

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา Vinorelbine ในการรักษาเสริมมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II - IIIA ในประเทศไทย



รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา Vinorelbine ในการรักษาเสริมมะเร็งปอด
ชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II - IIIA ในประเทศไทย
(Economic Evaluation of Vinorelbine for Adjuvant Therapy in Non-small Cell Lung
Cancer Stage II – IIIA in Thailand)

โดย

เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณีฎาธิญา คำผล
เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ
เภสัชกรหญิง อาจารย์ น้าฝน ศรีบัณฑิต
เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ

พฤษภาคม 2558

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั่วโลกโดยเฉพาะเพศชาย และเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งในลำดับต้นๆ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก เป็นชนิดของมะเร็งปอดที่พบได้มากที่สุด การรักษามะเร็งปอดขึ้นอยู่กับระยะของการเกิดโรค มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะเริ่มต้นมีความยากในการตรวจพบ เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่มีอาการเฉพาะใดๆ เมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยโรคมักจะพบในระยะแพร่กระจายแล้ว ในผู้ป่วยระยะเริ่มต้นหากรักษาด้วยการผ่าตัดได้ จะเป็นการรักษาที่ดีที่สุด แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ผ่าตัดแล้วมีโอกาสเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้ ดังนั้น จึงมีการแนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด มีรายงานถึงการใช้การรักษาเสริมด้วยยา cisplatin-based ในผู้ป่วยระยะต้นคือระยะ II และ IIIA ที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้ผู้ป่วยได้ ยา vinorelbine เป็นยาในกลุ่ม vinca alkaloids ที่สามารถใช้ร่วมกับ cisplatin เพื่อรักษาเสริมในผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด แต่ยา vinorelbine มีราคาสูงและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่ายาที่มีการใช้อยู่เดิม คือ cisplatin และ etoposide ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา vinorelbine ในการรักษาเสริม สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A ในประเทศไทย

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนและอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ เพื่อจำลองการดำเนินไปของโรค เมื่อผู้ป่วยมีการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดด้วยทางเลือกที่ 1 การใช้ cisplatin ร่วมกับ etoposide และทางเลือกที่ 2 การใช้ cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ทำการวิเคราะห์ต้นทุนและปีสุขภาวะตลอดอายุขัยของผู้ป่วยโดยมุมมองของสังคม ตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วย อัตราการรอดชีพ อัตราการปราศจากโรค อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ต้นทุน และอรรถประโยชน์ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศ คำนวณหาผลลัพธ์ด้วยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และวิเคราะห์ความไวแบบ one-way sensitivity analysis และ probabilistic analysis

ผลการศึกษาพบว่า การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II และ IIIA ด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide มีต้นทุนส่วนเพิ่ม 42,131 บาท มีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 0.23 ปี และมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 186,871 บาท เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ 160,000 บาทหรือ 1.2 เท่าของ gross national income (GNI) พบว่าการรักษาเสริมด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หากยาจะมีความคุ้มค่าจะต้องลดราคาลงอีกอย่างน้อยร้อยละ 16 แต่อย่างไรก็ตามพบว่าโอกาสที่ใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine จะมีราคาสูงกว่าและให้ประสิทธิผลที่น้อยกว่า การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide ร้อยละ 21.9 และด้วยราคาที่ลดลงจะมีผลกระทบงบประมาณในระยะเวลา 5 ปีเพิ่มขึ้นประมาณ 76 ล้านบาท

สรุปการรักษาเสริมด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II และ IIIA ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

Executive Summary

Lung cancer can be found all over the world, particularly in males, and is one of the leading causes of deaths due to cancer. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, and treating it depends on the stage of the disease. The early stages of NSCLC are difficult to detect as patients do not show any signs of symptoms; once they are diagnosed, it is usually after the disease has already spread. The best treatment option for early-stage NSCLC is surgery but the chances of recurrence and death still remain. Therefore, it is recommended that a chemotherapy drug regimen be used after surgery to increase the chances of survival. This regimen comprises a cisplatin-based treatment for early-stage patients (those in stages II and IIIA). Vinorelbine is a vinca alkaloid that can be used together with cisplatin for treating patients after surgery. However, vinorelbine is very expensive and can use more adverse side-effects than the current regimen of cisplatin and etoposide. Therefore, this study aims to conduct an economic evaluation on the cost-effectiveness of using vinorelbine as a treatment option for NSCLC patients in stages II and IIIA in Thailand.

This study analyzed the costs and utilities derived via a Markov model. The model was used to assess the disease's status once patients were treated with these two treatment options after surgery: 1) cisplatin together with epotoside, and 2) cisplatin together with vinorelbine. Costs and quality-adjusted life years (QALYs) were analyzed from a societal perspective. The variables used in the Markov model consisted of the survival rate, disease-free rate, adverse reactions rate, costs, and health utility. These variables were used based on a review of Thai and international literature. Results were represented in terms of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), and sensitivity analyses were performed using a one-way sensitivity analysis and probabilistic analysis.

The results of the study showed that treatment for stage II and IIIA NSCLC patients after surgery using cisplatin and vinorelbine had an additional cost of 42,131 baht when compared to the regimen of cisplatin and etoposide. Moreover, it increased the number of QALYs by 0.23 and the ICER was at 186,871 baht/QALY. Measured against the cost-effectiveness threshold of 160,000 baht, or 1.2 times of Gross National Income (GNI), it was found that cisplatin and vinorelbine were not cost-effective. To make them cost-effective, the prices should be reduced by at least 16%. However, it was also found that there would be a 21.9% chance that using cisplatin together with vinorelbine will still have a higher cost and lower effectiveness than treatment via cisplatin and etoposide. Finally, the 5-year budget impact using the reduced drug prices amounted to 76 million baht.

In summary, the treatment of cisplatin and vinorelbine for stage II and IIIA NSCLC patients is not cost-effective.

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อ

1.	บทนำ.....	1
1.1	ที่มาและความสำคัญ	1
1.2	ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป	1
2.	วัตถุประสงค์	6
3.	วิธีการศึกษา	6
3.1	รูปแบบการศึกษา	6
3.2	มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์	7
3.3	กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง	8
3.4	อัตราการปรับลด	8
3.5	การพัฒนาแบบจำลอง	8
3.6	ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	9
3.7	วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	14
4.	ผลการศึกษา	15
4.1	การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ	15
4.2	ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	18
4.3	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน	18
4.4	การวิเคราะห์ราคาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์	21
4.5	ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ	21
5.	สรุปและอภิปราย	21
5.1	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ	21
5.2	ข้อจำกัดของการศึกษา	21
5.3	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	22
6.	เอกสารอ้างอิง	22

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1.	แบบจำลองการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A.....	8
2.	อัตราการรอดชีพ (OS) จากงานวิจัยและจาก cohort simulation ของ cisplatin ร่วมกับ etoposide	16
3.	อัตราการรอดชีพ (OS) จากงานวิจัยและจาก cohort simulation ของ cisplatin ร่วมกับ vinorelbine	17
4.	Tornado diagram	19
5.	Acceptability curve	20
6.	Incremental cost-effectiveness plane	20

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้	5
2. ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก	11
3. Incidence ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3-5 จากการใช้ยา	11
4. ค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A	12
5. ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ใน แบบจำลอง.....	14
6. ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	19
7. งบประมาณสำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A ภายในระยะเวลา 5 ปี.....	21

1. บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งปอดเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั่วโลกมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคประมาณ 1.8 ล้านคน ในปีพ.ศ. 2555 โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งในลำดับต้นๆ (1.5 ล้านคน)[1] จากสถิติโรคมะเร็งของประเทศไทย ปีพ.ศ.2551 พบว่าโรคมะเร็งปอดมีอุบัติการณ์มากเป็นอันดับ 2 ของโรคมะเร็งในเพศชาย รองจากโรคมะเร็งตับ โดยอุบัติการณ์ของการเป็นโรคมะเร็งปอดในประเทศไทย มี Age Standardized Incidence Rates (ASR) ในเพศชายและเพศหญิงเท่ากับ 26.2 และ 11.5 ต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ [2] มะเร็งปอดแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่มคือ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-small cell lung cancer, NSCLC) พบมากที่สุดถึงร้อยละ 80-90 ของมะเร็งปอดทั้งหมด และมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Small cell lung cancer, SCLC)

ข้อมูลภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคมะเร็งปอดของสหรัฐอเมริกา ปีพ.ศ.2548 พบว่าค่ารักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดส่วนใหญ่เป็นค่ารักษาพยาบาลเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (Hospitalization cost) ร้อยละ 49 และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกร้อยละ 35.2 โดยมีค่ารักษาเฉลี่ยต่อเดือนเท่ากับ 6,520 เหรียญสหรัฐ และค่ารักษารวมตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต หรือการติดตามสูงสุด 2 ปี เท่ากับ 45,897 เหรียญสหรัฐ [3]

แนวทางการรักษาผู้ป่วย NSCLC ขึ้นกับระยะของการเกิดโรค การรักษามะเร็ง NSCLC ในระยะแรกคือ ระยะที่ I, II และ IIIA การรักษาหลักที่สำคัญคือ การผ่าตัด แต่อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงที่จะกลับมาเป็นซ้ำอีกได้หลังผ่าตัดร้อยละ 1-2 ต่อคนต่อปี[4, 5] แต่หากผ่าตัดไม่ได้ เช่น ระยะ IIIB จะใช้เคมีบำบัด ร่วมกับการใช้รังสีรักษา แต่หากเป็นระยะที่ IV ซึ่งเป็นระยะลุกลามจะใช้การรักษาแบบประคับประคอง[5] สำหรับผู้ป่วยระยะแรกหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว จะมีการใช้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำและลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลง โดยยาเคมีบำบัดที่แนะนำคือ การใช้ cisplatin-based chemotherapy โดยมีรายงานว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วย NSCLC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะการรักษาในผู้ป่วยระยะที่ II และ IIIA แต่สำหรับผู้ป่วยระยะที่ I จะไม่พบความแตกต่างของการรักษาเสริมดังกล่าว[6, 7]

แม้ว่าการรักษาผู้ป่วย NSCLC ในระยะที่ II และ IIIA โดยใช้ adjuvant chemotherapy นั้น ยาที่เป็นมาตรฐานคือ การใช้ vinorelbine ร่วมกับ cisplatin แต่อย่างไรก็ตาม vinorelbine เป็นยาที่มีราคาสูงและยังไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยมีความจำกัดในการเข้าถึงยา ดังนั้น ผู้วิจัยจึงทำการประเมินทางเศรษฐศาสตร์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา vinorelbine ร่วมกับ cisplatin ในการรักษาเสริม สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A

