

โครงงานวิจัย

เรื่อง การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษา มะเร็งเยื่อหุ้มปอด

Cost utility analysis of Pemetrexed plus Cisplatin for malignant pleural mesothelioma

1. ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural mesothelioma) มีสาเหตุสำคัญมาจากการสัมผัสแร่ใยหิน (asbestos) ชนิดครอซิโดไลท์ และอะโมไซท์เป็นประจำ ซึ่งมักพบในอุตสาหกรรมที่ใช้แร่ใยหิน เช่น ผลิตภัณฑซีเมนต์ กระเบื้องหลังคา (1) ส่วนใหญ่ตำแหน่งของโรคมักเกิดในบริเวณช่วงล่างที่ติดกับด้านในของทรวงอก (parietal pleura) และเยื่อหุ้มปอด (costodiaphragmatic sinus) อาการของโรคที่พบได้บ่อย เช่น หายใจติดขัด เจ็บหน้าอก เหนื่อยล้า เหนือออกมาก เบื่ออาหาร (2)

สถานการณ์โรคมะเร็งของประเทศไทย พ.ศ. 2553-2555 พบว่า อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมีอัตราไม่สูงมากนักเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่พบในประเทศไทย ส่วนใหญ่มักพบในเพศชายมากกว่าหญิง หรือเท่ากับ 12 และ 6 ราย ตามลำดับ (3) การรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับระยะของโรค อาทิ การผ่าตัด (surgery) การให้เคมีบำบัด (chemotherapy) การฉายแสง (radiotherapy) การรักษาแบบผสม (multimodality treatment) และการรักษาพร้อมกันทั้ง 3 วิธี (trimodally treatment) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดและการฉายแสงมักจะทำให้มีการแพร่กระจายของโรคมากขึ้น จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยการให้เคมีบำบัดจะมีระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย 10-14 เดือน (4)

ปัจจุบันการให้ยาเคมีบำบัดสามารถเลือกให้ยาเพียงชนิดเดียว (single-agent regimen) หรือใช้ยาสองชนิดร่วมกัน (combination chemotherapy) ระหว่างยากลุ่ม Alkylating agents ร่วมกับ Antimetabolites เช่น pemetrexed หรือ raltitrexed ร่วมกับ cisplatin, Mitomycin C และ Vinblastine ร่วมกับ cisplatin (MPP), และ vinorelbine ร่วมกับ platinum เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาทั้งสองแบบพบว่า การให้ยาสองชนิดร่วมกันมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสูงกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ตัวอย่างเช่น การใช้ยา pemetrexed หรือ raltitrexed ร่วมกับ cisplatin สามารถเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ยสูงขึ้น (median survival time) 2.6-2.8 เดือน (5, 6) อีกทั้งการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ยังมีค่าเฉลี่ยของการปลอดโรค (time to

progression) สูงกว่าการให้ยา cisplatin เพียงชนิดเดียว 1.8 เดือน อย่างไรก็ตาม การใช้ pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มักมีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่าการใช้ยา cisplatin เพียงชนิดเดียว (ร้อยละ 22 และ ร้อยละ 7.2 ตามลำดับ) (7) แนวทางการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ยาสูตรยาดังกล่าวในการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด เช่น ของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), British Thoracic Society, France Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Provincial Lung Cancer Disease Site Group of Ontario (CDN) และ European Society of Medical Oncology (ESMO) โดยแนะนำให้ใช้เป็นยาสูตรแรก (first-line regimen) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อหุ้มปอดซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้

ในประเทศไทยการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในระยะลุกลามใช้วิธีการให้ยาเคมีบำบัดด้วยยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ซึ่งถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (8) แต่สำหรับยา pemetrexed ที่มีประสิทธิผลในการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดโดยตรงยังคงเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่ต้องได้รับการอนุมัติเพื่อเบิกจ่าย ดังนั้นเพื่อประโยชน์แก่การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงต้องการข้อมูลด้านการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

2. ทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น

2.1. ข้อมูลสาเหตุและระบาดวิทยา (Etiology and Epidemiology)

เมโสเธลิโอมา (mesothelioma) เป็นมะเร็งหายากชนิดหนึ่งที่มีก่เกิดบริเวณผิวของเนื้อเยื่อ เช่น pleura, peritoneum, pericard และ tunica vaginalis อย่างไรก็ตาม มะเร็งเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural mesothelioma: MPM) เป็นบริเวณที่พบบ่อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 90 (9, 10)

สาเหตุสำคัญของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด คือ แร่ใยหิน (asbestos) ชนิดครอซิโดไลท์ และอะโมไซท์ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมักพบในผู้ประกอบอาชีพที่เกี่ยวข้องกับอุตสาหกรรมที่ใช้แร่ใยหิน ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยง (attributable risk) ในเพศชายสูงถึงร้อยละ 80 และร้อยละ 40 ในเพศหญิง (11) มีค่าเฉลี่ยในการสัมผัสแร่ใยหินประมาณ 20 ถึง 50 ปี ก่อนเกิดโรค และมักเกิดในคนอายุระหว่าง 60 ถึง 79 ปี (10)

จากการรายงานสถานการณ์มะเร็งเยื่อหุ้มปอดจากทั่วโลกพบอุบัติการณ์การเกิดโรคอยู่ในช่วง 7 - 40 รายต่อล้านประชากร/ปี (12) สำหรับประเทศไทย รายงานสถานการณ์โรคมะเร็ง พ.ศ. 2553-2555

