

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา
temozolomide ในผู้ป่วยมะเร็ง glioblastoma
และ anaplastic astrocytoma



รายงานความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา Temozolomide ในผู้ป่วย
มะเร็ง Glioblastoma และ Anaplastic Astrocytoma

กิตติพงษ์ ธิบุรณ์บุญ

ศุภวรินทร์ เพิ่มผลสุข

จิตติ วิสัยพรหม

รศ.นพ.สิทธิ สารสุเมธี

นพ.ไอยวุฒิ ไทยพิสุทธิกุล

รศ.พญ.พุดิพรรณ พัวทวีพงศ์

ดร.ภญ.พัทธรา ลีพหรวงศ์

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

สิงหาคม 2560

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

บทคัดย่อ

บทนำ มะเร็งกลัยโอเบลาสโตมา (glioblastoma multiforme หรือ GBM) และมะเร็งอนาพลาสติกลัยโอไซต์โตมา (anaplastic astrocytoma) เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรง โดยพบอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 3.56 ต่อ 100,000 ประชากร การรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งดังกล่าวคือการผ่าตัดและการฉายรังสี ในปัจจุบันพบว่าการนำยาเคมีบำบัด temozolomide เข้ามาร่วมกับการรักษาดังกล่าวทำให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของยาเคมีบำบัด temozolomide สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็ง GBM และ AA รวมถึงการวิเคราะห์ภาระงบประมาณในการใช้ยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา รูปแบบการศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วยวิธีต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ โดยทางเลือกที่สนใจศึกษาประกอบด้วยการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide ร่วมกับการฉายรังสี (concomitant therapy) และหลังการฉายรังสี (adjuvant therapy) ในกลุ่มผู้ป่วย GBM ที่มี methylated MGMT (MGMT GBM) และกลุ่มผู้ป่วย GBM ทั้งหมด เทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว สำหรับผู้ป่วย AA เป็นการเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดหลังการฉายรังสี (adjuvant therapy) เทียบกับการไม่ให้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย โดยการศึกษาใช้มุมมองทางสังคมและรายงานผลการศึกษาเป็นปี พ.ศ. 2560

ผลการศึกษา การให้ยา temozolomide ในกลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM ผู้ป่วย AA และผู้ป่วย GBM ทั้งหมด มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 682,155 บาท 811,031 บาท และ 911,753 บาทต่อ QALYs หากมีการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีสถานะสุขภาพที่ดี (performance status $\geq$ 70) จะก่อให้เกิดภาระงบประมาณ 5 ปี เท่ากับ 57-199 ล้านบาทในกลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM และเท่ากับ 34-56 ล้านบาทในกลุ่มผู้ป่วย AA

สรุปผลการศึกษา จากค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยา temozolomide ที่สูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทย หากต้องการให้ยามีความคุ้มค่าต้องลดราคาลงร้อยละ 80-90 ของราคาเดิม

คำสำคัญ กลัยโอเบลาสโตมา, glioblastoma multiforme, GBM, อนาพลาสติกลัยโอไซต์โตมา, anaplastic astrocytoma, temozolomide, cost-effectiveness analysis, economic evaluation

Abstract

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) and anaplastic astrocytoma (AA) are aggressive types of cancer with the incidence rate of 3.56 per 100,000 population. The standard treatments for these cancers include surgery and radiotherapy. Currently, temozolomide, a chemotherapy, is also given to patients in addition to the standard treatments, which appears to improve the efficacy of the treatments.

Objective: This study aims to evaluate the cost-effectiveness of the use of temozolomide for GBM and AA treatment, as well as to analyse its budget impact.

Methods: This research is an economic evaluation in the form of a cost-utility analysis from the societal perspective using Markov model. For GBM patients, it compares the use of temozolomide together with radiotherapy (concomitant therapy) and the use of temozolomide after radiotherapy (adjuvant therapy) in GBM patients with methylated MGMT (MGMT GBM) and in all GBM patients. For AA patients, it compares the use of the chemotherapy after radiotherapy (adjuvant therapy) and the use of radiotherapy only. The results are reported in 2017 value.

Results: The use of temozolomide to treat the MGMT GBM, the AA and all GBM patients has an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 682,155, 811,031, and 911,753 baht per QALYs gained, respectively. If the drug is used in patients with Karnofsky Performance Status of ≥ 70 , the budget impact will in 5 years will be about 57-199 million baht for MGMT GBM patients and 34-56 million baht for AA patients.

Conclusion: Since the ICER of the use of temozolomide is higher than the threshold value for Thailand, for temozolomide to be cost-effective, the price of temozolomide must be reduced to 80-90% from its current price.

Keywords: Glioblastoma multiforme, GBM, anaplastic astrocytoma, AA, temozolomide, cost-effectiveness analysis, economic evaluation

สารบัญ

1.	หลักการและเหตุผล.....	1
1.1	ปัญหาสุขภาพ.....	1
1.2	เทคโนโลยีทางการแพทย์.....	3
1.3	หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง.....	3
1.4	แนวทางการรักษา.....	6
2.	จุดประสงค์.....	8
3.	วิธีการศึกษา.....	9
3.1.	รูปแบบการศึกษา.....	9
3.2.	ประชากรเป้าหมาย.....	9
3.3.	ตัวเปรียบเทียบ.....	9
3.4.	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	10
3.5.	มุมมอง กรอบเวลา และอัตราปรับลด.....	10
3.6.	การพัฒนาแบบจำลอง.....	11
3.7.	ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะทางสุขภาพ.....	12
3.8.	การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิภาพของเทคโนโลยี.....	14
3.9.	ต้นทุน.....	17
3.10.	คุณภาพชีวิต.....	20
3.11.	วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล.....	20
3.12.	ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย.....	21
4.	ผลการศึกษา.....	22
4.1.	ต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่ม.....	22
4.2.	การวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า (Threshold analysis).....	23
4.3.	การวิเคราะห์หาความไม่แน่นอนของผลการศึกษา.....	23
4.4.	การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ.....	27
5.	อภิปรายผลการศึกษา.....	29
6.	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	33
7.	ผลประโยชน์ทับซ้อน.....	33
8.	เอกสารอ้างอิง.....	34

9.	ภาคผนวก	37
9.1.	ภาคผนวก 1 เวชปฏิบัติของ NCCN	38

1. หลักการและเหตุผล

1.1 ปัญหาสุขภาพ

มะเร็งกลัยโอเบลาสโตมา (glioblastoma หรือ GBM) และ มะเร็งอนาพลาสติค แอสโตไซโตมา (Anaplastic astrocytoma หรือ AA) จัดอยู่ในกลุ่มของมะเร็งแอสโตไซโตมาเกรดสูง (high grade astrocytoma) ซึ่งเป็นชนิดของมะเร็งที่มีความรุนแรงและพบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มเนื้องอกกลัยโอมา (glioma tumours) องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แบ่งเนื้องอกกลัยโอมาออกเป็นสี่ระดับ ตามลักษณะของอัตราการเติบโตของเนื้อเยื่อ (1) คือ ระดับ I (การเจริญเติบโตที่ช้าที่สุด) ถึง ระดับ IV (ที่เติบโตเร็วที่สุด) โดยระดับ III ถึง IV จัดว่าเป็นกลัยโอมาที่มีความรุนแรง (high grade gliomas หรือ HGG) โดยชนิดต่างๆ ของเนื้องอกกลัยโอมาแสดงในตารางที่ 1 เนื้องอกสมองมีสถิติการเกิดที่น้อยกว่าร้อยละ 2 ของการเกิดโรคมะเร็งทั้งหมด (2) โดยพบอุบัติการณ์เนื้องอกสมอง high grade astrocytoma ที่ 3.56 ต่อ 100,000 ประชากร โดยร้อยละ 90 ของอุบัติการณ์ดังกล่าวเป็นมะเร็ง GBM (3)

อาการของมะเร็ง high grade astrocytoma นั้นขึ้นอยู่กับขนาด ที่ตั้ง และระดับของการแพร่กระจายของเนื้องอก โดยอาการเฉียบพลันหลักที่พบคือ ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน มีภาพพรั่มัว มีปัญหาในการพูด และความสามารถทางความคิดที่ลดลง (4) การวินิจฉัยมะเร็ง high grade astrocytoma ทำได้โดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ magnetic resonance imaging (MRI) หรือ computed tomography (CT) ภายหลังจากนั้นสามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจชิ้นเนื้อในช่วงของการผ่าตัดหรือจากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจโดยไม่ต้องผ่าตัด (biopsy)

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับ high-grade gliomas ตามองค์การอนามัยโลก (WHO) (5)