1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป

ผู้ป่วยมะเร็งปอดในระยะเริ่มต้นอาจจะไม่แสดงอาการอะไร ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ต่อเมื่อมีอาการเกี่ยวกับทางเดินหายใจตั้งแต่เริ่มเป็นใหม่จนกระทั่งอาการมากขึ้นเรื่อยๆ ได้แก่ ไอเรื้อรัง เสมหะมีเลือดปน หายใจหอบเหนื่อย หรือเกิดอาการข้างเคียงจากโรคมะเร็ง เช่น น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย หรือไม่มีอาการแต่มีผลเอกซเรย์ที่ผิดปกติ [5]

ชนิดของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก [5, 8, 9]

มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) สามารถแบ่งเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ได้ 4 ชนิด (subtype) คือ

- Squamous cell carcinoma พบได้ประมาณร้อยละ 25-30 ของมะเร็งปอด ส่วนใหญ่จะพบที่ส่วนกลางของปอดใกล้กับหลอดเลือดใหญ่ เซลล์ชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มากกว่าเซลล์ชนิดอื่นๆ ของ NSCLC

- Adenocarcinoma เป็นเซลล์ชนิดที่พบได้บ่อยในหลายประเทศ พบประมาณร้อยละ 40 ของมะเร็งปอด เซลล์นี้ยังสามารถแบ่งย่อยเป็นเซลล์ต่างๆ ได้ รวมถึง Bronchoalveolar cell carcinoma (BAC) มักพบเริ่มต้นในสารถหลัง เช่น เยื่อเมือก พบได้บ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มักพบบริเวณด้านนอกของปอด ขนาดจะโตช้ากว่าเซลล์ชนิดอื่นจึงมักพบที่ปอดก่อนที่แพร่กระจายไปอวัยวะอื่น จึงมีแนวโน้มของการพยากรณ์โรคดีกว่าเซลล์ชนิดอื่น

- Large cell (undifferentiated) carcinoma พบประมาณร้อยละ 10-15 ของมะเร็งปอด เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ มักพบได้ในทุกส่วนของปอด มีแนวโน้มที่จะโตและแพร่กระจายเร็ว

- Adenosquamous cell carcinoma จัดเป็นเซลล์ที่พบน้อยกว่าชนิดอื่นๆ

การวินิจฉัยเพื่อประเมินระยะของมะเร็งปอด

ผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการเมื่อเป็นในระยะเริ่มต้น ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการแสดง ซึ่งมักเป็นอาการแสดงในระยะที่เป็นมากแล้ว ดังนั้นการวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เร็วขึ้น โอกาสในการรอดชีวิตก็จะเพิ่มขึ้นด้วย การวินิจฉัยโรคที่บอกระยะโรคได้แม่นยำจะช่วยให้เลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมได้ หากผู้ป่วยมีอาการที่เข้าข่ายมะเร็งปอด แพทย์จะทำการตรวจร่างกาย ตรวจเสมหะ และเอกซเรย์ปอด หากพบความผิดปกติก็จะทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ระยะของมะเร็งปอด [5, 9]

การแบ่งระยะของ NSCLC สามารถทำได้ 2 ชนิดคือ 1) clinical stage เป็นการแบ่งที่ขึ้นกับผลของการตรวจร่างกาย (physical exam) การตรวจชิ้นเนื้อ (biopsies) และการตรวจสอภาพรังสี (CT scan, chest x-ray, PET scan เป็นต้น) 2) pathologic stage เป็นการแบ่งที่ขึ้นกับปัจจัยที่เหมือนกับ clinical stage และเพิ่มผลที่พบจากการผ่าตัด ซึ่งการแบ่งระยะแบบ clinical stage อาจได้ผลแตกต่างจาก pathologic stage ในบางกรณี แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย NSCLC บางรายอาจไม่สามารถผ่าตัดได้ จะใช้การแบ่งระยะแบบ clinical stage บ่อยกว่า แต่หากผู้ป่วยผ่าตัดได้การแบ่งระยะแบบ pathologic stage จะมีความถูกต้องมากกว่า

ระบบ TNM staging [5, 10]

ระบบ TNM staging เป็นการประเมินระยะของมะเร็งปอดตาม The international system for staging lung cancer ที่เสนอโดย The American Joint Committee on Cancer (AJCC) เป็นการแบ่งที่พิจารณาจากข้อมูลหลัก 3 ข้อมูล ดังนี้

1. T (Tumor) คือ การประเมินก้อนมะเร็ง พิจารณาขนาดของเซลล์มะเร็ง ลักษณะการขยายตัวของก้อนมะเร็ง โดยวิธีการประเมินสามารถทำได้โดย

- ภาพเอกซเรย์รังสีทรวงอก (Chest x-ray) การประเมินขนาดจะวัดในส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนมะเร็ง และบอกตำแหน่งของก้อนว่าอยู่ตรงส่วนกลาง หรืออยู่ส่วนรอบนอกของปอด หากอยู่ส่วนกลางก็มีโอกาสอุดหลอดเลือดใหญ่ได้มากกว่า แต่หากอยู่รอบนอกปอดก็มีโอกาสกระจายเข้าช่องเยื่อหุ้มปอดได้มากกว่า

- Computed Tomography of chest (CT chest) ใช้สำหรับประเมินการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไปใน mediastinum และผนังทรวงอก ซึ่งจะช่วยในการกำหนดวิธีผ่าตัดที่ใช้ การกระจายของก้อนมะเร็งจะบอกการพยากรณ์โรคได้
- Magnetic Resonance Imaging (MRI) ใช้สำหรับการประเมินการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไป mediastinum และผนังทรวงอก เช่นเดียวกับ CT แต่อย่างไรก็ตามมี MRI จะมีความไวและความจำเพาะดีกว่า CT นอกจากนี้หากเซลล์มะเร็งกระจายไปผนังทรวงอก MRI จะให้ภาพที่ชัดเจนกว่า CT
- Positron-Emission Tomography (PET) ใช้สำหรับการประเมินระยะโรค เนื่องจากมีการใช้สาร [18F] fluorodeoxyglucose หาเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์มะเร็งจะใช้สารนี้เผาผลาญอนุภาค เกิด positron ออกมารวมกับ electron เกิดเป็น light pulse ซึ่งตรวจพบโดยเครื่อง PET scan แต่อย่างไรก็ตามการใช้ PET ไม่สามารถใช้ดูการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะข้างเคียงได้ ทำให้ไม่สามารถใช้ประเมินก้อนมะเร็งในการแบ่งระยะได้
- การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy) ช่วยในการบอกตำแหน่งของก้อนมะเร็งในหลอดลม เพื่อประเมินการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังหลอดลม

2. N (regional nodes) คือ การประเมินการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งต่อมน้ำเหลืองเป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เซลล์มะเร็งจะแพร่กระจายไปก่อนที่จะไปยังอวัยวะอื่นๆ เป็นการประเมินที่สำคัญที่สุดเพื่อพิจารณาว่า จะให้การรักษาด้วยการผ่าตัดได้หรือไม่ การตรวจสอบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองสามารถดูจากภาพเอกซเรย์รังสีทรวงอก ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หากพบว่าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดโตเท่ากับหรือมากกว่า 1 เซนติเมตรแสดงว่ามีโอกาสที่มะเร็งจะกระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วร้อยละ 50 การประเมินการกระจายจำเป็นต้องมีการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยาด้วย

3. M (Metastasis) คือ การประเมินการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ จะมีการประเมินโดยการตรวจร่างกายและซักประวัติเป็นหลัก การประเมินจะสนใจในอวัยวะที่เซลล์มะเร็งมักแพร่กระจายไป ได้แก่ ช่องเยื่อหุ้มปอดจะพิจารณาการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ตับจะตรวจร่างกายและค่าชีวเคมีของตับ สมอจะตรวจความดันในสมอหรือการเกิดอัมพาต ต่อมหวมกไตจะใช้อัลตราซาวด์

นอกจากนี้ตัวอักษรและตัวเลขที่แสดงต่อจาก T, N, M จะหมายถึงรายละเอียดของแต่ละปัจจัย หากเป็นตัวเลขตั้งแต่ 0-4 โดยตัวเลขจะเพิ่มตามความรุนแรงของโรค จำแนกได้เป็นระยะต่างๆ ได้ 4 ระยะหลัก และแบ่งได้อีกเป็น 2 ระยะย่อย คือ

ระยะที่ I ก้อนมะเร็งจะอยู่ที่ปอดเท่านั้น ไม่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง แบ่งย่อยเป็น ระยะ IA (T1 N0 M0) ระยะ IB (T2 N0 M0)

ระยะที่ II มะเร็งจะอยู่ที่ปอดและกระจายไปใกล้ต่อมน้ำเหลือง แบ่งย่อยเป็นระยะ IIA (T1 N1 M0) คือ มะเร็งจะมีขนาดเล็ก พบกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด และ ระยะ IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) มะเร็งจะมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย พบกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด หรือ กระจายไปยังบริเวณอื่น เช่น ผนังทรวงอก

ระยะที่ III มะเร็งจะพบที่ปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณที่ห่างจากปอด แบ่งย่อยเป็นระยะ IIIA (T1-3 N2 M0) มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในบริเวณอื่นที่ห่างจากปอด หรือพบกระจายรอบๆ ปอดข้างเดียวกัน และกระจายไปยังผนังทรวงอกหรือบริเวณกลางช่องอก และระยะ IIIB (T4 N0-2 M0, T1-4 N3 M0) มะเร็ง

กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่ปอดข้างตรงข้าม หรือมีเนื้ออกมากกว่า 1 ก้อนในปอด หรือมีของเหลวที่มีเซลล์มะเร็งอยู่รอบๆ ปอด

ระยะที่ IV (Any T Any N M1) มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นๆ ของร่างกายแล้ว เช่น ตับ กระดูก สมอง [11]

แนวทางการรักษา [5, 10]

การรักษาหลักๆ ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กมี 3 ลักษณะคือ

