

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา imatinib สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง



รายงานวิจัย

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา imatinib
สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับ
การผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง

ผู้วิจัย

ภญ.ธนพร บุษบาวไล

นายกิตติพงษ์ ธิบุรณ์บุญ

ดร.นพ.ยศ ธีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

คำนำ

โรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal stromal tumor-GIST) เป็นโรคที่มีความชุกและอุบัติการณ์การเกิดโรคค่อนข้างต่ำ แต่มีค่าใช้จ่ายด้านยาในการรักษาโรคสูง ซึ่งภาระค่าใช้จ่ายดังกล่าวส่งผลกระทบต่อฐานะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก และถึงแม้ว่าบัญชียาหลักแห่งชาติมีการอนุมัติให้ใช้ยา imatinib เพื่อการรักษาโรค GIST แล้ว ซึ่งสามารถลดภาระค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยไปได้ อย่างไรก็ตาม บัญชียาหลักแห่งชาติอนุมัติให้ใช้ยา imatinib ดังกล่าวในผู้ป่วยระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคแล้วเท่านั้น โดยยังไม่มีการสนับสนุนให้ใช้ imatinib เพื่อการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง ดังนั้น ข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของ imatinib ในข้อบ่งใช้ใหม่นี้ จึงมีความจำเป็นในการใช้ประกอบการตัดสินใจอนุมัติให้ใช้ยา imatinib ในข้อบ่งใช้ใหม่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

รายงานวิจัยฉบับนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา imatinib สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

คณะผู้วิจัย
มีนาคม 2558

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.พญ.ธิดิยา (สิริสิงห์) เดชเทพพร คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี ผศ.นพ.วรวิทย์ วาณิชย์สุวรรณ และคุณภารดี ปรีชาวิทยากุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลและการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการสัมภาษณ์ในการวิจัยนี้ และขอขอบพระคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่าน ที่ได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ ที่ได้กรุณาให้ความเห็นและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อรายงานวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัย อย่างไรก็ตามหน่วยงานแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะเชิงนโยบายตามที่ปรากฏในรายงานวิจัยฉบับนี้

คณะผู้วิจัย
มีนาคม 2558

บทสรุปผู้บริหาร

ที่มา: โรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal stromal tumor-GIST) เป็นเนื้องอกของทางเดินอาหาร สามารถพบได้ในหลายตำแหน่งของทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่พบที่บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก มีอุบัติการณ์ของโรค เท่ากับ 1.97-2.11 คนต่อประชากร 100,000 คน และมีความชุกเท่ากับ 12.7 คนต่อประชากร 100,000 คน การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรค GIST คือการผ่าตัดเอาเนื้องอกทั้งหมดออกอย่างไรก็ตามพบว่า ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดมีโอกาสเกิดโรคซ้ำได้ โดยมีมัธยฐานระยะเวลาการเกิดซ้ำเท่ากับ 24 เดือน ทั้งนี้ คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง คือ การให้การรักษาเสริมโดยใช้ imatinib 400 มก./วัน

บัญชียาหลักแห่งชาติอนุมัติให้ใช้ imatinib ได้ในผู้ป่วย GIST ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรคเท่านั้น แต่ยังไม่มีการสนับสนุนให้ใช้ imatinib เพื่อการรักษาเสริม ดังนั้น จึงต้องทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ imatinib สำหรับการรักษาเสริมดังกล่าว เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจอนุมัติการใช้ยาในข้อบ่งใช้ใหม่นี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบทางด้านงบประมาณโดยใช้แบบจำลอง Markov ในผู้ป่วยโรค GIST ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรคที่ได้รับการผ่าตัดเนื้อมะเร็งออกไปได้ทั้งหมดและเป็นผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง โดยการศึกษาพิจารณาแนวทางการรักษา 4 ทางเลือก แตกต่างกันไปตามการให้การรักษาเสริม และแนวทางการรักษากรณีเกิดโรคซ้ำและลุกลาม ดังนี้

ทางเลือกที่ 1 สถานการณ์ปัจจุบัน คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัด แต่กรณีเกิดโรคซ้ำ (recurrence) ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 2 ผู้ป่วยได้รับ imatinib 400 มก./วัน เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด โดยหากการรักษาเสริมด้วย imatinib ล้มเหลว (fail to treatment) จะเปลี่ยนการรักษาเป็นแบบประคับประคองทันที โดยในทางเลือกนี้ยังเปรียบเทียบเพิ่มเป็น 2 ทางเลือกย่อย ตามระยะเวลาให้การรักษาเสริม

ทางเลือกที่ 2.1 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 1 ปี

ทางเลือกที่ 2.2 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 3 ปี

- ในระหว่างได้รับการรักษาเสริม หากเกิดโรคซ้ำให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
- กรณีได้รับการรักษาเสริมจนครบแล้ว ต่อมาหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน อีกครั้งต่อเนื่องไปเรื่อยๆ แต่หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 3 ผู้ป่วยได้รับ imatinib 400 มก./วัน เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด โดยหากการรักษาเสริมด้วย imatinib ล้มเหลว จะเปลี่ยนยาเป็น sunitinib ก่อน จากนั้นจึงพิจารณาการรักษาแบบประคับประคองเป็นวิธีการสุดท้าย โดยในทางเลือกนี้ยังเปรียบเทียบเพิ่มเป็น 2 ทางเลือกย่อยตามระยะเวลาให้การรักษาเสริม

ทางเลือกที่ 3.1 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 1 ปี

ทางเลือกที่ 3.2 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 3 ปี

- ในระหว่างได้รับการรักษาเสริม หากเกิดโรคซ้ำจะเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ แต่หากผู้ป่วยยังมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
- กรณีได้รับการรักษาเสริมด้วย imatinib จนครบแล้ว ต่อมาหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน อีกครั้งต่อเนื่องไปเรื่อยๆ และหากยังมีการลุกลามของโรค จะเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน แทน หากอาการไม่ดีขึ้นหรือมีการลุกลามของโรค จึงหยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 4 ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเสริม แต่กรณีเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยสามารถได้ยา imatinib 400 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ หากผู้ป่วยยังมีการลุกลามของโรคอยู่ จึงเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน แทน หากอาการไม่ดีขึ้นหรือยังมีการลุกลามของโรค จึงหยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ผลการศึกษา: การให้การรักษาเสริมโดยใช้ adjuvant imatinib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากมีค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มสูงกว่าเกณฑ์การพิจารณาความคุ้มค่า (160,000 บาท/ปีสุขภาพ) อย่างไรก็ตามหากพิจารณาทางเลือกที่มีแนวโน้มว่าจะคุ้มค่ามากที่สุด (ทางเลือกที่มีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยที่สุด) คือ การให้ adjuvant imatinib 3 ปี หลังจากนั้น หากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำได้รับยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง ทางเลือกนี้จะมีค่าความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย หากมีการปรับลดราคา imatinib จาก 3,659 บาท/400 mg เป็น 288 บาท/400 mg ทั้งนี้ หากมีการนำ imatinib ในข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาเสริมดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ รัฐบาลจะมีภาระงบประมาณเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับ 2,815 ล้านบาท และ 214 ล้านบาท หากพิจารณา imatinib ที่ราคาปัจจุบันและราคาปรับลด ตามลำดับ

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย: เสนอให้มีการใช้การรักษาเสริมในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูงโดยการให้ adjuvant imatinib เป็นระยะเวลา 3 ปี และหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำให้ยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง แต่ให้มีการต่อรองราคายา imatinib เพิ่มเติมตามผลการศึกษา

สารบัญ

| | |
|---|------|
| คำนำ..... | ii |
| กิตติกรรมประกาศ..... | iii |
| บทสรุปผู้บริหาร..... | iv |
| สารบัญ..... | vi |
| สารบัญรูป..... | viii |
| สารบัญตาราง..... | ix |
| 1. บทนำ..... | 1 |
| 2. วัตถุประสงค์การศึกษา..... | 4 |
| 3. วิธีการศึกษา..... | 5 |
| 3.1 รูปแบบการศึกษา..... | 5 |
| 3.2 ประชากรเป้าหมาย..... | 5 |
| 3.3 ทางเลือกที่เปรียบเทียบ..... | 5 |
| 3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ..... | 7 |
| 3.5 มุมมอง..... | 7 |
| 3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง..... | 8 |
| 3.7 อัตราปรับลด..... | 8 |
| 3.8 การพัฒนาแบบจำลอง..... | 8 |
| 3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง..... | 11 |
| 3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล..... | 17 |
| 4. ผลการศึกษา..... | 18 |
| 4.1 อัตราการรอดชีพ (Overall survival)..... | 18 |
| 4.2 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)..... | 19 |
| 4.3 การวิเคราะห์ความไว..... | 21 |
| 4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของราคาขาย..... | 22 |
| 4.5 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ..... | 23 |
| 5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา..... | 25 |
| 5.1 สรุปผลการศึกษา..... | 25 |
| 5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น..... | 26 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา..... | 26 |
| 6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย | 27 |
| 7. ผลประโยชน์ทับซ้อน | 27 |
| เอกสารอ้างอิง..... | 28 |
| ภาคผนวก 1..... | 31 |
| ภาคผนวก 2..... | 32 |
| ภาคผนวก 3..... | 33 |
| ภาคผนวก 4..... | 35 |

สารบัญรูป

| | |
|---|----|
| รูปที่ 1 แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะทางสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูง | 10 |
| รูปที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ..... | 12 |
| รูปที่ 3 อัตราการรอดชีพจำแนกตามแนวทางการรักษา..... | 19 |
| รูปที่ 4 การวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis..... | 21 |
| รูปที่ 5 กราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (Cost-effectiveness acceptability curve)..... | 22 |

สารบัญตาราง

| | |
|---|----|
| ตารางที่ 1 เกณฑ์การพิจารณาความเสี่ยงของผู้ป่วย GIST ในการเกิดโรคซ้ำหลังได้รับการผ่าตัด | 3 |
| ตารางที่ 2 ทางเลือกในการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบในแบบจำลอง..... | 6 |
| ตารางที่ 3 ค่า Hazard ratio (HR) ของการเกิด recurrence ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและจากการวิเคราะห์โดยการวัดผลทางอ้อม (Indirect comparison)..... | 13 |
| ตารางที่ 4 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง | 15 |
| ตารางที่ 5 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาต่างๆ ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง..... | 20 |
| ตารางที่ 6 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในอีก 5 ปีข้างหน้า สำหรับทางเลือกที่ 2.2 เปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน (ทางเลือกที่1) กรณีรัฐบาลเป็นผู้จ่ายทั้งหมด | 24 |
| ตารางที่ 7 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในอีก 5 ปีข้างหน้า สำหรับทางเลือกที่ 2.2 เปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน (ทางเลือกที่1) กรณีมีการสนับสนุนค่ายา imatinib จากโครงการ GIPAP เมื่อผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของโรค (หรือเมื่อเกิดโรคซ้ำ)..... | 25 |

