

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ Gadoxetic acid(Primovist®)
ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)
ด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging)



รายงานวิจัยเรื่อง

“การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ Gadoteric acid (Primovist®) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma) ด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging)”

ผู้วิจัย

ภญ.ศตวรรษ มณีอ่อน

ผศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) ขอขอบพระคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้ซึ่งเป็นการศึกษาภายใต้โครงการจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์ เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม หน่วยงานผู้เป็นแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และมีนโยบายหรือความคิดเห็นไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.พญ. พรพิมพ์ กอแพร่พงศ์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล สำหรับคำปรึกษาที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษานี้ และ ญญ.พรรณภา แสงมาลา สำหรับข้อมูลและแบบจำลองในการรักษาโรคมะเร็งตับ นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่ช่วยให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะเพื่อปรับปรุงและแก้ไขการศึกษานี้ รวมทั้งพิจารณาความถูกต้องของผลการศึกษา ทำให้การดำเนินการวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณตัวแทนจากทุกภาคส่วนที่ได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ ที่เอื้อเพื่อคำแนะนำ ข้อมูลและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษานี้ ในการประชุมเพื่อพัฒนาโครงร่างและรายงานการศึกษาเบื้องต้น

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตลำดับต้นๆ ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย การตรวจวินิจฉัย HCC ได้ในระยะเริ่มต้นสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยให้ยืนยาวขึ้น โดยการตรวจวินิจฉัย HCC มักเป็นการตรวจโดยวิธีรังสีวินิจฉัย และการใช้สารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคจะช่วยให้การวินิจฉัยมีความถูกต้องแม่นยำมากยิ่งขึ้น ในปัจจุบัน Gadoxetic acid มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ แต่ยังมีราคาสูงเมื่อเทียบกับสารที่ช่วยเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคชนิดอื่นๆ ดังนั้นคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงต้องการข้อมูลด้านการประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยใช้ Gadoxetic acid เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณในการใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับ 1-3 เซนติเมตร

วิธีการศึกษา: การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี Conventional magnetic resonance imaging (cMRI) และ Gadoxetic acid enhanced MRI (Gd-MRI) เปรียบเทียบกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Multiple Detector Computed Tomography (MDCT) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับ 1-2 เซนติเมตร และ 1-3 เซนติเมตร โดยใช้แบบจำลอง Decision tree และ Markov ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ได้มาจากรายการต้นทุนมาตรฐาน ต้นทุนทั้งหมดจะถูกปรับเป็นมูลค่าในปี พ.ศ. 2557 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค โดยมูลค่าต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตจะถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบันในอัตราปรับลดร้อยละ 3 และวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis และ Probabilistic sensitivity analysis รายงานผลลัพธ์โดยใช้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-2 เซนติเมตร และ 1-3 เซนติเมตร เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี Gd-MRI (243,142 และ 113,450 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น) มีค่าน้อยกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI (1,061,224 และ 680,272 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น) ตามลำดับ ส่งผลให้การตรวจด้วย Gd-MRI มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับ 1-3 เซนติเมตร ซึ่งมีผลกระทบด้านงบประมาณจากการตรวจวินิจฉัยเท่ากับ 15 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 8 ล้านบาทในปีที่ 2, 3, 4 และ 5 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: หากเปรียบเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่าซึ่งกำหนดโดยคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น) การตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร ด้วยวิธี Gd-MRI จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI อย่างไรก็ตาม ทั้ง 2 วิธีควรเป็นทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC โดยเกณฑ์ในการเลือกใช้ขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้ทำการวินิจฉัยและทำการรักษา อย่างไรก็ตาม หากบรรจุยา Gadoxetic acid ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรคำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี Gd-MRI ด้วย

คำสำคัญ: ต้นทุนอรรถประโยชน์, HCC, Gadoxetic acid

สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ	1
1. บทนำ	6
2. วัตถุประสงค์การศึกษา	10
3. วิธีการศึกษา	10
3.1 รูปแบบการศึกษา	10
3.2 มุมมอง	12
3.3 ระยะเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....	12
3.4 อัตราการปรับลด	12
3.5 รูปแบบจำลอง	13
3.6 สมมติฐานสำคัญ.....	16
3.7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	16
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
4. ผลการศึกษา.....	23
4.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์.....	23
4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน.....	25
4.3 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ	28
5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	29
5.1 สรุปผลการศึกษา.....	29
5.2 ข้อจำกัดของการศึกษา	30
5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น.....	31
6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	31
7. รายละเอียดผนวกวิจัย.....	31
8. ผลประโยชน์ทับซ้อน	32
9. เอกสารอ้างอิง.....	32

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงตัวแปรที่ใช้ในการประเมินระยะ HCC ในแต่ละระบบการประเมิน HCC	7
ตารางที่ 2 ราคา ยา Gadoxetic acid ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	9
ตารางที่ 3 ตัวแปรค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือจากการวิเคราะห์เชิงปริมาณ.....	16
ตารางที่ 4 ตัวแปรความน่าจะเป็นที่ใช้ในแบบจำลอง Markov ของการรักษา HCC	17
ตารางที่ 5 ตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง	20
ตารางที่ 6 ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง	21
ตารางที่ 7 ต้นทุนรวมตลอดชีพ ปัสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร	24
ตารางที่ 8 ค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-2 เซนติเมตร	24
ตารางที่ 9 ต้นทุนรวมตลอดชีพ ปัสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-2 เซนติเมตร	25

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี MDCT, MRI และ Biopsy ตามลำดับ	13
รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี MRI, Gd-MRI และ Biopsy ตามลำดับ	13
รูปที่ 3 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี Gd-MRI และ Biopsy ตามลำดับ	14
รูปที่ 4 แสดงแบบจำลอง Markov ของการรักษา HCC	15
รูปที่ 5 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร ตรวจโดย Gd-MRI > Biopsy	26
รูปที่ 6 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-2 เซนติเมตร ตรวจโดย Gd-MRI > Biopsy	26
รูปที่ 7 Cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร แต่ละวิธีจะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่างๆ	28
รูปที่ 8 แสดงภาระงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยและการรักษาใน 5 ปีแรก หาก Gadoteric acid บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ.....	29

1. บทนำ

Hepatocellular carcinoma (HCC) คือ มะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ และเป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยมากเป็นอันดับที่ 6 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดทั่วโลก และมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง จากรายงานระบาดวิทยาของ HCC ในปี พ.ศ. 2551 พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก มีผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่จำนวน 748,300 ราย และมีผู้ป่วยมะเร็งตับเสียชีวิตจำนวน 695,900 ราย (1) อย่างไรก็ตาม กลไกการเกิดโรคมะเร็งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิด HCC คือ โรคตับแข็ง โดยผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น HCC พบว่าร้อยละ 80-90 เกิดจากโรคตับแข็ง (2) โดยภาวะของโรคตับแข็ง (Cirrhosis) เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งจากสุรา ผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิด HCC มีหลายปัจจัยดังต่อไปนี้ (3)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบริื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Metabolic disease เช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน

จากแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เสนอแนะให้กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด HCC ควรได้รับการตรวจคัดกรอง HCC ทุก 6 เดือน เนื่องจากการตรวจพบ HCC ได้ในระยะต้น จะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา HCC ได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น และจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น โดยผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่แนะนำให้มีการตรวจคัดกรอง ได้แก่ (4)

1. กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบริื้อรังที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ผู้เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 45 ปีหรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ที่เป็พาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีประวัติครอบครัวเป็น HCC
2. กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะ fibrosis
3. กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ

อุบัติการณ์ของโรคในประเทศไทย

ในประเทศไทย พบว่า ปี พ.ศ. 2551 มะเร็งตับและท่อน้ำดีพบบ่อยมากในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยมีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีรายใหม่เพศชาย 13,281 ราย (ASR=40.3) และเพศหญิง 6,143 ราย (ASR=16.6) และในแต่ละภาคของประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดีแตกต่างกัน โดยจำนวนของผู้ป่วยมะเร็งชนิด HCC นั้นมักพบมากในภาคใต้และภาคกลางของประเทศ ส่วนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ นั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (5)

ระยะโรคมะเร็งตับ (HCC)

การรักษาโรคมะเร็งตับขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่เป็น โดยการแบ่งระยะของ HCC มีหลายวิธี ได้แก่ Okada staging, the BCLC staging classification, French classification, TNM classification, the Chinese University Prognostic Index (CUPI), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) และ Child-Pugh classification (4) ในแต่ละวิธีจะมีค่าตัวแปรที่ใช้ในการประเมินแตกต่างกัน ดังตารางที่ 1 (6)

ตารางที่ 1 แสดงตัวแปรที่ใช้ในการประเมินระยะ HCC ในแต่ละระบบการประเมิน HCC

วิธีการแบ่งระยะโรค (Classification)	ตัวแปร		
	ระยะของก้อนเนื้อ (Tumor stage)	การทำงานของตับ (Liver function)	สถานะทางสุขภาพ (Health status)
Okuda stage	50% liver involvement	Bilirubin Albumin Ascites	-
French	Portal invasion AFP	Bilirubin Alkaline phosphatase	Karnofsky
CLIP	Portal invasion </> 50% liver involvement AFP	Child-Pugh	-
BCLC	Portal invasion Metastases Morphology	Child-Pugh Portal hypertension Bilirubin	PST
CUPI	TNM AFP	Ascites Bilirubin Akaline phosphatase	Symptoms
TNM	Morphology Vascular invasion Metastases	Fibrosis	-

จากแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ แนะนำให้ใช้ TNM classification ในการแบ่งระยะโรค และรายงานผลการรักษาโดยนำค่าที่ประเมินได้จาก Primary Tumor (T), Regional Lymph Nodes (N) และ Distant Metastasis (M) มาแบ่งระยะของ HCC นอกจากนี้ยังสามารถใช้ CLIP classification มาแบ่งระยะของโรคเพื่อประเมินก่อนการรักษาและช่วยพยากรณ์โรคได้เช่นกัน