ชี้ให้เห็นอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดมักพบในเพศชาย คิดเป็น 12 ราย เริ่มพบที่อายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป ในขณะที่เพศหญิงมีจำนวน 6 ราย มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป (13)

2.2. ข้อมูลทางคลินิก

อาการของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมักพบบริเวณช่วงล่างที่ติดกับด้านในของทรวงอก และเยื่อหุ้มปอด ผู้มะเร็งเยื่อหุ้มปอดประมาณร้อยละ 60 มักมีอาการหายใจลำบาก และอาการเจ็บหน้าอก อีกทั้งยังมีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ไอ อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร และน้ำหนักลด มักจะมีอาการรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ๆ ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องได้รับการรักษาตามอาการ (supportive care) ด้วย (14) ผู้ป่วยมักจะแสดงอาการก่อนที่จะถูกวินิจฉัยได้ว่าเป็นโรคประมาณ 2-3 เดือน นอกจากนี้ มะเร็งเยื่อหุ้มปอดสามารถลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ อาทิ หัวใจ ช่องท้อง และต่อมน้ำเหลือง

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ได้รับการรักษามีค่าเฉลี่ยการรอดชีวิตประมาณ 6-9 เดือน และมีอัตราการรอดชีพ ณ ปีที่ 5 น้อยกว่าร้อยละ 5 ดังนั้นการวินิจฉัยได้เร็วในระยะแรกของโรค รวมทั้งชนิดของเนื้อร้าย (epithelioid histologic type) จึงมีผลต่อประสิทธิภาพการรักษาอย่างยิ่ง (15)

2.3. การวินิจฉัยและระยะของโรค

การวินิจฉัยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดโดยทั่วไปไม่ได้จำกัดวิธีเฉพาะที่ตายตัว และไม่สามารถใช้วิธีการใดวิธีการหนึ่งเพื่อวินิจฉัยได้ การวินิจฉัยสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเอกซเรย์ด้วยรังสี (x-rays), เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan), การเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (thoracentesis) หรือ การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด (pleural biopsy) เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา (cytologic) สำหรับการเอกซเรย์ปอดช่วยให้สามารถวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและความหนาของผนังปอดได้ อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้การเอกซเรย์เพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด แม้กระทั่ง CT scan ก็ไม่ถูกแนะนำ ยกเว้นในผู้ป่วยจะมีเนื้องอกในเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วย การตัดชิ้นเนื้อเยื่อเพื่อยืนยันเซลล์มะเร็งเพียงอย่างเดียวก็อาจก่อให้เกิดความผิดพลาดได้ ดังนั้นวิธีวินิจฉัยที่ดีที่สุดสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดคือ การส่องกล้อง (thoracoscopy) หรือ การส่องกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง (light microscopy) เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา ยกเว้นในรายที่มีกายภาพของปอด (pleural symphysis) ไม่เหมาะสม หรือมีข้อจำกัดอื่น ๆ

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดใช้วิธีการจำแนกเหมือนมะเร็งประเภทอื่น ๆ คือใช้ระบบ Tumours, Nodes, Metastasis (TNM) ซึ่งจำแนกได้เป็น 4 ระยะ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอด

มักจะได้รับ การวินิจฉัยเมื่ออยู่ในระยะลุกลามแล้ว (advanced stage) โดยมีร้อยละ 40 และ 35 เป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ III และ VI มีเพียงร้อยละ 25 ที่เป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ I และ II (16)

หลังการวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดจะต้องได้รับการวัดระดับสมรรถภาพในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status: PS) เช่น การเดิน การรับประทานอาหาร การทำความสะอาดบ้าน และการทำงานประจำ เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาโรค โดยเฉพาะวิธีการรักษาด้วยเคมีบำบัดมักจะต้องการผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงดี วิธีการวัดสมรรถภาพที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายมี 2 วิธี คือ 1) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) หรือ Zubrod score หรือ WHO score มีช่วงคะแนน 5 ระดับ ซึ่ง 0 หมายถึง การมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันเป็นปกติ (normal activity) และ 2) Karnofsky Performance Status (KPS) มีช่วงคะแนน 10 ถึง 100 คะแนน สูงบ่งบอกถึงการมีสมรรถภาพในการใช้ชีวิตประจำวันที่ดี (17)

2.4. แนวทางการรักษา

การรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การผ่าตัด การฉายแสง การให้เคมีบำบัด การรักษาด้วยวิธีผสม หรือรักษาร่วมกันทั้ง 3 วิธี ทั้งนี้การเลือกวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับระยะของโรค และชนิดของเซลล์มะเร็งด้วย

สำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัดค่อนข้างพบได้น้อยเพียงร้อยละ 1-5 ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะ I และ II จากการรักษาด้วยวิธีนี้ ผู้ป่วยจะอัตราการรอดชีพ ณ ปีที่ 5 (5-year survival) ประมาณร้อยละ 15 (18) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมักจะทำให้มีการแพร่กระจายของโรคมากขึ้น

การฉายรังสีมีประสิทธิภาพในการรักษาปานกลาง สามารถช่วยบรรเทาอาการเจ็บหน้าอกได้ดี และลดการแพร่กระจายของโรคจากการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจได้ แต่ข้อจำกัดคือ ต้องใช้ปริมาณรังสีมากในการรักษา ซึ่งส่งผลให้เกิดความเป็นพิษสูงและมีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีพ (19)