1. บทนำ

โรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal stromal tumor-GIST) เป็นเนื้องอกของทางเดินอาหารสามารถพบได้ในหลายตำแหน่งของทางเดินอาหารโดยส่วนใหญ่พบที่บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก โรค GIST ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของ interstitial cells of Cajal โดยมีการกลายพันธุ์ของยีนส์ พันธุกรรมบริเวณตัวจับบนผิวเซลล์ ที่เรียกว่า C-kit หรือ CD117 ทำให้เซลล์เหล่านั้น มีการเพิ่มจำนวนมากผิดปกติและขาดการควบคุม เมื่อมีขนาดโตขึ้นจะโตออกนอกผนังทางเดินอาหารและจะกดทับอวัยวะข้างเคียง ทั้งนี้สาเหตุของการกลายพันธุ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การวินิจฉัยทำได้โดยตรวจทาง Immunohistochemistry หากการกลายพันธุ์ของโปรตีน KIT(CD117) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของโรค (1) ร่วมกับการสืบค้นโรคโดยใช้เครื่องมือทางรังสีวิทยา ได้แก่ Endoscopic ultrasound (EUS), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Computed Tomographic (CT), 18 FDG-PET scan เป็นต้น (2) อาการแสดงของผู้ป่วยโรค GIST นั้นโดยทั่วไปไม่มีลักษณะเจาะจง ผู้ป่วยอาจมีอาการเลือดออกในทางเดินอาหาร ปวดท้อง ทางเดินอาหารอุดตัน หรืออาจไม่มีอาการแสดงใดๆ เลยก็ได้

อุบัติการณ์และความชุกของโรค

โรค GIST พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 50-70 ปี (3) จากการศึกษาในต่างประเทศซึ่งเป็นประเทศในทวีปเอเชียพบว่าอุบัติการณ์ของโรค GIST เท่ากับ 1.97-2.11 คนต่อประชากร 100,000 คน (4, 5) และการศึกษาในประเทศสวีเดนพบความชุกของโรคเท่ากับ 12.7 คนต่อประชากร 100,000 คน (6) อย่างไรก็ตามไม่พบข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของโรค GIST ในประเทศไทยที่ชัดเจน

แนวทางการรักษา

การรักษาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยโรค GIST คือการผ่าตัดเอาเนื้องอกทั้งหมดออกรวมทั้งเนื้อปกติที่อยู่รอบๆ (7) อย่างไรก็ตามพบว่า 50% ของคนไข้หลังการผ่าตัดมีโอกาสเกิดโรคซ้ำโดยมีมัธยฐานระยะเวลาการเกิดซ้ำเท่ากับ 24 เดือน โดยส่วนใหญ่การกลับมาเป็นซ้ำจะเป็นการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำแบบมีการแพร่กระจาย (metastatic recurrence) ทั้งนี้ การกลับมาเป็นซ้ำที่จุดเดิม (local recurrence) มีโอกาสพบน้อยมากเนื่องจากโดยส่วนใหญ่การผ่าตัดสามารถเอาเนื้อมะเร็งออกไปได้ทั้งหมด (complete resection) (8)

การรักษาเสริม (Adjuvant therapy) ในผู้ป่วย GIST หลังการผ่าตัด

สำหรับผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำดังกล่าว มีคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การให้การรักษาเสริมโดยใช้ imatinib 400 มก./วัน ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิก พบว่า การให้ยา imatinib 400 มก./วัน เป็นเวลา 1 ปี สามารถทำให้ recurrence-free survival (RFS) ของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างมี

นัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการไม่ให้ยา (9) นอกจากนี้ การเพิ่มระยะเวลาการให้ยาเป็น 3 ปี สามารถพัฒนา RFS รวมถึง overall survival ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการให้ยา 1 ปี อย่างไรก็ตามถึงแม้ผู้ป่วยโดยทั่วไปสามารถทนต่อยา imatinib ได้ดี จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลา 3 ปี มีความเป็นไปได้ที่จะหยุดยา imatinib มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลา 1 ปี โดยเหตุผลส่วนใหญ่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา (13.6% และ 7.5% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลา 3 ปี และ 1 ปี ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ภาวะเลือดจาง (anemia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติ (leukopenia) ภาวะบวมน้ำ (edema) อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ท้องเสีย เป็นต้น (10)

ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาเสริมโดยใช้ imatinib ดังกล่าว ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนระบุถึงระยะเวลาที่เหมาะสมรวมถึงกลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์มากที่สุดจากการรักษาเสริมนี้ (11) ทั้งนี้ จากหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันรวมถึงแนวเวชปฏิบัติของหน่วยงาน เช่น National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ของสหรัฐอเมริกา European Society for Medical Oncology (ESMO) ของยุโรป แนะนำให้การรักษาเสริมด้วย imatinib เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูง (high risk) เป็นเวลา 3 ปี และยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำต่ำและต่ำมาก (low risk และ very low risk) (12, 13) อย่างไรก็ตามแนวทางดังกล่าวยังไม่ถูกแนะนำในบางหน่วยงาน อาทิ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ซึ่งเป็นหน่วยงานภาครัฐที่ทำหน้าที่สนับสนุนการจัดทำแนวทางการเวชปฏิบัติของสหราชอาณาจักรยังไม่แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวสำหรับการรักษาเสริมเนื่องจากยังขาดข้อมูลที่ชัดเจนถึงประสิทธิผล (14) นอกจากนี้ การพยากรณ์ความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดโรคซ้ำได้อย่างแม่นยำจะช่วยให้เกิดการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่สมควรได้รับการรักษาเสริมนี้ได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้ ในการพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำสามารถพิจารณาได้จากหลายปัจจัยทั้งขนาดของเนื้องอก mitosis count ตำแหน่งของเนื้องอก และการแตกของเนื้องอก (rupture) โดยการพิจารณาจะมีความแตกต่างกันไปขึ้นกับเกณฑ์การพิจารณาของแต่ละหน่วยงาน อาทิ National Institutes of Health (NIH) consensus criteria, Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) criteria, Modified NIH criteria อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การพิจารณาที่ผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทยนิยมใช้ในปัจจุบัน คือ Modified NIH criteria ซึ่งจะพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำจากปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวครบทั้ง 4 ปัจจัย ดังรายละเอียดในตารางที่ 1 (15)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การพิจารณาความเสี่ยงของผู้ป่วย GIST ในการเกิดโรคซ้ำหลังได้รับการผ่าตัด

| กลุ่มเสี่ยง | ลักษณะของเนื้องอกที่ผ่าตัดได้ | |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| | ขนาด (ซม.) | Mitosis count (per 50 HPF) |
| NIH consensus criteria* | | |
| Very low risk | <2 | <5 |
| Low risk | 2-5 | <5 |
| Intermediate risk | <5 | 6-10 |
| | 5-10 | <5 |
| High risk | >5 | >5 |
| | >10 | Any count |
| | Any size | >10 |
| AFIP criteria for size and mitosis count [□] | | |
| Group 1 | <2.0 | ≤5 |
| Group 2 | 2.1-5.0 | ≤5 |
| Group 3a | 5.1-10.0 | ≤5 |
| Group 3b | >10.0 | ≤5 |
| Group 4 | <2.0 | >5 |
| Group 5 | 2.1-5.0 | >5 |
| Group 6a | 5.1-10.0 | >5 |
| Group 6b | >10.0 | >5 |
| Modified NIH criteria | | |
| Very low risk* | <2.0 | ≤5 |
| Low risk* | 2.1-5.0 | ≤5 |
| Intermediate risk ^f | ≤5.0 | 6-10 |
| | 5.1-10.0 | ≤5 |
| High risk | >10.0* | Any count* |
| | Any size* | >10* |
| | >5.0* | >5* |
| | ≤5.0† | >5† |
| | 5.1-10.0† | ≤5† |
| | Any size [□] | Any count [□] |

*เกณฑ์ดังกล่าวใช้กับ GIST ที่ตำแหน่งใดๆ [□] ใช้กับ GIST ที่ตำแหน่ง gastric, duodenal, ileal, jejunal และ rectal
^f ตำแหน่ง gastric + ตำแหน่ง Non-gastric [□] มีการแตกของเนื้องอกไม่ว่าจะตำแหน่งใดๆก็ตาม

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเสริมจนครบแล้ว ผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดโรคซ้ำได้อีก ซึ่ง imatinib ยังคงเป็น first-line treatment โดยการให้ imatinib 400 มก./วัน ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเสริมด้วย imatinib จนครบแล้ว แต่หากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำในขณะที่ได้รับการรักษาเสริม จะเปลี่ยนไปให้ imatinib ในขนาดที่สูงขึ้น หรือเปลี่ยนการรักษาเป็น second-line treatment คือ sunitinib 50 มก./วัน แทน (12, 16)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา imatinib เพื่อการรักษาเสริม จำนวน 4 การศึกษาโดยเป็นการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติจำนวน 2 บทความ แบ่งเป็นการศึกษาในสหรัฐอเมริกา 1 บทความ (17) และเนเธอร์แลนด์อีก 1 บทความ (18) นอกจากนี้ เป็นผลงานการนำเสนอในการประชุมทางวิชาการ 2 การศึกษา ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสกอตแลนด์ (19) และประเทศกรีซ (20) โดยทั้ง 4 การศึกษานี้ เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยา imatinib เพื่อการรักษาเสริมในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง โดยใช้แบบจำลอง Markov และพิจารณาในมุมมองของรัฐบาล ทั้งนี้ จากผลการศึกษาทั้งหมดพบว่า การให้ยา imatinib เพื่อการรักษาเสริมเป็นระยะเวลา 3 ปี มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาดังกล่าวเป็นระยะเวลา 1 ปี

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลตามบัญชียาหลักแห่งชาติมีการอนุมัติให้ใช้ยา imatinib ได้ในผู้ป่วย GIST ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค โดยมีขนาดการใช้อยู่ที่ 400 มก./วัน (21) ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 ได้มีการเสนอให้ขยายเกณฑ์การใช้ยาโดยเสนอให้ใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (ขนาดเกินกว่า 400 มก./วัน) และการใช้ยาทางเลือกอื่น คือ sunitinib อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขพบว่าทางเลือกที่เสนอดังกล่าวทั้งการใช้ยา imatinib ในขนาดที่สูงขึ้นและการใช้ยา sunitinib ไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย (22)

ในการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2558 ได้มีการเสนอให้ใช้ยา imatinib ในข้อบ่งใช้ใหม่เพิ่มเติม คือ การใช้ imatinib สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง และเนื่องจากเป็นยาราคาแพงจึงต้องทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา imatinib ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการอนุมัติการใช้ยาในข้อบ่งใช้ใหม่นี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2. วัตถุประสงค์การศึกษา

- 1) เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา imatinib สำหรับการรักษาเสริม ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูงเปรียบเทียบกับสถานการณ์ปัจจุบันที่ไม่มีการรักษาดังกล่าว
- 2) เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา imatinib สำหรับการรักษาเสริม ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง

3. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis)

3.2 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรค Gastrointestinal stromal tumor (GIST) ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (Primary localized diseases) ที่ได้รับการผ่าตัดเนื้อมะเร็งออกได้ทั้งหมด (complete resection) และเป็นผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง (high risk of recurrence) ซึ่งพิจารณาโดยใช้หลักเกณฑ์ของ Modified NIH criteria

3.3 ทางเลือกที่เปรียบเทียบ

แนวทางการรักษาที่สนใจและแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ได้จากการทบทวนแนวทางเวชปฏิบัติของหน่วยงานต่างๆ เช่น National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ของสหรัฐอเมริกา และ European Society for Medical Oncology (ESMO) ของยุโรป รวมถึงจากแนวทางเวชปฏิบัติของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทย โดยแนวทางการรักษาที่สนใจในการศึกษานี้มี 4 ทางเลือก แตกต่างตามการให้การรักษาเสริม และแนวทางการรักษากรณีเกิดโรคซ้ำและลุกลาม ในการศึกษานี้กำหนดให้สอดคล้องตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย ซึ่งผ่านการเห็นชอบจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ รวมถึงเป็นไปตามเกณฑ์การใช้ยา imatinib ของบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งอนุญาตให้ใช้ยา imatinib ขนาด 400 มก./วัน ในการรักษาผู้ป่วย GIST ที่มีการแพร่กระจายของโรค โดยมีรายละเอียดในแต่ละทางเลือกดังนี้

