

ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย



รายงานวิจัยเรื่อง

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.นัทธฤทัย ไล่ทอง
ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม หน่วยงานผู้สนับสนุนทุนวิจัยมิได้ให้การรับรองเนื้อหาและอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.เอกภพ สิริชัยนันท์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตผู้ป่วย รวมทั้ง นพ.วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ภก.กิตติ สุคันธ สำนัทยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ให้ข้อเสนอแนะที่มีประโยชน์สำหรับการศึกษาวิจัย ทำให้การดำเนินการวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้แทนจากหน่วยงานต่างๆ ที่มีได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ในการเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างวิจัย การประชุมเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาและข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

มกราคม 2558

บทคัดย่อ

ที่มา : ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคร้าย อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อยาสูตร 5-fluorouracil/leucovorin (5FULV) ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หากมีการบรรจุยาเพิ่มเติมในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือเพิ่มเงื่อนไขการใช้ยาในบัญชีฯ ที่มีอยู่แล้ว จะช่วยให้กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวซึ่งอยู่ในระยะสุดท้ายของชีวิตมีทางเลือกในการรักษามากขึ้น

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและผลกระทบต่อด้านงบประมาณในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทย

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้ประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้ว วิเคราะห์ในมุมมองสังคม โดยครอบคลุมระยะเวลาที่วิเคราะห์คือตลอดชีวิตผู้ป่วย ตัวเปรียบเทียบคือการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคซึ่งเป็นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน คณะนอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลองได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-3L ตัวแปรต้นทุนได้จากงานวิจัยหรือฐานข้อมูลราคาขายอ้างอิงจากภายในประเทศ ตัวแปรการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) โดยสืบค้นข้อมูลจากงานวิจัยต่างประเทศ มูลค่าต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตมีการปรับให้เป็นมูลค่าในปัจจุบัน (ปี 2557) โดยใช้อัตราปรับลดร้อยละ 3 ประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ด้วยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่า 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการศึกษาดังกล่าวด้วยวิธี one way sensitivity analysis และวิธี probabilistic sensitivity analysis วิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณปีที่ 1 ถึงปีที่ 5 ในมุมมองผู้ให้บริการ

ผลการศึกษา : การรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทยด้วยแนวทางปฏิบัติในปัจจุบันคือ 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองเป็นแนวทางการรักษาที่คุ้มค่ามากที่สุด โดยช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุขัย 2.6 ปีหรือคิดเป็นปีสุขภาวะ 1.45 ปี อย่างไรก็ดี แนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่าในลำดับถัดไปคือการรักษาด้วย FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง (ICER = 376,310 บาทต่อปีสุขภาวะ) การรักษาด้วย XELOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง (ICER = 404,988 บาทต่อปีสุขภาวะ) และการรักษาด้วย FOLFOX แล้วตามด้วยสูตร FOLFIRI (ICER = 461,549 บาทต่อปีสุขภาวะ) โดยทั้งสามทางเลือกนี้ช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุขัย 3.6-4 ปีหรือคิดเป็นปีสุขภาวะ 2-2.3 ปี

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียวพบว่าตัวแปรที่มีผลกระทบต่อค่า ICER มากที่สุดคือตัวแปรด้านผลลัพธ์การรักษา ได้แก่ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ และคณะนอรรถประโยชน์ การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของราคาขายพบว่าหากราคา FOLFOX ลดลงร้อยละ 84 จะทำให้การรักษาด้วย FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองมีความคุ้มค่า จำนวนงบประมาณสำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน (5FULV ตามด้วยการรักษาประคับประคอง) ในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับ 197 ล้านบาท หากเปลี่ยนแนวทางการรักษาไปเป็น FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคองใช้งบประมาณเพิ่มขึ้น 337 ล้านบาท

สรุปผลการศึกษา : แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ที่คุ้มค่ามากที่สุดสำหรับประเทศไทยคือการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ดี การเพิ่มเงื่อนไขการใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ oxaliplatin ซึ่งเป็นยาในสูตร FOLFOX พร้อมทั้งต่อกรราคาขายในสูตร FOLFOX จะช่วยให้กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวซึ่งอยู่ในระยะสุดท้ายของชีวิตมีทางเลือกในการรักษาเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ : ต้นทุนอรรถประโยชน์, มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง, มะเร็งระยะแพร่กระจาย

Abstract

Background : Some patients with potentially resectable metastatic colorectal cancer can be cured from adjuvant chemotherapy as their prognosis is better than those unresectable patients. However, some patients do not response to 5-fluorouracil/leucovorin (5FULV) which is the national essential medicines. Extending the terms of use or adding more alternative drugs into the National List of Essential Medicines could help the end-of-life patients to have drug of choice for treatment.

Objectives : This study aims to evaluate the cost-utility and budget impact of adjuvant chemotherapy regimens in the patients with resectable metastatic colorectal cancer in Thailand.

Methods : Markov model were employed to evaluate the cost-utility of adjuvant chemotherapy regimens in the patients with resectable metastatic colorectal cancer in the societal perspective. The time horizon was lifetime of patients. The comparator was the current practice which is 5FULV and followed by supportive care in case disease progression. The outcome was determined by utilities which were obtained by interviewing using EQ-5D-3L. The costs parameters were from domestic databases or research. The transitional probability parameters were derived from network meta-analysis using the data from randomized controlled trials from international journals. The future costs and outcomes were adjusted to present value (2014) using 3% discount rate. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used to demonstrate the cost-effectiveness of alternatives regimens. The threshold used in this study was 160,000 Baht/QALY. Uncertainty of analysis was demonstrated using one-way and probabilistic sensitivity analysis. The first to fifth year of budget was estimated.

Results : The most cost-effective regimen was the current practice (5FULV then supportive care) which extended 2.6 life years or 1.45 QALY. However, the next best alternatives was FOLFOX then supportive care (ICER = 376,310 Baht/QALY), XELOX then supportive care (ICER = 404,988 Baht/QALY), and FOLFOX then FOLFIRI (ICER = 461,549 Baht/QALY), respectively. Those alternatives can extended 3.6-4 life years or 2-2.3 QALY. One-way sensitivity analysis demonstrated that the most significant variables that impact the ICERs were outcome variables, i.e. transitional probabilities, utilities. Threshold analysis showed that the regimen FOLFOX then supportive care shows good value for money when the cost of FOLFOX is reduced by 84%. The 5-year budget for the current practice was 197 million Baht. The incremental budget were 337 million Baht for changing to FOLFOX then supportive care.

Conclusion : The most cost-effective adjuvant chemotherapy regimen in the patients with resectable metastatic colorectal cancer in Thailand was the current practice (5FULV then supportive care). However extending the terms of use of the existing national essential medicine, i.e. oxaliplatin as a component of the FOLFOX regimen, as well as bargaining the price of FOLFOX's components could help the end-of-life patients to have drug of choice for treatment.

Keywords : cost-utility analysis, colorectal cancer, metastatic cancer

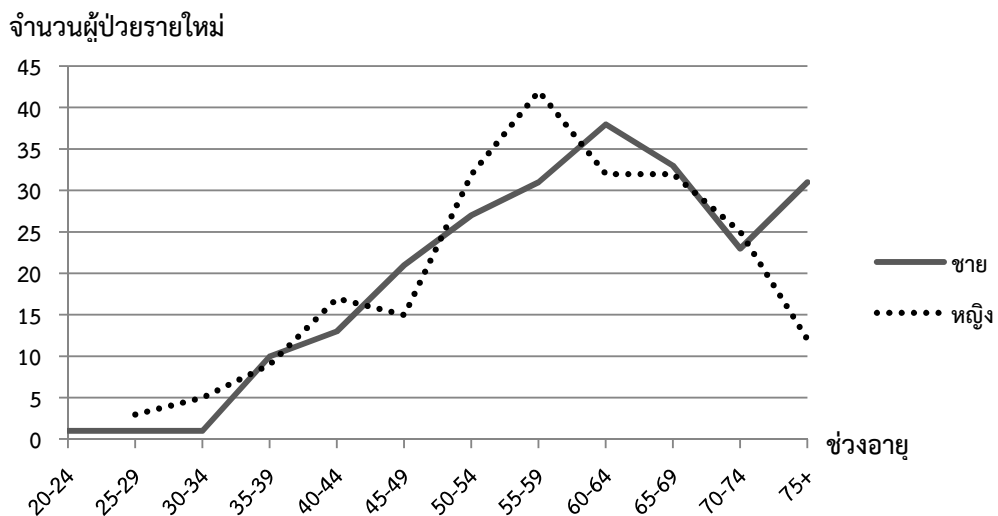
สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
บทคัดย่อ	ii
Abstract	iii
1. ที่มาและความสำคัญ	1
2. วัตถุประสงค์	5
3. วิธีการศึกษา	5
4. ผลการศึกษา	13
5. อภิปรายและสรุปผลการศึกษา	19
6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	21
7. เอกสารอ้างอิง	22

