

# โครงการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ Gadoxetic acid (Primovist®) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma) ด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging)

## 1. ที่มาของปัญหา (Background)

Hepatocellular carcinoma (HCC) คือ มะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดยกลไกการเกิดโรคมะเร็งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด HCC เป็นมะเร็งชนิดที่พบมากเป็นอันดับที่ 6 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดทั่วโลก และมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1) จากรายงานระบาดวิทยาของ HCC พบว่า ปี พ.ศ. 2551 ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก มีผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่จำนวน 748,300 ราย และมีผู้ป่วยมะเร็งตับเสียชีวิตจำนวน 695,900 ราย (1) ในประเทศไทยพบว่ามีผู้ป่วยที่พบว่า เป็นมะเร็งตับนั้นมากในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยในปี พ.ศ. 2551 พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีรายใหม่ในเพศชาย 13,281 รายและในเพศหญิง 6,143 ราย (2)

ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิด HCC คือ โรคตับแข็ง โดยผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น HCC มีจำนวน 80-90% ที่เกิดจากโรคตับแข็ง (3) ผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคตับแข็ง (Cirrhosis) มาจากหลายสาเหตุ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งจากสุรา ผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิด HCC มีหลายปัจจัยดังต่อไปนี้ (4)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบริ่งจากไวรัสตับอักเสบบีหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบริ่ง
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Metabolic disease เช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน

โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด HCC ควรได้รับการตรวจคัดกรอง HCC ทุก 6-12 เดือน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ (5)

1. กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบริ่งที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ผู้เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปีหรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีประวัติครอบครัวเป็น HCC
2. กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นตับแข็ง
3. กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ

### ระยะโรคมะเร็งตับ (HCC)

การแบ่งระยะโรคมะเร็งตับมีหลายรูปแบบ ได้แก่ Okada staging, the BCLC staging classification, French classification, TNM classification, the Chinese University Prognostic Index (CUPI), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) และ Child-Pugh classification (6) โดยแต่ละรูปแบบจะมีค่าตัวแปรในการประเมินแตกต่างกันดังตารางที่ 1 (7)

ตารางที่ 1 แสดงตัวแปรที่ใช้ในการประเมินระยะ HCC ในแต่ละระบบการประเมิน HCC

Classification	Variables		
	Tumor stage	Liver function	Health status
Okuda stage	50% liver involvement	Bilirubin Albumin Ascites	-
French	Portal invasion AFP	Bilirubin Alkaline phosphatase	Karnofsky
CLIP	Portal invasion </> 50% liver involvement AFP	Child-Pugh	-
BCLC	Portal invasion Metastases Morphology	Child-Pugh Portal hypertension Bilirubin	PST
CUPI	TNM AFP	Ascites Bilirubin Alkaline phosphatase	Symtoms
TNM	Morphology Vascular invasion Metastases	Fibrosis	-

อย่างไรก็ตาม จากแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ แนะนำให้ใช้ TNM classification ในการแบ่งระยะโรคและรายงานผลการรักษาโดยนำค่าที่ประเมินได้จาก Primary Tumor (T), Regional Lymph Nodes (N) และ Distant Metastasis (M) มาแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับดังนี้ (6)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	N0	M0
Stage IIIC	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

นอกจากนี้สามารถใช้ CLIP classification มาจัดระยะของโรคเพื่อประเมินก่อนการรักษาและช่วยพยากรณ์โรคได้เช่นกัน (6) ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** แสดง CLIP classification of Hepatocellular carcinomas

Variables	Scores		
	0	1	2
Child-Pugh score	A	B	C
Tumor Morphology	Uninodular and Extension $\leq 50\%$	Multinodular and Extension $\leq 50\%$	Massive or Extension $50\%$
AFP (ng/dl)	< 400	$\geq 400$	
Portal vein thrombosis	No	Yes	