ทางเลือกที่ 1 สถานการณ์ปัจจุบัน คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัด แต่กรณีเกิดโรคซ้ำ (recurrence) ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 2 ผู้ป่วยได้รับ imatinib 400 มก./วัน เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด โดยหากการรักษาเสริมด้วย imatinib ล้มเหลว (fail to treatment) จะเปลี่ยนการรักษาเป็นแบบประคับประคองทันที โดยในทางเลือกนี้ยังเปรียบเทียบเพิ่มเป็น 2 ทางเลือกย่อย ตามระยะเวลาให้การรักษาเสริม

ทางเลือกที่ 2.1 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 1 ปี

ทางเลือกที่ 2.2 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 3 ปี

- ในระหว่างได้รับการรักษาเสริม หากเกิดโรคซ้ำให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

- กรณีได้รับการรักษาเสริมจนครบแล้ว ต่อมาหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน อีกครั้งต่อเนื่องไปเรื่อยๆ แต่หากผู้ป่วยมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 3 ผู้ป่วยได้รับ imatinib 400 มก./วัน เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด โดยหากการรักษาเสริมด้วย imatinib ล้มเหลว จะเปลี่ยนยาเป็น sunitinib ก่อน จากนั้นจึงพิจารณาการรักษาแบบประคับประคองเป็นวิธีการสุดท้าย โดยในทางเลือกนี้ยังเปรียบเทียบเพิ่มเป็น 2 ทางเลือกย่อยตามระยะเวลาให้การรักษาเสริม

ทางเลือกที่ 3.1 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 1 ปี

ทางเลือกที่ 3.2 ได้รับ imatinib เป็นการรักษาเสริม เป็นระยะเวลา 3 ปี

- ในระหว่างได้รับการรักษาเสริม หากเกิดโรคซ้ำจะเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ แต่หากผู้ป่วยยังมีการลุกลามของโรค ให้หยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง
- กรณีได้รับการรักษาเสริมด้วย imatinib จนครบแล้ว ต่อมาหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib 400 มก./วัน อีกครั้งต่อเนื่องไปเรื่อยๆ และหากยังมีการลุกลามของโรค จะเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน แทน หากอาการไม่ดีขึ้นหรือมีการลุกลามของโรค จึงหยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ทางเลือกที่ 4 คล้ายคลึงกับสถานการณ์ปัจจุบัน คือไม่มีการรักษาเสริม แต่กรณีเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยสามารถได้ยา imatinib 400 มก./วัน ต่อเนื่องไปเรื่อยๆ หากผู้ป่วยยังมีการลุกลามของโรคอยู่ จึงเปลี่ยนมาใช้ sunitinib ขนาด 50 มก./วัน แทน หากอาการไม่ดีขึ้นหรือยังมีการลุกลามของโรค จึงหยุดใช้ยาและเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

ตารางที่ 2 ทางเลือกในการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบในแบบจำลอง

| ทางเลือก | การรักษาเสริม | การรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---|-------------|
| | | recurrence | progression |
| ทางเลือก 1 (สถานการณ์ปัจจุบัน) | ไม่มีการให้ยาเสริม | imatinib 400 มก./วัน | BSC |
| ทางเลือก 2.1 | imatinib 400 มก./วัน เป็นเวลา 1 ปี | imatinib 400 มก./วัน (เกิดหลังได้รับยาเสริมครบ กำหนด) | BSC |
| | | BSC (เกิดระหว่างได้รับยาเสริม) | |
| ทางเลือก 2.2 | imatinib 400 มก./วัน | imatinib 400 มก./วัน | BSC |

| ทางเลือก | การรักษาเสริม | การรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ | |
|--------------|---------------------------------------|---|----------------------|
| | | recurrence | progression |
| | เป็นเวลา 3 ปี | (เกิดหลังได้รับยาเสริมครบกำหนด) | |
| | | BSC (เกิดระหว่างได้รับยาเสริม) | |
| ทางเลือก 3.1 | imatinib 400 มก./วัน เป็นเวลา 1 ปี | imatinib 400 มก./วัน (เกิดหลังได้รับยาเสริมครบกำหนด) | sunitinib 50 มก./วัน |
| | | sunitinib 50 มก./วัน (เกิดระหว่างได้รับยาเสริม) | BSC |
| ทางเลือก 3.2 | imatinib 400 มก./วัน เป็นเวลา 3 ปี | imatinib 400 มก./วัน (เกิดหลังได้รับยาเสริมครบกำหนด) | sunitinib 50 มก./วัน |
| | | sunitinib 50 มก./วัน (เกิดระหว่างได้รับยาเสริม) | BSC |
| ทางเลือก 4 | ไม่มีการให้ยาเสริม | imatinib 400 มก./วัน | sunitinib 50 มก./วัน |

BSC = Best supportive care (การรักษาแบบประคับประคอง)

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

วัดในรูปของอรรถประโยชน์ แล้วคำนวณหาผลลัพธ์สุดท้ายทางสุขภาพ ในรูปของปีสุขภาพ (Quality adjusted life year/ QALY) โดยใช้เครื่องมือมาตรฐานคือ EQ-5D-3L (The European Quality of Life Measure-5 Domain) ฉบับภาษาไทย ซึ่งประกอบด้วยข้อคำถามเกี่ยวกับสภาวะสุขภาพใน 5 มิติ ได้แก่ การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ ความเจ็บปวดหรือความไม่สบาย และความวิตกกังวลหรือความซึมเศร้า โดยในแต่ละมิตินี้ตัวเลือกอยู่ 3 ระดับคือ ไม่มีปัญหา มีปัญหาปานกลาง และมีปัญหาอย่างมาก

3.5 มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) โดยต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล ค่ารักษาอาการข้างเคียงจากยา

- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษาพยาบาล ค่าที่พัก ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นต้นทุนที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเอง รวมถึงการสูญเสียรายได้จากการดูแลผู้ป่วยของญาติ

3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาผู้ป่วย GIST กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย (life time) โดยมีระยะเวลาต่อรอบของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (cycle length) คือ 1 เดือน

3.7 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคต จะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3

3.8 การพัฒนาแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่ดำเนินไปของผู้ป่วย GIST ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูงหลังจากการผ่าตัด โดยโครงสร้างของแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรม ลักษณะทางคลินิก รวมถึงแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรค GIST ได้จากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

จากรูปที่ 1 แบบจำลองประกอบด้วย สถานะสุขภาพของโรคคือ

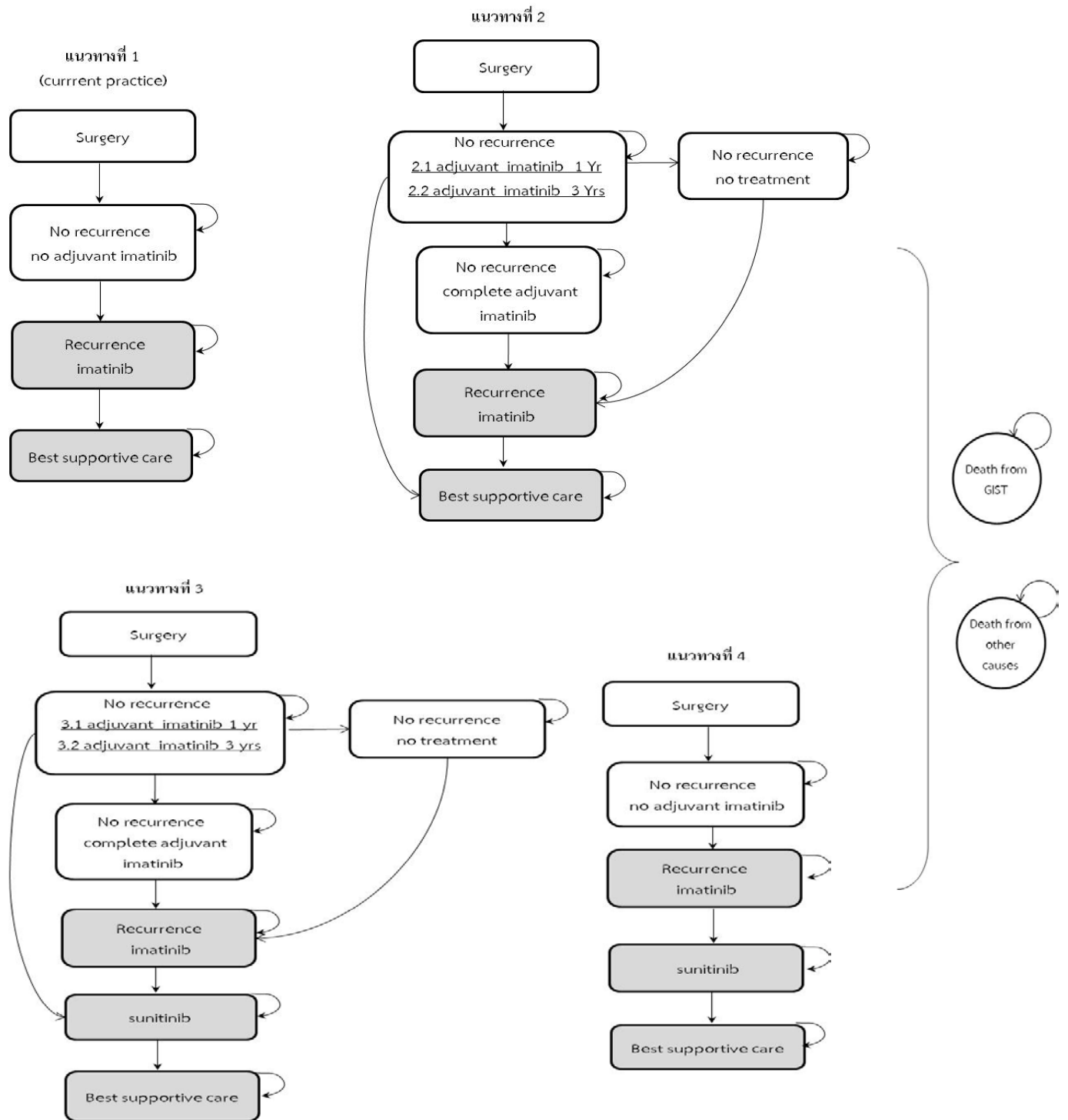
- ผู้ป่วยไม่มีการเกิดโรคซ้ำ (No recurrence)
- ผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำ (Recurrence)
- ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรค GIST และจากสาเหตุอื่นๆ (Death from GIST & Death from other causes)

แบบจำลองเริ่มจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทุกรายทั้งที่ไม่ได้รับและได้รับ adjuvant imatinib อยู่ในสถานะไม่มีการเกิดโรคซ้ำ โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib เมื่อมีการเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib และหากมีการลุกลามของโรค จะเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (ทางเลือกที่ 1) หรือ เมื่อมีการเกิดโรคซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib และหากมีการลุกลามของโรค จะเปลี่ยนมาเป็น sunitinib และการรักษาแบบประคับประคอง ตามลำดับ (ทางเลือกที่ 4)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant imatinib ระยะเวลา 1 ปี (ทางเลือกที่ 2.1) หรือ 3 ปี (ทางเลือกที่ 2.2) ผู้ป่วยอาจหยุดยา adjuvant imatinib เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา หรือหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำหลังจากได้รับ adjuvant imatinib จนครบแล้วผู้ป่วยจะได้รับยา imatinib และหากมีการลุกลามของโรค ให้เปลี่ยนมาเป็นการ