แนวทางการรักษา

การรักษา HCC นั้นมีหลายวิธี โดยวิธีที่แพทย์ใช้พิจารณาในการรักษาผู้ป่วยขึ้นอยู่กับระยะของ HCC ของผู้ป่วย โดยมีวิธีการรักษา ดังนี้ (4)

1. วิธีการรักษา HCC แบบ curative treatment ได้แก่
 - การผ่าตัดตัดคลยกรรม (resection)
 - Ablative therapies เช่น radiofrequency ablation (RFA)
 - การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)
2. วิธีการรักษา HCC แบบ palliative treatment
 - การรักษาด้วยรังสีร่วมรักษา transarterial chemoembolization (TACE)
 - การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด systemic chemotherapy หรือ targeted chemotherapy โดยยา Sorafenib
3. ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (Terminal stage) ซึ่งเป็นการรักษาแบบประคับประคองตามอาการของโรค

แนวทางการตรวจวินิจฉัย HCC (4)

การตรวจวินิจฉัย HCC โดยทั่วไปใช้วิธีการตรวจ tumor markers ได้แก่ alfa-fetoprotein (AFP) ซึ่งมีค่าปกติเท่ากับ 10-20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หาก AFP มีค่ามากกว่า 200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในการวินิจฉัยว่าเป็น HCC จะทำการตรวจวินิจฉัยทางรังสีและ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อร่วม และการตรวจวินิจฉัยทางรังสีที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัย HCC มี 3 วิธี คือการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีอัลตราซาวด์ (Ultrasonography, US) การตรวจวินิจฉัยด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography, CT) และการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance image, MRI)

โดยแนวทางการตรวจวินิจฉัย สามารถเริ่มการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีอัลตราซาวด์ หากตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร จะทำการตรวจซ้ำโดยวิธีอัลตราซาวด์เพื่อดูขนาดของก้อนซึ่งอาจมีขนาดเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้นเพื่อจะได้ทำการตรวจวินิจฉัยต่อไป อย่างไรก็ตาม หากตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับมีขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร จะทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีทางรังสีด้วยเครื่อง CT และ MRI ที่มีความไวและความจำเพาะมากกว่าการตรวจด้วยวิธีอัลตราซาวด์เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น HCC หรือไม่

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธีรังสีวินิจฉัยสามารถให้ผลได้รวดเร็วและแม่นยำมากขึ้น ซึ่งการตรวจจะทำการใช้สารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคร่วมด้วย เช่น การใช้ที่บรังสีร่วมกับการตรวจด้วยวิธี CT หรือ MRI เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัย ในประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนสารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคกลุ่ม Gadolinium chelate ซึ่งเป็นสารที่ใช้ร่วมกับการตรวจโดยวิธี MRI ทั้งสิ้น 7 รายการ คือ (1) Gadobenate Dimeglumine (MultiHance[®]) (2) Gadodiamide (Omniscan[®]) (3) Gadopentetic acid

Dimeglumine (Magnevist®) (4) Gadoversetamide (OptiMARK®) (5) Gadoteric acid (Dotarem®) (6) Gadoxetic acid (Primovist®) และ (7) Gadobutrol (Gadovist®)

โดยสารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคกลุ่ม Gadolinium chelate ที่มีความจำเพาะกับเซลล์เนื้อเยื่อตับ ได้แก่ Gadoxetic acid หรือ Primovist® และ Gadobenic acid (MultiHance®) โดยใช้ในการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี MRI มีคุณสมบัติที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยได้ดียิ่งขึ้น อีกทั้งยังเพิ่มการตรวจวินิจฉัยพบ HCC ได้ในระยะต้นซึ่งมีก้อนเนื้อตับขนาดเล็กได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว สามารถหายขาดจากการเป็นโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้

ในการศึกษานี้ จะเน้นการศึกษาความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยใช้สารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ คือ Gadoxetic acid (Primovist®) ซึ่งได้มีการเสนอให้ดำเนินการศึกษาโดยคณะผู้เชี่ยวชาญสาขารังสี ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อมูลเทคโนโลยี

Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) มีสูตรโครงสร้าง คือ C₂₃H₂₈N₃O₁₁.Gd.2Na และมีน้ำหนักโมเลกุล 725.72 มีชื่อการค้าคือ Primovist® เป็นสารเพิ่มความแตกต่างของความทึบที่มีกาโดลิเนียมเป็นส่วนประกอบจัดเป็นสารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยโรคในกลุ่ม Paramagnetic contrast agent สำหรับ Magnetic resonance image (MRI) โดยมีข้อบ่งใช้ในการฉีดเข้าหลอดเลือดดำสำหรับการตรวจและระบุคุณลักษณะของรอยโรคที่ตับ ในผู้ใหญ่ที่ตรวจพบหรือสงสัย focal liver disease โดยวิธี T1-weighted MRI ซึ่งสามารถเพิ่มการวินิจฉัยรอยโรคในตับได้ดียิ่งขึ้น เช่น จำนวน ขนาด บริเวณที่มีการกระจายตัวและความชัดเจนและให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับชนิดและลักษณะของเนื้อเยื่อตับที่ผิดปกติแต่ละตำแหน่ง จึงช่วยเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัยขนาดยาใน 1 มิลลิลิตรประกอบด้วยสารสำคัญ disodium gadoxetate 0.25 มิลลิโมล (เทียบเท่ากับ disodium gadoxetate 181.43 mg) และขนาดแนะนำให้ใช้คือ 0.1 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (0.025 มิลลิโมลต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) (7, 8) Gadoxetic acid ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดยบริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด ตารางที่ 2 แสดงราคาขายอ้างอิงจากราคายานำเข้าที่กระทรวงสาธารณสุขต่อรองได้

ตารางที่ 2 ราคาขาย Gadoxetic acid ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (7)

ชื่อการค้า	ขนาดความแรง	รูปแบบ	ขนาดบรรจุ	บริษัท	ราคา (บาท)
Primovist®	181 mg/ml (10 ml)	Injection, prefilled	1 vial	บ.ไบเออร์ไทย จำกัด	6,420

จากการวิเคราะห์ห่อหุ้มของค่าความไวและความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัย HCC โดยใช้ Gadoxetic acid เป็นสารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่อง MRI ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง พบว่า ค่าความไวของ

Gadoxetic acid ใน HCC เท่ากับร้อยละ 91 และค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 95 นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) (ร้อยละ 78) พบว่าการใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัยด้วย เครื่อง MRI (ร้อยละ 93) มีค่าความไวมากกว่า (10, 11)

ในปัจจุบันมีเพียงการศึกษาต้นทุนในการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gadoxetic enhanced MRI เป็นวิธีแรก โดยเปรียบเทียบกับวิธี Multiple Detector Computed Tomography (MDCT) และ MRI ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น HCC ในประเทศไทย พบว่า การตรวจด้วย Gadoxetic enhanced MRI (US\$ 702/patient) มีค่าใช้จ่าย น้อยกว่าการตรวจโดยวิธี MRI (US\$ 930/patient) และ MDCT (US\$ 872/patient) (12) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี MRI เปรียบเทียบกับการตรวจวินิจฉัยวิธีอื่นๆ

จากข้อมูลเบื้องต้น พบว่ามะเร็งตับชนิด HCC เป็นโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้เป็น อันดับต้นๆ ของประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับเรื้อรัง นอกจากนี้ อุบัติการณ์ในการเกิด โรคมะเร็งตับชนิด HCC ยังมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศชาย และมักพบในผู้ป่วยโรค ตับแข็ง การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับได้ในระยะเริ่มต้นนั้น หากทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีที่แม่นยำมากขึ้น จะ ส่งผลให้แพทย์สามารถทำการรักษาได้อย่างรวดเร็ว ถูกต้องและเหมาะสมมากยิ่งขึ้น และการใช้ Gadoxetic acid ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับการตรวจและระบุรอยโรคในตับและมีความจำเพาะกับเซลล์เนื้อเยื่อตับ โดยเครื่อง แม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) จะช่วยส่งผลให้เพิ่มการวินิจฉัยได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม Gadoxetic acid ยังมี ราคาค่อนข้างสูง ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาด้านความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของ Gadoxetic acid สำหรับการตรวจ วินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC เปรียบเทียบกับการวินิจฉัยวิธีอื่นๆ ทั้งในต่างประเทศและประเทศไทย ดังนั้น คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงต้องการข้อมูลด้านความคุ้มค่าของ Gadoxetic acid สำหรับการ ตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับมาใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

2. วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ Gadoxetic acid ในการตรวจวินิจฉัย HCC โดย เครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging, MRI)
2. เพื่อประเมินผลกระทบต่อด้านงบประมาณ หากต้องการบรรจุ Gadoxetic acid ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) โดยมีรายละเอียดดังนี้

3.1.1 ประชากร/ผู้กลุ่มผู้ป่วย

เกณฑ์คัดเข้า

กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ HCC ดังนี้

- กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ผู้เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปีหรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ที่ เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีประวัติครอบครัวเป็น HCC
- กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นตับแข็ง
- กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ

โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตรด้วยวิธีอัลตราซาวด์

เกณฑ์คัดออก

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและได้รับการรักษา HCC และได้รับการรักษามาก่อน
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับ
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะลุกลามมาจากโรคอื่นๆ

3.1.2 แนวทางการตรวจวินิจฉัยที่เป็นตัวเปรียบเทียบในการศึกษา

การตรวจวินิจฉัย HCC โดยใช้วิธีตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT โดยหากผลการตรวจเป็นผลลบ จะทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี cMRI ซึ่งใช้สารกลุ่ม Gadolinium ที่ไม่ใช่สารที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ หากผลการตรวจยังได้ผลลบ จะทำการยืนยันผลโดยวิธี Liver biopsy/surgical ตามลำดับ

