

# รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์  
ของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin  
สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์  
เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา pemetrexed  
ร่วมกับ platinum สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด

คณะผู้จัดทำ

นางสาวชุตีมา คำดี

ภญ. พิมพรรณ ลาภเจริญ

นางสาวณัฐริดา มาลาทอง

นางสาววันทนีย์ กุลเพ็ง

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

## คำนำ

โรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดจัดเป็นปัญหาหนึ่งที่พบในประเทศไทยแม้ว่าจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคนี้น้อยกว่าในต่างประเทศ ปัจจุบันมียาการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่มีประสิทธิผล แต่ยาดังกล่าวไม่ได้ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อให้ประชาชนไทยได้เข้าถึงยาดังกล่าว อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาดังกล่าวในบริบทของประเทศไทยอีกด้วย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้ประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา pemetrexed ร่วมกับ platinum สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด เพื่อใช้ข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจในการปรับปรุงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะผู้วิจัย

## บทคัดย่อ

มะเร็งเยื่อหุ้มปอดเป็นโรคมะเร็งชนิดหนึ่ง ซึ่งมีสาเหตุสำคัญมาจากการสัมผัสแร่ใยหิน ในประเทศไทย พบอุบัติการณ์ของโรคประมาณปีละ 12 ราย การรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีผ่าตัดจำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งการรักษาด้วยยาสองชนิดร่วมกันระหว่างยา pemetrexed ร่วมกับ platinum มีประสิทธิผลในการรักษาค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม ยา pemetrexed ยังคงเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่ต้องได้รับการอนุมัติเพื่อเบิกจ่าย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ platinum เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยใช้มุมมองทางสังคม และกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ตลอดชีพ ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้มาจากการเก็บข้อมูลปฐมภูมิ การปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทประเทศไทยซึ่งมีเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตาม หากลดราคาของยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 100 และ 500 มิลลิกรัมมากกว่าร้อยละ 96 จะทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีความคุ้มค่า ขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ไม่มีความคุ้มค่า แม้ว่าจะไม่มีต้นทุนราคาของยา pemetrexed เพราะมีต้นทุนการรักษาแบบประคับประคองสูง ภาระงบประมาณของรัฐบาลภายใน 5 ปีข้างหน้าของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งสองสูตร เท่ากับ 32,452,231 และ 39,466,259 บาท ตามลำดับ

**คำสำคัญ:** ต้นทุนอรรถประโยชน์, แบบจำลอง, มะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอด, ยาเคมีบำบัด, pemetrexed

## Abstract

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is one of the rare diseases, which has a major cause from asbestos. In Thailand, there were approximately 12 new MPM cases. For unresectable MPM patients, chemotherapy is needed where combination drugs between pemetrexed plus platinum-based have high efficacy. However, pemetrexed is a novel agent which is not yet indicated in National list essential medicine in Thailand. Hence, this study aims to assess the cost-utility of pemetrexed plus platinum-based for malignant pleural mesothelioma. A cost-utility analysis was conducted using a Markov. A societal perspective and life-time horizon were applied. Variables used in the model were derived from primary data collected, consulting MPM specialists, and reviewing both local and international literature. The results show that both pemetrexed plus cisplatin or carboplatin are not cost-effective in Thai context with a cost-effectiveness threshold at 160,000 baht per QALY gained. However, the pemetrexed plus cisplatin would become cost-effective if it is decreased more than 96% of pemetrexed prices in both dosages of 100 and 500 milligrams doses. While the pemetrexed plus carboplatin never has a chance of cost-effectiveness although the price of pemetrexed is reduced due to a high budget of best supportive care. Both chemotherapy regimens will be 5-year budget impacts to government around 32,452,231 and 39,466,259 baht, respectively.

**Keywords:** Cost- Utility Analysis, Markov Model, Malignant Pleural Mesothelioma, MPM, Chemotherapy, Pemetrexed

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ .....	1
บทคัดย่อ.....	2
Abstract .....	3
สารบัญ .....	4
สารบัญรูปภาพ.....	6
สารบัญตาราง .....	7
บทที่ 1.....	8
บทนำ.....	8
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	8
1.2 วัตถุประสงค์.....	9
บทที่ 2.....	10
ระเบียบวิจัย .....	10
2.1 รูปแบบการศึกษา .....	10
2.2 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....	11
2.3 อัตราการปรับลด .....	11
2.4 แบบจำลองที่ใช้ .....	11
2.5 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง .....	12
2.6 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล.....	23
บทที่ 3.....	26
ผลการศึกษา .....	26
3.1 ผลการทำนายความน่าจะเป็นของการรอดชีพจากแบบจำลอง .....	26
3.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม .....	26
3.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย.....	27
3.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ .....	30
3.5 ผลการวิเคราะห์ threshold sensitivity analysis .....	35
3.6 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	35
บทที่ 4.....	37
สรุปและอภิปรายผล .....	37

4.1 ผลการทำนายความน่าจะเป็นในการรอดชีพจากแบบจำลอง .....	37
4.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม .....	37
4.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย.....	38
4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ .....	38
4.5 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ .....	40
4.6 ข้อจำกัดของการศึกษา .....	40
4.7 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย .....	41
เอกสารอ้างอิง.....	42
ภาคผนวก ก .....	45
ภาคผนวก ข .....	52
ภาคผนวก ค .....	59
ภาคผนวก ง .....	61

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด.....	12
รูปที่ 2 ความน่าจะเป็นของการรอดชีพที่ได้จากแบบจำลอง จำแนกตามสูตรยา .....	26
รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความไวที่ละหนึ่งตัวแปรของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin .....	31
รูปที่ 4 ผลการวิเคราะห์ความไวที่ละหนึ่งตัวแปรของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin.....	33
รูปที่ 5 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเมื่อราคา ยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 กับ 100 มิลลิกรัมลดลงอย่าง สัมพันธ์กันในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin .....	34
รูปที่ 6 ความน่าจะเป็นของความคุ้มค่าของมาตรการที่ประเมินกับความผันแปรของเพดานความเต็มใจจ่ายของสังคม .....	35
รูปที่ 7 ภาระงบประมาณของรัฐบาลรวม 5 ปี จำแนกตามประเภทต้นทุน และสูตรยา .....	36



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา.....	13
ตารางที่ 2 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา.....	14
ตารางที่ 3 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น จำแนกตามอายุ.....	15
ตารางที่ 4 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา.....	16
ตารางที่ 5 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเกิดอาการหลังการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดด้วยยาเคมีบำบัด.....	17
ตารางที่ 6 สรุปต้นทุนต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จำแนกตามสูตรยา.....	19
ตารางที่ 7 สรุปต้นทุนการรักษาแบบประคับประคอง จำแนกตามอาการ.....	21
ตารางที่ 8 สรุปต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ จำแนกตามสูตรยา.....	22
ตารางที่ 9 สรุปค่าอรรถประโยชน์ .....	23
ตารางที่ 10 รายละเอียดการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin .....	24
ตารางที่ 11 รายละเอียดการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ carboplatin และ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin.....	24
ตารางที่ 12 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin.....	27
ตารางที่ 13 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของยา pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เทียบกับ ยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin.....	27
ตารางที่ 14 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (ปีสุขภาวะ) ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin .....	28
ตารางที่ 15 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (ปีสุขภาวะ) ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin .....	29

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ที่มาและความสำคัญ

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

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

ปัจจุบันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสามารถเลือกใช้ยาเพียงชนิดเดียว (single-agent regimen) หรือใช้ยาสองชนิดร่วมกัน (combination chemotherapy) ระหว่างยากลุ่ม Alkylating agents ร่วมกับ Antimetabolites เช่น pemetrexed หรือ raltitrexed ร่วมกับ cisplatin, Mitomycin C และ Vinblastine ร่วมกับ cisplatin (MPP) และ vinorelbine ร่วมกับ platinum เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาทั้งสองแบบพบว่า การรักษาด้วยยาสองชนิดร่วมกันมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสูงกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ตัวอย่างเช่น การใช้ยา pemetrexed หรือ raltitrexed ร่วมกับ cisplatin สามารถเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ยสูงขึ้น (median survival time) 2.6-2.8 เดือน (5, 6) อีกทั้งการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ยังมีค่าเฉลี่ยของการปลอดโรค (time to progression) สูงกว่าการรักษาด้วยยา cisplatin เพียงชนิดเดียว 1.8 เดือน อย่างไรก็ตาม การใช้ pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มักมีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่าการใช้ยา cisplatin เพียงชนิดเดียว (ร้อยละ 22 และ ร้อยละ 7.2 ตามลำดับ) (7) แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ยาสูตรยาดังกล่าวในการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด เช่น ของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), British Thoracic Society, France Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Provincial Lung Cancer Disease Site Group of Ontario (CDN) และ European y Society of Medical Oncology (ESMO) โดยแนะนำให้ใช้เป็นยาสูตรแรก (first-line regimen) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อหุ้มปอดซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้

ในประเทศจีนมีการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของการเพิ่มยา bevacizumab เข้าในการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในสูตรยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin พบว่า มีต้นทุนเพิ่มขึ้น 2,695,070.96 บาทมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 0.112 ปี และมีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 24,063,133.67 ต่อปีสุขภาวะ คิดเป็น 3 เท่าของระดับความเต็มใจจ่ายของประเทศ (792,687.90 ต่อปีสุขภาวะ) ซึ่งต้นทุนของยา bevacizumab มีผลกระทบ

ต่อต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ทำให้การเพิ่มยา bevacizumab เข้ากับการให้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ไม่มีความคุ้มค่าในประเทศจีน เนื่องจากการรักษามีราคาแพงและอัตราการเกิดโรคต่ำมาก (8) นอกจากนี้ ในประเทศอังกฤษได้มีการศึกษาการใช้ยา raltitrexed ร่วมกับ cisplatin เทียบกับ pemetrexed ร่วมกับ cisplatin พบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ถูกโน้มนำ (dominated) ด้วยยา raltitrexed ร่วมกับ cisplatin กล่าวคือ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด raltitrexed ร่วมกับ cisplatin มีความคุ้มค่ามากกว่าในการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (9)

ปัจจุบันประเทศไทยรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดในระยะลุกลามด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ซึ่งถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (10) แต่สำหรับยา pemetrexed ที่มีประสิทธิผลในการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอดโดยตรงยังคงเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่ต้องได้รับการอนุมัติเพื่อเบิกจ่าย ดังนั้นเพื่อประโยชน์แก่การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงต้องการข้อมูลด้านการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณา

## 1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และ pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

1.2.2 เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณโดยใช้มุมมองรัฐบาลภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin

## บทที่ 2

### ระเบียบวิจัย

#### 2.1 รูปแบบการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ เปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ในหน่วยคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life) มีความครอบคลุมผลลัพธ์ทั้งในมิติเชิงคุณภาพและปริมาณ ซึ่งถูกใช้อย่างแพร่หลายในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ และเป็นเครื่องมือในการตัดสินใจเชิงนโยบายในหลายประเทศ นอกจากนี้ ยังเป็นวิธีการที่ได้รับการแนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย (11)

##### 2.1.1 ประชากร

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable)

##### 2.1.2 ยาที่ใช้ประเมิน

- 1) Pemetrexed 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ cisplatin 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 6 รอบการรักษา (5, 12)
- 2) Pemetrexed 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ carboplatin AUC 5 ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 6 รอบการรักษา (12, 13)