Glioma	Grade III	Grade IV
Astrocytoma Giant cell	Anaplastic Astrocytoma (AA)	Glioblastoma multiforme (GBM) Glioblastoma (rare) Gliosarcoma (rare)
Oligodendroglioma	Anaplastic Oligodendroglioma (AO)	
Mixed	Anaplastic Oligoastrocytoma (AOA)	
Ependymoma	Anaplastic Ependymoma	

หากผู้ป่วยมะเร็ง GBM ไม่ได้รับการรักษาใดๆ ผู้ป่วยจะสามารถมีชีวิตอยู่รอดได้ไม่เกิน 1 ปี (6-8) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีในปัจจุบันอย่างเต็มรูปแบบพบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจะมีมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (median survival) เป็นเวลา 2 ปี และร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะอยู่รอดเป็นเวลา 5 ปี (9) การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับ อายุและสถานะสุขภาพ (performance status) โดยการวัด performance status สามารถทำได้โดยการใช้แนวทางที่แนะนำคือ แนวทางของ WHO หรือแนวทางตาม Karnofsky Performance Status (KPS) (10) ซึ่งมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0 (แย่สุด) ถึง 100 (ดีที่สุด) (5) โดยจะพบการพยากรณ์โรคที่ดีในผู้ป่วยที่อายุน้อย รวมถึงมีคะแนน performance status ที่น่าพึงพอใจ (มากกว่า 70 คะแนน) จากการศึกษาของไทยในโรงพยาบาลสองแห่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็ง GBM ไทยมีมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดเท่ากับ 9-13 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของต่างประเทศที่เท่ากับ 12 เดือน (ตารางที่ 2) สำหรับผู้ป่วย AA จะมีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่ามะเร็ง GBM โดยพบว่ามีมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเท่ากับ 24-31 เดือน (11-13) นอกจากนี้จากการศึกษาล่าสุดยังพบว่าปัจจัยพยากรณ์โรคที่ดีคือการที่ผู้ป่วยมะเร็ง GBM มีการ methylated ของยีน methylated ของยีน protein O (6)-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอายุที่ยืนยาวกว่าและสามารถตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าว

ตารางที่ 2 การศึกษาผู้ป่วย GBM ของไทยที่ผ่านมา

หัวข้อ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (14)	สถาบันประสาทวิทยา (15)
มัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (เดือน)	9.0	13.0
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	65	44
อายุ (มัธยฐาน)	49.4	48.0
KPS < 70%	57%	45%
ตำแหน่ง (I:II:III)%	57:31:12	23:45:32
การผ่าตัด (ทั้งหมด:บางส่วน:Biopsy)%	28:65:8	42:53:05
ระยะเวลาของข้อมูล	ม.ค. 2544 – มิ.ย. 2548	ม.ค. 2550 – ธ.ค. 2552

1.2 เทคโนโลยีทางการแพทย์

การรักษาที่เป็นมาตรฐานของมะเร็ง GBM และ AA ประกอบด้วยการรักษาแบบผสมผสานระหว่างการผ่าตัด ศัลยกรรมตามด้วยการรักษาด้วยรังสีและการใช้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัดมีวัตถุประสงค์เพื่อผ่าตัดเนื้องอกให้ออกได้มากที่สุด อย่างไรก็ตามในบางกรณีสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้เฉพาะบางส่วน การฉายรังสีรักษาสามารถยืดอายุของผู้ป่วยและถูกแนะนำให้ดำเนินการหลังการผ่าตัด ปัจจุบันมาตรฐานการรักษาด้วยการฉายรังสีคือการฉายรังสีเฉพาะส่วน (involved-field radiotherapy: IFRT) โดยเป็นการฉายรังสี 60 gray (Gy) ใน 30 ครั้ง (16)

ในปี พ.ศ. 2548 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาเคมีบำบัด temozolomide (TMZ) (17) โดยยา temozolomide เป็นการทำปฏิกิริยากับร่างกายเพื่อให้เกิด monomethyl triazenomidazole triazenoimidazole carboxamide (MTIC) ซึ่งทำให้สามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์มะเร็งได้ ยา temozolomide ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2550 สำหรับข้อบ่งใช้ใน 1) ผู้ป่วยมะเร็ง GBM รายใหม่ โดยเป็นการใช้ร่วมกัน (concomitant therapy) กับการรักษาด้วยรังสี และการรักษาเสริม (adjuvant therapy) และ 2) ผู้ป่วยกลิโอมารุนแรง อาทิ GBM และ AA ที่มีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำ (18) โดยปริมาณการให้ยาที่แนะนำคือ 75 มก./วัน/ตร.ม. เป็นระยะเวลา 42 วันรวมกันกับการรักษาด้วยรังสีจำนวน 60 Gy (ครั้งละ 2 Gy เป็นจำนวน 30 ครั้ง) หลังจากนั้นให้มีการรักษาเสริมโดยให้ยาที่ 150 มก./ตร.ม. เป็นประจำทุกวันเป็นเวลา 5 วันในหนึ่งรอบการรักษา (28 วัน) โดยการรักษาจะต้องไม่เกิน 6 รอบ ปริมาณอาจจะเพิ่มขึ้นถึง 200 มก./ตร.ม. หลังจากรักษาเสริมรอบที่หนึ่ง โดยยา temozolomide มีผลข้างเคียง ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร ท้องผูก เมื่อยล้า ปวดศีรษะ มีภาวะเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ และคลื่นไส้อาเจียน

1.3 หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง

1.3.1 ประสิทธิภาพของเทคโนโลยีทางการแพทย์

Stupp และคณะ ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาทางคลินิก (randomised control trial) ของยา temozolomide ในปี พ.ศ. 2552 โดยเป็นการศึกษาผู้ป่วยมะเร็ง GBM ที่มีอายุ 18-70 ปี ที่มีสถานะสุขภาพ (performance status) ตามเกณฑ์ของ WHO ในระดับ 2 หรือดีกว่า (ต่ำกว่า) โดยการศึกษาเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว จากการศึกษาพบว่ามาตรฐานการ

อยู่รอดเท่ากับ 14.6 เดือน (95% CI 13.2-16.8 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และ 12.1 เดือน (95% CI 11.2-13 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว โดยอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (Hazard ratio (HR)) ของการอยู่รอด (overall survival-OS) เท่ากับ 0.6 (95% CI 0.5-0.7) อัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือน เท่ากับร้อยละ 61.1 ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และร้อยละ 50.6 ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว อัตราการรอดชีวิตที่ 24 เดือนที่เท่ากับร้อยละ 26.5 และร้อยละ 10.4 ตามลำดับ การศึกษาพบว่ามัธยฐานระยะเวลาปราศจากการลุกลามเท่ากับ 6.9 เดือน (95% CI 5.8-8.2 เดือน) ในการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide และ 5 เดือน (95% CI 4.2-5.5 เดือน) ในกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว การศึกษาได้รายงานผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในหลายกลุ่มย่อย อาทิ พบว่า HR OS ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมีสถานะสุขภาพเท่ากับ 0 ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide เท่ากับ 0.5 (95% CI 0.3-0.9) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี MGMT จะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่าผู้ที่ไม่เป็นต้น สำหรับผลข้างเคียงที่พบคือ ผู้ป่วยบางรายมีภาวะที่ไขกระดูกผลิตเม็ดเลือดได้น้อย (myelosuppression) ที่รุนแรง โดยมีรายงานในร้อยละ 16 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide โดยไม่พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มที่รักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือ อ่อนเพลีย อาการ constitutional symptoms เช่น ไข้ หนาวสั่น และการติดเชื้อ ยังพบได้บ่อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มรักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide เทียบกับกลุ่มรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว โดยร้อยละ 11 ของผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยาเคมีหลังจากมีอาการข้างเคียงดังกล่าว

ผลการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณของ cochrane พบว่ามีการศึกษาที่เข้าเกณฑ์และถูกคัดเลือก 2 การศึกษา โดยพบว่า HR OS ของการให้รักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide (concomitant/adjuvant therapy) เทียบกับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 0.56 (95% CI 0.42-0.74) และ HR สำหรับการปราศจากการลุกลาม (Progression-free survival) (HR PFS) ของการให้รักษาด้วยรังสีร่วมกับ temozolomide (concomitant/adjuvant therapy) เทียบกับการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 0.54 (95% CI 0.54-0.64) ทั้งนี้พบว่าการเกิดขึ้นของผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีคือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (hematologic toxic) การติดเชื้อ (infection) และอาการอ่อนเพลีย (fatigue) (19)