ด้านการให้ยาเคมีบำบัด นิยมใช้รักษาผู้ป่วยระยะลุกลามที่มีสมรรถภาพร่างกายดี ปัจจุบันยังคงมีความหลากหลายของสูตรยา ซึ่งสามารถเลือกให้ยาเพียงชนิดเดียว หรือใช้ยาสองชนิดร่วมกันระหว่างยาในกลุ่ม Alkylating agents ร่วมกับ Antimetabolites เช่น pemetrexed หรือ raltitrexed ร่วมกับ

cisplatin, Mitomycin C และ Vinblastine ร่วมกับ cisplatin (MVP), และ vinorelbine ร่วมกับ platinum

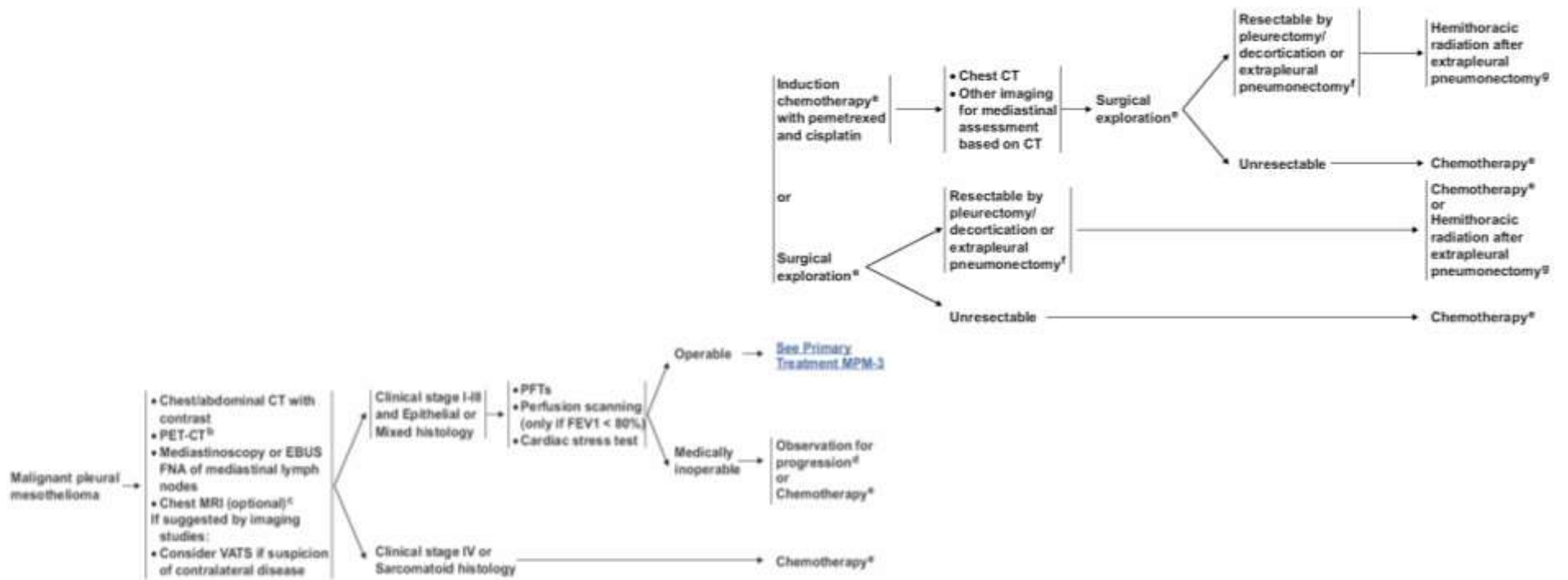
แนวทางการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ในการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด เช่น British Thoracic Society, France Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Provincial Lung Cancer Disease Site Group of Ontario (CDN) และ European y Society of Medical Oncology (ESMO) โดยแนะนำให้ใช้เป็นยาสูตรแรก สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งซ้ำเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การรักษาด้วยเคมีบำบัดสามารถช่วยลดอาการ และ/หรือโอกาสในการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยการให้เคมีบำบัดจะมีระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย 10-14 เดือน (4)

ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (20) ผู้ป่วยที่ผ่านการวินิจฉัยโรคเบื้องต้น (initial evaluation) และได้รับการยืนยันผลการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จะถูกตรวจประเมินก่อนการรักษาอีกครั้งเพื่อเตรียมการรักษา จากรูปที่ 1 จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะที่ I-III ที่มีปัญหาภาวะโรคทางอายุรกรรมหรือสภาพร่างกายอื่น ๆ ที่ไม่สามารถทนการผ่าตัดหรือผลแทรกซ้อนได้ (medical inoperable) ให้พิจารณาการสังเกตอาการหรือรักษาด้วยเคมีบำบัด ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะที่ VI หรือผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพเซลล์ที่รุนแรง จะต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทันที

สำหรับยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นยาสูตรแรก ตามคำแนะนำของ NCCN มีทั้งหมด 5 สูตร ได้แก่

- 1) pemetrexed 500 mg/m² + cisplatin 75 mg/m² ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก ๆ 3 สัปดาห์
- 2) pemetrexed 500 mg/m² + carboplatin AUC 5 ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก ๆ 3 สัปดาห์
- 3) gemcitabine 1000-1250 mg/m² ในวันที่ 1, 8, และ 15 + cisplatin 80-100 mg/m² ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก ๆ 3-4 สัปดาห์
- 4) pemetrexed 500 mg/m² รับทุก ๆ 3 สัปดาห์
- 5) vinorelbine 25-30 mg/m² รับทุก ๆ สัปดาห์