##### 2.1.3 ยาเปรียบเทียบ

- 1) Gemcitabine 1000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 1, 8, และ 15 ร่วมกับ cisplatin 80 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 1 จากนั้นรับทุก 3-4 สัปดาห์ จนครบ 4 รอบการรักษา (12, 14)

##### 2.1.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในมาตรวัดปีสุขภาพ (Quality-Adjusted Life Year: QALY) ในมาตรวัดนี้จะพิจารณาทั้งมิติการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต (15) มีสูตรคำนวณดังนี้

$$\text{ปีสุขภาพ} = \text{ปีชีวิต (life year)} \times \text{ค่าอรรถประโยชน์ (utility)}$$

### 2.1.5 มุมมองและต้นทุน

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองทางสังคม (societal perspective) จะประกอบด้วย ต้นทุนต่าง ๆ ดังนี้

- 1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายาเคมีบำบัด/ค่ายาที่ใช้ร่วม (concomitant medication) ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ค่าตรวจประเมินร่างกาย ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัด และค่ารักษาแบบประคับประคอง
- 2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าเสียโอกาสของผู้ดูแลจากการขาดงาน

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณโดยใช้มุมมองรัฐบาลภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้คำนึงถึงต้นทุนทางอ้อม เช่น ค่าเสียโอกาสของผู้ป่วยจากการขาดงานหรือการเสียชีวิต เพื่อป้องกันการนับซ้ำในกรณีทีวิเคราะห์ด้วยต้นทุนอรรถประโยชน์ (11)

### 2.2 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

กรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ตลอดชีพ (life-time horizon) มีระยะเวลาในการย้ายสถานะสุขภาพ (cycle length) ทุก 1 เดือน เนื่องจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมีระยะการดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว

### 2.3 อัตราการปรับลด

ต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราการปรับลด (discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย (11)

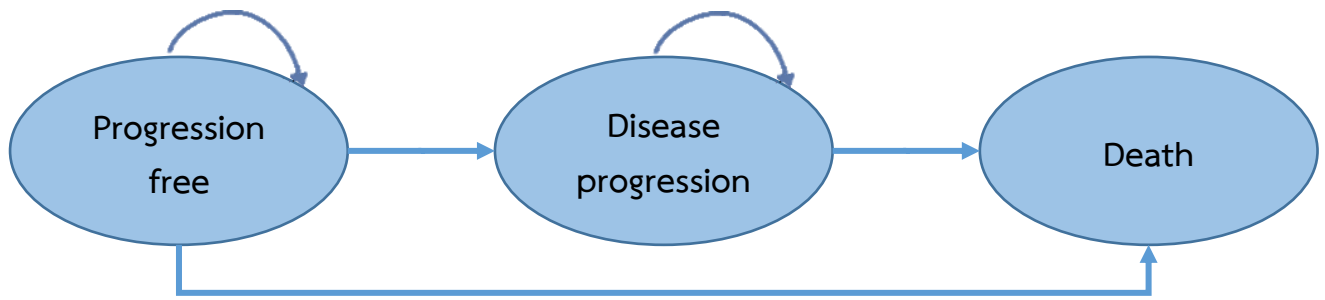
### 2.4 แบบจำลองที่ใช้

การศึกษานี้ได้เลือกใช้แบบจำลอง Markov เนื่องจากมีความสามารถในการจำลองสถานการณ์เพื่อติดตามกลุ่มเป้าหมายได้ตลอดช่วงชีวิต ประโยชน์ของการศึกษารูปแบบนี้จะทำให้ประหยัดเวลาและงบประมาณในการติดตามผู้ป่วยหรือการรักษาจริง สำหรับการศึกษานี้มีการจำลองสถานการณ์การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้ง 3 สูตรยาตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น (ข้อ 2.1.2 และ 2.1.3) โดยอ้างอิงการดำเนินไปของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดจากการทบทวนวรรณกรรมและคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งประกอบด้วยสถานะสุขภาพ (health state) ทั้งหมด 3 สถานะ (รูปที่ 1) ได้แก่

สถานะสุขภาพที่ 1 : Progression free คือ สถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วมีการตอบสนองต่อยา

สถานะสุขภาพที่ 2 : Disease progression คือ สถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วไม่มีการตอบสนองต่อยา หรือ โรคมะเร็งลุกลาม

สถานะสุขภาพที่ 3 : Death คือ สถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่เสียชีวิตทั้งจากการรักษาที่ตอบสนองและไม่ตอบสนอง รวมทั้งการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น



รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

แบบจำลองนี้เริ่มต้นจากผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยทุกคนมีความน่าจะเป็นที่คงสภาพอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมหรือเปลี่ยนสถานะสุขภาพทุก 1 เดือน (1-month cycle length) ในแบบจำลองนี้ได้กำหนดให้เหตุการณ์ต่าง ๆ วนเวียนไปจนกระทั่งประชากรในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ยังคงตอบสนองต่อยาที่รักษาจะได้อาจนกระทั่งครบรอบการรักษา โดยกำหนดให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin เท่ากับ มีรอบการรักษา และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มี 4 รอบการรักษา ตามค่ามัธยฐานที่รายงานไว้ในการศึกษาทางคลินิกที่ใช้อ้างอิงของแต่ละสูตรยา จากนั้นให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการจนกว่าผู้ป่วยจะเสียชีวิต แต่สำหรับคนที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่รักษา หรือมีการลุกลามของโรค ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะต้องหยุดรับยาเคมีบำบัดทันทีและได้รับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการแทนจนกระทั่งเสียชีวิต

## 2.5 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

2.5.1 ค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพ (transitional probabilities) การคำนวณค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพให้อยู่ในรอบเวลา 1 เดือน ได้จากสูตร

$$\text{Rate} = \frac{-\ln(1-P)}{\text{Time}}$$

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

เมื่อ Rate คือ อัตราในการเปลี่ยนสถานะของโรคที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

P คือ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพ

Time คือ ช่วงเวลาที่มีการติดตามการเปลี่ยนแปลงในรอบเวลา

### 2.5.1.1 ความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรค (probability of progression)

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ อย่างไรก็ตามเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เชิงอภิมานพบว่า ข้อมูลมีความแตกต่างกันมาก (high heterogeneity) เนื่องจากมีรูปแบบการศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยที่แตกต่างกัน ในการศึกษาจึงเลือกใช้เพียง

การศึกษาเดี่ยวที่มีระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานทางวิชาการสูงสุด ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย (11) สำหรับสูตรยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin อ้างอิงการศึกษาของ Nicholas J. Vogelzang ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase III clinical trial) ที่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (randomized control trial) (5) ในขณะที่สูตรยา pemetrexed ร่วมกับ carboplatin อ้างอิงการศึกษาของ Armando Santoro ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่ไม่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (non-randomized control trial) (13) และสูตรยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin อ้างอิงการศึกษาของ Anna Nowak ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีระดับความน่าเชื่อถือรองลงมา คือ การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) (14) โดยความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดของแต่ละสูตรยาสามารถสรุปผลได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
<b>Pemetrexed ร่วมกับ cisplatin</b>				
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.095	0.012	(5)
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.172	0.023	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.159	0.080	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.196	0.277	
<b>Pemetrexed ร่วมกับ carboplatin</b>				
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.064	0.007	(13)
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.089	0.004	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.174	0.004	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.157	0.003	
<b>Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin</b>				

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.507	0.029	(14)
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.570	0.082	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.237	0.119	
ค่าความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.167	0.177	

### 2.5.1.2 ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (probability of death from disease)

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดของแต่ละสูตรยาได้อ้างอิงจากการศึกษาเดียวกันตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
<b>Pemetrexed ร่วมกับ cisplatin</b>				
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.024	0.012	(5)
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.061	0.016	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.080	0.005	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.059	0.007	
<b>Pemetrexed ร่วมกับ carboplatin</b>				



ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.027	0.006	(13)
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.046	0.005	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.044	0.003	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.029	0.002	
<b>Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin</b>				
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 1-3	beta	0.020	0.001	(14)
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 4-6	beta	0.056	0.004	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 7-9	beta	0.058	0.005	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในเดือนที่ 10 เป็นต้นไป	beta	0.095	0.012	

### 2.5.1.3 ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น (probability of death from other causes)

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นได้จากสำนักงานสถิติแห่งชาติ (16) ซึ่งจากสถานการณ์โรคมะเร็งของประเทศไทย พ.ศ. 2553-2555 พบว่า อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดเริ่มต้นที่อายุ 45 ปี (3) ดังนั้น การศึกษานี้จึงใช้ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของประชากรไทยอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป โดยกำหนดให้ทั้ง 3 สูตรการรักษาใช้ค่าความน่าจะเป็นเดียวกันนี้ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น จำแนกตามอายุ

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	อ้างอิง
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของประชากรไทย อายุ 45-49	beta	0.003	(16)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	อ้างอิง
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของประชากรไทย อายุ 50-54	beta	0.005	
ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของประชากรไทย อายุ 54-59	beta	0.007	

#### 2.5.1.4 ความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดของแต่ละสูตรยาได้อ้างอิงจากการศึกษาเดียวกันตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้เลือกเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีระดับความรุนแรงมาก (toxicity grade 3-4) และมีค่าใช้จ่ายในการรักษา ได้แก่ ภาวะซีด (anemia) ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4 นอกจากนี้ การทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาอื่น ๆ ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (toxicity grade 1-2) ระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวด ท้องผูก และนอนไม่หลับ ดังนั้น การศึกษานี้จึงสมมติให้ผู้ป่วยทุกคนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวร้อยละ 100

ตารางที่ 4 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด จำแนกตามสูตรยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
<b>Pemetrexed ร่วมกับ cisplatin</b>				
Anemia	beta	0.04	0.05	(5)
Neutropenia	beta	0.23	0.05	
Leukopenia	beta	0.15	0.05	
<b>Pemetrexed ร่วมกับ carboplatin</b>				
Anemia	beta	0.14	0.02	(13)
Neutropenia	beta	0.36	0.02	
Leukopenia	beta	0.21	0.02	
<b>Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin</b>				
Anemia	beta	0.09	0.03	(14)
Neutropenia	beta	0.30	0.21	
Leukopenia	beta	0.21	0.13	

#### 2.5.1.5 ความน่าจะเป็นในการเกิดอาการต่าง ๆ หลังการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดด้วยยาเคมีบำบัด

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น (17) พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบรอบการรักษาแล้วมักจะอาการที่สำคัญคล้ายกับอาการก่อนการรักษา คือ เหนื่อย ซึ่งมีสาเหตุสำคัญ 3 ประการ คือ 1) วิตกกังวล (anxiety) 2) ภาวะมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ซึ่งหากมีปริมาณน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด 2-4 ลิตร จะได้รับการรักษาด้วย เจาะน้ำในเยื่อหุ้มปอด และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่หากมีปริมาณน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดมากกว่า 4 ลิตร แพทย์พิจารณาทำการเจาะน้ำในเยื่อหุ้มปอดและใส่สายกลับบ้าน (percutaneous drainage) เพื่อให้น้ำจากปอดได้มีการระบายตลอดเวลา ในการนี้นักวิจัยสมมติให้มีความน่าจะเป็นในการรักษาทั้ง 2 แบบร้อยละ 50 ของความน่าจะเป็นในการเกิดอาการเหนื่อย และ 3) ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (pulmonary embolism) ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดมีอาการเหนื่อยมาก นอกจากนี้ยังมีอาการเจ็บหน้าอกและปวดบริเวณอื่น ๆ รวมถึงอาการไอ ร่างกายอ่อนเพลีย และน้ำหนักลด ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดอาการดังกล่าวหลังการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดด้วยยาเคมีบำบัดทั้ง 3 สูตร ยา สามารถสรุปผลดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สรุปตัวแปรความน่าจะเป็นในการเกิดอาการหลังการรักษาโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดด้วยยาเคมีบำบัด