3.1.3 แนวทางการตรวจวินิจฉัยที่สนใจในการศึกษา

- (1) การตรวจวินิจฉัย HCC โดยใช้วิธีตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI ใช้สารกลุ่ม Gadolinium ที่ไม่ใช่สารที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ หากผลตรวจเป็นผลลบ จะทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี MRI ซึ่งใช้สาร Gadoxetic acid ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ หากผลการตรวจยังได้ผลลบ จะทำการยืนยันผลโดยวิธี Liver biopsy/surgical ตามลำดับ
- (2) การตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี MRI ซึ่งใช้ Gadoxetic acid ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เนื้อเยื่อตับ หากผลการตรวจเป็นผลลบ จะทำการยืนยันผลโดยวิธี Liver biopsy/surgical ตามลำดับ

โดยการศึกษาจะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI โดยใช้ Gadoxetic acid นั้นพบว่ามีการศึกษาที่จำกัดและมักเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับเล็กกว่า 2

เซนติเมตร ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี MRI โดยใช้ Gadoteric acid ในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับ 1-3 เซนติเมตรและขนาด 1-2 เซนติเมตรด้วย

3.1.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เรียกว่าปีสุขภาพ (QALYs) โดยคำนวณจากปีชีวิต (Life year) คูณด้วยคะแนนคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D ซึ่งประกอบไปด้วยข้อคำถามเกี่ยวกับสถานะสุขภาพใน 5 มิติ ได้แก่ การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำวัน ความเจ็บปวดหรือความไม่สุขสบาย และความวิตกกังวลหรือความซึมเศร้า ในกลุ่มผู้ป่วยหลังจากได้รับการรักษาหลังจากตรวจพบ HCC ข้อมูลรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษานี้อ้างอิงจากการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นชาวเอเชียโดยใช้เครื่องมือ EQ-5D-3L (8)

3.2 มุมมอง

การศึกษานี้ดำเนินการศึกษาโดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) โดยจะนำต้นทุนมาวิเคราะห์ในการศึกษาดังนี้

- ต้นทุนทางตรง (Direct Cost) ประกอบด้วย
 - ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (Direct Medical Cost) ได้แก่ ค่าตรวจวินิจฉัย ค่ายา ค่าการรักษา ค่าการบริการทางการแพทย์
 - ต้นทุนทางตรงที่เกิดกับผู้ป่วยอันเนื่องมาจากการเจ็บป่วย (Direct Non-Medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าที่พัก และค่าจ้างผู้ดูแลหรือค่าเสียโอกาสจากการขาดงานของผู้ดูแล ซึ่งจะนำมาวิเคราะห์เฉพาะในส่วนของมุมมองทางสังคม

ทั้งนี้ต้นทุนทางอ้อมหรือค่าเสียโอกาสจากการลาหยุดงานเพื่อการรักษาและค่าเสียโอกาสจากความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้ป่วยจะไม่ได้นำมาพิจารณาในการศึกษานี้ เนื่องจากหลีกเลี่ยงการนับซ้ำในการวิเคราะห์โดยวิธีต้นทุนรรถประโยชน์ (9)

3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

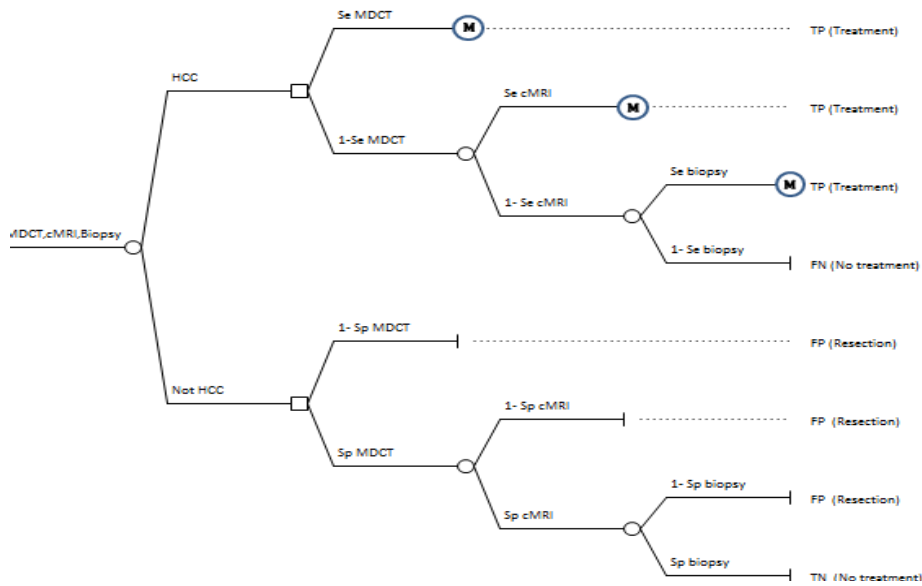
กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง คือ ตลอดอายุขัยของผู้ป่วย โดยเริ่มต้นจากผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัย HCC และดำเนินไปในแต่ละสถานะทางสุขภาพ (Health state) และสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต ส่วนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะใช้กรอบเวลาเท่ากับ 5 ปี

3.4 อัตราการปรับลด

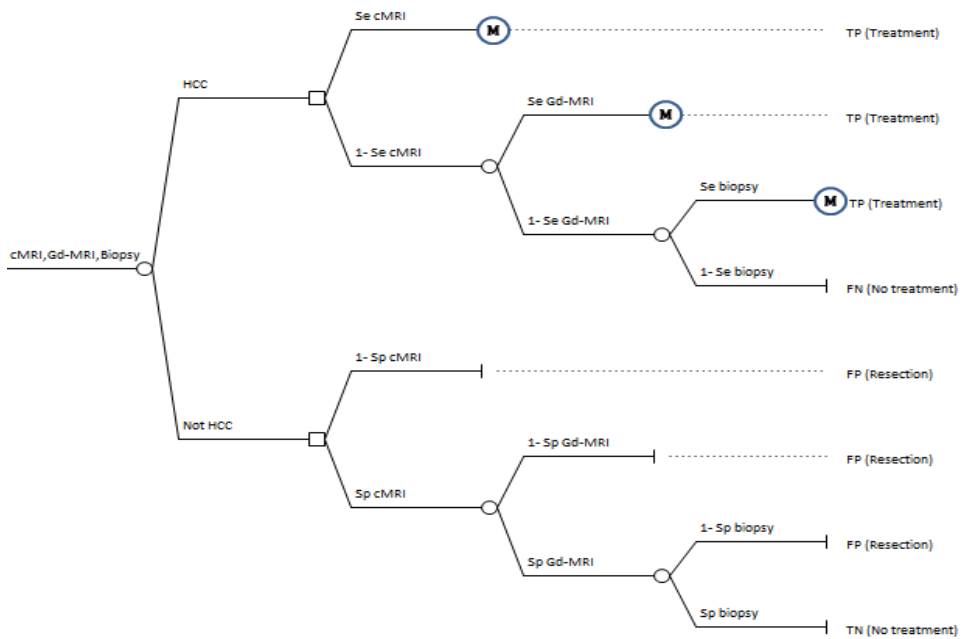
เนื่องจากการศึกษานี้มีกรอบเวลามากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตจะถูกปรับลดอัตรา (Discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี เพื่อปรับให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน (พ.ศ. 2557)

3.5 รูปแบบจำลอง

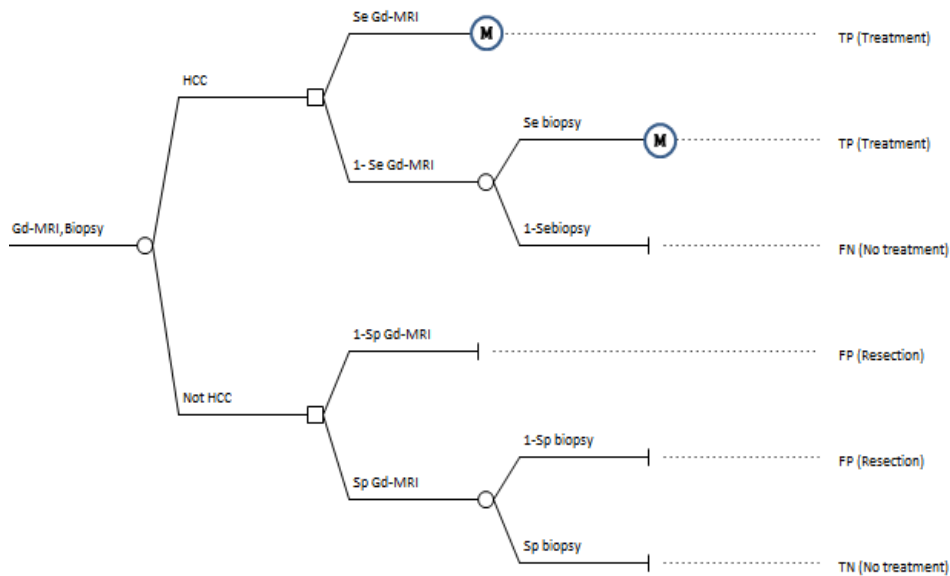
การศึกษาวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพใช้แบบจำลอง Decision tree ของการตรวจวินิจฉัย และแบบจำลอง Markov ของ HCC (รูปที่ 1- 4) โดยมีรอบระยะเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง (cycle length) เท่ากับ 6 เดือน



รูปที่ 1 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี MDCT, MRI และ Biopsy ตามลำดับ



รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี MRI, Gd-MRI และ Biopsy ตามลำดับ