การรักษาด้วย pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ถูกพิจารณาให้เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (goal standard) ซึ่งเป็นสูตรยาที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (USFDA) มีข้อบ่งชี้เพื่อการรักษาเยื่อหุ้มปอดโดยตรง ในกรณีที่ใช้ยาสูตรแรกไม่ได้ผล ในพิจารณาใช้ยาสูตรที่สอง ได้แก่ pemetrexed gemcitabine และ vinorelbine อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาค่อนข้างน้อยที่จะแนะนำการใช้สูตรที่สอง



b = ควรได้รับการเตรียมความพร้อมก่อน

c = สำหรับตรวจประเมินเพิ่มเติมหลังจากเมื่อดูผล CT scan

d = สำหรับผู้ที่ยังไม่แสดงอาการหรือมีความรุนแรงของโรคไม่มาก

e = ตามแนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัด

f = ตามแนวทางการรักษาด้วยการผ่าตัด

g = ตามแนวทางการรักษาด้วยการแสง

รูปที่ 1 แนวทางการตรวจประเมินเพื่อวางแผนการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

2.5. ประสิทธิภาพของการรักษา

จากการศึกษาประสิทธิผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบระหว่างการใชยากลุ่ม Alkylating agents เพียงชนิดเดียว กับ การใชยาสองชนิดร่วมกันระหว่างยา Alkylating agents ร่วมกับ Antimetabolites พบว่า การใหยาสองชนิดร่วมกันมีประสิทธิภาพในการรักษาโรครุนกว่าการใชยาเพียงชนิดเดียว ตัวอย่างเช่น การรักษาด้วยเคมีบำบัดโดยใชยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับ cisplatin เพียงชนิดเดียวพบว่า ค่าเฉลี่ยการรอดชีวิตของการใชยาร่วมกันสูงกว่าการใชยา cisplatin เพียงชนิดเดียว เท่ากับ 12.1 และ 9.3 เดือน ตามลำดับ มีอัตราการรอดชีพใน 1 ปี (one-year survival) เท่ากับร้อยละ 50.3 และ 38.0 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.012$) และมีระยะที่ปลอดโรครเท่ากับ 5.7 และ 3.9 เดือน ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากัน 1.8 เดือน นับว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P= 0.001$) ในขณะที่การตอบสนองต่อการรักษา (tumor response)¹ เปรียบเทียบระหว่าง การใช pemetrexed ร่วมกับ cisplatin กับ cisplatin เพียงชนิดเดียวไม่พบการตอบสนองที่สมบูรณ์ต่อการรักษา (completed response) แต่ผู้ป่วยมีการตอบสนองบางส่วน (partial response) ต่อการใช pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ร้อยละ 41.3 ในขณะที่ยา cisplatin เพียงชนิด มีการตอบสนองร้อยละ 16.4 (7)

การรักษาด้วยยาเพียงชนิดเดียวและการใชยารักษาาร่วมกันมักมีอัตราการตอบสนองไม่แตกต่างกันหากรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับสมรรถภาพในการใช้ชีวิตประจำวัน 3 และ 4 คะแนน โดยใช้ ECOG scoring (21) ดังนั้นแนวทางการรักษาในหลายประเทศจึงระบุว่าควรรักษาด้วยเคมีบำบัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับสมรรถภาพในการใช้ชีวิตประจำวันน้อยกว่า 3 คะแนน โดยใช้ ECOG scoring หรือ Karnofsky Performance คะแนนมากกว่า 60 รวมทั้งกำหนดให้หยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดหากผู้ป่วยมีความเป็นพิษที่ระดับ 3 และ 4 (22, 23)

จากการศึกษายังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารเสริม ได้แก่ กรดโฟลิก และวิตามินบี 12 มีค่าเฉลี่ยการรอดชีพเพิ่มสูงขึ้นจากเดิมผู้ป่วยที่ใชยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีค่าเฉลี่ยการรอดชีพเท่ากับ 12.1 เดือน เพิ่มเป็น 13.3 เดือน และผู้ป่วยที่ใชยา cisplatin เพียงชนิดเดิมมีค่าเฉลี่ยการรอดชีพเท่ากับ 9.3 เดือน เพิ่มเป็น 10 เดือน ทั้งนี้เนื่องมาจากการใชยา pemetrexed จะทำให้ประสิทธิภาพการทำงาน

¹ การตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง การไม่พบรอยโรคหรือก้อนเนื้อใหม่ และไม่มีอาการที่เกี่ยวข้องกับโรค

ของไขกระดูกลดลง ผู้ป่วยจึงต้องได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี 12 เพื่อป้องกันไว้ก่อน หรืออาจใช้ยา Dexamethasone ร่วมในการรักษาเพื่อช่วยลดอาการผื่น หรือผิวหนังอักเสบได้

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดตาม สูตรยาที่แนะนำโดย NCCN สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการรอดชีพของผู้ป่วยที่ได้รับการทำเคมีบำบัดแบบใช้ยาสอง ชนิดร่วมกัน