อาการ	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	อ้างอิง
<b>เหนื่อย (dyspnea)</b>	<b>beta</b>	<b>0.69</b>	(17)
- สาเหตุจากความวิตกกังวล	beta	0.69	
- สาเหตุจากภาวะมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด 2-4 ลิตร	beta	0.35	สมมติฐาน
- สาเหตุจากภาวะมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด > 4 ลิตร	beta	0.35	
- สาเหตุจากลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด	beta	0.69	(17)
<b>เจ็บหน้าอกและบริเวณอื่น ๆ</b>	<b>beta</b>	<b>0.40</b>	(18)
- ปวดเล็กน้อย	beta	0.66	
- ปวดปานกลางและรักษาด้วยยาในกลุ่ม opioid	beta	0.08	
- ปวดมากและรักษาด้วยยาในกลุ่ม opioid	beta	0.84	
- ปวดเล็กน้อยถึงปานกลางและมีการอักเสบ	beta	0.66	
- ปวดมากและมีการอักเสบ (รักษาด้วยยาในกลุ่ม opioid และ NSAIDs <sup>1</sup> )	beta	0.65	
<b>ไอ</b>	<b>beta</b>	<b>0.08</b>	(17)
<b>ร่างกายอ่อนแรงและน้ำหนักลด</b>	<b>beta</b>	<b>0.17</b>	

## 2.5.2 ต้นทุน (costs)

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนโดยปรับมูลค่าให้เป็นมูลค่าปีปัจจุบัน (พ.ศ. 2560) ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่ารักษาพยาบาลทางการแพทย์ (consumer price index) ของสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ (19) และสำหรับต้นทุนในอนาคตจะถูกปรับลดให้เป็นมูลค่าปีปัจจุบันโดยใช้อัตราปรับลด ร้อยละ 3

<sup>1</sup>NSAIDs: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

ตามคู่มือประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพของประเทศไทย (15) การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม  
ดั่งนั้นต้นทุนที่วิเคราะห์จึงประกอบด้วย

### 2.5.2.1 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medication cost)

การศึกษานี้แบ่งต้นทุนทางการแพทย์ออกเป็น 2 ส่วนหลัก คือ 1) ต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และ 2) การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ (best supportive care) สำหรับส่วนแรกจะครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการตรวจประเมินร่างกายก่อนการรักษา การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (รวมถึงยาที่ใช้ร่วมกันก่อนรักษาและขณะรักษา) การรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษา ในขณะที่ส่วนที่สองจะครอบคลุมต้นทุนการตรวจประเมินร่างกายเพื่อติดตามอาการ และการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ โดยรายละเอียดเหตุการณ์และยาที่เกี่ยวข้องได้จากการทบทวนวรรณกรรม การเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามธิบดีและโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านต้นทุนเหตุการณ์และราคาอ้างอิงจากโปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานของโครงการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (20) และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (21) โดยราคาที่ยอ้างอิงมานั้นจะใช้ค่ามัธยฐานต่ำสุดมาใช้ในแบบจำลองนี้ ตามคู่มือประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพของประเทศไทย (15) โดยนักวิจัยตั้งสมมติฐานว่าค่ารักษาแบบประคับประคองตามอาการของทั้ง 3 สูตรยามีค่าเท่ากัน

ส่วนที่ 1 ต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ภาคผนวก ง) ประกอบด้วย

- 1.1 ค่าตรวจประเมินร่างกายก่อนการรักษา/ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 1.2 ค่าบริการทางการแพทย์
- 1.3 ค่ายาเคมีบำบัด
- 1.4 ค่ายาที่ใช้ร่วมกันก่อนการรักษาและขณะรักษา
- 1.5 ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 6 สรุปต้นทุนต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จำแนกตามสูตรยา

ต้นทุน	Pemetrexed ร่วมกับ cisplatin	Pemetrexed ร่วมกับ carboplatin	Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin
ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ค่าตรวจ ประเมินร่างกายก่อนการรักษา	7,562	7,562	7,562
ค่าบริการทางการแพทย์	4,408	790	5,593
ค่ายาเคมีบำบัด	63,891	64,916	7,660
ค่ายาที่ใช้ร่วมกัน	861	861	861
ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการ ได้รับยาเคมีบำบัด	1,727	2,695	2,356
<b>รวมค่าใช้จ่าย (บาท/เดือน)</b>	<b>78,449</b>	<b>76,824</b>	<b>24,032</b>

ส่วนที่ 2 ต้นทุนการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ (ภาคผนวก ง) ประกอบด้วย

- 2.1 ค่าตรวจประเมินร่างกายก่อนการรักษา/ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 2.2 ค่าบริการทางการแพทย์
- 2.3 ค่ายา
- 2.4 ค่าวัสดุสิ้นเปลือง

ตารางที่ 7 สรุปต้นทุนการรักษาแบบประคับประคอง จำแนกตามอาการ

รายการ	อาการเหนื่อย				เจ็บหน้าอก และอาการ ปวดอื่น ๆ	ไอ	อาการอื่น ๆ (อ่อนแรงและ น้ำหนักลด)
	สาเหตุจาก ความวิตกกังวล	สาเหตุจาก ภาวะมีน้ำใน โพรงเยื่อหุ้ม ปอด 2-4 ลิตร	สาเหตุจากภาวะ มีน้ำในโพรงเยื่อ หุ้มปอด > 4 ลิตร	สาเหตุจากลิ้ม เลือดอุดตันที่ ปอด			
ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ ค่าตรวจประเมินร่างกาย	1,173	15,675	15,675	n/a	9,602	n/a	n/a
ค่าบริการทางการแพทย์	49	6,637	456	339	339	339	339
ค่ายา	5	83	49	4875	9,263	234	5,852
ค่าวัสดุสิ้นเปลือง	756	n/a	2,606	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>รวมค่าใช้จ่าย (บาท/เดือน)</b>	<b>1,983</b>	<b>22,395</b>	<b>18,786</b>	<b>5,214</b>	<b>9,602</b>	<b>573</b>	<b>6,191</b>

### 2.5.2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ (direct non-medication cost)

ครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับ ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และ ค่าเสียโอกาสจากการขาดงานของญาติ ผู้ดูแลผู้ป่วย โดยคณะผู้วิจัยมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่มารับการรักษาหรือติดตามอาการที่โรงพยาบาล หรือการนอนโรงพยาบาลในแต่ละครั้งจะมีญาติมาด้วย 1 คน (ภาคผนวก ง) ดังนั้นต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์จึงสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 สรุปต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ จำแนกตามสูตรยา

ต้นทุน	Pemetrexed ร่วมกับ cisplatin	Pemetrexed ร่วมกับ carboplatin	Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin
ค่าเดินทาง	142	142	425
ค่าอาหาร	52	52	157
ค่าเสียโอกาสจากการขาดงานของญาติ ผู้ดูแลผู้ป่วย	95	95	285
<b>รวมค่าใช้จ่าย (บาท/เดือน)</b>	<b>289</b>	<b>289</b>	<b>867</b>

ทั้งนี้ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการบริการทางการแพทย์ที่สูงกว่าสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เนื่องจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ผู้ป่วยต้องมาเข้ารับบริการที่สถานพยาบาลจำนวน 3 ครั้งต่อรอบการรักษา ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ผู้ป่วยต้องมาเข้ารับบริการที่สถานพยาบาลเพียงจำนวน 1 ครั้งต่อรอบการรักษา ดังนั้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin จึงมีค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าเสียโอกาสจากการขาดงาน ของญาติผู้ดูแลที่สูงกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin

### 2.5.3 ค่าอรรถประโยชน์ (utility)

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline และ Cochrane library พบการศึกษาของประเทศอังกฤษ ซึ่งเป็นการศึกษาผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับเคมีบำบัดด้วยยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และ pemetrexed ร่วมกับ carboplatin โดยใช้เครื่องมือ EQ5D, EORTC QLQ-C30 และ LC13 ผลจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 0.745 (22) ซึ่งผู้วิจัยได้นำค่าอรรถประโยชน์ของคนทั่วไปในประเทศอังกฤษ (0.949) (23) มาปรับลดแบบเทียบสัดส่วนกับค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย (0.745) แล้วนำสัดส่วนนั้นมาปรับลดค่าอรรถประโยชน์ของคนทั่วไปในประเทศไทย (0.968) (24) ดังนั้น ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดจึงเท่ากับ 0.759 และผู้ป่วยชาวอังกฤษที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 0.685 เมื่อนำมาปรับลดแบบเทียบสัดส่วนกับค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยจะได้เท่ากับ 0.699



นอกจากนี้ จากการศึกษายังพบว่า หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดเมื่อผ่านไป 16 สัปดาห์ ผู้ป่วยชาวอังกฤษที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีค่าอรรถประโยชน์เพิ่มขึ้น 1.16 เท่า ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีค่าอรรถประโยชน์ลดลง 0.961 เท่า ดังนั้นเมื่อนำสัดส่วนดังกล่าวมาเพิ่มและลดค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อผ่านไป 16 สัปดาห์ เท่ากับ 0.880 และ 0.671 ตามลำดับ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 สรุปค่าอรรถประโยชน์

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอด	ค่าอรรถประโยชน์ (ประเทศอังกฤษ)	ค่าอรรถประโยชน์ (ประเทศไทย)
ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด	0.745	0.759
ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด	0.685	0.699
ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด หลังจากได้รับยาไปแล้ว 16 สัปดาห์ (+0.119)	0.864	0.880
ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด หลังจากได้รับยาไปแล้ว 16 สัปดาห์ (-0.027)	0.658	0.671

## 2.6 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

### 2.6.1 ความน่าจะเป็นของการรอดชีวิตจากแบบจำลอง (probability of predicted survival)

วิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตจากแบบจำลองของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้ง 3 สูตร พร้อมทั้งรายงานค่ามัธยฐาน หรือ ค่ากลางการรอดชีวิต (median overall survival) และค่าเฉลี่ยการรอดชีวิต (overall survival)

### 2.6.2 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

วิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คำนวณได้จากผลต่างของต้นทุนระหว่างการรักษาด้วยยาที่ประเมินกับการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบหารด้วยผลต่างของปีสุขภาวะ (QALY) ระหว่างการรักษาด้วยยาที่ประเมินกับการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบ ดังสูตรต่อไปนี้

$$\frac{\text{ต้นทุนของยาที่ประเมิน} - \text{ต้นทุนของยาเปรียบเทียบ}}{\text{ปีสุขภาวะของยาที่ประเมิน} - \text{ปีสุขภาวะของยาเปรียบเทียบ}}$$

หมายเหตุ: เกณฑ์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) เท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งกำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (11)

### 2.6.3 วิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis)

คณะผู้วิจัยได้จำลองสถานการณ์ที่ยามีขนาดบรรจุต่าง ๆ ซึ่งมีผลต่อราคายา เพื่อวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มและใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาที่ประเมินในบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมสอดคล้องกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย ดังนี้

ตารางที่ 10 รายละเอียดการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

สถานการณ์	มาตรการที่ประเมิน	มาตรการเปรียบเทียบ
A1 (ปกติ)	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม
B1	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม
C1	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม

ตารางที่ 11 รายละเอียดการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของยาเคมีบำบัด pemetrexed ร่วมกับ carboplatin และ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

สถานการณ์	มาตรการที่ประเมิน	มาตรการเปรียบเทียบ
A2 (ปกติ)	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม
B2	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม
C2	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม	Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม

#### 2.6.4 วิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (sensitivity analysis)

วิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี One-way sensitivity analysis เพื่อทดสอบความไวของตัวแปรแต่ละตัว โดยนำเสนอเฉพาะตัวแปรที่มีความสำคัญ และจะแสดงในรูปแบบของ Tornado diagram โดยจะนำเสนอเฉพาะตัวแปรที่มีความสำคัญต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และ Two-way sensitivity analysis เพื่อวิเคราะห์ความไวที่ละสองตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กัน ซึ่งจะนำเสนอเฉพาะตัวแปรที่มีความสำคัญในรูปแบบของกราฟเส้น นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังได้วิเคราะห์ Probabilistic sensitivity analysis (PSA) โดยใช้เทคนิค second ordered Monte Carlo Simulation ซึ่งเป็นการสุ่มคำนวณค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองไปพร้อมกันหลายๆ ตัวแปร โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel 2007 และนำเสนอผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลซ้ำ 1,000 ครั้ง ในรูปแบบกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความน่าจะเป็น

ของความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์กับความผันแปรของเพดานความเต็มใจจ่ายของสังคม (cost-effectiveness acceptability curve รวมถึงวิเคราะห์ Threshold sensitivity analysis หรือการเปลี่ยนตัวแปรที่เป็นต้นทุนของยาที่ประเมิน โดยให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับเกณฑ์ความคุ้มค่า หรือ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ)

#### 2.6.5 การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

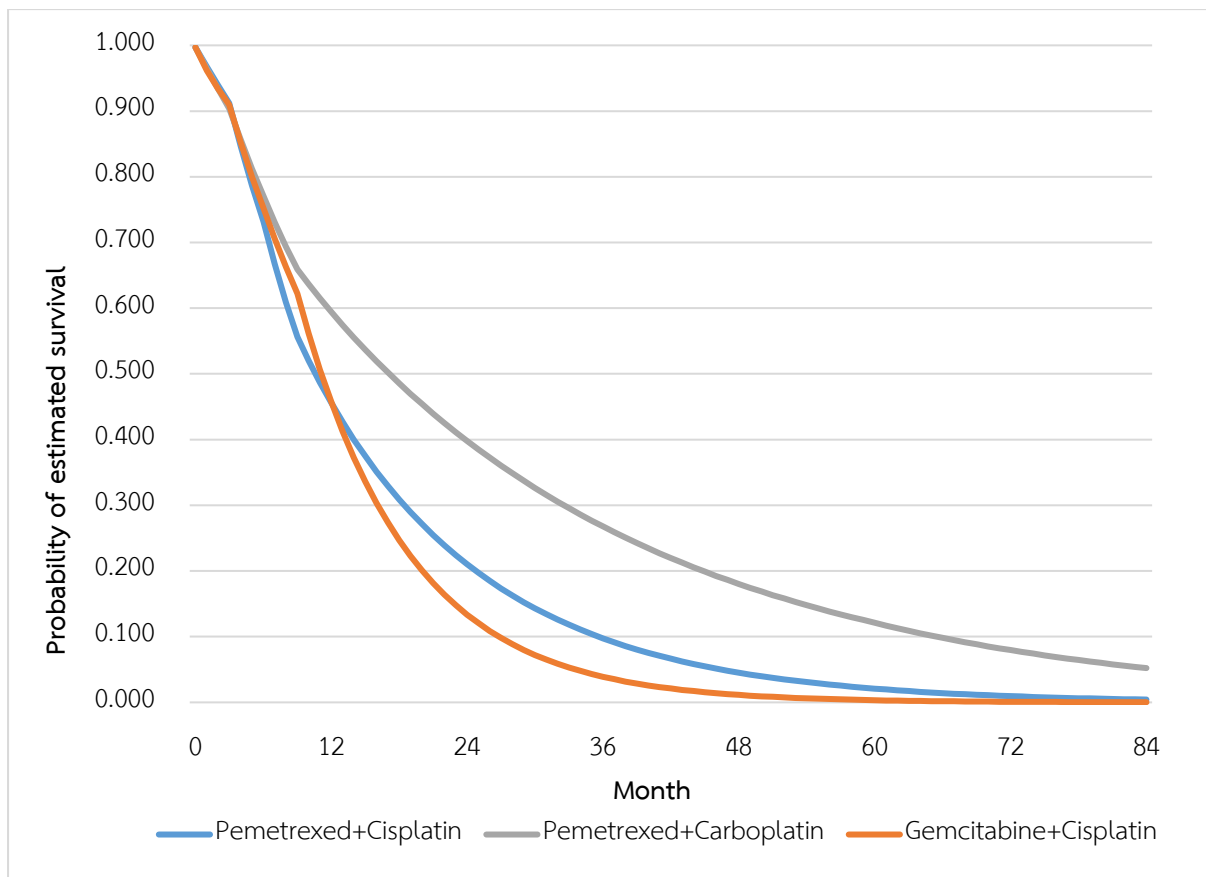
วิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณโดยใช้มุมมองรัฐบาลภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี ด้วยการนำต้นทุนการรักษาด้วยยาที่ประเมิน ซึ่งไม่มีการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ คู่กันกับความชุกของการเกิดโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดจากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในปีงบประมาณ 2559 (ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – ตุลาคม พ.ศ. 2559) ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดบริเวณเยื่อหุ้มเยื่อหุ้มปอด (mesothelioma of pleura) รหัส ICD 10 C450 ที่เข้ารับการรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน 12 ราย

### บทที่ 3

#### ผลการศึกษา

#### 3.1 ผลการทำนายความน่าจะเป็นของการรอดชีพจากแบบจำลอง

จากการสร้างแบบจำลองให้มีความสอดคล้องกับการดำเนินไปของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด และการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศเพื่อหาค่าตัวแปรที่เหมาะสมมาใช้ในแบบจำลองสามารถทำนายความน่าจะเป็นในการรอดชีพได้ดังรูปที่ 2 ซึ่งจะเห็นได้ว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin มีค่ามัธยฐาน หรือค่ากลางการรอดชีพเท่ากับ 10 และ 18 เดือน ตามลำดับ และมีค่าเฉลี่ยการรอดชีพ (overall survival) 16 และ 27 เดือน ตามลำดับ ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีค่ากลางการรอดชีพ เท่ากับ 12 เดือน และมีค่าเฉลี่ยการรอดชีพ 13 เดือน



รูปที่ 2 ความน่าจะเป็นของการรอดชีพที่ได้จากแบบจำลอง จำแนกตามสูตรยา

#### 3.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ผลจาก deterministic model พบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีต้นทุนการรักษาลดชีพสูงกว่ายา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin 280,957 บาท และมีปีสุขภาวะสูงกว่า 0.16 ปี

ดังนั้นจึงมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เท่ากับ 1,726,084 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังที่แสดงผลในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

รายการ	ต้นทุน (บาท)	ปีสุขภาวะ (QALYs)
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin	600,232	0.94
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin	319,275	0.78
ส่วนต่างที่เพิ่มขึ้นของทั้งสองสูตรยา	280,957	0.16
อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)	1,726,084 บาทต่อปีสุขภาวะ	

ในขณะที่การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เปรียบเทียบกับ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ผลจาก deterministic model เช่นเดียวกัน พบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin มีต้นทุนการรักษาตลอดชีพสูงกว่ายา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin 526,824 บาท และมีปีสุขภาวะสูงกว่า 0.74 ปี ทำให้มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เท่ากับ 707,592 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังที่แสดงผลในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของยา pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

รายการ	ต้นทุน (บาท)	ปีสุขภาวะ (QALYs)
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin	846,098	1.52
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin	319,275	0.78
ส่วนต่างที่เพิ่มขึ้นของทั้งสองยา	526,824	0.74
อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)	707,592 บาทต่อปีสุขภาวะ	

ปัจจุบันประเทศไทยได้กำหนดเพดานความเต็มใจจ่ายที่มูลค่า 160,000 บาท (15) สำหรับใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินใจของภาครัฐบาลในการลงทุนนโยบายทางด้านสาธารณสุข ดังนั้น จากการเปรียบเทียบผลการศึกษากับเพดานความเต็มใจจ่ายดังกล่าวจะพบว่า ทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย เมื่อเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

### 3.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

แม้ว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จะยังไม่มี ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ คณะผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณา

บรรจุนยาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความเหมาะสมสอดคล้องกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย โดยการจำลองสถานการณ์ที่มีขนาดบรรจุนยาต่าง ๆ ซึ่งมีราคาขายที่แตกต่างกัน

จากการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มโดยการจำลองสถานการณ์ที่มีขนาดบรรจุนยาต่าง ๆ ดังตารางที่ 10 พบว่า สถานการณ์ A1 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed จำนวนสองขนาดบรรจุนยา คือ 500 และ 100 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุนยา คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยกว่าสถานการณ์อื่น ๆ ที่มีขนาดบรรจุนยาเพียงขนาดใดขนาดหนึ่ง (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 1,726,084 บาทต่อปีสุขภาพ) โดยสถานการณ์ B1 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ขนาดบรรจุนยา 500 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุนยา คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 1,835,695 บาทต่อปีสุขภาพ ในขณะที่สถานการณ์ C1 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ขนาดบรรจุนยา 100 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุนยา คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 2,123,351 บาทต่อปีสุขภาพ (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 14 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (ปีสุขภาพ) ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin

สถานการณ์	รายละเอียด	ส่วนต่างของต้นทุน (บาท)	ส่วนต่างของปีสุขภาพ (QALYs)	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปีสุขภาพ)
A1 (ปกติ)	Pemetrexed ขนาดบรรจุนยา 500 และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม <i>เทียบกับ</i> gemcitabine ขนาดบรรจุนยา 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม	280,957	0.16	1,726,084
B1	Pemetrexed ขนาดบรรจุนยา 500 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม <i>เทียบกับ</i> gemcitabine ขนาดบรรจุนยา 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม	298,779	0.16	1,835,695
C1	Pemetrexed ขนาดบรรจุนยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม <i>เทียบกับ</i> gemcitabine ขนาดบรรจุนยา 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุนยา 50 มิลลิกรัม	345,621	0.16	2,123,351

เช่นเดียวกันกับตารางที่ 11 ที่มีการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจากการจำลองสถานการณ์ที่มีขนาดบรรจุต่าง ๆ พบว่า สถานการณ์ A2 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed จำนวนสองขนาดบรรจุ คือ 500 และ 100 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุ คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยกว่าสถานการณ์อื่น ๆ ที่มีขนาดบรรจุเพียงขนาดใดขนาดหนึ่ง (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 707,592 บาทต่อปีสุขภาพะ) โดยสถานการณ์ B2 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุ คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 733,959 บาทต่อปีสุขภาพะ ในขณะที่สถานการณ์ C2 ที่มีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ขนาดบรรจุ 100 มิลลิกรัม และ gemcitabine จำนวนสองขนาดบรรจุ คือ 1,000 และ 200 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 803,156 บาทต่อปีสุขภาพะ (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (ปีสุขภาพะ) ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin

