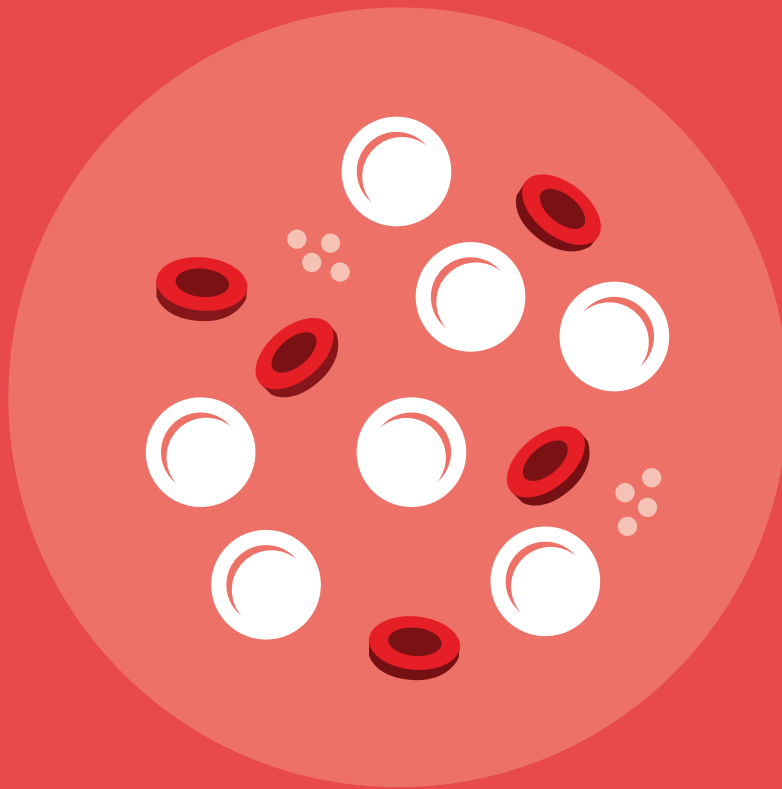


รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของ
การใช้ยา Fludarabine ร่วมกับ Cyclophosphamide และร่วมกับ
Rituximab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังชนิดบีเซลล์ ลิมโฟโซติก



รายงานฉบับสมบูรณ์

**การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของ
การใช้ยา Fludarabine ร่วมกับ Cyclophosphamide และร่วมกับ Rituximab
ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก**

(Economic Evaluation and Budget Impact of Fludarabine – Cyclophosphamide and
Rituximab for the Treatment of B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia)

โดย

ภญ.อ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต

ภญ.อ.ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ

ภญ.ผศ.ดร. ณิชฎิญา คำผล

ภก.ผศ.ดร.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ

พฤษภาคม 2558

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่กรุณาให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่องานวิจัยในครั้งนี้ ซึ่งประกอบด้วย ศ.นพ.วันชัย วนะชีวนาริน ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการพัฒนาขอบเขตการวิจัยและให้ข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อคณะผู้วิจัย

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้

บทคัดย่อ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก (CLL) เป็นโรคมะเร็งที่มีการดำเนินของโรคอย่างช้าๆและยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ fludarabine เป็นยาในกลุ่ม purine analog ที่มีประสิทธิผลในการรักษา CLL โดยช่วยชะลอการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานความคุ้มค่าของการใช้ยา fludarabine ในประเทศไทย วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ fludarabine ในการรักษา CLL ทั้งแบบ first-line และ second-line ในประเทศไทย และประเมินผลกระทบต่อด้านภาระงบประมาณ

งานวิจัยนี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov) เพื่อทำการวิเคราะห์ต้นทุนและปีสุขภาวะตลอดอายุขัยของผู้ป่วยใหม่มุมมองของสังคม ในกรณีที่ใช้ยา Fludarabine สำหรับผู้ป่วย CLL ที่อยู่ใน Rai stage III-V หรือ Binet stage C และผู้ป่วย CLL ที่อยู่ใน Rai stage I-IIหรือ Binet stage B ที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ตัวแปรที่ใช้ในงานวิจัยได้แก่ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ อรรถประโยชน์ด้านสุขภาพ และต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง รวมถึงการวิเคราะห์ผลกระทบต่อภาระงบประมาณของประเทศ

ผลการศึกษา พบว่าการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ first-line therapy ที่ใช้การรักษาแบบประคับประคองรักษาต่อ ในกรณีคือต่อการรักษา โดยการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab (FCR) มีอัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะส่วนเพิ่มของการรักษาเท่ากับ 1,638,133บาท/ปีสุขภาวะ และการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide (FC) มีค่าเท่ากับ 198,731 บาท/ปีสุขภาวะ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา chlorambucil ร่วมกับยา prednisolone ซึ่งยังมีค่ามากกว่าความเต็มใจที่จะจ่าย แสดงถึงความไม่คุ้มค่าของการใช้ FC โดยหากราคาของ fludarabine ลดลง 20.84 % เป็นราคา 4,573.77 บาท/vial จะมีความคุ้มค่า ในกรณีที่ใช้การรักษาแบบ first-line therapy และใช้ FCR รักษาต่อในกรณีคือต่อ การรักษา พบว่าทั้ง FC และ FCR ไม่มีความคุ้มค่า ส่วนการใช้ยา fludarabine ในการรักษาแบบ second-line therapy พบว่า การใช้ยา FC อัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะส่วนเพิ่มของการรักษาเท่ากับ 137,103 บาท การใช้ยา FCR มีอัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะส่วนเพิ่มของการรักษาเท่ากับ 1,736,759 บาท และเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง ดังนั้นการใช้ยา FC มีความคุ้มค่า แต่การใช้ยา FCR ไม่มีความคุ้มค่า โดยผลกระทบต่อเชิงงบประมาณในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการใช้ยา FC กรณีใช้เป็น first-line และ second-line therapy เท่ากับ 165 ล้านบาท และ 60 ล้านบาทตามลำดับ

การใช้ FC ในการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ first-line therapy ไม่มีความคุ้มค่า แต่จะมีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ second-line therapy หากมีการนำผลการศึกษาไปใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย ควรมีการกำหนดแนวทางกำกับการใช้ยาต่อไป

คำสำคัญ: ต้นทุนอรรถประโยชน์, มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก, แบบจำลอง markov, fludarabine

Executive Summary

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that progresses slowly and is unable to be completely cured. Fludarabine – a purine analog is an effective treatment for CLL and extend patients' lifespans. However, no cost-effective analyses for using fludarabine have been conducted in Thailand. Therefore, the objectives of this study are to conduct an economic evaluation for using fludarabine in the treatment of CLL as first-line and second line treatments in Thailand, and to determine its budget impact on the country.

This study utilized a Markov model to analyze the costs and quality-adjusted life years (QALYs) of CLL patients from the societal perspective for the life-time time horizon when fludarabine was prescribed to Rai stages III-IV or Binet stage C CLL patients, and Rai stage I-II or Binet stage B CLL patients who showed indications. Parameters which were taken into account consisted of the probability of transitioning to a different health status, health utility, treatment costs for CLL patients, and budget impacts on the country.

The results of the study showed that for CLL patients who were treated with fludarabine together with cyclophosphamide and rituximab (FCR) as first-line therapy and subsequently switched to palliative care due to drug resistance, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 1,638,133 baht/QALY gained when compared to the treatment option of chlorambucil and prednisolone. For CLL patients who received fludabarine and cyclophosphamide (FC) as the treatment regimen instead of FCR, the ICER was 198,731 baht/QALY gained when compared to chlorambucil and prednisolone. Since both regimens had higher ICER values than the willingness-to-pay threshold, they were not cost-effective. However, if the price of fludarabine was reduced by 20.84% to 4,573.77 baht/vial, then the FC regimen it would be cost-effective for first-line therapy. In the case that patients switched to FCR after first-line therapy treatments with either FC or FCR, both FC and FCR were not cost-effective.

For the use of fludarabine-based regimens as second-line therapy, it was found that the ICER for FC was 137,103 baht/QALY gained, and 1,736,759 baht/QALY gained for FCR when both regimens were compared to palliative care. As a result, FC is deemed to be cost-effective while FCR is not cost-effective. The 5-year budget impact for using FC for first-line and second-line therapies amounted to 165 million baht and 60 million baht, respectively.

The use of FC in treating CLL patients during first-line therapy was determined to not be cost effective. However, it became cost-effective if used as second-line therapy. Further guidelines for using this drug regimen should be developed if these results are translated into policy.

Key words: Cost-utility, chronic lymphocytic leukemia, Markov model, fluda

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	iii
สารบัญ.....	iv
สารบัญรูป.....	vi
สารบัญตาราง.....	vii
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป.....	1
2. สาระสำคัญ.....	9
3. คำถามงานวิจัย.....	10
4. วัตถุประสงค์.....	10
5. วิธีการศึกษา.....	10
5.1 รูปแบบการศึกษา.....	10
5.1.1 ประชากรของการศึกษา.....	11
5.1.2 ยาที่ใช้ในการศึกษา.....	11
5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์.....	13
5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....	14
5.4 อัตราการปรับลด.....	14
5.5 การพัฒนาแบบจำลอง.....	14
5.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	17
5.6.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ.....	17
5.6.2 ตัวแปรประสิทธิผลของยาและอาการไม่พึงประสงค์.....	21
5.6.3 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	23
5.6.4 ตัวแปรต้นทุน.....	24
5.7 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล.....	27
5.7.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล.....	27
5.7.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน.....	27
5.7.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ.....	27
5.7.4 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์.....	28

สารบัญ

หน้า

6. ผลการศึกษา.....	28
6.1 การใช้ยา combined fludarabine เป็น first-line therapy	28
6.1.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	28
6.1.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน แบบ One-way sensitivity analysis	30
6.1.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ Probabilistic sensitivity analysis.....	32
6.1.4 ผลการวิเคราะห์ความไวเพื่อหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า	34
6.1.5 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ	34
6.2 การใช้ยา combined fludarabine เป็น second-line therapy	35
6.2.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	35
6.2.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน แบบ One-way sensitivity analysis	36
6.2.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ Probabilistic sensitivity analysis.....	37
6.2.4 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ	38
6.3 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ.....	39
7. สรุปและอภิปราย	43
7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	43
7.2 ข้อจำกัดของการศึกษา	44
7.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น.....	44
7.4 ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ.....	44
7.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต	45
8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	45
9. เอกสารอ้างอิง.....	46

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แผนภาพ decision tree แสดงทางเลือกการรักษาของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line	15
2	แบบจำลองแสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient)	15
3	แผนภาพ decision tree แสดงทางเลือกการรักษาของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ second-line	16
4	แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่ติดต่อยา Chlorambucil-based regimen	17
5	Tonardo diagram ของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P ในกรณี first-line therapy	31
6	Incremental cost-effectiveness Plane ของ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P	32
7	โอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P ที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายต่าง ๆ กรณีใช้ Palliative care เป็น second line treatment	33
8	Tonardo diagram ของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองในกรณี second-line therapy	36
9	Incremental cost-effectiveness Plane ของ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง	37
10	โอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายต่าง ๆ	38
11	Model validation : overall survival ของ ChI+P	40
12	Model validation : progress free survival ของ ChI+P	41
13	Model validation : overall survival ของ FCR และ FC	42
14	Model validation : overall survival ของ Palliative care	42

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	CLL Staging Systems 3
2	แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line และ second-line ในแบบจำลอง 12
3	ยาและวิธีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line therapy 13
4	ยาและวิธีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ second-line therapy 13
5	ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่ได้รับการรักษาแบบ first-line 18
6	ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่ได้รับการรักษาแบบ second -line 20
7	อัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบ first-line และ second-line 23
8	อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 23
9	ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก 24
10	องค์ประกอบของค่าใช้จ่ายด้านยา 25
11	รอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการ 25
12	ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง 26
13	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา CLL ด้วยการให้ยา FC และ FCR เปรียบเทียบกับการให้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และถ้าผู้ป่วยมีอาการลุกลามหลังจากใช้ first-line therapy จะให้การักษาแบบประคับประคอง (Palliative care) 29
14	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา CLL ด้วยการให้ยา FC เปรียบเทียบกับการให้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ first-line therapy จะให้การรักษาต่อด้วย FCR เป็น second-line 30

ตารางที่	หน้า	
15	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา ChI+P refractory CLL ด้วยการ ใช้ยา FC และ FCR เปรียบเทียบกับการใช้การรักษาแบบประคับประคอง ในกรณี second-line therapy	34
16	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา ChI+P refractory CLL ด้วยการ ใช้ยา FC และ FCR เปรียบเทียบกับการใช้การรักษาแบบประคับประคอง ในกรณี second-line therapy	35
17	ผลกระทบด้านงบประมาณของยาการใช้ยา FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบ ประคับประคองในการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ second-line	39

1. บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก (B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เกิดจากความผิดปกติของไขกระดูก โดยมีการสร้างและปล่อยเซลล์เม็ดเลือดขาว B-lymphocyte จำนวนมากที่มีลักษณะผิดปกติและมีอายุยาวนานกว่าปกติออกสู่กระแสเลือด ทำให้มี B-lymphocyte ตัวอ่อนจำนวนมากในไขกระดูก เกิดการเบียดบังการสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ และเกล็ดเลือดที่ปกติ จนนำไปสู่การเกิดภาวะผิดปกติต่างๆ เช่น โลหิตจาง ความต้านทานเชื้อโรคต่ำ ติดเชื้อได้ง่าย และเมื่อไปสะสมในอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดการบวมโตและรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้(1) โรคมะเร็งชนิดนี้มีการดำเนินไปของโรคช้า และมักไม่มีอาการแสดงให้เห็น การตรวจพบว่าเป็นโรคนี้นั้นส่วนมากเกิดจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคอื่นๆ(2, 3)จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 4.2 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี และเป็นมะเร็งชนิดที่พบในวัยผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ค่ากลางของอายุ (median age) ที่พบ คือ 72 ปี (4)

ในปัจจุบันโรค CLL เป็นมะเร็งที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยเคมีบำบัดมาตรฐานหรือเคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation) สำหรับการให้เคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้อง (allogeneic stem cell transplantation) ถือว่าเป็นการรักษาวิธีเดียวที่มีโอกาสทำให้ผู้ป่วย CLL หายขาดได้แต่ยังไม่ถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยใหม่ทุกรายเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง(5)

ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป

ระบาดวิทยาของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกพบมากในประชากรแถบซีกโลกตะวันตกมากกว่าเอเชีย(6-9)โดยพบในเพศชายได้มากกว่าเพศหญิง(6, 8, 10, 11) ในอัตราส่วน 2:1(10, 11) และข้อมูลจาก National Cancer Database ของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย CLL เท่ากับ 69.6 ปี(8)โดยในปี พ.ศ.2554 National Cancer Institute รายงานอุบัติการณ์ของการเกิด CLL ใน 9 พื้นที่ของสหรัฐอเมริกาพบว่ามีจำนวน 4.82 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี คิดเป็นเพศชาย 6.44 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี และคิดเป็นเพศหญิง 3.51 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี(6)ทั้งนี้มีการคาดการณ์จาก The American Cancer Society ว่าในปี 2557 จะพบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมดจำนวน 52,380 ราย ซึ่งเป็น CLL จำนวน 15,720 รายหรือคิดเป็น 1 ใน 3 ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ทั้งนี้เป็นเพศชาย 9,100 คน และเป็นเพศหญิง 6,620 คน และจะพบการตายจากโรคมะเร็งชนิดนี้จำนวน 4,600 ราย(2)

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลด้านระบาดวิทยาของโรคCLL มีค่อนข้างจำกัดเนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยและเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบได้น้อยที่สุด โดยปี พ.ศ. 2543 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเพศชายเท่ากับ 3.9 คนต่อประชากร 100,000 คน และในเพศหญิงเท่ากับ 3.2 คนต่อประชากร 100,000 คน นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาเชิงระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในประเทศไทยตลอด 20 ปีที่ผ่านมาค่อนข้างคงที่ ส่วนใหญ่จะพบในผู้สูงอายุ (1) จากรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย CLL ในโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ พ.ศ. 2506-2541 จำนวน 184 คนพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 62.8 ปี(11)และอัตราการตายของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาของประเทศไทยเท่ากับ 2.7-3.0 คนต่อประชากร 100,000 คน(1) จากสถิติของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติพบว่า ในปี 2555 มีผู้ป่วย CLL จำนวน 271 ราย

แนวทางการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซต์

การรักษา CLLมีหลากหลายแนวทางโดยเริ่มจากการสังเกตอาการของผู้ป่วย (observation) แล้วรักษาตามอาการ เช่น หากมีการติดเชื้อก็ให้ยาปฏิชีวนะ กรณีมีเลือดออกหรือมี immunologic complications ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ด้วยยาหลายกลุ่ม เช่น กลุ่ม steroids กลุ่ม alkylating agentsกลุ่ม purine analogs การให้ combination chemotherapy การใช้ monoclonal antibodies และการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ (transplant options) เนื่องจากเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาดและผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุซึ่งมีการดำเนินของโรคอย่างช้าๆ ดังนั้นในการรักษาจึงเป็นแบบ conservative จากรายงานการศึกษาที่เป็น meta-analysis พบว่า การรักษาผู้ป่วย early state แบบทันทีที่ไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มระยะเวลาอยู่รอดเมื่อเทียบกับให้การรักษาที่ล่าช้า(12)