ผู้เขียน (ปี)	สูตรยาเคมีบำบัด	Median survival (เดือน)	Partial response rate (%)	1-year survival (%)	อ้างอิง
Vogelzang (2003)	Pemetrexed + Cisplatin+ supplementary Cisplatin+ supplementary	13.3 10	45.5 19.6	N/A N/A	(5)
Hazarika (2004)	Pemetrexed + Cisplatin + supplementary	13.0	N/A	N/A	(24)
Ceresoli (2006)	Pemetrexed + Carboplatin	12.7	19	52	(25)
Van Haasrt (2002)	Gemcitabine + Cisplatin	9.6	16	36	(26)
Scarlatti (2003)	Pemetrexed	10.7	14.1	47.8	(27)
Pasi A. Jänne (2006)	Pemetrexed	4.1	5.5	N/A	(28)

Justin Stebbing (2009)	Vinorelbine	9.6	16	N/A	(29)
------------------------	-------------	-----	----	-----	------

2.6. คุณภาพชีวิต

การศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดสามารถทำได้หลายวิธี เช่น Lung Cancer Symptom Scale, (LCSS) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ), LC13 (13-item lung cancer specific questionnaire) และ Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT-L) scores (7)

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นกว่าเดิมร้อยละ 32 จากการใช้เครื่องมือ LCSS ในการวัดคุณภาพชีวิต (30) ในช่วงได้รับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 12 (4 cycles) พบว่าอาการเจ็บหน้าอก ไอ และหอบเหนื่อยดีขึ้นอย่างเห็นมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยา cisplatin เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี 12 จะมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (31)

2.7. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event)

จากการรายงานอาการข้างเคียงของการรักษาโดยใช้ยา pemetrexed ได้แก่ เวียนศีรษะ อาเจียน อ่อนเพลีย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia และ neutropenia) เป็นพื่น ผิวหนังอักเสบ ไตวาย ความผิดปกติต่อหัวใจ ในขณะที่การใช้ยา cisplatin เพียงชนิดเดียวมักจะมีอาการข้างเคียง ได้แก่ เวียนศีรษะ อาเจียน อ่อนเพลีย และท้องเสีย (32) การใช้ pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ถูกรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยามากที่สุด (neutropenia ระดับ 3/4 ร้อยละ 27.9 และ leucopenia ระดับ 3/4 ร้อยละ 17.7) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เกิดอาการข้างเคียงกว่าร้อยละ 22 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin เพียงชนิดเดียวเกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่า คิดเป็นร้อยละ 7.2 อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยได้รับอาหารเสริมเพิ่มเติม (กรดโฟลิกและวิตามินบี 12) จะทำให้สามารถลดการเกิดอาการข้างเคียงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประมาณร้อยละ 18.2 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับอาหารเสริม (7)

2.8. ราคา

จากการทบทวนราคายาเคมีบำบัดเพื่อการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2
 ตารางที่ 2 แสดงราคายาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด

ชื่อยา (ชื่อการค้า)	รูปแบบยา	ขนาดบรรจุ	บัญชียา	ราคา	อ้างอิง
Cisplatin (Cisplatin) 1 mg/ 1 ml	sterile sol	1	ค	418.00	ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2558
Carboplatin (Kemocarb) 10 mg/ 45 ml	sterile sol	1	ค	1,169.00	ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2558
Gemcitabine (Gemita) 1 g	sterile pwdr	1	ง	1,776.20	บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด พ.ศ.2559
Pemetrexed 100 mg	sterile pwdr	1	-	9,819.39	บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด พ.ศ.2559
Pemetrexed 500 mg	sterile pwdr	1	-	41,730.00	บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด พ.ศ.2559

2.9. การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นในต่างประเทศพบการศึกษาที่ใกล้เคียงกันจำนวน 3 การศึกษา ดังนี้

Peter Davey และคณะ (2004) (33) ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับการใช้ cisplatin เพียงอย่างเดียว สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด ประเมินโดยใช้มุมมองของผู้ให้บริการ ดังนั้นจึงจะคำนึงถึงต้นทุนทางตรงทาง

การแพทย์เท่านั้น ซึ่งรวมถึงค่ายา ค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ค่ารักษาอาการข้างเคียงฉุกเฉิน ค่ารักษาอาการข้างเคียงแบบประคับประคองอาการ และการรักษาซ้ำ (Post-study chemotherapy) ผลลัพธ์ที่ใช้คือ Life-Year saved ซึ่งได้จากข้อมูลการศึกษา Randomized control trial ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีต้นทุนต่อคนไข้ประมาณ 16,463 ดอลลาร์ออสเตรเลีย และมี LY ประมาณ 1.127 มีสัดส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 60,226 ปอนด์/ LY saved

Anna Cordony และคณะ (2008) (34) ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับการใช้ cisplatin เพียงอย่างเดียว สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มผู้ป่วยระยะลุกลาม (ระยะ III และ IV) และเป็นผู้ที่มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงดี (ECOG scoring 0-1 หรือ KPS scoring 80-100) ใช้มุมมองของผู้ให้บริการ ดังนั้นจึงจะคำนึงถึงต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เท่านั้น ซึ่งรวมถึงค่ายา ค่ารักษาพยาบาล ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคและอาการไม่พึงประสงค์ (ทั้งผู้ป่วยในและนอก) ค่าบริหารจัดการ (เงินเดือนบุคลากร) ค่าอาหารเสริม (กรดโฟลิก และวิตามินบี 12) และค่ายา dexamethasone ผลลัพธ์ที่ใช้คือ QALYs มีการอ้างอิงค่าอรรถประโยชน์จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก เนื่องจากมีอาการที่คล้ายคลึงกับมะเร็งเยื่อหุ้มปอด โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีต้นทุนต่อคนไข้ประมาณ 8,779 – 9,020 ปอนด์และมี QALY ประมาณ 0.13-0.31 มีสัดส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 20,475 – 68,598 ปอนด์/ QALY gained