สถานการณ์	รายละเอียด	ส่วนต่าง ของ ต้นทุน (บาท)	ส่วนต่าง ของปีสุข ภาวะ (QALYs)	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วน เพิ่ม (บาทต่อปีสุข ภาวะ)
A2 (ปกติ)	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม <b>เทียบกับ</b> Gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	526,824	0.74	707,592
B2	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม <b>เทียบกับ</b> gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	546,455	0.74	733,959
C2	Pemetrexed ขนาดบรรจุ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ carboplatin ขนาดบรรจุ 450 มิลลิกรัม <b>เทียบกับ</b> gemcitabine ขนาดบรรจุ 1000 และ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ cisplatin ขนาดบรรจุ 50 มิลลิกรัม	597,974	0.74	803,156

ดังนั้น หากมีการจัดซื้อยาที่มีขนาดบรรจุแตกต่างหรือหลากหลายจะมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลงกว่าการใช้ยาที่มีขนาดบรรจุเดี่ยวประมาณ 287,656 - 397,267 บาทต่อปีสุขภาพะ สำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลงประมาณ 69,197 - 95,564 บาทต่อปีสุขภาพะสำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin

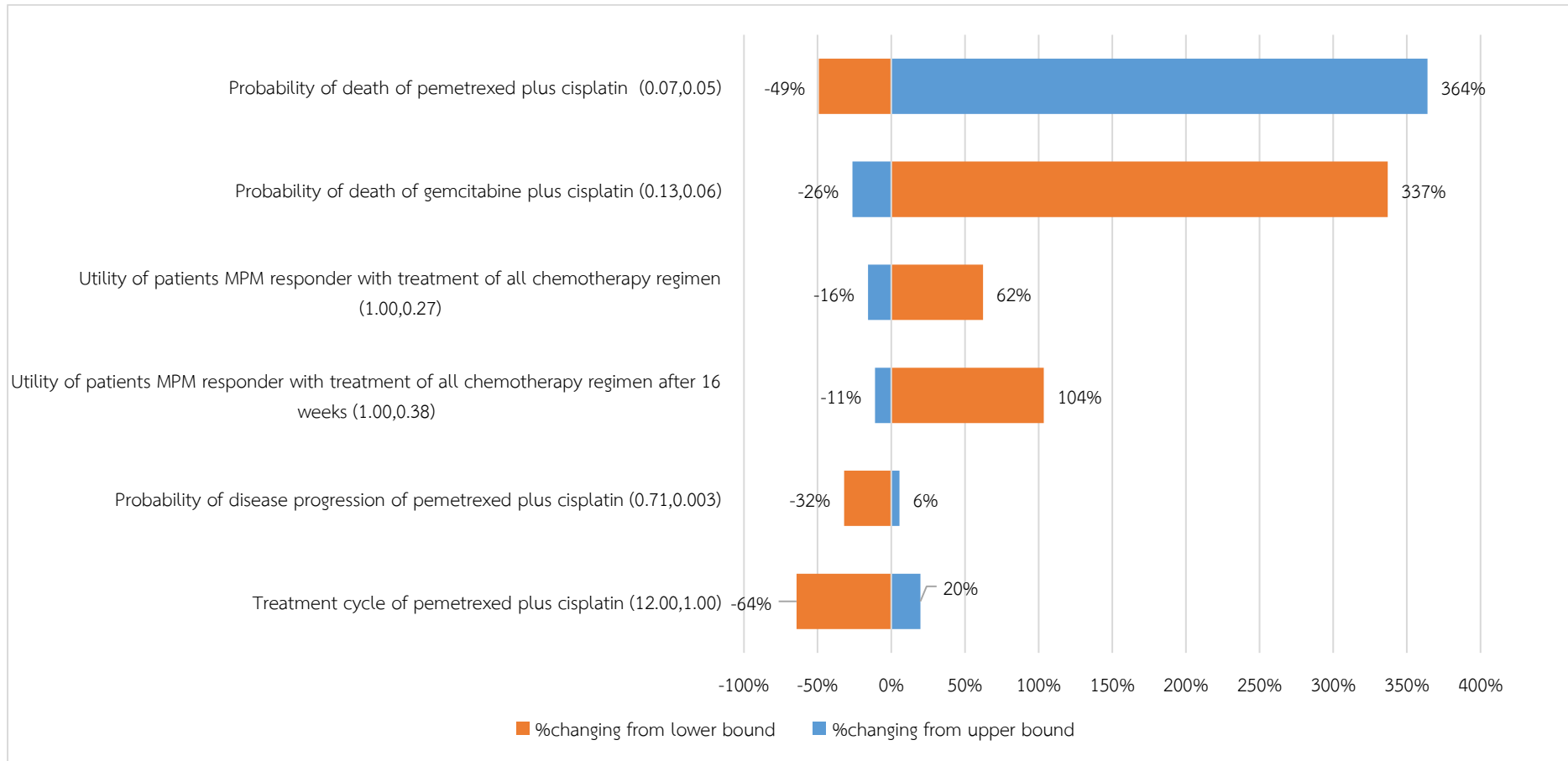
### 3.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

#### 3.4.1 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี One-way sensitivity analysis

ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้ค่าขอบบนและขอบล่างของค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เพื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม จากการวิเคราะห์ผลความไม่แน่นอนของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด พบว่าตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด คือ ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin โดยหากความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาดังกล่าวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 364 ในทางตรงกันข้าม หากความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ลดลง จะส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลง คิดเป็นร้อยละ 49 นอกจากนี้ ตัวแปรที่มีผลรองลงมาคือ ค่าความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin โดยหากมีความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากยาดังกล่าวลดลง จะส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเพิ่มขึ้น ร้อยละ 337 ดังรูปที่ 3

จากรูปที่ 3 จะเห็นได้ว่า หากรอบการรักษาด้วยสูตรยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ลดลงเป็นค่าขอบล่าง ณ ค่าความเชื่อมั่นที่ ร้อยละ 95 จะทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 64 แต่อย่างไรก็ตาม การลดลงของรอบการรักษาไม่ทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

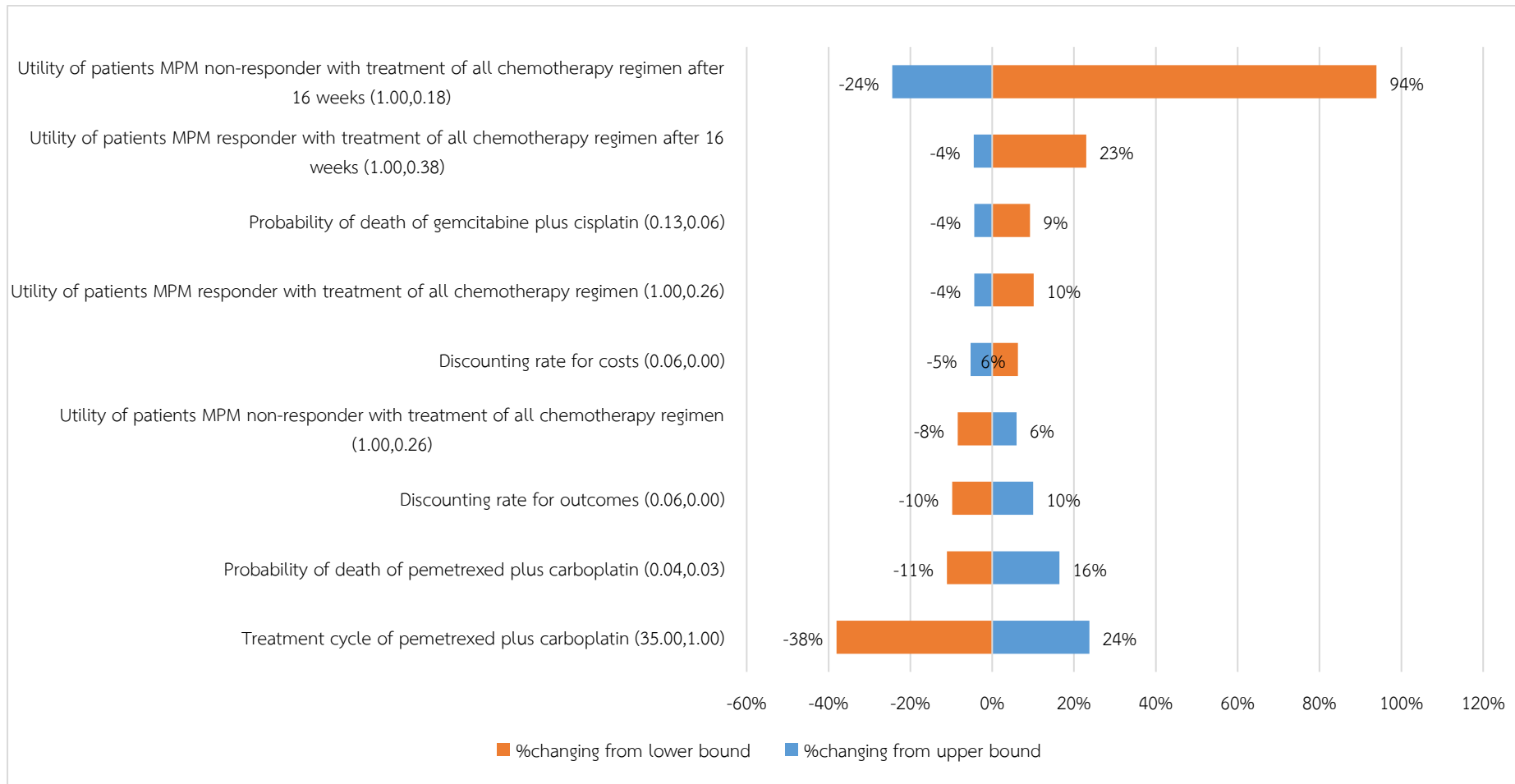




รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความไวที่ละหนึ่งตัวแปรของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

ในขณะที่การวิเคราะห์ผลความไม่แน่นอนของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin สำหรับการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด (ใช้ค่าความไม่แน่นอนของตัวแปรในการวิเคราะห์โดยใช้ค่าขอบบนและขอบล่างของค่าความเชื่อมั่นที่ ร้อยละ 95) พบว่า ตัวแปรหลักที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คือ ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 16 สัปดาห์ กล่าวคือ หากค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 16 สัปดาห์ ลดลง จะส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 94 ในทางตรงกันข้าม หากค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 16 สัปดาห์ เพิ่มขึ้น จะส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลง คิดเป็นร้อยละ 24 โดยตัวแปรที่มีผลรองลงมาคือ รอบการรักษาของยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin และค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 16 สัปดาห์ ตามลำดับ ดังที่แสดงในรูปที่ 4

