

โครงการการศึกษา

ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการยา Temozolomide ในผู้ป่วยมะเร็ง

High-Grade Astrocytoma

กิตติพงษ์ ธิบุรณ์บุญ

ศุภวรินทร์ เพิ่มผลสุข

มีนาคม 2560

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

1. หลักการและเหตุผล

1.1 ปัญหาสุขภาพ

เนื้องอกกลิโอมา (Glioma tumours) ถูกเรียกตามเซลล์ที่เป็นต้นกำเนิดของมะเร็งคือเซลล์เกลีย (Glial cell) องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แบ่งเนื้องอกกลิโอมาออกเป็นสี่ระดับ ตามลักษณะของอัตราการเติบโตของเนื้อเยื่อ (1) คือ ระดับ I (การเจริญเติบโตที่ช้าที่สุด) ถึง ระดับ IV (ที่เติบโตเร็วที่สุด) โดยระดับ III ถึง IV จัดว่าเป็นกลิโอมาที่มีความรุนแรง (High-grade gliomas หรือ HGG) โดยชนิดต่างๆ ของเนื้องอกกลิโอมาแสดงในตาราง 1 ในกลุ่มมะเร็งกลิโอมา มะเร็งที่พบเป็นส่วนใหญ่คือกลุ่มแอสโตรไซโตมา (Astrocytoma) โดยประกอบด้วยมะเร็งที่พบบ่อยคือ **มะเร็งกลัยโอบลาสโตมา (Glioblastoma หรือ GBM) และ มะเร็ง Anaplastic Astrocytoma (AA)** โดยทั้งสองชนิดดังกล่าวที่มีความรุนแรงหรือเรียกรวมกันว่า **high-grade astrocytoma**

เนื้องอกสมองมีสถิติการเกิดที่น้อยกว่าร้อยละ 2 ของการเกิดโรคมะเร็งทั้งหมด (2) ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์เนื้องอกสมอง High-grade astrocytoma พบว่าอยู่ระหว่าง 3.56 ต่อ 100,000 ประชากร โดยร้อยละ 90 ของอุบัติการณ์ดังกล่าวเป็นมะเร็ง GBM และร้อยละ 10 เป็นมะเร็ง Anaplastic astrocytoma (3) สำหรับประเทศไทย นั้นตามข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ICD 10: C71) พบว่าส่วนใหญ่มะเร็งดังกล่าวเกิดกับผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 35-55 ปี จากสถิติย้อนหลัง 5 ปี พบว่ามีการวินิจฉัยผู้ป่วยใหม่ในมะเร็ง GBM ปีละ 12-16 ราย โดยพบผู้ป่วยผู้ชายมากกว่าผู้หญิง สำหรับปีล่าสุดของข้อมูลคือปี 2557 พบผู้ป่วย GBM 16 รายซึ่งเท่ากับประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเนื้องอกสมองทั้งหมดที่ถูกวินิจฉัยในปีดังกล่าว (ภาคผนวก 1)

อาการของมะเร็งกลิโอมาเกรดที่มีความรุนแรงขึ้นอยู่กับขนาด ที่ตั้ง และระดับของการแพร่กระจายของเนื้องอก โดยอาการหลักที่พบคือ ปวดหัว, คลื่นไส้, อาเจียน, มีภาพพลาสมา มีปัญหาในการพูด และ

ความสามารถทางปัญญา และการทำงานที่ลดลง (4) การวินิจฉัยมะเร็ง high-grade astrocytoma ทำได้โดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) สแกน หรือ MRI การวินิจฉัยโรคได้รับหลังจากนั้นสามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจชิ้นเนื้อในช่วงของการผ่าตัดศัลยกรรม หรือจากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจโดยไม่ต้องผ่าตัด (Biopsy) ถ้าหากไม่สามารถผ่าตัดได้

หากผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma ไม่ได้ได้รับการรักษาใดๆ ผู้ป่วยจะสามารถมีชีวิตอยู่รอดได้ไม่เกิน 1 ปี (5-7) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาสมัยใหม่ประมาณ 25% ของผู้ป่วยจะมีมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (Median survival) เป็นเวลา 2 ปี, และ 10% ของผู้ป่วยจะอยู่รอดเป็นเวลา 5 ปี (8) การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับ อายุ และ สภาวะร่างกาย (Performance status) โดยการวัดสภาวะร่างกายสามารถทำได้โดยการใช้แนวทางที่แนะนำคือ Karnofsky Performance Status (KPS) (9) ซึ่งมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0 (แย่สุด) ถึง 100 (ดีที่สุด) (10) โดยจะพบการพยากรณ์โรคที่ดีในผู้ป่วยที่อายุน้อย รวมถึงมีคะแนนสภาวะร่างกายที่น่าพึงพอใจ (มากกว่า 70 คะแนน)

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับ high-grade gliomas ตามองค์การอนามัยโลก (WHO) (10)

Glioma	Grade III	Grade IV
Astrocytoma Giant cell	Anaplastic Astrocytoma (AA)	Glioblastoma multiforme (GBM) Glioblastoma (rare) Gliosarcoma (rare)
Oligodendroglioma	Anaplastic Oligodendroglioma (AO)	
Mixed	Anaplastic Oligoastrocytoma (AOA)	

Ependymoma	Anaplastic Ependymoma	
------------	--------------------------	--

1.2 เทคโนโลยีทางการแพทย์

การรักษาที่เป็นมาตรฐานของมะเร็ง high-grade astrocytoma ประกอบด้วยการรักษาแบบผสมผสานระหว่างการผ่าตัด ศัลยกรรมตามด้วยการรักษาด้วยรังสีและการใช้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัดมีวัตถุประสงค์เพื่อผ่าตัดเนื้องอกให้ออกได้มากที่สุด อย่างไรก็ตามในบางกรณีสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้เฉพาะบางส่วน

การฉายรังสีรักษาสามารถยืดอายุของผู้ป่วยและถูกแนะนำให้ดำเนินการหลังการผ่าตัด ปัจจุบันการมาตรฐานการรักษาด้วยการฉายรังสีคือการฉายรังสีเฉพาะส่วน (involved-field radiotherapy: IFRT) โดยเป็นการฉายรังสี 60 gray (Gy) ใน 30 ครั้ง โดยใช้ระยะเวลาในการรักษา 6-8 สัปดาห์