1. การรักษาด้วยวิธีศัลยกรรมหรือการผ่าตัด (surgical therapy) เป็นการรักษาหลักที่ใช้กับระยะเริ่มต้น คือ ยังไม่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง มีเป้าหมายในการผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งที่ปอดและต่อมน้ำเหลืองที่ช่องอกออกให้หมด แต่หากผู้ป่วยมีข้อจำกัดไม่สามารถผ่าตัดได้ ก็จะต้องใช้วิธีอื่นในการรักษาแทน สำหรับประเด็นที่ควรพิจารณาในการผ่าตัด อาทิ ความเสี่ยงในการผ่าตัดของผู้ป่วย ซึ่งขึ้นกับ ภาวะสุขภาพเดิมของผู้ป่วย เช่น ภาวะโภชนาการบกพร่อง ภูมิคุ้มกันต่ำ ภาวะโลหิตจาง สมรรถภาพของปอดไม่ดี หรือ โรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคหัวใจ โรคปอด ฯลฯ หรือผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 70 ปี เป็นต้น การผ่าตัดสามารถทำได้ในผู้ป่วยระยะที่ I, II และ III หากเป็นระยะ II และ III หลังการผ่าตัดอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดเสริม จะทำให้ลดอัตราการตายของผู้ป่วยลงได้ สำหรับระยะ IIIB อาจผ่าตัดได้ในผู้ป่วยบางรายเท่านั้นเพราะเซลล์มะเร็งลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงแล้ว

2. การรักษาด้วยการฉายรังสี (radiation therapy) เป็นแนวทางในการรักษาเสริม จะพิจารณาจากแนวทางการรักษาโดยการผ่าตัดก่อนแล้วจึงมาพิจารณาแนวทางการรักษาด้วยรังสี ซึ่งอาจรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด ทำในกลุ่มผู้ป่วย 3 กลุ่มคือ

2.1) กลุ่มที่รอยโรคสามารถผ่าตัดได้ ทำการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ในกรณีไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคได้หมด หรือไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้อีก หรือผ่าตัดหมดแต่พบ pathological N2 ซึ่งรังสีรักษาจะลดอัตราการเกิดโรคซ้ำเฉพาะที่

2.2) กลุ่มที่รอยโรคไม่สามารถผ่าตัดได้ จะใช้การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด ซึ่งการรักษาอาจรักษาไปพร้อมๆ กัน หรือรักษาทีละอย่างต่อเนื่องกัน ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วย นอกจากนี้อาจมีการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว เพื่อเป็นการบรรเทาอาการกรณีไม่สามารถผ่าตัดได้

2.3) กลุ่มที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ทำการฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการตามสภาพและรอยโรคของผู้ป่วย หรืออาจเป็นการใช้การฉายรังสีเพื่อป้องกันโรคแพร่กระจายเข้าสู่สมอง

3. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) หากผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ เช่น ผู้ป่วยในระยะ I, II และ IIIA จะได้รับการผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก แต่พบว่าหลังการผ่าตัดจะมีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคได้ จึงมีการใช้ยาเคมีบำบัดมาใช้เสริมร่วมกับการรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ หากมีการใช้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังจากการผ่าตัด เรียกว่า adjuvant chemotherapy และหากมีการใช้ยาเคมีบำบัดเสริมก่อนการผ่าตัด เรียกว่า neoadjuvant chemotherapy สำหรับผู้ป่วยระยะ IIIA ที่ผ่าตัดไม่ได้ และระยะ IIIB จะมีการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีรักษา เรียกว่า chemoradiation ส่วนในผู้ป่วยระยะ IV ที่มีสภาพร่างกายแข็งแรงมี performance status (PS) 0-2 สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ แต่โดยทั่วไปในระยะ IV จะรักษาด้วยการประคับประคอง (palliative care)

การรักษาแบบ adjuvant therapy

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด หรือ adjuvant therapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะเริ่มต้น มีการศึกษาของ LACE Collaborative Group [12] ที่รวบรวมการศึกษาแบบ

randomized controlled trial 5 การศึกษาใหญ่วิเคราะห์ด้วย meta-analysis เพื่อหาผลของการใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็น cisplatin-based ภายหลังจากผ่าตัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในระยะ I-III ผลการติดตามการรักษาเฉลี่ยค่ากลางที่ 5.2 ปี พบว่าโดยภาพรวมผู้ป่วยที่ใช้ยาเคมีบำบัดมี hazard ratio 0.89 (95% CI, 0.82 ถึง 0.96) ซึ่งผลดีของการใช้ยาเคมีบำบัดจะแตกต่างกันตามระยะของโรค พบว่า การใช้ cisplatin-based chemotherapy ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยระยะ II และ III ที่ hazard ratio 0.83 (95% CI, 0.73 ถึง 0.95) และ 0.83 (95% CI, 0.72 ถึง 0.94) ตามลำดับ แต่การใช้ยาเคมีบำบัดไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยระยะที่ I

นอกจากนี้ Cancer Care Ontario (CCO) Program และ American Society of Clinical Oncology (ASCO) [13] ได้แนะนำแนวทางในการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะ II-III เนื่องจากมีรายงานการวิจัยที่แสดงว่าการใช้ cisplatin-based chemotherapy ทำให้เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพ (overall survival) ของผู้ป่วยในระยะดังกล่าว

สำหรับยาเคมีบำบัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และมะเร็งวิทยา สมาคมแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ในกรณี adjuvant chemotherapy แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ [5]

Regimen	Agents	Dose/ cycle	Interval and no. of cycles
PE	cisplatin	80 mg/ m ² , day 1	every 21 days for 4 cycles
	etoposide	100 mg/ m ² , day 1-3	
Cisplatin/ Vinorelbine	cisplatin	50 mg/ m ² , day 1 and 8	every 28 days for 4 cycles
	vinorelbine	25 mg/ m ² , day 1, 8, 15, 22	
	cisplatin	100 mg/ m ² , day 1	every 28 days for 4 cycles
	vinorelbine	30 mg/ m ² , day 1, 8, 15, 22	
	cisplatin	75-80 mg/ m ² , day 1	every 21 days for 4 cycles
	vinorelbine	25-30 mg/ m ² , day 1 and 8	

ยาที่ใช้ในการรักษา

ยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาแบบ adjuvant chemotherapy เป็นแบบ cisplatin-based chemotherapy ที่จะใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะเริ่มต้น

Vinorelbine [14]

ยา vinorelbine เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์กลุ่ม vinca alkaloid มีฤทธิ์ cytotoxicity ยับยั้งการแบ่งเซลล์ในระยะ mitosis โดยทำปฏิกิริยากับโปรตีน tubulin ทำให้ยับยั้งการเกิด polymerization ของ microtubule ในระหว่างการแบ่งเซลล์ มีความเฉพาะเจาะจง (selective) กับ mitotic microtubule จึงเกิดพิษต่อระบบประสาทน้อยกว่ายาที่เป็น non-selective สามารถบริหารยาได้ทั้งแบบรับประทานและแบบฉีด

เข้าหลอดเลือดดำ แต่การให้ทางการรับประทานมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 40 ยาจะ metabolite ที่ตับผ่าน cytochrome P450, CYP3A4 ได้ active metabolite คือ deacetyl vinorelbine ยามีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 27.7 - 43.6 ชั่วโมง

อาการข้างเคียงหรืออาการพิษที่พบได้บ่อยในการใช้ยา cisplatin และ vinorelbine ในระดับ grade 3 และ/ หรือ grade 4 คือ neutropenia (ร้อยละ 73-85) nausea/ vomiting (ร้อยละ 10-27) anemia (ร้อยละ 7-14) และ febrile neutropenia (ร้อยละ 7-9) [14-16]

ผลการศึกษายา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ในการรักษาแบบ adjuvant therapy จากผลการศึกษาของ LACE Collaborative Group [12] ซึ่งทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis จากงานวิจัยที่เป็น การทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial) 5 การศึกษา แต่มี 4 การศึกษา [15-18] ที่เป็นการศึกษา ผลของ cisplatin ร่วมกับ vinorelbine เปรียบเทียบกับการสังเกตอาการ หรือการไม่ใช้ยาเคมีบำบัดหลังการ ผ่าตัด พบว่า การใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine มีค่าการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival: OS) และ การรอดชีวิตโดยโรคสงบ (disease free survival: DFS) ดีกว่าการใช้ cisplatin ร่วมกับยาอื่น แต่ความแตกต่าง ไม่ชัดเจน (p=0.11 สำหรับ OS และ p=0.07 สำหรับ DFS) หากมีการเปรียบเทียบกับการใช้ cisplatin ร่วมกับการ ใช้ยาอื่นอีก 2 ชนิดจะพบความแตกต่างของค่า OS และ DFS อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.04 และ p=0.02 ตามลำดับ)

Etoposide [19]

Etoposide เป็นหนึ่งในอนุพันธ์ของกลุ่ม podophylotoxin ที่พัฒนาขึ้นมาตั้งแต่ปีค.ศ.1960 ออกฤทธิ์ ที่ระดับของ DNA-topoisomerase ยับยั้งการสร้าง DNA ในขั้นตอนก่อนการแบ่งเซลล์โดยยามีผลในช่วง S and G2 phases ของการแบ่งเซลล์มากที่สุด การออกฤทธิ์ของยา etoposide จะดีขึ้นหากมีการใช้ร่วมกับยา cisplatin อย่างไรก็ตามการใช้ etoposide ร่วมกับยาอื่นไม่ได้แสดงผลทางคลินิกชัดเจนถึงการเพิ่มอัตราการ รอดชีพ สำหรับการศึกษากการใช้ cisplatin ร่วมกับ etoposide พบในการศึกษาของ The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaboration Group [17, 20] แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาไม่ได้รายงานผล การศึกษาเฉพาะของการใช้ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide

2. วัตถุประสงค์

- 2.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา vinorelbine ในการรักษาเสริม สำหรับผู้ป่วย มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ในประเทศไทย
- 2.2 เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณของการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะ II-IIIa ด้วยยา vinorelbine หากบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบ ทางด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของการใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะ II-IIIa โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

3.1.1 ประชากร/ กลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II และ IIIa ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว

3.1.2 ตัวเปรียบเทียบ

การศึกษานี้เปรียบเทียบการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ด้วยทางเลือกดังนี้

- ทางเลือกที่ 1 การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide (PE) เป็นทางเลือกเปรียบเทียบ (comparator)
- ทางเลือกที่ 2 การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine (VC)

สำหรับขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาคือ

- cisplatin ขนาด 80 mg/m² วันที่ 1 ร่วมกับ etoposide 100 mg/m² วันที่ 1-3 (ทุก 21 วันเป็นเวลา 4 cycles)
- cisplatin ขนาด 80 mg/m² วันที่ 1 ร่วมกับ vinorelbine ขนาด 30 mg/m² วันที่ 1 และ 8 (ทุก 21 วันเป็นเวลา 4 cycles)

หากผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรค (Progression) โดยอาการรุนแรงขึ้นเป็นระยะลุกลาม (advanced stage) คือระยะ IIIB และ IV ผู้ป่วยจะได้รับยา paclitaxel ร่วมกับ carboplatin เป็นเวลา 6 cycles

สำหรับขนาดของยาที่ใช้คือ

- paclitaxel 200 mg/m² วันที่ 1 ร่วมกับ carboplatin AUC 6 วันที่ 1 (ทุก 21 วันเป็นเวลา 6 cycles)

Total Dose (mg) ของ carboplatin = (target AUC) × (GFR + 25) [21]

กำหนดให้ GFR = 75 (จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ)

ดังนั้น dose ของ carboplatin = 600 mg

3.1.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของ 1) ประสิทธิภาพ โดยใช้ค่าการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival: OS) และการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (disease free survival: DFS) และ 2) อรรถประโยชน์ โดยคำนวณหาปีสุขภาวะ (QALYs) จากช่วงอายุขัย (life expectancy) คุณด้วยคะแนนอรรถประโยชน์ ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II และ IIIa ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว จะจำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มผ่าตัดแล้วและได้รับยารักษาแบบ adjuvant therapy เป็นระยะ II หรือ IIIa และ 2) กลุ่มที่มีอาการของโรครุนแรงขึ้นเป็นระยะ IIIB หรือ IV

สำหรับตัวแปรผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและอรรถประโยชน์ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศ โดยใช้ฐานข้อมูล Pubmed และ Thai HTA database

3.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์หมายถึง

3.2.1 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่รวมต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) หรือต้นทุนค่าเสียโอกาสของผู้ป่วยที่เกิดจากการขาดงานเพื่อรักษาโรคหรือเสียชีวิต เพื่อป้องกันการนับซ้ำในกรณีที่วิเคราะห์ด้วยต้นทุนอรรถประโยชน์ [22]

3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษานี้ใช้กรอบเวลาตลอดชีวิต (life time) คือ กำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง

3.4 อัตราการปรับลด

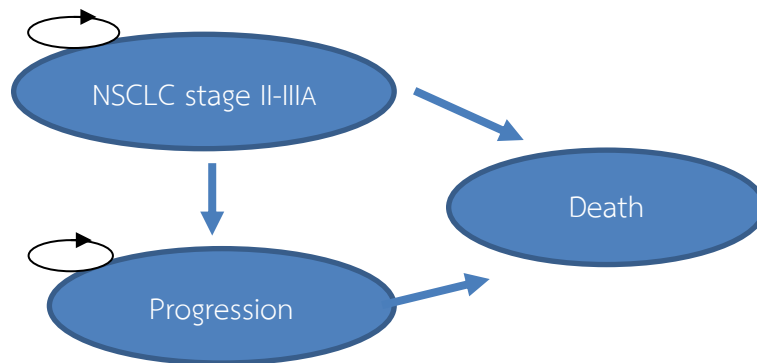
การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 ต่อปี [22] และใช้ปีพ.ศ.2557 เป็นปีฐานในการคิดต้นทุนและผลลัพธ์

$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์ที่เวลา } t}{(1+\text{อัตราลด})^t}$$

t = จำนวนปีที่แตกต่างจากปีพ.ศ. 2557 (ปีฐาน)

3.5 การพัฒนาแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง Markov สำหรับวิเคราะห์ผลการดำเนินไปของโรคในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กักระยะ II-IIIa ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลองการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กักระยะ II-IIIa

แบบจำลองประกอบด้วยสถานะสุขภาพ (health state) 3 สถานะสุขภาพ คือ

- 1) NSCLC stage II-IIIa คือ สถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กักระยะ II-IIIa ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว และได้รับการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ด้วยทางเลือกใดทางเลือกหนึ่ง
- 2) Progression คือ สถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กักระยะแพร่กระจาย คือ ระยะ IIIb-IV โดยมีการดำเนินไปของโรคมมากขึ้น ต้องเปลี่ยนการรักษา
- 3) Death คือ สถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

แบบจำลองใช้สำหรับการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กั โดยเริ่มต้นจากการเข้าสู่แบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กักระยะ II-IIIa ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว จะอยู่ในสถานะสุขภาพ NSCLC stage II-IIIa ผู้ป่วยอาจจะได้รับยาการรักษาเสริมทางเลือกใดทางเลือกหนึ่ง คือ PE หรือ VC เป็นระยะเวลา 4 cycles หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยก็ยังคงอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมคือ NSCLC stage II-IIIa แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และมีเซลล์มะเร็งแพร่กระจายเป็นระยะ IIIb-IV ผู้ป่วยจะมีการย้ายสถานะสุขภาพเป็น progression ซึ่งในระยะนี้ผู้ป่วยจะได้รับยา paclitaxel ร่วมกับ carboplatin (CbPac) เป็น

ระยะเวลา 6 cycles และในทุกสถานะภาพผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตในระหว่างการรักษาได้ แบบจำลองนี้มีระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) ของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็นเวลา 3 สัปดาห์

สำหรับสมมติฐานในแบบจำลองจะมีการกำหนดลักษณะของผู้ป่วยในแบบจำลองซึ่งจะใช้เป็น base-case ในการจำลองการดำเนินไปของโรค และค่าใช้จ่ายต่างๆที่จะเกิดขึ้น โดยเริ่มจากอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยไทยที่เริ่มรักษาด้วยการให้ยาหลังผ่าตัด และสอดคล้องกับวรรณกรรมที่มีการศึกษาไว้ ส่วนลักษณะอื่นๆ จะเป็นภาวะปกติที่ไม่มีการปรับขนาดยา เพื่อให้สะท้อนค่าใช้จ่ายที่ควรเกิดขึ้นจริง ทั้งนี้สมมติฐานของผู้ป่วยในแบบจำลองนี้ คือ

- 1) ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ที่ได้รับการผ่าตัดแล้วมีอายุเริ่มต้น 50 ปี
- 2) ผู้ป่วยไม่มีการออกจากการศึกษา
- 3) ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเท่ากับ 60 กิโลกรัม และพื้นที่ผิวเท่ากับ 1.6 ตารางเมตร
- 4) ผู้ป่วยมีภาวะไตปกติ
- 5) หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) จะไม่ลดขนาดยาที่ให้
- 6) ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา 100%

3.6. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.6.1 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

- ตัวแปรประสิทธิผลของยา การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพ ซึ่งเป็นประสิทธิผลของยาในรูปของ 1) ค่าการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival: OS) และ 2) การรอดชีวิตโดยโรคสงบ (disease free survival: DFS)

ค่าตัวแปรประสิทธิผลของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE เมื่อวันที่ 3 พฤศจิกายน 2557 โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นคือ (((("Non-small-cell lung cancer") OR NSCLC)) AND (("stage II") OR "early stage")) AND ((cisplatin) AND vinorelbine)) AND ((cisplatin) AND etoposide) พบบทความวิจัยวรรณกรรมจำนวน 5 เรื่อง จากนั้นพิจารณาคัดเลือกวรรณกรรมตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้าสำหรับคัดเลือกวรรณกรรม ดังนี้

1. เป็นการรักษาเสริมผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II หรือ IIIa หลังการผ่าตัด
2. เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีตัวควบคุม (Randomized controlled trial)
3. เป็นการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine และ ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide
4. มีการรายงานประสิทธิผลของยาในค่าของ overall survival หรือ disease free survival

เกณฑ์การคัดออกของวรรณกรรม ดังนี้

1. งานวิจัยที่ไม่ได้มีรายงานฉบับเต็มเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ
2. มีการรักษาด้วยยา หรือวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น การใช้รังสีรักษา

หลังจากพิจารณาบทความที่คัดย่อได้ตีพิมพ์ออกมา 3 เรื่องเนื่องจากไม่ได้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม (1 เรื่อง) และเป็นการศึกษาอื่นกับวิธีการอื่นที่ไม่ใช่ยาทั้งสองทางเลือก (2 เรื่อง) เมื่อพิจารณาจากการศึกษาฉบับเต็ม 2 เรื่อง ไม่พบงานวิจัยที่เป็นการศึกษาโดยตรงของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide เปรียบเทียบกับยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine แต่อย่างไรก็ตามพบ 1 การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบ indirect comparison [17] ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ ยาอื่นๆ ได้แก่ vinorelbine, vinblastine, vindesine และ etoposide เปรียบเทียบกับ placebo แต่งานวิจัยได้รายงานเป็นจำนวนรวมของการรักษาด้วยยา cisplatin-based เปรียบเทียบกับ placebo

ผู้วิจัยได้ติดต่อ The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaboration Group (IALT) ซึ่งเป็นเจ้าของงานวิจัยดังกล่าว ผู้วิจัยได้รับข้อมูลเพิ่มเติมจาก The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaboration Group ถึงผลของการรักษาเสริมผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine เปรียบเทียบกับ placebo และ การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide เปรียบเทียบกับ placebo ซึ่งอ้างอิงข้อมูลรวมจากงานวิจัยของ IALT [20]

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa เป็นระยะแพร่กระจาย และเสียชีวิต คำนวณจาก disease free survival (DFS) และ overall survival (OS) ทั้งนี้หากใช้ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็นเสียชีวิตจากสถานะสุขภาพ NSCLC stage II-IIIa เท่ากับประชากรทั่วไป ค่าที่ได้จากการคำนวณใน model จะมีความแตกต่างกับค่าที่ได้จากงานวิจัยมาก

นำค่าที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม มาคำนวณหาความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ จากสมการดังนี้

$$\text{rate} = \frac{-\ln(1-p)}{\text{time}}$$

$$p = 1 - \exp(-\text{rate})$$

เมื่อ time เป็นช่วงเวลาที่มีการติดตามการเปลี่ยนแปลงในรอบระยะเวลา

p เป็นความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (probability)

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ใช้ข้อมูลจากงานวิจัยของ IALT [20] และคำนวณหาค่า relative risk (RR) ของ OS และ DFS โดยใช้โปรแกรม STATA®

ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ IIIB-IV หรือระยะแพร่กระจาย หลังจากการรักษาด้วยยา paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ได้จากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาชนิด retrospective cohort study ศึกษาเป็นระยะเวลา 5 ปี [23]

สำหรับค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ในระยะเวลา 3 สัปดาห์ (1 cycle) แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