1. ที่มาและความสำคัญ

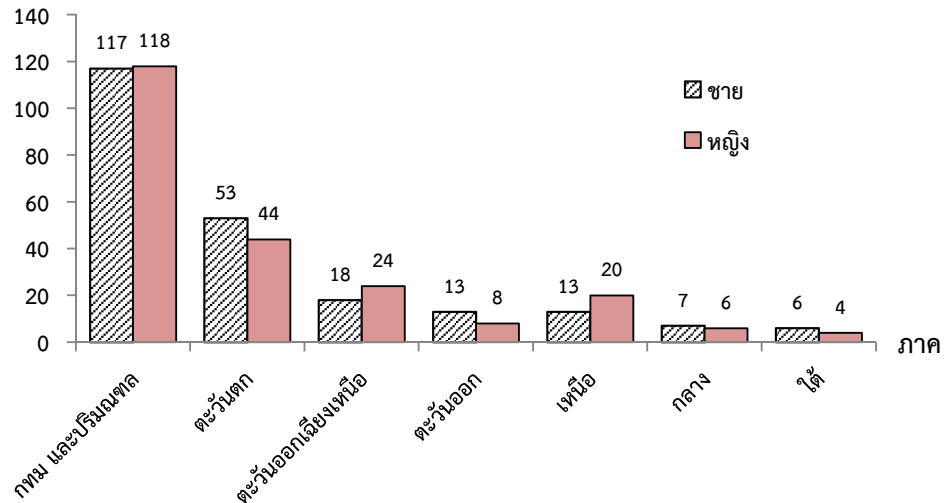
มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเปลี่ยนแปลงและเจริญเติบโตผิดปกติจนไม่สามารถควบคุมได้ จากรายงานสถิติโรคมะเร็งปี 2012 ที่รายงานโดย Globocan (1) พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบมากเป็นอันดับที่ 3 ในเพศชาย และอันดับ 2 ในเพศหญิงเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งทุกชนิดในประชากรโลก โดยมีจำนวนผู้ป่วยใหม่ประมาณ 1,361,000 รายต่อปี และเสียชีวิตประมาณ 694,000 รายต่อปี ในอดีตพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มประเทศตะวันตกเป็นส่วนมาก อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันพบแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในทวีปเอเชียมากขึ้น สำหรับประเทศไทยพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มจาก 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 สวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และประกันสังคม พบว่ามีค่าใช้จ่ายรวมทั้งสิ้น 1,729 พันล้านบาท (5) โดยมีค่ารักษายาเฉลี่ย 64,241 บาท/ปี สำหรับกองทุนสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ 49,490 บาท/ปี สำหรับกองทุนประกันสังคม และ 28,588 บาท/ปี สำหรับกองทุนหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงรายใหม่จำแนกตามช่วงอายุ (3)

จำนวนผู้ป่วยรายใหม่



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

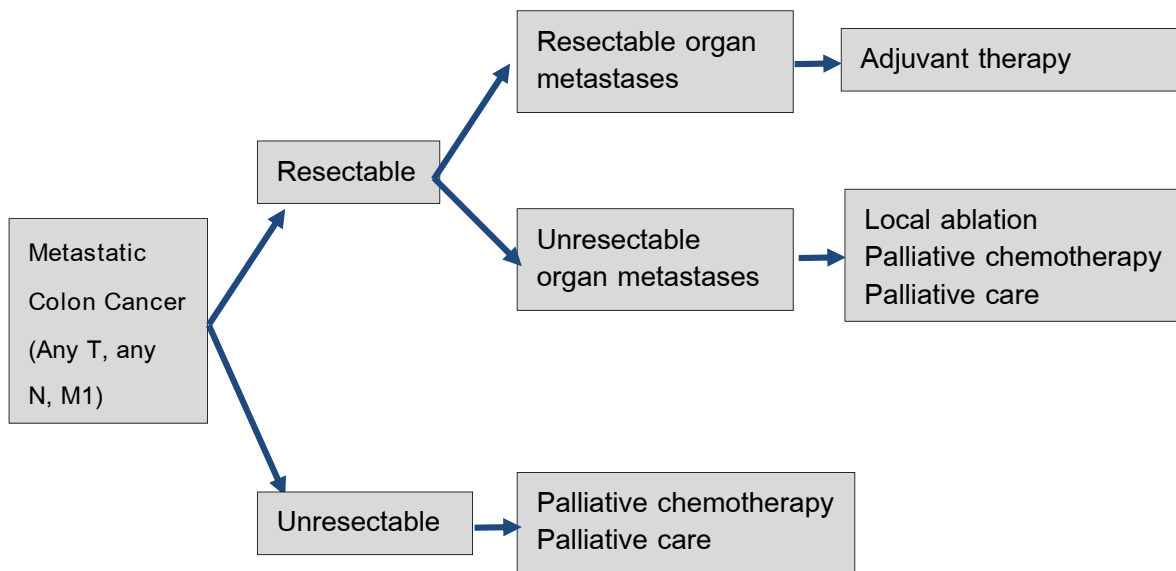
การรักษา

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถทำได้โดย 3 วิธี คือ

1. การผ่าตัด ถือว่าเป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยตัดลำไส้ช่วงที่เป็นมะเร็งออกให้มากพอ 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 หากไม่สามารถผ่าตัดได้ควรพิจารณาให้การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (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 เป็นยาบัญชีย ค leucovorin เป็นยาบัญชีย ง มีเงื่อนไขการใช้คือให้ร่วมกับ fluorouracil (5FU) ในการบำบัดมะเร็งลำไส้
2. Capecitabine	Capecitabine เป็นยาบัญชีย ง ใช้สำหรับ advanced breast cancer โดยใช้เป็น second หรือ third-line drug หลังการใช้ anthracycline และ/หรือ taxane มาแล้ว
3. FOLFOX (FOLFOX4, mFOLFOX6)	Oxaliplatin เป็นยาบัญชีย 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 เป็นยานอกบัญชีย ง ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้เป็นยารักษาแรกโดยให้ร่วมกับ 5FULV ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะลุกลาม หรือใช้
7. FOLFIRI + Bevacizumab	
8. Irinotecan	
9. Bevacizumab	

รายการยา	สถานะ/เงื่อนไขการใช้ในบัญชียาหลัก/ข้อบ่งใช้ตามทะเบียนยา
	ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่กลับเป็นซ้ำหลังจากที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาสูตร 5FU Bevacizumab เป็นยานอกบัญชียา ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (ไส้ตรงหรือทวารหนัก) ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer)
10. Cetuximab	Cetuximab เป็นยานอกบัญชียา ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนยาคือใช้ร่วมกับ irinotecan หรือใช้เป็นยาเดียวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มี epidermal growth factor receptor (EGFR) ภายหลังจากที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรยา Cytotoxic therapy ที่มีอิริโนทีแคนร่วมกับ

5FULV = 5-Fluorouracil + Leucovorin, FOLFIRI = 5-Fluorouracil + Leucovorin + Irinotecan,

FOLFOX = 5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin, XELOX = Oxaliplatin + Capecitabine

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายในประเทศไทยมีการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ร้อยละ 8 (7) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรักษาด้วยการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีร้อยละ 25-40 (8, 9) ปัจจุบัน ยาเคมีบำบัดตามตารางที่ 2 มีราคาลดลง จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะพิจารณาบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือขยายเงื่อนไขการใช้ยา เพื่อให้ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายมีทางเลือกในการใช้ยามากขึ้น การวิจัยนี้ได้รับการจัดลำดับความสำคัญจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ผลการศึกษาจากการวิจัยในครั้งนี้จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือขยายเงื่อนไขการใช้ยาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย โดยการศึกษาเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากงานวิจัยของ Lerdkittakorn และคณะ (10) ซึ่งทำการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมฯ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ใดๆก็ดี ด้วยระยะเวลาการวิจัยที่มีจำกัด งานวิจัยในครั้งนี้ศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วเท่านั้น

2. วัตถุประสงค์

1. ศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทย
2. ศึกษาผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วในประเทศไทย

3. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ รูปแบบการประเมินความคุ้มค่าที่ใช้ในการศึกษานี้คือการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ซึ่งเป็นกรวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เป็นคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในเชิงเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกต่างๆ สำหรับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการ

ผ่าตัดแล้ว กลุ่มประชากรดังกล่าวมีสัดส่วนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ผ่าตัดไม่ได้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาเปรียบเทียบในการประชุมเพื่อ กำหนดขอบเขตการวิจัย กลุ่มผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี จึงน่าจะได้รับการ ประโยชน์จากการให้การรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งได้รับการ รักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative chemotherapy หรือ palliative care) อีกทั้งการวิจัยในครั้งนี้มีระยะเวลา จำกัด จึงมีความจำเป็นต้องเลือกทำการศึกษาในผู้ป่วยเพียงกลุ่มเดียว

3.2 มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งครอบคลุมต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ ทั้งหมดของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ได้แก่ โรงพยาบาล ผู้ป่วยและญาติ ดังนั้นต้นทุนในมุมมองสังคมจึง ประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) (11)

3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

กรอบเวลาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้คือตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) ซึ่งเป็นการกำหนดให้เหตุการณ์ ต่างๆ ในแบบจำลองดำเนินไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิต

3.4 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลองมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคต ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่แตกต่างกันจะต้องมีการปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันปี 2557 ด้วยอัตราลด (discount rate) โดย คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ.2556 (12) แนะนำให้ใช้อัตราลดของ ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เท่ากันคือร้อยละ 3 และให้วิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) โดยเปลี่ยนอัตราลดของทั้ง ต้นทุนและผลลัพธ์ในอัตราเดียวกันในช่วงร้อยละ 0-6 สำหรับแบบจำลองความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่กรอบเวลา น้อยกว่า 30 ปี

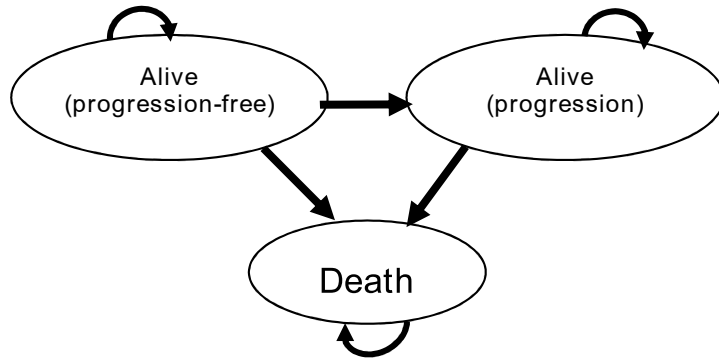
3.5 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการวิจัยนี้คือแบบจำลอง Markov (รูปที่ 4) เป็นการจำลอง สถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วและได้รับการรักษาเสริมด้วย ยาเคมีบำบัด มีสถานะสุขภาพจำลอง 3 สถานะ ได้แก่ สถานะที่ 1 ผู้ป่วยมีชีวิตรอดและโรคสงบ (alive, progression-free), สถานะที่ 2 ผู้ป่วยมีชีวิตรอดและมีการลุกลามของโรค (alive, progression) และ สถานะที่ 3 ผู้ป่วยเสียชีวิต (death) โดยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมดจะเข้าสู่สถานะสุขภาพที่ 1 ซึ่ง ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด first line หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคจะเข้าสู่สถานะที่ 2 ซึ่งได้รับการ รักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด second line ปีละ 1 ครั้งตลอดชีวิต ผู้ป่วยในสถานะที่ 1 และ 2 มีโอกาสเสียชีวิตด้วย ความน่าจะเป็นที่ต่างกัน รอบระยะเวลาการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลองนี้คือ 6 เดือน เนื่องจากร ะยะเวลาของการรักษาเสริมเป็น 6 เดือน (7, 13) สมมติฐานของแบบจำลอง มีดังนี้

1) ผู้ป่วยฯ ได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายทั้งหมด (complete resection) และได้รับการ รักษาเสริม (adjuvant therapy) หลังผ่าตัด

2) ผู้ป่วยๆ อาจมีการใช้ neoadjuvant (การให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถผ่าตัดได้ เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กถึงจนสามารถผ่าตัดได้) หรือ peri-operative chemotherapy (การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัด) หรือไม่ก็ได้

3) ผู้ป่วยสถานะโรคสงบ (progression-free) รับประทานยาเคมีบำบัด 6 เดือนแรกเพียงครั้งเดียว ส่วนผู้ป่วยสถานะโรคลุกลาม (progression) รับประทานยาเคมีบำบัดปีละ 1 ครั้งตลอดชีวิต



รูปที่ 4 แบบจำลอง Markov

3.6 ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบ

ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบในการศึกษาครั้งนี้ได้รับการแนะนำจากที่ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดคำถามและขอบเขตวิจัย เมื่อวันที่ 30 กรกฎาคม 2557 และได้รับการเห็นชอบจากการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์เมื่อวันที่ 14 สิงหาคม 2557 โดยทางเลือกที่ใช้วิเคราะห์อ้างอิงบนพื้นฐานของวิธีการปฏิบัติในการรักษาที่มีในปัจจุบัน 7 ทางเลือกดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ทางเลือกที่ใช้เปรียบเทียบสำหรับการรักษาเสริมในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้ว

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 = 5-Fluorouracil + Leucovorin + Irinotecan,

FOLFOX = 5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin, XELOX = Oxaliplatin + Capecitabine

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 (5-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 (Oxaliplatin+Capecitabine)

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 (5-Fluorouracil+Leucovorin+Irinotecan)

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 ให้ซ้ำทุกๆ 2 สัปดาห์

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

3.7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรในแบบจำลองประกอบด้วยความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ผลลัพธ์การรักษา ซึ่งประเมินโดยใช้ปีสุขภาพ และต้นทุน แสดงในตารางที่ 4 รายละเอียดของตัวแปรแต่ละชนิดมีดังนี้

1) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ได้แก่

- ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายมีการลุกลามของโรค ในรอบสถานะสุขภาพถัดไปของแต่ละสูตรการรักษา
- ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (ทั้งระยะโรคสงบและระยะโรคลุกลาม) ของแต่ละสูตรการรักษา

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

2) ผลลัพธ์การรักษา (outcome)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ประเมินผลลัพธ์ด้วยปีสุขภาพ (quality-adjusted life years, QALYs) ซึ่งคำนวณจากปีชีวิต (life-year) คูณด้วยคุณภาพชีวิต (quality of life) ข้อมูลปีชีวิตได้จากการคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดในแบบจำลอง Markov ข้อมูลคุณภาพชีวิตได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทย (15, 16) ที่โรงพยาบาลรามาริบัติและการศึกษาของ Lerdkittikorn (10) ซึ่งสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ มีจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 42 ราย 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 กลุ่มที่ใช้ยาปรับประทาน ได้แก่ Capecitabine
2. กลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคลุกลาม (progression)
 - 2.1 กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด
 - 2.2 กลุ่มที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด)

แบบสอบถาม EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทยที่ใช้ในการศึกษานี้ได้รับการอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากยูโรคอลกรุป (EuroQol group) ซึ่งเป็นเจ้าของลิขสิทธิ์แบบสอบถามเรียบร้อยแล้ว และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตได้รับการพิจารณาด้านจริยธรรมวิจัยและอนุญาตให้ดำเนินการสัมภาษณ์โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลรามาริบัติ

3) ต้นทุน (cost)

3.1) ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) ได้แก่ ต้นทุนค่ายาเคมีบำบัด ต้นทุนค่ารักษาอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์ การให้คำปรึกษา การรักษาแบบผู้ป่วยนอก การนอนโรงพยาบาล ต้นทุนการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ แหล่งข้อมูล

ต้นทุนยาเคมีบำบัดได้จากราคาอ้างอิงของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (17) ข้อมูลต้นทุนค่ารักษาอื่นที่มีใบยาเคมีบำบัดอ้างอิงจากรายงานของ Lerdkittikorn และคณะ (10)

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

ต้นทุนที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากปีที่ผ่านมา (ปี พ.ศ. 2557) จะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index)