รักษาแบบประคับประคอง ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำระหว่างได้รับ adjuvant imatinib ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบประคับประคอง หรืออีก 1 ทางเลือก คือ ทางเลือกที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant imatinib ระยะเวลา 1 ปี (ทางเลือกที่ 3.1) หรือ 3 ปี (ทางเลือกที่ 3.2) ผู้ป่วยอาจหยุดยา adjuvant imatinib เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา หรือหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำหลังจากได้รับ adjuvant imatinib จนครบแล้ว ผู้ป่วยได้รับยา imatinib หากมีการลุกลามของโรค เปลี่ยนมาให้ sunitinib และการรักษาแบบประคับประคอง ตามลำดับ ส่วนในกรณีเกิดโรคซ้ำระหว่างได้รับ adjuvant imatinib ผู้ป่วยจะได้ sunitinib และการรักษาแบบประคับประคองตามลำดับ โดยทุกสถานะสุขภาพผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตจากโรค GIST และจากสาเหตุอื่นๆ

สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง คือ ผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำเป็นการเกิดโรคซ้ำแบบมีการแพร่กระจาย เนื่องจากการทบทวรรณกรรมพบว่า ผู้ป่วยที่ผ่าตัดก้อนมะเร็งได้ทั้งหมดมีโอกาสเกิดซ้ำที่จุดเดิม (local recurrence) น้อยมาก



รูปที่ 1 แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะทางสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูง

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยตัวแปรหลัก 3 ส่วน คือ ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ตัวแปรต้นทุน และตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ โดยมีรายละเอียดของแต่ละตัวแปร ดังนี้

3.9.1 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจากผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรค (no recurrence) ไปเป็นผู้ป่วยที่มีการเกิดโรคซ้ำ (recurrence) รวมถึงความน่าจะเป็นในการเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib ได้มาจากการศึกษาของศรีณัฒพร เตชะสุรังกุล และคณะ (23) ในส่วนของความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant imatinib จะใช้ค่า Hazard ratio ที่ได้จากการศึกษาในต่างประเทศ คู่กับความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib ทั้งนี้ ค่า Hazard ratio ดังกล่าวได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยจากการสืบค้นฐานข้อมูล MEDLINE ในวันที่ 29 สิงหาคม 2557 ใช้คำสำคัญในการสืบค้นและทำการคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่มีความเกี่ยวข้องตามเกณฑ์ในการคัดเข้า (Inclusion criteria) และคัดออก (Exclusion criteria) ดังนี้

คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล:

("Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) AND ("imatinib" [Supplementary Concept]) AND "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]

โดยมีการกำหนดเพิ่มเติมให้เลือกเฉพาะ (limit to) การศึกษาที่เป็น “clinical trial”

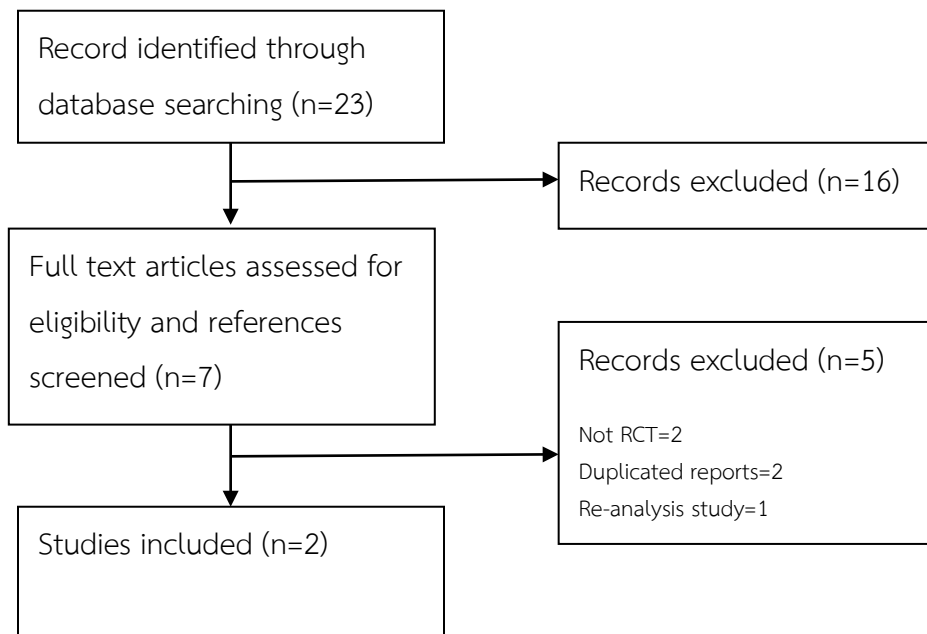
เกณฑ์การคัดเข้า:

1. การศึกษาแบบ Randomized controlled trials (RCTs)
2. การศึกษา ยา imatinib ในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริมเพื่อป้องกันการเกิดโรคซ้ำ
3. มีประชากรที่เป็นกลุ่มผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดเนื้อออกทั้งหมดและเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงร่วมอยู่ในการศึกษา
4. ผลลัพธ์ของการศึกษามีการรายงานค่า Hazard ratio

เกณฑ์การคัดออก:

1. การศึกษาที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย
2. การศึกษาที่เป็นการศึกษาให้ยา imatinib เพื่อการรักษาอื่นๆ ที่ไม่ใช่เพื่อการรักษาเสริม

หลังจากสืบค้นด้วยคำสืบค้นที่กำหนดทำให้ได้บทความจำนวน 23 บทความ โดยจากการคัดเลือกด้วยการอ่านชื่อบทความและบทคัดย่อสามารถคัดเลือกบทความออกได้ 16 บทความ เหลือ 7 บทความเข้าสู่การพิจารณา โดยประเมินจากเนื้อหาฉบับสมบูรณ์ ซึ่งมี 5 บทความถูกคัดออกด้วยเหตุผลคือ ไม่ใช่การศึกษาแบบ RCT จำนวน 2 บทความ เป็นบทความเกี่ยวกับการรับรองยาขององค์การอาหารและยา จำนวน 2 บทความ ซึ่งทั้ง 2 บทความเป็นการนำผลการศึกษาเดิมมาใช้ และอีก 1 บทความเป็นการนำผลการศึกษาเดิมมาวิเคราะห์ผลเพิ่มเติม



รูปที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาของทั้ง 2 บทความ ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยประกอบด้วยการศึกษาของ Joensuu et al. (2012) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูงตามเกณฑ์ Modified NIH criteria เปรียบเทียบผลของการให้ adjuvant imatinib ระยะเวลา 3 ปี กับ 1 ปี มีค่า Hazard ratio ของการเกิด recurrence เท่ากับ 0.46 (95%CI 0.31-0.68) สำหรับอีก 1 การศึกษาซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมคือการศึกษาของ DeMatteo et al. (2009) ซึ่งถึงแม้ว่าจะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหลายระดับรวมกัน แต่มีการนำเสนอผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Sub group analysis) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดเนื้องอกใหญ่กว่า 10 ซม. ด้วย ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำสูง ดังนั้นจึงนำผลการศึกษาในส่วนดังกล่าวมาใช้ในการวิเคราะห์

เนื่องจากในการศึกษานี้กำหนดให้มีการเปรียบเทียบการให้ adjuvant imatinib เป็นเวลา 3 ปี เทียบกับการไม่ให้ยาเสริมเลย อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบในกรณีดังกล่าว จึงมีความจำเป็นต้องวิเคราะห์โดยการวัดผลทางอ้อม (Indirect comparison) จากข้อมูลของทั้งสองการศึกษาที่สืบค้นได้ และเนื่องจากการวัดผลทางอ้อมนี้เป็นกรณีที่ไม่มีข้อมูลความซับซ้อนหรือมีลักษณะการเปรียบเทียบเป็น Ladder design ซึ่งสามารถใช้วิธีการวัดผลทางอ้อมของบูเชอร์ (24) ซึ่งเป็นวิธีการที่มีความถูกต้องมากที่สุด (25) ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม ITC ที่พัฒนาโดย CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (26) ทั้งนี้ จากการวิเคราะห์ดังกล่าว พบว่าการให้ adjuvant imatinib 3 ปี เทียบกับการไม่ให้ยาเสริมเลยมี Hazard ratio ของการเกิด recurrence เท่ากับ 0.133 (95%CI 0.064-0.277)

ตารางที่ 3 ค่า Hazard ratio (HR) ของการเกิด recurrence ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและจากการวิเคราะห์โดยการวัดผลทางอ้อม (Indirect comparison)

| การศึกษา | ผู้ป่วย | แนวทางที่สนใจ | แนวทางเปรียบเทียบ | HR | 95%CI |
|---------------------|--|-----------------|-------------------|-------|-------------|
| Joensuu 2012 (10) | ผู้ป่วยความเสี่ยงสูงตามเกณฑ์ Modified NIH criteria | ให้ยาเสริม 3 ปี | ให้ยาเสริม 1 ปี | 0.46 | 0.31-0.68 |
| DeMatteo 2009 (9) | ผู้ป่วยที่มีขนาดเนื้องอก 3 ซม. ขึ้นไป* | ให้ยาเสริม 1 ปี | ไม่ให้ยาเสริม | 0.29 | 0.16-0.55 |
| Indirect comparison | - | ให้ยาเสริม 3 ปี | ไม่ให้ยาเสริม | 0.133 | 0.064-0.277 |

*นำเฉพาะผลการศึกษาของผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนเนื้อ 10 ซม. ขึ้นไปมาทำการวิเคราะห์ indirect comparison

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ระบุชัดเจนว่าการให้ adjuvant imatinib มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอด Overall survival (OS) โดยระยะเวลาการอยู่รอดที่ดีขึ้นจากการศึกษาอาจมาจากการได้รับการรักษาเมื่อเกิด recurrence แล้ว ดังนั้น การศึกษานี้จึงกำหนดให้ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant imatinib เท่ากับความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib

ความน่าจะเป็นของการหยุดยา adjuvant imatinib ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ ทั้งนี้ กำหนดให้ผู้ป่วยที่หยุดยา adjuvant imatinib มีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา adjuvant imatinib ตั้งแต่ต้น

สำหรับความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพภายหลังผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำแล้ว ซึ่งประกอบด้วยความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและเกิดการลุกลามจากการรักษาด้วยยาที่สนใจ คือ imatinib และ sunitinib รวมถึงความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่จะเสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยยาที่สนใจได้มาจากการศึกษาของ อดุลย์ โมฮารา (2555) (22)

3.9.2 ตัวแปรต้นทุน

ต้นทุนในมุมมองทางสังคม ประกอบด้วย

1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าการตรวจวัดเพื่อติดตามการรักษา ค่าการรักษาที่เกิดจากอาการข้างเคียงจากยา เป็นต้น ข้อมูลค่ายาซึ่งประกอบด้วยยา imatinib และ sunitinib ที่นำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติที่ได้จากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (ระยะดำเนินการ มกราคม-มีนาคม 2557) โดย imatinib 400 มก. ราคา 3,659.40 บาทต่อเม็ด และ sunitinib 12.5 มก. ราคา 1,100.53 บาทต่อแคปซูล

ต้นทุนการรักษาพยาบาลอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ยังไม่เกิดโรคซ้ำ เก็บข้อมูลจากจำนวนทรัพยากรที่ถูกใช้ไปในการรักษาและติดตามอาการผู้ป่วย GIST ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในระหว่างปี 2552-2557 และทำการคำนวณต้นทุนที่เกิดขึ้นโดยใช้รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (27) ในส่วนของต้นทุนในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา adjuvant imatinib อ้างอิงจำนวนทรัพยากรที่น่าจะมีการใช้ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ขึ้นตามการศึกษาของ Joensuu (2012) และคำนวณต้นทุนที่เกิดขึ้นโดยใช้รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ ข้อมูลต้นทุนการรักษาพยาบาลที่เกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำแล้ว ได้มาจากการศึกษาของอดุลย์ โมฮารา (2555) ทั้งนี้ ข้อมูลต้นทุนที่เป็นค่าเงินในอดีตจะถูกแปลงเป็นค่าเงินในปีปัจจุบัน โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index: CPI) ในหมวดการตรวจรักษาและบริการส่วนบุคคลเฉลี่ยปี 2557

2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ได้แก่ ต้นทุนค่าเดินทาง ค่าอาหาร และการสูญเสียรายได้จากการดูแลผู้ป่วยของญาติในการพาผู้ป่วยมารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล คำนวณโดยใช้ข้อมูลจำนวนครั้งต่อเดือนในการเข้ามารักษาหรือติดตามอาการของผู้ป่วยซึ่งได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์คูณกับต้นทุนต่างๆ ดังกล่าว (ต่อครั้ง) ซึ่งได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ

3.9.3 ตัวแปรอรรถประโยชน์

ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ และ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทย เพื่อวัดค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแล้วแปลงเป็นค่าอรรถประโยชน์ด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของประชากรไทย (28) ซึ่งในการเก็บข้อมูลนี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ และคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ตารางที่ 4 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร | รูปแบบการกระจาย | ค่าเฉลี่ย | ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | อ้างอิง |
|--|-----------------|-----------|---------------------------|---------|
| ความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib (ต่อ1 เดือน) | | | | |
| ความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำที่เวลา 1 ปี | Beta | 0.0205 | 0.0041 | (23) |
| ความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำที่เวลา 3 ปี | Beta | 0.0154 | 0.0031 | |
| ความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำที่เวลา 5 ปี | Beta | 0.0056 | 0.0011 | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรค GIST ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib (ต่อ1 เดือน) | | | | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่เวลา 1 ปี | Beta | 0.0017 | 0.0003 | (23) |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่เวลา 3 ปี | Beta | 0.0031 | 0.0006 | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่เวลา 5 ปี | Beta | 0.0028 | 0.0006 | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่เวลา 7 ปี | Beta | 0.0020 | 0.0004 | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตที่เวลา 9 ปี | Beta | 0.0038 | 0.0008 | |
| ความน่าจะเป็นในการลุกลามจากการรักษา (ต่อ1 เดือน) | | | | |
| การลุกลามจาก imatinib | Beta | 0.015 | 0.0038 | (22) |
| การลุกลามจาก sunitinib | Beta | 0.012 | 0.0010 | |
| ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากการรักษา (ต่อ1 เดือน) | | | | |
| การเสียชีวิตจาก imatinib | Beta | 0.0056 | 0.0009 | (22) |
| การเสียชีวิตจาก sunitinib | Beta | 0.0289 | 0.0087 | |
| การเสียชีวิตจากการรักษาแบบประคับประคอง | Beta | 0.0680 | 0.0093 | |
| ความน่าจะเป็นในการหยุดยา (ต่อ1 เดือน) | | | | |
| ได้รับ adjuvant imatinib 1 ปี (1-6 เดือน) | Beta | 0.0136 | 0.0014 | (29) |
| ได้รับ adjuvant imatinib 1 ปี (7-12 เดือน) | Beta | 0.0009 | 0.0001 | |
| ได้รับ adjuvant imatinib 3 ปี (1-6 เดือน) | Normal | 0.0097 | 0.0001 | |
| ได้รับ adjuvant imatinib 3 ปี (7 เดือนขึ้นไป) | Beta | 0.0028 | 0.0003 | |
| ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (บาทต่อเดือน) | | | | |

| ตัวแปร | รูปแบบการกระจาย | ค่าเฉลี่ย | ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | อ้างอิง |
|---|-----------------|-----------|---------------------------|----------------------------------|
| ต้นทุนค่ายา imatinib 400 มก./วัน | - | 111,306 | - | (30) |
| ต้นทุนค่ายา sunitinib 50 มก./วัน | - | 82,173 | - | |
| ต้นทุนการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและไม่ได้รับยา adjuvant imatinib | gamma | 2,758 | 308 | ฐานข้อมูลโรงพยาบาลสงขลา นครินทร์ |
| ต้นทุนการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและได้รับยา adjuvant imatinib* | gamma | 1,477 | 573 | |
| ต้นทุนการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำและได้รับยา imatinib* | gamma | 421 | 38 | (22) |
| ต้นทุนการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำและได้รับยา sunitinib* | gamma | 714 | 150 | |
| ต้นทุนการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง | gamma | 424 | 78 | |
| ต้นทุนการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา adjuvant imatinib | gamma | 570 | 114 | ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ |
| ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ | | | | |
| ค่าเดินทาง (บาทต่อครั้ง) | gamma | 296 | 24 | (27) |
| ค่าอาหาร (บาทต่อครั้ง) | gamma | 109 | 11 | |
| การสูญเสียรายได้จากการดูแลผู้ป่วยของญาติ (บาทต่อครั้ง) | gamma | 99 | 37 | |
| การมารับการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและไม่ได้รับยา adjuvant imatinib (ครั้งต่อเดือน) | gamma | 0.3 | 0.1 | ฐานข้อมูลโรงพยาบาลสงขลา นครินทร์ |
| การมารับการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและได้รับยา adjuvant imatinib (ครั้งต่อเดือน) | gamma | 0.6 | 0.2 | |
| การมารับการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยที่มี | - | 1 | - | (22) |

| ตัวแปร | รูปแบบการกระจาย | ค่าเฉลี่ย | ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | อ้างอิง |
|--|-----------------|-----------|---------------------------|-----------------|
| การเกิดโรคซ้ำ (ครั้งต่อเดือน) | | | | |
| ค่าอรรถประโยชน์ | | | | |
| ผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและไม่ได้รับยา adjuvant imatinib | Beta | 0.89 | 0.03 | สัมภาษณ์ผู้ป่วย |
| ผู้ป่วยที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำและได้รับยา adjuvant imatinib | Beta | 0.79 | 0.09 | |
| ผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำและได้รับยา imatinib | Beta | 0.66 | 0.05 | (22) |
| ผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำและได้รับยา sunitinib | Beta | 0.58 | 0.06 | |
| ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง | Beta | 0.42 | 0.03 | |

*ต้นทุนการรักษาพยาบาลดังกล่าวไม่รวมต้นทุนค่ายา (imatinib หรือ sunitinib)

3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

คำนวณค่า Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) โดยใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$\text{Cost ของการรักษาเสริมโดยใช้ imatinib (ทางเลือก XX)} - \text{Cost ของการรักษาโดยไม่ใช้ imatinib (current practice)}$$

$$\text{QALY ของการรักษาเสริมโดยใช้ imatinib (ทางเลือก XX)} - \text{QALY ของการรักษาโดยไม่ใช้ imatinib (current practice)}$$

3.10.2 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์หรือ ICER เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา โดยประกอบด้วย

- การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) โดยเป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรที่สนใจครั้งละหนึ่งตัวแปร
- การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) เป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล (Distribution) โดยทำการสุ่มคำนวณแบบ Monte Carlo Simulation จำนวน 1,000 ครั้ง และนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวในรูปของกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็ม

ใจจ่ายต่อ 1 ปี สุขภาวะที่เพิ่มขึ้นกับความน่าจะเป็นที่เทคโนโลยีนั้นๆ จะมีความคุ้มค่า (Cost-effectiveness acceptability curves)

3.10.3 การวิเคราะห์ความไวของราคายา

หากราคายา ณ ปัจจุบันยังไม่มีค่าความคุ้มค่า การวิเคราะห์ Threshold analysis จะถูกนำมาใช้เพื่อวิเคราะห์หาราคายาที่ทำให้มีความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท/ปี สุขภาวะ

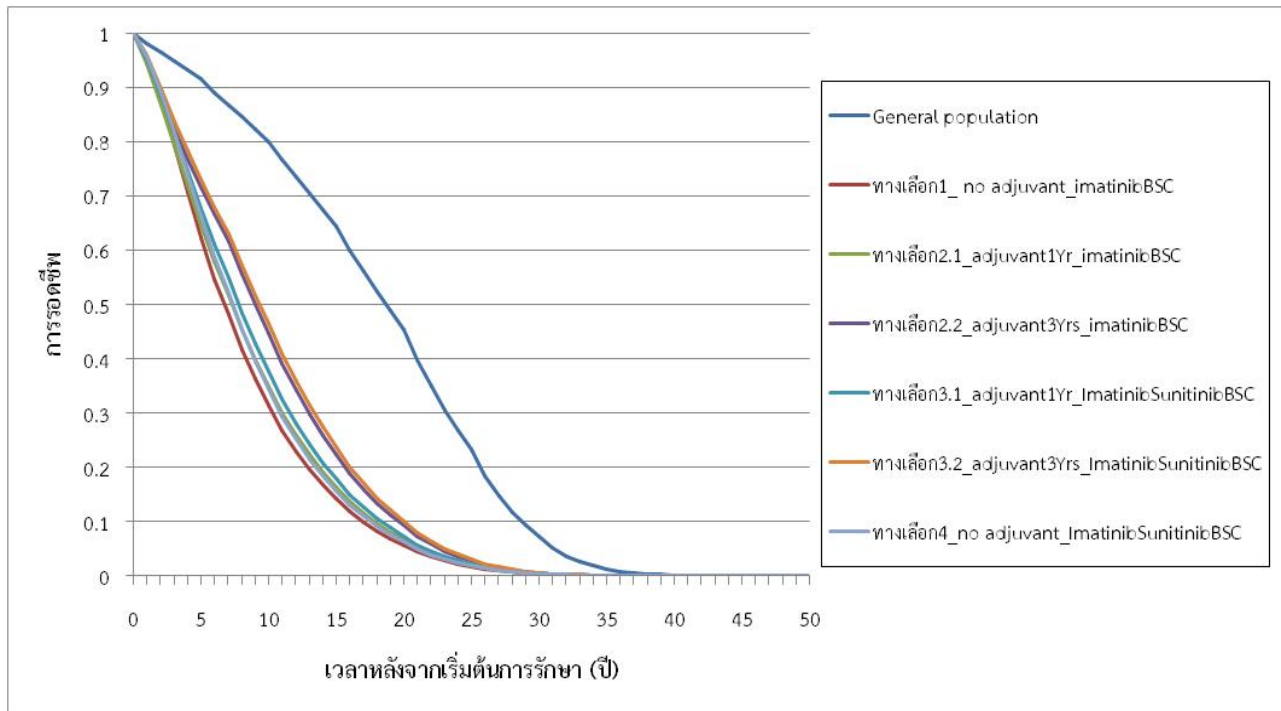
3.10.4 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

คำนวณจากอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง กับต้นทุนในมุมมองรัฐบาล แล้วประมาณค่าภาระงบประมาณในอีก 5 ปีข้างหน้า

4. ผลการศึกษา

4.1 อัตราการรอดชีพ (Overall survival)

