**การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Dasatinib และ Nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังที่ดื้อหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วย Imatinib**

**1.ที่มาของปัญหา (Background)**

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง (Chronic Myeloid Leukemia, CML) เป็นโรคที่พบมากเป็นอันดับที่ 3 ในกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาว จัดอยู่ในกลุ่ม myeloproliferative disorder เกิดจากความผิดปกติของ pluripotential stem cells ที่ผลิตในเซลล์ไขกระดูกซึ่งมักพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด myeloid เพิ่มขึ้นสูง นอกจากนี้มักตรวจพบความผิดปกติของสารพันธุกรรม โดยประมาณร้อย 95 ในผู้ป่วย CML เป็นผลมาจากการมีโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 สลับที่กันเรียกว่า Philadelphia chromosome [[1](#_ENREF_1)] เป็นผลทำให้เกิดการรวมตัวกันของยีน BCR-ABL สารที่สร้างจากการรวมตัวกันของยีนดังกล่าวคือ เอนไซม์โปรตีนที่มีชื่อว่า tyrosine kinase จะมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค CML เนื่องจาก tyrosine kinase ทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวให้แบ่งตัวอย่างผิดปกติจนเกิดเป็นมะเร็ง ผู้ป่วย CML มักมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด อึดอัด แน่นท้อง คลำก้อนได้ที่ชายโคลงซ้าย บางรายอาจไม่มีอาการเลย แต่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงจากการตรวจสุขภาพทั่วไป [[2](#_ENREF_2), [3](#_ENREF_3)]

การดำเนินของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง แบ่งออกได้ 3 ระยะ คือ

* 1. ระยะเรื้อรัง (Chronic phase)

ระยะนี้ผู้ป่วยมักไม่มีอาการใดๆ สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ระยะนี้จะมี blast cell หรือเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าร้อยละ 15 ในกระแสเลือดหรือในไขกระดูกมี basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 20 [[4](#_ENREF_4)] ในปี ค.ศ.1998 มีรายงานเกี่ยวกับอัตราของการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน chronic phase ประมาณร้อยละ 33 และผู้ป่วยจะอยู่ใน chronic phase ประมาณ 3-5 ปี จึงเข้าสู่ accelerated phase หรือ blast phase ซึ่งโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น การมีโรคแทรกซ้อนอื่นๆ เช่นโรคหัวใจ และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ

* 1. ระยะลุกลาม (Accelerated phase)

ระยะนี้บางครั้งจะมีการดำเนินของโรคค่อนข้างเร็ว และจะพบปริมาณของ blast cell อยู่มากในกระแสเลือดหรือไขกระดูก (ประมาณร้อย 15-30) มี basophil ในเลือดเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20 และเริ่มมี clonal evaluation ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนเพลียและเหนื่อย บางครั้งอาจมีอาการไข้ ติดเชื้อ เลือดออก ม้ามโต การดำเนินของโรคในระยะนี้จะใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 18 เดือน ก่อนที่จะเข้าสู่ blast phase ในบางรายผู้ป่วยจะอยู่ในระยะ accelerated phase เพียง 6 เดือนแล้วเข้าสู่ระยะ blast phase [[1](#_ENREF_1)]

* 1. ระยะเฉียบพลัน (Blast phase)

ระยะนี้อาการจะเหมือนมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน จะพบจำนวนของ blast cell ในปริมาณที่สูงมากในกระแสเลือดหรือไขกระดูก มากกว่าร้อยละ 30 และมีการแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูกที่มีรูปร่างและลักษณะของ blast ในกระแสเลือด ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการถ่ายเลือดและนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงรวมถึงการดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยที่อยู่ใน blast phase มักจะเสียชีวิตภายในเวลาอันสั้น ประมาณ 3-6 เดือน [[1](#_ENREF_1)]