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

ตารางที่ 4 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	เอกสารอ้างอิง
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ				
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากระยะโรคสงบไปเป็นระยะโรคลุกลาม				
- สูตรยา 5FULV	เบต้า	0.184	0.03	การวิเคราะห์อภิมาน เครือข่าย (19-26)
- สูตรยา FOLFOX	เบต้า	0.121	0.03	
- สูตรยา FOLFIRI	เบต้า	0.168	0.05	
- ยา Capecitabine	เบต้า	0.183	0.03	
- สูตรยา XELOX	เบต้า	0.113	0.03	
ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยระยะโรคสงบ				
- สูตรยา 5FULV	เบต้า	0.072	0.02	การวิเคราะห์อภิมาน เครือข่าย (19-21, 25, 27-29)
- สูตรยา FOLFOX	เบต้า	0.042	0.02	
- สูตรยา FOLFIRI	เบต้า	0.063	0.03	
- ยา Capecitabine	เบต้า	0.066	0.03	
- สูตรยา XELOX	เบต้า	0.034	0.04	
ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยระยะโรคลุกลาม				
- การรักษาแบบประคับประคอง	เบต้า	0.493	0.01	การวิเคราะห์อภิมาน เครือข่าย (30-33)
- สูตรยา FOLFOX	เบต้า	0.425	0.06	
- สูตรยา FOLFIRI	เบต้า	0.413	0.07	
ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์				
ต้นทุนต่อหน่วยของยาเคมีบำบัด (บาท/มิลลิกรัม)				
- 5FULV	n/a	0.2	n/a	ราคาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยา
- Leucovorin	n/a	5.3	n/a	

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	เอกสารอ้างอิง
- Oxaliplatin	n/a	50.0	n/a	กระทรวงสาธารณสุข (17)
- Irinotecan	n/a	106.7	n/a	
- Capecitabine	n/a	126.0	n/a	
ต้นทุนยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษา 1 คอร์ส				
- สูตรยา 5FULV	แกมม่า	9,126	1,825	ราคาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยา กระทรวงสาธารณสุข (17)
- สูตรยา FOLFOX	แกมม่า	130,150	26,030	
- สูตรยา FOLFIRI	แกมม่า	417,154	83,431	
- ยา Capecitabine	แกมม่า	112,873	22,575	
- สูตรยา XELOX	แกมม่า	173,499	34,700	
ต้นทุนค่ารักษาอื่นสำหรับผู้ป่วยระยะโรคลงบ รอบที่ 1	แกมม่า	25,715	5,143	(10)
ต้นทุนค่ารักษาอื่นสำหรับผู้ป่วยระยะโรคลุกลาม รอบที่ 1	แกมม่า	36,182	7,236	(10)
ต้นทุนค่ารักษาอื่นสำหรับการรักษา รอบที่ 2 เป็นต้นไป	แกมม่า	14,563	2,913	(10)
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์				
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ของผู้ป่วยระยะโรคลงบ รอบที่ 1				
- สูตรยา 5FULV	แกมม่า	17,115	3,423	(10)
- สูตรยา FOLFOX	แกมม่า	43,991	8,798	
- สูตรยา FOLFIRI	แกมม่า	43,991	8,798	
- ยา Capecitabine	แกมม่า	32,361	6,472	
- สูตรยา XELOX	แกมม่า	101,496	20,299	
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ของผู้ป่วยระยะโรคลุกลาม รอบที่ 1				
- สูตรยา FOLFOX	แกมม่า	65,954	13,191	(10)
- สูตรยา FOLFIRI	แกมม่า	51,568	10,314	
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ของผู้ป่วยทุกระยะในรอบที่ 2 เป็นต้นไป	แกมม่า	9,757	1,951	
คุณภาพชีวิต				
คุณภาพชีวิตผู้ป่วยระยะโรคลงบ				
- ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มี oxaliplatin	เบต้า	0.62	0.05	(10) และสัมภาษณ์เพิ่มเติมที่โรงพยาบาล รามาธิบดี
- ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ไม่มี oxaliplatin	เบต้า	0.66	0.09	
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดรับประทาน	เบต้า	0.65	0.05	
คุณภาพชีวิตผู้ป่วยระยะโรคลุกลาม				
- ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มี oxaliplatin	เบต้า	0.56	0.05	(34)
- ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ไม่มี oxaliplatin	เบต้า	0.56	0.05	
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง	เบต้า	0.25	0.10	

3.8 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

3.8.1 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio, ICER)

การศึกษานี้รายงานผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ด้วยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คำนวณโดยการนำส่วนต่างของต้นทุนระหว่างการรักษาเสริมที่เป็นทางเลือก (A) และตัวเปรียบเทียบ (B) หารด้วย ส่วนต่างของปีสุขภาวะที่ได้จากการรักษาทางเลือก (A) และตัวเปรียบเทียบ (B) ดังสูตรต่อไปนี้

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

พิจารณาความคุ้มค่าโดยใช้ระดับเขตแดนความคุ้มค่า 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ (35)

3.8.2 ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis; BIA)

การศึกษานี้ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในมุมมองผู้ให้บริการสำหรับ 5 ปีข้างหน้า โดยประมาณการต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกของการรักษาในมุมมองผู้ให้บริการโดยไม่มีการปรับลดต้นทุน (36) เนื่องจากต้องการนำเสนอข้อมูลผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง

การคำนวณจำนวนผู้ป่วย ดำเนินการดังนี้

- สัดส่วนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงทั้งหมดจากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2555 (3) = 30%
- สัดส่วนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ (13, 37) = 20%
- จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ความชุก) จากรายงาน Cancer in Thailand IV (38) = 8,381 ราย
- จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงรายใหม่จากรายงาน Cancer in Thailand IV (39) = 8,761 ราย

ดังนั้น

- จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ (ความชุก) = $8,381 \times 0.30 \times 0.20$ = 502.86 ราย
- จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้รายใหม่/ปี = $8,761 \times 0.30 \times 0.20$ = 525.66 ราย/ปี

รายงานจำนวนงบประมาณทั้งหมดที่ใช้ในแต่ละทางเลือกเป็นรายปี ตั้งแต่ปีที่ 1 ถึงปีที่ 5 รวมถึง รายงานผลต่างของงบประมาณของแต่ละทางเลือกเมื่อเทียบกับตัวเปรียบเทียบ

3.8.3 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) ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่มีความสำคัญและเปลี่ยนไปพร้อมๆกันหลายค่า ตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ จากนั้นนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวแบบ PSA ด้วยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves, CEAC)

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

4. ผลการศึกษา

4.1 ต้นทุนอรรถประโยชน์

ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายหลังจากผ่าตัดค้ำนวนด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis (PSA) ในมุมมองสังคมสำหรับผู้ป่วย 1 รายแสดงในตารางที่ 5 พบว่าการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคซึ่งเป็นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบันมีต้นทุนตลอดชีวิตต่ำที่สุดคือ 155,734 บาทต่อราย อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยแนวทางนี้ได้ผลลัพธ์การรักษาน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับทางเลือกอื่น กล่าวคือแนวทางนี้ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอด 2.60 ปี และเมื่อปรับค่าปีชีวิตด้วยคะแนนคุณภาพชีวิตระหว่างที่มีชีวิตอยู่ พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนปีสุขภาพ (จำนวนปีที่มีสุขภาพสมบูรณ์) 1.45 ปี ทางเลือกการรักษาที่ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดคือสูตร XELOX ตามด้วย FOLFIRI โดยช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอด 4.16 ปี และมีปีสุขภาพ 2.52 ปี ทางเลือกที่มีต้นทุนสูงที่สุดคือการรักษาด้วยสูตร FOLFOX แล้วตามด้วย FOLFOX มีต้นทุนตลอดชีพ 656,561 บาทต่อราย

ตารางที่ 5 ต้นทุน ปีชีวิต และปีสุขภาพของแต่ละทางเลือกสำหรับผู้ป่วย 1 ราย

ทางเลือก		ต้นทุนตลอดชีพ*	ปีชีวิตรวม	ปีสุขภาพรวม
First line	Second line			
5FULV	การรักษาประคับประคอง	155,734	2.60	1.45
5FULV	FOLFIRI	338,319	2.75	1.75
FOLFOX	การรักษาประคับประคอง	351,562	3.58	1.97
XELOX	การรักษาประคับประคอง	468,487	4.01	2.22
Capecitabine	FOLFIRI	469,233	2.86	1.82
FOLFOX	FOLFIRI	531,591	3.73	2.26
XELOX	FOLFIRI	656,003	4.16	2.52
FOLFIRI	FOLFOX	656,561	2.97	1.89

* ต้นทุนตลอดชีพมีหน่วยเป็น บาท/ราย คำนวณด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis (PSA) ในมุมมองสังคม และเป็นค่าเงินปี พ.ศ. 2557

ตารางที่ 6 แสดงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในมุมมองสังคมของแต่ละทางเลือก โดยตัวเปรียบเทียบคือการรักษาเสริมด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ผลการศึกษาพบว่า การรักษาเสริมด้วยสูตร FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองเป็นแนวทางการรักษาที่มีความคุ้มค่ากว่าทางเลือกอื่น โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 376,310 บาทต่อปีสุขภาพ