ผลการวิเคราะห์การรอดชีพของประชากรไทยทั่วไปและผู้ป่วยโรค GIST โดยเปรียบเทียบระหว่าง 4 ทางเลือกที่ทำการศึกษาพบว่า ทางเลือกที่ 3.2 ผู้ป่วยได้รับ adjuvant imatinib 3 ปี และหากเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยได้รับยา imatinib sunitinib และการรักษาแบบประคับประคองตามลำดับ สามารถยืดอายุผู้ป่วยได้มากที่สุด โดยมี median overall survival เท่ากับ 10 ปี ในขณะที่ทางเลือกในปัจจุบัน ทางเลือกที่ 1 คือ ทางเลือกที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ adjuvant imatinib และหากเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยได้รับยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคองตามลำดับมี median overall survival น้อยที่สุด เท่ากับ 7 ปี ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีพจำแนกตามแนวทางการรักษา

4.2 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

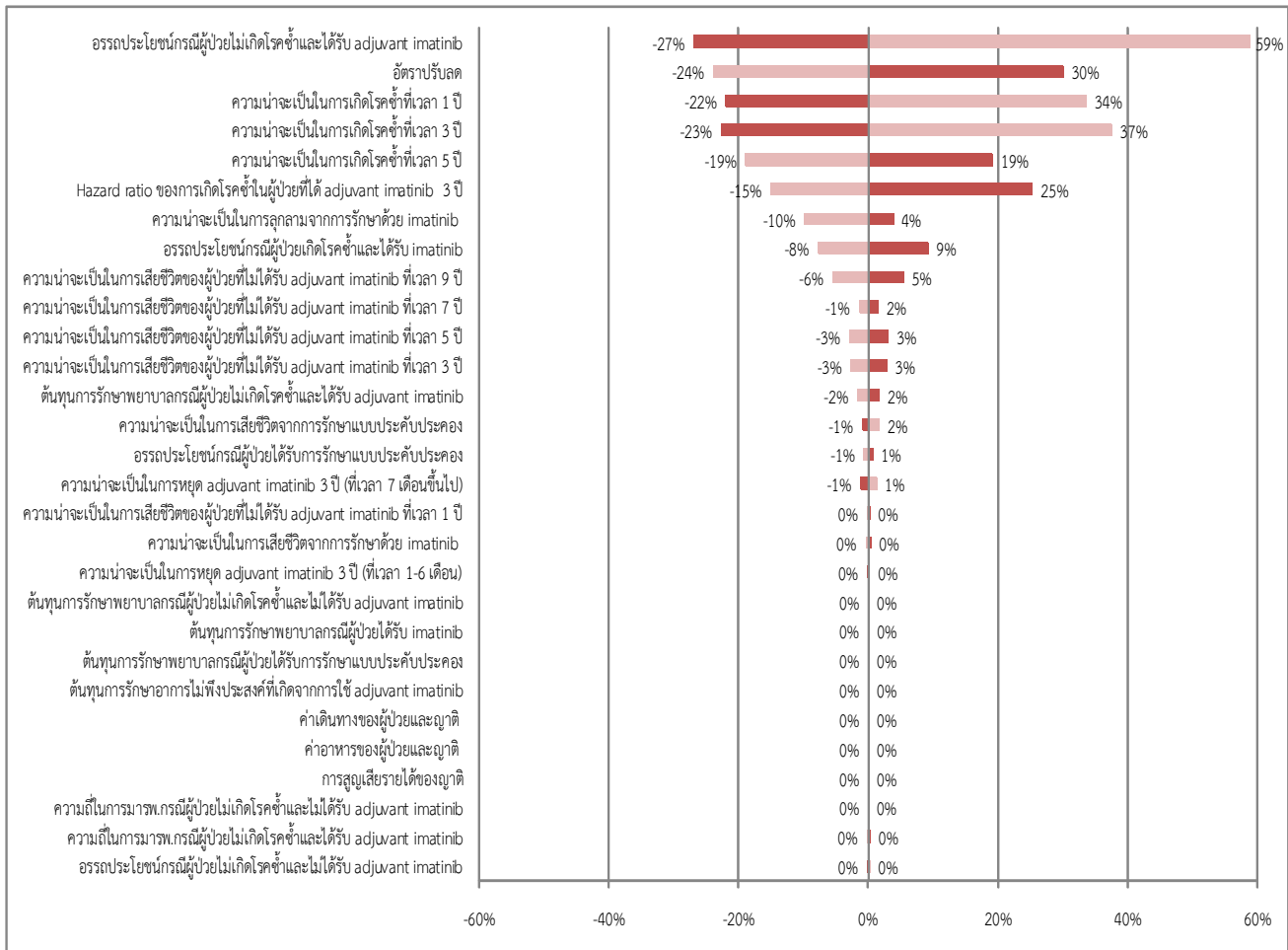
การรักษาด้วยทางเลือกที่ 3.2 คือทางเลือกที่ผู้ป่วยได้รับ adjuvant imatinib 3 ปี และหากเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยได้รับยา imatinib sunitinib และการรักษาแบบประคับประคอง ใช้ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยตลอดช่วงชีวิตสูงสุด ประมาณ 5.1 ล้านบาท และให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้งปีชีวิตและปีสุขภาวะสูงสุดด้วยเท่ากับ 8.17 และ 6.65 ตามลำดับ ในขณะที่ทางเลือกที่เป็นแนวทางปัจจุบันใช้ต้นทุนในการรักษาต่ำที่สุด ประมาณ 2.7 ล้านบาท และให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพต่ำที่สุดด้วย โดยให้ปีชีวิตและปีสุขภาวะเท่ากับ 6.72 และ 5.34 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม จากการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) พบว่า ทางเลือกที่ 2.2 คือ ทางเลือกที่ผู้ป่วยได้รับ adjuvant imatinib 3 ปี และหากเกิดโรคซ้ำผู้ป่วยได้รับยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ประมาณ 1.6 ล้านบาท/ปีสุขภาวะ ซึ่งดีกว่าทางเลือกอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 5 ทั้งนี้ ผลการวิเคราะห์ค่า ICER ในมุมมองทางสังคมดังกล่าว สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ในมุมมองของผู้ให้บริการเช่นกัน ดังแสดงในภาคผนวก 2

ตารางที่ 5 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาต่างๆ ในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง

| แนวทางการรักษา | ต้นทุนรวม (บาท) | ปีชีวิต | | ปีสุขภาวะ | ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น | ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น | ICER |
|-----------------------------------|--------------------|------------|------------|-----------|--------------------|-----------------------|-----------|
| | | ก่อนปรับลด | หลังปรับลด | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทางปัจจุบัน) | 2,744,275 | 8.13 | 6.72 | 5.34 | - | - | - |
| ทางเลือกที่ 4 | 3,368,809 | 8.57 | 7.05 | 5.58 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 2.1 | 3,393,388 | 8.56 | 7.01 | 5.63 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 3.1 | 3,979,869 | 8.97 | 7.33 | 5.86 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 4,648,080 | 9.87 | 7.95 | 6.50 | 1,903,805 | 1.15 | 1,648,801 |
| ทางเลือกที่ 3.2 | 5,056,583 | 10.17 | 8.17 | 6.65 | 408,503 | 0.16 | 2,608,264 |

4.3 การวิเคราะห์ความไว

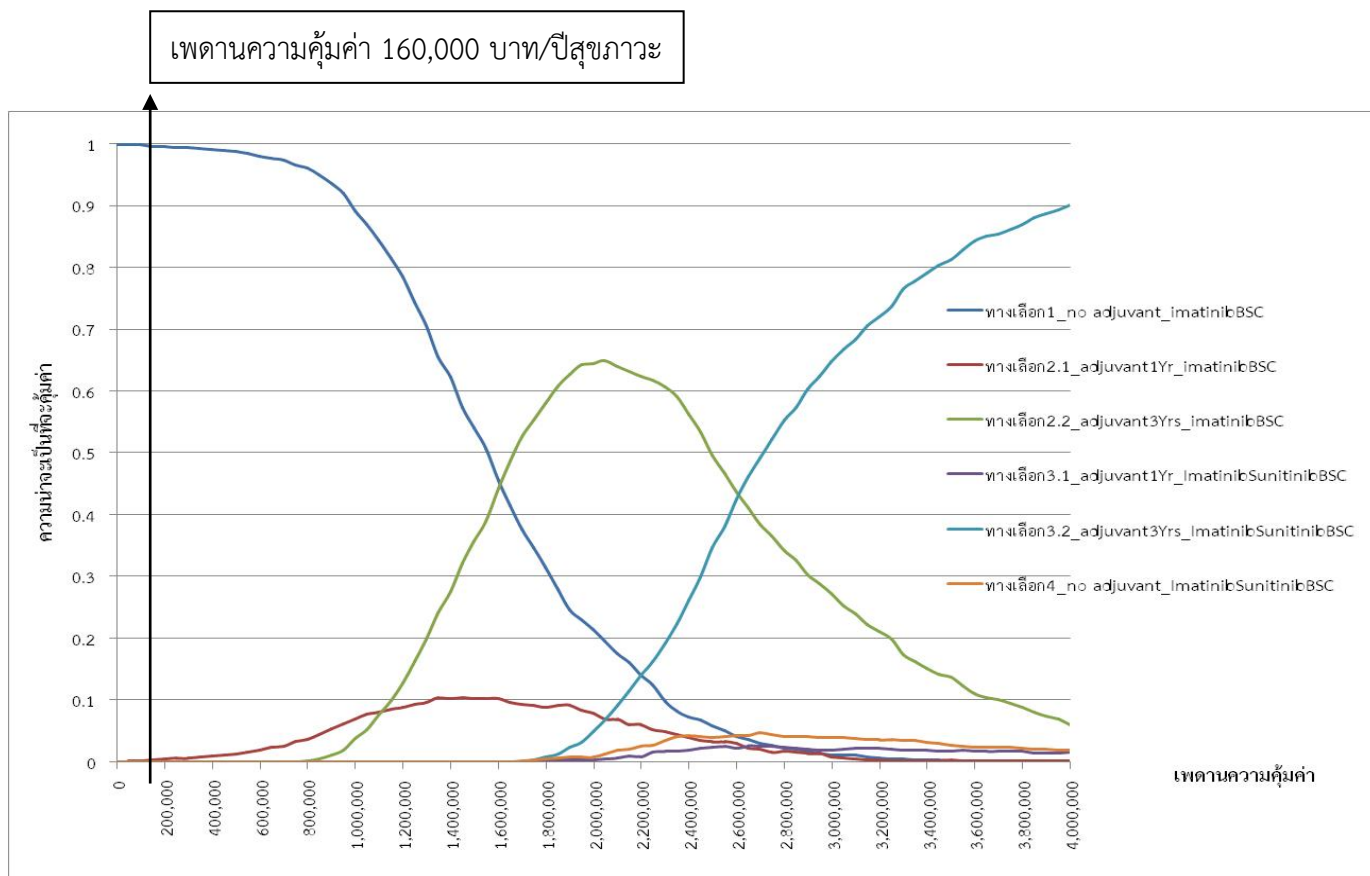
การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) โดยการปรับเปลี่ยนค่าตัวแปรที่สนใจครั้งละหนึ่งตัวแปรซึ่งการศึกษานี้ทำการเปลี่ยนค่าตัวแปรในช่วง 95% confidence interval และดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER พบว่า ตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือ ค่าอัตราประโยชน์กรณีผู้ป่วยไม่เกิดโรคซ้ำและได้รับ adjuvant imatinib รองลงมาคือ อัตราปรับลดทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ รวมถึงตัวแปรความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำที่เวลาต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 การวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis

จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ด้วยวิธี PSA ในการให้การรักษาเสริมผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง โดยทางเลือกต่างๆ เพื่อหาโอกาสที่ทางเลือกในการรักษาจะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นในระดับต่างๆ ทั้งนี้จากผลการวิเคราะห์พบว่า ณ ระดับความ