### แนวทางการรักษา

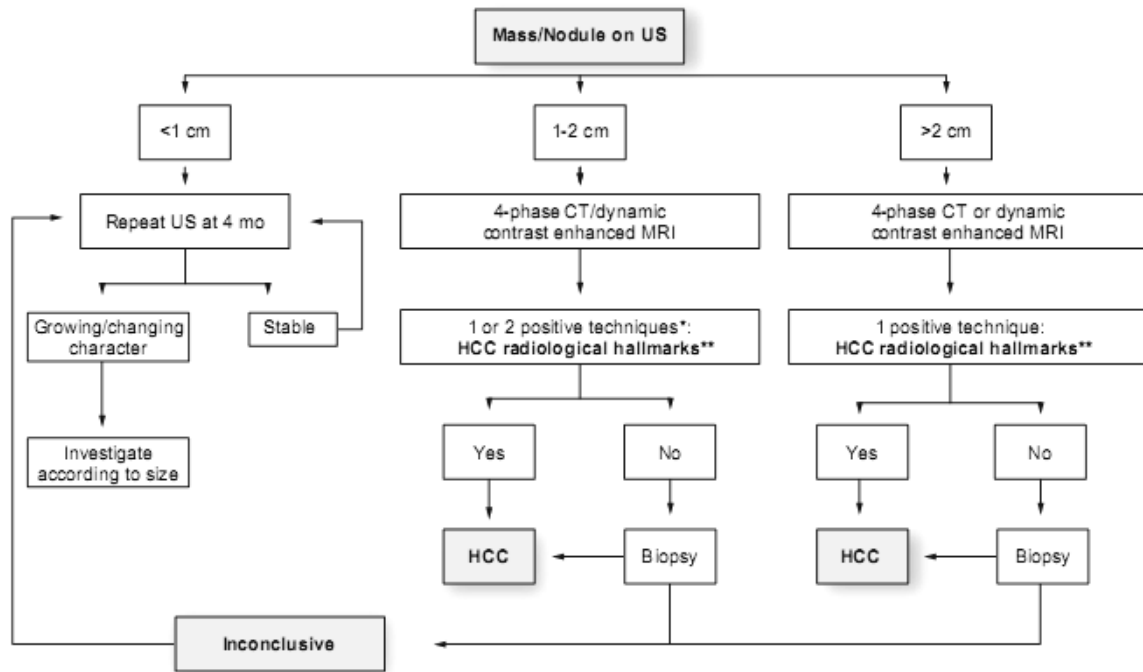
การรักษา HCC นั้นมีหลายวิธี โดยวิธีที่แพทย์ใช้พิจารณาในการรักษาผู้ป่วยขึ้นกับระยะของ HCC ของผู้ป่วย โดยมีวิธีการรักษา ดังนี้ (6)

1. วิธีรักษา HCC แบบ curative treatment ได้แก่
  - การผ่าตัดตัดศัลยกรรม (resection)
  - Ablative therapies เช่น radiofrequency ablation (RFA)
  - การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)
2. วิธีรักษา HCC แบบ palliative treatment
  - การรักษาด้วยรังสีร่วมรักษา transarterial chemoembolization (TACE)
  - การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด systemic chemotherapy หรือ targeted chemotherapy โดยยา Sorafenib
3. ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (Terminal stage)

### แนวทางการตรวจวินิจฉัย HCC (6)

การตรวจวินิจฉัย HCC โดยทั่วไปใช้วิธีการตรวจ tumor markers ได้แก่ alfa-fetoprotein (AFP) ซึ่งมีค่าปกติเท่ากับ 10-20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หาก AFP มีค่ามากกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในการวินิจฉัยว่าเป็น HCC จะทำการตรวจวินิจฉัยทางรังสีและ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อร่วมและ การตรวจวินิจฉัยทางรังสีที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัย HCC มี 3 วิธี คือการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีอัลตราซาวด์ (Ultrasonography, US) การตรวจวินิจฉัยด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography, CT) และการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance image, MRI) โดยแนวทางการตรวจวินิจฉัยที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยด้วย