รองลงมาเป็นการรักษาเสริมด้วยสูตร XELOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง ซึ่งมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 404,988 บาทต่อปีสุขภาวะ และการรักษาเสริมด้วยสูตร FOLFOX แล้วตามด้วย FOLFIRI ซึ่งมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 461,549 บาทต่อปีสุขภาวะ

ตารางที่ 6 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในมุมมองสังคมของแต่ละทางเลือก

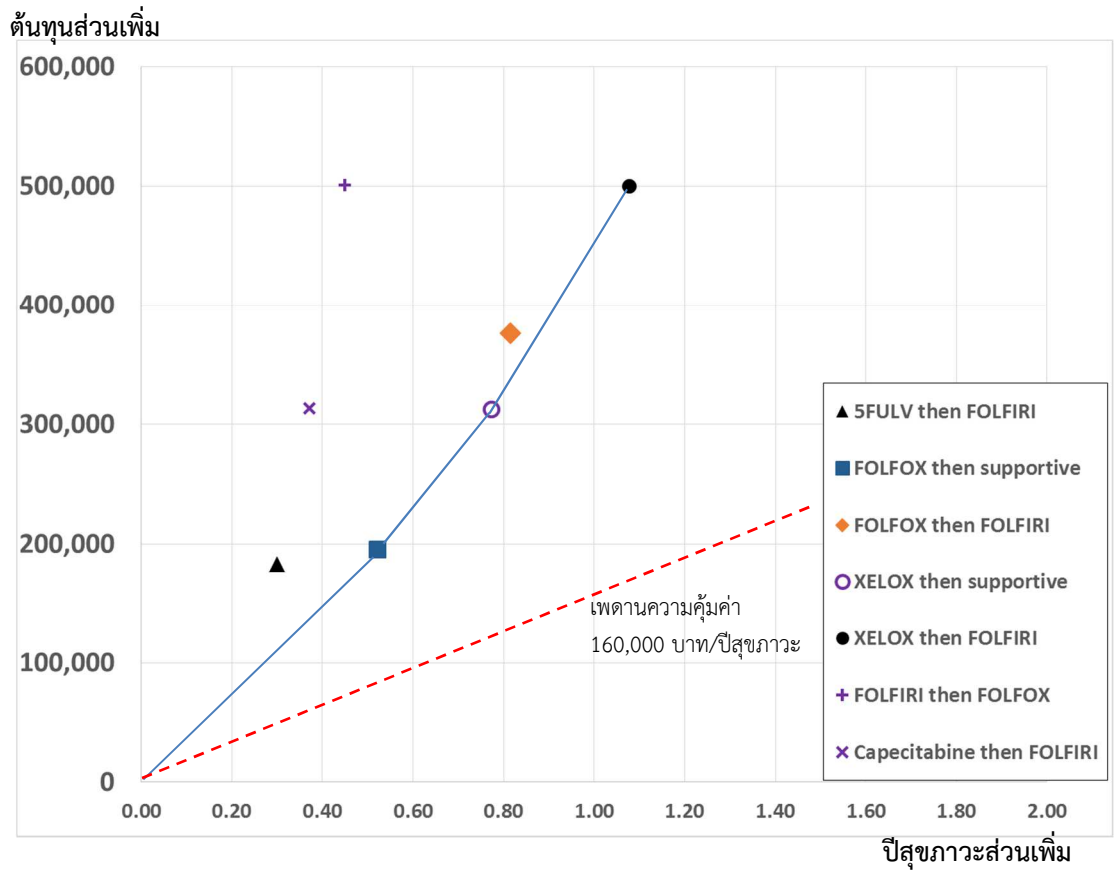
ทางเลือก		ต้นทุนส่วนเพิ่ม	ปีสุขภาวะส่วนเพิ่ม	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม* (บาท/ปีสุขภาวะ)
First line	Second line			
FOLFOX	การรักษาประคับประคอง	195,828	0.52	376,310
XELOX	การรักษาประคับประคอง	312,753	0.77	404,988
FOLFOX	FOLFIRI	375,857	0.81	461,549
XELOX	FOLFIRI	500,269	1.08	464,556
5FULV	FOLFIRI	182,585	0.30	610,178
Capecitabine	FOLFIRI	313,499	0.37	843,047
FOLFIRI	FOLFOX	500,828	0.45	1,116,282

* เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค

* ต้นทุนส่วนเพิ่มและอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มคำนวณด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis (PSA) และเป็นค่าเงินปี พ.ศ. 2557

รูปที่ 5 แสดงระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness plane) ของแนวทางการรักษาทั้ง 7 ทางเลือก แกนตั้งแสดงต้นทุนส่วนเพิ่ม แกนนอนแสดงปีสุขภาวะส่วนเพิ่ม จุดตัดกันของแกนตั้งและแกนนอนคือตำแหน่งของตัวเปรียบเทียบ จุดทั้ง 7 จุดแสดงถึงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละทางเลือก เส้นประแสดงระดับเพดานความคุ้มค่า (160,000 บาท/ปีสุขภาวะ) โดยตำแหน่งของจุดใต้เส้นประหมายถึงทางเลือกที่มีความคุ้มค่า โดยภาพรวม จะเห็นได้ว่าทางเลือกทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเป็นบวกซึ่งหมายความว่าการศึกษาทั้ง 7 ทางเลือกนั้นเป็นวิธีการรักษาที่ช่วยเพิ่มปีสุขภาวะ แต่มีต้นทุนสูงกว่าตัวเปรียบเทียบ นอกจากนี้ ทางเลือกทั้งหมดที่เปรียบเทียบยังไม่มีค่าความคุ้มค่า ณ ระดับเพดานความคุ้มค่าในปัจจุบัน

การเปลี่ยนจากการใช้ 5FULV ตามด้วยการรักษาประคับประคองไปเป็น FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคองใช้ต้นทุนเพิ่มขึ้น 376,310 บาท/ปีสุขภาวะ และการเปลี่ยนจากการใช้ FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคองไปเป็น XELOX ตามด้วยการรักษาประคับประคอง ใช้ต้นทุนเพิ่มขึ้น 28,678 บาท/ปีสุขภาวะ

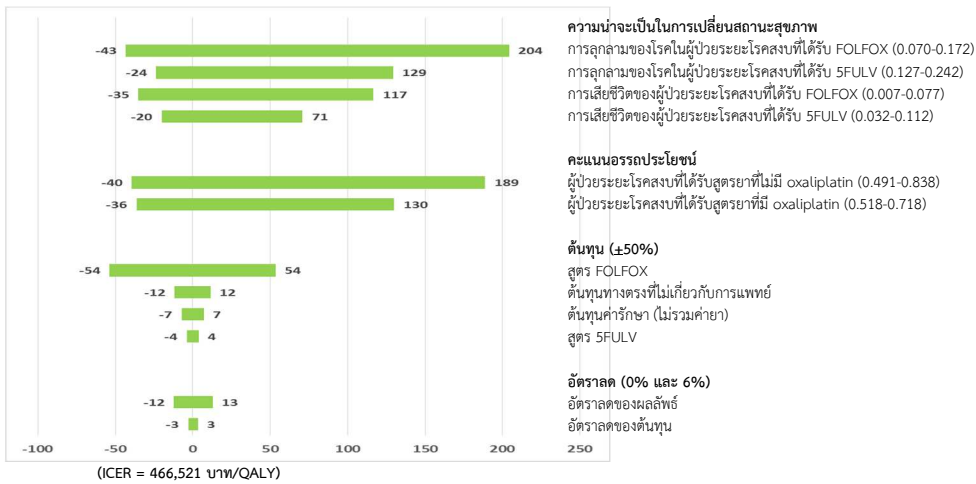


รูปที่ 5 ระนาบต้นทุนประสิทธิผล
(คำนวณด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis (PSA))