ตัวแปรความน่าจะเป็น	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
Progression ปีที่ 1 เมื่อใช้ยา PE	0.00651	0.00051	Beta	[20]
Progression ปีที่ 2 เมื่อใช้ยา PE	0.00418	0.00036	Beta	[20]
Progression ปีที่ 3 เมื่อใช้ยา PE	0.00250	0.00029	Beta	[20]
Progression ปีที่ 4 เมื่อใช้ยา PE	0.00213	0.00023	Beta	[20]
Progression ปีที่ 5 เมื่อใช้ยา PE	0.00156	0.00019	Beta	[20]
Progression ปีที่ 6 เมื่อใช้ยา PE	0.00122	0.00018	Beta	[20]
Progression ปีที่ 7 เมื่อใช้ยา PE	0.00056	0.00017	Beta	[20]
Progression ปีที่ 8 เป็นต้นไป เมื่อใช้ยา PE	0.00050	0.00018	Beta	[20]
Death ปีที่ 1 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00837	0.00032	Beta	[20]
Death ปีที่ 2 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00843	0.00028	Beta	[20]
Death ปีที่ 3 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00919	0.00025	Beta	[20]
Death ปีที่ 4 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00856	0.00021	Beta	[20]
Death ปีที่ 5 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00877	0.00019	Beta	[20]
Death ปีที่ 6 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00822	0.00018	Beta	[20]
Death ปีที่ 7 จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ยา PE	0.00791	0.00017	Beta	[20]
Death ปีที่ 8 เป็นต้นไป จากระยะ II-IIIa เมื่อใช้ PE	0.00764	0.00018	Beta	[20]
RR สำหรับ OS ของ VC เปรียบเทียบกับ PE	0.9409	0.0935	Log normal	Indirect comparison
RR สำหรับ DFS ของ VC เปรียบเทียบกับ PE	0.9317	0.0906	Log normal	Indirect comparison
Death จากระยะ Progression	0.05577	0.00022	Beta	[23]

● ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยา การศึกษานี้พิจารณาเฉพาะอาการที่พบได้บ่อย ซึ่งเป็นระดับการเกิดพิษที่ระดับ 3-4 คือ Febrile neutropenia และอาการคลื่นไส้อาเจียน งานวิจัยใช้ค่าที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม [7] พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มใช้ยา VC ร้อยละ 9 และพบในกลุ่มใช้ยาอื่น รวมถึง etoposide คิดเป็น ร้อยละ 2 และอาการคลื่นไส้อาเจียน พบในกลุ่มใช้ยา VC ร้อยละ 20 และพบในกลุ่มใช้ยาอื่น รวมถึง etoposide คิดเป็น ร้อยละ 16 ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้งสองทางเลือกแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Incidence ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3-5 จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์	cisplatin + vinorelbine (ร้อยละ)	cisplatin + etoposide (ร้อยละ)
Febrile neutropenia	9	2
Nausea and vomiting	20	16

3.6.2 ตัวแปรด้านอรรถประโยชน์

ข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่างๆ ใช้แสดงผลลัพธ์ด้านสุขภาพซึ่งมีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึง เสียชีวิต) จนถึง 1 (หมายถึง สุขภาพสมบูรณ์) การศึกษานี้ใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในระยะ II และ IIIA ได้จากงานวิจัยของ Grutter [24] และหากผู้ป่วยในระยะ II-IIIa เกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ febrile neutropenia และ คลื่นไส้อาเจียน จะใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่คำนวณจากงานวิจัยของ Grutter ลบด้วยค่า parameter ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในงานวิจัยของ Nafees [25] ส่วนค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพที่มีการดำเนินไปของโรค (progression) ใช้ข้อมูลจากงานวิจัยของ Thongpak P. และคณะ [26] ที่เก็บข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ III B และ IV ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จ.เชียงใหม่ ค่าอรรถประโยชน์แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
NSCLC stage II – IIIA	0.7113	0.0238	เบต้า	[24]
- stable with febrile neutropenia	-0.0900	0.0163	เบต้า	[24, 25]
- stable with nausea and vomiting	-0.0480	0.0162	เบต้า	[24, 25]
Progression	0.4190	0.0691	เบต้า	[26]

3.6.3 ตัวแปรด้านต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งต้นทุนรวม (total cost) จะประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) โดยต้นทุนใช้ข้อมูลของประเทศไทยทั้งหมด และถูกปรับให้เป็นมูลค่าต้นทุนปี พ.ศ. 2557 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI)

- ข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) ประกอบด้วย

- 1) ค่ายา ซึ่งใช้ราคายาอ้างอิงจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข และประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2557 หากมีราคากำหนดไว้มากกว่า 1 ราคาจะใช้เป็นราคาเฉลี่ย [27] ดังนี้

- cisplatin ราคาเฉลี่ย 431.50 บาท ต่อ vial (50 mg/ vial) คิดเป็นราคาเฉลี่ย 8.63 บาท/ mg
- vinorelbine ราคาที่เสนอ 9,931.80 บาท ต่อ vial (50 mg/ vial) คิดเป็นราคาเฉลี่ย 198.64 บาท/ mg
- etoposide ราคาเฉลี่ย 266.47 บาท ต่อ vial (100 mg/ vial) คิดเป็นราคาเฉลี่ย 2.66 บาท/ mg
- paclitaxel ราคาเฉลี่ย 551.00 บาท ต่อ vial (300 mg/ vial) คิดเป็นราคาเฉลี่ย 1.84 บาท/ mg
- carboplatin ราคาเฉลี่ย 6,554.99 บาท ต่อ vial (450 mg/ vial) คิดเป็นราคาเฉลี่ย 14.57 บาท/ mg

2) ค่ารักษาพยาบาล ใช้ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก โดยการให้ยาครั้งแรกจะให้ทุก 21 วันจำนวน 4 cycles ในแต่ละครั้งของการให้ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญกำหนดให้มีการรักษาแบบผู้ป่วยใน 3 วัน ส่วนทางเลือก cisplatin ร่วมกับ vinorelbine กำหนดให้มีการรักษาแบบผู้ป่วยใน 1 วัน จากนั้นเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (OPD case) และกำหนดการนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามการรักษาทุก 12 สัปดาห์ หากผู้ป่วยอยู่ในระยะ progression จะมีการรักษาแบบผู้ป่วยใน 2 ครั้ง การคำนวณใช้ค่าจากโปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานฯ [28] ค่ารวมเป็นค่าในปี 2557 และผู้ป่วยเมื่ออยู่ในระยะ progression จะมีโอกาสมีภาวะรุนแรงต้องเข้ารักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลเฉลี่ยคนละ 2 ครั้ง จนกว่าจะเสียชีวิต สำหรับค่ารักษาพยาบาลเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ค่ารักษา febrile neutropenia และค่ารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนใช้ค่าต้นทุนต่อหน่วยของการรักษาจากงานวิจัยของ Permsuwan [29] ซึ่งเป็นค่ารักษาพยาบาลเท่านั้น ในการคำนวณค่ารักษา febrile neutropenia จะรวมค่าใช้จ่ายของการรักษาแบบผู้ป่วยในเพิ่มอีก 7 วัน สำหรับค่าใช้จ่ายในการรักษาแบบผู้ป่วยใน ใช้ค่ากลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Diagnostic Related Group, DRG) จากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในส่วนของ Respiratory neoplasms w chemotherapy, no cc ซึ่งมีค่า RW เท่ากับ 2.1933

3) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยในการนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามจะกำหนดให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจรักษา โดยการประชุมผู้เชี่ยวชาญกำหนดให้มีการตรวจดังนี้

- การตรวจติดตามการนับเม็ดเลือด (Complete blood count, CBC) ทุกครั้งที่พบแพทย์ (cisplatin ร่วมกับ vinorelbine 2 ครั้งวันที่ 1 และ 8 ส่วน cisplatin ร่วมกับ etoposide 1 ครั้งวันที่ 1
- การตรวจ chest X-ray ทุกครั้งที่มีการติดตามการรักษาใน 12 สัปดาห์
- การตรวจ Computed tomography (CT) scan 1 ครั้ง

สำหรับค่ารักษาพยาบาลและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้ฐานข้อมูลในประเทศไทย คือ โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [28] ซึ่งจะถูกรับให้เป็นมูลค่าต้นทุนปีพ.ศ.2557 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index) ในหมวดของค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ [30]

- ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ประกอบด้วย ค่าเดินทาง และค่าอาหาร ซึ่งใช้ค่าจากโปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [28] และถูกรับให้เป็นมูลค่าต้นทุนปีพ.ศ.2557 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค ในหมวดของค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาด เคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
<i>ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์</i>				
ค่ายา vinorelbine/ cycle	19,069.06	1,906.91	Gamma	[27]
ค่ายา etoposide/ cycle	1,279.07	127.91	Gamma	[27]
ค่ายา cisplatin/ cycle	1,104.64	110.46	Gamma	[27]
ค่ายา paclitaxel/ cycle	587.73	58.77	Gamma	[27]
ค่ายา carboplatin/ cycle	8,739.98	874.00	Gamma	[27]
ค่ารักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยนอกต่อครั้ง	364.94	36.49	Gamma	[28]
ค่ารักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยในต่อวัน	1,266.88	184.87	Gamma	[28]
ค่ารักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลเมื่อพบระยะ แพร่กระจายต่อ admission	21,933.00	2,193.30	Gamma	[31]
ค่าตรวจติดตามการนับเม็ดเลือด (CBC) ต่อครั้ง	128.13	12.81	Gamma	[28]
ค่าตรวจ chest x-ray ต่อครั้ง	238.78	23.88	Gamma	[28]
ค่าตรวจ CT scan ต่อครั้ง	7,145.87	714.59	Gamma	[28]
ค่ารักษา febrile neutropenia ต่อครั้ง	14,223.67	1,422.37	Gamma	[29]
ค่ารักษาคลื่นไส้อาเจียน ต่อครั้ง	30.60	3.06	Gamma	[29]
<i>ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์</i>				
ค่าเดินทางในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลต่อ ครั้ง	150.95	12.28	Gamma	[28]
ค่าอาหารระหว่างมารับการรักษาต่อวัน	55.61	5.67	Gamma	[28]

3.7 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

3.7.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลเพื่อเปรียบเทียบทางเลือกในการรักษา คือ การใช้ยา vinorelbine ร่วมกับ cisplatin (VC) และ cisplatin ร่วมกับ etoposide (PE) ใช้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) โดยมีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$\frac{\text{ต้นทุนของการรักษาด้วย VC} - \text{ต้นทุนของการรักษาด้วย PE}}{\text{ปีสุขภาวะจากการรักษาด้วย VC} - \text{ปีสุขภาวะจากการรักษาด้วย PE}}$$