เครื่อง CT และ MRI คือการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยหลังจากผู้ป่วยรายนั้นๆได้ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับโดยวิธีอัลตราซาวด์และพบก้อนเนื้อขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร ดังรูปที่ 1 (8)



รูปที่ 1 แสดงแผนภาพการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับโดยวิธีอัลตราซาวด์

ความไวและความจำเพาะในการตรวจด้วยวิธีรังสีวินิจฉัยนั้นมีค่าที่ต่างกันในแต่ละชนิดของการตรวจ โดยการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี MRI นั้นมีประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัยมากที่สุด ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าความไวและความจำเพาะและผลที่ได้ในการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธีรังสีวินิจฉัย (6, 9)

วิธีที่ใช้ตรวจ (Method)	ค่าความไว (Sensitivity)	ความจำเพาะ (Specificity)	ผลที่ได้จากการตรวจ
Ultrasonography (US)	60%	97%	พยาธิสภาพเดิมของอวัยวะตับ ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติทั้งขนาด จำนวน ตำแหน่งของก้อน ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement

วิธีที่ใช้ตรวจ (Method)	ค่าความไว (Sensitivity)	ความจำเพาะ (Specificity)	ผลที่ได้จากการตรวจ
Computed Tomography (CT)	68%	93%	พยาธิสภาพเดิมของอวัยวะตับ ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติทั้งขนาด จำนวน ตำแหน่งของก้อน ข้อมูลเกี่ยวกับ enhancement pattern ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement
Magnetic resonance Image (MRI)	81%	85%	ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวน ขนาด ตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง ข้อมูลเกี่ยวกับ distant metastasis

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธีรังสีวินิจฉัยสามารถให้ผลได้รวดเร็วและแม่นยำมากขึ้น ซึ่งการตรวจ จะทำการใช้สารทึบรังสีร่วมด้วย เช่น การใช้ทึบรังสีร่วมกับการตรวจด้วยวิธี CT หรือ MRI เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัย อีกทั้งมียีสสารทึบรังสีที่ใช้ร่วมกับการวินิจฉัยทางรังสีที่มีความจำเพาะกับเซลล์เนื้อเยื่อตับโดยใช้ Gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) เป็นสารทึบรังสีในการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI ซึ่งสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยได้ดียิ่งขึ้น อีกทั้งยังเพิ่มการตรวจวินิจฉัยพบ HCC ได้ในระยะต้นทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง และรวดเร็วสามารถหายขาดจากการเป็นโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้

Gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) มีสูตรโครงสร้าง คือ  $C_{23}H_{28}N_3O_{11}.Gd.2Na$  และมีน้ำหนักโมเลกุล 725.72 มีชื่อการค้า Primovist<sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มความแตกต่างของความทึบที่มีกาโดลิเนียมเป็นส่วนประกอบ จัดเป็น สารทึบรังสีในกลุ่ม Paramagnetic contrast agent สำหรับ Magnetic resonance image (MRI) โดยมีข้อบ่งใช้ ในการฉีดเข้าหลอดเลือดดำสำหรับการตรวจและระบุคุณลักษณะของรอยโรคที่ตับในผู้ใหญ่ที่ตรวจพบหรือสงสัย focal liver disease โดยวิธี T1-weighted MRI ซึ่งสามารถเพิ่มการวินิจฉัยรอยโรคในตับได้ดียิ่งขึ้น เช่น จำนวน ขนาด บริเวณที่มีการกระจายตัวและความชัดเจนและให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับชนิดและลักษณะของเนื้อเยื่อตับที่ผิดปกติแต่ละตำแหน่ง จึงช่วยเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย ขนาดยาใน 1 มิลลิลิตรประกอบด้วยสารสำคัญ disodium gadoxetate 0.25 มิลลิโมล (เทียบเท่ากับ disodium gadoxetate 181.43 mg) และขนาดแนะนำ ให้ใช้คือ 0.1 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (0.025 มิลลิโมลต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) (10, 11) Gadoteric acid ได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนในไทยโดยบริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด โดยราคาของยาตามราคายานำเข้าที่กระทรวง สาธารณสุขต่อรองได้ ดังตารางที่ 4

