy) โดยพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อ ปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง



รูปที่ 3 แนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (7)

สำหรับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด แนวทางปฏิบัติดังกล่าวได้แนะนำรายการยาเคมีบำบัด สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายจำนวนหลายรายการดังตารางที่ 2 อย่างไรก็ตาม มีเพียงยา 5-fluorouracil / leucovorin เท่านั้นที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ส่วนรายการยาอื่นๆ แม้จะเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีการกำหนดเงื่อนไขการใช้สำหรับมะเร็งชนิดอื่น และยาบางรายการเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา 5-fluorouracil / leucovorin (5FULV) การเปลี่ยนไปใช้รายการอื่นจะก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยจะต้องแบกรับภาระเอง

ตารางที่ 2 ยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

รายการยา	สถานะ/เงื่อนไขการใช้ในบัญชียาหลัก/ข้อบ่งใช้ตามทะเบียนยา
1. Bolus or infusional 5-fluorouracil /leucovorin (Mayo regimen, de Gramont)	5-fluorouracil เป็นยาบัญชียา ค leucovorin เป็นยาบัญชียา ง มีเงื่อนไขการใช้คือให้ร่วมกับ fluorouracil (5FU) ในการบำบัดมะเร็งลำไส้
2. Capecitabine	Capecitabine เป็นยาบัญชียา ง ใช้สำหรับ advanced breast cancer โดยใช้เป็น second หรือ third-line drug หลังการใช้ anthracycline และ/หรือ taxane มาแล้ว
3. FOLFOX (FOLFOX4, mFOLFOX6)	Oxaliplatin เป็นยาบัญชียา ง มีเงื่อนไขการใช้คือใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage III colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5FU + leucovorin based regimen ในคนไข้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 - 1
4. FOLFOX4 + Bevacizumab	
5. Capecitabine + Oxaliplatin	
6. FOLFIRI	Irinotecan เป็นยานอกบัญชียา ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้เป็นยาขนานแรกโดยให้ร่วมกับ 5FULV ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะลุกลาม หรือใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่กลับเป็นซ้ำหลังจากที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาสูตร 5FU Bevacizumab เป็นยานอกบัญชียา ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย(ไส้ตรงหรือทวารหนัก) ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer)
7. FOLFIRI + Bevacizumab	
8. Irinotecan	
9. Bevacizumab	
10. Cetuximab	Cetuximab เป็นยานอกบัญชียา ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้ร่วมกับ irinotecan หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มี epidermal growth factor receptor (EGFR) ภายหลังจากที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรยา Cytotoxic therapy ที่มีอิริโนทีแคนร่วมกับ

5FULV = 5-Fluorouracil/Leucovorin, FOLFIRI = Irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin,
FOLFOX = Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin, XELOX = Capecitabine+Oxaliplatin

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายในประเทศไทยมีการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ร้อยละ 8 (7) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเป็นร้อยละ 25-40 (8, 9) ปัจจุบัน ยาเคมีบำบัดตามตารางที่ 2 มีราคาลดลง จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะพิจารณาให้บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายมีทางเลือกในการใช้ยามากขึ้น การวิจัยนี้ได้รับการจัดลำดับความสำคัญจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ผลการศึกษาจากการวิจัยในครั้งนี้จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายเข้าบัญชียา

หลักแห่งชาติ โดยการศึกษาเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากงานวิจัยของ Lerdkittikorn และคณะ (10) ซึ่งทำการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมฯ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 อย่างไรก็ตาม ด้วยระยะเวลาการวิจัยที่มีจำกัด งานวิจัยในครั้งนี้ศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วเท่านั้น

2. คำถามวิจัย

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทยที่มีความเหมาะสมและคุ้มค่าคืออะไร

3. วัตถุประสงค์

1. ศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทย
2. ศึกษาผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทย

4. ระเบียบวิธีวิจัย

4.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ รูปแบบการประเมินความคุ้มค่าที่ใช้ในการศึกษานี้คือการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เป็นคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในเชิงเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกต่างๆ สำหรับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว

กลุ่มประชากรดังกล่าวมีสัดส่วนน้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ อย่างไรก็ตาม จากการอภิปรายในการประชุมเพื่อกำหนดขอบเขตการวิจัย กลุ่มผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี จึงน่าจะได้รับประโยชน์จากการให้การรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งได้รับการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative chemotherapy หรือ palliative care) อีกทั้งการวิจัยในครั้งนี้มีระยะเวลาจำกัด จึงมีความจำเป็นต้องเลือกทำการศึกษาในผู้ป่วยเพียงกลุ่มเดียว