Beth Woods และคณะ (2011) (35) ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา raltitrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับการใช้ pemetrexed ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มผู้ป่วยระยะลุกลาม (ระยะ III และ IV) และเป็นผู้ที่มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงดี (ECOG scoring 0-1) ใช้มุมมองของผู้ให้บริการ ดังนั้นจึงจะคำนึงถึงต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ 5 ส่วนหลัก ได้แก่ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล (เฉพาะผู้ป่วยใน) ค่าติดตามอาการ ค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์ และค่ารักษาร่วม ได้แก่ ค่าอาหารเสริม และค่ายา dexamethasone ผลลัพธ์ที่ใช้คือ QALYs มีการอ้างอิงค่าอรรถประโยชน์จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็ก โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D เช่นเดียวกับการศึกษาของ Beth Woods และคณะ (2011) ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ถูกโน้มนำด้วย raltitrexed ร่วมกับ cisplatin เนื่องจากได้ผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้ง QALY และ LY สูงกว่า และต้นทุนที่ต่ำกว่า โดยสรุปได้ว่า raltitrexed ร่วมกับ cisplatin มีสัดส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 13,454 – 27,360 ปอนด์/ QALY gained

3. วัตถุประสงค์

- 3.1. เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด
- 3.2. เพื่อประเมินภาระงบประมาณ (budget impact analysis) ของการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด

4. ระเบียบวิธีวิจัย

4.1. รูปแบบการศึกษา

วิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis; CUA) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

4.1.1. ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

- ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะลุกลาม (ระยะที่ III และ IV) ที่มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงดี (ECOG scoring 0-1 หรือ KPS scoring 80-100)

4.1.2. มาตรการที่ประเมิน

- การใช้ยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ cisplatin
- การใช้ยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ carboplatin
- การใช้ยาเคมีบำบัด pemetrexed

4.1.3. มาตรการเปรียบเทียบ

- การใช้ยาเคมีบำบัด gemcitabine ร่วมกับ carboplatin
- การใช้ยาเคมีบำบัด gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

4.1.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในมาตรวัดปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year: QALY) โดยคำนวณจากปีชีวิต (Life year) คูณด้วยคะแนนคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D ในแต่ละกลุ่มผู้ป่วย

4.2. มุมมองที่ใช้ในการประเมิน

วิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้มุมมองทางสังคม (societal perspective)

4.3. กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

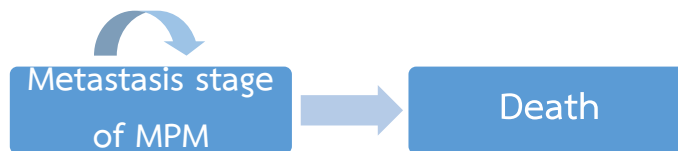
กรอบเวลาการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จะครอบคลุมตลอดชีพ (life-time horizon)

4.4. อัตราการปรับลด (discount rate)

ปรับลดทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคต ร้อยละ 3 ต่อปี เพื่อปรับให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพของประเทศไทย (36)

4.5. รูปแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov เพื่อแสดงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด โดยแบ่งออกเป็น 2 สถานะสุขภาพ คือ มะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะลุกลาม (metastasis stage of MPM) และ เสียชีวิต (death) โดยจะกำหนดให้มีการย้ายสถานะสุขภาพทุก 1 เดือน (1-months cycle length) ตามระยะเวลาการดำเนินไปของโรค (time to progression) (37) วนเวียนไปจนกระทั่งทุกคนในแบบจำลองเสียชีวิต



รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov แสดงสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะลุกลาม

4.6. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.6.1. ค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพ (transitional probabilities)

- ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากฐานข้อมูลทั้งในและต่างประเทศ พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมาน (meta-analysis) (ถ้ามี)

4.6.2. ประสิทธิภาพของยา

- ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลทั้งในและต่างประเทศ พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมาน (ถ้ามี)

4.6.3. ต้นทุน (cost)

- ตัวแปรต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) จะได้จากเก็บข้อมูลด้วยวิธีการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอด ซึ่งต้นทุนดังกล่าวจะครอบคลุม 5 กิจกรรมหลัก

- 1) การใช้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy acquisition)
- 2) การรักษาพยาบาลด้วยวิธีเคมีบำบัด (chemotherapy administration) เฉพาะผู้ป่วยใน
- 3) การติดตามอาการ (follow-up)
- 4) การรักษาพยาบาลผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา (adverse events)
- 5) การรักษาร่วม (concomitant medications) ได้แก่ กรดโฟลิกและวิตามินบี 12 และ dexamethasone

ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมีอุบัติการณ์ค่อนข้างน้อยในประเทศไทย ดังนั้นจึง การศึกษานี้จึงเลือกเก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่ตรงกับเกณฑ์การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และสถาบันทรวงอก