#### ตารางที่ 4 ราคายา Gadoxetic acid ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (12)

ชื่อการค้า	ขนาดความแรง	รูปแบบ	ขนาดบรรจุ	บริษัท	ราคา (บาท)
Primovist®	181 mg/ml (10 ml)	Injection, prefilled	1 vial	บ.ไบเออร์ไทย จำกัด	6420

จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา การใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่อง MRI พบว่ามี การศึกษาการใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัยเซลล์ตับเพื่อบอกถึงคุณลักษณะ liver metastases ใน ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ (Colorectal cancer) และผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อการตรวจวินิจฉัย HCC (13)

การศึกษากาการวิเคราะห์ทอภิมานของค่าความไวและความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัย HCC ในการใช้ Gadoxetic acid โดยเครื่อง MRI ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง พบว่าค่าความไวของ Gadoxetic acid ใน HCC เท่ากับ ร้อยละ 91 และค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 95 อีกทั้งในอีกการศึกษา พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) (ร้อยละ 78) พบว่าการใช้ Gadoxetic acid โดยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (ร้อยละ 93) มี ค่าความไวมากกว่า (14, 15)

จากข้อมูลเบื้องต้น พบว่ามะเร็งตับชนิด HCC เป็นโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้เป็น อันดับต้นๆ ของประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับเรื้อรัง นอกจากนี้ อุบัติการณ์ในการเกิด โรคมะเร็งตับชนิด HCC ยังมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศชาย ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักพบใน ผู้ป่วยโรคตับแข็ง การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับได้ในระยะเริ่มต้นนั้น หากทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีที่แม่นยำมาก ขึ้น จะส่งผลให้แพทย์สามารถทำการรักษาได้อย่างรวดเร็ว ถูกต้องและเหมาะสมมากยิ่งขึ้น และการใช้สารทึบรังสี Gadoxetic acid ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับการตรวจและระบุรอยโรคในตับและมีความจำเพาะกับเซลล์ เนื้อเยื่อตับ โดยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) อาจส่งผลทำให้เพิ่มการวินิจฉัยได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม สาร ทึบรังสี Gadoxetic acid ยังมีราคาค่อนข้างสูง ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาด้านความคุ้มค่าของสารทึบรังสี Gadoxetic acid สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC เปรียบเทียบกับการวินิจฉัยชนิดอื่นๆ ทั้งใน ต่างประเทศและประเทศไทย ดังนั้นคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงต้องการข้อมูลด้านความคุ้มค่า ของสารทึบรังสี Gadoxetic acid สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับมาใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อการบรรจุใน บัญชียาหลักแห่งชาติ

#### 2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้สารทึบรังสี Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัย HCC โดยเครื่อง แม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เปรียบเทียบกับการวินิจฉัยชนิดอื่นๆ โดยใช้วิธีต้นทุนหรือประโยชน์
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ หากต้องการบรรจุสารทึบรังสี Gadoxetic acid ในบัญชียา หลักแห่งชาติ

### 3. วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์ (methods/analytical framework)

#### 3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) โดยมีรายละเอียดดังนี้

##### 3.1.1 ประชากร/ผู้กลุ่มผู้ป่วย

เกณฑ์คัดเข้า

กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ HCC ดังนี้

- กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ผู้เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปีหรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีประวัติครอบครัวเป็น HCC
- กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นตับแข็ง
- กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ

โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตรด้วยวิธีอัลตราซาวด์

เกณฑ์คัดออก

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและได้รับการรักษา HCC และได้รับการรักษามาก่อน
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับ
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะลุกลามมาจากโรคอื่นๆ

##### 3.1.2 ตัวเปรียบเทียบ

- การตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี Iodine-CT > Gadolinium-MRI > Liver biopsy/surgical ตามลำดับเป็น Base case ที่จะใช้เปรียบเทียบการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ Gadoxetic acid
- การตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี Gadolinium-MRI > Primovist-MRI > Liver biopsy/surgical ตามลำดับ
- การตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี Primovist-MRI > Liver biopsy/surgical ตามลำดับ

##### 3.1.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปแบบอรรถประโยชน์โดยใช้หน่วยวัดประโยชน์ทางคลินิกที่เรียกว่าปีสุขภาวะ (QALY) โดยคำนวณจากปีชีวิต (Life year) คูณด้วยคะแนนคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D ในกลุ่มผู้ป่วยข้อ 3.1.1

#### 3.2 มุมมอง

การศึกษานี้ดำเนินการศึกษาโดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) โดยจะนำต้นทุนมาวิเคราะห์ในการศึกษาดังนี้

1. ต้นทุนทางตรง (Direct Cost) ประกอบด้วย

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (Direct Medical Cost) ได้แก่ ค่าตรวจวินิจฉัย ค่ายา ค่าการรักษา ค่าการบริการทางการแพทย์
- ต้นทุนทางตรงที่เกิดกับผู้ป่วยอันเนื่องมาจากการเจ็บป่วย (Direct Non-Medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าที่พัก ค่าผู้ดูแลผู้ป่วย

2. ต้นทุนทางอ้อม (Indirect Cost) ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดจากการเจ็บป่วยแต่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา ต้นทุนต่างที่นำมาใช้วิเคราะห์ในการศึกษานั้นได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลในประเทศไทย

3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการศึกษาวิเคราะห์มากกว่า 1 ปีโดยผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองนั้นจะดำเนินไปแต่ละสถานะทางสุขภาพ (Health state) และสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต

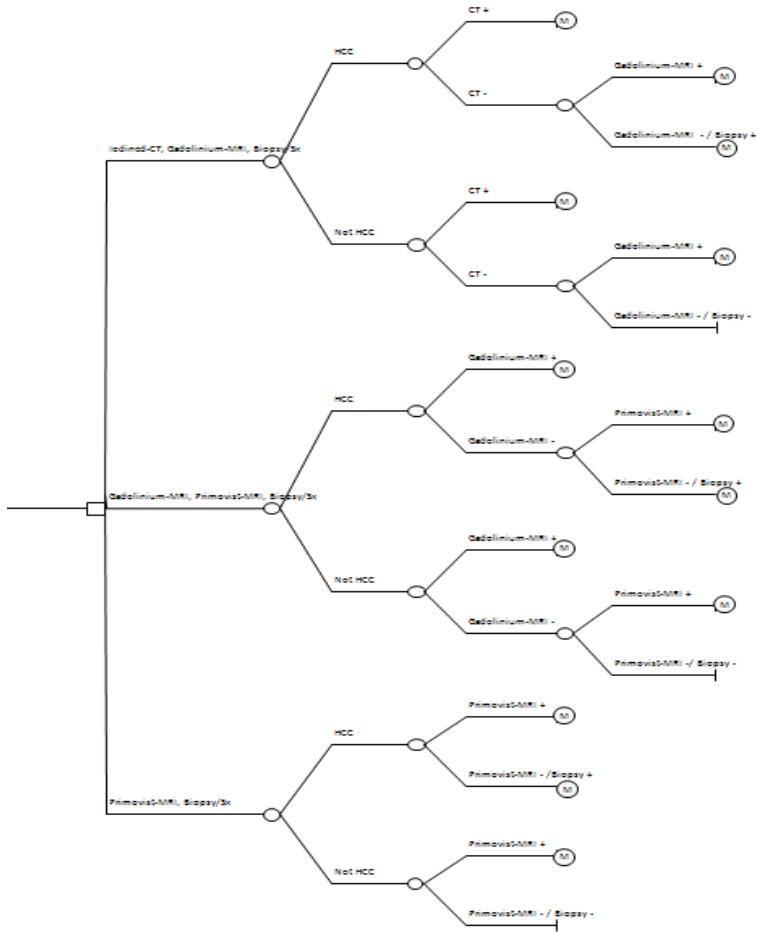
3.4 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลามากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตแต่ละช่วงเวลาของการศึกษาจะถูกปรับลดอัตราส่วน (Discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปีเพื่อปรับให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน

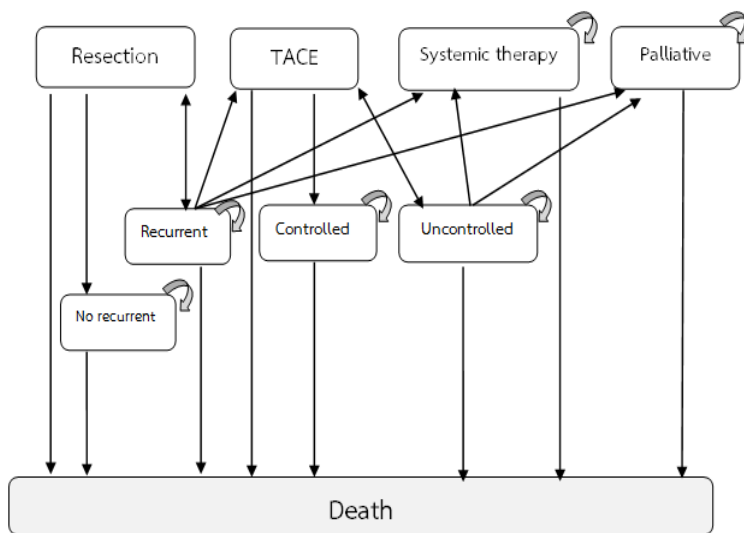
3.5 รูปแบบจำลอง

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพใช้แบบจำลอง Decision tree ของการตรวจวินิจฉัย และแบบจำลอง Markov ของ HCC (รูปที่ 2 และ 3)





รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย



รูปที่ 3 แสดงแบบจำลอง Markov ของ HCC

### 3.6.1 การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปร

- ข้อมูลตัวแปรด้านความไวและความจำเพาะของเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย HCC ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมานแบบ indirect comparison จากงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ทั้งจากในและต่างประเทศ
- ข้อมูลตัวแปรด้านต้นทุน ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลจากในและต่างประเทศ หรือเก็บข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยข้อ 3.1.1
- ข้อมูลตัวแปรด้านประสิทธิภาพ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลจากในและต่างประเทศหรือเก็บข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยข้อ 3.1.1
- ข้อมูลตัวแปรด้านระบาดวิทยา ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลจากในและต่างประเทศ ถ้าไม่มีข้อมูลดังกล่าวจะใช้ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในด้านนั้นๆ

### 3.6.2 การวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผล

ค่า Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลโดยมีสูตรดังนี้

$$\text{ICER} = \frac{\text{ต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยด้วย Gadoxetic} - \text{ต้นทุนของการตรวจวินิจฉัย Base case}}{\text{ประสิทธิภาพของการตรวจวินิจฉัยด้วย Gadoxetic} - \text{ประสิทธิภาพของการตรวจวินิจฉัย Base case}}$$

### 3.6.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของการศึกษานี้ใช้วิธี one-way sensitivity analysis และ probability sensitivity analysis (PSA) โดยใช้วิธี Monte Carlo Simulation

### 3.6.4 การวิเคราะห์ผลกระทบของงบประมาณ

คำนวณจากความชุกของโรคมะเร็งตับ (HCC) และต้นทุนในมุมมองของรัฐบาล และประมาณการงบประมาณเป็นระยะเวลา 5 ปี

## 4. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล (Dissemination plan)

นักวิจัยจะนำเสนอผลการศึกษาค้นคว้าต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์เพื่อเสนอต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