เต็มใจจ่ายหรือเพดานความคุ้มค่าที่ 160,000 บาท/ปีสุขภาพ ทางเลือกที่ 1 คือทางเลือกที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ adjuvant imatinib หากเกิดโรคซ้ำได้รับยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง มีโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่ามากที่สุด ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 กราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (Cost-effectiveness acceptability curve)

4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของราคา

จากการวิเคราะห์ Threshold analysis เพื่อหาราคายา imatinib ที่มีความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท/ปีสุขภาพ พบว่า หากทำการวิเคราะห์จากทางเลือกที่มีแนวโน้มว่าจะคุ้มค่ามากที่สุด คือ ทางเลือกที่ 2.2 ซึ่งให้ adjuvant imatinib 3 ปี โดยถ้ามีการปรับลดราคา imatinib จาก 3,659 บาท/400 mg เป็น 288 บาท/400 mg ทางเลือกดังกล่าวจะมีความคุ้มค่าตามบริบทของประเทศไทย

4.5 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

เนื่องจากยังไม่พบรายงานอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยโรค GIST ในประเทศไทย อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญคาดการณ์ว่า จะมีผู้ป่วยโรค GIST รายใหม่ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูงประมาณ 100 คนต่อปี ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการประมาณการผู้ป่วยสะสมทั้งหมดจากข้อมูลผู้ป่วยรายใหม่ดังกล่าวโดยใช้แบบจำลอง Markov ที่สร้างขึ้น ได้จำนวนผู้ป่วยสะสมทั้งหมด 583 คน ดังนั้น หากมีการนำยา imatinib ในข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาเสริมเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติตามทางเลือกที่ 2.2 ในกรณีที่รัฐบาลเป็นผู้แบกรับภาระค่าใช้จ่ายเองทั้งหมด รัฐบาลจะต้องรับภาระงบประมาณ 3,190 ล้านบาท ในเวลา 5 ปี เพิ่มมากขึ้นกว่าสถานการณ์ปัจจุบันประมาณ 1,991 ล้านบาท แต่หากมีการปรับลดราคาขายตามผลการศึกษาข้างต้น คือ 288 บาท/400 mg จะมีภาระงบประมาณในระยะ 5 ปีอยู่ที่ 322 ล้านบาท ซึ่งเพิ่มมากขึ้นกว่าสถานการณ์ปัจจุบัน ประมาณ 149 ล้านบาท ในเวลา 5 ปี ดังแสดงในตารางที่ 6

นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังวิเคราะห์เพิ่มเติมในกรณีปัจจุบัน ที่มีโครงการช่วยเหลือผู้ป่วยนานาชาติจีแพป (The Glivec International Patient Assistance Program: GIPAP) ซึ่งให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการใช้ยา imatinib ในกรณีผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ และ/หรือมีการแพร่กระจายของโรค ที่อยู่ภายใต้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า (วิเคราะห์จากผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง ที่เป็นผู้ป่วยสะสม 583 คน และอุบัติการณ์ 100 คนต่อปี เช่นเดียวกับกรณีแรกที่รัฐบาลเป็นผู้จ่ายทั้งหมด ทั้งนี้ หากผู้ป่วยยังอยู่ในสถานะที่ไม่มีการเกิดโรคซ้ำ รัฐบาลจะเป็นผู้จ่ายค่ายา imatinib เองเช่นกัน อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำหรือมีการแพร่กระจายของโรคแล้ว GIPAP จะเป็นผู้สนับสนุนค่ายา imatinib ให้สำหรับผู้ป่วยดังกล่าวที่อยู่ภายใต้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ซึ่งมีจำนวนประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้น ในกรณีที่ที่มี GIPAP นี้ เมื่อผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำแล้ว รัฐบาลจะแบกรับค่ายา imatinib สำหรับผู้ป่วยจำนวนเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่านั้น) ถึงแม้รัฐบาลสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไปได้ แต่หากมีการนำยา imatinib บรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติตามทางเลือกที่ 2.2 รัฐบาลจะต้องรับภาระงบประมาณเพิ่มขึ้น 2,815 ล้านบาท ในเวลา 5 ปี อย่างไรก็ตาม หากมีการปรับลดราคาขาย รัฐบาลจะมีภาระงบประมาณเพิ่มขึ้น 214 ล้านบาทในเวลา 5 ปี ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในอีก 5 ปีข้างหน้า สำหรับทางเลือกที่ 2.2 เปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน (ทางเลือกที่1) กรณีรัฐบาลเป็นผู้จ่ายทั้งหมด

| ปีที่ | งบประมาณรายปี (ล้านบาท) | | | | | รวม |
|---|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| กรณี imatinib ราคา 3,659 บาท/400 mg (ราคาปัจจุบัน) | | | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทาง ปัจจุบัน) | 106 | 211 | 274 | 300 | 307 | 1,198 |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 789 | 780 | 824 | 382 | 414 | 3,190 |
| งบที่เพิ่มขึ้น | 683 | 570 | 550 | 82 | 107 | 1,991 |
| กรณี imatinib ราคา 288 บาท/400 mg (ราคาปรับลดที่จะทำให้ทางเลือกที่ 2.2 มีความคุ้มค่า) | | | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทาง ปัจจุบัน) | 25 | 32 | 37 | 39 | 40 | 173 |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 73 | 72 | 77 | 48 | 52 | 322 |
| งบที่เพิ่มขึ้น | 47 | 41 | 40 | 9 | 12 | 149 |

หมายเหตุ: วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจากผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง ที่ความชุกเท่ากับ 583 คน และอุบัติการณ์เท่ากับ 100 คนต่อปี

ตารางที่ 7 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในอีก 5 ปีข้างหน้า สำหรับทางเลือกที่ 2.2 เปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน (ทางเลือกที่1) กรณีมีการสนับสนุนค่ายา imatinib จากโครงการ GIPAP เมื่อผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของโรค (หรือเมื่อเกิดโรคซ้ำ)

| ปีที่ | งบประมาณรายปี (ล้านบาท) | | | | | รวม |
|---|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| กรณี imatinib ราคา 3,659 บาท/400 mg (ราคาปัจจุบัน) | | | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทาง ปัจจุบัน) | 36 | 55 | 68 | 73 | 75 | 308 |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 789 | 779 | 821 | 363 | 371 | 3,123 |
| งบที่เพิ่มขึ้น | 753 | 723 | 753 | 290 | 295 | 2,815 |
| กรณี imatinib ราคา 288 บาท/400 mg (ราคาปรับลดที่จะทำให้ทางเลือกที่ 2.2 มีความคุ้มค่า) | | | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทาง ปัจจุบัน) | 20 | 20 | 20 | 21 | 22 | 103 |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 73 | 72 | 77 | 47 | 48 | 317 |
| งบที่เพิ่มขึ้น | 53 | 53 | 56 | 26 | 27 | 214 |

หมายเหตุ: วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจากผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสในการเกิดโรคซ้ำสูง ที่ความชุกเท่ากับ 583 คน และอุบัติการณ์เท่ากับ 100 คนต่อปี ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่อยู่ภายใต้โครงการ GIPAP (ผู้ป่วยภายใต้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า และเป็น GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ และ/หรือมีการแพร่กระจายของโรค) คิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ และ/หรือมีการแพร่กระจายของโรคทั้งหมด

5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

5.1 สรุปผลการศึกษา

ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา imatinib สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูงพบว่า การให้การรักษาเสริมโดยใช้ adjuvant imatinib ในผู้ป่วยดังกล่าว ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากมีค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มสูงกว่าเกณฑ์การพิจารณาความคุ้มค่า (160,000 บาท/ปีสุขภาวะ) อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาทางเลือกที่มีแนวโน้มว่าจะคุ้มค่ามากที่สุด (ทางเลือกที่มีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อย

ที่สุด) คือ การให้ adjuvant imatinib 3 ปี หลังจากนั้น หากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำได้รับยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง ทางเลือกนี้จะมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย หากมีการปรับลดราคา imatinib เป็น 288 บาท/400 mg

5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าของการใช้ยา imatinib เพื่อการรักษาเสริมจำนวน 4 การศึกษา เป็นการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติจำนวน 2 การศึกษา โดยทำการศึกษาในสหรัฐอเมริกา และเนเธอร์แลนด์ นอกจากนี้ เป็นผลงานการนำเสนอในการประชุมทางวิชาการ 2 การศึกษา ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสกอตแลนด์และกรีซ ทั้ง 4 การศึกษา ทำการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง โดยเปรียบเทียบการใช้ adjuvant imatinib 3 ปี กับการรักษาเสริมโดยใช้ adjuvant imatinib 1 ปี ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ ที่ทำการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ adjuvant imatinib 3 ปี และ 1 ปี เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ adjuvant imatinib นอกจากนี้ การศึกษานี้วิเคราะห์ผลโดยใช้มุมมองทางสังคมเป็นหลักซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศทั้ง 4 การศึกษาที่ใช้มุมมองของรัฐบาล

จากผลการศึกษาในต่างประเทศพบว่า การให้ยา imatinib เพื่อการรักษาเสริมเป็นระยะเวลา 3 ปี มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาดังกล่าวเป็นระยะเวลา 1 ปี ทั้งนี้ เนื่องจากการใช้ตัวเปรียบเทียบที่แตกต่างกันของการศึกษาในต่างประเทศกับการศึกษานี้ ทำให้ข้อสรุปที่ได้แตกต่างกันด้วย อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในต่างประเทศและการศึกษานี้มีความสอดคล้องกันโดยชี้ให้เห็นว่า การให้การรักษาเสริมโดยใช้ adjuvant imatinib 3 ปี ให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้งปีชีวิตและปีสุขภาวะ รวมถึงต้นทุนที่สูงกว่าการให้ adjuvant imatinib 1 ปี

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

1) การศึกษานี้ใช้ค่า Hazard ratio ของการเกิดโรคซ้ำ (recurrence) ที่ได้จากการศึกษาในต่างประเทศ ควบคู่กับความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ adjuvant imatinib ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาในประเทศไทย เพื่อหาค่าความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant imatinib อย่างไรก็ตาม ค่า Hazard ratio ดังกล่าวถูกนำไปคูณในช่วงระยะเวลาเฉพาะที่ผู้ป่วยได้รับยาเท่านั้น คือ 1 ปี และ 3 ปี ซึ่งอาจเป็นการประเมินประสิทธิภาพของยาต่ำกว่าความเป็นจริง

2) ข้อมูล Recurrence free survival และ overall survival ของผู้ป่วยโรค GIST หลังการผ่าตัด ที่ได้จากการศึกษาในประเทศไทย มีมัธยฐานการติดตามผู้ป่วยประมาณ 4 ปีเท่านั้น ดังนั้น สำหรับข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดโรคซ้ำและการเสียชีวิตภายหลังที่ไม่ได้มีการติดตามผู้ป่วยแล้วจะใช้ข้อมูลของปีสุดท้ายที่มีการติดตามผู้ป่วยแทน

3) จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรค GIST หลังการผ่าตัดทั้งที่ได้รับการรักษาเสริมและไม่ได้รับการรักษาเสริม จึงต้องมีการเก็บข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก ยาที่มีราคาแพงและยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ ทำให้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่สามารถเข้าถึงการรักษาเสริม ดังนั้น ข้อมูลอรรถประโยชน์ที่ได้จากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมมีค่อนข้างน้อยด้วย

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูงโดยให้ adjuvant imatinib เป็นระยะเวลา 3 ปี และหากผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำให้ยา imatinib และการรักษาแบบประคับประคอง ถึงแม้จะยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แต่เป็นทางเลือกที่มีแนวโน้มที่จะคุ้มค่ามากที่สุด ดังนั้น เสนอให้มีการใช้การรักษาเสริมตามแนวทางดังกล่าว แต่ให้มีการต่อรองราคา ยา imatinib เพิ่มเติมตามผลการศึกษา

7. ผลประโยชน์ทับซ้อน

คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์จากภายนอกหรือผลประโยชน์ส่วนตนที่ส่งอิทธิพลต่องานวิจัยที่ได้รับมอบหมายทั้งในผลประโยชน์ทางการเงิน หน้าที่และประโยชน์ทางวิชาชีพ

เอกสารอ้างอิง

1. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998 May;152(5):1259-69.
2. วรวิทย์ วาณิชย์สุวรรณ, สมเกียรติ สรรพวีรวงศ์. การดูแลรักษาผู้ป่วย Gastrointestinal stromal tumor. *สงขลานครินทร์เวชสาร.* 2550;25(5):447-54.
3. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol.* 1995 Jan;2(1):26-31.
4. Chiang NJ, Chen LT, Tsai CR, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998-2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC Cancer.* 2014;14:102.
5. Lv M, Wu C, Zheng Y, Zhao N. Incidence and survival analysis of gastrointestinal stromal tumors in shanghai: a population-based study from 2001 to 2010. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:834136.
6. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):821-9.
7. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005 Apr;16(4):566-78.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan;231(1):51-8.
9. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373 (9669):1097-104.
10. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307 (12):1265-72.