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง

1. ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดระยะ III และ IV (malignant pleural mesothelioma)
 2. เข้ารับการรักษาในช่วง พ.ศ. 2554-2559
 3. มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงดี (ECOG เท่ากับ 0-1 หรือ KPS เท่ากับ 80-100)
 4. ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแรก ด้วยยาดังต่อไปนี้
 - a. pemetrexed ร่วมกับ cisplatin
 - b. pemetrexed ร่วมกับ carboplatin
 - c. gemcitabine ร่วมกับ carboplatin
 - d. gemcitabine ร่วมกับ cisplatin
 - e. pemetrexed
- ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร ค่าที่พัก ค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย/ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ จะได้จากการ ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดข้างต้นร่วมกับการคำนวณตามรายการต้นทุน มาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย (38)

4.7. การวิเคราะห์ข้อมูล

4.7.1. การวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนประสิทธิผล

- วิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คำนวณได้จากผลต่างของต้นทุน ทหารด้วยผลต่างของปีสุขภาพวะ (Quality Adjusted Life Year; QALY) โดยปีสุขภาพวะนี้ได้มาจากผลคูณของจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (Life Year Gained) กับค่าอรรถประโยชน์ ซึ่งปีสุขภาพวะในอนาคตจะถูกปรับลดให้เป็นมูลค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราปรับลดร้อยละ 3 ตามคู่มือประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพของประเทศไทย (36)

4.7.2. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

- วิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี One-way sensitivity analysis และ Probabilistic sensitivity analysis (PSA) โดยใช้เทคนิค second ordered Monte Carlo Simulation ซึ่งเป็นการสุ่มคำนวณค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองพร้อมด้วยการใช้โปรแกรมคำนวณ Microsoft Excel 2007

4.7.3. การวิเคราะห์ผลกระทบของงบประมาณ

- ใช้ในมุมมองรัฐบาลในการคำนวณหาต้นทุนที่เกิดขึ้น จากนั้นจึงประมาณการงบประมาณสำหรับ 5 ปีข้างหน้า

5. แผนการดำเนินงาน

การศึกษานี้มีระยะเวลาการศึกษา 6 เดือน ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560- มิถุนายน พ.ศ. 2560) โดยมีแผนในการดำเนินงานดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงแผนการดำเนินงาน

ที่	กิจกรรม HITAP	เดือน					
		ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.
1	ร่างโครงร่างวิจัย	/					
2	ประชุมผู้เชี่ยวชาญพิจารณาโครงร่างวิจัย	/					
3	เก็บข้อมูลต้นทุน		/	/	/	/	
4	ทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาค่าตัวแปรในแบบจำลอง		/	/	/		

ที่	กิจกรรม HITAP	เดือน					
		ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.
5	สร้างแบบจำลอง			/	/		
6	การวิเคราะห์ข้อมูล					/	
7	ประชุมผู้เชี่ยวชาญพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้นและปรับปรุงตามข้อเสนอแนะ						/
8	จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์						/

6. ผลที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นประโยชน์ในการประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุตัวยา pemetrexed สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดลงในบัญชียาหลักแห่งชาติ และสามารถนำผลจากการคำนวณภาระงบประมาณไปใช้ในการวางแผนงบประมาณของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในอนาคต

7. คณะนักวิจัย

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 7.1. น.ส.ชุตติมา คำดี | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 7.2. น.ส.ณัฐธิดา มาลาทอง | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 7.3. ภญ.พิมพ์พรรณ ลาภเจริญ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 7.4. น.ส.วันทนีย์ กุลเพ็ง | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 7.5. ผศ.พญ.ธัญนันท์ เรืองเวทย์วัฒนา | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี |

8. เอกสารอ้างอิง

1. Lester H, Campbell S. Developing Quality and Outcomes Framework (QOF) indicators and the concept of 'QOFability'. *Quality in primary care*. 2010;18(2):103-9. PubMed PMID: 20529471. Epub 2010/06/10. eng.
2. Robinson BW, Musk AW, Lake RA, Lake RA. Malignant mesothelioma. 20050801 DCOM- 20051005(1474-547X (Electronic)). eng.
3. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajrang S, et al. *Cancer in Thailand volume VIII 2010-2012*. 2015.
4. van Thiel E, van Meerbeeck JP. European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. 20101223 DCOM- 20110503(1897-9483 (Electronic)). eng.
5. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Symanowski J, Denham C, Denham C, Kaukel E, Kaukel E, Ruffie P, Ruffie P, Gatzemeier U, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. 20030715 DCOM- 20030814(0732-183X (Print)). eng.
6. Fennell D, Ceresoli G, et al. Tumor response to chemotherapy predicts longer survival in an individual patient meta-analysis of 1205 patients with mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009;4:S347.
7. Dunder Y, Bagust A, Dickson R, Dickson R, Dodd S, Dodd S, Green J, Green J, Haycox A, Haycox A, Hill R, et al. Pemetrexed disodium for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and economic evaluation. 20061221 DCOM- 20070420(1366-5278 (Print)). eng.
8. บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข (บัญชียาหลักแห่งชาติแผนปัจจุบัน) [Internet]. 2559. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list>.