สำหรับประเทศไทยได้มีการกำหนดแนวทางการรักษาCLL(5)โดยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยซึ่งมีคณะกรรมการโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทย(Thai Lymphoma Study Group, TLSG) เป็นผู้จัดทำ มีรายละเอียดดังนี้

การรักษาCLL จะขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วยแต่ละคน โดยจะต้องตรวจดูลักษณะเม็ดเลือดที่ได้จากการเจาะเลือดตามปกติ (complete blood count; CBC) รวมถึงภาวะตับ ม้ามโตประกอบกัน และประเมินระยะของโรคตามระบบของ Rai หรือ Binet (ตารางที่ 1) โดยผู้ป่วยใหม่ทุกรายไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเนื่องจากพบว่าการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ในระยะแรกด้วยยาchlorambucil-based regimen ไม่ได้เพิ่มอัตราการอยู่รอดเฉลี่ย (median overall survival; MOS) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา

ตารางที่ 1 CLL Staging Systems

Rai System			Binet System	
Stage	Description	Risk Status	Stage	Description
0	Lymphocytosis, lymphocytes in blood > 15,000/mcL and > 40% lymphocytes in the bone marrow	Low	A	Hemoglobin > 10 g/dL and platelets > 100,000/mm ³ and < 3 enlarged areas
I	Stage 0 with enlarged node(s)	Intermediate		
II	Stage 0-I with splenomegaly, hepatomegaly, or both	Intermediate	B	Hemoglobin > 10 g/dL and platelets < 100,000/mm ³ and > 3 enlarged areas
III	Stage 0-II with hemoglobin < 11.0 g/dL or hematocrit < 33%	High		
IV	Stage 0-III with platelets < 100,000/mcL	High	C	Hemoglobin < 10 g/dL and/or platelets < 100,000/mm ³ and any number of enlarged areas

ข้อบ่งชี้ในการรักษาตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย มีดังนี้

1. ผู้ป่วย CLL Rai stage 0 หรือ Binet stage A ที่ไม่มีอาการจะเริ่มให้การรักษาเมื่อมีหลักฐานว่ามี การดำเนินโรคที่เลวลงและมีข้อบ่งชี้ในการรักษา (ดูข้อ 2) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการอยู่รอดเฉลี่ย มากกว่า 10 ปี

2. ผู้ป่วย CLL Rai stage I-II หรือ Binet stage B ที่ไม่มีอาการจะมีการอยู่รอดเฉลี่ยเท่ากับ 5-7 ปี ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มการรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ดังนี้

- มีอาการที่เกิดขึ้นอย่างชัดเจนอย่างใดอย่างหนึ่งอันเนื่องมาจากตัวโรค CLL ได้แก่ น้ำหนักลด อ่อนเพลียมาก ไข้เหงื่อออกกลางคืน
- มีภาวะโลหิตจางและ/หรือเกร็ดเลือดต่ำอันเนื่องมาจากการที่เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในไขกระดูก
- ม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้ายหรือม้ามโตขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือมีอาการเนื่องจากการกด เบียดของม้ามต่ออวัยวะข้างเคียง
- จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วคือเพิ่มมากกว่าร้อยละ 50 ใน 2 เดือน หรือมี lymphocyte doubling time (LDT) น้อยกว่า 6 เดือน

- ภาวะ AIHA หรือ immune thrombocytopenia (ITP) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids หรือยามาตรฐานอื่นๆ

3. ผู้ป่วย CLL Rai stage III-IV หรือ Binet stage C จะมีค่า MOS เท่ากับ 1-3 ปีดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มการรักษาผู้ป่วยทุกรายเมื่อแรกวินิจฉัย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิ้มโฟไซติก Rai stage 0-II หรือ Binet stage A-B ที่ไม่มีอาการแต่มีความผิดปกติของโครโมโซม deletion 17p หรือ deletion 11q หรือ มี unmutated IgH_v เป็นต้น ยังไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่สนับสนุนถึงประโยชน์ของการรักษาในกรณีที่ยังไม่มีอาการ

ยาที่ใช้ในการรักษา CLLตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย โดยในการให้การรักษาแก่ผู้ป่วยแต่ละรายจะพิจารณาจากระยะของโรค (stage) สภาวะของผู้ป่วย เช่น อายุ สุขภาพร่างกาย ภาวะโรคร่วม (comorbidity) และการดื้อต่อยา (refractory) หรือการกลับเป็นซ้ำ วิธีการรักษาที่เป็น first-line treatment ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม oral alkylating agent เช่น chlorambucil ร่วมหรือไม่ร่วมกับยากลุ่มคอติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) (3) โดยอาจมีการใช้ยา cyclophosphamide ได้เช่นกันในบางกรณี นอกจากนี้ ยา fludarabine ก็ถูกนำมาใช้พิจารณาเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาเพิ่มมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย oral alkylating agent

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิ้มโฟไซติก รายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา

1. ผู้ป่วยอายุ < 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้เริ่มรักษาด้วย chemoimmunotherapy ได้แก่ rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (FCR) (level of evidence I, grade of recommendation A)

2. ผู้ป่วยอายุ ≥ 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) หรือ ผู้ป่วยอายุ < 70 ปีที่ไม่แข็งแรง (poor performance status, ECOG > 2) หรือ มีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้เริ่มรักษาด้วย chlorambucil + prednisolone (level of evidence I, grade of recommendation A)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิ้มโฟไซติกที่เป็นซ้ำ (relapse) หรือดื้อยา (refractory)

กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วย chemotherapy

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับ chemotherapy และระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษาในครั้งแรก > 1 ปีแนะนำให้การรักษาเดิม (level of evidence II, grade of recommendation A)

2. หากผู้ป่วยที่เคยได้รับ chemotherapy และระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษาในครั้งแรก ≤ 1 ปี

- a. สำหรับผู้ป่วยอายุ < 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้การรักษาด้วย FCR (level of evidence I, grade of recommendation B)
- b. สำหรับผู้ป่วยอายุ ≥ 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) หรือผู้ป่วยอายุ < 70 ปีที่ไม่แข็งแรง (poor performance status, ECOG > 2) หรือมีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้การรักษาด้วย reduced-dose FCR (level of evidence II, grade of recommendation B)

กรณีผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วย chemoimmunotherapy

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับ chemoimmunotherapy และการตอบสนองต่อการรักษาในครั้งแรกนาน > 2 ปีแนะนำให้การรักษาเดิม (level of evidence II, grade of recommendation A)

2. หากผู้ป่วยที่เคยได้รับ chemoimmunotherapy และการตอบสนองต่อการรักษาในครั้งแรกนาน ≤ 2 ปี

- a. สำหรับผู้ป่วยอายุ < 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้การรักษาด้วย alemtuzumab + fludarabine (level of evidence II, grade of recommendation B)
- b. สำหรับผู้ป่วยอายุ ≥ 70 ปี ที่แข็งแรงดี (good performance status, ECOG ≤ 2) และไม่มีโรคประจำตัว (comorbidity) หรือผู้ป่วยอายุ < 70 ปีที่ไม่แข็งแรง (poor performance status, ECOG > 2) หรือมีโรคประจำตัว (comorbidity) แนะนำให้การรักษาด้วย alemtuzumab (level of evidence I, grade of recommendation C)

การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา (13, 14)

การประเมินผลการตอบสนองในการรักษาจะทำการประเมินอย่างน้อยที่สุด 2 เดือนหลังจากได้รับยาครบแล้วโดยระดับผลการตอบสนองแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

1. Complete remission (CR)

ต้องมีเกณฑ์ตามนี้ทั้งหมด ได้แก่

- peripheral blood lymphocytes ต่ำกว่า $4 \times 10^9/L$
- ไม่พบต่อมน้ำเหลืองที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1.5cm
- ไม่พบตับ หรือม้ามโต

-blood count: neutrophil $> 1.5 \times 10^9/L$ Platelets $> 100 \times 10^9/L$ และ Hemoglobin $> 110g/L$ ซึ่งต้องไม่เกิดจากการใช้ growth factors red blood transfusion หรือ erythropoietin

-marrow aspirate and biopsy : Normocellular, $< 30\%$ lymphocytes และไม่พบการรวมตัวกันของ B-lymphoid

2. Partial remission (PR)

หากเข้าเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งจัดว่าเป็น Partial remission

- peripheral blood lymphocytes ลดลง $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยา
- ต่อม้ำน้ำเหลืองมีขนาดลดลง $\geq 50\%$ โดยวัดจากต่อม้ำน้ำเหลืองจำนวนมากกว่า 6 ต่อมรวมกัน หรือวัดจากต่อมที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่ที่สุดเทียบกับก่อนรับยาและไม่พบต่อม้ำน้ำเหลืองโตมีจำนวนเพิ่มขึ้น ในกรณีต่อมที่มีขนาดน้อยกว่า 2 cm หากมีขนาดเพิ่มขึ้น $\geq 25\%$ จึงจะพิจารณา

- ตับ ม้ามมีขนาดลดลง $\geq 50\%$

- blood count: neutrophil $> 1.5 \times 10^9/L$ หรือเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยา Platelets $> 100 \times 10^9/L$ หรือเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยาหรือ Hemoglobin $> 110g/L$ หรือเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยาซึ่งต้องไม่เกิดจากการใช้ growth factors red blood transfusion หรือ erythropoietin

- marrow aspirate and biopsy: may be normal เช่น $< 30\%$ lymphocytes without interstitial หรือ nodular infiltrates หรือการรวมตัวกันของ B-lymphoid ลดลง 50%

3. Progressive disease (PD)

ในระหว่างและหลังการรับยา หากพบอย่างน้อย 1 กรณีดังนี้ จัดว่าเป็น Progressive disease

- ต่อม้ำน้ำเหลืองมีขนาดเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$

- ตับ หรือม้ามมีขนาดเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$

- peripheral blood lymphocytes เพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยา

- เกิด cytopenia หลังรับยาครบแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ไม่รวมถึงการเกิด cytopenia

ระหว่างรับยา (Cytopenia : platelet count ลดลง $\geq 50\%$ หรือ Hemoglobin ลดลง $> 20 g/L$ เปรียบเทียบกับก่อนรับยา)

4. Stable disease คือผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองแบบ Complete remission, Partial remission หรือ Progressive disease

ยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก

Chlorambucil เป็นยาในกลุ่ม alkylating agent ซึ่งจัดเป็น standard first-line therapy สำหรับผู้ป่วย CLL ที่มีอาการและมีการดำเนินของโรคอยู่ ปัจจุบันการรักษา CLL มีทางเลือกใหม่เกิดขึ้นอย่างหลากหลาย เช่น bendamustine ซึ่งเป็นยาใหม่ในกลุ่ม alkylating agents การรักษาด้วย monoclonal antibodies เช่น rituximab และ alemtuzumab กลุ่ม purine analogs ได้แก่ fludarabine นอกจากนี้ยังมีการใช้ยากลุ่มอื่นๆ ร่วมกับยาข้างต้นด้วย (15) ยากลุ่ม alkylating agent ได้แก่ chlorambucil มีการใช้ทั้งแบบ monotherapy และ combined therapy โดยใช้ร่วมกับ prednisolone จากการศึกษาของ Han และคณะพบว่า การใช้ chlorambucil ขนาดต่ำเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับ prednisolone ให้ผลการตอบสนองแบบ CR และ PR เฉลี่ย 45-86% ไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ร่วมกับ prednisolone จะช่วยเพิ่ม progression-free interval หรือ overall survival (16) และ ในกรณีการใช้ chlorambucil ที่มีขนาดยามากขึ้นจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 279 คนที่สุ่มให้ยา chlorambucil ขนาดสูง (15 mg daily) ร่วมกับ prednisolone หรือ chlorambucil แบบที่ให้เป็นช่วงๆ (75mg ทุก 4 สัปดาห์) ร่วมกับ prednisolone พบว่าผู้ที่ได้รับ chlorambucil ขนาดสูงจะมี remission rate มากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง (70% vs 30%) และมีค่า median survival ที่นานกว่า (6 ปี vs 3 ปี, $p < 0.01$) (17)

ยากลุ่ม purine analogs ได้แก่ fludarabine เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์หลายชนิดในขั้นตอนการสร้าง DNA (inhibition of DNA synthesis) เช่น DNA polymerase, DNA primase, DNA ligase I, ribonucleotide reductase เป็นต้น ทำให้เกิด complete inactivation of DNA synthesis ตามด้วยการเกิด program cell death และ apoptosis ของเซลล์ในที่สุด (18) มีหลายงานวิจัยที่แสดงผลของ fludarabine ในการรักษา CLL เช่น การศึกษาของ Keating และคณะ พบว่า ผลของการใช้ fludarabine เดี่ยวๆ (25 mg/m² IV เป็นเวลา 5 วันต่อเดือน) ให้ผลการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) เท่ากับ 70-80% โดยมี CR ประมาณ 30% และมีค่า median survival เท่ากับ 73 เดือน (6.1 ปี) (19) ยา fludarabine มีทั้งรูปแบบ oral form (40 mg/m²/day for 5 days) และ intravenous form ผลการตอบสนองของทั้งสอง form ให้ผลใกล้เคียงกัน (20) นอกจากนี้มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการใช้ fludarabine เดี่ยวๆ กับการใช้ chlorambucil ในการศึกษาของ Rai และคณะพบว่า fludarabine ให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่า chlorambucil โดยรายงานผลการศึกษาในรูปแบบ CR (20% vs 4%) PR (43% vs 33%) median progression free survival (25 vs 20 เดือน) และ median survival (66 vs 56 เดือน) (21)

ผลของการใช้ fludarabine ร่วมกับยาอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษานั้น พบว่าการใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide (FC) เมื่อเทียบกับ fludarabine จะให้ผลการตอบสนองแบบ CR (23.4% vs 4%, $p < 0.001$) overall response (OR) (74.3% vs 59.5%, $p = 0.013$) และ progression free survival (31.6 vs 19.2 เดือน, $p < 0.0001$) (22) นอกจากนี้ยังมีการใช้ fludarabine ร่วมกับยากลุ่ม

monoclonal antibody เช่น rituximab alemtuzumab ผลการตอบสนองของการใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab (FCR) เทียบกับการใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide (FC) ในผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า 65 ปีมีการตอบสนองแบบ ORR เท่ากับ 89% vs 79% การตอบสนองแบบ CR เท่ากับ 45% vs 20% และร้อยละของผู้ที่มี progression-free survival ณ เวลา 3 ปี ในกลุ่ม FCR มากกว่าในกลุ่ม FC (65% vs 45%) ค่า Hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.56 (0.46-0.69) (23) นอกจากนี้ผลการตอบสนองของ alemtuzumab ที่ใช้ร่วมกับ fludarabine และ cyclophosphamide เมื่อเทียบกับ rituximab ที่ใช้ร่วมกับ fludarabine และ cyclophosphamide (FCR) พบว่ามีประสิทธิผลน้อยกว่าการใช้ rituximab กล่าวคือ ORR ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (90% vs 91%, $p=0.79$) และ 3-year progression-free survival ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (82.6% vs 72.5%, $p=0.21$) แต่ CR แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (33.75% vs 19.2%, $p=0.04$) (24) นอกจากนี้มีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ chlorambucil และ fludarabine และ FC ในผู้ป่วย CLL ในช่วงอายุต่างๆ พบว่า ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี การตอบสนองแบบ CR เท่ากับ 29% (Chlorambucil) 46% (Fludarabine) 67% (FC) และการตอบสนองแบบ Partial Response (PR) เท่ากับ 46% (Chlorambucil) 34% (Fludarabine) 27% (FC) (25)

การศึกษาของ Terasawa และคณะ (26) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและคัดเลือกการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial และทำการวิเคราะห์ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา CLL ทางเลือกต่างๆ โดยเปรียบเทียบกับการใช้ Chlorambucil พบว่าค่า Hazard ratio ของการรักษาด้วย FC และ FCR ในด้าน overall survival มีค่าเท่ากับ 1.09 (0.90-1.35) และ 0.73 (0.47-1.16) ตามลำดับ ด้าน progression-free survival มีค่าเท่ากับ 0.43 (0.33-0.59) และ 0.24 (0.15-0.40) ตามลำดับ