4.2 มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งครอบคลุมต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ทั้งหมดของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ได้แก่ โรงพยาบาล ผู้ป่วยและญาติ ดังนั้นต้นทุนในมุมมองสังคมจึงประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) (11)

4.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

กรอบเวลาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้คือตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) ซึ่งเป็นการกำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองดำเนินไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิต

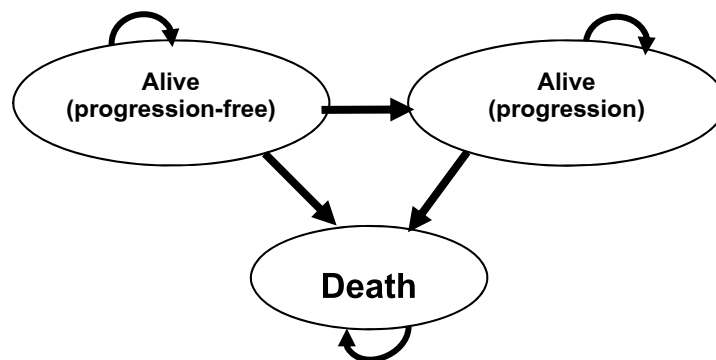
4.4 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลองมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคต ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่แตกต่างกันจะต้องมีการปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันปี 2557 ด้วยอัตราลด (discount rate) โดยคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ.2556 (12) แนะนำให้ใช้อัตราลดของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เท่ากันคือร้อยละ 3 และให้วิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) โดยเปลี่ยนอัตราลดของทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ในอัตราเดียวกันในช่วงร้อยละ 0-6 สำหรับแบบจำลองความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่กรอบเวลาน้อยกว่า 30 ปี

4.5 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการวิจัยนี้คือแบบจำลอง Markov (รูปที่ 4) เป็นการจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วและได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด มีสถานะสุขภาพจำลอง 3 สถานะ ได้แก่ สถานะที่ 1 ผู้ป่วยมีชีวิตรอดและโรคสงบ (alive, progression-free), สถานะที่ 2 ผู้ป่วยมีชีวิตรอดและมีการลุกลามของโรค (alive, progression) และ สถานะที่ 3 ผู้ป่วยเสียชีวิต (death) โดยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ออกหมดจะเข้าสู่สถานะสุขภาพที่ 1 ซึ่งได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด first line หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคจะเข้าสู่สถานะที่ 2 ซึ่งได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด second line ปีละ 1 ครั้งตลอดชีวิต ผู้ป่วยในสถานะที่ 1 และ 2 มีโอกาสเสียชีวิตด้วยความน่าจะเป็นที่แตกต่างกัน รอบระยะเวลาการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลองนี้คือ 6 เดือน เนื่องจากระยะเวลาของการรักษาเสริมเป็น 6 เดือน (7, 13) สมมติฐานของแบบจำลอง มีดังนี้

- 1) ผู้ป่วยฯ ได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายออกหมด (complete resection) และได้รับการรักษาเสริม (adjuvant therapy) หลังผ่าตัด
- 2) ผู้ป่วยฯ อาจมีการใช้ neoadjuvant (การให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถผ่าตัดได้ เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจนสามารถผ่าตัดได้) หรือ peri-operative chemotherapy (การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัด) หรือไม่ได้
- 3) ผู้ป่วยสถานะโรคสงบ (progression-free) ได้รับยาเคมีบำบัด 6 เดือนแรกเพียงครั้งเดียว ส่วนผู้ป่วยสถานะโรคลุกลาม (progression) ได้รับยาเคมีบำบัดปีละ 1 ครั้งตลอดชีวิต



รูปที่ 4 แบบจำลอง Markov

4.6 ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบ

ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบในการศึกษาครั้งนี้ได้รับการแนะนำจากที่ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดคำถามและขอบเขตวิจัย และได้รับการเห็นชอบจากการประชุมคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์ โดยทางเลือกที่ใช้วิเคราะห์อ้างอิงบนพื้นฐานของวิธีการปฏิบัติในการรักษาของปัจจุบัน 7 ทางเลือกดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบสำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้ว

ทางเลือกการรักษา	First line therapy	Second line therapy
ตัวเปรียบเทียบ	5FULV	การรักษาประคับประคอง
1	5FULV	FOLFIRI
2	FOLFOX	การรักษาประคับประคอง
3	FOLFOX	FOLFIRI
4	XELOX	การรักษาประคับประคอง
5	XELOX	FOLFIRI
6	FOLFIRI	FOLFOX
7	Capecitabine	FOLFIRI