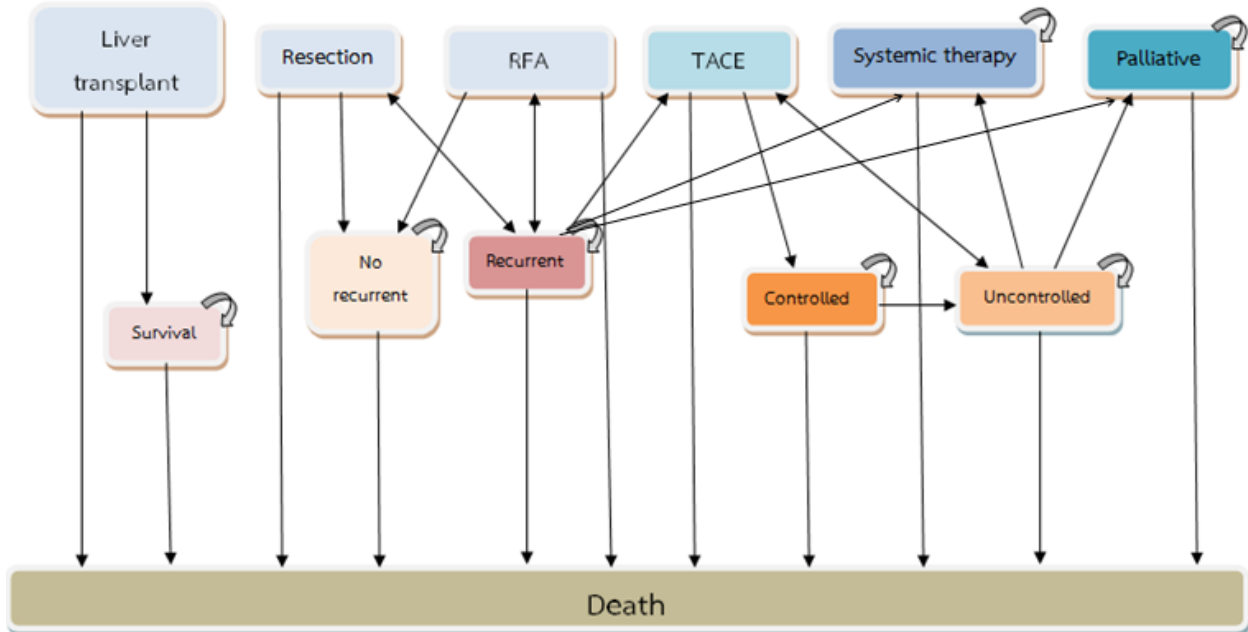


รูปที่ 3 แสดงแบบจำลอง Decision Tree ของการตรวจวินิจฉัย HCC โดยวิธี Gd-MRI และ Biopsy ตามลำดับ

แนวทางการตรวจวินิจฉัยที่นำมาประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการตรวจวินิจฉัย HCC ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและมีผลการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตรมี 3 แนวทางการตรวจวินิจฉัย คือ

1. MDCT > cMRI > Biopsy หรือ แนวทางการตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบ คือ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT เมื่อตรวจพบผลลบ จะทำการตรวจยืนยันผลด้วยวิธี MRI (cMRI) และหากยังตรวจพบผลลบ จะทำการยืนยันผลตรวจด้วยวิธีตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy) ในขณะที่หากตรวจพบผลบวก ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HCC และจะเข้าสู่แบบจำลอง Markov ในการรักษา HCC ต่อไป (รูปที่ 1)
2. cMRI > Gd-MRI > Biopsy หรือ แนวทางการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI (cMRI) หากตรวจพบผลลบ จะทำการยืนยันผลตรวจด้วยวิธีตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI ที่ใช้ Gadoteric acid (Gd-MRI) และหากยังตรวจพบผลลบ จะทำการยืนยันผลตรวจด้วยวิธีตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy) ในขณะที่หากตรวจพบผลบวก ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HCC และจะเข้าสู่แบบจำลอง Markov ในการรักษา HCC ต่อไป (รูปที่ 2)
3. Gd-MRI > Biopsy หรือ แนวทางการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MRI ที่ใช้ Gadoteric acid (Gd-MRI) หากตรวจพบผลลบ จะทำการยืนยันผลตรวจด้วยวิธีตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy) ในขณะที่หากตรวจพบผลบวก

ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HCC และจะเข้าสู่แบบจำลอง Markov ในการรักษา HCC ต่อไป (รูปที่ 3)



รูปที่ 4 แบบจำลอง Markov ของการรักษา HCC

รูปที่ 4 แสดงแบบจำลอง Markov ของการรักษา HCC ที่นำมาใช้เพื่อประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา HCC โดยเริ่มจากผู้ป่วยที่เข้าสู่แบบจำลองเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น HCC และอาจได้รับการรักษาแบบ Curative treatment ได้แก่ Liver transplantation, Resection หรือ RFA หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Liver transplantation ผู้ป่วยอาจย้ายไปสู่สถานะที่รอดชีวิต (Survival) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Resection หรือ RFA และตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยจะเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปยัง No recurrent state แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ก็จะเปลี่ยนไปยัง recurrent state และอาจกลับไปรักษาด้วย RFA อีกหรือเปลี่ยนการรักษาไปเป็นวิธี TACE นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่อาจได้รับการรักษาด้วย TACE และตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยก็จะเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปยัง Controlled แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาก็จะเปลี่ยนไปยัง Uncontrolled และอาจกลับไปรักษาด้วยวิธี TACE อีกหรืออาจมีอาการลุกลามของโรคไปยังระยะที่ต้องรักษาแบบ systemic treatment หรือระยะสุดท้ายซึ่งต้องได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative) ซึ่งแพทย์จะพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยแต่ละรายด้วยวิธีการรักษาที่เหมาะสม ทั้งนี้ ผู้ป่วยในสถานะ Controlled ก็มีโอกาสมาย้ายไปสู่สถานะ Uncontrolled ได้ และในทุกสถานะทางสุขภาพ ผู้ป่วยอาจมีการเสียชีวิตในระหว่างที่ได้รับการรักษาได้

3.6 สมมติฐานสำคัญ

สมมติฐานสำคัญใน Decision tree model สำหรับการตรวจวินิจฉัย HCC

- กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาไม่เคยได้รับการตรวจวินิจฉัย HCC หรือทำการรักษา HCC มาก่อน
- การตรวจวินิจฉัย HCC ใน Decision tree นั้นจะได้รับการตรวจเพียงวิธีละ 1 ครั้งและไม่มีการตรวจซ้ำ

3.7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ข้อมูลตัวแปรสำคัญที่เกี่ยวข้องในการประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุข ประกอบด้วย ข้อมูลตัวแปรด้านความไวและความจำเพาะของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย HCC ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ข้อมูลต้นทุน และข้อมูลคุณภาพชีวิตในรูปของอรรถประโยชน์ โดยมีรายละเอียดดังนี้

3.7.1 ข้อมูลตัวแปรด้านความไวและความจำเพาะ

ตารางที่ 3 ตัวแปรค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือ

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ค่าความไวของการตรวจด้วย MDCT	เบตา	0.60	0.03	(10-16)
ค่าความไวของการตรวจด้วยเครื่อง MRI	เบตา	0.67	0.02	(14-18)
ค่าความไวของการตรวจด้วย Gadoteric-MRI	เบตา	0.89	0.02	(10-13, 19)
ค่าความจำเพาะของการตรวจด้วย Biopsy	เบตา	0.96	0.09	(20)
ค่าความจำเพาะของการตรวจด้วย MDCT	เบตา	0.91	0.02	(10-16)
ค่าความจำเพาะของการตรวจด้วยเครื่อง MRI	เบตา	0.90	0.03	(14-18)
ค่าความจำเพาะของการตรวจด้วย Gadoteric-MRI	เบตา	0.94	0.01	(10-13, 19)

ค่าความจำเพาะของการตรวจด้วย Biopsy	เบตา	0.95	0.09	(20)
------------------------------------	------	------	------	------

3.7.2 ข้อมูลความน่าจะเป็นของเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง Markov ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์ตัวแปรที่สำคัญ 3 ตัวแปรคือ ความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษา ความน่าจะเป็นที่จะเกิดการลุกลามของโรค และความน่าจะเป็นที่จะเกิดความล้มเหลวต่อการรักษา โดยข้อมูลตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาเป็นข้อมูลทุติยภูมิที่ได้จากการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาของพรรณภาและคณะ (21) โดยมีตัวแปรความน่าจะเป็นดังนี้

- 1) ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตในระหว่างการรักษา โดยคำนวณจากอัตราการรอดชีพ (OS) ของช่วงเวลาที่สนใจมาทำการวิเคราะห์
- 2) ความน่าจะเป็นที่จะเกิดการลุกลามของโรค โดยคำนวณจากอัตราการรอดชีพ (OS) ลบด้วยค่า Progress free survival rate (PFS) ซึ่งหลังจากได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะเปลี่ยนสถานะสุขภาพไปสู่ภาวะอาการของโรคที่รุนแรงขึ้น
- 3) ความน่าจะเป็นที่จะเกิดความล้มเหลวต่อการรักษา โดยคำนวณจากอัตราการรอดชีพ (OS) ลบด้วยความน่าจะเป็นต่อการตอบสนอง

ตารางที่ 4 ตัวแปรความน่าจะเป็นที่ใช้ในแบบจำลอง Markov ของการรักษา HCC

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (ความน่าจะเป็นเฉลี่ย 6 เดือน)	รูปแบบ การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความ คลาดเคลื่อน มาตรฐาน	ที่มา
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการรักษาด้วย Liver transplant	เบตา	0.0391	0.0039	(21, 22)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดหลังจากการรักษาด้วย Liver transplant	เบตา	0.1305	0.2189	(21, 22)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการรักษาด้วยวิธี Resection	เบตา	0.0543	0.0054	(21, 23)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการ	เบตา	0.0580	0.0058	(21, 24)