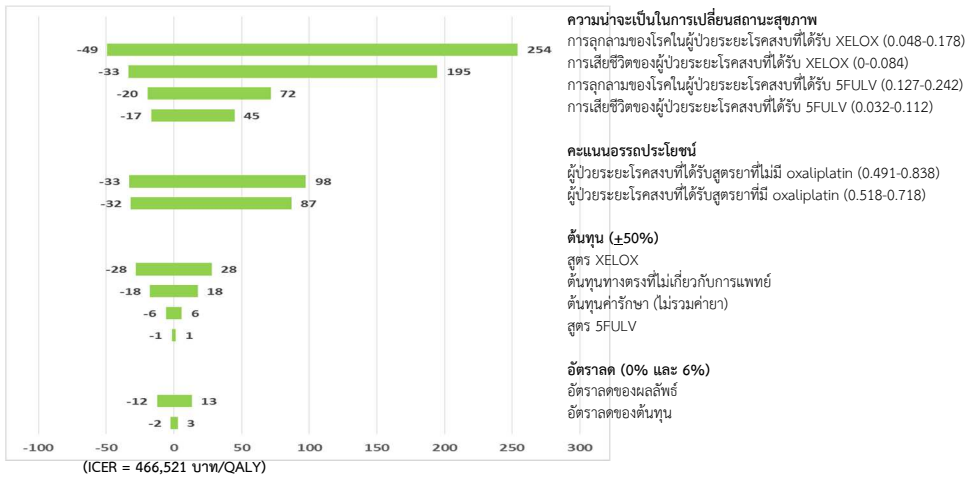
4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

4.2.1 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis)

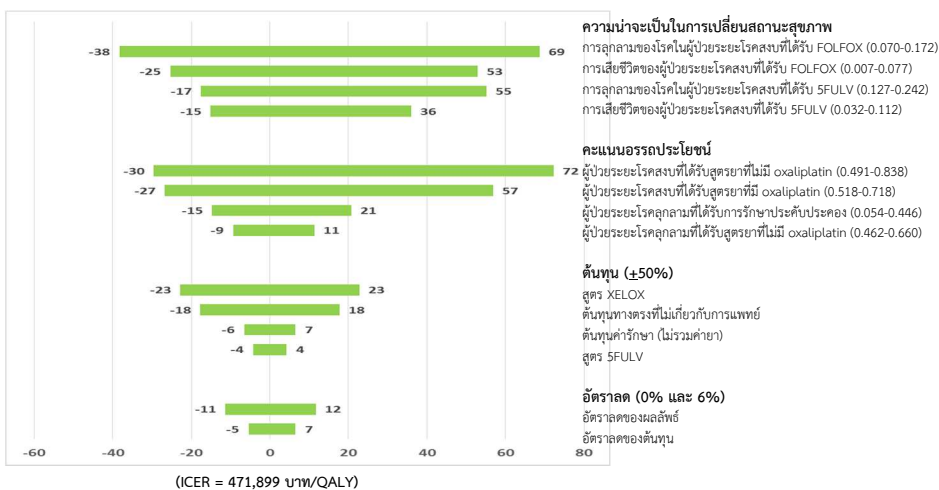
การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียวโดยพิจารณาจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของ 3 ทางเลือกแรกที่มีความคุ้มค่า พบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความไม่แน่นอนค่อนข้างมากคือตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (ได้แก่ การลุกลามของโรคในผู้ป่วยระยะสงบ) และคะแนนอรรถประโยชน์ (ได้แก่ คะแนนอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยระยะโรคสงบ) ส่วนตัวแปรต้นทุนและอัตราลดมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มค่อนข้างน้อย ดังรูปที่ 6



ก. ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วย FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคอง



ข. ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วย XELOX ตามด้วยการรักษาประคับประคอง

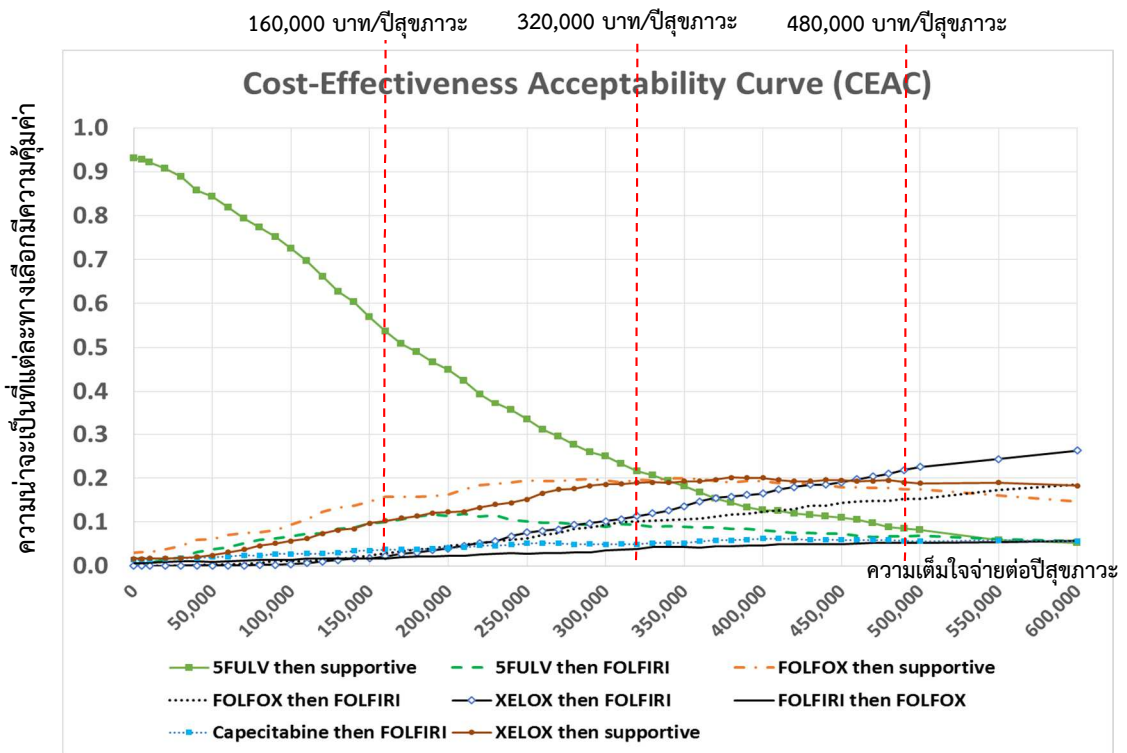


ค. ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วย FOLFOX ตามด้วย FOLFIRI

รูปที่ 6 Tornado plot

4.2.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis)

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็นนำเสนอด้วยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) ดังรูปที่ 7 พบว่าที่ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาเสริมด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองมีโอกาasเป็นการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดคือร้อยละ 54 เมื่อระดับความเต็มใจจ่ายมีค่าเท่ากับ 320,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาเสริมด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองยังคงมีโอกาasเป็นการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดคือร้อยละ 18 เมื่อระดับความเต็มใจจ่ายเป็น 480,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาเสริมด้วยสูตร XELOX แล้วตามด้วย FOLFIRI มีโอกาasเป็นการรักษาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดคือร้อยละ 21



รูปที่ 7 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้

4.2.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของราคาขาย

จากตารางที่ 6 ซึ่งแสดงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในมุมมองสังคม พบว่าไม่มีทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท/ปีสุขภาพ เมื่อวิเคราะห์ราคาขายที่ทำให้การรักษามีความคุ้มค่าด้วยวิธี threshold analysis ในมุมมองสังคม พบว่าหากราคาสูตร FOLFOX ลดลงจาก 130,150 บาท/คอร์ส เป็น 20,748 บาท/คอร์ส (ลดลงร้อยละ 84) จะทำให้การรักษาด้วย FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองมีความคุ้มค่า

4.3 การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนงบประมาณที่ต้องใช้สำหรับการรักษาเสริมผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายหลังผ่าตัด โดยมีสมมติฐานคือผู้ป่วยทุกรายเข้าถึงการรักษา ได้รับการรักษาเสริมด้วยแนวทางเดียวกันทั้งหมด และได้รับยาเคมีบำบัดครบตามแผนการรักษา ดังนั้นงบประมาณที่คำนวณได้ในการศึกษาครั้งนี้จึงเป็นงบประมาณขั้นสูงสุด เนื่องจากในความเป็นจริงอาจมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจทำให้ต้องหยุดการรักษาโดยที่ยังได้รับยาเคมีบำบัดไม่ครบตามแผนการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่ใช้คำนวณงบประมาณมีรายละเอียดการคำนวณตามหัวข้อ 3.8.2 ซึ่งมีผู้ป่วยเก่า 503 ราย และมีผู้ป่วยใหม่ 526 รายต่อปี

ผลการศึกษาพบว่าการรักษาตามแนวทางปัจจุบันคือได้รับ 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคองเป็นแนวทางที่ใช้งบประมาณต่ำสุดคือ 24.3 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 47.2 ล้านบาทในปีที่ 5 หากเปลี่ยนแนวทางการรักษาเป็น FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองจะใช้งบประมาณ 85.4 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 119.8 ล้านบาทในปีที่ 5 คิดเป็นงบประมาณส่วนเพิ่ม 61.1 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 72.6 ล้านบาทในปีที่ 5 ส่วนการรักษาด้วย FOLFIRI ใช้งบประมาณ 91.7 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 188.0 ล้านบาทในปีที่ 5 คิดเป็นงบประมาณส่วนเพิ่ม 67.4 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 140.8 ล้านบาทในปีที่ 5