1.3.2 การศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยีที่ผ่านมา

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของยา temozolomide ที่ผ่านมา พบการศึกษาจากต่างประเทศทั้งหมด 9 การศึกษา โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกา พบการศึกษาในประเทศรายได้ปานกลางและต่ำ (LMICs) 1 การศึกษา คือ จากประเทศจีน ดังสรุปไว้ในตารางที่ 3 โดยการศึกษาส่วนใหญ่ในระยะหลังเปรียบเทียบการให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีและให้ยาภายหลังการฉายรังสี เทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยก่อนหน้ามีการศึกษาเปรียบเทียบยา temozolomide กับยาอื่นอาทิ lomustine จากการศึกษาของประเทศแคนาดา เป็นต้น สำหรับผลการศึกษาโดยภาพรวมพบว่ายา temozolomide มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่สูง อย่างไรก็ตามค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มนั้นอยู่ในระดับต่ำกว่าเกณฑ์การตัดสินใจความคุ้มค่า ยกเว้นการศึกษาจากประเทศจีนที่ต้นทุนประสิทธิผลของยานั้นสูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่า การศึกษาของจีนได้แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อยและพบว่ายาดังกล่าวสามารถมีความคุ้มค่าได้หากใช้กับกลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่ม อาทิ กลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี และกลุ่มที่มี methylated ของยีน protein O (6)-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) เป็นต้น

ตารางที่ 3 การศึกษาความคุ้มค่าเชิงเศรษฐศาสตร์ของยา temozolomide

การศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	ประชากร	ประเทศ	ทางเลือก	วิธีการ	ผลการศึกษา (TMZ ICER)	อ้างอิง
Diebold G.	2014	GBM รายใหม่	ฝรั่งเศส	เปรียบเทียบประชากร 2 กลุ่มจากเวลาที่ต่างกัน	Medical record review	€54,355/LY	(20)
Messali A.	2013	GBM รายใหม่	สหรัฐอเมริกา	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Markov	\$102,364/QALY (Temodar) \$8,875/QALY (Generic)	(21)
Wu B.	2012	GBM รายใหม่	จีน	TMZ+RT vs Nitrosourea+RT (Concomitant + Adjuvant), และ RT alone	Markov	RT+TMZ vs RT = \$87,940/QALY RT+TMZ vs RT = \$6,125/QALY (อายุ < 50)	(22)

Lamers L.M.	2008	GBM รายใหม่	สวีเดน แคนาดา เนเธอร์แลนด์	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Economic evaluation alongside clinical trial	€37,361/LY	(23)
Garside R.	2007	high grade glioma รายใหม่	อังกฤษ	TMZ+RT (Concomitant, Adjuvant) vs RT alone	Markov	£35,861/QALY	(5)
Mabasa V.H.	2006	malignant glioma ที่เป็นซ้ำ	แคนาดา	TMZ vs Lomustine	Medical record review	Dominated	(24)
Martikainen JA	2005	ผู้ป่วย GBM ที่เป็นซ้ำ	ฟินแลนด์	TMZ vs Procarbazine, lomustine plus vincristine (PCV)	Markov	€32,471/QALYs	(25)
Dinnes J,	2001	AA และ GBM รายใหม่	อังกฤษ	TMZ vs Best alternative	Medical record review	£42,920/QALY	(26)

1.4 แนวทางการรักษา

มะเร็ง GBM และมะเร็ง AA เป็นโรคที่มีความรุนแรง แนวทางการรักษาปัจจุบันในผู้ป่วยใหม่ คือ การรักษาแบบผสมผสานระหว่างการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดคือ temozolomide เป็นแนวทางมาตรฐานที่แนะนำจากหน่วยงานอาทิ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ของประเทศอังกฤษ และ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ของสหรัฐอเมริกา และสมาคม the European Association for Neuro-Oncology เป็นต้น

1.4.1. National Institute for Clinical Excellence (NICE)

ตามคำแนะนำของ NICE ของประเทศอังกฤษจากเอกสาร Brain cancer overview ฉบับแก้ไขเมื่อเดือน มีนาคม พ.ศ. 2559 (27) ได้ให้คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยกลิโอมาเกรดสูงรายใหม่และมะเร็ง GBM ดังนี้

- แนะนำให้ใช้ Temozolomide ในผู้ป่วยรายใหม่เมื่อถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง GBM โดยมีเงื่อนไขคือมี WHO performance status เท่ากับ 0 หรือ 1
- NICE แนะนำ ให้ใช้ Carmustine implants ในผู้ป่วยมะเร็ง High-grade gliomas รายใหม่เมื่อเนื้องอก ถูกตัดออกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 โดยต้องรักษาในศูนย์ที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นและอยู่ภายใต้ การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการผ่าตัดสมอง (specialist neurosurgeons)

อย่างไรก็ตาม NICE ไม่ได้มีคำแนะนำถึงลำดับการให้ดังกล่าวว่าควรให้อะไรก่อนหรือหลัง ทั้งนี้ เนื่องจากการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ temozolomide และ carmustine implants เป็นการ ประเมินที่แยกส่วนกัน (ไม่ได้มีการเปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือก ดังกล่าว)

1.4.2. NCCN

การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง astrocytoma รายใหม่ ตามองค์กร National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้มีคำแนะนำตามเอกสารชื่อ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Central Nervous System Cancers Version 1.2016 ไว้ดังนี้ (รายละเอียดตามภาคผนวก 2)

- การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจ MRI หลังจากนั้นให้ทำการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกให้หมดหาก สามารถทำได้ นอกจากนี้อาจมีการรักษาด้วย carmustine wafer ภายหลังจากการผ่าตัด
- ใช้อายุ คะแนน KPS และ ยีน MGMT ในการแบ่งการรักษาภายหลังผู้ป่วยผ่าตัดแล้ว โดยจะมีทางเลือกที่ หลากหลายในการรักษา อย่างไรก็ตาม การให้ยา temozolomide ยังมีอยู่ในทุกทางเลือกของการรักษาที่ เป็นไปได้ แต่จะมีความแตกต่างกันคือถ้าผู้ป่วยมีคะแนน KPS น้อยกว่า 60 จะไม่แนะนำให้ผู้ป่วยรับการ

ฉายรังสีร่วมกับการได้รับยา temozolomide ในขณะทีกลุ่มอื่นๆ การฉายรังสีร่วมกับการได้รับ temozolomide เป็นแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน

1.4.3. European Association for Neuro-Oncology (EANO)

สมาคม the European Association for Neuro-Oncology หรือ EANO ได้ให้แนวทางในการรักษามะเร็ง GBM และ AA ไว้คือ (28) มาตรฐานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งประกอบด้วย การผ่าตัดเอาเนื้องอกออกให้ได้มากที่สุด รวมถึงการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) ตามด้วยการฉายรังสีพร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัด (temozolomide) และการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (Adjuvant therapy) หลังจากรับการฉายรังสีอีก 6 รอบ ในผู้ป่วย AA (ที่เป็น IDH-mutant glioma) มาตรฐานการรักษามีลักษณะคล้ายคลึงกับผู้ป่วย GBM โดยมีความแตกต่างกันคือการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide จะให้เฉพาะแบบการรักษาเสริมภายหลังการฉายรังสีเท่านั้น)

1.4.4. ประเทศไทย

ยังไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติของไทยโดยเฉพาะ ชุดสิทธิประโยชน์ในการรักษาพยาบาลอ้างอิงตามสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ การรักษาผู้ป่วยมะเร็ง GBM และ AA สามารถครอบคลุมถึงการผ่าตัดและฉายรังสี

2. จุดประสงค์

- 2.1. เพื่อศึกษาความคุ้มค่าของการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide ร่วมกับการฉายรังสี (Concomitant) และหลังการฉายรังสี (adjuvant) เทียบกับการรักษามาตรฐานปัจจุบันในผู้ป่วยมะเร็ง GBM รายใหม่ที่มี methylated MGMT และผู้ป่วย GBM ทั้งหมด
- 2.2. เพื่อศึกษาความคุ้มค่าของการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide ภายหลังการฉายรังสี (adjuvant) เทียบกับการรักษามาตรฐานปัจจุบันในผู้ป่วยมะเร็ง AA รายใหม่
- 2.3. เพื่อศึกษาภาระงบประมาณของการใช้ยา temozolomide ในกลุ่มผู้ป่วย GBM และ AA

3. วิธีการศึกษา

3.1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (budget impact analysis) โดยใช้แบบจำลอง โดยระเบียบวิธีของการศึกษาอ้างอิงตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ของประเทศไทย (29, 30) การศึกษาได้มีการจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญสองครั้ง ณ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ โดยครั้งแรกเป็นการให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างงานวิจัย โดยจัดขึ้นเมื่อวันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2560 และครั้งที่สองจัดขึ้นเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษา โดยจัดขึ้นเมื่อวันที่ 14 กรกฎาคม พ.ศ. 2560

3.2. ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยมะเร็ง high grade astrocytoma โดยกลุ่มประชากรสำหรับการศึกษาคือ ผู้ที่มีอายุระหว่าง 18-70 ปี ที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอื่นมาก่อน ผู้ป่วยไม่มีการแพร่กระจายของโรค อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องถูกผ่าตัดเนื้ออกออกไปทั้งหมด