3.7.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี one-way sensitivity analysis เพื่อทดสอบความไวของตัวแปรแต่ละตัว โดยนำเสนอเฉพาะตัวแปรที่สำคัญและแสดงผลในรูปของ Tornado diagram และวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธีอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) เพื่อทดสอบความไวของตัวแปรที่เกี่ยวข้องพร้อมกันทุกตัวแปร ด้วยการทำให้ Monte Carlo simulation และหาร้อยละความคุ้มค่าของแต่ละทางเลือก ณ ความเต็มใจจ่ายต่อ

ปีสุขภาวะที่ระดับต่างๆ ภายใต้มุมมองทางสังคม โดยการวิเคราะห์ acceptability curve เพื่อใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจ

3.7.3 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

พิจารณาค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) กับค่าความเต็มใจจ่ายที่ 1.2 เท่าของ Gross national income (GNI) โดยคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้กำหนดไว้ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังนั้น ค่า ICER ที่มากกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะจะมีการคำนวณราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 1.2 เท่าของ GNI

3.7.4 การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบต่องบประมาณเป็นการวิเคราะห์ส่วนต่างของภาระงบประมาณจากการใช้ยา VC เปรียบเทียบกับการใช้ยา PE โดยคำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa กับต้นทุนของการรักษาโรคที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด โดยพิจารณาจากมุมมองของผู้ให้บริการ แล้วประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า การคำนวณหาความชุก (prevalence) ใช้ข้อมูลของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปอดของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในปีงบประมาณ 2554 ซึ่งมีจำนวน 14,150 คน และใช้สัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กจาก Lung Cancer Working Group (LCWG) คือ ร้อยละ 87.82 คิดเป็น 12,426 คน สำหรับการประมาณผู้ป่วยระยะ II-IIIa ใช้จำนวนผู้ป่วยของ LCWG ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยระยะ II-IIIa จำนวนร้อยละ 7.67 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กทั้งหมด ดังนั้น คิดเป็นความชุก 954 คน

สำหรับอุบัติการณ์ (incidence) ของผู้ป่วยใช้ข้อมูลจากศูนย์สารสนเทศมะเร็ง (Cancer Information Center, PSU) ซึ่งแสดงข้อมูล Age Standardized Incident Rate (ASR) ของมะเร็งปอดในจังหวัดสงขลา พบว่า ในปี 2553 พบผู้ป่วยมะเร็งปอด 25 ต่อ 100,000 ประชากรในเพศชาย และ 9 ต่อ 100,000 ประชากรในเพศหญิง ในปีพ.ศ. 2553 [32] คิดเป็นจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปอด 2,751 คน โดยจำแนกเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก จำนวน 2,416 คน (ร้อยละ 87.82 ของผู้ป่วยมะเร็งปอด) คิดเป็นผู้ป่วยในระยะ II-IIIa จำนวน 185 คน

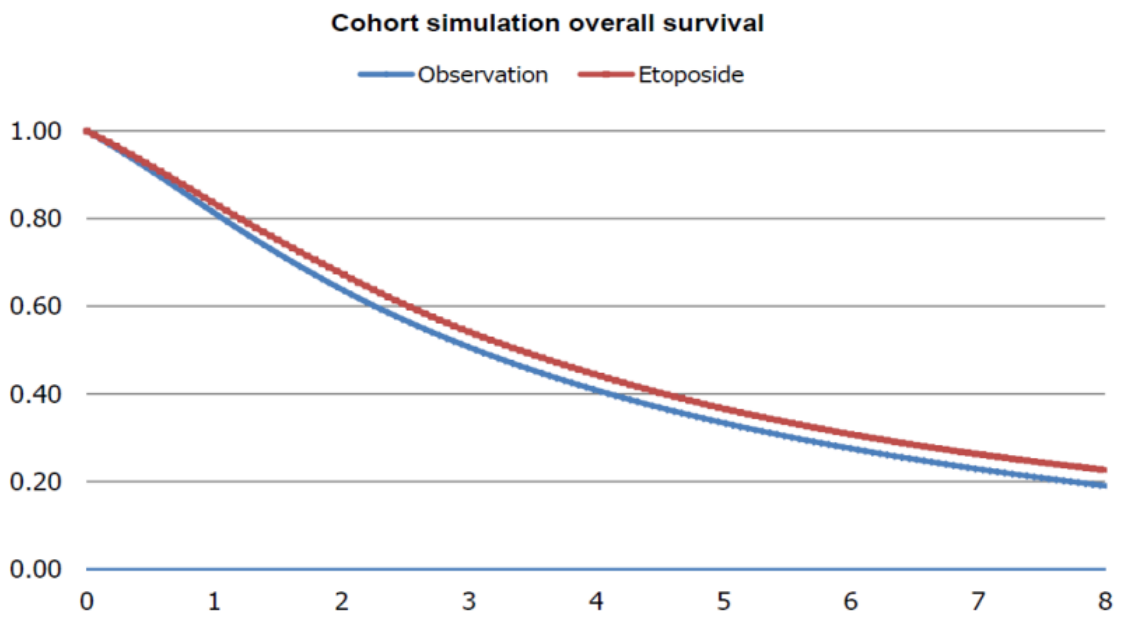
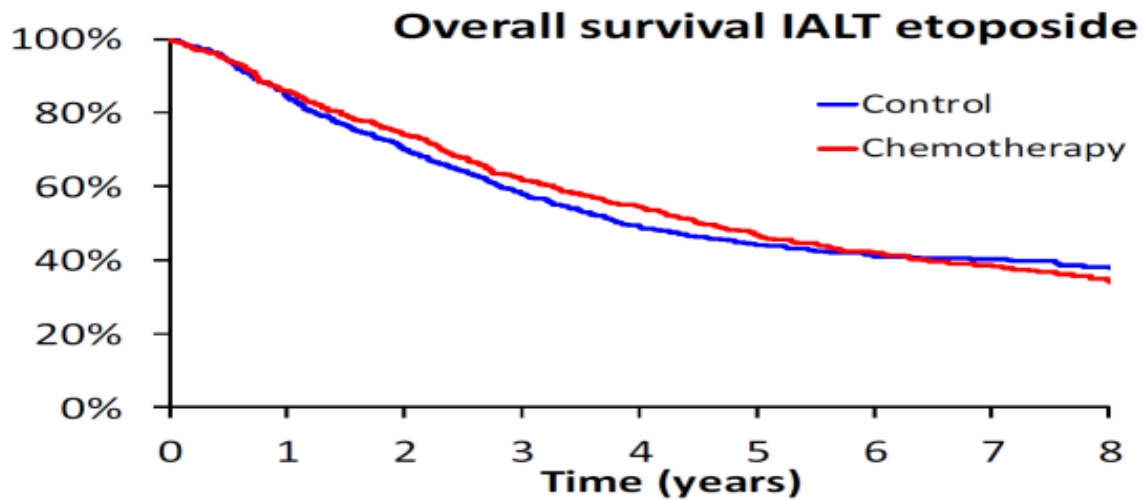
จากราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ คำนวณหาผลกระทบต่องบประมาณจากต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ในปีที่ 1 คูณจำนวนความชุกของผู้ป่วยในปีแรก และปีต่อไปเป็นผลรวมของจำนวนความชุกของผู้ป่วยคูณกับต้นทุนทางการแพทย์ปีที่ 2 และจำนวนอุบัติการณ์ของผู้ป่วยคูณกับต้นทุนทางการแพทย์ปีที่ 1 และคำนวณลักษณะเดียวกันในปีที่ 3-5 รวมเป็นผลกระทบต่องบประมาณใน 5 ปี

4. ผลการศึกษา

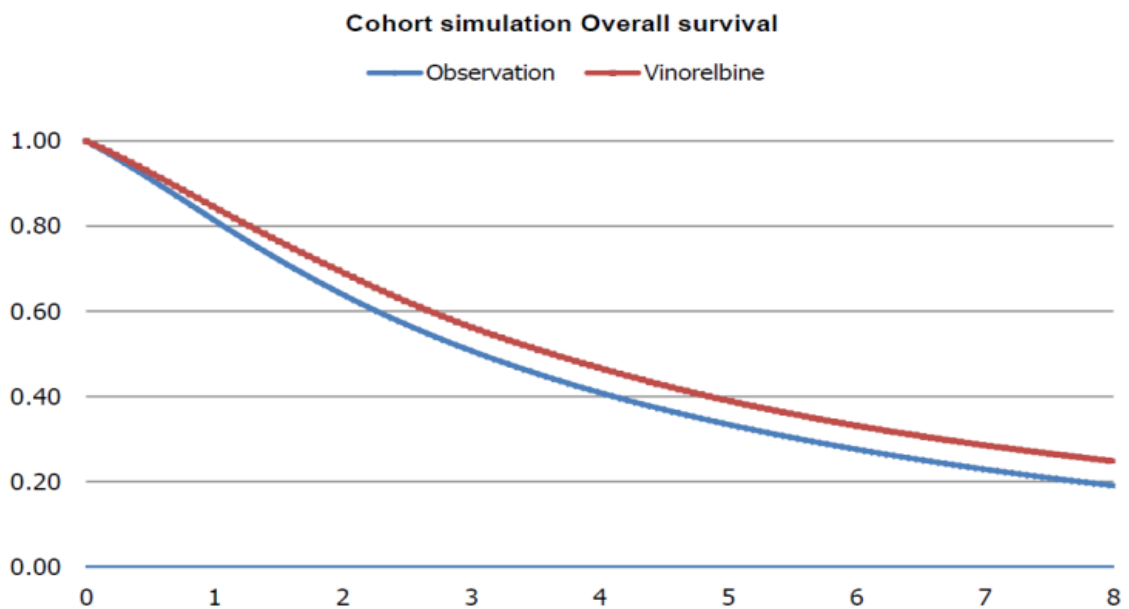
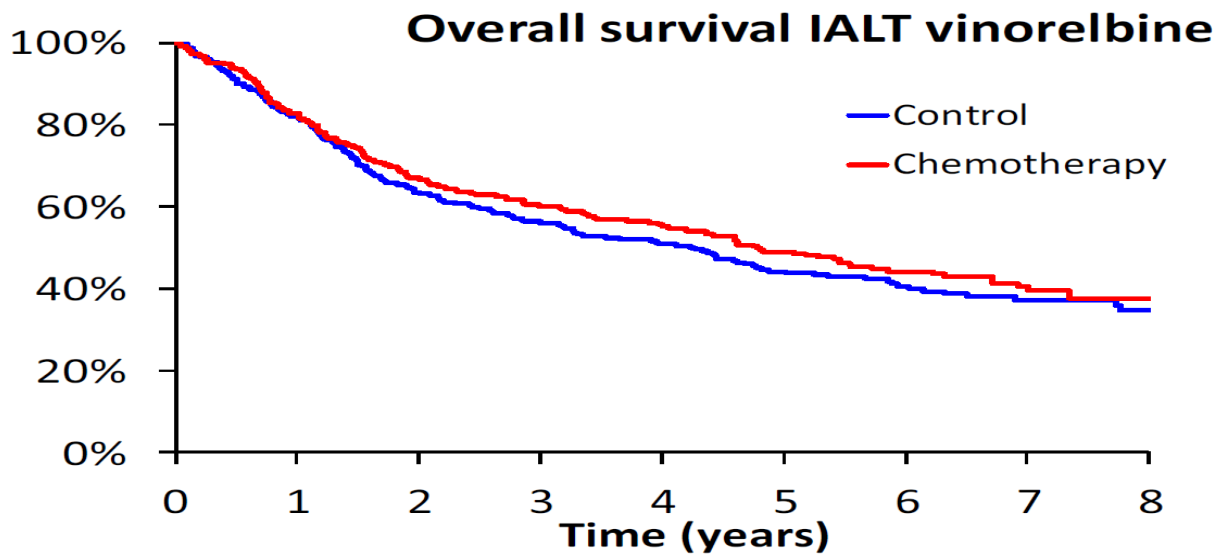
4.1 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