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (ความน่าจะเป็นเฉลี่ย 6 เดือน)	รูปแบบ การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความ คลาดเคลื่อน มาตรฐาน	ที่มา
รักษาด้วยวิธี RFA				
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตหลังจาก รักษาด้วยวิธี TACE	เบตา	0.1737	0.0865	(25-31)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการ รักษาด้วยวิธี Systemic treatment	เบตา	0.4726	0.1015	(21, 32)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการ รักษาด้วยวิธี Palliative treatment	เบตา	0.5817	0.1841	(21, 33)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตหลังจากการ รักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ recurrent	เบตา	0.1557	0.0156	(21, 34)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตหลังจากการ รักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ recurrent	เบตา	0.2062	0.0206	(21, 35)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตหลังจาก รักษาด้วย TACE ในกลุ่มผู้ป่วยที่ controlled	เบตา	0.0085	0.0009	(21, 36)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตหลังจาก รักษาด้วย TACE ในกลุ่มผู้ป่วยที่ uncontrolled	เบตา	0.1279	0.0128	(21, 36)
ความน่าจะเป็นของความล้มเหลวจากการ รักษาด้วยวิธี Resection	เบตา	0.0661	0.0061	(21, 37)
ความน่าจะเป็นของความล้มเหลวจากการ รักษาด้วยวิธี RFA	เบตา	0.0173	0.0058	(21, 24)

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (ความน่าจะเป็นเฉลี่ย 6 เดือน)	รูปแบบ การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความ คลาดเคลื่อน มาตรฐาน	ที่มา
ความน่าจะเป็นของความล้มเหลวจากการ รักษาด้วยวิธี TACE	เบตา	0.3113	0.0116	(25-31)
ความน่าจะเป็นของการรักษาด้วยวิธี Resection ในผู้ป่วย recurrent	เบตา	0.1341	0.0134	(21, 38)
ความน่าจะเป็นของการรักษาด้วยวิธี RFA ใน ผู้ป่วย recurrent	เบตา	0.1000	0.0100	(21)
ความน่าจะเป็นของการรักษาด้วยวิธี TACE ในผู้ป่วย recurrent	เบตา	0.2000	0.0200	(21)
ความน่าจะเป็นของการรักษาแบบ systemic treatment ในผู้ป่วย recurrent	เบตา	0.0798	0.0121	(21, 39)
ความน่าจะเป็นของการรักษาแบบ palliative treatment ในผู้ป่วย recurrent	เบตา	0.0639	0.0109	(21, 39)
ความน่าจะเป็นของการรักษาด้วยวิธี TACE ในผู้ป่วย uncontrolled	เบตา	0.3803	0.0380	(21, 40)
ความน่าจะเป็นของการรักษาแบบ Systemic treatment ในผู้ป่วย Uncontrolled	เบตา	0.1000	0.0100	(21)
ความน่าจะเป็นของการรักษาแบบ ประคับประคอง ในผู้ป่วย uncontrolled	เบตา	0.1000	0.0100	(21)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ ไม่ได้รับการรักษา	เบตา	0.6920	0.0692	(41)

3.7.2 ข้อมูลต้นทุน ประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงเกี่ยวกับการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ดังนี้

1) ต้นทุน Gadoxetic acid (Primovist®) ที่นำมาวิเคราะห์ได้จากราคายานำเข้าที่กระทรวงสาธารณสุขต่อรองได้ เมื่อวันที่ 17 เมษายน 2556 เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในการจัดซื้อยาในโรงพยาบาล ในขนาด 181 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดบรรจุ 10 มิลลิลิตรต่อ 1 หลอด โดยระบุราคารวมภาษี 6,420 บาท ซึ่งการตรวจวินิจฉัย HCC ใช้ Gadoxetic acid ประมาณ 1 หลอดต่อครั้ง นำมาคำนวณรวมกับค่าหัตถการในการตรวจต่อครั้งในการตรวจวินิจฉัย โดยค่าหัตถการได้มาจากผลต่างของการตรวจด้วยเครื่อง MRI ลบด้วยค่าสาร Gadolinium agent โดยในการศึกษาใช้ Magnevist® ในการคำนวณ

2) ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยวิธีอื่นๆ และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่การแพทย์ อ้างอิงค่าจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (42) โดยข้อมูลที่แสดงมูลค่าเงินในปี พ.ศ. 2551 จะถูกแปลงเป็นมูลค่าเงินปัจจุบัน ในปี พ.ศ. 2557 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (43)

3) ต้นทุนในช่วงระยะเวลาหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษา HCC แล้ว ได้แก่ ค่ารักษาอื่นๆ และค่ายาหลังการรักษา

ตารางที่ 5 ตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าต้นทุน	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (การตรวจวินิจฉัย)				
ต้นทุน Gadoxetic acid ต่อครั้ง	แกมมา	6,420	642	บัญชียา*
ต้นทุน Gadolinium agent ต่อครั้ง (Magnevist®)	แกมมา	631	63	ราคาบริษัท เสนอ
ต้นทุนการตรวจด้วย MDCT ต่อครั้ง	แกมมา	7,013	701	(42)
ต้นทุนการตรวจด้วย MRI ต่อครั้ง (รวม Gadolinium agent)	แกมมา	11,221	1,122	(42)
ต้นทุนการตรวจชิ้นเนื้อ ต่อครั้ง (fine needle with US)	แกมมา	3,226	322	(42)
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (การรักษา HCC, ปี พ.ศ. 2557)				
ต้นทุนการรักษาโดย Liver transplant	แกมมา	500,229	50,022	(21)
ต้นทุนการรักษาโดย Resection	แกมมา	62,055	6,205	(21)

ค่าต้นทุน	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ต้นทุนการรักษาโดย RFA	แกมมา	62,055	6,205	(21)
ต้นทุนของการรักษาด้วย TACE	แกมมา	22,606	2,260	(21)
ต้นทุนหลังรักษาโดย Resection, RFA, TACE ปีที่ 1	แกมมา	15,325	1,532	(21)
ต้นทุนหลังการรักษาโดย Resection, RFA, TACE หลังจากปีที่ 1	แกมมา	7,663	766	(21)
ต้นทุนหลังการรักษาโดย Liver transplant	แกมมา	41,567	4,156	(21)
ต้นทุนของการรักษาแบบ Systemic treatment (6 เดือน)	แกมมา	1,135,849	113,584	(21)
ต้นทุนของการรักษาแบบ Palliative treatment (6 เดือน)	แกมมา	286,331	28,633	(21)
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์				
ต้นทุนค่าเดินทางต่อครั้ง	ปกติ	89	4.39	(42)
ต้นทุนค่าอาหารต่อครั้ง	แกมมา	32	2.23	(42)
ต้นทุนจากการขาดงานของผู้ดูแล 1 คนต่อครั้ง	แกมมา	50	12.02	(42)

* ราคาขายนำเข้าที่กระทรวงสาธารณสุขต่อรองได้ เมื่อวันที่ 17 เมษายน 2556

1.7.1 ข้อมูลคุณภาพชีวิตในรูปของอรรถประโยชน์ โดยอ้างอิงจากการศึกษาในต่างประเทศ

ตารางที่ 6 ค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา HCC	เบตา	0.81	0.03	(8)

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ที่มา
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธี Transplant	เบตา	0.84	0.06	(8)

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.8.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลเพื่อเปรียบเทียบทางเลือกในการตรวจวินิจฉัยที่สนใจ แสดงโดยใช้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) โดยมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยที่สนใจ} - \text{ต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยที่เป็นตัวเปรียบเทียบ}}{\text{ปีสุขภาวะของการตรวจวินิจฉัยที่สนใจ} - \text{ปีสุขภาวะของการตรวจวินิจฉัยที่เป็นตัวเปรียบเทียบ}}$$

3.8.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน โดยใช้วิธีดังต่อไปนี้

1) Deterministic sensitivity analysis ได้แก่ (1) วิธี one-way sensitivity analysis เพื่อวิเคราะห์หาผลกระทบของตัวแปรที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER โดยนำเสนอเป็น Tornado diagram และ (2) วิธี Threshold sensitivity analysis เพื่อวิเคราะห์หาราคาที่มีความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (9) เมื่อพบว่าราคา ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีความคุ้มค่า

2) Probabilistic sensitivity analysis (PSA) โดยใช้วิธี Monte Carlo Simulation เพื่อประเมินความไม่แน่นอนของตัวแปรที่เกี่ยวข้องพร้อมกันทุกตัวแปร โดยสุ่มค่าตัวแปรที่เกี่ยวข้องพร้อมกันจำนวน 1,000 ครั้งและค่าเฉลี่ยที่เกิดขึ้นจากการสุ่มค่าตัวแปรดังกล่าวนำมาคิดเป็นค่า ICER เฉลี่ยของแนวทางการตรวจวินิจฉัย และแสดงผลโดยใช้ Cost-effectiveness acceptability curve

3.8.3 การวิเคราะห์ผลกระทบของงบประมาณ

คำนวณจากอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับ (HCC) และต้นทุนในมุมมองของรัฐบาล โดยประมาณการณ์ภาระงบประมาณเป็นระยะเวลา 5 ปี จากสมมติฐานของการศึกษา คือ การตรวจวินิจฉัย HCC จะได้รับการตรวจเพียงวิธีละ 1 ครั้งและไม่มีการตรวจซ้ำ ดังนั้นในทุกๆ ปี จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยจะเท่ากับอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับ (HCC) ในแต่ละปี จากข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีที่รายงานใน