ในการรักษาผู้ป่วย CLL นอกจากจะพิจารณาในด้านประสิทธิผลแล้ว ความปลอดภัยในการใช้ยา ก็เป็นส่วนสำคัญที่ใช้ในการพิจารณาทางเลือกการรักษาที่มีความเหมาะสม โดยผู้ป่วย CLL ได้รับการรักษาด้วยยาที่แตกต่างกันอาจมีโอกาสดังกล่าวการไม่พึงประสงค์ (Adverse event, AE) ได้แตกต่างกันเช่น การรักษาด้วย FC และ FCR อาจทำให้เกิด febrile neutropenia, anemia, thrombocytopenia, pneumonia ได้ โดยจัดเป็น grade 3-4 AEs ที่พบมากกว่า 5% (27) และจากการศึกษาของ Hallek และคณะ พบว่าการรักษาด้วย FC และ FCR ทำให้เกิด febrile neutropenia (21% และ 34% ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการเกิด anemia และ infection มีอัตราการเกิดไม่แตกต่างกัน คือ การเกิด anemia ในกลุ่ม FC และ FCR เท่ากับ 7% และ 5% ส่วนการเกิด infection anemia ในกลุ่ม FC และ FCR เท่ากับ 21% และ 25% (23)

จากรายงานการประเมินเทคโนโลยีโดย National Institute for Clinical Excellence (NICE) แนะนำให้ใช้ fludarabine เป็น second-line therapy สำหรับการรักษาโรค CLL ในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่

ตอบสนองต่อchlorambucil และแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาสูตรผสม CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone), CAP(cyclophosphamide,doxorubicin (Adriamycin) and prednisolone) และ CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone)โดย NICE ได้แนะนำให้ใช้ใน oral form มากกว่า intravenous form เนื่องจากมีความคุ้มค่ามากกว่า โดยการใช้ intravenous form จะใช้ต่อเมื่อมีข้อห้ามใช้สำหรับ oral formแม้ว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยา fludarabineที่ดีกว่ายา first-line therapy แต่ side effect ที่สำคัญของ fludarabine คือgranulocytopenia, anemia และthrombocytopenia(28)

2. สำคัญ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกเป็นโรคที่มีการดำเนินไปของโรคช้า ผู้ป่วยจะมีอาการค่อยเป็นค่อยไป มักจะมีเม็ดเลือดขาวมาก มีตับโต ม้ามโต หรือต่อมน้ำเหลืองโตได้เป็นปีๆ ทำให้ผู้ป่วย CLL มีความหลากหลายของการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคอย่างมากภาวะของโรคและอาการที่เกิดขึ้นจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันแนวทางการรักษา CLL มีทั้งการใช้ยาทั้งในแบบ monotherapy และ combined therapy ซึ่งประกอบด้วยยาหลายกลุ่มเช่น alkylating agent purine analogs และ monoclonal antibody ปัจจุบันโรคนี้ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยเคมีบำบัดมาตรฐาน โดยการให้เคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้อง (allogeneic stem cell transplant) ถือว่าเป็นการรักษาวิธีเดียวที่มีโอกาสทำให้ผู้ป่วย CLL หายขาดได้แต่ก็ยังไม่ถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยใหม่ทุกรายเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงผู้ป่วยแม้ว่าผู้ป่วยโรคนี้จะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิผลจะช่วยทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีอายุยืนยาวขึ้น

Fludarabine เป็นยากุ่ม purine analogs ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิผลทั้งในด้านoverall survival และ progression-free survival คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้มีการพิจารณาถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยยา fludarabineในการรักษาผู้ป่วย CLLทั้งในแบบ first-line therapy และ second-line therapy ทั้งนี้ยา fludarabine ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและเป็นการมีราคาแพงซึ่งอาจเป็นปัญหาภาระงบประมาณต่อภาครัฐ จึงต้องมีการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วย CLLทั้งในแบบ first-line therapy และ second-line therapy ในผู้ป่วย CLLโดยเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย chlorambucil based-regimen หากมีความคุ้มค่าของการรักษาที่คณะกรรมการฯ จะได้มีการพิจารณา ยา fludarabine เพื่อคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

3. คำถามงานวิจัย

3.1 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับยา cyclophosphamide และร่วมกับยา rituximab เทียบกับ chlorambucil-based regimen สำหรับการรักษาผู้ป่วย CLLแบบ first-line therapy ในประเทศไทยมีความคุ้มค่าหรือไม่ อย่างไร

3.2 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับยา cyclophosphamide และร่วมกับยา rituximab เทียบกับ chlorambucil-based regimen สำหรับการรักษาผู้ป่วย CLLแบบ second-line therapy ในประเทศไทยมีความคุ้มค่าหรือไม่ อย่างไร

3.3 หากจะมีการตัดสินใจนำยา fludarabineเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคาfludarabineที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าควรเป็นเท่าใด ในการรักษาผู้ป่วย CLL

3.4 ความสำเร็จของการรักษาด้วย fludarabineร่วมกับยา cyclophosphamide และร่วมกับยา rituximab จะมีผลกระทบต่องบประมาณของประเทศจำนวนเท่าใด

4. วัตถุประสงค์

4.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาfludarabineร่วมกับยา cyclophosphamideและร่วมกับยา Rituximab เทียบกับchlorambucil-based regimen สำหรับการรักษาผู้ป่วย CLLแบบ first-line therapy

4.2 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาfludarabineร่วมกับยา cyclophosphamide และร่วมกับยา rituximab เทียบกับchlorambucil-based regimen สำหรับการรักษาผู้ป่วย CLLแบบ second-line therapy

4.3 เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วย CLLด้วยยา fludarabine หากบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

5. วิธีการศึกษา

5.1 รูปแบบการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ (markov model) ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา fludarabineร่วมกับยา cyclophosphamide (FC) และร่วมกับ

ยา Rituximab (FCR) ทั้งการรักษาแบบ first-line และ second-line เทียบกับการรักษาโดยใช้ chlorambucil-based regimen สำหรับการรักษาผู้ป่วย CLL

5.1.1 ประชากรของการศึกษา

งานวิจัยนี้กำหนดให้ประชากร มีคุณสมบัติทางคลินิกดังนี้

1. ผู้ป่วย CLL ที่อยู่ใน Rai stage III-IV หรือ Binet stage C และผู้ป่วย CLL ที่อยู่ใน Rai stage I-II หรือ Binet stage B ที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ได้แก่

- มีอาการที่เกิดขึ้นอย่างชัดเจนอย่างใดอย่างหนึ่งอันเนื่องมาจากตัวโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก ได้แก่ น้ำหนักลดอ่อนเพลียมากไข้หรือออกกลางคืน
- มีภาวะโลหิตจางและหรือเกร็ดเลือดต่ำอันเนื่องมาจากที่เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในไขกระดูก
- ม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้ายหรือม้ามโตขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือมีอาการเนื่องจากการกดเบียดของม้ามต่ออวัยวะข้างเคียง
- จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วคือเพิ่มมากกว่าร้อยละ 50 ใน 2 เดือนหรือมี lymphocyte doubling time (LDT) น้อยกว่า 6 เดือน
- ภาวะ AIHA หรือ immune thrombocytopenia (ITP) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids หรือยามาตรฐานอื่นๆ

นอกจากนี้ มีข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยในแบบจำลอง คือ

1. ผู้ป่วยในแบบจำลองเริ่มต้นที่อายุ 50 ปี
2. ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเท่ากับ 60 กิโลกรัมและมีพื้นที่ผิวเท่ากับ 1.6 ตารางเมตร

ผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพมีค่าอรรถประโยชน์เท่ากันในทุกทางเลือกของการรักษา

5.1.2 ยาที่ใช้การศึกษา

ในงานวิจัยนี้กำหนดขอบเขตของยาที่ใช้ในการศึกษา โดยแบ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาแบบ first-line และ second-line therapy ตามรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line และ second-line ในแบบจำลอง

วิธีการรักษาสำหรับผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน		สถานการณ์	วิธีการรักษาสำหรับผู้ป่วย CLL ที่ดื้อต่อยา
First-line (6 รอบ)	Second-line (6 รอบ)		Second-line(6 รอบ)
Chlorambucil + Prednisolone	รักษาแบบประคับประคอง	ตัวฐาน	รักษาแบบประคับประคอง
Fludarabine+Cyclophosphamide	รักษาแบบประคับประคอง	1	Fludarabine+Cyclophosphamide
Fludarabine+Cyclophosphamide + Rituximab	รักษาแบบประคับประคอง	2	Fludarabine+Cyclophosphamide + Rituximab
Chlorambucil + Prednisolone	Fludarabine+ Cyclophosphamide + Rituximab	3	
Fludarabine+Cyclophosphamide	Fludarabine+Cyclophosphamide + Rituximab	4	

สำหรับผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจะเริ่มให้การรักษาด้วยยาแบบ first-line ได้แก่ Chlorambucil (Chl) ร่วมกับ Prednisolone (P) (ตัวเปรียบเทียบ), Fludarabine ร่วมกับ Cyclophosphamide (FC), Fludarabine ร่วมกับ Cyclophosphamide และ Rituximab (FCR) จากนั้นผู้ป่วยอาจได้รับทางเลือกการรักษาที่เป็น second-line ได้แก่ Fludarabine ร่วมกับ Cyclophosphamide และ Rituximab (FCR) หรือการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care)

ผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ทางเลือกที่ 1 การใช้ chlorambucil-based regimen

ทางเลือกที่ 2 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide

ทางเลือกที่ 3 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab

โดยมีรายละเอียดของการใช้ยาในทางเลือกต่างๆ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ยาและวิธีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line therapy

ทางเลือก	ยา	ขนาดที่ใช้	ระยะเวลา
1	Chlorambucil (PO)	30 mg/ m ² ในวันที่ 1	ทุก 2 สัปดาห์จนมีการตอบสนองสูงสุด
	Prednisolone (PO)	80 mg/day ในวันที่ 1-5	
2	Fludarabine	25 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	ทุก 28 วัน จำนวน 6 รอบ
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	
3	Fludarabine	25 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	ทุก 28 วัน จำนวน 6 รอบ
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	
	Rituximab	375 mg/m ² IV ในวันที่ 1 (รอบที่ 1) 500 mg/m ² ในวันที่ 1 (รอบที่ 2-6)	

ผู้ป่วย CLL ที่ดื้อยา

ทางเลือกที่ 1 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide

ทางเลือกที่ 2 การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab

ทางเลือกที่ 3 การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care)

โดยมีรายละเอียดของการใช้ยาในทางเลือกต่างๆ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยาและวิธีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ second-line therapy

ทางเลือก	ยา	ขนาดที่ใช้	ระยะเวลา
1	Fludarabine	25 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	ทุก 28 วัน จำนวน 6 รอบ
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	
2	Fludarabine	25 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	ทุก 28 วัน จำนวน 6 รอบ
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV ในวันที่ 1-5	
	Rituximab	375 mg/m ² IV ในวันที่ 1 (รอบที่ 1) 500 mg/m ² ในวันที่ 1 (รอบที่ 2-6)	
3	Palliative care		

5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

งานวิจัยนี้ใช้มุมมองของสังคม (societal perspective) ในการวิเคราะห์ ซึ่งจะมีการพิจารณาดำเนินทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (non-direct medical care cost)

5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้มีการกำหนดกรอบเวลา (time horizon) ให้มีระยะที่ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษา โดยจำลองสถานการณ์ตลอดชีพ (lifetime) ของผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลอง

5.4 อัตราการปรับลด

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จำเป็นต้องมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน เพื่อให้ค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกันสามารถเปรียบเทียบกันได้ งานวิจัยนี้ใช้อัตราลดที่ค่าอ้างอิง (reference case) 3% ต่อปี และใช้ปีพ.ศ. 2557เป็นปีฐานในการคิดต้นทุนและผลลัพธ์โดยใช้สมการดังนี้

$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์}}{(1+\text{อัตราส่วนลด})^t}$$

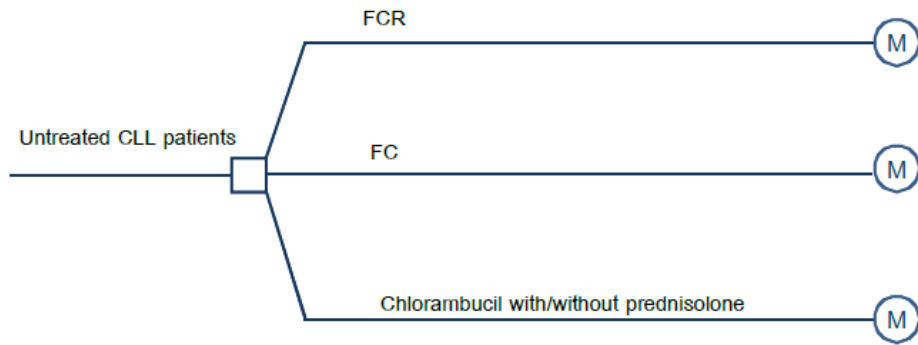
t = จำนวนปีที่แตกต่างจากปีพ.ศ. 2557 (ปีฐาน)

5.5 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลองมาร์คอฟ (markov model) ที่ใช้ในงานวิจัยจะวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วยโดยการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกต่างๆ ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้การจำลองสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย CLL เป็น 2 แบบจำลอง (model) คือ แบบจำลองสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient) และแบบจำลองสำหรับผู้ป่วยที่ติดต่อยา chlorambucil-based regimen (refractory patient) ทั้ง 2 model เป็นผลสรุปมาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเมื่อวันที่ 7 สิงหาคม 2557 โดยในแต่ละแบบจำลองมีทางเลือก ดังนี้

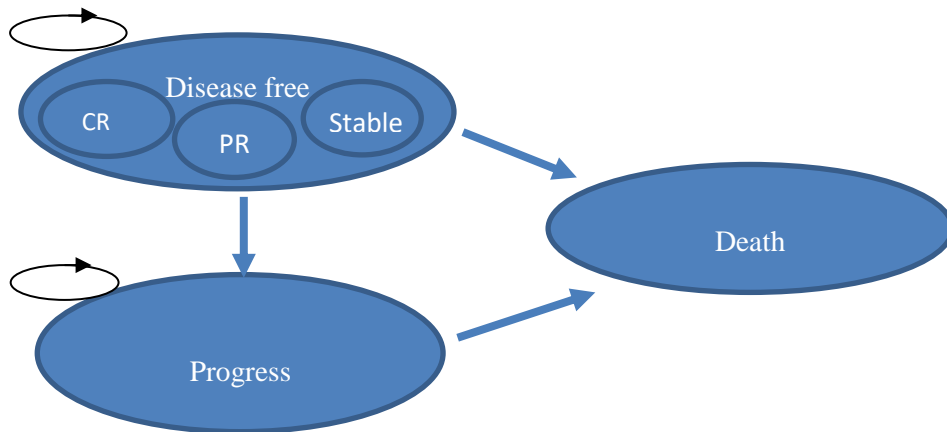
1) แบบจำลองสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิ้มโฟไซติกที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient)

ในแบบจำลองสำหรับผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient) จะเปรียบเทียบทางเลือกของการรักษาแบบ first-line ซึ่งประกอบด้วย 3 ทางเลือกคือ การรักษาด้วยยา FC การรักษาด้วยยา FCR และการรักษาด้วย Chlorambucil-based regimen (Chlorambucil with/without prednisolone) แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภาพ decision tree แสดงทางเลือกการรักษาของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line therapy

แบบจำลองสำหรับผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient) (รูปที่ 2) ซึ่งประกอบด้วย 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ สถานะที่อาการคงที่ (Disease free) ซึ่งหมายถึงสถานะที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ first-line ทั้ง complete remission และ partial remission หรือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (stable) สถานะที่อาการของโรคลุกลาม (Progress) หมายถึงสถานะที่ผู้ป่วยต้องต่อยาและต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นแบบ second-line หรือ palliative care และสถานะเสียชีวิต (death)



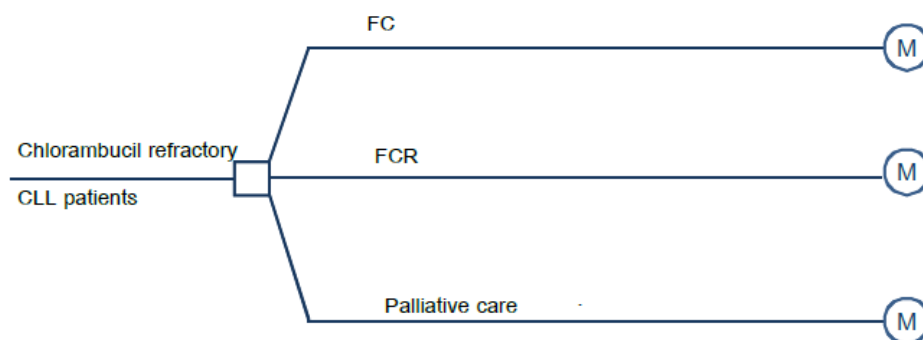
รูปที่ 2 แบบจำลองแสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient)(29)

แบบจำลองของผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยรักษามาก่อน (untreated CLL patient) (รูปที่ 2) ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกจะเข้าสู่แบบจำลองในสถานะผู้ป่วยซึ่งจะได้รับการรักษาตามทางเลือกต่าง ๆ จากนั้นในระยะเวลาทุก 6 เดือนผู้ป่วยอาจมีโอกาสเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพไปในสถานะที่อาการของโรคลุกลามหรือเปลี่ยนแปลงเป็นสถานะอาการคงที่ หรือเปลี่ยนแปลงเป็นสถานะเสียชีวิต หรือ