3.3. ตัวเปรียบเทียบ

เทคโนโลยีทางการแพทย์ที่สนใจในการศึกษานี้คือยา temozolomide ซึ่งให้ร่วมกับฉายรังสีและภายหลังการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ในกลุ่มผู้ป่วย GBM และเปรียบเทียบกับการไม่ให้ยาสำหรับผู้ป่วย AA โดยขนาดยา temozolomide ที่ให้คือ

ผู้ป่วย GBM

ช่วงที่ 1 ให้ยาร่วมกับการฉายรังสี (concomitant therapy) ให้เท่ากับ 75 มก./ตรม./วัน เป็นเวลา 42 วัน

ช่วงที่ 2 ให้ยาภายหลังการฉายรังสี (adjuvant therapy) ให้เท่ากับ 150-200 มก./ตรม./วัน เป็นเวลา 6 รอบ (1 รอบ = 28 วัน) และให้ยา 5 วันต่อ 1 รอบ โดยรอบที่ 1 ให้ยาขนาด 150 มก./ตรม./วัน รอบที่ 2 ให้ยาขนาด 200 มก./ตรม./วัน

ผู้ป่วย AA

ได้รับยาหลังฉายรังสี (adjuvant therapy) เป็นจำนวน 12 รอบ โดยรอบที่ 1 ได้เท่ากับ 150 มก./ตรม./วัน และรอบที่ 2-12 ได้เท่ากับ 200 มก./ตรม./วัน (31)

3.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

วัดในรูปของอรรถประโยชน์ แล้วคำนวณหาผลลัพธ์สุดท้ายทางสุขภาพ ในรูปของปีสุขภาพะ (quality adjusted life year/QALY)

3.5. มุมมอง กรอบเวลา และอัตราปรับลด

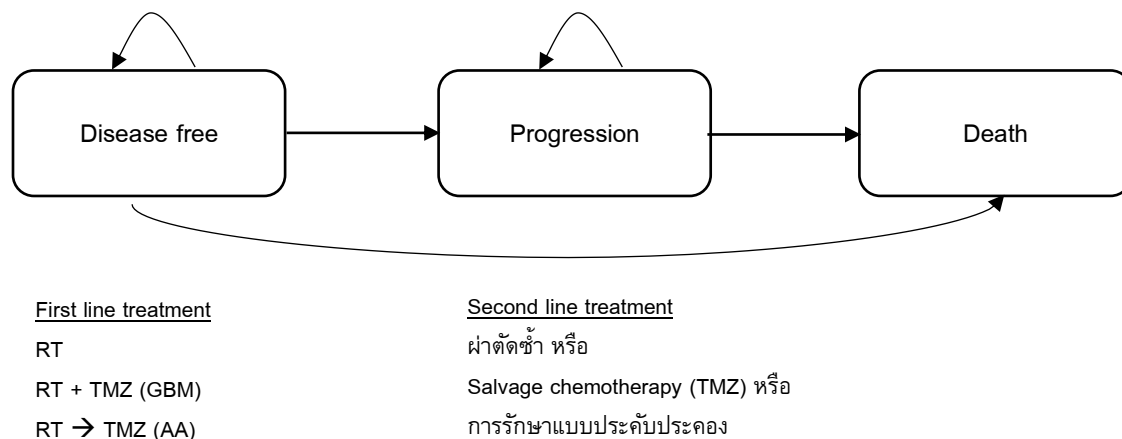
การศึกษานี้ใช้สองมุมมอง คือ มุมมองรัฐบาล (government perspective) และมุมมองทางสังคม (societal perspective) โดยต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมต้นทุนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ต้นทุนการรักษาพยาบาลทั้งแนวทางการรักษาแรก (first line treatment) คือการรักษาด้วยการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide และแนวทางการรักษาเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบแรก (second line treatment) คือการให้ผ่าตัดซ้ำ การให้ยาเคมีบำบัดที่สูงขึ้น การรักษาแบบประคับประคอง ต้นทุนการรักษาอาการข้างเคียงจากยา ซึ่งจะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในส่วน of มุมมองรัฐบาลและมุมมองสังคม
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษาและค่าที่พัก ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ ซึ่งเป็นต้นทุนที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเอง ดังนั้นจะนำมาวิเคราะห์เฉพาะส่วนของมุมมองทางสังคม

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย (Life time) โดยมีระยะเวลาต่อรอบ (Cycle length) 1 เดือน โดยต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ

3.6. การพัฒนาแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่ดำเนินไปของผู้ป่วย GBM และ AA รายใหม่ โดยโครงสร้างของแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรมลักษณะทางคลินิกของโรค การศึกษาความคุ้มค่าที่ผ่านมา แนวทางเวชปฏิบัติ และจากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ



รูปที่ 1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย high-grade astrocytoma¹

โดยจากรูปที่ 1 แบบจำลองประกอบด้วยสถานะทางสุขภาพ (health states) 3 สถานะ คือ 1) สถานะปราศจากโรค (disease free) 2) สถานะมีการลุกลามของโรค (disease progression) และ 3) การเสียชีวิต (death) โดยผู้ป่วยเข้าสู่แบบจำลองด้วยสถานะทางสุขภาพ ภาวะปราศจากโรค หลังจากนั้นผู้ป่วยมีโอกาสที่จะอยู่ในสถานะสุขภาพแบบเดิมซึ่งแสดงด้วยลูกศรวนเข้า หรือผู้ป่วยมีโอกาสย้ายไปสู่สถานะมีการลุกลามของโรค หรือเสียชีวิต ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคมีโอกาสที่จะอยู่ในสถานะเดิมหรือเสียชีวิตแต่ไม่มีโอกาสกลับไปสู่สถานะปราศจากโรค

เมื่อมีผู้ป่วย GBM หรือ AA รายใหม่เข้ามาจะเริ่มตันอยู่ในสถานะปราศจากการลุกลามของโรค โดยทางเลือกคือการให้ผู้ป่วยรับยา temozolomide ซึ่งเป็นทางเลือกที่สนใจ หรือการให้ผู้ป่วยได้รับเพียงการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว หลังจากนั้นเมื่อผู้ป่วยย้ายสถานะมาเป็นผู้มีการลุกลามของโรคผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบ second line treatment ซึ่งมีทางเลือกที่เป็นไปได้คือ 1) การผ่าตัดซ้ำ 2) การให้ยาเคมีบำบัดที่ขนาดสูงขึ้น (salvage

chemotherapy) และ 3) การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยแบบจำลองจะวิเคราะห์ต้นทุนการตรวจภาวะ methylated ยีน MGMT ต่อผลการศึกษา ในกรณีที่ 1) ไม่มีการตรวจยีน methylated และทำการรักษาผู้ป่วยทุกราย 2) มีการตรวจยีนและทำการรักษาเฉพาะผู้ที่มียีน methylated

3.7. ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะทางสุขภาพ

ข้อมูลทางคลินิก (baseline clinical data) หรือข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพของการเสียชีวิต (transitional probability) เมื่อเวลาผ่านไปตามรอบของการศึกษา (Cycle) นั้น ได้มาจากการวิเคราะห์การอยู่รอดของผู้ป่วย (overall survival: OS) โดยใช้ข้อมูลของการศึกษาของ Siangprasertkij และ Navalitloha (14) ซึ่งได้ศึกษาการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็ง GBM จำนวน 65 ราย ระหว่างปี พ.ศ. 2544-2548 ที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ก่อนหน้าที่จะมีการใช้ยาเคมีบำบัด temozolomide ในประเทศไทย) และ Noiphithak และ Veerasarn (15) ที่ได้ศึกษาการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็ง GBM จำนวน 44 ราย และ AA จำนวน 42 ราย ที่ได้รับการรักษา ณ สถาบันประสาทวิทยาระหว่างปี พ.ศ. 2550-2552 โดยข้อมูลจากการศึกษาของไทยดังกล่าวได้รวมการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุไว้แล้ว การประมาณการค่าความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้จากการวิเคราะห์กราฟ kaplan-meier ของการศึกษาดังกล่าว (32) ซึ่งเป็นวิธีการที่เป็นที่แนะนำในกรณีที่ไม่มีข้อมูลผู้ป่วยรายบุคคล (หรือการใช้ข้อมูลสรุปรวมบทความตีพิมพ์ทางวิชาการ) ข้อมูลจากกราฟ kaplan meier ได้นำไปวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการอยู่รอดด้วยวิธีแบบพาราเมตริกซ์ (Parametric survival analysis) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ทำนายโอกาสการเสียชีวิต (extrapolation) ของผู้ป่วยหลังจากภายหลังจากการได้รับการรักษา ซึ่งการวิเคราะห์ได้เปรียบเทียบพาราเมตริกซ์โมเดล 5 รูปแบบคือ exponential, weibull, logistic, lognormal และ loglogistic โดยใช้ค่า akaike information criterion (AIC) เป็นเกณฑ์การตัดสินใจ (เลือกโมเดลที่ค่า AIC ต่ำสุด) สำหรับข้อมูลความน่าจะเป็นของการลุกลามของโรคได้มาจากการวิเคราะห์กราฟ kaplan-meier ของ Stupp (33) และ Hegi (34) โดยใช้วิธีการเช่นเดียวกับการวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิต

จากผลการวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตกรณีผู้ป่วย GBM ทั้งหมด ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี จากค่าที่ได้จากการวิเคราะห์แสดงไว้ดังตารางที่ 4 พบว่ารูปแบบการกระจายที่เหมาะสมสำหรับข้อมูลการรอด

ชีฟ คือ weibull อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบว่ามีการศึกษาความอยู่รอดของผู้ป่วย GBM ที่มี ยีน MGMT ในประเทศไทย โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม MGMT ในการศึกษานี้ได้จากการปรับความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด ด้วยค่า hazard ratio (HR) ซึ่งคำนวณมาจากการศึกษาของ Stupp 2009 (9) โดยพบว่า HR ของการเสียชีวิตผู้ที่มี MGMT เท่ากับ 0.77 (95% CI 0.54-0.99) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยทั้งหมด สำหรับข้อมูลการลุกลามของโรครณีผู้ป่วย GBM ทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีได้ใช้ข้อมูลจาก Stupp 2005 (33) โดยพบว่ารูปแบบโมเดลที่เหมาะสมคือ Lognormal ดังได้ค่าดังตารางที่ 4 สำหรับการลุกลามของโรค ในผู้ป่วย GBM ที่มียีน MGMT ได้จากข้อมูลของ Hegi 2005 ซึ่งพบว่ารูปแบบโมเดลที่เหมาะสมคือ Lognormal สำหรับผู้ป่วย AA ได้ใช้ข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และสถาบันประสาทวิทยาจากบทความเดียวกันกับ ข้อมูลของผู้ป่วย GBM สำหรับข้อมูลการเกิดการลุกลามของโรคได้ปรับใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ CATNON (31) โดยปรับให้อัตราการเกิดการลุกลามเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวพบว่าอัตราการอยู่รอดของ ผู้ป่วย AA มีมากกว่าผู้ป่วยไทยประมาณ 2 เท่า

ตารางที่ 4 ตัวแปรเกี่ยวกับความน่าจะเป็นและค่าพารามิเตอร์

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
Parametric form of survival data of GBM patients treat with RT alone, fitting the model using weibull distribution (failure=death), t=month				
Constant in survival analysis for baseline hazard	Lognormal	2.83		
Lambda parameter survival analysis		0.05		(14, 15)
Ancillary parameter in Weibull distribution	Lognormal	1.06		
Parametric form of survival data of GBM patients treat with RT alone, fitting the model using lognormal distribution (failure=progression), t=month				
Constant in survival analysis for baseline hazard	LogNormal	1.49	n/a	
Lambda parameter survival analysis		0.23	n/a	(33)
Ancillary parameter in lognormal distribution	LogNormal	1.30	n/a	

Parametric form of survival data of MGMT GBM patients treat with RT alone, fitting the model using lognormal distribution (failure=progression), t=month				
Constant in survival analysis for baseline hazard	LogNormal	1.73		
Lambda parameter survival analysis		0.18		(34)
Ancillary parameter in lognormal distribution	LogNormal	1.59		
Parametric form of survival data of AA patients treat with RT alone, fitting the model using weibull distribution (failure=death), t=month				
Constant in survival analysis for baseline hazard	LogNormal	3.31		
Lambda parameter survival analysis		0.03		(14, 15)
Ancillary parameter in Weibull distribution	LogNormal	1.09		
Parametric form of survival data of AA patients treat with RT alone, fitting the model using weibull distribution (failure=progression), t=month				
Constant in survival analysis for baseline hazard	LogNormal	3.54		
Lambda parameter survival analysis		0.06		(31)
Ancillary parameter in lognormal distribution	LogNormal	0.80		

3.8. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณภพประสิทธิภาพของเทคโนโลยี

การศึกษานี้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) สำหรับประสิทธิภาพของยา temozolomide โดยทำการสืบค้นวรรณกรรมเพิ่มเติมจากการศึกษาของ cochrane (19) ที่สืบค้นไว้สิ้นสุด ณ วันที่ 6 มีนาคม พ.ศ. 2556 โดยได้ทำการสืบค้นเมื่อวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2560 จากฐานข้อมูลของ ovid medline และ EMBASE โดยใช้คำสืบค้นของ cochrane

ตารางที่ 5 แนวทางการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบตามกรอบของ PICO

หัวข้อ	รายละเอียด
P	ผู้ป่วยมะเร็ง high grade glioma รายใหม่
I	ยา temozolomide
C	การรักษาด้วยการฉายรังสี (GBM) และการไม่ให้ temozolomide (AA)
O	การอยู่รอดของผู้ป่วย (Overall survival: OS)

	อัตราปลอดโรค (Progression free survival: OS) Hazard ratio ของ OS และ PFS ผลข้างเคียงจากการใช้ยา (Adverse side effect)
--	--

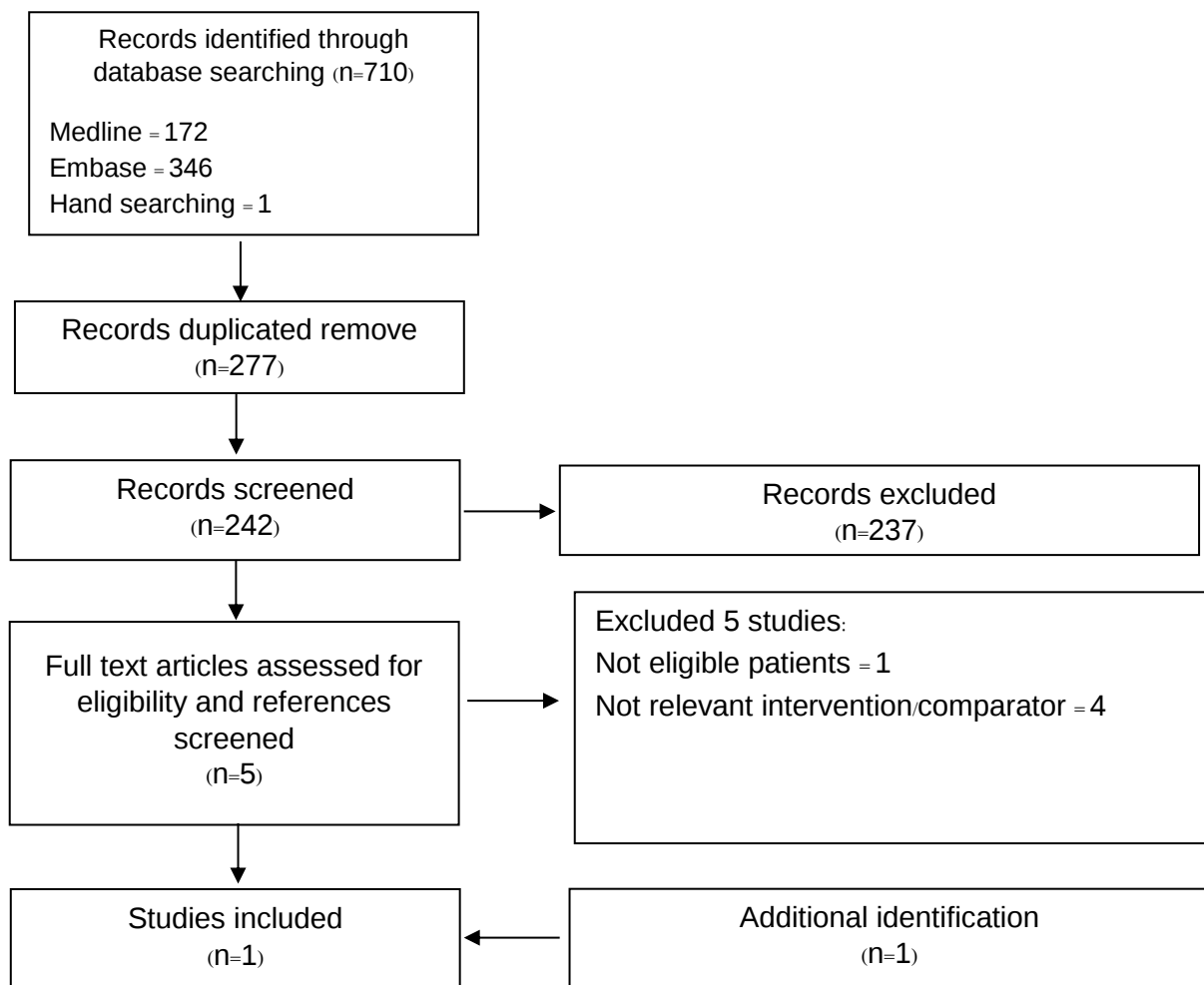
เมื่อได้ชื่อเรื่องและบทคัดย่อมาแล้วผู้ทบทวนทำการคัดกรองบทความโดยมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

1. เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง GBM และ AA รายใหม่

เกณฑ์คัดออกดังนี้

1. ไม่ได้ศึกษาในมนุษย์ (การศึกษาในสัตว์)
2. การศึกษาไม่ได้ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ
3. การศึกษาเป็นแบบพรรณนา (narrative review) หรือ cross-sectional study หรือ cohort study หรือ case control study
4. systematic review, meta-analysis
5. ประชากรในการศึกษาเป็นผู้สูงอายุหรือเด็ก
6. ไม่ได้เทียบยา temozolomide กับการฉายรังสี อาทิ ศึกษาในยาเคมีชนิดอื่น (bevacizumab) เป็นต้น



รูปที่ 2: ผลการค้นหามาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยา temozolomide ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง GBM และ AA แสดงไว้ดังรูปที่ 2 โดยได้พบ 1 บทความของสำหรับโรค AA อย่างไรก็ตามเมื่อทำการคัดกรองและคัดเลือกบทความแล้ว ไม่พบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในโรค GBM การศึกษานี้จึงได้ใช้ผลการศึกษาจาก Cochrane 2013 เป็นข้อมูลประสิทธิภาพ (HR) ของยา temozolomide ในผู้ป่วยมะเร็ง GBM ทั้งหมด ซึ่งพบว่า HR ของ OS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.56 (95%CI 0.46-0.79) และ HR ของ PFS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.63 (95%CI 0.43-0.92) สำหรับประสิทธิภาพของยาในการใช้ในกลุ่มผู้ป่วย GBM ที่มี MGMT นั้นได้จาก Hegi 2005 ซึ่งพบว่า HR

ของ OS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.51 (95%CI 0.31-0.84) และ HR ของ PFS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.48 (95%CI 0.31-0.75) ในกลุ่มผู้ป่วย AA นั้นแม้ว่าจากการสืบค้นจะไม่พบบทความแต่ได้รับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ จึงได้ใช้บทความซึ่งเป็นการทดลองทางคลินิก RCT โดยพบว่า HR ของ OS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.67 (95%CI 0.51-0.88) และ HR ของ PFS ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 0.62 (95%CI 0.60-0.76) ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ตัวแปรด้านประสิทธิภาพของยา temozolomide

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ค่าความเชื่อมั่น 95%	แหล่งข้อมูล
HR OS: TMZ vs RT ของกลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM	lognormal	0.51	0.31-0.84	(34)
HR PFS: TMZ vs RT ของกลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM	lognormal	0.48	0.31-0.75	(34)
HR OS: TMZ vs RT ของกลุ่มผู้ป่วย GBM	lognormal	0.56	0.46-0.79	(19)
HR PFS: TMZ vs RT ของกลุ่มผู้ป่วย GBM	lognormal	0.63	0.43-0.92	(19)
HR OS: TMZ vs no TMZ ของกลุ่มผู้ป่วย AA	lognormal	0.67	0.51-0.88	(31)
HR PFS: TMZ vs no TMZ ของกลุ่มผู้ป่วย AA	lognormal	0.62	0.50-0.76	(31)
การเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียงจากการรับยา temozolomide: Haematological	-	16.83%	-	(19)
การเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียงจากการรับยา temozolomide: Fatigue	-	6.25%	-	(19)
การเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียงจากการรับยา temozolomide: Infections	-	4.17%	-	(19)

3.9. ต้นทุน

ข้อมูลต้นทุนเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี (และ/หรือได้ยาเคมีบำบัดร่วม) ที่โรงพยาบาลรามธิบดีระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี โดยพบผู้ป่วยทั้งหมด 70 ราย โดยต้นทุนประกอบด้วยต้นทุนการฉายรังสี ต้นทุนการผ่าตัดซ้ำ ต้นทุนการดูแลแบบประคับประคองและการดูแลระยะสุดท้าย โดยพิจารณาจากผู้ป่วยที่ไม่มีโรคอื่นร่วมหรือมีแต่ไม่ใช่โรคที่รุนแรง (พิจารณาจาก ICD10) และทำการปรับมูลค่าที่ได้ด้วยค่า ratio of cost to charge (RCC) ที่พบว่ามีค่าเท่ากับ 1.12 (35) สำหรับข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ได้จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยปัจจุบันที่ได้รับการรักษาอยู่ที่โรงพยาบาลรามธิบดี สำหรับต้นทุนยา temozolomide ได้ใช้ราคาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขและคำนวณพื้นที่ร่างกายผู้ป่วยเฉลี่ยที่ เท่ากับ 1.70 ตร.ม.

สำหรับนโยบายรักษาเฉพาะผู้ที่มียีน MGMT จะมีการเพิ่มต้นทุนการค้นหาผู้ป่วยที่มียีน MGMT ต่อหนึ่งรายคือเท่ากับสัดส่วนของผู้ที่มียีน MGMT คือ 0.44 หารด้วยต้นทุนการตรวจยีนที่ 8,500 บาทต่อราย ดังนั้นการตรวจหาผู้ป่วยที่มียีน MGMT จะมีต้นทุนเท่ากับ 19,318 บาทต่อราย ซึ่งจะสะท้อนต้นทุนส่วนนี้ในทางเลือกของการศึกษาที่ให้ยา temozolomide กรณีผู้ป่วยมียีน MGMT

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนการดูแลรักษาผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ คือ ต้นทุนของยา temozolomide โดยจากข้อมูลราคายาที่ 20,330 บาทต่อขนาดยา 100 มก. บรรจุ 5 แคปซูล และ 4,280 บาทต่อขนาดยา 20 มก. บรรจุ 5 แคปซูล คำนวณต้นทุนการรักษาเท่ากับ 603,394 บาทต่อหนึ่งคอร์ส สำหรับผู้ป่วย GBM และเท่ากับ 813,200 บาท สำหรับผู้ป่วย AA

การรักษาผู้ป่วยโดยการฉายรังสีมีต้นทุน (เฉพาะผู้ป่วย GBM) เท่ากับ 95,742 บาทต่อหนึ่งคอร์ส โดยเป็นการฉายรังสีด้วยเครื่องเร่งอนุภาค MLC ซึ่งเป็นรูปแบบที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไปซึ่งจะเหมาะสมกว่าการเลือกเทคนิคขั้นสูงที่มีต้นทุนสูงอย่างเช่น การฉายรังสีปรับความเข้มข้น (Intensity modulated radiation therapy, IMRT) ที่สามารถทำได้เฉพาะโรงเรียนแพทย์เท่านั้น สำหรับการรักษาแบบทางเลือกรอง (second line treatment) เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการลุกลามของโรคมะเร็งมีต้นทุนคือ การผ่าตัดซ้ำเท่ากับ 105,457 บาทต่อหนึ่งคอร์ส การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่ม (salvage chemotherapy) เท่ากับ 191,102 บาทต่อคอร์ส (150 มก./ตร.ม. = 1 cycle, และ 200 มก./ตร.ม. = 2 cycle) และการรักษาแบบประคับประคองที่โรงพยาบาลเท่ากับ 20,892 ต่อเดือน อย่างไรก็ตามจะมีสัดส่วนของผู้ที่ได้รับการรักษาแบบรองที่แตกต่างกันระหว่างทางเลือกของการรักษาดังรายละเอียดในตารางที่ 7