9. Scherpereel A AP, Baas P, et al. . Guidelines of the ERS/ESTS for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Resp J* 2010;35:479–95.
10. NICETAR 04/17. Pemetrexed disodium for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and economic evaluation. Final Version University of Liverpool 2005;03.
11. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:97–104.
12. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. 20091013 DCOM- 20091203(1043-0679 (Print)). eng.
13. W. Imsamran, A. Chaiwerawattana, S. Wiangnon, D. Pongnikorn, K. Suwanrungrung, S. Sangrajrang, et al. *Cancer in Thailand Vol. VIII -*, editor. New Thammada Press (Thailand) Co., Ltd: Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand; 2015.
14. RobinsonBW, MuskAW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005;366(9483):397–408.
15. Gospodarowicz MK, O’Sullivan B, Sobin LH. *Prognostic factors in cancer*. 3rd ed Wiley-Liss, editor2006.
16. Francart J, Vaes E, Henrard S ea. A Prognostic index for progression free survival in malignant mesothelioma with application to the design of phase II trial: an analysis of 10 combined EORTC trials. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2304–11
17. West HJ. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):998.
18. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. 20051013 DCOM- 20051018(1533-4406 (Electronic)). eng.
19. Stermen DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. 20050615 DCOM- 20051027(1323-7799 (Print)). eng.
20. National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma NCCN Evidence Blocks: National Comprehensive Cancer Network; 2016 [20 Dec, 2016]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf.
21. McKeage K. Daratumumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Feb;76(2):275-81. PubMed PMID: 26729183. Epub 2016/01/06. eng.

22. . Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the ERS/ESTS for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Resp J* 2010;35:479–95.
23. Brunelli A, Charloux A Fau - Bolliger CT, Bolliger Ct Fau - Rocco G, Rocco G Fau - Sculier JP, Sculier Jp Fau - Varela G, Varela G Fau - Licker M, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). 20090701 DCOM- 20090910(1399-3003 (Electronic)). eng.
24. Hazarika M, White Rm Fau - Johnson JR, Johnson Jr Fau - Pazdur R, Pazdur R. FDA drug approval summaries: pemetrexed (Alimta). 20041012 DCOM- 20050107(1083-7159 (Print)). eng.
25. Muers MF, Rudd Rm Fau - O'Brien MER, O'Brien Me Fau - Qian W, Qian W Fau - Hodson A, Hodson A Fau - Parmar MKB, Parmar Mk Fau - Girling DJ, et al. BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112. 20040204 DCOM- 20040322(0040-6376 (Print)). eng.
26. Middleton GW, Smith Ie Fau - O'Brien ME, O'Brien Me Fau - Norton A, Norton A Fau - Hickish T, Hickish T Fau - Priest K, Priest K Fau - Spencer L, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. 19980723 DCOM- 19980723(0923-7534 (Print)). eng.
27. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Apr 15;21(8):1556-61. PubMed PMID: 12697881. Epub 2003/04/17. eng.
28. Janne PA, Wozniak Aj Fau - Belani CP, Belani Cp Fau - Keohan M-L, Keohan Ml Fau - Ross HJ, Ross HJ Fau - Polikoff JA, Polikoff Ja Fau - Mintzer DM, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. 20070405 DCOM- 20070501(1556-1380 (Electronic)). eng.
29. Stebbing J, Powles T Fau - McPherson K, McPherson K Fau - Shamash J, Shamash J Fau - Wells P, Wells P Fau - Sheaff MT, Sheaff Mt Fau - Slater S, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. 20081222 DCOM- 20090402(0169-5002 (Print)). eng.

30. Muchtar E, Gatt ME, Rouvio O, Ganzel C, Chubar E, Suriu C, et al. Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicentre retrospective observational study. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(1):89-96. PubMed PMID: 26567759. Epub 2015/11/17. eng.
31. . Gralla RJ, Hollen PJ, Liepa AM, et al. Improving quality of life in patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the randomized pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin trial using the LCSS-meso instrument (abstract 2496). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:621, 2003.
32. Hazarika M, White Rm Jr Fau - Booth BP, Booth Bp Fau - Wang Y-C, Wang Yc Fau - Ham DY, Ham Dy Fau - Liang CY, Liang Cy Fau - Rahman A, et al. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. 20050214 DCOM- 20050531(1078-0432 (Print)). eng.
33. Kelly KR, Espitia CM, Zhao W, Wendlandt E, Tricot G, Zhan F, et al. Junctional adhesion molecule-A is overexpressed in advanced multiple myeloma and determines response to oncolytic reovirus. *Oncotarget.* 2015 Dec 01;6(38):41275-89. PubMed PMID: 26513296. Pubmed Central PMCID: PMC4747405. Epub 2015/10/30. eng.
34. Cordony A, Le Reun C Fau - Smala A, Smala A Fau - Symanowski JT, Symanowski Jt Fau - Watkins J, Watkins J. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin: malignant pleural mesothelioma treatment in UK clinical practice. 20080201 DCOM- 20080306(1524-4733 (Electronic)). eng.
35. Woods B, Paracha N Fau - Scott DA, Scott Da Fau - Thatcher N, Thatcher N. Raltitrexed plus cisplatin is cost-effective compared with pemetrexed plus cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. 20120110 DCOM- 20120424(1872-8332 (Electronic)). eng.
36. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี2552.
37. Starfield B. Primary care: an increasingly important contributor to effectiveness, equity, and efficiency of health services. *SESPAS report 2012. Gaceta sanitaria / SESPAS.* 2012 Mar;26 Suppl 1:20-6. PubMed PMID: 22265645. Epub 2012/01/24. eng.
38. อักษร รุ่งไพบูลย์. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ 2550 [16 มิ.ย. 2559]. Available from: <http://www.hitap.net/research/17518>.