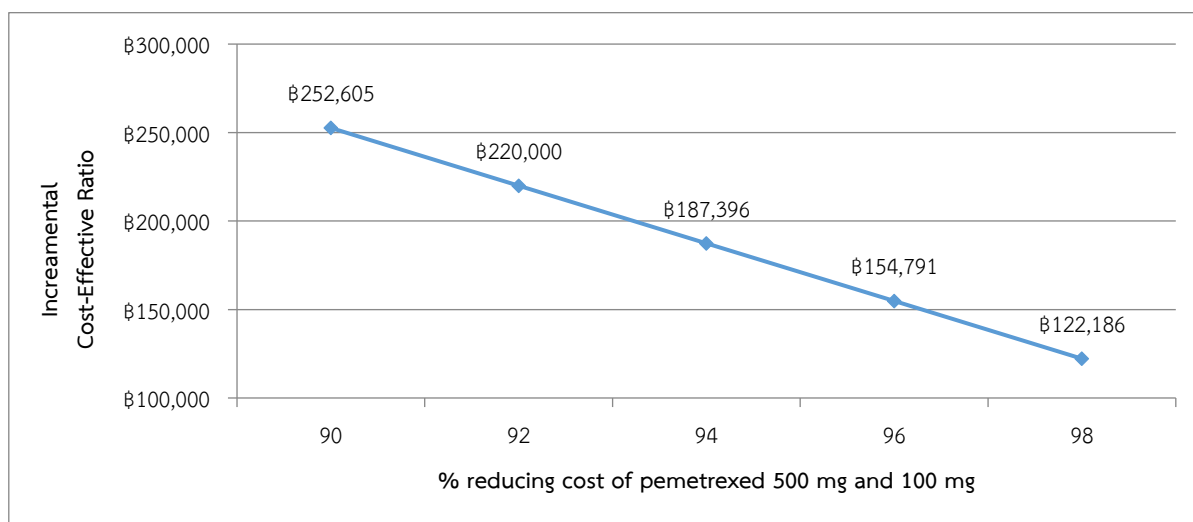
จากรูปที่ 4 จะเห็นได้ว่า หากรอบการรักษาด้วยสูตรยา pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ลดลงเป็นค่าขอบล่าง ณ ค่าความเชื่อมั่นที่ ร้อยละ 95 จะทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 38 แต่อย่างไรก็ตาม การลดลงของรอบการรักษาไม่ทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์



รูปที่ 4 ผลการวิเคราะห์ความไวที่ละหนึ่งตัวแปรของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

### 3.4.2 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี Two-way sensitivity analysis

จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะเห็นได้ว่าการจัดซื้อยา pemetrexed ทั้งสองขนาดบรรจุ คือ 500 และ 100 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำสุด เมื่อเทียบกับการจัดซื้อเพียงขนาดบรรจุเพียงขนาดใดขนาดหนึ่ง ดังนั้น หากเปลี่ยนราคาของยา pemetrexed ทั้งสองขนาดบรรจุมาเปลี่ยนอย่างสัมพันธ์กัน (ลดลงร้อยละ 2) จะเห็นได้ว่าการลดราคาของยาทั้งสองขนาดบรรจุลงมากกว่าร้อยละ 96 ของราคาเดิม จะทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยหากลดราคาของยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม จาก 33,705 บาทเป็น 1,348 บาท และขนาดบรรจุ 100 มิลลิกรัม จาก 9,819 บาทเป็น 393 บาท จึงจะทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรยาดังกล่าวมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หรือมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 154,179 บาทต่อปีสุขภาพ (ดังรูปที่ 5)



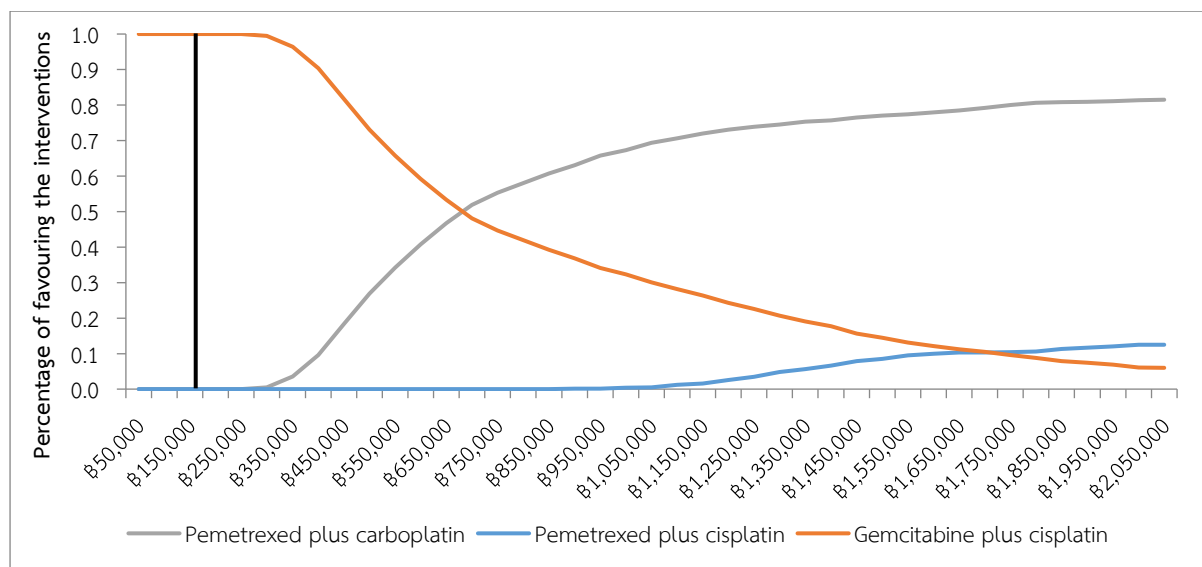
รูปที่ 5 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเมื่อราคาของยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 กับ 100 มิลลิกรัม ลดลงอย่างสัมพันธ์กันในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin

อย่างไรก็ตาม สำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin เมื่อมีการเปลี่ยนราคาของยา pemetrexed ทั้งสองขนาดบรรจุมาเปลี่ยนอย่างสัมพันธ์กันจะเห็นได้ว่าการลดราคาไม่มีผลต่อความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มยังคงสูงกว่าเพดานความเต็มใจจ่ายของสังคมไทย

### 3.4.3 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี Probabilistic Sensitivity Analysis

เมื่อพิจารณาถึงความไวของตัวแปรทุกตัวที่นำมาใส่ในแบบจำลองพบว่า ณ เพดานความเต็มใจจ่ายปัจจุบัน (160,000 บาทต่อปีสุขภาพ) ไม่มีโอกาสที่ทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ณ ความเต็มใจจ่าย 700,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีโอกาสคุ้มค่าเท่ากันที่ร้อยละ 50 ในขณะที่ ณ ความเต็มใจจ่าย 1,700,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร

pemetrexed ร่วมกับ carboplatin มีโอกาสคุ้มค้ำร้อยละ 79 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin และ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีโอกาสคุ้มค้ำเท่ากันที่ร้อยละ 10 (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ความน่าจะเป็นของความคุ้มค้ำของมาตรการที่ประเมินกับความผันแปรของเพดานความเต็มใจจ่ายของสังคม

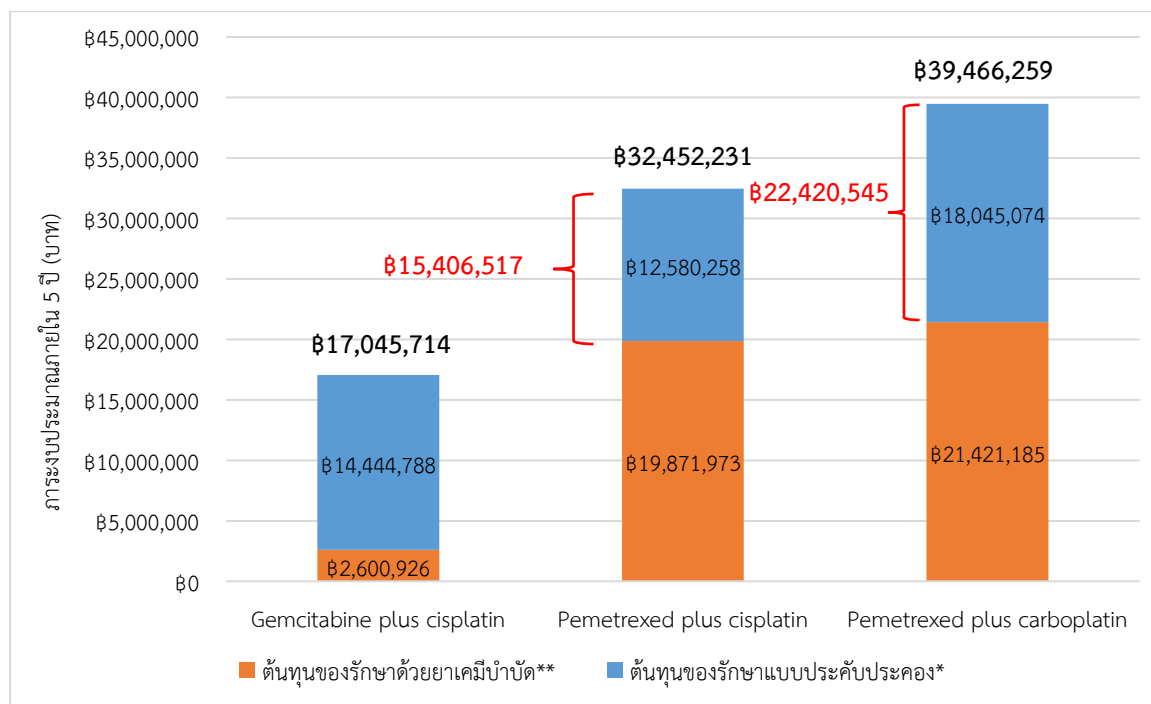
### 3.5 ผลการวิเคราะห์ threshold sensitivity analysis

จากการวิเคราะห์ ณ จุดที่อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับเกณฑ์ความคุ้มค้ำ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่า สำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ในสถานการณ์ที่มียา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัม จะต้องมีราคาขาย pemetrexed ต่อรอบการรักษา เท่ากับ 2,728 บาท (จากเดิมราคาขาย pemetrexed ต่อรอบการรักษา เท่ากับ 63,163 บาท) ในขณะเดียวกัน ณ เพดานความเต็มใจจ่าย ณ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ยังไม่มีความคุ้มค้ำ แม้ว่าจะไม่มีต้นทุนทางตรงการแพทย์ อาทิ ยาเคมีบำบัด ค่าบริการทางการแพทย์ ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าเสียโอกาสจากการขาดงานของญาติผู้ดูแลผู้ป่วย ซึ่งเป็นต้นทุนที่มีความแตกต่างกับยาเปรียบเทียบ

### 3.6 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

จากการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในสถานการณ์ปกติโดยใช้มุมมองรัฐบาลภายใต้กรอบระยะเวลา 5 ปี ด้วยอัตราการเกิดโรคเกิดมะเร็งเยื่อหุ้มปอดปีละ 12 ราย พบว่า รัฐบาลจะใช้งบประมาณสำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ทั้งสิ้น 17,045,714 บาท ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin มีผลกระทบงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 32,452,231 และ 39,466,259 บาท ตามลำดับ โดยเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของภาระงบประมาณที่ใช้รวม 5 ปี จะเห็นได้ว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ

carboplatin มีภาระงบประมาณรวม 5 ปีสูงกว่าการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบ เท่ากับ 15,406,517 และ 22,420,545 บาท ดังรูปที่ 7



\* ค่ารักษาแบบประคับประคอง รวมถึง ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ค่าตรวจประเมินร่างกายเพื่อติดตามอาการ และค่ารักษาประคับประคองตามอาการต่าง ๆ

\*\* ค่ายาเคมีบำบัด รวมถึง ค่าการบริการทางการแพทย์ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ค่าตรวจประเมินร่างกายก่อนการรักษา ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัด และค่ายาที่ใช้ร่วมขณะรักษาและหลังรักษา