อาจยังอยู่ในสถานะที่มีอาการเหมือนเดิม ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกที่อยู่
 ในสถานะที่อาการของโรคลุกลาม อาจมีโอกาสเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในสถานะสุขภาพอาการคงที่ หรืออาจยัง
 อยู่ในสถานะที่อาการของโรคลุกลามเหมือนเดิม หรือเปลี่ยนแปลงไปสถานะเสียชีวิต การดำเนินไปของโรค
 จะเป็นเช่นนี้ไปทุกๆ 6 เดือนจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด

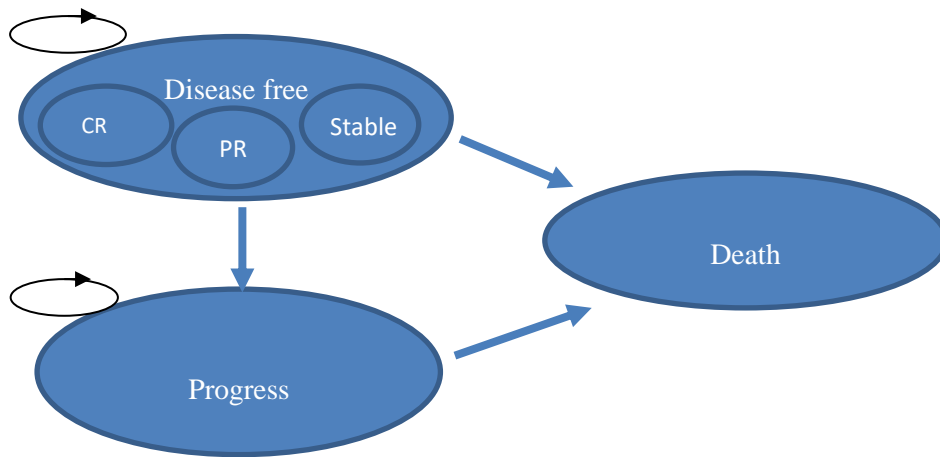
2) แบบจำลองสำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ/ดื้อยา (relapse/ refractory patient)

ในแบบจำลองสำหรับผู้ป่วย CLL ที่ดื้อต่อยา Chlorambucil-based (refractory patient) จะ
 เปรียบเทียบทางเลือกของการรักษาแบบsecond-line ซึ่งประกอบด้วย 3 ทางเลือกคือ การรักษาด้วยยา FC
 การรักษาด้วยยา FCR และการรักษาแบบประคับประคอง(Palliative care) แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แผนภาพ decision tree แสดงทางเลือกการรักษาของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง
 ชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ second-line

แบบจำลองสำหรับผู้ป่วย CLL ที่กลับเป็นซ้ำ/ดื้อยา (relapse/ refractory patient) (รูปที่
 4) ซึ่งประกอบด้วย 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ สถานะที่อาการของโรคลุกลาม (Progress) หมายถึงสถานะที่
 ผู้ป่วยมีอาการกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาแบบ first-line และได้รับการรักษาแบบ second-line สถานะที่
 อาการคงที่ (Disease free) ซึ่งหมายถึงสถานะที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาแบบsecond-line ทั้ง
 complete response และ partial response หรือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (stable) และ สถานะเสียชีวิต (death)



รูปที่ 4 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟโซติกที่ติดต่อยา Chlorambucil-based regimen

ในแบบจำลองของผู้ป่วย CLL ที่ติดต่อยา (รูปที่ 4) ผู้ป่วย CLL ที่ติดต่อการรักษาด้วย Chlorambucil-based regimen จะเข้าสู่แบบจำลองในสถานะที่อาการของโรคลุกลาม จากนั้นในระยะเวลาทุก 6 เดือน ผู้ป่วยอาจมีโอกาสเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพเป็นอาการคงที่ หรือเปลี่ยนแปลงอยู่ในสถานะเสียชีวิต หรืออาจยังอยู่ในสถานะที่อาการของโรคลุกลามเหมือนเดิม ส่วนผู้ป่วย CLL ที่อยู่ในสถานะที่อาการคงที่อาจมีโอกาสเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในสถานะเสียชีวิต หรืออาจยังอยู่ในสถานะอาการคงที่เหมือนเดิม การดำเนินไปของโรคจะเป็นเช่นนี้ไปทุกๆ 6 เดือนจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด

ลูกศรในแบบจำลองแสดงความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งภายในรอบระยะเวลา (cycle) 6 เดือนซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาในการรับยาของผู้ป่วย

5.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

5.6.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งของผู้ป่วย CLL ได้จากการทบทวนวรรณกรรมโดยครอบคลุมงานวิจัยทั้งต่างประเทศและในประเทศ ในฐานข้อมูล MEDLINE และ Cochrane Library โดยกำหนดคำสำคัญในการสืบค้น ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia (MeSH), chlorambucil, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟโซติกที่เริ่มต้นการรักษาด้วย first-line therapy โดยค่าที่ได้จากรายงานการวิจัยต่างๆจะถูกนำมาคำนวณ ตามขั้นตอนดังนี้

- ค่าความ risk (P) ของการเสียชีวิตในแต่ละ cycle ระยะเวลา 6 เดือน จากสมการ

$$\text{risk (P)} = 1 - S_t$$

$$S_{t-u}$$

เมื่อ S_t = survival fraction ที่เวลา t

u = ระยะห่างของการติดตาม

- คำนวณ rate ของการเสียชีวิตในรอบระยะเวลา 6 เดือน จากสมการ

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

- คำนวณความน่าจะเป็นของการเสียชีวิต จากสมการ

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

ผลของความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วย CLL ในรอบ 6 เดือนที่คำนวณได้แสดงในตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 5 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซต์ที่ได้รับการรักษาแบบ first-line

การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ		ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
จาก Disease free ไปเป็น Progression					
การรักษาด้วย Chlorambucil-based regimen	Progression ที่เวลา 1 ปีแรก	0.1682	0.01007	Beta	(21)
	Progression ที่เวลาปีที่ 2	0.2750	0.01435	Beta	(21)
	Progression ที่เวลาปีที่ 3	0.2205	0.01237	Beta	(21)
	Progression ที่เวลาปีที่ 4	0.0963	0.00626	Beta	(21)
	Progression ที่เวลาปีที่ 5	0.1146	0.00730	Beta	(21)
	Progression ที่เวลา 6 ปีขึ้นไป	0.1146	0.00730	Beta	(21)
การรักษาด้วย FC	Progression	ค่าความน่าจะเป็นเท่ากับผลคูณของความน่าจะเป็นของ Chlorambucil กับค่า Hazard ratio (HR)= 0.4300 และ SE = 0.13000		log normal	(26)
การรักษาด้วย FCR	Progression	ค่าความน่าจะเป็นเท่ากับผลคูณของความน่าจะเป็นของ Chlorambucil กับค่า Hazard ratio (HR)=0.2400 และ SE = 0.12500		log normal	(26)

การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ		ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
จาก Disease free ไปเป็น Death					
การรักษาด้วย Chlorambucil-based regimen	Death ที่เวลา 1 ปีแรก	0.0628	0.00188	Beta	(30)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.0425	0.00130	Beta	(30)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.0612	0.00184	Beta	(30)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.0835	0.00245	Beta	(30)
	Death ที่เวลาปีที่ 5	0.0873	0.00255	Beta	(30)
	Death ที่เวลา 6 ปีขึ้นไป	0.0988	0.00285	Beta	(30)
การรักษาด้วย FC	Death	ค่าความน่าจะเป็นเท่ากับผลคูณของความน่าจะเป็นของ Chlorambucil กับค่า Hazard ratio (HR)= 1.0900 และ SE = 0.20000		lognormal	(26)
การรักษาด้วย FCR	Death	ค่าความน่าจะเป็นเท่ากับผลคูณของความน่าจะเป็นของ Chlorambucil กับค่า Hazard ratio (HR)= 0.7300 และ SE = 0.34500		lognormal	(26)
จาก Progression ไปเป็น Death					
การรักษาด้วย Chlorambucil-based regimen	Death ที่เวลา 1 ปีแรก	0.2817	0.00647	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.3766	0.00750	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.2966	0.00667	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.2094	0.00529	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 5	0.2094	0.00529	Beta	(31)
	Death ที่เวลา 6 ปีขึ้นไป	0.3196	0.00695	Beta	(31)
การรักษาด้วย FCR	Death ที่เวลา 1 ปีแรก	0.0430	0.00248	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.0531	0.00302	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.0993	0.00538	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.0852	0.00469	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 4 ปีขึ้นไป	0.2418	0.01103	Beta	(27)

ตารางที่ 6 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟ
 ไซติกที่ได้รับการรักษาแบบ second-line

การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ		ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาด เคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
จาก Diseasefree ไปเป็น Progression					
การรักษาด้วย FC	Progression ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.0509	0.00154	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 1	0.1208	0.00639	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.1336	0.00697	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 2	0.2218	0.01039	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.0299	0.00175	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 3	0.1557	0.00791	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.0378	0.00219	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 4	0.2966	0.01256	Beta	(27)
การรักษาด้วย FCR	Progression ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.0120	0.00038	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 1	0.0820	0.00453	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.0637	0.00359	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 2	0.1018	0.00550	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.1353	0.00704	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 3	0.0716	0.00400	Beta	(27)
	Progression ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.0292	0.00171	Beta	(27)
	Progression ที่เวลาปีที่ 4	0.1473	0.00756	Beta	(27)
จาก Progression ไปเป็น Death					
การรักษาแบบ Palliative care	Death ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.3069	0.01531	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 1	0.2557	0.01370	Beta	(31)
	Death ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.3607	0.01660	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.3921	0.01716	Beta	(31)
	Death ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.3032	0.01521	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.2899	0.01482	Beta	(31)
	Death ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.0927	0.00269	Beta	(31)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.3111	0.00685	Beta	(31)

การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ		ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
การรักษาด้วย FC และ FCR	Death ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.3787	0.01694	Beta	(32)
	Death ที่เวลาปีที่ 1	0.2377	0.01304	Beta	(32)
	Death ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.2728	0.01428	Beta	(32)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.1353	0.00842	Beta	(32)
	Death ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.2260	0.01259	Beta	(32)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.1757	0.00463	Beta	(32)
	Death ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.2016	0.00514	Beta	(32)
จาก Disease free ไปเป็น Death					
การรักษาด้วย FC	Death ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.0458	0.00315	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 1	0.0401	0.00277	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.0417	0.00288	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.0643	0.00433	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.0857	0.00564	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.1127	0.00720	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.0543	0.00164	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.1151	0.00325	Beta	(27)
การรักษาด้วย FCR	Death ที่เวลา 6 เดือนแรก	0.0451	0.00310	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 1	0.0545	0.00371	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 1 ปีครึ่ง	0.0562	0.00381	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 2	0.0371	0.00257	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 2 ปีครึ่ง	0.0363	0.00252	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 3	0.0293	0.00205	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 3 ปีครึ่ง	0.0832	0.00244	Beta	(27)
	Death ที่เวลาปีที่ 4	0.0253	0.00079	Beta	(27)
	Death ที่เวลา 4 ปีครึ่ง	0.0996	0.00645	Beta	(27)

5.6.2 ตัวแปรประสิทธิผลของยาและอาการไม่พึงประสงค์

ในงานวิจัยครั้งนี้วัดประสิทธิผลของยาเป็นอัตราการตอบสนองต่อการรักษาใน 3 ระดับ คือ Complete remission (CR) Partial remission (PR) และไม่มีการเปลี่ยนแปลง (Stable)

1) Complete remission(CR) ต้องมีเกณฑ์ตามนี้ทั้งหมด ได้แก่

-peripheral blood lymphocytes ต่ำกว่า $4 \times 10^9/L$

-ไม่พบต่อมน้ำเหลืองที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1.5cm

-ไม่พบตับ หรือม้ามโต

-blood count : neutrophil $>1.5 \times 10^9/L$ Platelets $>100 \times 10^9/L$ และ Hemoglobin $>110g/L$

ซึ่งต้องไม่เกิดจากการใช้ growth factors red blood transfusion หรือ erythropoietin

-marrow aspirate and biopsy : Normocellular, $<30\%$ lymphocytes และไม่พบการรวมตัวกันของ B-lymphoid

2) Partial remission(PR)หากเข้าเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งจัดว่าเป็น Partial remission

- peripheral blood lymphocytes ลดลง $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยา

- ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดลดลง $\geq 50\%$ โดยวัดจากต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากกว่า 6 ต่อมนรวมกัน หรือวัดจากต่อมน้ำเหลืองที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่ที่สุดเทียบกับก่อนรับยาและไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตมีจำนวนเพิ่มขึ้น ในกรณีต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดน้อยกว่า 2 cm หากมีขนาดเพิ่มขึ้น $\geq 25\%$ จึงจะพิจารณา

- ตับ ม้ามมีขนาดลดลง $\geq 50\%$

- blood count : neutrophil $>1.5 \times 10^9/L$ หรือ เพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยา Platelets $>100 \times 10^9/L$ หรือเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยาหรือ Hemoglobin $>110g/L$ หรือเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับก่อนรับยาซึ่งต้องไม่เกิดจากการใช้ growth factors red blood transfusion หรือ erythropoietin

- marrow aspirate and biopsy : may be normal เช่น $<30\%$ lymphocytes without interstitial หรือ nodular infiltrates หรือการรวมตัวกันของ B-lymphoid ลดลง 50%

3) Stableคือผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองแบบ Complete remission, Partial remission หรือ Progressive disease

ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ได้จากการทบทวนวรรณกรรมจากฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane library แสดงในตารางที่ 7 - 8

ตารางที่ 7 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบ first-line และ second-line

การรักษา	Complete response	Partial response	อ้างอิง
----------	-------------------	------------------	---------

First-line			
Chlorambucil+Prednisolone (Chl + P)	0.2900	0.4600	(25)
FC	0.6700	0.2700	(25)
FCR	0.4500	0.4400	(23)
Second-line			
FC	0.1625	0.5613	(27)
FCR	0.2793	0.5253	(27)

การศึกษานี้ได้รวมค่ารักษาพยาบาลกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากมีหลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาและผลข้างเคียงสำคัญที่เกิดขึ้นเช่น febrile neutropenia, infection และ anemia โดยทำการคัดเลือกเฉพาะความรุนแรงระดับ 3 และ 4 เท่านั้น ตารางที่ 8 แสดงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ทั้งการรักษาแบบ first-line และ second-line

ตารางที่ 8 อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4

ยา	อาการไม่พึงประสงค์			อ้างอิง
	Febrile Neutropenia	Anemia	Infection	
Chl + P	1.4%	9%	9%	(21, 33)
FC	6%	7%	21%	(23)
FCR	9%	5%	25%	(23)

5.6.3 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของค่าจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years: QALYs) ซึ่งคำนวณจากจำนวนปีชีวิต (life years) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility score) ที่มีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึง การเสียชีวิต) ถึง 1 (หมายถึง สุขภาพสมบูรณ์) เนื่องจากข้อจำกัดในข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในประเทศไทยงานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย CLL ในสถานะสุขภาพต่างๆ จากงานวิจัยของ Beusterian และคณะ (34) ซึ่งใช้วิธี Standard gamble ค่าอรรถประโยชน์แสดงดังตารางที่ 9 โดยค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสถานะสุขภาพจะถูกคำนวณด้วยการคูณกับจำนวนผู้ป่วยที่คงอยู่ในสถานะ

สุขภาพนั้นๆ ในรอบระยะเวลาทุก 6 เดือนและรวมเป็นปีสุขภาพที่ได้ทั้งหมดไปจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตหมด

ตารางที่ 9 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติก

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
การตอบสนองต่อการรักษา				
Complete remission	0.92	0.09	Beta	(34)
Partial remission	0.84	0.14	Beta	(34)
No change	0.78	0.14	Beta	(34)
Progression	0.69	0.19	Beta	(34)
อาการไม่พึงประสงค์				
Febrile Neutropenia	0.11	0.0200	Beta	(34)
Anemia (grade 3-4)	0.09	0.0200	Beta	(34)
Infection (grade 3-4)	0.20	0.0200	Beta	(34)

5.3.4 ตัวแปรต้นทุน

งานวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ในมุมมองของสังคม ดังนั้นต้นทุนรวม (total cost) ที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) โดยต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันคือ พ.ศ. 2557 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) หยอดค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหยอดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ องค์ประกอบของต้นทุนทั้งหมด เป็นดังนี้

- ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ เป็นค่าใช้จ่ายที่ซ้อนเนื่องมาจากการรักษาพยาบาลผู้ป่วย CLL ประกอบด้วยค่ายา ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์สำหรับบริการผู้ป่วยนอก (OPD visit) ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจพิเศษและค่าหัตถการโดยข้อมูลต้นทุนค่ายาได้มาจากราคายาที่บริษัทเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติปี 2557 ข้อมูลต้นทุนยา fludarabine 50 mg/ vial ราคาที่เสนอคือ 5,778.00 บาทต่อ vial ยา rituximab 500 mg/ vial ราคา 60,455.00 บาทต่อ vial จากนั้นคำนวณหาราคายาต่อหน่วย (มิลลิกรัม) และคำนวณขนาดยาที่ใช้จริงกับราคายาต่อหน่วย (มิลลิกรัม) ขนาดยาที่ใช้ต่อครั้งขึ้นกับน้ำหนักตัวและพื้นที่ผิวของผู้ป่วย ซึ่งกำหนดให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม และมีพื้นที่ผิว 1.6 ตารางเมตร และรายละเอียดค่าใช้จ่ายด้านยาที่ใช้แสดงดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 องค์ประกอบของค่าใช้จ่ายด้านยา