ในปี 2548 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาเคมีบำบัด temozolomide (11) โดยยา Temozolomide (TMZ) เป็นการทำปฏิกิริยากับร่างกายเพื่อให้เกิด monomethyl triazenimidazole trizenoimidazole carboxamide (MTIC) ซึ่งสามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์มะเร็งได้ ยา temozolomide ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี 2550 สำหรับข้อบ่งชี้ใน 1) ผู้ป่วยมะเร็ง GBM รายใหม่ โดยเป็นการใช้ร่วมกัน (Concomitant therapy) กับการรักษาด้วยรังสี และการรักษาเสริม (Adjuvant therapy) และ 2) ผู้ป่วยกลิโอมารุนแรง อาทิ GBM และ anaplastic astrocytoma ที่มีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำ (12)

ขนาดที่มีของการใช้ยา temozolomide คือ 5 มิลลิกรัม (มก.) 20 (มก.) 100 (มก.) และ 250 (มก.) ต่อเม็ด ปริมาณการให้ยาที่แนะนำคือ 75 มก./วัน/m² เป็นระยะเวลา 42 วันรวมกันกับการรักษาด้วยรังสีจำนวน 60 Gy (ครั้งละ 2 Gy เป็นจำนวน 30 ครั้ง) หลังจากนั้นให้มีการรักษาเสริมโดยให้ยาที่ 150 มก./m² เป็นประจำทุกวันเป็นเวลา 5 วันในหนึ่งรอบการรักษา (28 วัน) โดยการรักษาจะต้องไม่เกิน 6 รอบ ปริมาณที่

อาจจะเพิ่มขึ้นถึง 200 มก./m² โดยยา temozolomide มีผลข้างเคียง ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร ท้องผูก
เมื่อยล้า ปวดศีรษะ มีภาวะเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ และคลื่นไส้อาเจียน

1.3 หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง

1.3.1 ประสิทธิภาพของเทคโนโลยีทางการแพทย์

ปี 2552 ได้มีการตีพิมพ์ผลการศึกษากทางคลินิก (RCT) ที่ใหญ่ที่สุดของ temozolomide ซึ่งประกอบด้วย
การเข้าร่วมของผู้ป่วยมะเร็ง GBM ที่มีอายุ 18-70 ปี ที่มีสถานะความสามารถ(Performance status) ตาม
เกณฑ์ของ WHO ในระดับ 2 หรือดีกว่า (ต่ำกว่า) โดยมีการสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ
temozolomide (n = 287) หรือการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว (n = 286) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 56 ปี
(19-70 ปี) ในกลุ่มการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide กลุ่มและ 57 ปี (ช่วง 23-71 ปี) ในกลุ่มรักษาด้วย
รังสีอย่างเดียว โดยจากการวินิจฉัยเนื้อเยื่อมะเร็งพบว่าร้อยละ 93 ของผู้ป่วยเป็นมะเร็ง GBM ในการรักษาด้วย
รังสีร่วมกับ temozolomide ร้อยละ 39 ของผู้ป่วยคือผู้ป่วยที่ผ่าตัดเนื้องอกได้ออกทั้งหมด (Complete
resection) ขณะที่ ร้อยละ 44 ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกออกบางส่วน (Partial resection) และร้อยละ 17 คือ
ผู้ป่วยที่ได้รับเพียงการตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy) สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่าง
เดียวมีความดังกล่าวกว่ามีความคล้ายคลึงกับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide คือ (40%, 45% และ
16%) การศึกษามีมาตรฐานการติดตามผู้ป่วยที่ 28 เดือน

จากการศึกษาพบว่ามาตรฐานการอยู่รอดเท่ากับ 14.6 เดือน (95% CI 13.2-16.8 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วย
รังสีร่วมกับ temozolomide และ 12.1 เดือน (95% CI 11.2-13 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว
โดยอัตราส่วนเสี่ยงภัย (Hazard ratio (HR)) เท่ากับ 0.6 (95% CI 0.5-0.7) อัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนเท่ากับ
61.1% ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และ 50.6% ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว อัตรา
การรอดชีวิตที่ 24 เดือนที่เท่ากับ 26.5% และ 10.4% ตามลำดับ การศึกษาพบว่ามาตรฐานระยะเวลาปราศจาก

การลุกลามเท่ากับ 6.9 เดือน (95% CI 5.8-8.2 เดือน) ในการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และ 5 เดือน (95% CI 4.2-5.5 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว

การศึกษาได้รายงานการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในหลายกลุ่มย่อย อาทิ พบว่า HR ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมี สถานะความสามารถเท่ากับ 0 ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide เท่ากับ 0.5 (95% CI 0.3-0.9) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว เป็นต้น

สำหรับผลข้างเคียงที่พบคือ ผู้ป่วยบางรายมี myelosuppression ที่รุนแรง (การลดลงของความสามารถของไขกระดูกผลิตเม็ดเลือด) โดยมีรายงานในร้อยละ 16 ของผู้ป่วยในการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide โดยไม่พบ myelosuppression ที่รุนแรงในกลุ่มที่รักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือ อ่อนเพลีย อาการ (Constitutional symptoms เช่น ไข้ หนาวสั่น) และการติดเชื้อ ยังพบได้บ่อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide เทียบกับกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว

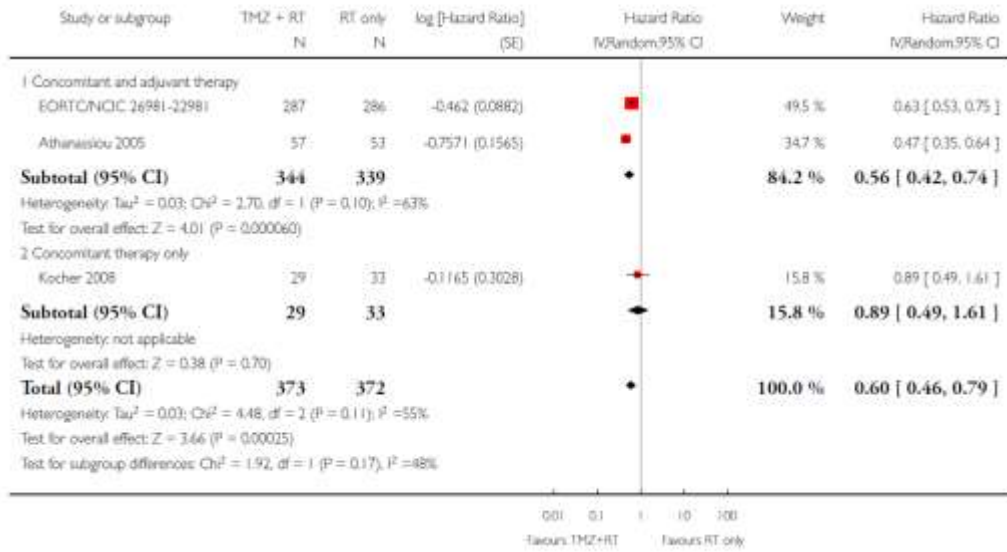
รูปที่ 1 และ 2 แสดงผลการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของ Cochrane โดยพบว่ามีการศึกษาที่เข้าเกณฑ์คัดเลือก 2 การศึกษา และจากการวิเคราะห์พบว่า HR สำหรับการอยู่รอด (Overall survival) ของการให้รักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide (Concomitant/adjuvant therapy) เทียบกับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 0.56 (95% CI 0.42-0.74) และ HR สำหรับการปราศจากการลุกลาม (Progression-free survival) ของการให้รักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide (Concomitant/adjuvant therapy) เทียบกับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวเท่ากับเท่ากับ 0.54 (95% CI 0.54-0.64)