### รูปที่ 7 ภาระงบประมาณของรัฐบาลรวม 5 ปี จำแนกตามประเภทต้นทุน และสูตรยา

จากรูปที่ 7 เมื่อจำแนกตามประเภทของต้นทุน จะเห็นได้ว่า ต้นทุนการรักษาช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin รวม 5 ปีมีมูลค่าเท่ากับ 2,600,926 บาท ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin มีมูลค่าสูงถึง 19,871,973 และ 21,421,185 บาท ตามลำดับ

## บทที่ 4

### สรุปและอภิปรายผล

#### 4.1 ผลการทำนายความน่าจะเป็นในการรอดชีพจากแบบจำลอง

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ความน่าจะเป็นในการรอดชีพของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้ง 3 สูตรยาในช่วง 6 เดือนแรกมีความน่าจะเป็นในการรอดชีพใกล้เคียงกัน แต่ในช่วง 12 เดือนหลังจะเห็นได้ว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin มีความน่าจะเป็นในการรอดชีพสูงขึ้น จนกระทั่งค่าเฉลี่ยการรอดชีพสูงกว่ายาเปรียบเทียบ โดยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin มีค่าเฉลี่ยการรอดชีพสูงสุด (27 เดือน) อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบความน่าจะเป็นในการรอดชีพจากแบบจำลองที่อ้างอิงข้อมูลมาจากการศึกษาทางคลินิกคนละเรื่อง อาจจะไม่มีความแม่นยำมากนัก เนื่องจากมีความแตกต่างของลักษณะประชากร ระเบียบวิธีวิจัย ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการ รวมถึงปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ แม้ว่าการศึกษานี้จะอ้างอิงการศึกษาทางคลินิกที่มีระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการสูงสุดของแต่ละสูตรยา แต่การศึกษาที่ใช้อ้างอิงประสิทธิผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ยังคงมีระดับความน่าเชื่อถือต่ำกว่าการศึกษาประสิทธิผลการรักษาของยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เนื่องจากเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่ไม่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (13) ในขณะที่การศึกษาประสิทธิผลการรักษาของยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เป็นทางคลินิกระยะที่ 3 และที่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (5)

ปัจจุบันไม่พบการศึกษาต้นทุนหรือประโยชน์ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยได้ตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยการเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านสุขภาพที่ได้จากแบบจำลอง (ปีชีวิตและปีสุขภาวะ) จากการศึกษาของ Anna Cordony และคณะ ในประเทศอังกฤษ ซึ่งได้ศึกษาต้นทุนหรือประโยชน์ของสูตรยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin โดยอ้างอิงการศึกษาของ Nicholas J. Vogelzang เช่นเดียวกัน ผลการเปรียบเทียบ ณ กรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์เท่ากัน ที่ 29 เดือน การศึกษาของ Anna Cordony และคณะ สามารถทำนายปีชีวิตและปีสุขภาวะเท่ากับ 1.22 และ 0.83 ปี ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษานี้สามารถทำนายปีชีวิตและปีสุขภาวะเท่ากับ 1.36 และ 0.97 ปี ตามลำดับ ในการนี้จะเห็นได้ว่าการศึกษานี้ทำนายผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้งปีชีวิตและปีสุขภาวะได้น้อยกว่าการศึกษาของ Anna Cordony ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้คำนึงถึงการเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นตามช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มในประเทศไทย อีกทั้งอ้างอิงค่าอัตราประโยชน์จากการศึกษาที่แตกต่างกัน จึงอาจเป็นสาเหตุของความต่างของผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ได้

#### 4.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

จากผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin เปรียบเทียบกับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin พบว่าไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งสองสูตรมีต้นทุนการรักษาตลอดชีพที่สูงกว่ายาเปรียบเทียบ ในขณะที่ส่วนเพิ่มของประสิทธิผล หรือ ปีสุขภาวะไม่ได้แตกต่างกันมากนักเมื่อเทียบกับสัดส่วนส่วนเพิ่มของต้นทุน

สำหรับประเทศกำลังพัฒนาอย่างเช่นประเทศไทย การประเมินความสำคัญอย่างยิ่งในการวางแผนเพื่อจัดสรรทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด (25) ในการพิจารณาหรือจัดทำนโยบายด้านสาธารณสุข โดยเฉพาะเรื่องยาไม่เพียงแต่คำนึงถึงคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) และประสิทธิผล (efficacy) ของยา (26) แต่คำนึงถึงประเด็นอื่น ๆ เช่น ประเด็นทางด้านเศรษฐกิจ คือ การให้ความสำคัญกับค้ำค่าของการลงทุน ประเด็นความเป็นธรรม คือ การให้ความสำคัญแก่ผู้ได้รับผลกระทบที่มีรายได้น้อย และประเด็นสังคมและจริยธรรม คือ การให้ความสำคัญในโรคหรือปัญหาสุขภาพที่มีความชุกต่ำ (27) ดังนั้น แม้ผลการศึกษายังไม่มีความค้ำค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่หากเป็นโรคร้ายแรง ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดโรคน้อย อาจได้รับการพิจารณานำเข้าบัญชียาหลัก ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดในประเทศไทย เช่น การรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีอาการแสดงทางคลินิกแบบชนิดที่ 1 ด้วยเอนไซม์ imiglucerase ซึ่งจากการประเมินความค้ำค่าพบว่ามียาส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มสูงถึง 6,370,970 แต่ได้รับการพิจารณาให้บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติเนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยโรคเอดส์รายใหม่เพียงปีละ 5 ราย นอกจากนี้ การเจ็บป่วยด้วยโรคดังกล่าวอาจทำให้ครอบครัวผู้ป่วยเกิดภาวะล้มละลายจากการเจ็บป่วย (catastrophic illness) (28) ดังนั้น หากพิจารณาเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ จะเห็นว่า อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งสองสูตรน้อยกว่าการรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีอาการแสดงทางคลินิกแบบชนิดที่ 1 ด้วยเอนไซม์ imiglucerase อีกทั้ง ถ้าพิจารณาอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยโรคเอดส์เยื่อหุ้มปอดจากการศึกษาของ ศ.นพ.สุรศักดิ์ บุรณตรีเวทย์ จำนวน 21 ราย (29) โดยคิดสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เป็นร้อยละ 55.6 ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาจะมีเพียง 12 รายต่อปีเท่านั้น (30)

### 4.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

จากผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะเห็นว่า สถานการณ์ปกติที่มียา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัมมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำสุดเมื่อเทียบกับสถานการณ์อื่น ๆ ทั้งนี้เนื่องจากมีต้นทุนเฉลี่ยในการจัดซื้อทั้งสองขนาดบรรจุถูกกว่าการจัดซื้อขนาดบรรจุเดียว นอกจากนี้ การศึกษานี้ได้ใช้ค่าพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area: BSA) เท่ากับ 1.6 ในการคำนวณปริมาณยา pemetrexed สำหรับรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอด ซึ่งหากคำนวณแล้วผู้ป่วย 1 ราย ต้องใช้ยา pemetrexed ปริมาณ 800 มิลลิกรัมต่อรอบการรักษา ดังนั้นการจัดซื้อยา pemetrexed ที่มีขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัม นอกจากจะมีต้นทุนที่ถูกลงยังช่วยลดการเหลือทิ้งของยาที่มีราคาแพงอีกด้วย แม้ว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจะไม่ได้ลดลงถึง 160,000 บาทต่อปีสุขภาพจะจนมีความค้ำค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย แต่ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยนี้มีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการจัดซื้อยาในโรงพยาบาล เนื่องจากระบบการจัดซื้อยาในประเทศไทยขึ้นอยู่กับความต้องการใช้ยาของแพทย์ผู้รักษาในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง (25)

### 4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

จากการวิเคราะห์ค่าความไวของผลลัพธ์โดยการเปลี่ยนทีละหนึ่งตัวแปรในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ตัวแปรสำคัญที่มีผลต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม คือ ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ทั้งนี้เนื่องมาจากการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดด้วยสูตรยาดังกล่าวมีต้นทุนในการรักษาที่สูง หากมีโอกาสในการเสียชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นอีก จะทำให้ได้ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ สุขภาพที่ลดลง ส่งผลให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวมีโอกาสที่จะไม่ค้ำค่ามากขึ้น ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ



carboplatin มีค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 16 สัปดาห์เป็นตัวแปรที่สำคัญ ทั้งนี้ด้วยเหตุผลที่ว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวมีความน่าจะเป็นในการลุกลามของโรคค่อนข้างมาก โดยเฉพาะหลังจากการรักษาด้วยยาสูตรดังกล่าวไปแล้ว 16 สัปดาห์ ดังนั้นเมื่อมีจำนวนผู้ไม่ตอบสนองต่อยามากขึ้น ในขณะที่ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ตอบสนองลดลง จะทำให้ได้ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ปัสุภาพที่ลดลงไปด้วย ซึ่งส่งผลให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวไม่คุ้มค่ามากขึ้น

อนึ่ง การศึกษานี้อ้างอิงค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในต่างประเทศ จากนั้นนำมาปรับด้วยค่าอรรถประโยชน์ของคนไทย ในอนาคตหากมีการศึกษาค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยแล้วพบว่าค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยต่ำกว่าค่าที่ใช้ในการศึกษานี้ จะส่งผลให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย

มากไปกว่านี้ จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยบางรายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin มากกว่า 6 รอบการศึกษา ซึ่งทำให้มีต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากยิ่งขึ้น หากเป็นเช่นนั้นจะยิ่งทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวไม่คุ้มค่ามากขึ้น โดยจะเห็นได้จากการวิเคราะห์ความไวโดยการเปลี่ยนตัวแปรที่เกี่ยวข้องการรอบการรักษาในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิผลการรักษาด้วยยา pemetrexed อย่างต่อเนื่อง เนื่องจากการศึกษาที่พบในปัจจุบันมีขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อยและเป็นการศึกษาทางคลินิกที่ไม่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (31)

ด้านผลจากการวิเคราะห์ความไวโดยการเปลี่ยนราคา ยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัมอย่างสัมพันธ์กันพบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin จะมีความคุ้มค่าต่อเมื่อราคา ยา pemetrexed ลดลงร้อยละ 96 ของราคาเดิม ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ถึงแม้ราคา ยา pemetrexed ลดลงร้อยละ 100 การรักษาด้วยสูตรยานี้ก็ยังคงไม่มีความคุ้มค่า ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin มีค่าเฉลี่ยการรอดชีพสูงสุด ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่นานจึงทำให้มีค่ารักษาแบบประคับประคองอาการสูงกว่าค่ายาเคมีบำบัด เช่นเดียวกันกับการรักษาด้วยสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ที่จำเป็นต้องลดราคายาลงค่อนข้างมากเพราะประสิทธิผลของยาที่ทำให้มีชีวิตรอดมากขึ้น ทำให้มีค่ารักษาแบบประคับประคองอาการสูงขึ้น

แม้ว่าการลดราคา ยา pemetrexed ลงจะส่งผลให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้ความเต็มใจ ณ ปัจจุบัน (160,000 บาทต่อปีสุขภาพ) แต่อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรทุกตัวพบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin ไม่มีโอกาสที่จะคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้ความเต็มใจ ณ ปัจจุบัน ในขณะที่ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีโอกาสคุ้มค่า ร้อยละ 100 ดังแสดงในรูปที่ 6

#### 4.5 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีภาระงบประมาณน้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin อย่างเห็นได้ชัด ซึ่งเฉพาะต้นทุนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ประกอบด้วย ค่าการบริการทางการแพทย์ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ค่าตรวจประเมินร่างกายก่อนการรักษา ค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาเคมีบำบัด และค่ายาที่ใช้ร่วมขณะรักษาและหลัง ในขณะที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin มีมูลค่ารวม 5 ปีมากกว่าประมาณ 7.6-8.2 เท่า สำหรับงบประมาณของการรักษาแบบประคับประคองทั้ง 3 สูตรยาแตกต่างกันไม่มากนัก