ตารางที่ 7 งบประมาณสำหรับการรักษาเสริมผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายหลังจากผ่าตัด

ทางเลือกการรักษา			งบประมาณ (ล้านบาท)					
ที่	First line	Second line	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม
1	5FULV	การรักษาประคับประคอง	24.3	35.8	42.6	46.6	47.2	196.5
2	5FULV	FOLFIRI	34.0 (9.7)	71.9 (36.2)	101.7 (59.1)	121.3 (74.7)	125.6 (78.5)	454.6 (258.2)
3	FOLFOX	การรักษาประคับประคอง	85.4 (61.1)	101.1 (65.3)	110.4 (67.8)	117.0 (70.5)	119.8 (72.6)	533.7 (337.3)
4	XELOX	การรักษาประคับประคอง	107.3 (82.9)	124.3 (88.5)	134.1 (91.5)	141.4 (94.9)	144.9 (97.7)	652.0 (455.5)
5	Capecitabine	FOLFIRI	86.1 (61.8)	126.7 (91.0)	157.1 (114.5)	177.3 (130.8)	182.2 (135.0)	729.5 (533.1)
6	FOLFOX	FOLFIRI	91.7 (67.4)	126.7 (90.9)	155.3 (112.7)	177.5 (130.9)	188.0 (140.8)	739.3 (542.8)
7	XELOX	FOLFIRI	113.2 (88.9)	148.6 (112.8)	177.3 (134.7)	200.3 (153.7)	212.2 (165.0)	851.6 (655.1)
8	FOLFIRI	FOLFOX	232.3 (208.0)	261.3 (225.5)	275.8 (233.2)	285.4 (238.8)	287.9 (240.8)	1,342.7 (1,146.2)

ตัวเลขในวงเล็บคืองบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง

5. อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

5.1 อภิปรายผลการศึกษา

การวิจัยนี้ได้รับการจัดลำดับความสำคัญจากคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยผลการศึกษาจากการวิจัยในครั้งนี้จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ และ/หรือปรับเงื่อนไขการใช้ยาสำหรับยาที่มีอยู่แล้วในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ทำการศึกษาค่าความคุ้มค่าของการรักษาเสริมในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

จากการวิเคราะห์ความคุ้มค่า โดยพิจารณาจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในมุมมองสังคม เปรียบเทียบกับการรักษาเสริมด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคซึ่งเป็นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 7 ทางเลือกที่ศึกษาเปรียบเทียบไม่มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์การพิจารณาความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทย (160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) อย่างไรก็ตาม 3 ทางเลือกแรกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ได้แก่ 1) FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคอง 2) XELOX ตามด้วยการรักษาประคับประคอง และ 3) FOLFOX ตามด้วย FOLFIRI โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มระหว่าง 376,310 – 461,549 บาท/ปีสุขภาวะ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Lerdkittikorn และคณะ (10) ซึ่งศึกษาความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ 3 ที่ผ่าตัดแล้ว พบว่าไม่มีทางเลือกใดมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ โดยการรักษาที่คุ้มค่าที่สุดคือการรักษาด้วย FOLFOX ตามด้วย FOLFIRI โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 474,000 บาท/ปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Lerdkittikorn ใช้ตัวเปรียบเทียบแตกต่างจากการศึกษานี้ โดยใช้ 5FULV ตามด้วย capecitabine เป็นตัวเปรียบเทียบ และทางเลือกของการศึกษานี้เป็นการรักษาด้วยยาทั้งหมด โดยไม่มีทางเลือกที่เป็นการรักษาประคับประคอง

ผลการวิเคราะห์หาราคายาที่ทำให้ทางเลือกที่เปรียบเทียบมีความคุ้มค่า ณ ระดับเพดานความคุ้มค่าในปัจจุบัน พบว่าหาราคายาสูตร FOLFOX ลดลงร้อยละ 84 จะทำให้การรักษาด้วย FOLFOX ตามด้วยการรักษาประคับประคองมีความคุ้มค่า การที่ต้องลดราคายาลงมากอาจเป็นผลมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยระยะสุดท้ายซึ่งมีการพยากรณ์โรคไม่ดี การรักษาจึงช่วยเพิ่มปีสุขภาวะได้ไม่มากเมื่อเทียบกับต้นทุนทั้งหมดที่เกิดขึ้น ส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าสูง และไม่คุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายในปัจจุบัน นอกจากนี้ ผลการศึกษาดังกล่าวมีความสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียวที่พบว่าต้นทุนยามีผลกระทบไม่มากนักต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ในขณะที่ตัวแปรที่มีผลกระทบสูงต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มคือตัวแปรด้านผลลัพธ์ของการรักษา ได้แก่ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ และคะแนนอรรถประโยชน์

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายมีค่าใช้จ่ายสูงและช่วยเพิ่มปีสุขภาวะได้ไม่มาก (40) ในบางประเทศแถบยุโรปพิจารณาให้กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวสามารถเบิกค่ารักษาได้ทั้งที่ผลทางคลินิกและผลการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม สถานะด้านการเงินการคลังของประเทศแถบยุโรปและประเทศกำลังพัฒนา มีความแตกต่างกัน ดังนั้น การพิจารณาบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติโดยพิจารณาผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ร่วมด้วยจึงยังคงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับประเทศกำลังพัฒนา อย่างไรก็ตาม หากจำนวนผู้ป่วยมีไม่มาก อาจส่งผลกระทบต่อปริมาณด้านการรักษาน้อย โดยหากมีการเปลี่ยนแนวทางปฏิบัติจากการใช้ 5FULV ตามด้วยการรักษาประคับประคองมาเป็น FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง จะใช้งบประมาณเพิ่มขึ้น 61

ล้านบาทในปีที่ 1 และ 73 ล้านบาทในปีที่ 5 โดยมูลค่างบประมาณดังกล่าวคำนวณจากการที่ผู้ป่วยทุกราย (100%) เข้าถึงการรักษา

จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศ ยังไม่พบงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบ ความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้ว งานวิจัยที่พบส่วนใหญ่ ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ในมุมมองผู้ให้บริการ จึงไม่สามารถนำผลการศึกษาดังกล่าวมา เปรียบเคียงกับการศึกษานี้ได้

5.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

งานวิจัยนี้ศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้ว กลุ่มประชากรดังกล่าวมีสัดส่วนน้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ อย่างไรก็ตาม จากการอภิปรายในการประชุมเพื่อกำหนดขอบเขตการวิจัย กลุ่มผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นกลุ่มที่มีศักยภาพในการตอบสนองต่อการรักษาดี จึงน่าจะได้รับประโยชน์จากการให้การรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งได้รับการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative chemotherapy หรือ palliative care) อีกทั้งการวิจัยในครั้งนี้มีระยะเวลาจำกัด จึงมีความจำเป็นต้องเลือก ทำการศึกษาในผู้ป่วยเพียงกลุ่มเดียว โดยไม่ครอบคลุมผู้ป่วยๆ ที่ผ่าตัดไม่ได้

การสัมภาษณ์คุณภาพชีวิตผู้ป่วยในครั้งนี้ใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทย เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ผลการศึกษาของ Lerdkiattikorn และคณะ (10) ซึ่งได้ศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงทั้งระยะ 3 และ 4 (แพร่กระจาย) ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-3L จึงได้นำข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยระยะ 4 มาใช้ในการศึกษานี้ และทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพิ่มเติมที่โรงพยาบาล รามาธิบดี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีระยะเวลาการเก็บข้อมูลจำกัด ประกอบกับมีผู้ป่วยจำนวนน้อย ทำให้จำนวนกลุ่ม ตัวอย่างรวมทั้งหมดมีเพียง 42 ราย ซึ่งถือว่าค่อนข้างน้อย เนื่องจากการแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่มย่อยตามสูตรยาและ สถานะการลุกลามของโรค นอกจากนี้ หากสำรวจคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย (41) ซึ่ง มีความไวมากกว่า EQ-5D-3L ผลการศึกษาที่ได้อาจแตกต่างไปจากการศึกษานี้ นอกจากนี้ ข้อมูลคุณภาพชีวิตที่ใช้ วิเคราะห์ในการศึกษานี้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาธิบดีและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยไม่รวมผู้ป่วยที่รักษาในสถานพยาบาลต่างจังหวัด ดังนั้น ข้อมูลคุณภาพชีวิตที่ใช้ในการศึกษานี้อาจไม่สะท้อน ภาพรวมด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดแล้วของประเทศไทย ซึ่ง อาจจะสูงกว่าหรือต่ำกว่าค่าที่ใช้ในการศึกษานี้

ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์และข้อมูลต้นทุนค่ารักษาพยาบาลที่ใช้ในการศึกษานี้ อ้างอิงจากผลการศึกษาของ Lerdkiattikorn และคณะ (10) ซึ่งเก็บข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติเพียงแห่งเดียว ดังนั้น ต้นทุนที่ใช้วิเคราะห์ในการศึกษานี้จึงอาจแตกต่างจากต้นทุนเฉลี่ยระดับประเทศ

5.3 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

ควรทำการศึกษาค่าความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ แพร่กระจายเพิ่มเติมในกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากถึงร้อยละ 80 ของจำนวนผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย นอกจากนี้ หากมีการศึกษาความคุ้มค่า ในอนาคต และมีการสำรวจ คุณภาพชีวิตผู้ป่วย ควรใช้แบบสอบถาม EQ-5D-5L (41) เนื่องจากแบบสอบถามดังกล่าวได้รับการแปลเป็น

ภาษาไทยและมีตารางคะแนนบรรณประโยชน์สำหรับประชากรไทยเรียบร้อยแล้ว และที่สำคัญคือ EQ-5D-5L เป็นแบบสอบถามที่มีความไวมากกว่า EQ-5D-3L

ปัจจุบัน มียาในกลุ่ม monoclonal antibody เช่น Bevacizumab Cetuximab ซึ่งมีการออกฤทธิ์แบบพุ่งเป้า (targeted therapy) และมีข้อบ่งใช้สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวมีราคาสูงและผลการศึกษาในต่างประเทศ (42, 43) พบว่ายาดังกล่าวไม่มีความคุ้มค่าสำหรับผู้ป่วย ระยะแพร่กระจาย อย่างไรก็ตาม การพิจารณาว่ายาดังกล่าวเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรทำการประเมินความคุ้มค่าของยาดังกล่าวในบริบทประเทศไทย

5.4 สรุปผลการศึกษา

การประเมินต้นทุนบรรณประโยชน์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ในมุมมองสังคม โดยเปรียบเทียบกับแนวทางปัจจุบันคือการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองหากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยสูตร FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคองมีความคุ้มค่ามากกว่าทางเลือกอื่น อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงเกณฑ์การพิจารณาความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ แนวทางการรักษาดังกล่าวยังไม่มีคุ้มค่า ดังนั้นแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ที่คุ้มค่ามากที่สุดสำหรับประเทศไทยจึงยังคงเป็นการรักษาด้วย 5FULV แล้วตามด้วยการรักษาแบบประคับประคอง

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จากการให้การรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) มากกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นการรักษาเสริมที่ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบันมี 1 สูตร ได้แก่ 5FULV อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อยาสูตรดังกล่าว จึงมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่น เช่น FOLFOX

หากเพิ่มเงื่อนไขการใช้ยา oxaliplatin (สูตร FOLFOX) จากเดิมที่ให้ใช้ในผู้ป่วยฯ ระยะ 3 โดยให้สามารถใช้ในผู้ป่วยฯ ระยะแพร่กระจายหลังผ่าตัด จะช่วยให้กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวซึ่งอยู่ในระยะสุดท้ายของชีวิตมีทางเลือกในการรักษามากขึ้น อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยมีไม่มาก (ประมาณ 1,000 ราย/ปี) จึงอาจส่งผลกระทบต่องบประมาณด้านการรักษาไม่มากนัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากยาที่เป็นส่วนประกอบของสูตร FOLFOX มีราคาลดลง

ผู้วิจัยเสนอให้มีการขยายเงื่อนไขการใช้ยา oxaliplatin ให้ใช้เป็นการรักษาเสริมแก่กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายหลังผ่าตัด พร้อมทั้งต่อรองราคาภายในสูตร FOLFOX ได้แก่ 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin

7. เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 2012 [cited 19 June 2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ. โรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย. สถานการณ์สุขภาพประเทศไทย. 2548;ปีที่ 1(ฉบับที่ 5).
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2555. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ตะวันออก; 2557.
4. สำนักงานพัฒนาโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์สงเคราะห์องค์การทหารผ่านศึก; 2557.
5. Chindaprasit J, Sookprasert A, Wirasorn K, Limpawattana P, Sutra S, Thavornpitak Y. Cost of colorectal cancer care in hospitalized patients of Thailand. J Med Assoc Thai. 2012;95(Suppl.7):S196-200.
6. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. Current therapy in colon and rectal surgery. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
7. อาคม ชัยวีระวัฒน์, เสาวคนธ์ ศุภโรยอิน, อนันต์ กรลักษ์ณ์, อีรุฒิ คูหะเปรมะ. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนา2552.
8. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer. 2007;109(4):718-26.
9. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. Cancer. 2009;115(4):752-9.
10. Lerdkittikorn P, Chaikledkaew U, Lausontornsiri W, Chindavijak S, Khuhaprema T, Tantai N, et al. Cost-utility analysis of adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer in Thailand. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014;1-14.
11. อاهر รุ่งไพบูลย์. การประเมินต้นทุน. ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี.; 2557.
12. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ, กันต์สินี กันทะวงศ์วาร, ปิยะลักษณ์ พุทธวงศ์. การจัดการกับเวลา (time horizon) และการใช้อัตราลด (discount rate). ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี.; 2557.
13. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. World J Surg Oncol. 2011;9:154.
14. ฌธร ชัยญาคุณาภักษ์, สุรศักดิ์ เส่าแก้ว, รสรินทร์ สรวมติริ, ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายในกระบวนการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. 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(8):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 [cited 1 ตุลาคม 2557]. Available from: <http://dmsic.moph.go.th/>.
18. อاهر รุ่งไพบูลย์. การประเมินต้นทุน. ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วีชรินทร์ พี.พี.; 2556.
19. Mity E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(30):4906-11.

20. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4976-82.
21. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(12):1964-70.
22. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T. Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. *J Surg Oncol.* 2009;100(5):364-71.
23. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2011;128(3):682-90.
24. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282-92.
25. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097-106.
26. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208-15.
27. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5344-51.
28. Mamo A, Kavan T, Rho YS, Batist G, Kavan P. Impact of dose intensity of XELOX and MFOLFOX6 on survival of metastatic colorectal cancer patients: A retrospective analysis at the Jewish General Hospital between 2006 and 2013. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl, abstr e14584).
29. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9617):1007-16.
30. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352(9138):1413-8.
31. H. C. Pitot, K. M. Rowland, D. J. Sargent, P. A. Philip, E. P. Mitchell, R. M. Goldberg, et al. A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5fluorouracil (5FU)/Leucovorin (FOLFOX4) in patients with advanced colorectal cancer previously treated with 5FU. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(16s):(abstr 3506).
32. Rougier P, Lepille D, Bennouna J, Marre A, Ducreux M, Mignot L, et al. Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1558-67.
33. Seymour MT. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan) use and sequencing (MRC FOCUS). A 2135-patients randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(16s):(abstr 3518).

34. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1650-7.
35. สุกพล ลิ้มวัฒนานนท์. การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในรูปแบบจำลอง. ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วัชรินทร์ พี.พี.; 2557.
36. พัชรรา ลีพหรวงศ์. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ. ใน: อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พศ 2556. นนทบุรี: โรงพิมพ์วัชรินทร์ พี.พี.; 2557.
37. Norstein J, Silen W. Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(5):398-407.
38. Sriplung H. Projection of cancer problems. In: Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. *Cancer in Thailand 1998 - 2000 Vol IV.* Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2007.
39. Khuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajrang S. *Cancer in Thailand volume VII, 2007-2009.* Bangkok: National Cancer Institute; 2013.
40. Garattini L, van de Vooren K, Zaniboni A. Ethics for end-of-life treatments: metastatic colorectal cancer is one example. *Health Policy.* 2013;109(1):97-103.
41. Pattanaphesaj J. Health-related quality of life measure (EQ-5D-5L): measurement property testing and its preference-based score in Thai population [Doctoral dissertation]: Mahidol University; 2014.
42. Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer.* 2007;96(2):206-12.
43. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer.* 2007;43(17):2487-94.



ติดต่อ:

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP)

อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง นนทบุรี 11000

โทรศัพท์: 02-591-8161, 02-590-4375 และ 02-590-4549

โทรสาร: 02-590-4374 และ 02-590-4369

อีเมล: hitap@hitap.net เว็บไซต์: www.hitap.net