Analysis 1.1. Comparison 1 Primary Concomitant/Adjuvant Therapy, Outcome 1 Overall survival.

Review: Temozolomide for high grade glioma

Comparison: 1 Primary Concomitant/Adjuvant Therapy

Outcome: 1 Overall survival



รูป 1 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานการอยู่รอดหลังจากการให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีและรักษา

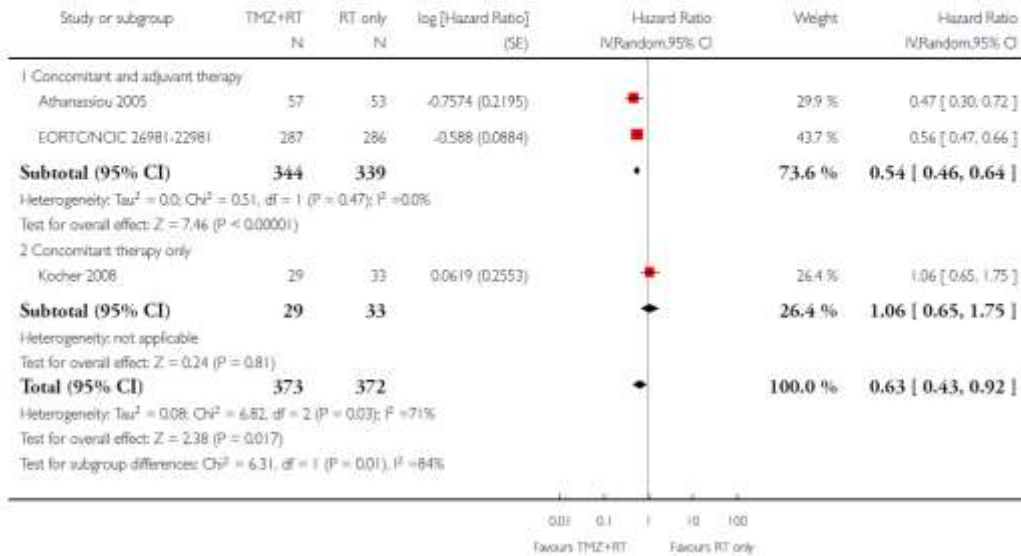
เสริมต่อ

Analysis 1.2. Comparison 1 Primary Concomitant/Adjuvant Therapy, Outcome 2 Progression-free survival.

Review: Temozolomide for high grade glioma

Comparison: 1 Primary Concomitant/Adjuvant Therapy

Outcome: 2 Progression-free survival



รูป 2 ผลการวิเคราะห์ห่อถิมาณการปราศจากการลุกลามหลังจากการให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสี และรักษาเสริมต่อ

1.3.2 การศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยีที่ผ่านมา

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของยา Temozolomide ที่ผ่านมา พบการศึกษาจากต่างประเทศทั้งหมด 9 การศึกษา โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกา พบการศึกษาในประเทศรายได้กลางถึงกลาง (LMICs) 1 การศึกษา คือ จากประเทศจีน ดังสรุปไว้ใน ตารางที่ 2 โดยการศึกษาส่วนใหญ่ในระยะหลังเปรียบเทียบการให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีและให้ยาภายหลังการฉายรังสี เทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยก่อนหน้ามีการศึกษาเทียบยา temozolomide กับยาอื่น อาทิ lomustine จากการศึกษาของประเทศแคนาดา เป็นต้น สำหรับผลการศึกษาโดยภาพรวมพบว่ายา

temozolomide มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มหรือที่สูง อย่างไรก็ตามค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มนั้นอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับการเกณฑ์การตัดสินใจความคุ้มค่า ยกเว้นการศึกษาจากประเทศจีนที่ต้นทุนประสิทธิผลของยานั้นสูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่า อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแสดงให้เห็นว่ายาดังกล่าวสามารถมีความคุ้มค่าได้หากใช้กับกลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่ม อาทิ กลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี เป็นต้น

ตารางที่ 2 การศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของยา Temozolomide

ที่	การศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	ประชากร	ประเทศ	ทางเลือก	วิธีการ	ผลการศึกษา (TMZ icer)
1	Diebold G.	2014	Newly diagnose GBM	ฝรั่งเศส	เปรียบเทียบ ประชากร 2 กลุ่ม จากเวลาที่ต่างกัน	Medical record review	€54,355/LY
2	Messali A.	2013	Newly diagnose GBM	สหรัฐ	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Markov	\$102,364/QALY (Temodar) \$8,875/QALY (Generic)
3	Wu B.	2012	Newly diagnose GBM	จีน	TMZ+RT vs Nitrosourea+RT (Concomitant + Adjuvant), และ RT alone	Markov	RT+TMZ vs RT = \$87,940/QALY RT+TMZ vs RT = \$6,125/QALY (อายุ < 50)
4	Lamers L.M.	2008	Newly diagnose GBM	สวิสเซอร์แลนด์ แคนาดา เนเธอร์แลนด์	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Economic evaluation alongside clinical trial	€37,361/LY
5	Garside R.	2007	Newly diagnosed high-grade glioma	อังกฤษ	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Markov	£35,861/QALY

6	Mabasa V.H.	2006	Recurrent malignant glioma	แคนาดา	TMZ vs Lomustine	Medical record review	Dominated
7	Martikainen JA	2005	ผู้ป่วย Relapsed GBM หลัง resection and RT	ฟินแลนด์	TMZ vs Procarbazine, lomustine plus vincristine (PCV)	Markov	€32,471/QALYs
8	Greanya E.D.	2004	Newly diagnosed Malignant glioma	แคนาดา	TMZ vs Lomustine	Medical record review	Dominated
9	Dinnes J,	2001	Malignant glioma (AA, GBM)	อังกฤษ	TMZ vs Best alternative	Medical record review	£42,920/QALY