ต้นทุนการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้ายในโรงพยาบาลพบว่าเท่ากับ 249,808 บาท ต่อคอร์สการรักษาในระยะเวลาสองเดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต ทั้งนี้จากข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 15.8 ได้รับการรักษาระยะสุดท้ายที่โรงพยาบาล การศึกษานี้ได้รวมต้นทุนที่เกิดจากการรักษาผลข้างเคียงจากการใช้ยา temozolomide ไว้ด้วย โดยต้นทุนสูงสุดคือการรักษาอาการผิดปกติเกี่ยวกับเม็ดเลือด (hematological toxicity) เท่ากับ 75,900 บาทต่อคอร์ส รองลงมาคือการรักษาอาการติดเชื้อ (infection) เท่ากับ 35,595 บาทต่อคอร์ส การศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยดังแสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ตัวแปรด้านต้นทุน (บาท ปี พ.ศ. 2560)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
ราคายา temozolomile cap 100 mg บรรจุ 5		20,330		ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์
Price of temozolomile cap 20 mg บรรจุ 5		4,280		ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์
ต้นทุนการรักษาด้วยยา temozolomide ต่อหนึ่งคอร์ส: GBM		603,394		คำนวณ
ต้นทุนการรักษาด้วยยา temozolomide ต่อหนึ่งคอร์ส: AA		813,200		คำนวณ
ต้นทุนการตรวจยีน MGMT		8,500	490	รพ.จุฬาฯ
ความชุกของยีน MGMT ในผู้ป่วย GBM		0.44	0.01	(36)
ต้นทุนการรักษาด้วยรังสีรักษา	Gamma	95,742	1,730	รพ.รามามา
ต้นทุนการรักษาผลข้างเคียงต่อหนึ่งคอร์ส: Haematological	Gamma	75,990	4,820	รพ.รามามา
ต้นทุนการรักษาผลข้างเคียงต่อหนึ่งคอร์ส: Fatigue	Gamma	11,024	636	รพ.รามามา
ต้นทุนการรักษาผลข้างเคียงต่อหนึ่งคอร์ส: Infection	Gamma	35,595	2,055	รพ.รามามา
ต้นทุนการผ่าตัดซ้ำต่อหนึ่งคอร์ส	Gamma	105,457	6,737	รพ.รามามา
การรักษาแบบประคับประคองที่โรงพยาบาล ต่อเดือน	Gamma	20,892	6,113	รพ.รามามา
Salvage temozolomide cost	Gamma	191,102	n/a	คำนวณ
ต้นทุนการดูแลระยะสุดท้ายที่โรงพยาบาล ต่อคอร์ส	Gamma	249,807	57,478	รพ.รามามา
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลระยะสุดท้ายที่โรงพยาบาล	Beta	0.16	0.05	รพ.รามามา
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาได้รับการรักษาแบบประคับประคอง	Beta	0.58		รพ.รามามา
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาได้รับการผ่าตัดซ้ำ	Beta	0.43		รพ.รามามา
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาและยา temozolomide ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง	Beta	0.27		รพ.รามามา
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาและยา temozolomide ได้รับ salvage chemotherapy	Beta	0.30		ผู้เชี่ยวชาญ
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ระหว่างการรับรังสีรักษาและหรือยา temozolomide แบบ concomitant	Gamma	13,457	1,319	เก็บข้อมูล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ระหว่างการรับการรักษาลำดับถัดไปต่อคอร์ส	Gamma	1,653	181	เก็บข้อมูล
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ช่วงติดตามผลการรักษาต่อครั้ง	Gamma	869	50	เก็บข้อมูล
ต้นทุนการดูแลแบบไม่เป็นทางการต่อเดือนสำหรับผู้ป่วย MGMT GBM ที่มีการลุกลามของโรค	Gamma	7,637	431	เก็บข้อมูล

ต้นทุนการดูแลแบบไม่เป็นการต่อเดือนสำหรับผู้ป่วย GBM AA ที่มีการลุกลามของโรค	Gamma	8,075	462	เก็บข้อมูล
---	-------	-------	-----	------------

3.10. คุณภาพชีวิต

ข้อมูลคุณภาพชีวิตได้จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยปัจจุบันที่ได้รับการรักษาอยู่ที่โรงพยาบาลรามาธิบดีและโรงพยาบาลศิริราชด้วยเครื่องมือ EQ-5D โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ทั้งหมด 12 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลามของมะเร็ง 9 ราย และมีการลุกลามของมะเร็ง 3 ราย โดยผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลามของมะเร็งมีค่าคุณภาพชีวิตเท่ากับ 0.89 และผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งมีค่าคุณภาพชีวิตที่เท่ากับ 0.63

ตารางที่ 8 ค่าคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งข้อมูล
ผู้ป่วย GBM ที่ไม่มีการลุกลามของโรค	Beta	0.89	0.03	เก็บข้อมูล
ผู้ป่วย GBM ที่มีการลุกลามของโรค	Beta	0.63	0.07	เก็บข้อมูล
ผู้ป่วย AA ที่ไม่มีการลุกลามของโรค	Beta	0.89	0.03	เก็บข้อมูล
ผู้ป่วย AA ที่มีการลุกลามของโรค	Beta	0.63	0.07	เก็บข้อมูล

3.11. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

1. การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effective ratio (ICER)) ดังสูตร

$$\frac{\text{Cost ของการรักษาด้วยทางเลือกที่สนใจ} - \text{Cost ของการรักษาด้วยทางเลือกเปรียบเทียบ}}{\text{QALY ของการรักษาทางเลือกที่สนใจ} - \text{QALY ของการรักษาด้วยทางเลือกเปรียบเทียบ}}$$

2. การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์หรือ ICER เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา โดยประกอบด้วย

- การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) โดยเป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรที่สนใจครั้งละหนึ่ง

ตัวแปร โดยใช้ค่าขอบบนและขอบล่างจาก 95% CI ของตัวแปร กรณีค่าใดไม่มีค่า 95% CI หรือ SE จะกำหนดให้ค่าลดลงและเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 จากค่าเฉลี่ย

3. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล (distribution) โดยทำการสุ่มคำนวณแบบ Monte Carlo Simulation จำนวน 1,000 ครั้ง และนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวในรูปของกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นกับความน่าจะเป็นที่เทคโนโลยีนั้นๆ จะมีความคุ้มค่า (cost-effectiveness acceptability curves)
4. การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) กรณียาไม่คุ้มค่าจะทำการวิเคราะห์หาขีดจำกัดของราคายาที่คุ้มค่าภายใต้ความเต็มใจจ่ายปัจจุบันของประเทศไทย
5. การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ คำนวณจากความชุกของผู้ป่วยในมุมมองรัฐบาล ซึ่งจะประมาณค่าภาระงบประมาณในอีก 5 ปีข้างหน้า

3.12. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

โครงการศึกษานี้ได้รับการอนุมัติเพื่อดำเนินโครงการโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2560/282 วันที่รับรอง 4 พฤษภาคม พ.ศ. 2560 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เลขที่ 285/2017 วันที่รับรอง พฤษภาคม พ.ศ. 2560 ในการเก็บข้อมูลสัมภาษณ์ผู้ป่วย โดยผู้วิจัยได้อธิบายข้อมูลเกี่ยวกับโครงการศึกษา และให้โอกาสอาสาสมัครในการเข้าร่วมโครงการศึกษาในการไม่ตอบคำถาม โอกาสในการถอนตัวออกจากโครงการวิจัย หลังจากผู้ให้สัมภาษณ์ได้แสดงความยินยอมในการให้ข้อมูล โดยลงลายมือชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษา

4. ผลการศึกษา

4.1. ต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่ม

ในมุมมองทางสังคมเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว การรักษาด้วยยา temozolomide ในผู้ป่วย GBM ที่มียีน MGMT จะมีต้นทุนตลอดชีวิตส่วนเพิ่มเท่ากับ 690,574 บาท และได้ปีสุขภาวะส่วนเพิ่มเท่ากับ 1.01 ปีสุขภาวะ คิดเป็นค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 682,155 บาทต่อปีสุขภาวะ ในการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย GBM ทั้งหมด (รักษาโดยไม่ตรวจยีน MGMT) จะมีต้นทุนตลอดชีวิตส่วนเพิ่มเท่ากับ 606,303 บาท และได้ปีสุขภาวะส่วนเพิ่มเท่ากับ 0.67 ปีสุขภาวะ คิดเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 910,753 บาทต่อปีสุขภาวะ สำหรับการฉายยาในกลุ่มผู้ป่วย AA จะมีต้นทุนส่วนเพิ่มเท่ากับ 636,502 บาท และได้ปีสุขภาวะส่วนเพิ่มเท่ากับ 0.78 ปีสุขภาวะ คิดเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 811,031 บาทต่อปีสุขภาวะ

ตารางที่ 9 ต้นทุน ผลลัพธ์ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

	มุมมองรัฐบาล					มุมมองทางสังคม	
	Cost	QALYs	LYs	LYs*	ICER	Cost	ICER
MGMT GBM							
RT	294,193	1.25	1.73	1.81		170,313	
RT + TMZ	984,768	2.26	3.12	3.41		749,865	
ส่วนเพิ่ม	690,574	1.01	1.39	1.60	682,155	579,551	572,486
All GBM							
RT	268,679	1.00	1.36	1.42		168,051	
RT + TMZ	874,983	1.67	2.29	2.44		706,498	
ส่วนเพิ่ม	606,303	0.67	0.92	1.03	910,753	538,446	808,822
AA							
RT	152,985	1.68	2.12	2.25		59,500	
RT -> TMZ	789,488	2.47	2.98	3.25		691,367	
ส่วนเพิ่ม	636,502	0.78	0.86	1.00	811,031	631,866	805,124

*ไม่ใช้อัตราปรับลดผลลัพธ์

4.2. การวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่า (Threshold analysis)