Globalcan 2012 โดยอ้างอิงจากสถิติของประเทศไทย จำนวนผู้ป่วยโรค HCC รายใหม่คิดจากค่าเฉลี่ยประมาณ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีทั้งหมด พบว่าในประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วย HCC ประมาณ 10,228 ราย นอกจากนี้ จากการศึกษาของสมบุรณ์และคณะ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ระยะ very early stage และ early stage มีจำนวนร้อยละ 9.6 และ 16.0 ตามลำดับ โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนที่ตับ ขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่เป็น HCC ระยะ very early และ early stage มีเท่ากับ 2,618 รายและข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือคัดกรองด้วยวิธีอัลตราซาวนด์เป็นขั้นตอนแรกและผลการตรวจเป็นผลบวก คิดเป็นร้อยละ 74 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยในการคิดคำนวณภาระงบประมาณเท่ากับ 3,583 ราย โดยการคิดงบประมาณรวม จะคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยคูณกับต้นทุนการตรวจวินิจฉัยและค่าการรักษาเมื่อผลการตรวจวินิจฉัยพบผลบวก ส่วนผลกระทบของงบประมาณจะคำนวณจากส่วนต่างของงบประมาณทั้งหมดของทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy ซึ่งเป็นทางเลือกที่ใช้ในการเปรียบเทียบ

4. ผลการศึกษา

4.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

จากผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จากตารางที่ 7 แสดงให้เห็นว่า ในมุมมองทางสังคม ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตรและได้รับการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy มีต้นทุนรวมตลอดชีพ (390,729 บาท) น้อยกว่าการตรวจด้วย Gd- MRI > Biopsy (397,810 บาท) และวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy (393,108 บาท) นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ได้รับการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy มีปีสุขภาวะรวม (5.3640 ปีสุขภาวะ) น้อยกว่าการตรวจด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy (5.3744 ปีสุขภาวะ) และวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy (5.3850 ปีสุขภาวะ) เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy พบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยกว่า (ICER=113,450 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น) การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy (ICER=680,272 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร ที่เกณฑ์ความคุ้มค่าที่กำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งมีค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น การตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร ด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy มีความคุ้มค่ามากกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy ในบริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 7 ต้นทุนรวมตลอดชีพ ปัสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาด 1-3 เซนติเมตร

ทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย	ต้นทุนรวมตลอดชีพ (บาท)	ปัสุขภาวะรวม	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปัสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น)
MDCT > cMRI > Biopsy	390,729	5.3640	ตัวเปรียบเทียบ
cMRI > Gd-MRI > Biopsy	397,810	5.3744	680,272
Gd- MRI > Biopsy	393,108	5.3850	113,450

cMRI = conventional MRI, Gd-MRI = Gadoteric-MR

นอกจากนี้ จากที่ประชุมผู้เชี่ยวชาญได้มีข้อเสนอแนะให้คณะผู้วิจัยทำการศึกษาเพิ่มเติมด้านความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการตรวจวินิจฉัย HCC หากตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร เนื่องจากค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยในแต่ละวิธี (ตารางที่ 8) มีค่าที่แตกต่างจากค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาด 1-3 เซนติเมตร จากผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลแสดงให้เห็นว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER=243,142 บาทต่อปัสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น) น้อยกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy (ICER= 1,061,224 บาทต่อปัสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ดังตารางที่ 9 อย่างไรก็ตาม หากเปรียบเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่า ซึ่งมีค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปัสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น การตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตรด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy และวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy อาจไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 8 ค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-2 เซนติเมตร

เครื่องมือในการตรวจ HCC	ค่าความไว (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	ค่าความจำเพาะ (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)
MDCT	0.615 (0.03)	0.930 (0.01)
Conventional-MRI	0.669 (0.05)	0.936 (0.03)

Gadoxetic-MRI	0.890 (0.01)	0.940 (0.01)
---------------	--------------	--------------

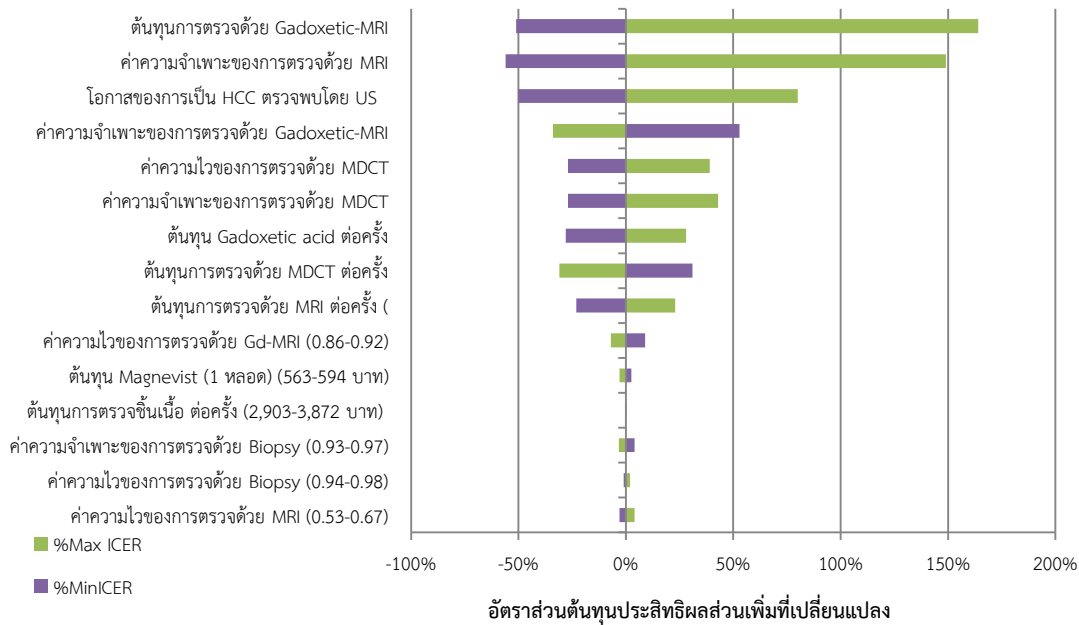
ตารางที่ 9 ต้นทุนรวมตลอดชีพ ปัสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตบขนาด 1-2 เซนติเมตร

ทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย	ต้นทุนตลอดชีพ (บาท)	ปัสุขภาวะรวม	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปัสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น)
MDCT > cMRI > Biopsy	391,403	5.3577	ตัวเปรียบเทียบ
cMRI > Gd-MRI > Biopsy	398,862	5.3647	1,061,224
Gd- MRI > Biopsy	394,494	5.3704	243,142

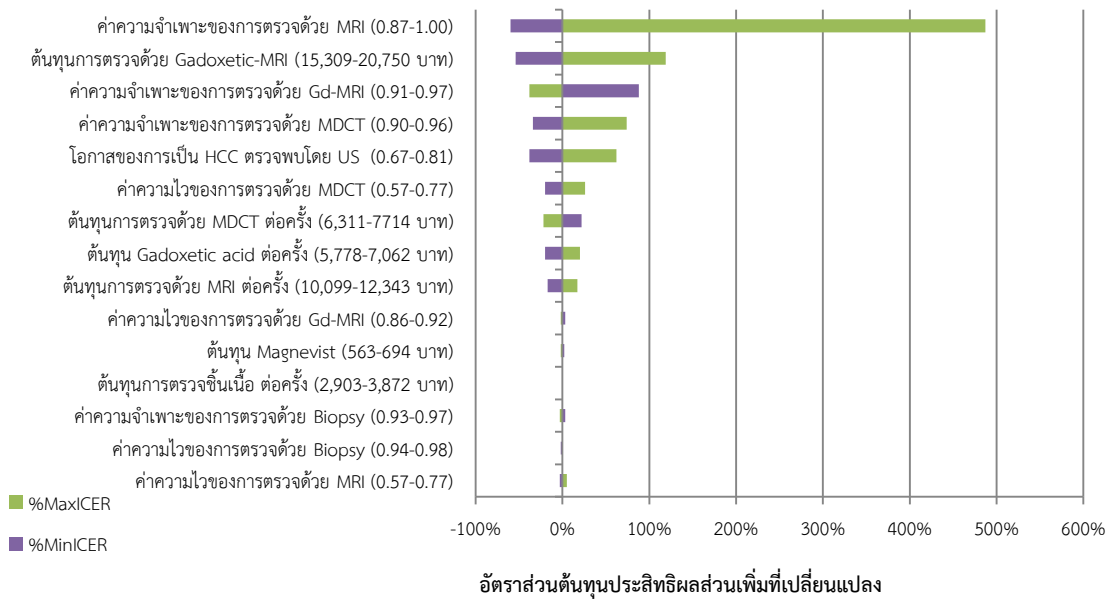
4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

4.2.1 One-way sensitivity analysis

จากรูป Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis (รูปที่ 5) โดยแกน X แสดงร้อยละของค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ที่เปลี่ยนแปลงไปจากกรณีฐาน (Base case) แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงค่าของต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI ค่าความไว และความจำเพาะของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยส่งผลต่อค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุดในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร โดยในการศึกษาทำการศึกษาค่าความไวของต้นทุนการตรวจวินิจฉัยเมื่อเพิ่มระยะเวลาของการตรวจเพิ่มร้อยละ 33 ซึ่งเนื่องจากการตรวจด้วย Gd-MRI จะใช้เวลามากกว่าการตรวจด้วย MRI ขณะที่การตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-2 เซนติเมตรนั้นตัวแปรที่ทำให้ค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเปลี่ยนแปลงไปมากที่สุดคือค่าความจำเพาะของการตรวจด้วย MRI รวมถึงค่าความจำเพาะของการตรวจด้วยเครื่อง Gd-MRI และ MDCT ด้วย



รูปที่ 5 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร ตรวจโดย Gd-MRI > Biopsy



รูปที่ 6 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี One-way sensitivity analysis ในการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-2 เซนติเมตร ตรวจโดย Gd-MRI > Biopsy