ผลการทดสอบแบบจำลองมาร์คอฟ (markov model) ซึ่งจำลองสถานการณ์การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยสมมติ (hypothetical cohort) ในแต่ละรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ โดยเริ่มต้นจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa จะมีการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปอยู่ในสถานะแพร่กระจาย (progression) หลังจากนั้นก็จะเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปอยู่ในสถานะเสียชีวิตตามความน่าจะเป็นที่ได้คำนวณไว้ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบอัตรารอดชีพ (OS) ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา

cisplatin ร่วมกับ etoposide และผู้ป่วยที่ใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine เปรียบเทียบกับ placebo โดยเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีพ (OS) ที่เวลาต่างๆ จากงานวิจัยของ IALT [20] ได้ผลดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีพ (OS) จากงานวิจัยและจาก cohort simulation ของ cisplatin ร่วมกับ etoposide



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีพ (OS) จากงานวิจัยและจาก cohort simulation ของ cisplatin ร่วมกับ vinorelbine

4.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

จากการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะ II-III A โดยการใช้แบบจำลอง Markov คำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของทางเลือกในการรักษา พบว่า การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine มีต้นทุนรวมของการรักษาสูงกว่า 42,131 บาท และมีปีสุขภาวะสูงกว่า 0.23 ปี การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide เมื่อพิจารณาต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะส่วนเพิ่ม พบว่า การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 186,871 บาทต่อปีสุขภาวะ แสดงผลดังตารางที่ 6

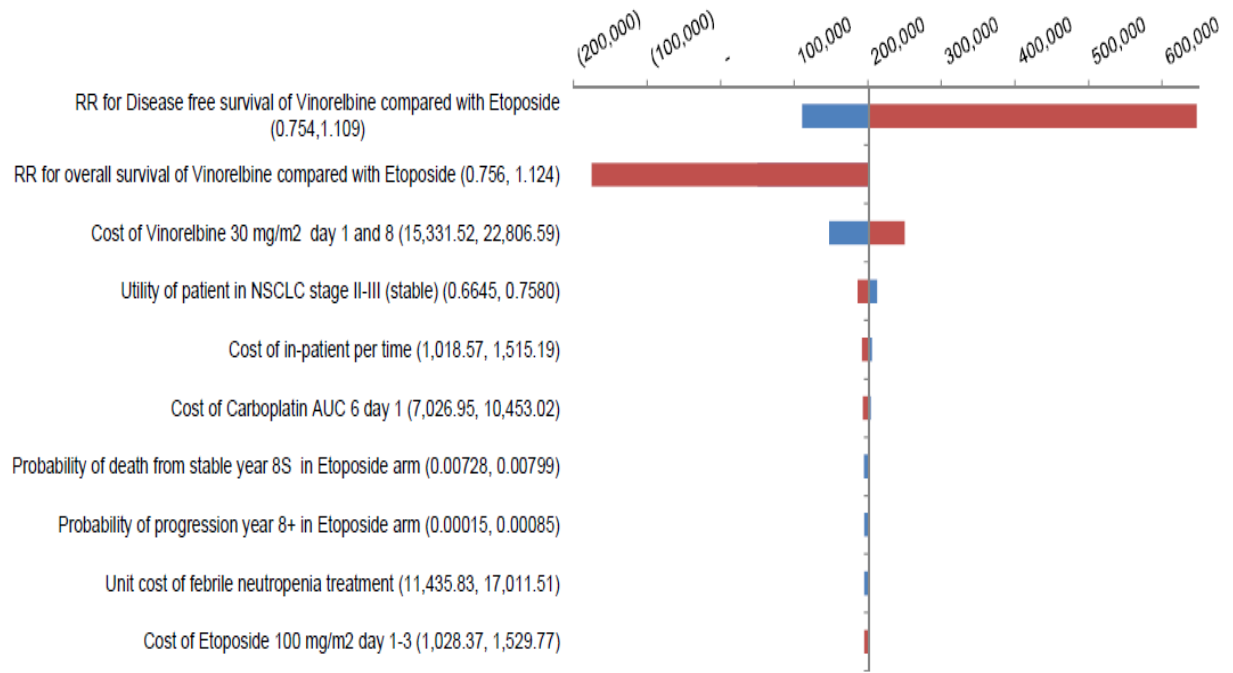
ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (ผล probabilistic analysis)

	cisplatin ร่วมกับ vinorelbine (VC)	cisplatin ร่วมกับ etoposide (PE)	การเปรียบเทียบระหว่าง VC และ PE
ต้นทุนรวม (บาท)	125,126	82,994	
life year (ปี)	4.90	4.58	
ประสิทธิผล: QALYs (ปี)	3.49	3.26	
Incremental cost (บาท)			42,131
Incremental life year (ปี)			0.32
Incremental QALYs (ปี)			0.23
ICER per life year gained (บาท/ปี)			132,786
ICER per QALY gained(บาท/ปี)			186,871

4.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

4.3.1 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ one-way sensitivity analysis

ความไม่แน่นอนของตัวแปรจะถูกวิเคราะห์ที่ตัวแปร โดยทำการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองเป็นค่าขอบบนและขอบล่างของค่าความเชื่อมั่นที่ 95% เพียง 1 ตัวแปร และให้ตัวแปรอื่นมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง เพื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER ค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลงจะถูกเรียงจากมากไปหาน้อย 10 ลำดับตามผลต่างของการเปลี่ยนแปลงจาก based case ในรูปแบบของ Tornado diagram ดังแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งตัวแปรที่พบว่ามีค่าความไม่แน่นอนมากที่สุดคือ ค่า relative risk สำหรับ overall survival ของ cisplatin + vinorelbine เปรียบเทียบกับ cisplatin + etoposide ค่า relative risk สำหรับ disease free survival ของ cisplatin + vinorelbine เปรียบเทียบกับ cisplatin + etoposide และ ต้นทุนค่ายา vinorelbine