## 5. แผนการดำเนินงาน (Timeline)

กิจกรรม	มี.ย.		ก.ค.			ส.ค.			ก.ย.			ต.ค.			พ.ย.			ธ.ค.						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ทบทวนวรรณกรรม Systematic review และ Economic evaluation	█	█																						
ร่าง Proposal เตรียมข้อมูลประชุมผู้เชี่ยวชาญ			█	█																				
ประชุมผู้เชี่ยวชาญ					█																			
แก้ไข Proposal ให้แล้วเสร็จ						█	█	█																
ดำเนินวิจัย (จัดเก็บข้อมูล วิเคราะห์ผล)									█	█	█	█	█	█	█									
คู่มือการศึกษาภายใน															█									
แก้ไขผลการศึกษา เตรียมประชุมผู้เชี่ยวชาญ เริ่มเขียนรายงานผลการศึกษา															█	█	█							
ประชุมผู้เชี่ยวชาญ แก้ไขผลการศึกษาจากการประชุม																				█				
ส่งรายงานที่แก้ไขจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญให้ External reviewer																					█			
External reviewer ทบทวนรายงานผลการศึกษา																						█		
ได้รับ Comment จาก External reviewer และเริ่มแก้ไขรายงานตาม Comment																							█	
ประชุม Health Economics Working Group																								█
ประชุมนำเสนอผลกับคณะอนุฯ บัญชาวิทยา																								█

## 7. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นประโยชน์ในการประกอบการพิจารณาของคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการตัดสินใจเพื่อบรรจุสารทีบรังสี Gadoxetic acid สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งระดับชนิด HCC ในผู้ป่วยโรคตับแข็งในบัญชียาหลักแห่งชาติ

### เอกสารอ้างอิง

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. PubMed PMID: 21296855. Epub 2011/02/08. eng.
- Cancer in Thailand Vol.IV, 2007-2009. Available from: [http://www.nci.go.th/th/cancer\\_record/cancer\\_rec1.html](http://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_rec1.html).
- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2010 Jul;42 Suppl 3:S206-14. PubMed PMID: 20547305. Pubmed Central PMCID: PMC3392755. Epub 2010/06/25. eng.
- Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. The oncologist. 2010;15 Suppl 4:5-13. PubMed PMID: 21115576. Epub 2010/12/09. eng.

5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005 Nov;42(5):1208-36. PubMed PMID: 16250051. Epub 2005/10/27. eng.
6. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2554. โรงพิมพ์สำนักงานพุทธศาสนาแห่งชาติ 2554.
7. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(1):35-41. PubMed PMID: 18333159. Pubmed Central PMCID: PMC2023920. Epub 2008/03/12. eng.
8. European Association for the Study of the L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012 4//;56(4):908-43.
9. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Mar;101(3):513-23. PubMed PMID: 16542288. Epub 2006/03/18. eng.
10. งานบริการข้อมูลสุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต  
<http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
11. Product Monograph- Primovist <http://www.bayer.ca/files/PRIMOVIST-ENG-PM-19APR2012-147890.pdf>.
12. แจ้งรายการยานำเข้าจากต่างประเทศที่กระทรวงสาธารณสุขต่อรองราคาได้ (เพิ่มเติม)  
[http://dmsic.moph.go.th/download/circular2556/Letter\\_BargainPrice\\_90+Addition\\_wAttch1-2\\_edited.pdf](http://dmsic.moph.go.th/download/circular2556/Letter_BargainPrice_90+Addition_wAttch1-2_edited.pdf).
13. Chen L, Zhang J, Zhang L, Bao J, Liu C, Xia Y, et al. Meta-Analysis of Gadoteric Acid Disodium (Gd-EOB-DTPA)-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Liver Metastases. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48681.
14. Liu X, Zou L, Liu F, Zhou Y, Song B. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(8):e70896. PubMed PMID: 23967130. Pubmed Central PMCID: PMC3744536. Epub 2013/08/24. eng.
15. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhu J, et al. Is liver-specific gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging a reliable tool for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease? *Digestive diseases and sciences*. 2013 Nov;58(11):3313-25. PubMed PMID: 23884757. Epub 2013/07/26. eng