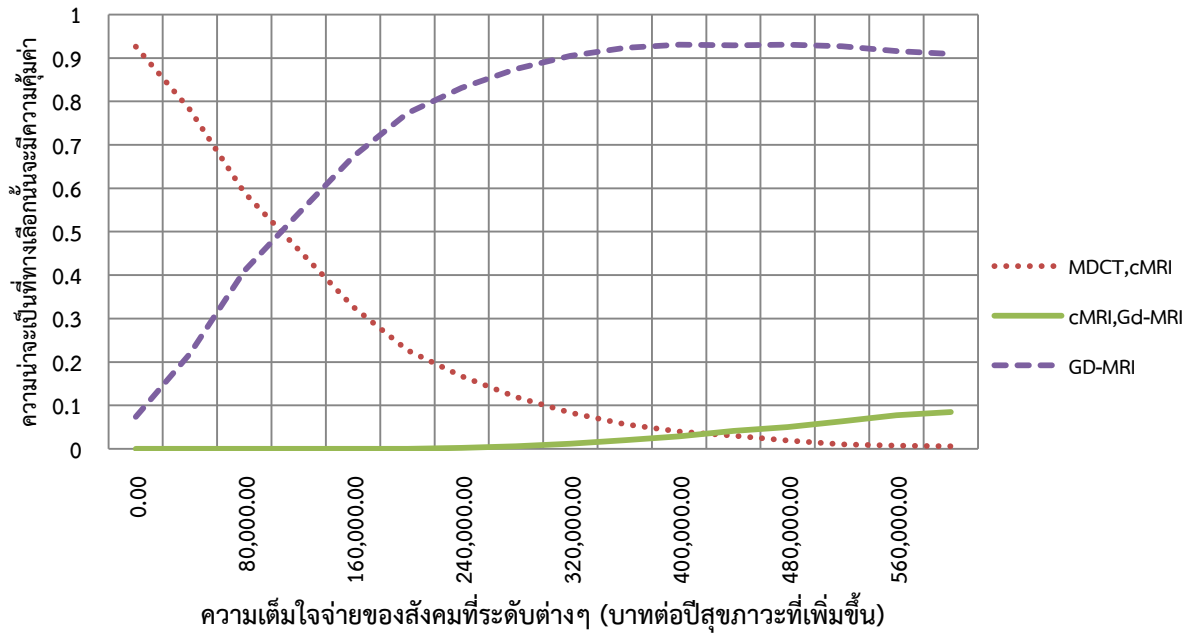
4.2.2 Threshold sensitivity analysis

จากเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพพบว่า การตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร เมื่อตรวจวินิจฉัยโดย Gd-MRI เป็นเครื่องมือแรกพบว่ามีมูลค่า แต่ถ้าวินิจฉัยในขนาดของก้อนเนื้อที่ตับ 1-2 เซนติเมตรพบว่าอาจไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตาม หากราคา Gadoteric acid ลดลงเหลือ 5,280 บาทต่อหลอด จะทำให้การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd-MRI ในผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนเนื้อที่ตับ 1-2 เซนติเมตรมีความคุ้มค่า

จากผลวิเคราะห์ความไม่แน่นอนจาก One-way sensitivity analysis พบว่าหากค่าใช้จ่ายของการตรวจวินิจฉัย HCC ด้วยวิธี Gd-MRI ในผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนเนื้อที่ตับเพิ่มขึ้นร้อยละ 33 อันเนื่องจากเวลาที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd-MRI ไม่มีความคุ้มค่า ดังนั้นราคา Gadoteric acid ควรลดลงเหลือ 4,000 บาทต่อหลอดจึงจะทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าน้อยกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ

4.2.3 Probabilistic sensitivity analysis

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี Probabilistic sensitivity analysis แสดงได้จากรูป Cost-effectiveness acceptability curve โดยแกน X แสดงระดับความเต็มใจจ่ายของสังคมหรือเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ระดับต่างๆ (บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น) และแกน Y (รูปที่ 6) แสดงความน่าจะเป็นที่การตรวจวินิจฉัย HCC ในแต่ละวิธีจะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายของสังคมต่างๆ ต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น เมื่อพิจารณามุมมองทางสังคม พบว่า ณ ความเต็มใจจ่ายหรือเกณฑ์ความคุ้มค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น โอกาสที่การตรวจวินิจฉัยโดย Gd-MRI > Biopsy จะมีความคุ้มค่าเท่ากับร้อยละ 67 ในขณะที่การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy จะมีความคุ้มค่าเท่ากับร้อยละ 33 และการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy ไม่มีโอกาสที่จะคุ้มค่า

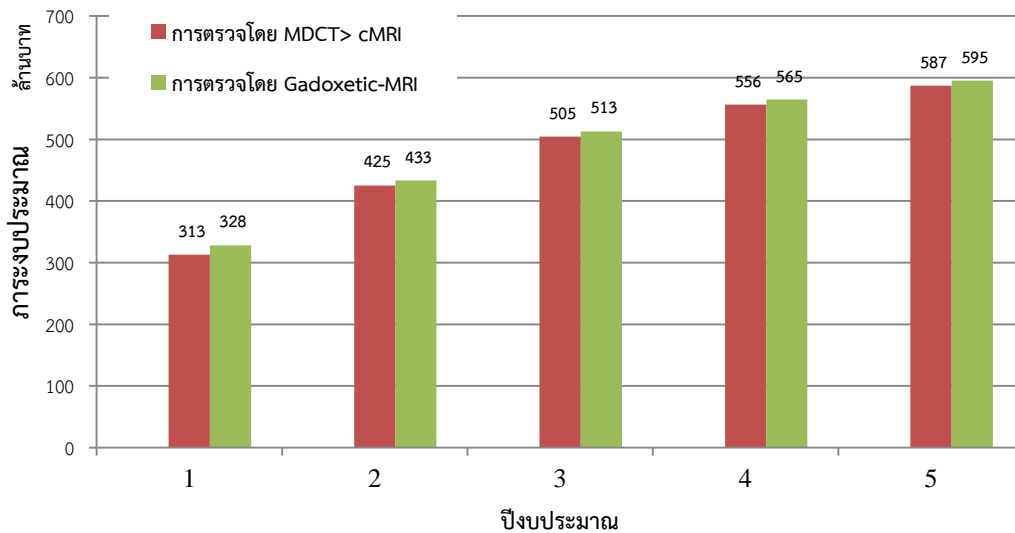


รูปที่ 7 Cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร แต่ละวิธีจะมีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่างๆ

4.3 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

จากรูปที่ 7 แสดงภาระงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยและการรักษาใน 5 ปีแรก หาก Gadoteric acid บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พบว่าการตรวจวินิจฉัย HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตร ด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy จะส่งผลให้มีภาระด้านงบประมาณเท่ากับ 328 ล้านบาทในปีแรกและเพิ่มขึ้นในปีที่ 2 (433 ล้านบาท) ปีที่ 3 (513 ล้านบาท) ปีที่ 4 (565 ล้านบาท) และปีที่ 5 (595 ล้านบาท) เมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy จะมีภาระด้านงบประมาณเท่ากับ 313 ล้านบาทในปีแรก และเพิ่มขึ้นเป็น 425, 504, 556, และ 587 ล้านบาท ในปีที่ 1, 2, 3, 4 และ 5 ตามลำดับ ส่งผลให้มีผลกระทบด้านงบประมาณเท่ากับ 15 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 8 ล้านบาทในปีที่ 2, 3, 4 และ 5 ตามลำดับ

เมื่อคำนวณภาระงบประมาณเฉพาะค่าตรวจวินิจฉัยของการตรวจทั้ง 2 วิธี พบว่า จากสมมติฐานของการศึกษา คือ การตรวจวินิจฉัย HCC จะได้รับการตรวจเพียงวิธีละ 1 ครั้งและไม่มีการตรวจซ้ำ ดังนั้นในทุกๆ ปี จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยจะเท่ากับอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับ (HCC) ในแต่ละปี ซึ่งส่งผลให้ภาระงบประมาณในการตรวจวินิจฉัยมีค่าเท่ากันทุกปี โดยการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy จะมีภาระงบประมาณปีละ 65 ล้านบาท และการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy ภาระงบประมาณปีละ 51 ล้านบาท ส่งผลให้มีผลกระทบด้านงบประมาณด้านการตรวจวินิจฉัยเท่ากับ 14 ล้านบาทต่อปี



รูปที่ 8 แสดงการงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยและการรักษาใน 5 ปีแรก หาก Gadoteric acid บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการใช้ Gadoteric acid ซึ่งเป็นสารเพิ่มความแตกต่างในการตรวจวินิจฉัยที่ใช้ตรวจ HCC โดยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร โดยใช้มุมมองทางสังคม เพื่อนำมาผลการศึกษาประกอบการตัดสินใจบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ผลการศึกษาเสนอแนะว่า หากเปรียบเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่าที่กำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งมีค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น การตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร ด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI > Gd-MRI > Biopsy และวิธี MDCT > cMRI > Biopsy นอกจากนี้ หากเปรียบเทียบกับผลการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT > cMRI > Biopsy การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy จะส่งผลให้มีผลกระทบด้านงบประมาณเท่ากับ 15 ล้านบาทในปีที่ 1 และ 8 ล้านบาทในปีที่ 2, 3, 4 และ 5 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์หาค่าความไวและความจำเพาะของการตรวจ HCC ขนาด 1-3 เซนติเมตรมีอยู่อย่างจำกัด (44) เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ Gadoteric acid ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับน้อยกว่า 2 เซนติเมตร (10, 12,

13, 19) และเมื่อทำการศึกษาเพิ่มเติม พบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy และวิธี cMRI > Gd- MRI > Biopsy ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-2 เซนติเมตร อาจไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จากการวิเคราะห์หือภิมานพบว่าค่าความไวและค่าความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd-MRI ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับน้อยกว่า 2 เซนติเมตรมีค่าใกล้เคียงกับค่าความไวและค่าความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร แต่ค่าความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT และ cMRI มีค่าที่เพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้การตรวจพบผลลบมีความถูกต้องแม่นยำมากยิ่งขึ้น และมีจำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจพบผลบวกลดลง จึงมีต้นทุนในการรักษาโดยวิธีผ่าตัดลดลง ในทางกลับกัน ค่าความไวของ cMRI มีค่าลดลง ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบผลลบ และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วย Gadoteric-MRI ซึ่งก่อให้เกิดต้นทุนที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม หากลดราคา ยา Gadoteric acid ลงเหลือ 5,280 บาทจะส่งผลให้การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับน้อยกว่า 2 เซนติเมตรมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย นอกจากนี้ ในทางปฏิบัติ ความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยยังขึ้นอยู่กับความเชี่ยวชาญของแพทย์ผู้ทำการตรวจวินิจฉัยด้วย