ยา	ราคาต่อรอบ	จำนวนรอบ	ราคาต่อ 6 เดือน	อ้างอิง
Chlorambucil 30 mg/m ² PO วันที่ 1	329	12	3,945.14	(35)
Prednisolone 80 mg/day PO วันที่ 1 – 5	26	12	315.46	(35)
Fludarabine 25 mg/m ² IV วันที่ 1 – 5	23,112	6	138,672	ราคายา เสนอเข้า NLED
Cyclophosphamide 250 mg/m ² IV วันที่ 1 – 5	790	6	4,740	(35)
Rituximab 375 mg/m ² IV วันที่ 1 รอบที่ 1	556,186	6	3,337,116	NLED
Rituximab 500 mg/m ² IV วันที่ 1 รอบที่ 2-6				

ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในไอซ์ตราค่าใช้จ่ายตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วมของผู้ป่วยใน (Diagnosis Related Group: DRG) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการได้จากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ความถี่ของหัตถการ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้จากการประชุมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกเมื่อวันที่ 7 สิงหาคม 2557 ข้อมูลรอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 รอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการ

ต้นทุน	ความถี่ในการตรวจ
OPD visit	1 ครั้ง/ รอบการรักษา
Lab before medication	1 ครั้ง/ รอบการรักษา
Bone marrow aspiration and biopsy	2 ครั้ง
CT scan	2 ครั้ง

▪ ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ เป็นค่าใช้จ่ายที่ใช้ไปของผู้ป่วย CLL สำหรับสินค้าและบริการอื่นที่นอกเหนือจากการบริการทางการแพทย์ ประกอบด้วย ค่าเดินทาง และค่าอาหารต้นทุนทั้งหมดได้จากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาด เคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์				
Chlorambucil 2 mg tab	3,945.14	394.51	Gamma	(35)
Prednisolone 5 mg tab	315.46	31.55	Gamma	(35)
Fludarabine IV	138,672.00	13,867.20	Gamma	บัญชียาหลักฯ
Cyclophosphamide IV	4,740.00	474.00	Gamma	(35)
Rituximab IV	3,337,116.00	333,711.60	Gamma	บัญชียาหลักฯ
OPD visit	292.09	29.21	Gamma	(36)
Admission	1,254.01	125.40	Gamma	(36)
Cytotoxic drug preparation (per prescription)	270.59	27.06	Gamma	(36)
Cost of febrile neutropenia treatment	77,699.94	7,769.99	Gamma	(37)
Cost of supplement for palliative care	1,779.27	177.93	Gamma	(38)
Cost of supplement for responders	905.24	90.52	Gamma	(38)
Lab before medication	4,532.45	453.24		(38)
Bone marrow aspiration and biopsy	11,237.47	1,123.75	Gamma	(38)
CT scan	24,972.16	2,497.22	Gamma	(38)
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์				
ค่าเดินทาง (travelling)	147.13	14.71	Gamma	(36)
ค่าอาหาร (food)	54.20	5.42	Gamma	(36)

5.9. วิเคราะห์ข้อมูล

5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย CLL แสดงด้วยอัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab เปรียบเทียบกับการใช้ยา chlorambucil ร่วมกับ prednisolone โดยใช้สมการ

$$\text{ICER} = \frac{\text{Total cost}_{\text{study treatment regimen}} - \text{Total cost}_{\text{comparator treatment regimen}}}{\text{Effectiveness}_{\text{study treatment regimen}} - \text{Effectiveness}_{\text{comparator treatment regimen}}}$$

5.9.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการศึกษา ซึ่งเกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษา ใช้วิธีวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis, PSA) โดยใช้ Monte Carlo simulation ทำการสุ่มตัวแปรจำนวน 1,000 ครั้งด้วยโปรแกรม Microsoft Excel ตามรูปแบบการกระจายข้อมูล โดยการวิจัยนี้ได้กำหนดรูปแบบการกระจายของตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็น beta distribution และ log normal สำหรับค่า Hazard ratio ตัวแปรต้นทุนเป็นการกระจายแบบ gamma distribution และตัวแปรด้านผลลัพธ์ด้านสุขภาพ หรือค่าอรรถประโยชน์เป็นการกระจายแบบ beta distribution และนำเสนอผลการวิเคราะห์โดยใช้รูปแสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve)

5.9.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณของประเทศนั้นเป็นการพิจารณาต้นทุนในแต่ละปีของการรักษาผู้ป่วย CLL ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) โดยในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะขึ้นอยู่กับความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย CLL เนื่องจาก CLL เป็นภาวะโรคที่พบได้ไม่บ่อยนักในประเทศไทย รายงานข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของ CLL จึงมีจำกัด ดังนั้นการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในครั้งนี้จะใช้จำนวนผู้ป่วย CLL จากรายงานของสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีพ.ศ. 2555 โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 271 ราย (จากรายงานจำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการด้วยรหัสโรค (ICD-10) 911 ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ) และจะกำหนดสมมุติฐานเพิ่มเติมให้อุบัติการณ์ของ ผู้ป่วย CLL เท่ากับ 271 ราย ตลอดช่วงเวลาที่ทำการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ และจากการศึกษาของ Castovsky และคณะ (25) พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา 25% ของผู้ป่วยที่ได้รับ ChI+P ดังนั้น ในการศึกษานี้ จะกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาด้วย second-line treatment เท่ากับ 25% ของจำนวนผู้ป่วย CLL ทั้งหมดและระดับราคาของยา fludarabine ที่ใช้จะเป็นระดับราคาที่

เสนอให้ต่อรองลดราคาลง 20.84 % จากระดับราคาต้นทุนค่ายาปัจจุบันทำการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ โดยคำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟโซติกกับต้นทุนของการรักษาโรคในแต่ละทางเลือกแล้วประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า

5.9.4 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

การวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์แสดงความน่าจะเป็นในความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยากับค่าความเต็มใจจ่ายมากกว่าค่า 3 และ 1 เท่าของ GDP และจะมีการคำนวณหาราคาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท

6. ผลการศึกษา

งานวิจัยนี้มีการนำเสนอผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 กรณีคือ ผลการศึกษากรณีการใช้ยา combined fludarabine เป็น first-line therapy และผลการศึกษากรณีการใช้ยา combined fludarabine เป็น second-line therapy

6.1 กรณีการใช้ยา combined fludarabine เป็น first-line therapy

6.1.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของทางเลือกต่าง ๆ จะแยกวิเคราะห์ทางเลือกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกจะเป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา FCR และ FC กับการใช้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และถ้าผู้ป่วยมีอาการลุกลามหลังจากใช้ first-line therapy จะให้การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care) และทางเลือกกลุ่มที่ 2 จะเป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา FC กับการใช้ยา Chi+P กรณี first-line therapy และถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองหลังจากใช้ first-line therapy จะให้การรักษาแบบ second line therapy ด้วยยา FCR

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของทางเลือกกลุ่มแรกแสดงในตารางที่ 13 สำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยใช้ผลจาก Monte Carlo simulation 1,000 ครั้ง (Probabilistic results) พบว่าการรักษาด้วยยาสูตร FCR และ FC มีต้นทุนในมุมมองของสังคมสูงกว่าการใช้ยา Chi+P 3,485,195 บาท และ 152,625 บาท ซึ่งต้นทุนส่วนเพิ่มของสูตร FCR มีค่ามากกว่า FC ค่อนข้างมาก เนื่องจากราคาของ Rituximab มีราคาที่สูงมาก

สำหรับประสิทธิผลของ FCR และ FC เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P พบว่ามีปีชีวิตที่มากกว่า Chi+P 2.36 ปี และ 0.71 ปีตามลำดับ และเมื่อพิจารณาผลลัพธ์สุขภาพในส่วนปีสุขภาวะพบว่าปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นของ FCR และ FC เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P เท่ากับ 2.13 ปีและ 0.77 ปี ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ จากการประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น พบว่า การใช้ยา FCR แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาพเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 1,638,133 บาท โดยมีช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 1,009,270 - 3,116,373 บาทต่อปีสุขภาพ และการใช้ยา FC แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาพเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 198,731 บาท โดยมีช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 193,887-269,165 บาทต่อปีสุขภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P (ตารางที่13)

ตารางที่ 13 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา CLL ด้วยการให้ยา FC และ FCR เปรียบเทียบกับการให้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และถ้าผู้ป่วยมีอาการลุกลามหลังจากใช้ first-line therapy จะให้การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care)

ข้อมูล	FCR	FC	Chi+P (ตัวเปรียบเทียบ)
Probabilistic Results			
ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)	3,503,376	170,807	18,181
ปีชีวิต: life year (ปี)	4.95	3.30	2.59
ปีสุขภาพ (ปี)	4.13	2.77	2.00
Incremental cost (บาท)	3,485,195	152,625	
Incremental effectiveness : Life year gain (ปี)	2.36	0.71	
Incremental effectiveness : QALYs gain (ปี)	2.13	0.77	
ICER per LY gained (บาทต่อปี)	1,475,229	215,099	
ICER per QALY gained (บาทต่อปีสุขภาพ)	1,638,133	198,731	

เมื่อพิจารณาต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา CLL ด้วยการให้ยา FC เปรียบเทียบกับการให้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ first-line therapy จะให้การรักษาต่อด้วย FCR เป็น second-line พบว่าการใช้ FC จะมีต้นทุนส่วนเพิ่มเท่ากับ 1,433,670 บาทโดยให้ปีชีวิตและปีสุขภาพที่มากกว่า Chi+P เท่ากับ 0.18 ปี และ 0.39 ปี ตามลำดับ โดยค่า ICER ของการใช้ยา FC แล้วเปลี่ยนเป็น FCR ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อ first-line therapy เท่ากับ 3,672,939 บาทต่อปีสุขภาพ ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 2,425,223 - 8,354,092 บาทต่อปีสุขภาพ ดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่14ต้นทุนรวมประสิทธิผล และ ICER ของการรักษา CLL ด้วยการให้ยา FC เปรียบเทียบกับการให้ยา Chi+P ในกรณี first-line therapy และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ first-line therapy จะให้การรักษาต่อด้วย FCR เป็น second-line

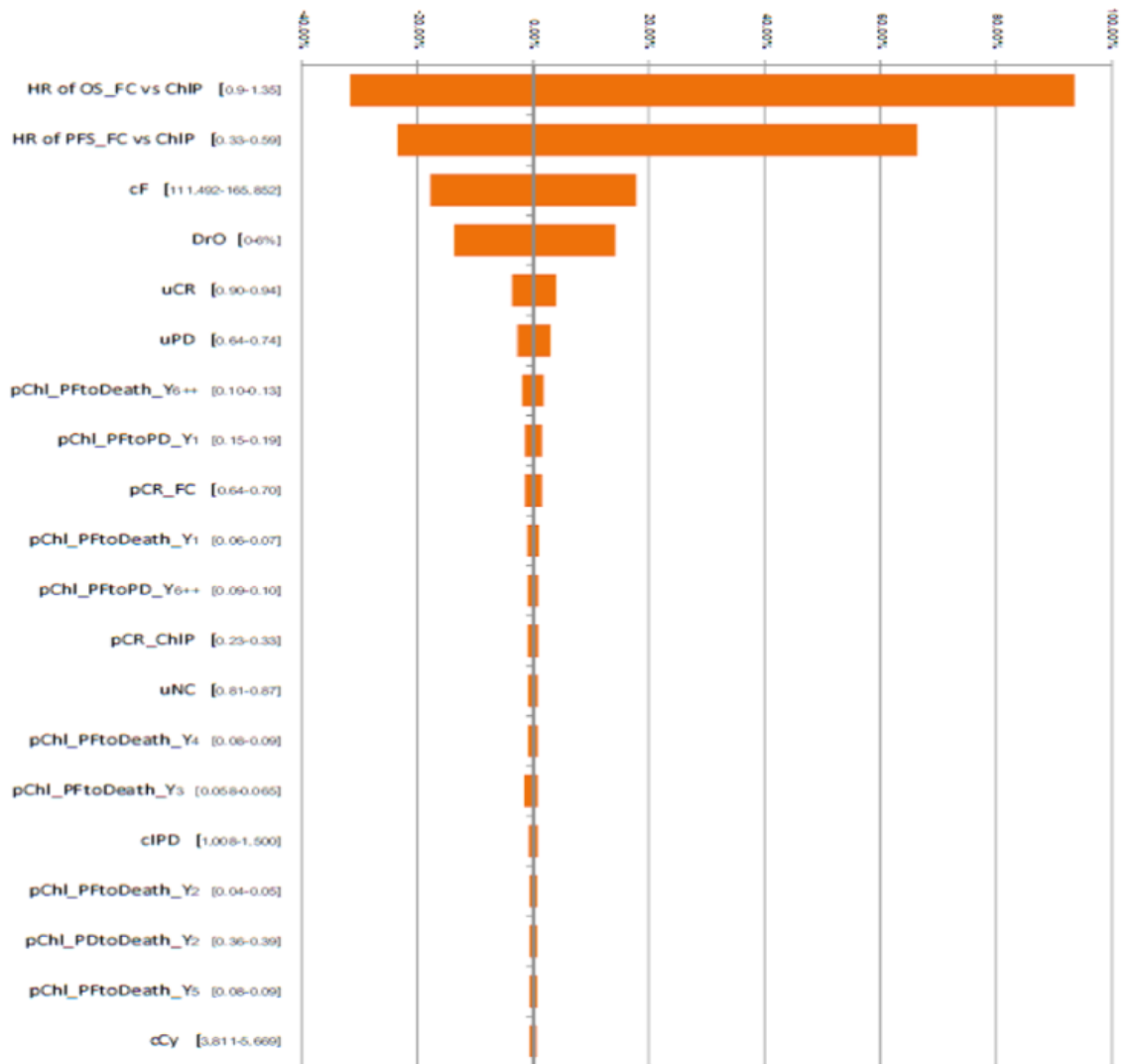
ข้อมูล	FC	Chi+P (ตัวเปรียบเทียบ)
Probabilistic Results		
ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)	3,987,419	2,553,749
ปีชีวิต: life year (ปี)	4.08	3.90
ปีสุขภาพ (ปี)	3.27	2.88
Incremental cost (บาท)	1,433,670	
Incremental effectiveness : Life year gain (ปี)	0.18	
Incremental effectiveness : QALYs gain (ปี)	0.39	
ICER per LY gained (บาทต่อปี)	8,006,004	
ICER per QALY gained (บาทต่อปี)	3,672,939	

จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลที่กล่าวมา ณ ระดับความเต็มใจที่จะจ่าย (Willingness to pay) ของประเทศไทย พบว่าไม่มีทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่การให้ยา FC สำหรับ first-line therapy ให้ผล ICER ที่มากกว่าระดับความเต็มใจที่จะจ่ายอยู่ไม่สูงมากนัก ดังนั้น หากมีการต่อรองราคา ยาให้ลดลง อาจทำให้การใช้ FC มีความคุ้มค่าได้ และนักวิจัยได้เลือกทางเลือกนี้ในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในลำดับต่อไป

6.1.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน แบบ One-way sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน โดยใช้วิธี one-way sensitivity analysis เป็นการวิเคราะห์อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER เมื่อปรับเปลี่ยนตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองให้เป็นค่าขอบบนและขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% โดยเปลี่ยนแปลงตัวแปรเพียง 1 ตัวค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ ICER เรียงลำดับจากมากไปน้อย 20 อันดับแรก จะถูกแสดงในรูปของ Tornado diagram (รูปที่5) การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยปรับเปลี่ยนตัวแปรในแบบจำลอง และพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER ของ FC เปรียบเทียบกับ Chi+P เท่านั้น