11. Yip D, Zalcborg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, et al. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;1-12.
12. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii49-55.
13. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU, 3rd, DeLaney TF, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Aug;10(8):951-60.
14. Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.
15. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(6):351-8.
16. Rutkowski P, Gronchi A. Efficacy and economic value of adjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2013;18(6):689-96.
17. Sanon M, Taylor DC, Parthan A, Coombs J, Paolantonio M, Sasane M. Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States. *J Med Econ*. 2013;16(1):150-9.
18. Majer IM, Gelderblom H, van den Hout WB, Gray E, Verheggen BG. Cost-effectiveness of 3-year vs 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands; a modelling study alongside the SSGXVIII/AIO trial. *J Med Econ*. 2013 Sep;16(9):1106-19.
19. Ward S, Nagy B, Gray E. Cost-effectiveness analysis of three year versus one year imatinib for the treatment of patients at high risk of disease recurrence following surgical resection of KIT (CD117) positive gastrointestinal stromal tumours (GIST). ESMO; Vienna 2012.
20. Raikou M, Boukovinas I, Geitona M. A Cost-effectiveness Analysis of Three Years of Adjuvant Imatinib in Primary KIT+ Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in Greece. ESMO; Vienna 2012.
21. แนวทางการกำกับการใช้ยา Imatinib mesilate. บัญชียาหลักแห่งชาติ. เข้าถึงได้ที่ : <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/node/5100>.
22. อดุลย์ โมฮารรา. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา imatinib และ sunitinib สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีการแพร่กระจายของโรค. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ 2555.

23. Techasurungkul S, Pongpaibul A, Srimuninnimit V. Natural History of Primary High-risk Gastrointestinal Stromal Tumor after Surgery in Thai Patients (A Single Institute Experience in Thailand).
24. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683-91.
25. Jonas DE, Wilkins TM, Bangdiwala S, Bann CM, Morgan LC, Thaler KJ, et al. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation. 2013 Feb Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation.
26. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, D. C. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2009.
27. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ 2552 [เข้าถึงวันที่ 3 พฤศจิกายน พ.ศ.2557]; เข้าถึงได้ที่: <http://www.hitap.net/costingmenu/>.
28. Tongsir S. The Thai population-based preference scores for EQ-5 D health states. Nonthaburi: Burden of Disease (BOD) Program, the Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) and the International Health Policy Program (IHPP); 2009.
29. Heintz D, Noronha-Jackson A, Green S. Short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of perable GIST with a high risk for recurrence: a randomised Phase III study. Clinical Study Report STI571BF103 (Data on file, commercial in confidence)2011.
30. กระทรวงสาธารณสุข. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์. 2557 [เข้าถึงวันที่ 3 พฤศจิกายน พ.ศ.2557]; เข้าถึงได้ที่: <http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?&p=1&type=3&t=3&id=1>.

ภาคผนวก 1

ผลการวิเคราะห์ indirect comparison โดยใช้โปรแกรม ITC เพื่อหาค่า Hazard ratio ของการเกิด recurrence ของการให้ adjuvant imatinib เป็นเวลา 3 ปี เปรียบเทียบกับการไม่ให้ยาเสริม

Effect measure: MD

Number of Treatments: 3

Estimate, 95% LCL, 95% UCL, Reverse

0.46,0.31,0.68,n

0.29,0.16,0.55,n

Indirect Estimate: Treatments (1,3)

Effect measure: Hazard Risk

Estimate: .133

95% confidence interval: .064, .277

Test statistic:

ภาคผนวก 2 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพเปรียบเทียบระหว่างแนวทางการรักษาต่างๆในผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง
 วิเคราะห์ในมุมมองของผู้ให้บริการ (health care provider perspective)

| แนวทางการรักษา | ต้นทุนรวม (บาท) | ปีชีวิต | | ปีสุขภาวะ | ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น | ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น | ICER |
|-----------------------------------|--------------------|------------|------------|-----------|--------------------|-----------------------|-----------|
| | | ก่อนปรับลด | หลังปรับลด | | | | |
| ทางเลือกที่ 1 (แนวทางปัจจุบัน) | 2,720,953 | 8.13 | 6.72 | 5.34 | - | - | - |
| ทางเลือกที่ 4 | 3,343,468 | 8.57 | 7.05 | 5.58 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 2.1 | 3,369,919 | 8.56 | 7.01 | 5.63 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 3.1 | 3,954,505 | 8.97 | 7.33 | 5.86 | dominated | | |
| ทางเลือกที่ 2.2 | 4,622,990 | 9.87 | 7.95 | 6.50 | 1,902,036 | 1.15 | 1,647,269 |
| ทางเลือกที่ 3.2 | 5,030,185 | 10.17 | 8.17 | 6.65 | 407,196 | 0.16 | 2,599,915 |

ภาคผนวก 3 แบบประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

แบบประเมินคุณภาพชีวิต ณ วันนี้

แบบประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D

กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยมของคำถามแต่ละข้อที่ตรงกับภาวะสุขภาพของท่านในวันนี้มากที่สุด

1. การเคลื่อนไหว

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการเดิน
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการเดินบ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถไปไหนได้ และจำเป็นต้องอยู่บนเตียง



2. การดูแลตนเอง

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการอาบน้ำหรือการแต่งตัวบ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถอาบน้ำหรือแต่งตัวด้วยตนเองได้

3. กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ (เช่น การทำงาน, การเรียนหนังสือ, การทำงานบ้าน การทำกิจกรรมในครอบครัว หรือการทำกิจกรรมยามว่าง)

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำ
- 2. ข้าพเจ้ามีปัญหาในการทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำอยู่บ้าง
- 3. ข้าพเจ้าไม่สามารถทำกิจกรรมที่ทำเป็นประจำได้

4. ความเจ็บปวด/ความไม่สบาย

- 1. ข้าพเจ้าไม่มีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบาย
- 2. ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายปานกลาง
- 3. ข้าพเจ้ามีอาการเจ็บปวดหรืออาการไม่สบายมากที่สุด

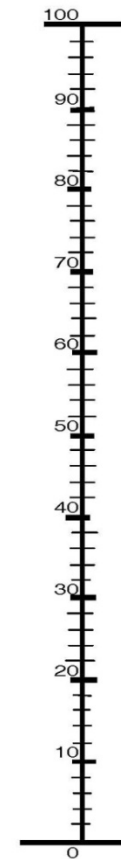
5. ความวิตกกังวล/ ความซึมเศร้า

- 1. ข้าพเจ้าไม่รู้สึกรู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้า
- 2. ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้าปานกลาง
- 3. ข้าพเจ้ารู้สึกวิตกกังวลหรือซึมเศร้ามากที่สุด

แบบประเมินคุณภาพชีวิต VAS

ขอให้ท่านดูที่เส้นๆ นี้ ซึ่งจะมีคะแนนตั้งแต่ 0-100 โดย ให้คิดว่าสุขภาพที่ดีที่สุดมีคะแนนเต็ม 100 คะแนน และสุขภาพที่แย่ที่สุดมีคะแนนเป็นศูนย์

สภาวะสุขภาพที่ดีที่สุด
ที่สามารถจินตนาการได้



สภาวะสุขภาพที่แย่ที่สุด
ที่สามารถจินตนาการได้

(ทำสัญลักษณ์ที่เส้นและระบุตัวเลขเป็นร้อยละ 0-100)

ท่านจะให้คะแนนเท่าไรกับสุขภาพของตัวเองในวันนี้

(กรอกข้อมูลเป็นเลขทศนิยม 0-1)

ภาคผนวก 4 เอกสารรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐


Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

เลขที่ ๒๕๕๗/๕๐๕

| | |
|--------------------|--|
| ชื่อโครงการ | การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา imatinib สำหรับการรักษาสเลิมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง |
| เลขที่โครงการ/รหัส | ID ๐๙-๕๗-๓๘ ย |
| ชื่อหัวหน้าโครงการ | ภญ. ธนพร บุชบาวไล |
| ที่ทำงาน | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฎิญา เสดชิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ลงนาม 
กรรมการและเลขานุการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล)

ลงนาม 
ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประทีกซ์ โอประเสริฐสวัสดิ์)

วันที่รับรอง ๒๒ กันยายน ๒๕๕๗

ระยะเวลาในการศึกษา ๓ เดือน



คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

| | | | |
|---------------------------|---|---------|--|
| รหัสโครงการ: REC: | 57-239-19-2 | | |
| ชื่อโครงการ (ภาษาไทย): | การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณของยา imatinib สำหรับการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (GIST) ที่ได้รับการผ่าตัด และมีโอกาสเกิดโรคซ้ำสูง | | |
| ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ): | Cost-effectiveness of adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour (GIST) recurrence in Thailand | | |
| ผู้วิจัยหลัก: | ภญ.ธนพร บุชบาโว | สังกัด: | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| ผู้ร่วมวิจัย: | 1.นายกิตติพงษ์ อธิบูรณ์บุญ | สังกัด: | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| | 2.นพ.วรวิทย์ วาณิชย์สุวรรณ | สังกัด: | ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |

เอกสารที่รับรอง:

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 20 ตุลาคม 2557
2. โครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 20 ตุลาคม 2557
3. เอกสารชี้แจงอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 20 ตุลาคม 2557
4. เอกสารแสดงเจตนายินยอมของอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับลงวันที่ 20 ตุลาคม 2557
5. แบบบันทึกข้อมูล
6. ประวัติผู้วิจัย

ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยยึดหลักเกณฑ์ตามประกาศ เฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (The International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP) โดยขอให้รายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยทุก 6 เดือน

ลงชื่อ.....
 (รองศาสตราจารย์นายแพทย์บุญสิน ตั้งตระกูลวนิช)
 ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

วันที่รับรอง: 27 ตุลาคม 2557

วันหมดอายุ: 26 ตุลาคม 2558

สำนักงานจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 15 อ.กาญจนวณิช อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
 โทรศัพท์ 0-7445-1149, 0-7445-1157
 โทรสาร 0-7421-2900



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