อุบัติการณ์การเกิด CML ทั่วโลกมีค่าเฉลี่ยที่ 1.0-1.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี [[5](#_ENREF_5)] ส่วนใหญ่จะพบในอายุเฉลี่ย 55-60 ปี และจะตรวจพบโรคตั้งแต่ chronic phase คิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในประเทศไทยอุบัติการณ์การเกิด CML มีประมาณ 0.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี [[6](#_ENREF_6)] พบได้บ่อยในกลุ่มอายุช่วง 38-42 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง(1:3:1) ในการรักษาผู้ป่วย chronic phase CML นั้นส่วนใหญ่ จะใช้ยา Imatinib ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [[7](#_ENREF_7)] มีผลออกฤทธิ์เฉพาะเจอะจงต่อ Philadelphia chromosome โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ที่สร้างจากยีน BCR-ABL และมีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาว่า สามารถควบคุมการดำเนินของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ยา Imatinib ในแต่ละรายขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น ระยะของโรค อายุ และการตอบสนองในการรักษายา โดยทั่วไปขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยระยะ chronic phase ส่วนใหญ่คือ 400 มก./วัน มีการศึกษาทางคลิกนิรายงานว่า ประมาณร้อยละ 92 ของผู้ป่วย CML ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Imatinib ไม่มีอาการข้างเคียง หรือ มีในระดับน้อยถึงปานกลาง [[2](#_ENREF_2)] อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาได้รายงานการดื้อ/ไม่ทนยา Imatinib ในผู้ป่วย chronic phase CML คิดเป็นร้อยละ 25-40 [[8-10](#_ENREF_8)] ซึ่งในปัจจุบัน มีการรักษาทางเลือกอื่นเมื่อเกิดการดื้อ/ไม่ทนยา Imatinib เช่น

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Stem cell transplantation) เป็นวิธีการรักษาวิธีเดียวที่สามารถรักษาให้ผู้ป่วยหายขาดได้ อย่างไรก็ตามวิธีการรักษานี้นี้ยังมีข้อจำกัด คือ การหาผู้บริจาค (Donor) ที่มี HLA ตรงกับผู้ป่วยซึ่งโอกาสที่ HLA จะตรงกันนั้นมีน้อยมาก และผู้เข้ารับการรักษาควรมีอายุไม่เกิน 50 ปี เนื่องจากมีอัตราในการเสียชีวิตจากการรักษาค่อนข้างสูงในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ทำให้มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 20 ทีสามารถเข้ารับการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ การรักษานี้มีค่าใช้จ่ายประมาณ 700,00 บาท [[3](#_ENREF_3), [4](#_ENREF_4)]
2. การเพิ่มปริมาณการให้ยา Imatinib เป็น 600-800 มก./วันหากผู้ป่วยทนต่อยาได้ [[11](#_ENREF_11)] สำหรับในประเทศไทยนั้นยังไม่อนุมัติให้ใช้ยาเกิน 400 มก./วัน ตามคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)
3. Nilotinib เป็นยาในกลุ่ม second generation TKIs มีกลไกการทำงานที่ใกล้เคียงกันกับ Imatinib คือการออกฤทธิ์ยับยั้งการผลิตเอนไซม์ tyrosine kinase ของยีน BCR-ABL มีรายงานว่ายานี้มีประสิทธิภาพและมีความจำเพาะต่อ tyrosine kinase มากกว่า Imatinib [[12](#_ENREF_12)] และเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย CML ในระยะ chronic phase ที่ไม่สามารถตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่อยา Imatinib ในปริมาณ dose ปกติ (normal-dose Imatinib) [[13](#_ENREF_13)] และใช้ในการรักษาผู้ป่วยระยะ accelerated phase อีกด้วย และควรระวังหากมีการใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเบาหวานหรือไขมันในเลือดสูงที่รุนแรงและควบคุมไม่ได้
4. Dasatinib เป็นยาในกลุ่ม second generation TKIs เช่นกัน มีการศึกษารายงานว่า Dasatinib ให้ผลตอบสนองในการรักษาได้ดีกว่า Imatinib [[14](#_ENREF_14)] นอกจากนี้ยังใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วย CML ในระยะ accelerated phase หรือ blast phase อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังหากใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ COPD หัวใจล้มเหลว เลือดออกในกระเพาะอาหาร
5. Hydroxyurea เป็นยาเคมีบำบัดซึ่งควบคุมโรคได้ในระยะสั้นจึงถือเป็นการรักษาแบบประคับประคอง กรณีที่แพทย์วินิจฉัยแล้วว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้หรือมีข้อจำกัดอย่างอื่นอาจะให้ยา Hydroxyurea [[3](#_ENREF_3)] อย่างไรก็ตามการให้ยา Hydroxyurea มีประโยชน์คือทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นพอสมควร