5FULV = 5-Fluorouracil/Leucovorin, FOLFIRI = Irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin, FOLFOX = Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin, XELOX = Capecitabine+Oxaliplatin

แนวทางการรักษาที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบคือ 5-fluorouracil / leucovorin injection (5FULV) และหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคจะได้รับการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจาก 5FULV เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และแนวทางดังกล่าวเป็นวิธีปฏิบัติในปัจจุบัน วิธีการบริหารยาของแต่ละทางเลือก (7) มีดังนี้

1. 5-Fluorouracil/Leucovorin (Mayo Clinic Regimen)

เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้นๆ (intravenous bolus) โดยใช้ยา leucovorin 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (mg/m²) ต่อวัน และให้ 5FU 375-425 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันทาง IV bolus ในวันที่ 1-5 ทุก 4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 6 รอบ

2. Capecitabine

ยารับประทานขนาด 2,500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน หยุดพัก 7 วัน ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์

3. FOLFOX4 (Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin)

เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (intravenous infusion) ด้วยยา oxaliplatin 85 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ควบคู่ไปกับ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2 และฉีด intravenous bolus ด้วยยา 5FU 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน จากนั้นตามด้วย intravenous infusion 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ภายในระยะเวลา 22 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2 ให้ซ้ำทุกๆ 2 สัปดาห์

4. XELOX (Capecitabine+Oxaliplatin)

เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ด้วยยา oxaliplatin 130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ควบคู่ไปกับการรับประทาน capecitabine 2,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน โดยแบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน หยุดพัก 7 วัน ทุก 3 สัปดาห์

5. FOLFIRI (Irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin)

เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ด้วย Irinotecan 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ภายในเวลา 2 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และให้ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ภายในเวลา 2 ชั่วโมง วันที่ 1 และ 2 จากนั้นให้ 5FU 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้นๆ แล้วให้ 5FU 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ภายในเวลา 22 ชั่วโมง วันที่ 1 และ 2 ให้ยาซ้ำทุก 2 สัปดาห์

สำหรับยา bevacizumab และ cetuximab ซึ่งได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยด้วยข้อบ่งใช้สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย แต่ไม่ถูกนำมาพิจารณาเป็นทางเลือกสำหรับการศึกษานี้ เนื่องจากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบไม่พบงานวิจัยทางคลินิก (randomized controlled trial) ที่ทำการศึกษารักษาใช้ยาทั้งสองนี้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงหลังผ่าตัด จึงยังไม่สามารถวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยาทั้งสองรายการนี้ในการศึกษาครั้งนี้ได้

4.7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรในแบบจำลองประกอบด้วยความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ผลลัพธ์การรักษา ซึ่งประเมินโดยใช้ปีสุขภาวะ และต้นทุน รายละเอียดของตัวแปรแต่ละชนิดมีดังนี้

1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ได้แก่

- ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายมีการลุกลามของโรคในรอบสถานะสุขภาพถัดไปของแต่ละสูตรการรักษา
- ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (ทั้งระยะโรคสงบและระยะโรคลุกลาม) ของแต่ละสูตรการรักษา

ตัวแปรความน่าจะเป็นข้างต้น ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Pubmed ข้อมูลที่ได้มาจากหลายการศึกษานำมาหาข้อสรุปด้วยการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (network meta-analysis) (14) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป WinBUGS 1.4.3

2) ผลลัพธ์การรักษา (outcome)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ประเมินผลลัพธ์ด้วยปีสุขภาวะ (quality-adjusted life years, QALYs) ซึ่งคำนวณจากปีชีวิต (life-year) คูณด้วยคุณภาพชีวิต (quality of life) ข้อมูลปีชีวิตได้จากการคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดในแบบจำลอง Markov ข้อมูลคุณภาพชีวิตได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทย (15, 16) ที่โรงพยาบาลรามธิบดีและการศึกษาของ Lerdkittakorn (10) ซึ่งสัมภาษณ์

ผู้ป่วยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ แบ่งกลุ่มคนไข้เป็น 5 กลุ่ม ตามลักษณะการเกิดอาการข้างเคียงจากยาที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคสงบ (progression-free)
 - 1.1 กลุ่มที่ใช้ยาชนิดที่มี oxaliplatin ได้แก่ FOLFOX, XELOX
 - 1.2 กลุ่มที่ใช้ยาชนิดที่ไม่มี oxaliplatin ได้แก่ FOLFIRI, 5FULV
 - 1.3 กลุ่มที่ใช้ยารับประทาน ได้แก่ Capecitabine
2. กลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคลุกลาม (progression)
 - 2.1 กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด
 - 2.2 กลุ่มที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด)