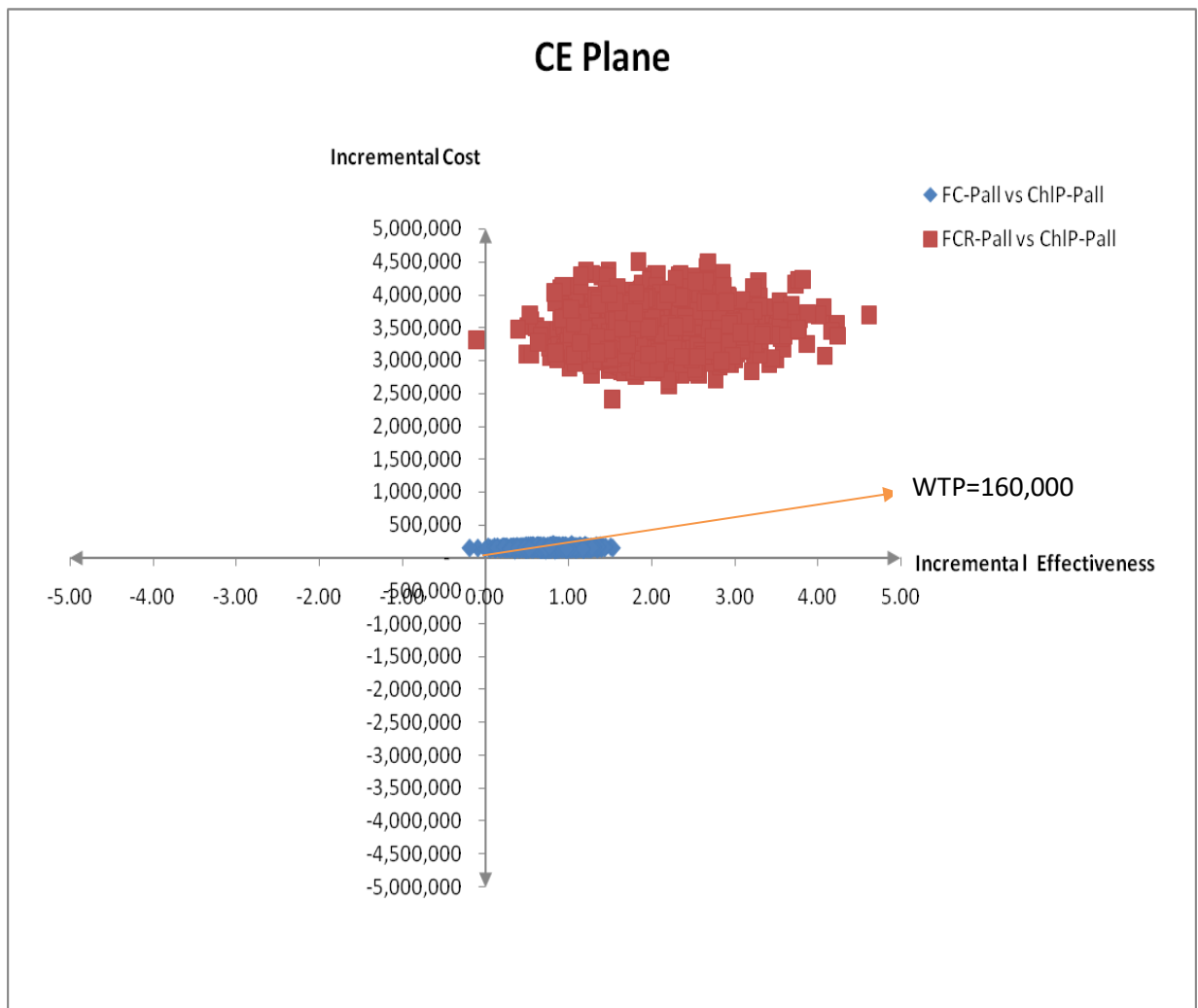
จากรูปที่ 5 จะเห็นได้ว่า ตัวแปรที่มีความอ่อนไหวมากที่สุด คือ hazard ratio ของ overall survival ของ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P ลำดับถัดมา ได้แก่ hazard ratio ของ progress free survival ของ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P, ราคายา Fludarabine, อัตราคิดลดของผลลัพท์, ค่าอรรถประโยชน์ของการตอบสนองแบบสมบูรณ์ และค่าอรรถประโยชน์ของสถานะสุขภาพที่มีการลุกลามของโรค (Progress) ตามลำดับ



รูปที่ 5 Tornado diagram ของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P ในกรณี first-line therapy

6.1.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ Probabilistic sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน โดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis(PSA) ใช้เทคนิค Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง โดยเป็นวิเคราะห์ค่า ICER เมื่อปรับเปลี่ยนตัวแปรหลาย ๆ ตัวในช่วงที่สามารถผันแปรได้ โดยเป็นการปรับเปลี่ยนตัวแปรทุก ๆ ตัวในแบบจำลองไปพร้อมๆ กัน ในแต่ละ simulation จะได้ค่าต้นทุนและประสิทธิผล ใหม่ 1 ชุด จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่าง ต้นทุนและประสิทธิผล และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยา FC เปรียบเทียบกับ Chi+P (รูปที่ 6)

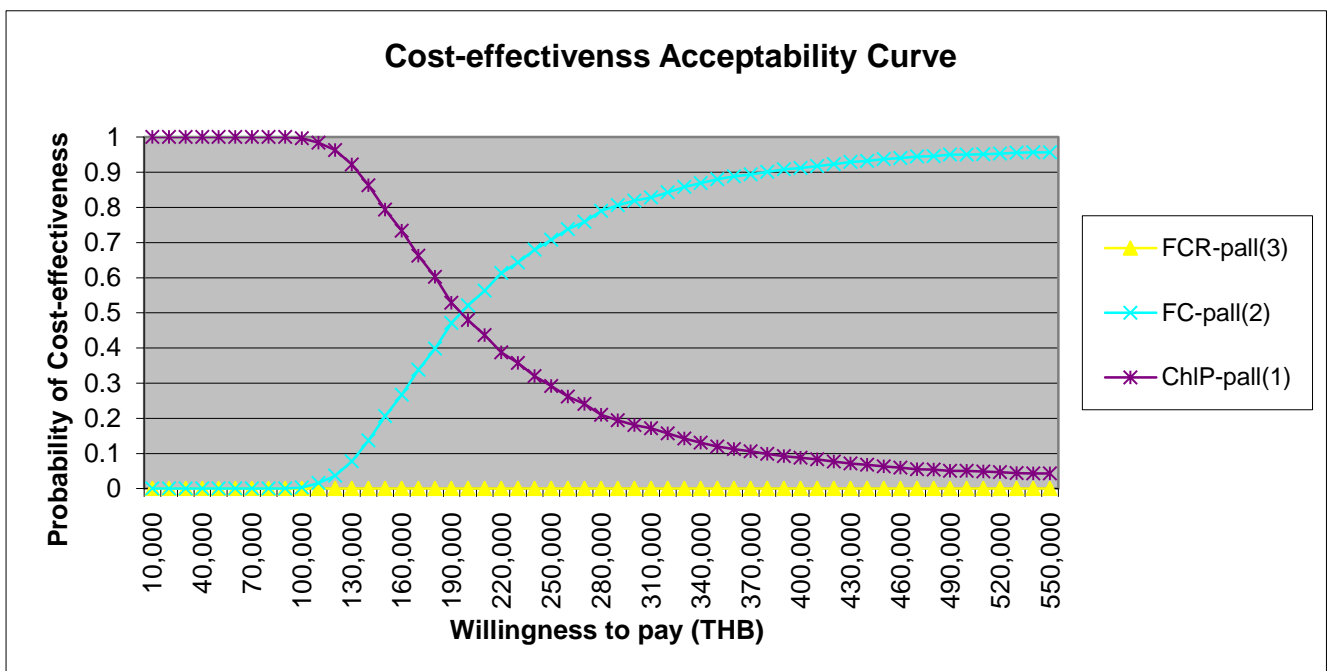


รูปที่ 6 Incremental cost-effectiveness Plane ของ FCR-Palliative care และ FC-Palliative care เปรียบเทียบกับ Chi+P-Palliative care

จากรูปที่ 6พบว่า incremental cost และ incremental effectiveness ที่ได้จากการ simulation ทั้ง 1,000 ครั้งส่วนใหญ่ จะตกอยู่ใน quadrant ที่ 1 (NE) ที่มีค่า incremental cost และ incremental

effectiveness เป็นบวกทั้งหมด แต่พบว่าทางเลือกที่ผลการ simulation ตกอยู่ใต้เส้น WTP=160,000 บาทมากที่สุดคือทางเลือก FC-Palliative care

นอกจากนั้น การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการรักษา (Cost-effectiveness Acceptability Curve (CEAC)) ด้วยทางเลือก FCR-Palliative care (FCR-pall) และ FC-Palliative care(FC-pall)เปรียบเทียบกับ ChI+P-Palliative care(ChIP-pall) ในรูปที่ 7 ซึ่งพบว่าโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P ที่ 50% จะมีความเต็มใจที่จะจ่ายประมาณ 200,000 บาท ซึ่งเป็นค่าที่มากกว่าความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทย และ ณ จุดที่เป็นความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทย จะมีโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับ ChI+P เท่ากับ 27 % ส่วนทางเลือก FCR-Palliative careเปรียบเทียบกับ ChI+P-Palliative care พบว่าไม่มีความคุ้มค่าในทุกความเต็มใจที่จะจ่าย



รูปที่ 7 โอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FCR และ FCเปรียบเทียบกับ ChI+P ที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายต่าง ๆ (Cost-effectiveness Acceptability Curve)กรณีใช้ Palliative care เป็น second line treatment

6.1.4 ผลการวิเคราะห์ความไวเพื่อหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า (Threshold analysis)

การศึกษานี้กำหนดให้มีการวิเคราะห์ความไว (Threshold analysis) เฉพาะราคายา fludarabine เนื่องจากยามีราคาสูงและ cyclophosphamide ที่ใช้ร่วมกับ fludarabine ในทางเลือกที่กำหนด

เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่แล้ว การวิเคราะห์ความไวของระดับราคาจะวิเคราะห์หาระดับราคาของ fludarabine 50 mg per vial ที่ทำให้ได้ค่า ICER เท่ากับ ความเต็มใจจ่ายของประเทศไทย ซึ่งมีค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะโดยระดับราคาที่เสนอเข้าบัญชียาหลักในปัจจุบันเท่ากับ 5,778.00 บาทต่อ vial จากผลการศึกษาพบว่า ราคา ยา fludarabine ที่เหมาะสมควรมีราคา 4,573.77 บาทต่อ vial โดยที่จะต้องลดราคาลง 20.84 %

6.1.5 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

ในกรณีที่มีการพิจารณา ยา Fludarabine เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะส่งผลกระทบต่องบประมาณของรัฐ ซึ่งการวิเคราะห์จะใช้มุมมองของภาครัฐ โดยภาระงบประมาณที่รัฐต้องสนับสนุนเป็นต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาผู้ป่วย CLL ด้วย FC เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาผู้ป่วย CLL ด้วย Chi+P โดยกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเท่ากับ 5 ปี

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้ระดับราคาของยา fludarabine ที่ใช้จะเป็นระดับราคาที่เสนอให้ต่อรองลดราคาลง 20.84 % จากระดับราคาต้นทุนค่ายาปัจจุบัน(4,573.77 บาทต่อ vial) จากผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ พบว่าหากนำยา fludarabine เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติในช่วงเวลา 5 ปี จะมีภาระงบประมาณเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาสูตร FC แทนการใช้ Chi+P เท่ากับ 164,596,866 บาทดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลกระทบด้านงบประมาณของยาการใช้ยา FC เปรียบเทียบกับ Chi+P ในการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ first-line

Year	FC	Chi+P	Budget impact
1	35,197,883	2,683,105	32,514,778
2	35,857,712	3,188,517	32,669,195
3	36,375,725	3,458,042	32,917,682
4	36,768,302	3,615,006	33,153,295
5	37,064,772	3,722,857	33,341,915
Total	181,264,395	16,667,529	164,596,866

6.2 กรณีการใช้ยา combined fludarabine เป็น second-line therapy

6.2.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของ FCR, FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา first-line ด้วย ChI+P และมีอาการลุกลาม แสดงในตารางที่16ซึ่งผลการวิเคราะห์จากกรณี Probabilistic analysis โดยใช้ผลจาก Monte Carlo simulation 1,000 ครั้ง (Probabilistic results) พบว่าค่าเฉลี่ย ICER ของ FCR เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองจะเท่ากับ 1,736,795 บาทต่อปีสุขภาพะ โดยมีช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 1,469,851- 2,013,150 บาทต่อปีสุขภาพะ และ ICER ของ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองจะเท่ากับ 137,103 บาทต่อปีสุขภาพะ โดยมีช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 121,548- 154,226 บาทต่อปีสุขภาพะ (ตารางที่16)

ตารางที่16 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการรักษา ChI+P refractory CLL ด้วยการให้ยา FC และ FCR เปรียบเทียบกับการใช้การรักษาแบบประคับประคอง ในกรณี second-line therapy

ข้อมูล	FCR	FC	Palliative care (ตัวเปรียบเทียบ)
Probabilistic Results			
ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)	3,560,985	217,690	7,044
ปีชีวิต: life year (ปี)	4.04	3.32	1.09
ปีสุขภาพะ (ปี)	2.76	2.25	0.71
Incremental cost (บาท)	3,553,941	210,646	
Incremental effectiveness : Life year gain (ปี)	2.94	2.23	
Incremental effectiveness : QALYs gain (ปี)	2.05	1.54	
ICER per LY gained (บาทต่อปี)	1,207,198	94,315	
ICER per QALY gained (บาทต่อปีสุขภาพะ)	1,736,795	137,103	

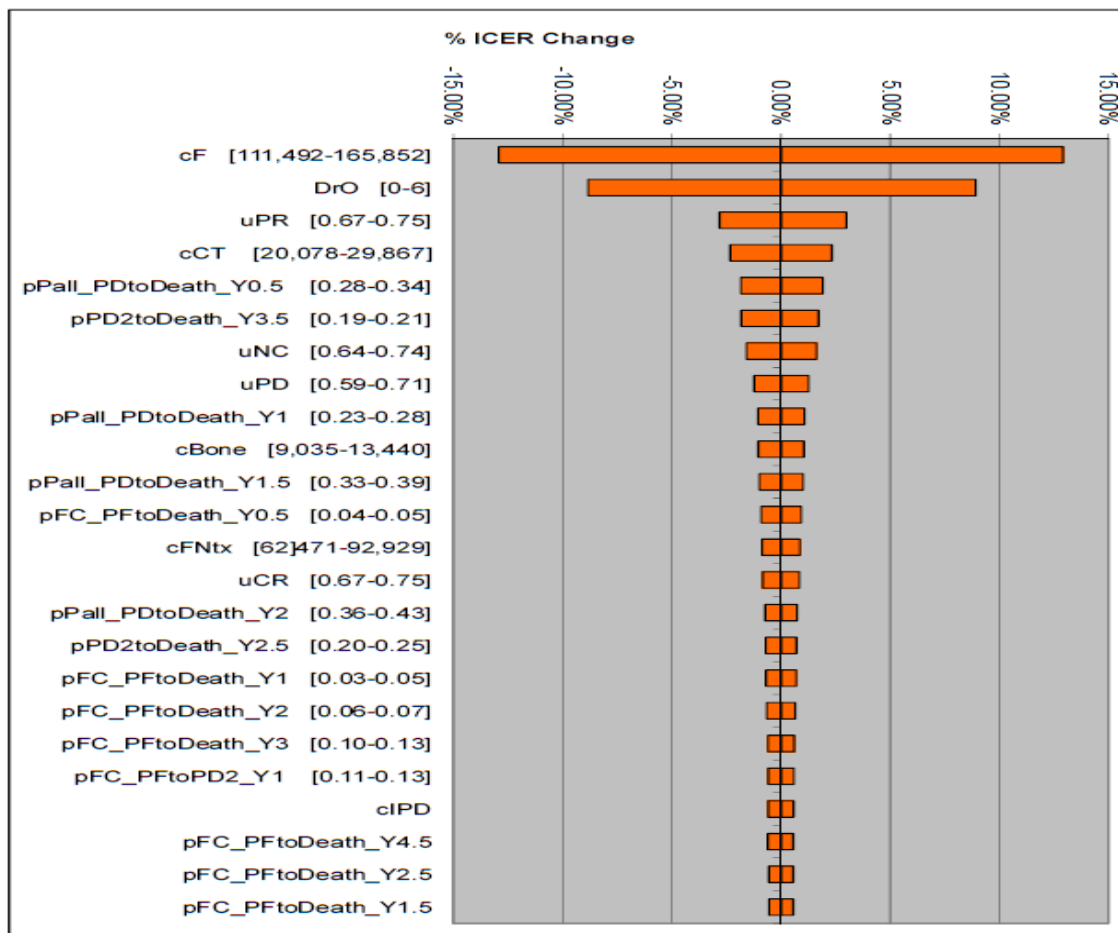
จากผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิภาพ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบ FCR กับการรักษาแบบประคับประคองจะไม่มีมูลค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่สำหรับ FC มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับรักษาแบบประคับประคอง

6.2.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน แบบ One way sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน โดยใช้วิธี one-way sensitivity analysis เป็นการวิเคราะห์อัตราการผลิตเปลี่ยนแปลงของค่า ICER เมื่อปรับเปลี่ยนตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองให้เป็นค่าขอบบนและขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% โดยเปลี่ยนแปลงตัวแปรเพียง 1 ตัวค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ ICER เรียงลำดับจากมากไปน้อย 20 อันดับแรก จะถูกแสดงในรูปของ Tornado diagram (รูปที่ 8)

การศึกษานี้ จะวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยปรับเปลี่ยนตัวแปรในแบบจำลอง และพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER ของ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าเท่ากัน