การทบทวนวรรณกรรมการศึกษาที่ทำการประเมินความคุ้มค่าของยาต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ normal-dose Imatinib พบว่ามีอย่างน้อย 2 การศึกษา [[11](#_ENREF_11), [15](#_ENREF_15)] ดังตารางต่อไปนี้

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| วารสาร | Value in Health | Acta Oncologica |
| ปีที่ตีพิมพ์ (ค.ศ.) | 2011 | 2010 |
| ชื่อผู้แต่ง | Martin Hoyle | Ola Ghatnekar |
| ประเทศ | สหราชอาณาจักร | สวีเดน |
| วิธีที่ใช้ประเมิน | cost-utility analysis (CUA) | CUA |
| ยาที่ทำการศึกษา | Dasatinib (100 mg/d)  Nilotinib (800 mg/ d) | Dasatinib (140 mg/day) |
| ตัวเปรียบเทียบ | High-dose Imatinib (800mg/d) | High-dose imatinib (800 mg/day) |
| ประชากร | * ผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย Imatinib อายุ 56 ปีขึ้นไป * ผู้ป่วย chronic phase CML ที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย Imatinib และมีอายุ 56 ปีขึ้นไป | * ผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย low-dose Imatinib และมีอายุ 60 ปีขึ้นไป |
| มุมมอง | ผู้ให้บริการ | สังคม |
| แบบจำลอง | Makov (2-month cycle) | Makov (1-month cycle) |
| กรอบระยะเวลา | 44 ปี | 10 ปี |
| ผลลัพท์ทางสุขภาพ | ปีชีวิตที่มีคุณภาพ (QALY) | QALY |
| การปรับลด | 3.5% ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพท์ทางสุขภาพ | 3% ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพท์ทางสุขภาพ |
| การวิเคราะห์ความแปรปรวน | Probabilistic and one-way sensitivity | Probabilistic sensitivity |
| ผลการศึกษา | กลุ่มดื้อยา Imatinib   * Dasatinib vs. high-dose Imatinib = £91,499 per QALY * Niotinib vs. high-dose Imatinib = £0 per QALY   กลุ่มไม่ทนต่อยา Imatinib  Niotinib vs. Interferon alpha =  £82,619 per QALY | €6,880 per QALY |
| เกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า | £ 30,000 | € 68,190 |
| มีความคุ้มค่าหรือไม่ | Dasatinib ไม่คุ้มค่า  Nilotinib คุ้มค่า | Dasatinib คุ้มค่า |

Dasatinib ถูกแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ normal-dose Imatinib (ข้อมูลจาก National Comprehensive Cancer Network 2009) ขณะที่ National Institute for Health and Clinical Exellence (NICE) ได้แนะนำ Nilotinib ในปี ค.ศ. 2011 [[16](#_ENREF_16)] ในประเทศไทย Dasatinib และ Nilotinib ยังไม่ถูกบรรจุลงในบัญชียาหลักแห่งชาติ แม้การศึกษาทางคลินิคจะให้ผลว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีแต่มีราคาค่อนข้างสูง การเข้าถึงยา Dasatinib และ Nilotinib ยังจำกัดมีข้อจำกัดโดยเฉพาะผู้ป่วยในระบบประกันสังคมที่ต้องแบกรับภาระค่ายาเองทั้งหมด

ในประเทศไทยทั้งยังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่มนี้ แม้ว่าจะมีข้อมูลความคุ้มค่าในต่างประเทศแต่การนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากบริบทของแต่ละประเทศนั้นแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษานี้จึงจะทำการประเมินความคุ้มค่าการรักษาด้วยยา Dasatinib ในผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose Imatinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยา Hydroxyurea และทำการประเมินความคุ้มค่าการรักษาด้วยยา Nilotinib ในผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose Imatinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยา Hydroxyurea โดยมีความคาดหวังที่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์และเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุ Dasatinib และ/หรือ Nilotinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

1. **วัตถุประสงค์ (Objectives)**
   1. เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Dasatinib เทียบกับ Hydroxyurea และประเมิน Nilotinib เทียบกับ Hydroxyurea ในการรักษาผู้ป่วย CMLระยะเรื้อรังที่ดื้อต่อการรักษาด้วย normal-dose Imatinib เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ
   2. เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณจากการใช้ยา Dasatinib และ/หรือ Nilotinib ในการรักษาผู้ป่วยCML
2. **วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์ (methods/analytical framework)**
   1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-base economic evaluation) โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (budget impact analysis) มีรายละเอียดดังนี้