3) ต้นทุน (cost)

3.1) ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) ได้แก่ ต้นทุนค่ายาเคมีบำบัด ต้นทุนค่ารักษาอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์ การให้คำปรึกษา การรักษาแบบผู้ป่วยนอก การนอนโรงพยาบาล ต้นทุนการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ แหล่งข้อมูลต้นทุนยาเคมีบำบัดได้จากราคาอ้างอิงของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (17) ข้อมูลต้นทุนค่ารักษาอื่นที่มีใช้ยาเคมีบำบัดอ้างอิงจากรายงานของ Lerdkittikorn และคณะ (10)

3.2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ของคนไข้และญาติเมื่อไปโรงพยาบาล อ้างอิงจากรายงานวิจัยของ Lerdkittikorn และคณะ (10)

ต้นทุนที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากปีที่ผ่านมา (ปี พ.ศ. 2557) จะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันด้วย ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index)

คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556 ได้แนะนำว่าการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ซึ่งประเมินผลลัพธ์ทางสุขภาพด้วยปีสุขภาพ (คำนวณจากปีชีวิตคุณด้วยคุณภาพชีวิต) ข้อมูลคุณภาพชีวิตที่ผู้ป่วยประเมินตนเองนั้นเป็นการประเมินจากสภาวะทุกอย่างที่ผู้ป่วยได้รับ ทั้งการเจ็บป่วยทางกาย ใจ รวมถึงความวิตกกังวลจากการที่ไม่สามารถทำงานหรือปฏิบัติการกิจส่วนตัวได้ ดังนั้นหากนำต้นทุนทางอ้อมซึ่งเป็นรายได้ที่ผู้ป่วยสูญเสียอันเนื่องมาจากการเจ็บป่วยมาคำนวณเป็นต้นทุนอีก จะถือว่าเป็นการนับผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นซ้ำ (18) ดังนั้น การวิเคราะห์ต้นทุนสำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ จะไม่นำต้นทุนทางอ้อมของผู้ป่วยมาคำนวณ

4.8 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

4.8.1 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio, ICER)

การศึกษานี้รายงานผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ด้วยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คำนวณโดยการนำส่วนต่างของต้นทุนระหว่างการรักษาเสริมที่เป็นทางเลือก (A) และตัวเปรียบเทียบ (B) ทหารด้วยส่วนต่างของปีสุขภาพที่ได้จากการรักษาทางเลือก (A) และตัวเปรียบเทียบ (B) ดังสูตรต่อไปนี้

$$\text{อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม} = \frac{\text{ต้นทุนของการรักษาเสริม A} - \text{ต้นทุนของการรักษาเสริม B}}{\text{ปีสุขภาวะของการรักษาเสริม A} - \text{ปีสุขภาวะของการรักษาเสริม B}}$$

พิจารณาความคุ้มค่าโดยใช้ระดับเพดานความคุ้มค่า 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ (19)

4.8.2 ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis; BIA)

การศึกษานี้ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในมุมมองผู้ให้บริการสำหรับ 5 ปีข้างหน้า โดยประมาณการต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกของการรักษาในมุมมองผู้ให้บริการโดยไม่มี การปรับลดต้นทุน (20) เนื่องจากต้องการนำเสนอข้อมูลผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง

รายงานจำนวนงบประมาณทั้งหมดที่ใช้ในแต่ละทางเลือกเป็นรายปี ตั้งแต่ปีที่ 1 ถึงปีที่ 5 รวมถึงรายงานผลต่างของงบประมาณของแต่ละทางเลือกเมื่อเทียบกับตัวเปรียบเทียบ

4.8.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (uncertainty analysis)

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร 2 วิธี คือ วิธี one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่มีความสำคัญทีละหนึ่งค่า รวมถึงอัตราลด (ใช้ร้อยละ 0 และ 6) (12) เพื่อทดสอบว่าค่าของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยเพียงใด นำเสนอผลในรูปแบบ Tornado diagram นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ probabilistic sensitivity analysis (PSA) ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่มีความสำคัญและเปลี่ยนไปพร้อมกันหลายค่า ตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ จากนั้นนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA ด้วยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves, CEAC)

ในกรณีที่ผลการศึกษาไม่พบทางเลือกการรักษาที่มีความคุ้มค่า จะทำการวิเคราะห์ threshold analysis ซึ่งเป็นการวิเคราะห์หาราคายาที่ทำให้ทางเลือกมีความคุ้มค่าในมุมมองสังคม ณ ระดับเพดานความคุ้มค่า 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ

5. ผลที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้จะนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของผู้บริหารสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย และใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