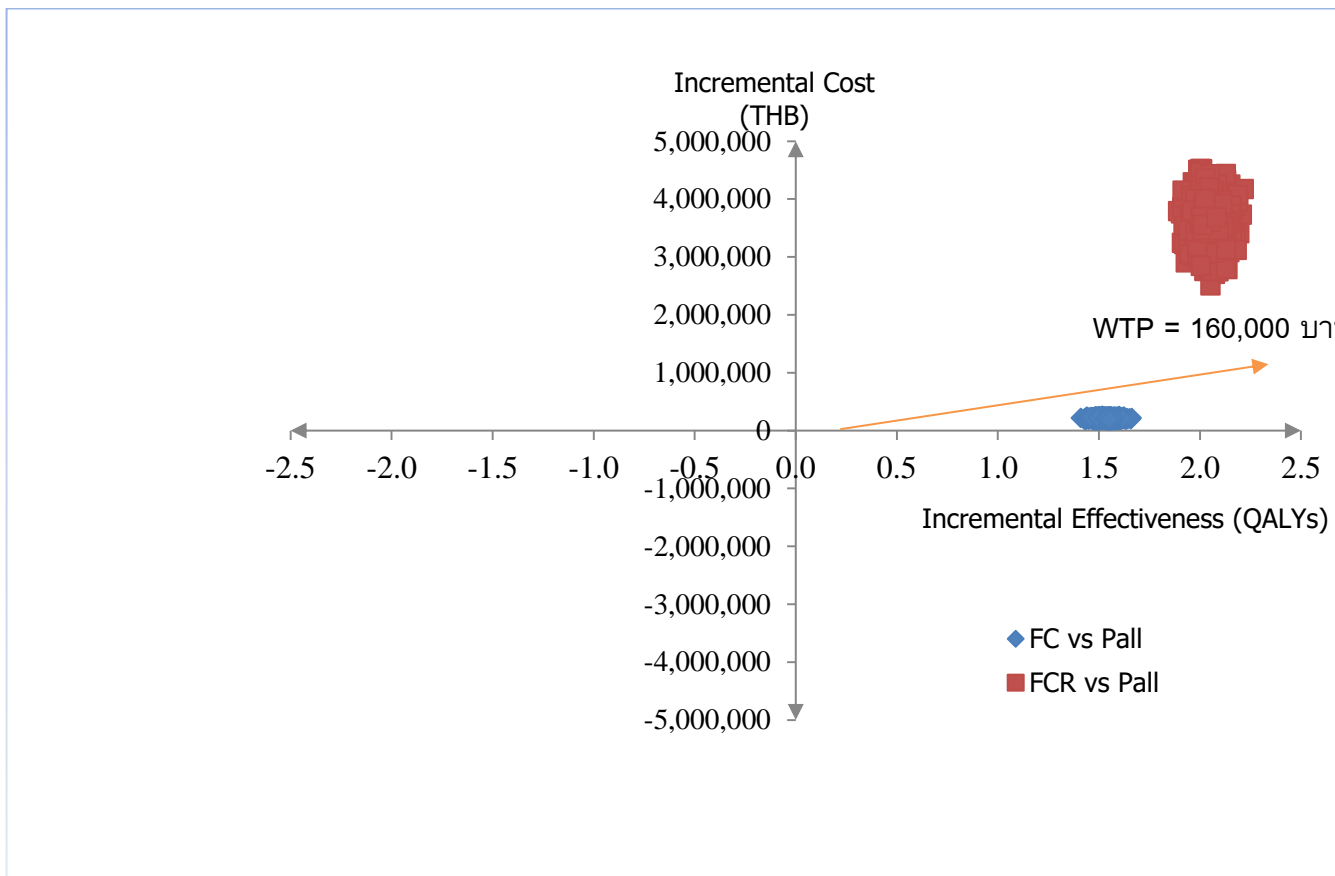
จากรูปที่ 8 จะเห็นได้ว่า ตัวแปรที่มีความไม่แน่นอนมากที่สุด คือ ราคายา fludarabine สำหรับ 5 ลำดับถัดมา ได้แก่ อัตราคิดลดของผลลัพธ์, ค่าอรรถประโยชน์ของการตอบสนองแบบ partial response, ต้นทุนการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(CT), อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองใน 6 เดือนแรก, อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ second-lineในปีที่ 3.5 เป็นต้นไป



รูปที่ 8 Tornado diagram ของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองในกรณี second-line therapy

6.2.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบ Probabilistic sensitivity analysis

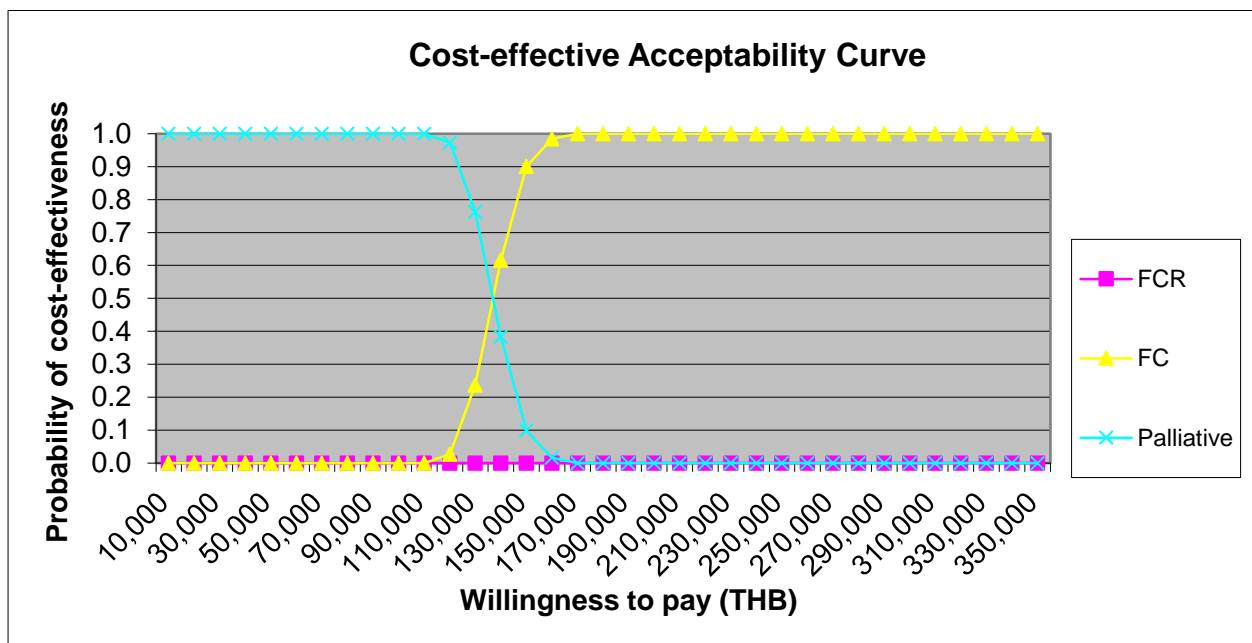
การวิเคราะห์ความอ่อนไหว โดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis(PSA) ใช้เทคนิค Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง โดยเป็นวิเคราะห์ค่า ICER เมื่อปรับเปลี่ยนตัวแปรหลาย ๆ ตัวในช่วงที่สามารถผันแปรได้ โดยเป็นการปรับเปลี่ยนตัวแปรทุก ๆ ตัวในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กัน ในแต่ละ simulation จะได้ค่าต้นทุนและประสิทธิผล ใหม่ 1 ชุด จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิผล และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยา FCR, FCเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง(รูปที่ 9)



รูปที่ 9 Incremental cost-effectiveness Plane ของ FCR และ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง

จากรูปที่ 9 พบว่าทางเลือก FC จะมี incremental cost และ incremental effectiveness ที่ได้จากการ simulation ทั้ง 1,000 ครั้งตกอยู่ใน quadrant NE ที่มีค่า incremental cost และ incremental effectiveness เป็นบวกทั้งหมดและค่าส่วนใหญ่น้อยกว่า 160,000 บาทต่อ QALY นอกจากนี้ การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความอ่อนไหวของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการรักษา (Cost-effectiveness Acceptability Curve (CEAC))ของการรักษาด้วยยา FCR, FCเปรียบเทียบกับการรักษาแบบ

ระดับประคองในรูปแบบที่ 10 ซึ่งพบว่าโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบระดับประคองที่ 50% จะมีความเต็มใจที่จะจ่ายประมาณ 135,000 บาท ซึ่งเป็นค่าที่น้อยกว่าความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทย และ ณ จุดที่เป็นความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทย จะมีโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบระดับประคองเท่ากับ 98.4 % ส่วนทางเลือก FCR พบว่าไม่มีโอกาสเกิดความคุ้มค่าในช่วงความเต็มใจจะจ่ายดังกล่าว



รูปที่ 10 โอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ FCR, FC เปรียบเทียบกับ Chi+P ที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายต่าง ๆ (Cost-effectiveness Acceptability Curve)

6.2.4 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

ในกรณีที่มีการพิจารณา ยา fludarabine เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะส่งผลกระทบต่องบประมาณของรัฐ ซึ่งการวิเคราะห์จะใช้มุมมองของภาครัฐ โดยภาระงบประมาณที่รัฐต้องสนับสนุนเป็นต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาผู้ป่วย CLL ด้วย FC เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาผู้ป่วย CLL ด้วยการรักษาแบบประคองโดยกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเท่ากับ 5 ปี

จากผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ พบว่าหากนำยา fludarabine เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติด้วยราคาลดลง 20.84 % ในระยะเวลา 5 ปี จะมีการะบบประมาณเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาสูตร FC แทนการใช้การรักษาแบบประคองเท่ากับ 59,503,732 บาท แต่หากไม่มีการลดราคา ผลกระทบงบประมาณจะเท่ากับ 69,294,203 บาท ในระยะเวลา 5 ปี ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ผลกระทบด้านงบประมาณของยาการใช้ยา FC เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองในการรักษาผู้ป่วย CLL แบบ second-line (กรณีต่อรองราคา และกรณีราคาของบริษัทเสนอ)

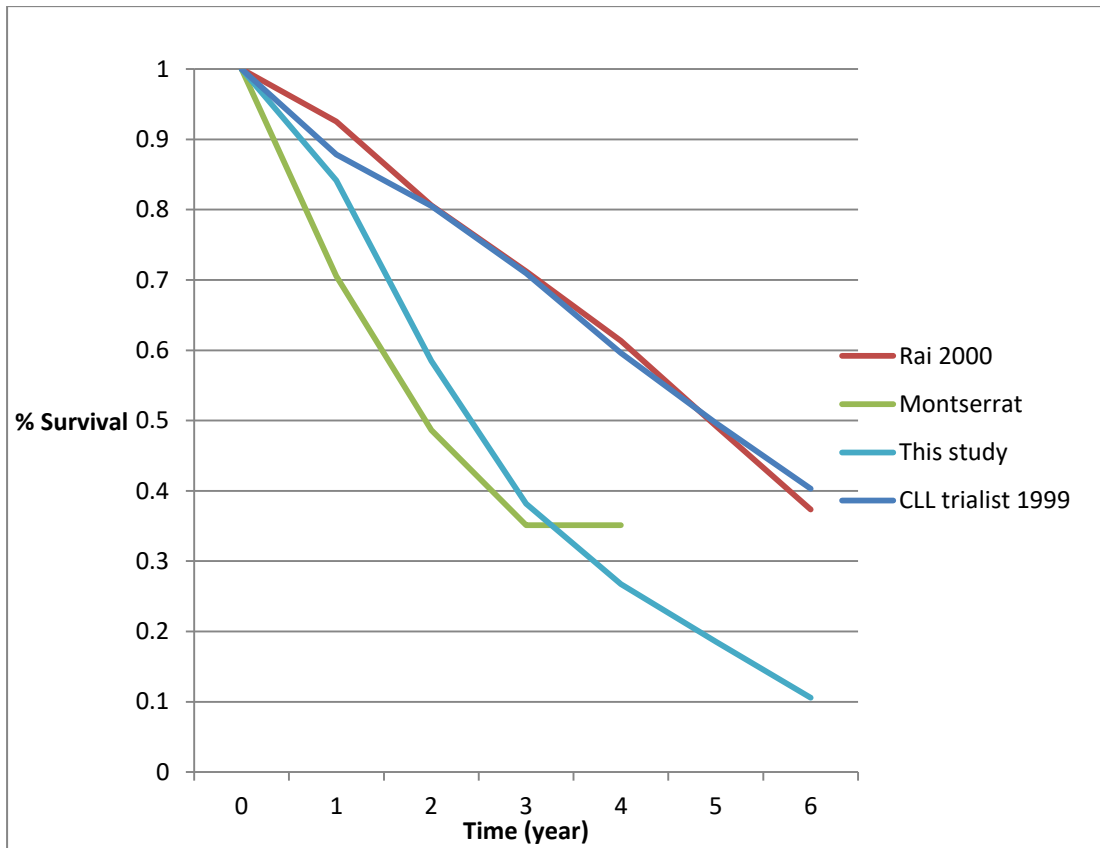
Year	FC	Palliative	Budget impact
กรณีต่อรองราคา 4,573.77 บาทต่อ vial			
1	11,884,300	193,589	11,690,711
2	12,076,957	278,502	11,798,455
3	12,231,827	316,755	11,915,072
4	12,352,915	341,094	12,011,821
5	12,440,317	352,644	12,087,673
Total	60,986,315	1,482,583	59,503,732
กรณี ราคาตามบริษัทเสนอ 5,778 บาทต่อ vial			
1	13,842,394	193,589	13,648,806
2	14,035,051	278,502	13,756,549
3	14,189,921	316,755	13,873,166
4	14,311,009	341,094	13,969,915
5	14,398,411	352,644	14,045,767
Total	70,776,786	1,482,583	69,294,203

6.3 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

ในแบบจำลอง Markov ของงานวิจัยนี้ได้มีการจำลองสถานการณ์การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพตาม natural history ของผู้ป่วย CLL ในแต่ละรอบระยะเวลา 6 เดือน โดยใช้ค่า transitional probability ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศ ดังนั้น จึงต้องนำผลลัพธ์ที่ได้จากแบบจำลองในการศึกษามาทำ model validation กับผลการศึกษาอื่น ๆ เพื่อประเมินแบบจำลองที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้

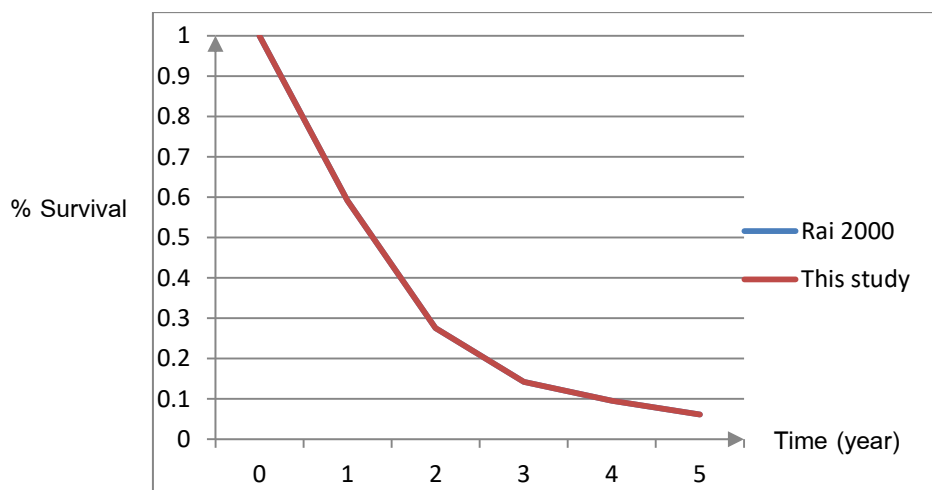
สำหรับการศึกษา first-line therapy พบว่า overall survival ของ CH1+P ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้เป็นดังภาพที่ 11 ซึ่งจะเห็นได้ว่า median survival time ของการศึกษาครั้งนี้จะใกล้เคียงกับการศึกษาของ Montserrat และคณะ (31) โดยมี median survival time ต่างกันประมาณ 6 เดือน แต่เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Rai และคณะ (21) และการศึกษาของ CLL trialist (30) จะมีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้จะศึกษาผลของทางเลือกต่างๆ โดยกำหนด path ในการรักษาทั้ง first-line และ second-line therapy โดยกำหนดอัตราการตายของ second-line therapy ขึ้นกับ treatment ที่ได้รับ เช่น การ

รักษาแบบประคับประคองหรือ การใช้ FCR เป็นต้น นอกจากนั้น การศึกษาของRai และคณะ(21)และ การศึกษาของCLL trialist(30) จะมุ่งเน้นเฉพาะการรักษาแบบ first-line therapy เพียงอย่างเดียว โดยจะ ไม่ได้มุ่งเน้นศึกษาอัตราการตายในช่วงระยะ progress



รูปที่11 Model validation : overall survival ของ ChI+P

สำหรับการศึกษา first-line therapy พบว่า progress free survival ของ ChI+P ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เป็นดังภาพที่ 12ซึ่งมีความใกล้เคียงกับการศึกษาของRai และคณะ(21)