1.4 แนวทางการรักษา

มะเร็ง anaplastic astrocytoma และมะเร็ง GBM เป็นโรคที่มีความรุนแรง แนวทางการรักษาปัจจุบันในผู้ป่วยใหม่ คือ การรักษาแบบผสมผสานระหว่างการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดคือ Temozolomide เป็นแนวทางมาตรฐานที่แนะนำจากหน่วยงานอาทิ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ของประเทศอังกฤษ และ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ของสหรัฐอเมริกา

1.4.1. NICE

ตามคำแนะนำของ NICE จากเอกสาร Brain cancer overview ฉบับแก้ไขเมื่อเดือน มีนาคม 2559 (13) ได้ให้คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยกลิโอมาเกรดสูงรายใหม่และมะเร็ง GMB ดังนี้

- แนะนำให้ใช้ Temozolomide ในผู้ป่วยรายใหม่เมื่อถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง GBM โดยมีเงื่อนไขคือมี WHO performance status เท่ากับ 0 หรือ 1
- NICE แนะนำให้ใช้ Carmustine implants ใน ผู้ป่วยมะเร็ง GBM รายใหม่เมื่อเนื้องอกถูกตัดออก มากกว่าหรือเท่ากับ 90% โดยต้องรักษาในศูนย์ที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นและอยู่ภายใต้การดูแลของ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญการผ่าตัดสมอง (Specialist neurosurgeons)

อย่างไรก็ตาม NICE ไม่ได้มีคำแนะนำถึงลำดับการให้ดังกล่าวว่าควรให้อะไรก่อนหรือหลัง ทั้งนี้ เนื่องจากการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ Temozolomide และ Carmustine implants เป็นการประเมินที่ แยกส่วนกัน (ไม่ได้มีการเปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือก ดังกล่าว)

1.4.2. NCCN

การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง astrocytoma รายใหม่ ตามองค์กร National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้มีคำแนะนำตามเอกสารชื่อ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Central Nervous System Cancers Version 1.2016 ไว้ ดังนี้ (รายละเอียดตามภาคผนวก 2)

- การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจ MRI หลังจากนั้นให้ทำการการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกให้หมด ควรดำเนินการหากสามารถทำได้ นอกจากนี้อาจมีการรักษาด้วย Carmustine wafer ภายหลังจาก การผ่าตัด
- ใช้ อายุ คะแนน KPS และ ยีนส์ MGMT ในการแบ่งการรักษาภายหลังผู้ป่วยผ่าตัดแล้ว โดยจะมี ทางเลือกที่หลากหลายในการรักษา อย่างไรก็ตาม การให้ยา temozolomide ยังมีอยู่ในทุกทางเลือก ของการรักษาที่เป็นไปได้ แต่จะมีความแตกต่างกันคือถ้าผู้ป่วยมีคะแนน KPS น้อยกว่า 60 จะไม่

แนะนำให้ผู้ป่วยรับการฉายรังสีร่วมกับการได้รับยา temozolomide ในขณะที่กลุ่มอื่นๆ การฉายรังสีร่วมกับการได้รับ temozolomide เป็นแนวทางปฏิบัติมาตรฐานหนึ่ง

1.4.3. ประเทศไทย

ยังไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติของไทยโดยเฉพาะ

2. จุดประสงค์

- 2.1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา temozolomide สำหรับการรักษาร่วมกับการฉายรังสี (concomitant therapy) และการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ภายหลังการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็ง high-grade astrocytoma ที่มียีนส์ Methylated
- 2.2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา temozolomide สำหรับการรักษาร่วมกับการฉายรังสี (concomitant therapy) และการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ภายหลังการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็ง high-grade astrocytoma ที่มียีนส์ Methylated

จุดประสงค์ย่อย

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา temozolomide สำหรับการรักษาร่วมกับการฉายรังสี (concomitant therapy) และการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ภายหลังการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็ง high-grade astrocytoma ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มียีนส์ Methylated

2. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis) โดยใช้แบบจำลอง โดยระเบียบวิธีของการศึกษาอ้างอิงตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ของประเทศไทย (14, 15)

3.2 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma โดยกลุ่มประชากรสำหรับการศึกษาคือผู้ที่มีอายุระหว่าง 18-70 ปี ที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอื่นมาก่อน ผู้ป่วยไม่มีการแพร่กระจายของโรค อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องถูกผ่าตัดเนื้อก้อนออกไปทั้งหมด ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นผู้สูงอายุให้พิจารณาจากคะแนน performance status โดยพิจารณาทั้งผู้ที่มีและไม่มียีนส์ Methylated

3.3 ตัวเปรียบเทียบ

เทคโนโลยีทางการแพทย์ที่สนใจในการศึกษานี้คือยา temozolomide ซึ่งให้ร่วมกับฉายรังสีและภายหลังการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว สำหรับขนาดยา temozolomide ที่ให้คือ

ช่วงที่ 1 ให้ยาร่วมกับการฉายรังสี (Concomitant therapy) ให้เท่ากับ 75 มก./m²/วัน เป็นเวลา 42 วัน

ช่วงที่ 2 ให้ยาภายหลังการฉายรังสี (Adjuvant therapy) ให้เท่ากับ 150-200 มก./m²/วัน เป็นเวลา 6 รอบ (1 รอบ = 28 วัน) และให้ยา 5 วันต่อ 1 รอบ โดยรอบที่ 1 ให้ยาขนาด 150 มก./m²/วัน รอบที่ 2 ให้ยาขนาด 200 มก./m²/วัน

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

วัดในรูปของอรรถประโยชน์ แล้วคำนวณหาผลลัพธ์สุดท้ายทางสุขภาพ ในรูปของปีสุขภาพ (Quality adjusted life year/QALY)

3.5 มุมมอง

การศึกษานี้ใช้สองมุมมอง คือ มุมมองรัฐบาล (Government perspective) และมุมมองทางสังคม (Societal perspective) โดยต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล ค่ารักษาอาการข้างเคียงจากยา ซึ่งจะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในส่วนของมุมมองรัฐบาลและมุมมองสังคม
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษาและค่าที่พัก ซึ่งเป็นต้นทุนที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเอง ดังนั้นจะถูกนำมาวิเคราะห์เฉพาะส่วนของมุมมองทางสังคม