ในความเป็นจริงแล้ว ค่าใช้จ่ายของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI อาจมีต้นทุนที่เพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd- MRI จะใช้ระยะเวลาในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี cMRI แต่ในปัจจุบันค่าใช้จ่ายของการตรวจวินิจฉัยด้วย Gd-MRI นั้นยังคิดจากค่าใช้จ่ายทรัพยากรของเครื่องตรวจเช่นเดียวกับ cMRI จากผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี One-way sensitivity analysis พบว่าหากค่าใช้จ่ายของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Gd-MRI เพิ่มขึ้นร้อยละ 33 เนื่องจากใช้เวลานานกว่า cMRI หนึ่งส่วนสามเท่า จะทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเพิ่มขึ้นร้อยละ 160 ส่งผลให้การตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ตรวจพบก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร ด้วยวิธี Gd- MRI > Biopsy ไม่มีความคุ้มค่า ซึ่งต้องลดราคา ยาเหลือ 4,000 บาทต่อหลอดจึงจะส่งผลให้มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ 160,000 บาทต่อปี สุขภาวะ นอกจากนี้ แพทย์อาจพิจารณาเลือกการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT หรือ Gadoteric-MRI เป็นวิธีเริ่มแรก เนื่องจากในปัจจุบันต้นทุนตลอดชีพในการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี MDCT (14,565 บาทต่อคนต่อครั้ง) และ Gadoteric-MRI (18,451 บาทต่อคนต่อครั้ง) ซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก และในบางกรณีการใช้ Gadoteric acid อาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพของแพทย์ได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การพิจารณาของแพทย์ผู้ทำการตรวจวินิจฉัยและทำการรักษา

5.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งข้อมูลตัวแปรส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาในต่างประเทศ เนื่องจากมีข้อจำกัดของข้อมูลในประเทศไทย

5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

ในการศึกษานี้ ข้อมูลการเปลี่ยนสถานะสุขภาพและประสิทธิภาพของเครื่องมือได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษาในต่างประเทศ และข้อมูลต้นทุนในการตรวจวินิจฉัยอ้างอิงมาจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทย ทำให้สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในระบบสุขภาพอื่นๆ ในประเทศได้ อย่างไรก็ตาม ความพร้อมในการตรวจวินิจฉัย HCC ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น เครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการตรวจวินิจฉัย

5.4 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้ศึกษาความคุ้มค่าทางสาธารณสุขของการใช้ Gadoteric acid ในการตรวจวินิจฉัย HCC โดยข้อมูลประสิทธิภาพของการตรวจวินิจฉัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับ 1-3 เซนติเมตร ซึ่งได้มาจากการศึกษาในต่างประเทศ ดังนั้นในอนาคตควรมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการตรวจวินิจฉัยในแต่ละวิธีในประเทศไทย โดยศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีขนาดก้อนเนื้อที่ตับ 1-2 เซนติเมตร และ 2-3 เซนติเมตร

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. เสนอแนะให้บรรจุยา Gadoteric acid ในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อการตรวจวินิจฉัย HCC ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีก้อนเนื้อที่ตับขนาด 1-3 เซนติเมตร อย่างไรก็ตาม หากค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยด้วย Gd-MRI เพิ่มสูงขึ้นจากระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจเพิ่มขึ้น ควรพิจารณาเจรจาต่อรองเพื่อลดราคา ยา Gadoteric acid ให้ราคาค่าขายาลดลงต่ำกว่า 4,000 บาทต่อหลอด
2. ทางเลือกในการตรวจวินิจฉัย HCC เป็นวิธีแรก ควรมี 2 ทางเลือก ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยด้วย MDCT หรือการตรวจวินิจฉัยด้วย Gd-MRI เพื่อให้แพทย์สามารถเลือกใช้การตรวจวินิจฉัยอย่างเหมาะสมต่อผู้ป่วยและรบกวนการรักษาน้อยที่สุด

7. รายละเอียดนักวิจัย

ภญ.ศตวรรษนันท์ มณีอ่อน เป็นผู้วิเคราะห์ข้อมูลและผลการศึกษา ดร.นพ.ศ ตีระวัฒน์นานนท์และ รศ.ดร. อุษษา ฉายเกล็ดแก้ว ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะแก่งานวิจัย โดยนักวิจัยทุกท่านมีส่วนร่วมในการเขียนรายงานฉบับนี้

8. ผลประโยชน์ทับซ้อน

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้กำหนดนโยบาย อย่างไรก็ตามผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานวิจัยหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย อีกทั้งนักวิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (สกว.) เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA5580010) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขและ นโยบายและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุข

9. เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2010 Jul;42 Suppl 3:S206-14.
3. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. The oncologist. 2010;15 Suppl 4:5-13.
4. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2554. โรงพิมพ์สำนักงานพุทธศาสนาแห่งชาติ 2554.
5. T. Kruhuprema Pa, H. Sriplung, S Wiangnon, S. Sangrajrang Cancer in Thailand Volume VII 2007-2009. 2013.
6. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2005;7(1):35-41.
7. แจ้งรายการยานำเข้าจากต่างประเทศที่กระทรวงสาธารณสุขต่อรองราคาได้ (เพิ่มเติม)
http://dmsic.moph.go.th/download/circular2556/Letter_BargainPrice_90+Addition_wAttch1-2_edited.pdf.

8. Woo G, Tomlinson G, Yim C, Lilly L, Therapondos G, Wong DK, et al. Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012 Jul;26(7):445-51.
9. Riewpaiboon A. Measurement of costs for health economic evaluation. *J Med Assoc Thai*. 2014;97:17-26.
10. Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):806-16.
11. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011 Jul;34(1):69-78.
12. Ooka Y, Kanai F, Okabe S, Ueda T, Shimofusa R, Ogasawara S, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI compared with CT during angiography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Magnetic resonance imaging*. 2013 Jun;31(5):748-54.
13. Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or =2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Investigative radiology*. 2010 Feb;45(2):96-103.
14. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011 Feb;9(2):161-7.
15. de Ledinghen V, Laharie D, Lecesne R, Le Bail B, Winnock M, Bernard PH, et al. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002 Feb;14(2):159-65.
16. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *Journal of computer assisted tomography*. 2001 May-Jun;25(3):327-36. PubMed PMID: 11351179. Epub 2001/05/15. eng.
17. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008 Jan;47(1):97-104.

18. Park M-S, Kim S, Patel J, Hajdu CH, G. Do RK, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: Detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2012;56(1):140-8.
19. Bashir MR, Gupta RT, Davenport MS, Allen BC, Jaffe TA, Ho LM, et al. Hepatocellular carcinoma in a North American population: does hepatobiliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA improve sensitivity and confidence for diagnosis? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013 Feb;37(2):398-406.
20. Borzio M, Borzio F, Macchi R, Croce AM, Bruno S, Ferrari A, et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *Journal of Hepatology*.20(1):117-21.
21. Sangmala P. Economic Evaluation and Budget Impact Analysis of the Surveillance Program for Hepatocellular Carcinoma in Thai Chronic Hepatitis B Patients. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(20):8993-9004.
22. Chen JW, Kow L, Verran DJ, McCall JL, Munn S, Balderson GA, et al. Poorer survival in patients whose explanted hepatocellular carcinoma (HCC) exceeds Milan or UCSF Criteria. An analysis of liver transplantation in HCC in Australia and New Zealand. *HPB (Oxford)*. 2009 Feb;11(1):81-9.
23. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):321-8.
24. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:31.
25. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR American journal of roentgenology*. 2011 Oct;197(4):W562-70.
26. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. Journal of hepatology*. 1998 Jul;29(1):129-34.
27. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2002 May;35(5):1164-71.
28. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular

carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010 Feb;33(1):41-52.

29. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014 Jul 15;111(2):255-64.

30. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. *The New England journal of medicine*. 1995 May 11;332(19):1256-61.

31. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9.

32. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34.

33. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. Apr;51(4):1274-83.

34. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*.10:78.

35. Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, Kim SG, Park JY, Bae HI, et al. Prognostic factors after early recurrence in patients who underwent curative resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. Feb;103(2):148-51.

36. Lee JK, Chung YH, Song BC, Shin JW, Choi WB, Yang SH, et al. Recurrences of hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jan;17(1):52-8.

37. Kao WY, Su CW, Chau GY, Lui WY, Wu CW, Wu JC. A comparison of prognosis between patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection surgery. *World J Surg*. Apr;35(4):858-67.

38. Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Oncol*. 2010;8:55.

39. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol*. Jan;58(1):89-97.

40. Kim KM, Kim JH, Park IS, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):806-14.
41. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):1995-2004.
42. Riewpaiboon A. Standard cost lists for health economic evaluation in Thailand *J Med Assoc Thai*. 2014 (97):127-34.
43. Bureau of Trade and Economic Indices MoC. Consumer Price Index (CPI): medical care 2014 [20 oct 2014]. Available from:
(http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/tableIndexCpi_y_bot.asp).



ติดต่อ:

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP)

อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง นนทบุรี 11000

โทรศัพท์: 02-591-8161, 02-590-4375 และ 02-590-4549

โทรสาร: 02-590-4374 และ 02-590-4369

อีเมล: hitap@hitap.net เว็บไซต์: www.hitap.net