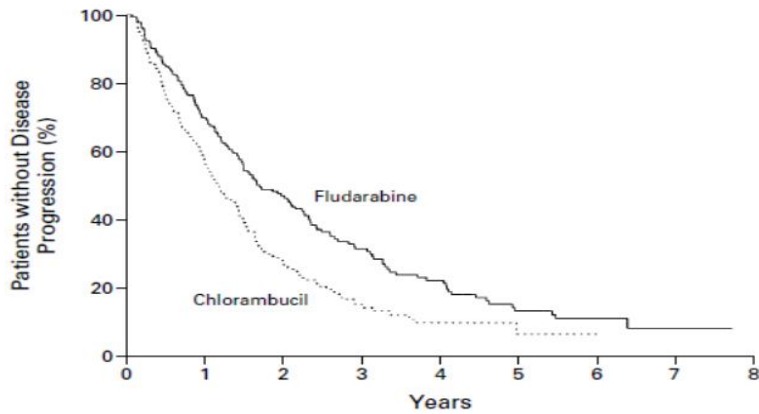
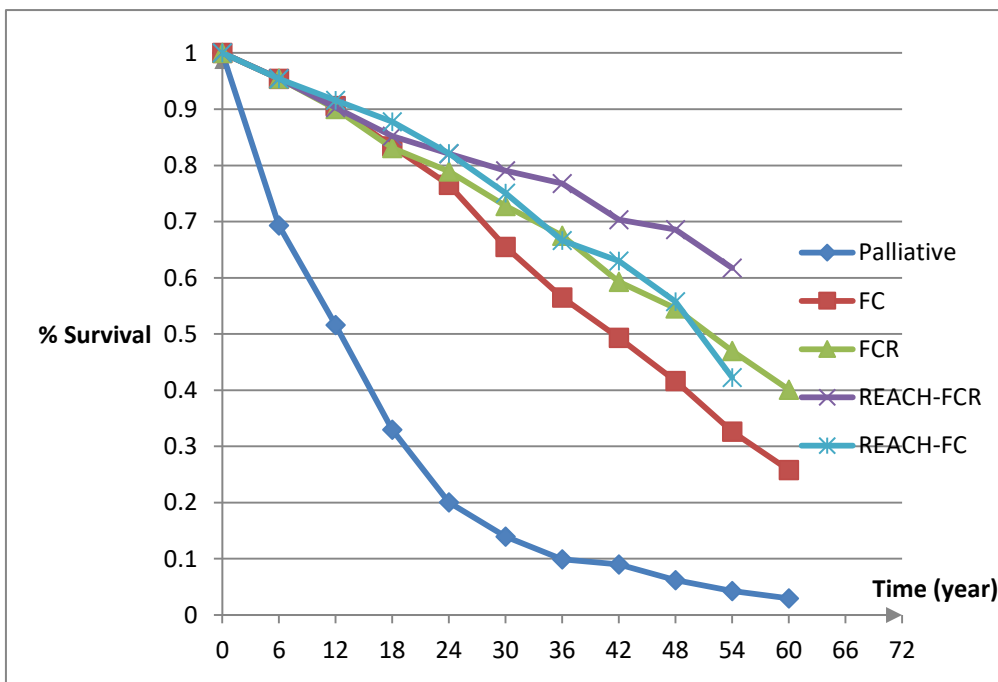


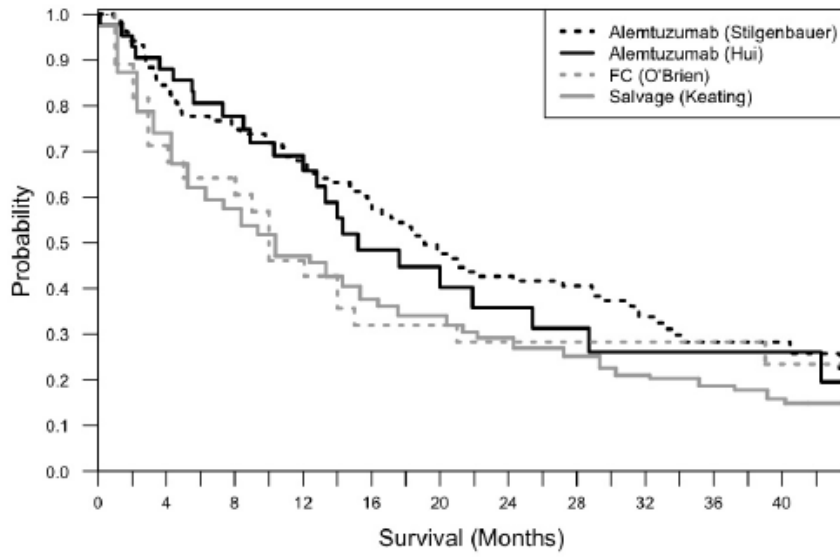
Figure 2. Proportion of Patients without Disease Progression, According to Treatment Group.
 Shown are the proportions of the 172 patients assigned to fludarabine and the 183 assigned to chlorambucil in whom disease progression could be evaluated who did not have progression of disease from the time of entry into the study. The disease progressed in 79 percent and 81 percent of the patients in the two groups, respectively. The median time to progression was significantly longer in the fludarabine group than in the chlorambucil group (20 vs. 14 months, $P < 0.001$).

รูปที่ 12 Model validation : progress free survival ของ Chl+P

สำหรับการศึกษา second-line therapy พบว่า overall survival ของ FCR และ FC ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เป็นดังรูปที่ 13 ในส่วนของ FCR จะมีความใกล้เคียงกับการศึกษา REACH trial ค่อนข้างมาก แต่สำหรับ FC ของการศึกษานี้จะมี median survival time ต่างกันประมาณ 6 เดือน ส่วนการรักษาแบบประคับประคอง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Mittmann และคณะ(32)(รูปที่ 14) พบว่ามีความใกล้เคียงกันเช่นเดียวกัน



รูปที่ 13 Model validation : overall survival ของ FCR และ FC



รูปที่ 14 Model validation : overall survival ของ Palliative care (เส้นสีเทา Salvage (Keating))

7. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษา CLL ด้วยยา Fludarabine combined therapy ทั้งในการรักษาแบบ first-line และ second-line โดยเป็นการใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab สำหรับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี

ผลการศึกษาสำหรับการรักษาแบบ first-line และใช้การรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่ต้องการรักษาจะพบว่าการรักษาด้วย FCR และ FC มีต้นทุนในมุมมองของสังคมสูงกว่าการใช้ยา Chi+P เท่ากับ 3,485,195 บาท และ 152,625 บาทตามลำดับ ซึ่งต้นทุนส่วนเพิ่มของสูตร FCR มีค่ามากกว่า FC ค่อนข้างมาก เนื่องจากราคายา Rituximab มีราคาที่สูงมาก สำหรับประสิทธิผลของ FCR และ FC เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P พบว่า FCR และ FC มีปีชีวิตที่มากกว่า Chi+P เท่ากับ 2.36 ปี และ 0.71 ปีตามลำดับ และเมื่อพิจารณาผลลัพธ์สุขภาพในส่วนปีสุขภาวะพบว่าปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นของ FCR และ FC เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P เท่ากับ 2.13 ปี และ 0.77 ปี ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ จากการประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น พบว่า การใช้ยา FCR แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 1,638,133 บาท และการใช้ยา FC แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 198,731 บาท เมื่อเปรียบเทียบกับ Chi+P ซึ่งยังมีค่ามากกว่าความเต็มใจที่จะจ่าย แสดงถึงความไม่คุ้มค่าของการใช้ FC

จากผลการวิเคราะห์ threshold analysis พบว่าราคายา fludarabine ที่เหมาะสมควรมีราคา 4,573.77 บาทต่อ vial โดยจะต้องลดลงราคาลง 20.84 % จากราคาที่เสนอเข้าบัญชียาหลักในปัจจุบัน 5,778.00 บาทต่อ vial

สำหรับการรักษาแบบ first-line และใช้ FCR รักษาต่อในกรณีที่ต้องการรักษา พบว่าไม่มีความคุ้มค่า ทั้งนี้เนื่องจากยา rituximab เป็นยาที่มีราคาสูงมาก ทำให้ต้นทุนค่ายา FCR มีราคาสูงมากด้วยเช่นกัน

เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ สำหรับการใช้จ่าย fludarabine ในกรณี second-line therapy จากการประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นพบว่า การใช้ยา FCR แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 1,736,795 บาท และการใช้ยา FC แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 137,103 บาท เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งพบว่ามีค่าความคุ้มค่าสำหรับการใช้จ่าย FC แต่ไม่คุ้มค่าสำหรับการใช้จ่าย FCR สำหรับการรักษาแบบ second-line therapy

ผลกระทบเชิงงบประมาณในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการใช้จ่าย fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide กรณีใช้เป็น first และ second-line therapy ประมาณ 165 ล้านบาท และ 60 ล้านบาทตามลำดับ

7.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

1) เนื่องจากขาดข้อมูลการศึกษาด้านการดำเนินไปของโรค และค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพของผู้ป่วย CLL ในประเทศไทย งานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลงานวิจัยจากต่างประเทศซึ่งอาจมีความแตกต่างจากประเทศไทยค่อนข้างมาก เนื่องจากมีความชุกในประเทศตะวันตกมากกว่าประเทศไทย

2) การคิดต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้คิดเฉพาะต้นทุนที่มีความแตกต่างกันระหว่างทางเลือกต่างๆ ต้นทุนที่เกิดขึ้นในทุกทางเลือกเหมือนกันจะไม่ได้นำมารวมในการศึกษานี้ เช่น ต้นทุนในการ investigate

3) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้ ประกอบด้วย ค่าอาหารส่วนเพิ่มและค่าเดินทาง ทั้งนี้ไม่ได้รวมค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วย ผู้ที่นำผลไปใช้อาจต้องคำนึงถึงต้นทุนในส่วนนี้เพิ่มเติม

4) กลุ่มประชากรเป้าหมายของการศึกษานี้ คือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ดังนั้น การนำผลไปใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีอาจมีข้อจำกัดเนื่องจากการเกิดผลข้างเคียงหรือความทนต่อผลข้างเคียงของยาในผู้สูงอายุจะแตกต่างออกไปจากการศึกษานี้

7.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

ผลการศึกษาค่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษา CLL ด้วย fludarabine combined therapy ทั้งในการรักษาแบบ first-line และ second-line โดยเป็นการใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab สามารถนำไปใช้ในการพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติได้ แม้ว่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองส่วนใหญ่จะใช้ข้อมูลจากงานวิจัยต่างประเทศ ยกเว้นในส่วนข้อมูลต้นทุน แต่พบว่าเมื่อวิเคราะห์ความอ่อนไหวแล้วพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงผลการศึกษาไม่มากนัก ดังนั้นสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณา นอกเหนือจากเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา เพราะการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับผู้บริหารสาธารณสุขในการใช้งบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ

7.4 ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ

หากมีการพิจารณายา fludarabine เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วย CLL ส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตริดเพิ่มขึ้น และปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น แต่จากผลการวิเคราะห์พบว่า ควรมีการต่อรองราคาลงจากระดับราคาปัจจุบันประมาณ 20.84% จึงจะเกิดความคุ้มค่า สำหรับการรักษาด้วย fludarabine ควรกำหนดกลุ่มผู้ป่วย CLL ที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี โดยรัฐจะมีภาระงบประมาณเพิ่มขึ้นผลจากการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide กรณีใช้เป็น first และ second-line therapy เท่ากับ 165 ล้านบาท และ 60 ล้านบาทตามลำดับ

7.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้เป็นการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการรักษาทางการแพทย์ที่ต้องใช้ตัวแปรหลายชนิด ข้อมูลที่ได้ในแบบจำลองหากมีการใช้ข้อมูลที่เป็นบริบทของประเทศไทยจะทำให้การนำผลประเมินไปใช้เกิดประโยชน์มากยิ่งขึ้น

8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่แม้จะมีอุบัติการณ์ไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศตะวันตก แต่โรคนี้เป็นโรคที่มีค่าใช้จ่ายที่สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งแนวทางการรักษาด้วยยารุ่นใหม่ ๆ เช่น nucleoside analog หรือ monoclonal antibody จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกโดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555 พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 270 ราย แต่การรักษาแบบ chemo-immunotherapy ในปัจจุบันมีต้นทุนไม่ต่ำกว่า 3 ล้านบาทต่อราย ซึ่งส่งผลให้ประเทศชาติต้องสูญเสียงบประมาณในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก ดังนั้นจึงนำไปสู่การศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษา CLL ด้วย fludarabine combined therapy ทั้งในการรักษาแบบ first-line และ second-line โดยเป็นการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide สำหรับการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกแบบ first-line ยังไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับการรักษาโดยใช้ยา chlorambucil และ prednisolone ซึ่งเป็นการรักษา standard ในปัจจุบัน แต่หากมีการต่อรองราคาลงจากระดับราคาปัจจุบันประมาณ 20.84% จึงจะเกิดความคุ้มค่า ดังนั้น ควรมีการต่อรองราคา ก่อนการพิจารณาเข้าบัญชียาหลัก ส่วนการรักษาแบบ second line พบว่ามีความคุ้มค่า ทั้งนี้การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide จะส่งผลกระทบต่องบประมาณในระยะ 5 ปีเท่ากับ 165 ล้านบาท และ 60 ล้านบาท กรณีใช้เป็น first และ second-line therapy ตามลำดับ

สำหรับ การใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab พบว่าไม่มีความคุ้มค่า ทั้งการใช้เป็น first และ second-line therapy ดังนั้น การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซติกควรใช้ยา fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide มากกว่า fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide และ rituximab และควรกำหนดให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 60 ปี

9. เอกสารอ้างอิง

1. จัตรชัย เอกปัญญาสกุล. ระบาดวิทยาของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่ : ระบาดวิทยาเชิงพรรณนา. Thai Cancer Journal-วารสารโรคมะเร็ง. 2553;30(2):77-83.
2. Society AC. Cancer Facts & Figures 2014. 2014.
3. Hyde C, Wake B, Bryan S, Barton P, Fry-Smith A, Davenport C, et al. Fludarabine as second-line therapy for B cell chronic lymphocytic leukaemia: a technology assessment. Health Technol Assess. 2002;6(2):1-89.
4. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology-English Edition.22(6):vi50.
5. คณะอนุกรรมการโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. [cited 2557 1 กรกฎาคม]; Available from: http://www.tsh.or.th/files_news/newsFile_20110602153916.pdf.
6. Altekruse S. F. KCL, Krapcho M. SEER Clinical Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2010.
7. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):381-94.
8. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer data base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1999;86(12):2684-92.
9. Notani PN. Global variation in cancer incidence and mortality. CURRENT SCIENCE-BANGALORE-. 2001;81(5):465-74.
10. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2004 May;125(3):294-317.
11. Sriphatphiriyakun T, Auewarakul CU. Clinical presentation and outcome of Thai patients with chronic lymphocytic leukemia: retrospective analysis of 184 cases. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology.23(4):197-203.
12. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) 2014 [updated 2014 04/16/2014; cited 2557 25 มิถุนายน]; Health Professional Version:[Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional/page1/AIIP>].
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.

14. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006 Aug;81(8):1105-29.

15. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(8):1004-11.

16. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973 Mar;31(3):502-8.

17. Jaksic B, Brugiattelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL--IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):437-42.

18. Ricci F, Tedeschi A, Morra E, Montillo M. Fludarabine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5:187.

19. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood*. 1998 Aug 15;92(4):1165-71.

20. Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, Kovacs M, Montillo M, Zinzani PL, et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(22):4252-8.

21. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(24):1750-7.

22. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Pajetta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):793-8.

23. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer JS, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.

24. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012 May 31;119(22):5104-10.

25. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJS, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
26. Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: A multiple-treatment meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(4):340-9.
27. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(10):1756-65.
28. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001 [updated 2001; cited 2557 30 สิงหาคม]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta29/resources/guidance-guidance-on-the-use-of-fludarabine-for-bcell-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>.
29. Hornberger J, Reyes C, Shewade A, Lerner S, Friedmann M, Han L, et al. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*.53(2):225-34.
30. Trialists' Collaborative Group CLL. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(10):861-8.
31. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, Domingo A, García-Conde J, Bueno J, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*. 1985;56(10):2369-75.
32. Mittmann N, Isogai PK, Connors JM, Rebeira M, Cheung M. Economic analysis of alemtuzumab (MabCampath) in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *TOPHARMEJ*. 2012;4:18-25.
33. Kongnakorn T, Sterchele JA, Salvador CG, Getsios D, Mwamburi M. Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2014;6:141.
34. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Research Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. 2010.

35. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ.2557 2557 [updated 2557; cited 2557 30 พฤศจิกายน]; Available from: <http://sur.ly/o/dmsic.moph.go.th/AA000014>.

36. อาทรรู้ไฟบูลย์. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. 2554 [updated 2554; cited 2557 30 พฤศจิกายน]; Available from: <http://www.hitap.net/costingmenu/>.

37. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(2):1115-9.

38. จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, กาญจนา จันทน์สูง, ชนรรักษ์ รัตนโชติพานิช, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ, พิมพ์ประภา กิจวิธี, ศิริอร โมทนเทศ, et al. การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของ rituximab สำหรับ diffused large B-cell lymphoma และ follicular lymphoma; 2554.