3.6 ระยะเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

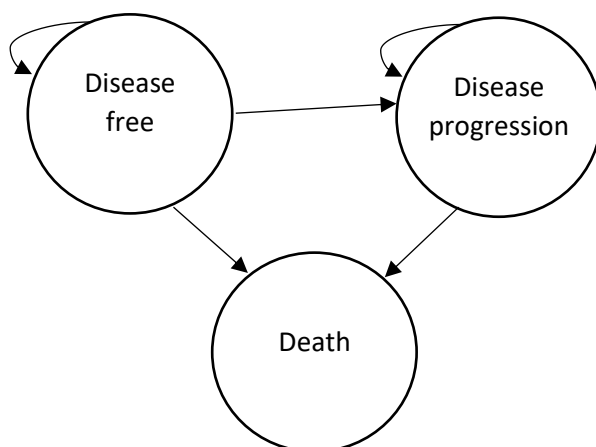
การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย (Life time) โดยมีระยะเวลาต่อรอบ (Cycle length) 1 เดือน

3.7 อัตราปรับลด

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

3.8 การพัฒนาแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่ดำเนินไปของผู้ป่วย GBM รายใหม่ โดยโครงสร้างของแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรมลักษณะทางคลินิกของโรค การศึกษาความคุ้มค่าที่ผ่านมา แนวทางเวชปฏิบัติ และจากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ



รูปที่ 3 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย high-grade astrocytoma

โดยจากรูป 3 แบบจำลองประกอบด้วยสถานะทางสุขภาพ (health states) 3 สถานะ คือ 1) สถานะปราศจากโรค (disease free) 2) สถานะมีการลุกลามของโรค (disease progression) และ 3) การเสียชีวิต (death) โดยผู้ป่วยเข้าสู่แบบจำลองด้วยสถานะทางสุขภาพ ภาวะปราศจากโรค หลังจากนั้นผู้ป่วยมีโอกาสที่จะอยู่ในสถานะสุขภาพแบบเดิมซึ่งแสดงด้วยลูกศรวนเข้า หรือผู้ป่วยมีโอกาสย้ายไปสู่สถานะมีการลุกลามของโรค หรือเสียชีวิต ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคมีโอกาสที่จะอยู่ในสถานะเดิมหรือเสียชีวิตแต่ไม่มีโอกาสกลับไปสู่สถานะปราศจากโรค

โตบเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเริ่มต้นอยู่ในสถานะปราศจากการลุกลามของโรคจะได้รับยา temozolomide ซึ่งเป็นทางเลือกที่สนใจ หรือได้รับเพียงการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวซึ่งเป็นทางเลือกเปรียบเทียบ

หลังจากนั้นเมื่อผู้ป่วยย้ายสถานะมาเป็นสถานะมีการลุกลามของโรคผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบ second line treatment ซึ่งมีทางเลือกที่เป็นไปได้คือ 1) reoperation 2) second-line chemotherapy และ 3) การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) จากข้อมูลจากประชุมผู้เชี่ยวชาญพบว่ายังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับ second line ทั้งในต่างประเทศและประเทศไทย สำหรับในประเทศไทยแนวทางการรักษา second line ที่ใช้กันอยู่ประกอบไปด้วย การผ่าตัดซ้ำ การฉายรังสีซ้ำ (re-radiation) การให้การเคมีบำบัด TMZ เพิ่ม โดยอาจให้ยาที่ dose สูงขึ้น สำหรับต่างประเทศ second line treatment ที่นิยมกันมากคือยาในกลุ่ม Nitrosourea โดยตัวที่นิยมมากที่สุดคือ Lomustine นอกจากนี้ ยา Avastin ยังได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐฯ ให้เป็นยา second line โดยในไทยคือ Bevacixumab ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา

โดยแบบจำลองจะวิเคราะห์ต้นทุนการตรวจยีนส์ Methylated ต่อผลการศึกษา ในกรณีที่ 1) ไม่มีการตรวจยีนส์ Methylated และทำการรักษาผู้ป่วยทุกราย 2) มีการตรวจยีนส์และทำการรักษาเฉพาะผู้ที่มียีนส์ Methylated

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การศึกษามีข้อมูลที่ต้องการและแนวทางการได้มาของข้อมูลดังนี้

ตารางที่ 6 ข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองและแหล่งที่มา

ประเภทของข้อมูล	ข้อมูล	แหล่งข้อมูล
ข้อมูลทางคลินิก (Baseline clinical data)	โอกาสของการลุกลามของมะเร็งและ การเสียชีวิตกรณีผู้ป่วยได้รับการรักษา ด้วยการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี	การทบทวนวรรณกรรม
ประสิทธิภาพของ เทคโนโลยีที่สนใจ (Effectiveness)	ประสิทธิภาพของยาในการลดโอกาสการ ลุกลามและเสียชีวิต	การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review and meta- analysis)

<p>ต้นทุนและทรัพยากร (Cost and resources used)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ราคายา - ต้นทุนการรักษาผู้ป่วย - ต้นทุนการตรวจหาอีเอ็มเอส Methylated - ต้นทุนการรักษาจากผลข้างเคียงการใช้ยา - ต้นทุนการสูญเสียประสิทธิภาพ 	<p>สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา</p> <p>รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีฯ</p> <p>ฐานข้อมูล สกส.</p> <p>ฐานข้อมูล รพ.</p> <p>เก็บข้อมูล (primary data collection)</p>
<p>คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Health utility)</p>	<p>คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่างๆ</p>	<p>เก็บข้อมูล (primary data collection)</p>

3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

- การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost effective ratio (ICER)) ดังสูตร

$$\text{Cost ของการรักษาด้วย TMZ} - \text{Cost ของการรักษาด้วยการฉายรังสี}$$

$$\text{QALY ของการรักษาด้วย TMZ} - \text{QALY ของการรักษาด้วยการฉายรังสี}$$

- การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) พิจารณา ICER ในกลุ่มย่อยต่างๆ ของผู้ป่วยตามข้อมูลที่มีการ RCT อาทิ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง GBM ที่มีอีเอ็มเอส Methylated

- การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์หรือ ICER เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา โดยประกอบด้วย

- การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) โดยเป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรที่สนใจครั้งละหนึ่งตัวแปร
- การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) โดยเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล (Distribution) โดยทำการสุ่มคำนวณแบบ Monte Carlo Simulation จำนวน 1,000 ครั้ง และนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวในรูปแบบของกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นกับความน่าจะเป็นที่เทคโนโลยีนั้นๆ จะมีความคุ้มค่า (Cost-effectiveness acceptability curves)
 - การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (Threshold analysis) กรณียาไม่คุ้มค่าจะทำการวิเคราะห์หาขีดจำกัดของราคายาที่คุ้มค่าภายใต้ความเต็มใจจ่ายปัจจุบันของประเทศไทย
 - การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ คำนวณจากความชุกของผู้ป่วยในมุมมองรัฐบาล ซึ่งจะประมาณค่าภาระงบประมาณในอีก 5 ปีข้างหน้า

3. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล (dissemination plan)

การนำเสนอผลการศึกษาคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์เสนอต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมถึงเผยแพร่ข้อมูลการศึกษาต่อสาธารณชนอย่างกว้างขวาง

แผนการดำเนินงาน

การดำเนินงาน	เดือน						
	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.
ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำโครงร่าง	←→						
ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่าง		←→					
เก็บข้อมูล			←→				
วิเคราะห์ข้อมูล				←→			
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย					←→		
เสนอคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์ และคณะอนุกรรมการฯ รวมถึงปรับปรุง งานวิจัยตามข้อเสนอแนะ							←→
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์							←→

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณายา temozolomide เพื่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและคาดการณ์ผลกระทบต่อความมั่นคงด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

5. เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
2. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):492-507.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology*. 2014;16(7):896-913.
4. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *Jama*. 2005;293(5):557-64.
5. Chamberlain MC, Kormanik PA. Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *Western Journal of Medicine*. 1998;168(2):114-20.
6. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1978;49(3):333-43.
7. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649-52.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
9. Jim C, Donald B, Roy AJSOBE, Miranda P, Gareth M-S. *Tumours of the central nervous system*. Oxford, UK: 'Oxford University Press'.
10. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(45):iii-iv, ix-221.
11. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(19):6767.
12. งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
13. The National Institute for Health and Care Excellence. Brain cancers overview (version 03 March 2016),.
14. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย, พิมพ์ครั้งที่ 1 มกราคม 2552,.
15. คู่มือประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. พิมพ์ครั้งที่ 1 มกราคม 2557.

6. ภาคผนวก

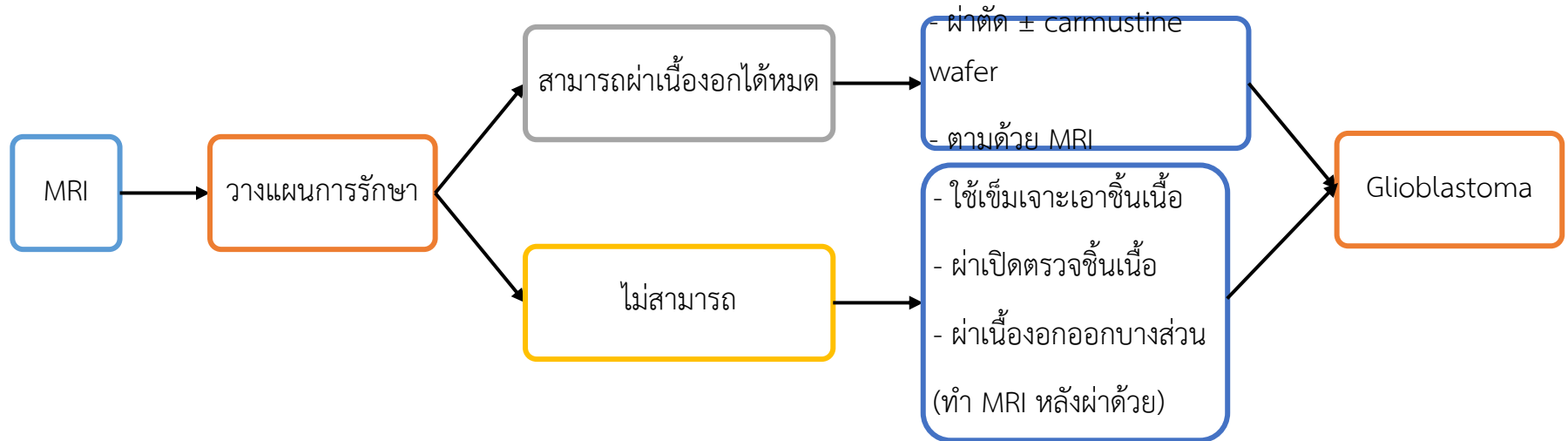
8.1 ภาคผนวก 1 สถิติผู้ป่วยมะเร็ง GBM ในประเทศไทย

ตารางที่ 1 สถิติการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็ง GBM รายใหม่ปี 2553-2557

ปี	ผู้ป่วยมะเร็งราย ใหม่ทั้งหมด	เนื้องอกสมอง			GBM		
		ชาย	หญิง	รวม	ชาย	หญิง	รวม
2553	3,136	28	17	45	8	5	13
2554	3,341	19	12	31	7	5	12
2555	3,917	39	18	57	11	5	16
2556	3,925	22	25	47	4	10	14
2557	3,968	24	10	34	9	7	16