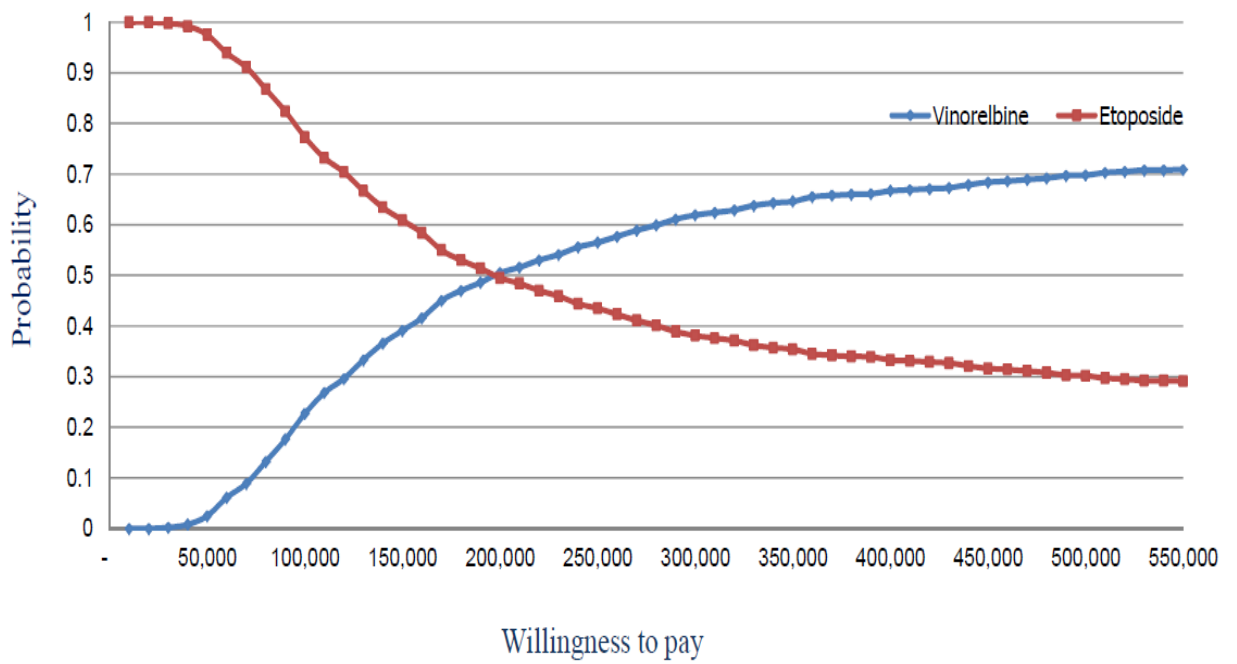


รูปที่ 4 Tornado diagram

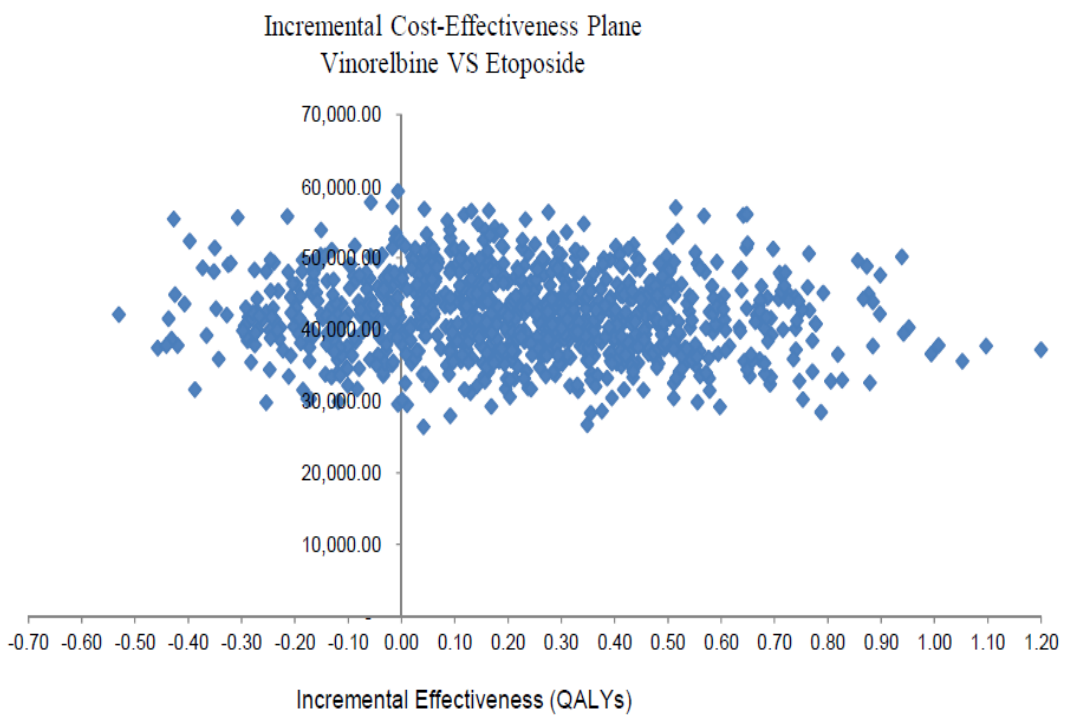
4.2.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ probabilistic sensitivity analysis

ความไม่แน่นอนของตัวแปรถูกวิเคราะห์แบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) ด้วยการทำ Monte Carlo simulation และนำมาสร้างเป็น acceptability curve และ incremental cost-effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide ซึ่งจากกราฟ acceptability curve รูปที่ 4 แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine มีโอกาสคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-III A 50% ที่ระดับความเต็มใจจ่ายประมาณ 200,000 บาท

โอกาสความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine แสดงด้วย acceptability curve และ cost-effectiveness plane ดังรูปที่ 5 และ 6 ซึ่งในรูปที่ 6 พบว่า การใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ผลการศึกษาพบว่ามีโอกาสร้อยละ 21.9 ที่ค่ารักษารวมของการใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine จะสูงกว่าแต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า การรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide



รูปที่ 5 Acceptability curve



รูปที่ 6 Incremental cost-effectiveness plane

4.4 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ทำการวิเคราะห์แบบ threshold analysis โดยให้ค่าตัวแปรอื่นๆ คงที่ ทำการเปลี่ยนแปลงราคายา vinorelbine จนกระทั่งได้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ 160,000 บาทพบว่า ยา vinorelbine ควรลดราคาอย่างน้อยร้อยละ 16 เพื่อให้เกิดอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มดังกล่าว

ตารางที่ 7 งบประมาณสำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ภายในระยะเวลา 5 ปี

ปีที่	Cisplatin ร่วมกับ Etoposide (PE)	Cisplatin ร่วมกับ Vinorelbine (VC)	งบประมาณส่วนเพิ่ม
1	42,350,977.11	86,373,043.61	44,022,066.50
2	18,832,464.46	26,711,059.67	7,878,595.21
3	18,083,036.17	26,245,514.32	8,162,478.14
4	17,710,239.33	25,955,761.76	8,245,522.42
5	17,230,884.03	25,539,248.36	8,308,364.33
รวม 5 ปี	114,207,601.11	190,824,627.71	76,617,026.60

4.5 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

หากยา vinorelbine ถูกนำเข้าไปในบัญชียาหลักแห่งชาติด้วยราคาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์คือลดลงร้อยละ 16 เมื่อนำไปใช้ร่วมกับยา cisplatin เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa จะส่งผลกระทบต่องบประมาณของรัฐภายในระยะเวลา 5 ปี แสดงดังตารางที่ 7

5. สรุปและอภิปราย

5.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การประเมินความคุ้มค่าด้วยการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 186,871 บาทต่อปีสุขภาพะ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ etoposide ซึ่งไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ทั้งนี้แม้ว่ายา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine จะมีรายงานว่าทำให้อัตราการรอดชีพยาวขึ้น แต่ก็ไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญกับการรักษาด้วย cisplatin ร่วมกับ etoposide นอกจากนี้ การใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine ยังส่งผลกระทบต่ออาการไม่พึงประสงค์มาก หากมีการใช้ยาแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก็จะมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้นได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาอื่นที่เปรียบเทียบความคุ้มค่าด้วยการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ด้วยยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine และ ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide จึงไม่สามารถเปรียบเทียบผลได้

5.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้พบการศึกษาเพียง 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide และ ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine และแสดงผลลัพธ์ทางสุขภาพในตัวแปรอัตราการรอดชีพ (OS) และ อัตราปราศจากโรค (DFS) ทำให้อาจเป็นข้อจำกัดในด้านข้อมูลได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ II-IIIa ถูกวินิจฉัยน้อยมากในระยะเวลาที่ศึกษา ทั้งนี้เนื่องจากลักษณะอาการของโรคในระยะเริ่มต้นที่ไม่เด่นชัด ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้เข้ามารักษาแต่หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงขึ้นผู้ป่วยจึงเข้ามารักษาแต่ระยะของโรคก็จะแพร่กระจายมากขึ้นแล้ว ทำให้ต้องใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ของงานวิจัยในต่างประเทศ ซึ่งอาจมีค่าที่แตกต่างจากคนไทยอยู่บ้าง

นอกจากนี้การคำนวณขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยจะคำนวณตามขนาดมิลลิกรัมยาที่ผู้ป่วยใช้ตามน้ำหนักตัวโดยไม่ได้คิดค่าสูญเสียจากการใช้ยาไม่หมดขนาดบรรจุ ดังนั้น ข้อมูลต้นทุนที่ต้องใช้จริงอาจมีมูลค่าสูงขึ้นหากคำนึงถึงการสูญเสียของยาฉีดยาในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ไม่หมดขวด

5.3 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ยา vinorelbine เมื่อใช้ร่วมกับ cisplatin ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท หากจะพิจารณานำยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติควรลดราคาลง อย่างน้อยร้อยละ 16 แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่ามีโอกาสที่การใช้ยา cisplatin ร่วมกับ vinorelbine จะมีราคาสูงกว่า แต่มีประสิทธิผลน้อยกว่า การรักษาโดยใช้ยา cisplatin ร่วมกับ etoposide ร้อยละ 21.9

6. เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. *Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2012 [cited 2014 July 14]; Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. National Cancer Institute, *Cancer in Thailand, Volume VII, 2007-2009*. 2013, Bangkok.
3. Kutikova, L., et al., *The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States*. *Lung Cancer*, 2005. **50**(2): p. 143-154.
4. Johnson, B.E., *Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(18): p. 1335-45.
5. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, *แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษา โรคมะเร็งปอด*. 2 ed. 2552, กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ.
6. Sangha, R., J. Price, and C.A. Butts, *Adjuvant therapy in non-small cell lung cancer: current and future directions*. *Oncologist*, 2010. **15**(8): p. 862-72.
7. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(2): p. 220-8.
8. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, *แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย โรคมะเร็งปอด*. 2547, กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด.
9. American Cancer Society. *Lung cancer (Non-small cell)*. 2014 [cited; Available from: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>].
10. National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-small cell lung cancer*. 2013.
11. Care, C. *Types and staging of lung cancer*. 2014 [cited 2014 July 14,]; Available from: http://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/268-types_and_staging.
12. Pignon, J.-P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(21): p. 3552-3559.
13. Pisters, K.M.W., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(34): p. 5506-5518.
14. Faller, B.A. and T.N. Pandit, *Safety and efficacy of vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer*. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 2011. **5**: p. 131.
15. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant*

- Navelbine International Trialist Association [ANITA]: a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 719-27.
16. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(25): p. 2589-2597.
 17. Arriagada, R., et al., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2004. **350**(4): p. 351-60.
 18. Waller, D., et al., *Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial.* European journal of cardio-thoracic surgery, 2004. **26**(1): p. 173-182.
 19. Ruckdeschel, J.C., *Etoposide in the management of non-small cell lung cancer.* Cancer, 1991. **67**(S1): p. 250-253.
 20. Arriagada, R., et al., *Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 35-42.
 21. Calvert, A.H., et al., *Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.* J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1748-56.
 22. อุษา ฉายเกตุแก้ว และคณะ, คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ.2556. 2557, นนทบุรี: โรงพิมพ์วชิรรินทร์ พี.พี.
 23. Zhu, J., et al., *Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer.* JAMA, 2012. **307**(15): p. 1593-601.
 24. Grutters, J.P., et al., *Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer.* Thorax, 2010. **65**(10): p. 903-7.
 25. Nafees, B., et al., *Health state utilities for non small cell lung cancer.* Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 84.
 26. Tongpak, P., S. Thongprasert, and U. Permsuwan. *Utility of advanced non-small cell lung cancer patients in Thailand: preliminary study.* 2012: Value in Health
 27. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ.2557. 2557 [cited 2014 November]; Available from: <http://sur.ly/o/dmsic.moph.go.th/AA000014>.
 28. อاهر ริวไพบูลย์. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. 2010 [cited 2014 November]; Available from: <http://www.hitap.net/costingmenu/>.
 29. Permsuwan, U., et al., *Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing in Thailand: A Cost-Utility Analysis.* Value in Health Regional Issues, 2014. **3**(0): p. 39-43.
 30. กลุ่มดัชนีราคาผู้บริโภค. รายงานบทวิเคราะห์ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปและพื้นฐานของประเทศ. 2552 [cited 2014 2 November]; Available from:

http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/cpi/data/index47.asp?list_year=2552&list_region=country

31. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ, การจัดกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม และน้ำหนักสัมพัทธ์ ฉบับที่ 5.0 พ.ศ.2554 เล่ม 1. 2554.
32. ศูนย์สารสนเทศมะเร็ง (Cancer Information Center), P., *Cancer registry*. 2014.