* + 1. ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย normal-dose Imatinib (400mg ต่อวัน) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยยืนยันจากแพทย์

* + 1. ตัวเปรียบเทียบ
       - การรักษาด้วยยา Dasatinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Hydroxyurea
       - การรักษาด้วยยา Nilotinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Hydroxyurea
    2. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของอรรถประโยชน์ โดยคำนวณหาปีชีวิตที่มีคุณภาพ (QALY) จากช่วงอายุขัย (life expectancy) คูณด้วยคะแนนอรรถประโยชน์ โดยคะแนนอรรถประโยชน์ได้มาจากการใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D กับกลุ่มผู้ป่วย CML ในแต่ละสภานะสุขภาพ (health state)

* 1. มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ หมายถึง

* ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล
* ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย/ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ
  1. กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษานี้ กำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถมีการเปลี่ยนแปลงได้ทุกๆ 2 เดือน (2-month model cycle) และให้เหตุการณ์ต่างๆในแบบจำลองวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (life time)

* 1. อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 ต่อปี

* 1. การพัฒนาแบบจำลอง
     1. ใช้แบบจำลอง Markov model ดังนี้

Imatinib-resistant/-intolerant chronic phase-CML

* + 1. สมมติฐานสำคัญ คือ
* อายุที่เข้ามาในแบบจำลอง คือ 38 ปี ตามอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย CML ในประเทศไทย
* หลังจากได้รับ 2nd line treatment ผู้ป่วยจะเข้าสู่ accelerated phase และ blast phase ณ เวลา median survival ของแต่ละทางเลือกในการรักษา (การรักษาด้วย Dasatinib, Nilotinib และ Hydroxyurea)
  + 1. กำหนดให้มี 2 สถานการณ์จำลอง (senario) คือ
* สถานการณ์ที่มีการตรวจยีนก่อนให้ยาในกลุ่ม TKI
* สถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจยีนก่อนให้ยาในกลุ่ม TKI
  1. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล
     1. การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปร
* ข้อมูลปีชีวิตที่มีคุณภาพได้มาจาการวิธีเก็บข้อมูล utility จากกลุ่มผู้ป่วย 5 กลุ่ม คือ 1) ผู้ป่วย chronic phase-CML ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Dasatinib 2) ผู้ป่วย Chronic phase-CML ที่ได้รับการรักษาด้วยยา NIlotinib 3) ผู้ป่วย chronic phase-CML ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Hydroxyurea 4) ผู้ป่วย accelerated phase-CML และ 5) ผู้ป่วย blast phase-CML
* ข้อมูลต้นได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลในประเทศ ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลจะทำการเก็บข้อมูลใหม่จากเวชระเบียนหรือจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ
* ข้อมูลประสิทธิผลของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ และทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis)
* สำหรับความน่าจะเป็นของการย้ายจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่ง ใช้วิธีทบทวนวรรณกรรมทั้งเอกสารภาษาไทยและอังกฤษที่เกี่ยวข้อง กรณีที่ไม่พบข้อมูลจะใช้ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ
  + 1. การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

ปีชีวิตที่มีคุณภาพจากการรักษาด้วย Dasatinib(หรือ Nilotinib) – ปีชีวิตที่มีคุณภาพจากการรักษาด้วย Hydroxyurea

ต้นทุนของการรักษาด้วย Dasatinib(หรือ Nilotinib) – ต้นทุนของการรักษาด้วย Hydroxyurea

* + 1. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

แบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยใช้เทคนิค second ordered Monte Carlo simulation โดยทำการจำลองผลลัพท์ซ้ำกัน 1,000 ครั้ง และหาความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งหน่วยปีชีวิตที่มีคุณภาพ (willingness-to-pay threshold) ที่ได้เพิ่มขึ้นจากการรักษาด้วย Dasatinib หรือ Nilotinib ภายใต้มุมมองทางสังคม และนำเสนอเป็น acceptability curve เพื่อใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจ

* + 1. การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (5 ปี)