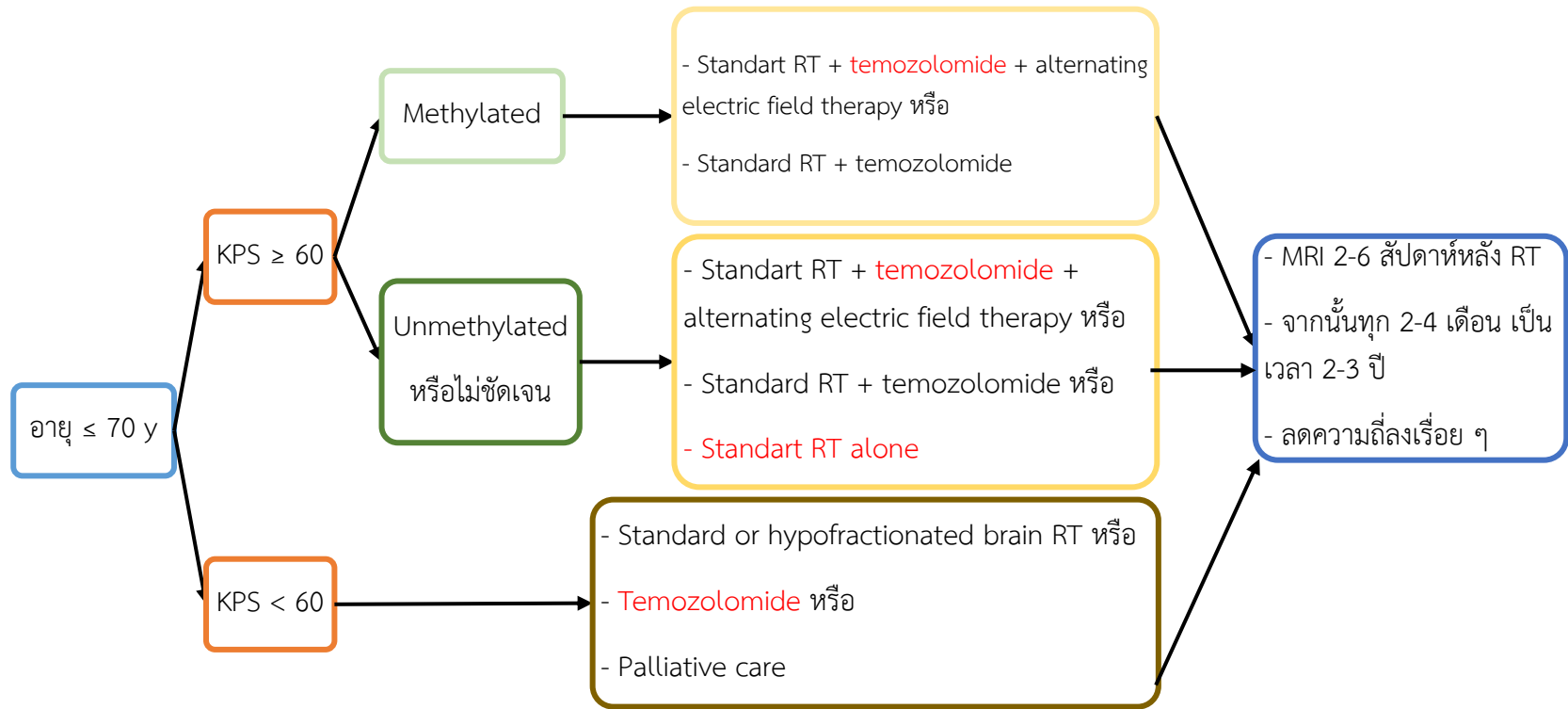
ข้อมูลจาก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2557

8.2 ภาคผนวก 2 เวชปฏิบัติของ NCCN



- เริ่มต้นจากการทำ MRI หากผล MRI พบว่าเป็น high-grade glioma ก็จะต้องเริ่มวางแผนการรักษาโดยทีมสหวิชาชีพ (multidisciplinary)
- หากเนื้องอกที่พบสามารถผ่าตัดออกไปได้หมด ก็ให้ผ่าตัด (อาจให้ carmustine wafer ร่วมด้วย) และทำ MRI หลังผ่าตัด 24-72 ชั่วโมง
- หากไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกไปได้หมด อาจใช้เข็มเจาะเอาชิ้นเนื้อ (stereotactic biopsy) หรือ ผ่าเปิดตรวจชิ้นเนื้อ (open biopsy) หรือ ผ่าเนื้องอกออกบางส่วน
- นำชิ้นเนื้อมาตรวจ หากพบว่าเป็น glioblastoma ก็จะทำการรักษาต่อไป โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี และอายุมากกว่า 70 ปี

Glioblastoma (age < 70 y)

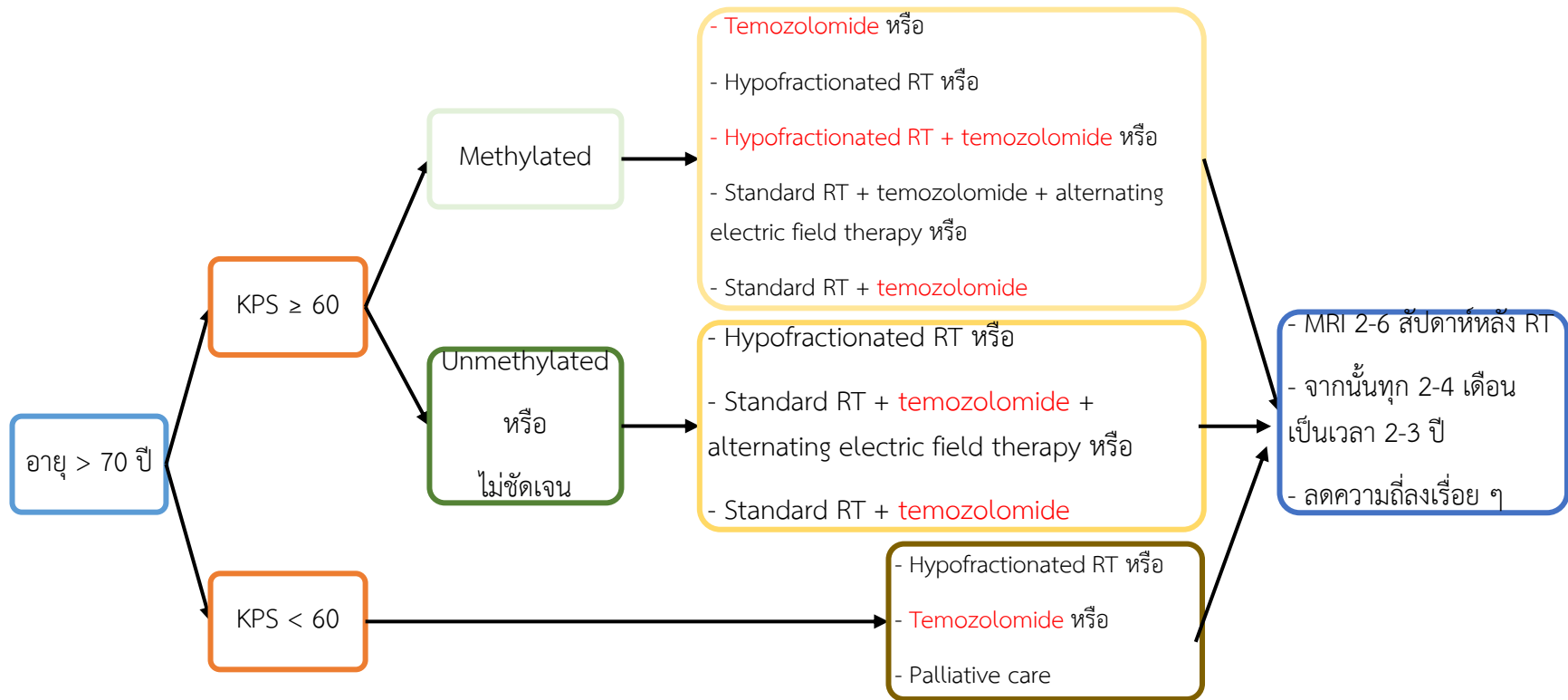


- ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี จะพิจารณาค่า KPS (Karnofsky Performance Status)