6. ระยะเวลาการศึกษาวิจัย

กิจกรรม	1	2	3	4	5	6
1. ทบทวนวรรณกรรม	✓					
2. ประชุมผู้เชี่ยวชาญและเขียนโครงร่างวิจัย		✓				
3. เก็บข้อมูลตัวแปรต่างๆ เช่น คุณภาพชีวิต ต้นทุน			✓	✓		
4. วิเคราะห์ข้อมูล				✓	✓	
5. จัดทำรายงาน					✓	✓

7. นักวิจัย

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. ญ.จันทนา พัฒนเภสัช | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 2. ดร.ญ.ชื่นจิตร กองแก้ว | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร |
| 3. ญ.อภิษฐา ทรัพย์ประเสริฐ | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา |
| 4. นศภ.นัทธฤทัย ไส้ทอง | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร |
| 5. ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

8. งบประมาณ

ใช้งบประมาณจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

กิจกรรม	รายละเอียด	ค่าใช้จ่าย (บาท)
หมวดบุคลากร		
นักวิจัยหลัก	20,000 บาทต่อเดือน x 6 เดือน	120,000
นักวิจัยร่วม	10,000 บาทต่อเดือน x 6 เดือน x 2 คน	120,000
หมวดการลงพื้นที่เก็บข้อมูล		
ค่าธรรมเนียมจริยธรรมวิจัย	3 แห่ง x 5,000 บาท	15,000
ค่าตอบแทนผู้ประสานงาน	3 แห่ง x 5,000 บาท	15,000
ค่าเดินทางนักวิจัย	500 บาทต่อครั้ง x 20 ครั้ง	10,000
ค่าตอบแทนในการจัดการฐานข้อมูล	สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ	30,000
หมวดการจัดประชุม		
ค่าตอบแทนผู้เชี่ยวชาญและค่าเดินทาง	1,000 บาทต่อคน x 15 คน x 3 ครั้ง	45,000
ค่าอาหารกลางวันและอาหารว่าง	200 บาทต่อคน x 25 คน x 3 ครั้ง	15,000
หมวดวัสดุสำนักงาน		
วัสดุสำนักงาน		12,000
แบบเก็บข้อมูล/แบบสอบถาม/รายงานวิจัย	ค่าถ่ายเอกสารและเข้าเล่ม	16,000
ค่าโทรศัพท์ติดต่อประสานงาน		2,000
	รวม	400,000

หมายเหตุ รายจ่ายแต่ละหมวดสามารถถัวเฉลี่ยกันได้

9. เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.
2. สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ. โรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย. สถานการณ์สุขภาพประเทศไทย. 2548; ปีที่ 1.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2555. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ตะวันออก, 2557.
4. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์สงเคราะห์องค์การทหารผ่านศึก, 2557.
5. Chindaprasit J, Sookprasert A, Wirasorn K, et al. Cost of colorectal cancer care in hospitalized patients of Thailand. J Med Assoc Thai. 2012; 95: S196-200.
6. fazio VW, Church JM, CP D. Current therapy in colon and rectal surgery. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.
7. อาคม ชัยวีระวัฒน์, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, อนันต์ กรลักษ์ณ์, et al. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนา, 2552.
8. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer. 2007; 109: 718-26.
9. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, et al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. Cancer. 2009; 115: 752-9.
10. Lerdkiatkorn P, Chaikledkaew U, Lausoontornsiri W, et al. Cost-utility analysis of adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer in Thailand. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014: 1-14.
11. อาหาร รวีไพบูลย์. การประเมินต้นทุน. In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2557.
12. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ, กันต์สินี กันทะวงศ์วาร, ปิยะลักษณ์ พุทธวงศ์. การจัดการกับเวลา (time horizon) และการใช้อัตราลด (discount rate). In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2557.
13. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. World journal of surgical oncology. 2011; 9: 154.
14. ณธร ชัยญาคุณาพฤกษ์, สุรศักดิ์ เสากแก้ว, รสรินทร์ สรวมติริ, et al. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายในกระบวนการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2557.
15. Tongsir S, Cairns J. Estimating Population-Based Values for EQ-5D Health States in Thailand. Value Health. 2011; 14: 1142-5.
16. Tongsir S. The Thai population-based preference scores for EQ-5D health states. Nonthaburi: Ministry of Public Health, 2009.
17. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา). 2557.
18. อาหาร รวีไพบูลย์. การประเมินต้นทุน. In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2556.
19. สफल ลิ้มพัฒนานนท์. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในรูปแบบจำลอง. In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2557.
20. พัชรธา ลีฬหวรรณ. การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ. In: อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระพัฒนานนท์, eds., คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี., 2557.