คำนวณจากความชุกของ Ph-positive chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose Imatinib และต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล แล้วทำการประมาณภาระงบประมาณสำหรับ 5 ปีข้างหน้า

1. **การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล (dissemination plan)**

การนำเสนอผลการศึกษาต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์เสนอต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมถึงเผยแพร่ข้อมูลการศึกษาต่อสาธารณชนอย่างกว้างขวาง

1. **แผนการดำเนินงาน (Timeline)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **การดำเนินงาน** | **เดือน** | | | | | | | | |
| **มค** | **กพ** | **มีค** | **เมย** | **พค** | **มิย** | **กค** | **สค** | **กย** |
| ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำโครงร่าง |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่าง |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| เก็บข้อมูล |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| วิเคราะห์ข้อมูล |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| เสนอคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์ และคณะอนุกรรมการฯ รวมถึงปรับปรุงงานวิจัยตามข้อเสนอแนะ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. **แผนงบประมาณ (Budget)**

| **กิจกรรม** | **รายละเอียด** | **งบประมาณ** | **รวม** |
| --- | --- | --- | --- |
| **1. ค่าตอบแทน** |  |  | **336,000** |
| 1.1 นักวิจัย | 1 คน x 8 เดือน x 25,000 บาท | 200,000 |  |
| 1.3 ผู้ช่วยนักวิจัย | 1 คน x 8 เดือน x 17,000 บาท | 136,000 |  |
| **2. ค่าดำเนินการ** |  |  | **184,000** |
| 2.1 ค่าจัดประชุมทีมวิจัย | 8 ครั้ง x 500 บาท | 4,000 |  |
| 2.2 ค่าทบทวนวรรณกรรม | 30,000 บาท | 30,000 |  |
| 2.3 ค่าจัดการประชุมผู้เชี่ยวชาญ | 2 ครั้ง x 30,000 บาท | 60,000 |  |
| 2.4 ค่าตรวจสอบคุณภาพงาน | 5 คน x 2,000 บาท | 10,000 |  |
| 2.5 ค่าเก็บข้อมูล | 30,000 บาท | 30,000 |  |
| 2.6 ค่าจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ | 500 เล่ม x 100 บาท | 50,000 |  |
| **งบประมาณรวมทั้งสิ้น** |  |  | **520,000** |

1. **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

ผลการศึกษาสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุ Dasatinib หรือ Nilotinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติและคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

**เอกสารอ้างอิง**

**1. Garside, R., et al., *The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review.* Health Technol Assess, 2002. 6(33): p. 1-162.**

**2. หน่วยโรคโลหิต โรงพยาบาลราชวิถี, *ไขปัญหาข้องใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (Chronic Myeloid Leukemia)*.**

**3. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช), *การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ (Chronic Myeloid Leukemia): มะเร็งเม็ดเลือดขาว และต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่: แนวทางและเวชปฏิบัติ.* 2549.**

**4. ชมรมโรคเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอิลอยด์แห่งประเทศไทย, *แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอิลอยด์ (Chronic Myeloid Leukemia) สำหรับประเทศไทย.* 2554.**

**5. Warren, E., et al., *Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase.* Clin Ther, 2004. 26(11): p. 1924-33.**

**6. Kim, D.W., et al., *Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region: current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era.* Leuk Res, 2010. 34(11): p. 1459-71.**

**7. Gordois, A., et al., *Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia.* Br J Cancer, 2003. 89(4): p. 634-40.**

**8. Druker, B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2006. 355(23): p. 2408-17.**

**9. Ottmann, O.G., et al., *A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias.* Blood, 2002. 100(6): p. 1965-71.**

**10. Radich, J.P., *Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 122-8.**

**11. Ghatnekar, O., F. Hjalte, and M. Taylor, *Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib--a Swedish model application.* Acta Oncol, 2010. 49(6): p. 851-8.**

**12. Weisberg, E., et al., *AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL.* Br J Cancer, 2006. 94(12): p. 1765-9.**

**13. Deremer, D.L., C. Ustun, and K. Natarajan, *Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia.* Clin Ther, 2008. 30(11): p. 1956-75.**

**14. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2010. 362(24): p. 2260-70.**

**15. Hoyle, M., et al., *Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia.* Value Health, 2011. 14(8): p. 1057-67.**

**16. Hoyle, M., et al., *Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses*. 2011, National Institute for Health and Clinical Exellence**