- ในผู้ป่วย KPS < 60 (ไม่สามารถทำงานได้ ต้องอยู่ที่บ้าน สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ต้องการความช่วยเหลือบ้าง) สามารถให้การรักษาด้วย standard or hypofractionated brain RT หรือ temozolomide หรือ การดูแลแบบประคับประคอง

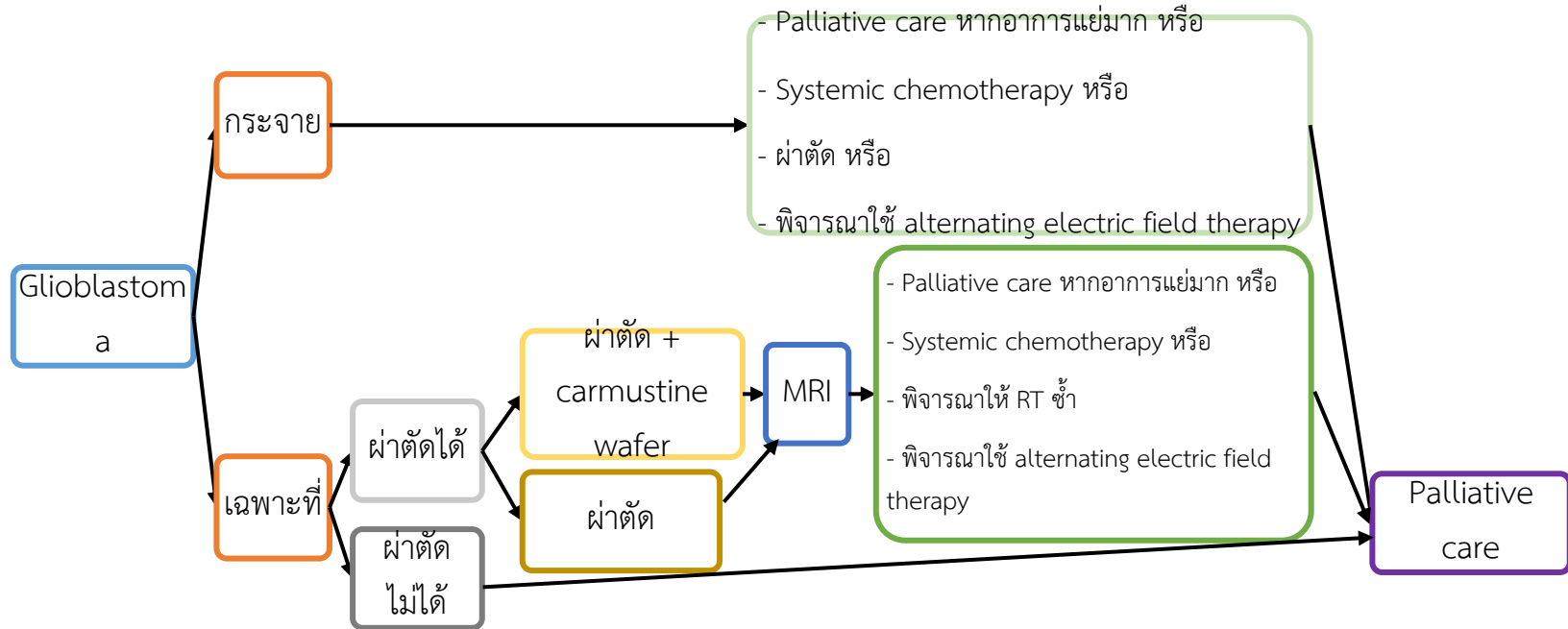
- ในผู้ป่วย KPS \geq 60 หากตรวจสอบพบว่าเอนไซม์ MGMT เป็นแบบ methylated สามารถให้การรักษาด้วย standart RT + temozolomide + alternating electric field therapy หรือ standart RT + temozolomide แต่หากไม่เป็นแบบ methylated หรือผลการตรวจสอบไม่ชัดเจน ก็สามารถให้การรักษาได้เหมือนแบบ methylated แต่จะมีทางเลือกเพิ่มขึ้นอีก 1 ทาง คือ standart RT เดี่ยว ๆ
- ทำ MRI เพื่อติดตามผลการรักษา 2-6 สัปดาห์หลังทำ RT จากนั้นให้ทำทุก 2-4 เดือนเป็นเวลา 2-3 ปี แล้วลดความถี่ลงเรื่อย ๆ

Glioblastoma (age > 70 y)



- ในผู้ป่วยที่ KPS < 60 สามารถให้การรักษาด้วย hypofractionated RT หรือ temozolomide หรือ การรักษาแบบประคับประคอง
- ในผู้ป่วยที่ KPS \geq 60 หากตรวจสอบพบว่าเอนไซม์ MGMT ไม่เป็นแบบ methylated สามารถให้การรักษาด้วย hypofractionated RT หรือ standart RT + temozolomide + alternating electric field therapy หรือ standart RT + temozolomide แต่หากเป็นแบบ methylated ก็สามารถให้การรักษาได้เหมือนกับแบบไม่ methylated แต่จะมีทางเลือกเพิ่มขึ้นมาอีก 2 ทางเลือก ได้แก่ temozolomide หรือ hypofractionated + temozolomide
- ติดตามการรักษาเหมือนกันผู้ป่วยอายุ \leq 70 ปี

Recurrence



- การกลับมาเป็นซ้ำ หากโรคกระจายหรือมีหลายแห่ง สามารถให้การรักษาดูแลด้วยการรักษาแบบประคับประคอง หรือ systemic chemotherapy หรือ ผ่าตัด หรือ alternating electric field therapy
- หากโรคเกิดเฉพาะที่และผ่าตัดไม่ได้ สามารถให้การรักษาดูแลด้วยการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น แต่หากสามารถผ่าตัดได้ ให้ผ่าตัด แล้วพิจารณา MRI เพื่อพิจารณาการรักษาต่อไป โดยอาจรักษาแบบประคับประคอง หรือ systemic chemotherapy หรือ RT ชั่ว หรือ alternating electric field therapy
- เมื่อถึงที่สุดให้ ให้รักษาแบบประคับประคอง

Reference: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers. 2016.

Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

**(ต้องสมัครสมาชิกก่อนจึงจะโหลดได้ครับ)