#### 4.6 ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรยาจากการศึกษาทางคลินิกเพียงทางเลือกที่สนใจเท่านั้น เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ต้องการศึกษาเปรียบเทียบกันทั้งทางตรงและทางอ้อม อีกทั้งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบการศึกษาทางคลินิกที่มีในปัจจุบันมีความแตกต่างกันของลักษณะประชากร ระเบียบวิธีวิจัย ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการ รวมถึงปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ทำให้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมาน (meta-analysis) เกิดความแตกต่างของข้อมูล (heterogeneity) อย่างมาก ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกใช้ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจากการศึกษาทางคลินิกที่มีระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานวิชาการสูงสุดของแต่ละสูตรยา อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบผลการศึกษาจากการใช้ข้อมูลประสิทธิผลจากการศึกษาทางคลินิกที่ต่างกันอาจยังไม่มีความแม่นยำมากนัก ในอนาคตควรปรับปรุงแบบจำลองโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin เทียบกับ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin โดยตรง

เนื่องจากการศึกษานี้มีระยะเวลาจำกัดเพียง 6 เดือน อีกทั้งโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และความชุกน้อยในประเทศไทย ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยซึ่งป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงอ้างอิงค่าอรรถประโยชน์ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในต่างประเทศ และปรับค่าอรรถประโยชน์ดังกล่าวให้เหมาะสมกับค่าอรรถประโยชน์ของประชากรไทย นอกจากนี้ การศึกษาค่าอรรถประโยชน์ที่นำมาใช้อ้างอิงนั้นเก็บข้อมูลมาจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin ในอนาคตหากมีการศึกษาค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin จะส่งผลให้ผลการศึกษามีความแม่นยำมากขึ้น

ข้อจำกัดอีกหนึ่งประการของการศึกษานี้คือ ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง จะมีต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์เฉพาะอาการที่สำคัญบางอาการ โดยจะไม่รวมต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาอาการที่เกิดขึ้นจากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ ปอด ช่องท้อง กระดูก และสมอง เป็นต้น (32)

นอกจากนี้ มะเร็งเยื่อหุ้มปอดถือว่าเป็นโรคหายากพบอุบัติการณ์น้อย จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบรายงานอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในลำดับแรกซึ่งส่งผลให้ต้องหยุดยาเพื่อรับการ

รักษาแบบประคับประคองหรือเปลี่ยนสูตรการรักษาเป็นลำดับที่ 2 (second-line) ซึ่งมีสูตรการรักษาที่หลากหลาย ได้แก่ ยา pemetrexed gemcitabine และ vinorelbine โดยการจะเลือกใช้สูตรใดนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยที่แตกต่างกัน เช่น สูตรยาเคมีบำบัดในลำดับแรก และสิทธิ์การรักษาของผู้ป่วย เป็นต้น ในการศึกษาครั้งนี้จึงถือว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในลำดับแรก จะได้รับการรักษาแบบประคับประคองในลำดับถัดมา

ตลอดทั้งการศึกษานี้ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรศาสตร์สาขามะเร็งวิทยา และได้ผ่านรับฟังความเห็นของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจากภาคส่วนต่าง ๆ จากการประชุมพิจารณาโครงการงานวิจัยและผลการศึกษาเบื้องต้น

#### 4.7 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาพบว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ด้วยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ platinum ไม่ว่าจะ เป็น cisplatin หรือ carboplatin ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้เพดานความเต็มใจจ่ายของสังคมไทย อย่างไรก็ตาม การลดราคา ยา pemetrexed ขนาดบรรจุ 500 และ 100 มิลลิกรัมลงร้อยละ 96 ของราคาเดิม หรือเท่ากับ 1,348 บาท สำหรับขนาด 500 มิลลิกรัม และ 393 บาทสำหรับ 100 มิลลิกรัม จะทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หรือมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 154,179 บาทต่อปี สุขภาวะ และจากการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรที่ใช้ทั้งหมดในแบบจำลอง ณ สถานการณ์ที่มีการลดราคา ยา pemetrexed ลง พบว่า ความน่าจะเป็นที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวจะคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรยานี้จะมีภาระงบประมาณของรัฐบาลภายใน 5 ปีข้างหน้า 17,092,190 บาท

สำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร pemetrexed ร่วมกับ carboplatin ในกลุ่มประชากรเดียวกันนี้ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แม้ว่าจะมีการลดราคา ยา pemetrexed ร้อยละ 100 ทั้งนี้ เนื่องจากมีต้นทุนการรักษาแบบประคับประคองสูงมาก ภาระงบประมาณของรัฐบาลภายใน 5 ปีข้างหน้าของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรจึงมีมูลค่าสูงที่สุด เท่ากับ 39,466,259 บาท

แม้ว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งสองสูตรจะไม่มีค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม แต่หากมีการต่อรองราคาและพิจารณาในประเด็นด้านสังคมและจริยธรรม เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยมีค่อนข้างต่ำเช่นเดียวกับโรคโคเชอร์ที่มีอาการแสดงทางคลินิกแบบชนิดที่ 1 อีกทั้งในปัจจุบันมียาในการศึกษาที่ถูกรับรองอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ได้แก่ cisplatin gemcitabine และ carboplatin แต่ข้อบ่งใช้เป็นการรักษาโรครอื่นที่ไม่ใช่โรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (33) ดังนั้น เบื้องต้นควรพิจารณาทั้ง 3 ให้มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเยื่อหุ้มปอด และพิจารณา ยา pemetrexed ให้บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อให้ประชากรไทยได้เข้าถึงยาดังกล่าวได้อย่างเท่าเทียม

## เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย โชควิวัฒน์. แร่ใยหินโครโซไทล์ (Chrysotile Asbestos ). กรุงเทพมหานคร: แผนงานพัฒนาวิชาการและกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ (คคส.); 2558.
2. Robinson BW, Musk AW, Fau - Lake RA, Lake RA. Effect of NSAIDs and COX-2 inhibitors on the incidence and severity of asbestos-induced malignant mesothelioma: evidence from an animal model and a human cohort. *Lung Cancer*. 2014;86(1):29-34.
3. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajrang S, et al. *Cancer in Thailand volume VIII 2010-2012*. 2015.
4. van Thiel E, van Meerbeeck JP. European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(12):503-10.
5. Nicholas J, Vogelzang, James J, Rusthoven, James Symanowski, Claude Denham, E. Kaukel, Pierre Ruffie, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.
6. Fennell D SP, Ceresoli G, et al. Tumor response to chemotherapy predicts longer survival in an individual patient meta-analysis of 1205 patients with esothelioma. *J Thorac Oncol* 2009;4:S347.
7. Dundar Y, Bagust A, Dickson R, Dodd S, Green J, Haycox A, et al. Pemetrexed disodium for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and economic evaluation. 11. 2007;1(1-90).
8. Mei Zhana, Hanrui Zhenga, Ting Xua, Yu Yangb, Li Q. Cost-effectiveness analysis of additional bevacizumab to pemetrexed plus cisplatin for malignant pleural mesothelioma based on the MAPS trial. *Lung Cancer*. 2017 Aug;110:1-6.
9. Woods B, Paracha N, Scott DA, Thatcher N. Raltitrexed plus cisplatin is cost-effective compared with pemetrexed plus cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2012 Feb;75(2):261-7.
10. บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข (บัญชียาหลักแห่งชาติแผนปัจจุบัน) [Internet]. 2 5 5 9 . Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list>.
11. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์สำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุงที่ 2. นนทบุรี2557.
12. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Malignant Pleural Mesothelioma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), editor2017.
13. Armando Santoro, Mary E. O'Brien, Rolf A. Stahel, Kristiaan Nackaerts, Paul Baas, Meinolf Karthaus, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemonaïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(7):756-63.

14. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002 Aug 27;87(5):491-6.
15. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี2552.
16. สำนักงานสถิติแห่งชาติ [Internet]. Available from: <http://www.nso.go.th/sites/2014>.
17. J. Steer, G. Bough y, A.R.A. Razak yz, G.J. Meachery, A. Hughes. Life after first-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a North-East England experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Apr;22(3):231-5.
18. MacLeod N, Kelly C, Stobo J, McMahon L, Taggart D, Fallon M, et al. Pain in Malignant Pleural Mesothelioma: A Prospective Characterization Study. *Pain Med*. 2016 Nov;17(11):2119-26.
19. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า. รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศไทย พ.ศ.2558: กระทรวงพาณิชย์ ; 2 5 5 8 [ 2 3 มิ . ย . 2 5 5 9 ] . Available from: [http://www.indexpr.moc.go.th/price\\_present/TableIndexG\\_region.asp?nyear=2558&Province\\_code=5&table\\_name=cpig\\_index\\_country&type\\_code=g&check\\_f=i&comm\\_code=4&Submit=+%B5%A1%C5%A7+](http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/TableIndexG_region.asp?nyear=2558&Province_code=5&table_name=cpig_index_country&type_code=g&check_f=i&comm_code=4&Submit=+%B5%A1%C5%A7+).
20. อاهر รี้วไพลย์. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานของโครงการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ 2009. Available from: <http://costingmenu.hitap.net/>.
21. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) 2017 [cited 2 0 1 7 June]. Available from: [https://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=drug\\_normal](https://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=drug_normal).
22. D T Arnold, C E Hooper, A Morley, P White, I D Lyburn, J Searle, et al. The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial. *Br J Cancer*. 2015 Mar 31;112(7):1183-9.
23. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):539-45.
24. Juntana Pattanaphesaj and Montarat Thavorncharoensap. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to EQ-5D-3L in the Thai diabetes patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:14.
25. Rungpetch Sakulbumrungsil. Pricing and Patient Access Framework to Support Universal Coverage in Thailand. Chulalongkorn University, Bangkok: 2016.
26. Martha Embrey. MDS-3 : Managing access to medicines and health technologies: Management sciences for health, Inc.; 2012.
27. Sruamsiri R, Ross-Degnan D, Lu CY, Chaiyakunapruk N, Wagner AK. Policies and programs to facilitate access to targeted cancer therapies in Thailand. *PloS one*. 2015;10(3)

28. อุษณา ตัณมุขยกุล, ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล, กิตติพงษ์ ธิบุรณ์บุญ, พัชรา ลีฬหวรงค์, ยศ ตีระวัฒนา นนท์. การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโกเชร์ด้วยเอนไซม์อิมิกลูเซอ เรส (Cost utility analysis and budget impact analysis of imiglucerase fortreatment of Gaucher disease patients). โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ: 2555.
29. สุรศักดิ์ บุรณตรีเวทย์. Mesothelioma of pleura. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, 2560.
30. Adel AM AHZ, El Sheikh ET, El Sharawy IA, Gobran NS. Malignant pleural mesothelioma: A retrospective analysis of clinicopathological and survival data. Thorac Cancer. 2011 Feb;2(1):16-23.
31. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, Vernhout RM, Surmont VF, Hoogsteden HC, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2006 Jan;1(1):25-30.
32. ASCO Annual Meeting. Patterns of metastases in malignant pleural mesothelioma in the modern era: Redefining the spread of an old disease. 2017.
33. บัญชียาและหลักฐานเชิงประจักษ์ [Internet]. 2017. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine>.