ตารางที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์หาราคายาที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ซึ่งก็คือราคาที่ทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ โดยทำการศึกษาในกลุ่มประชากร MGMT GBM และ AA ที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มประมาณ 7-8 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ โดยพบว่า การลดราคายา temozolomide ลงมาร้อยละ 80 และร้อยละ 90 จากราคาอ้างอิงของการศึกษาจะทำให้ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 1.6-1.7 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งเท่ากับเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่กำหนดไว้ สำหรับการให้ยาผู้ป่วย GBM ทุกรายนั้นมีความจำเป็นต้องลดราคายาลงมากกว่าร้อยละ 90

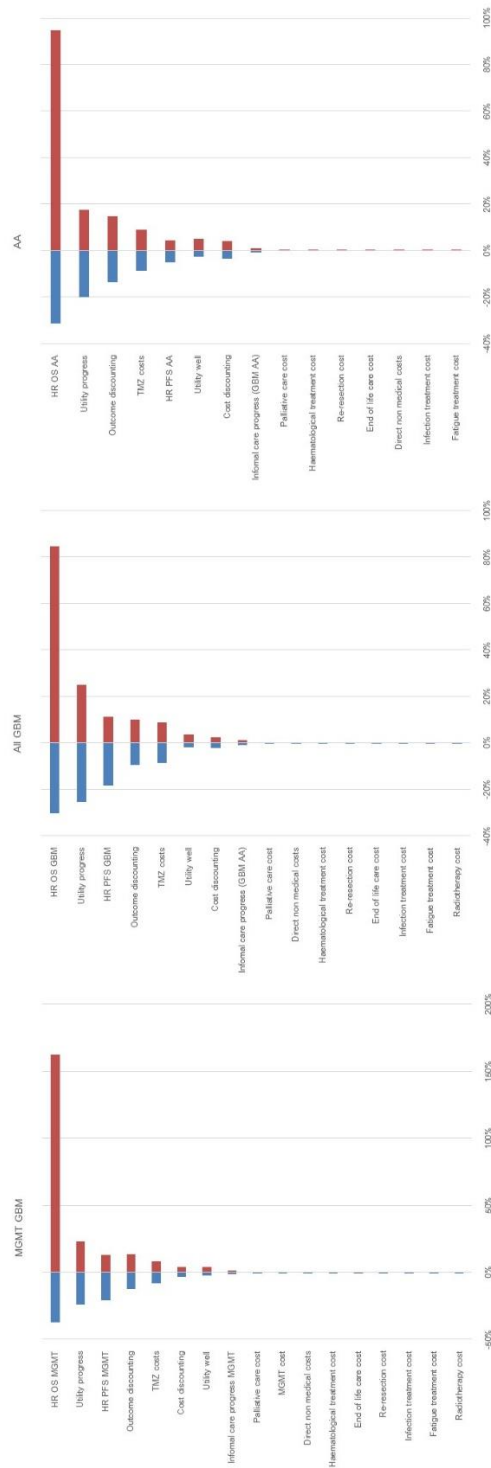
ตารางที่ 10 ผลการวิเคราะห์หาราคายาที่คุ้มค่า

ราคา	ICER	
	MGMT GBM	AA
ลดลงร้อยละ 60	339,409	331,619
ลดลงร้อยละ 70	282,285	251,717
ลดลงร้อยละ 80	225,160	171,815
ลดลงร้อยละ 90	168,036	91,913

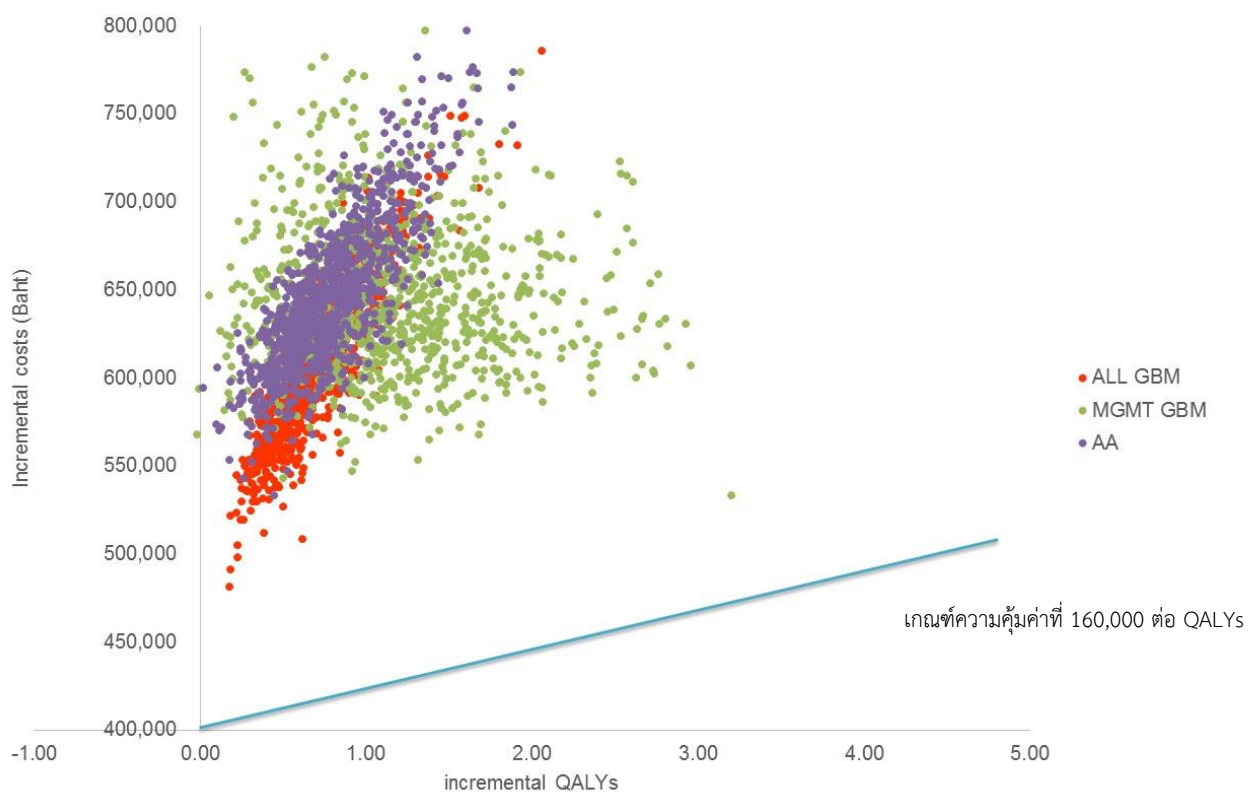
4.3. การวิเคราะห์หาความไม่แน่นอนของผลการศึกษา

รูปที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียวจากการวิเคราะห์การเปลี่ยนค่าตัวแปรที่ละตัว เพื่อดูผลกระทบการเปลี่ยนแปลงนั้นต่อค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม โดยพบว่าในทั้ง 3 กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา ตัวแปรที่ส่งผลต่อผลการศึกษามากที่สุดคือค่า HR ของยาต่ออัตราการอยู่รอด ตามด้วยค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรค สำหรับค่า HR ของยาต่อการลุกลามของโรค อัตราปรับลดผลลัพธ์ และต้นทุนยา temozolomide อยู่ในกลุ่มของตัวแปรที่ส่งผลต่อผลการศึกษาในระดับที่ 2-5 สำหรับตัวแปรที่ส่งผลต่อการศึกษา

ไม่มาก อาทิ ต้นทุนการรักษาด้วยการฉายรังสี ต้นทุนการรักษาผลข้างเคียงจากการใช้ยา temozolomide ต่างๆ
ต้นทุนการผ่าตัดซ้ำ เป็นต้น



รูปที่ 3 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มจากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนทางเดียว



รูปที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น

สำหรับผลการวิเคราะห์ความไวแบบความน่าจะเป็นแสดงไว้ดังรูปที่ 4 โดยจุดแต่ละจุดแสดงถึงต้นทุนทั้งชีวิตและปีสุขภาวะส่วนเพิ่มที่ได้จากการจำลองสถานการณ์ 1,000 ครั้งด้วยการสุ่ม สำหรับเส้นตรงสีน้ำเงินแสดงเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 ต่อ QALYs โดยพื้นที่ใต้เส้นดังกล่าวแสดงถึงความคุ้มค่าของยา อย่างไรก็ตามการจำลองสถานการณ์ 1,000 ครั้ง ไม่มีครั้งใดที่ทำให้เกิดสถานการณ์ที่ยามีความคุ้มค่าเกิดขึ้น โดยค่าเฉลี่ยของ ICER จากการคำนวณด้วยวิธีแบบอาศัยความน่าจะเป็นเท่ากับ 865,253 บาทต่อปีสุขภาวะในผู้ป่วย GBM ทั้งหมด 574,901 ต่อปีสุขภาวะในผู้ป่วย GBM ที่มียีน MGMT และ 817,041 ต่อปีสุขภาวะในผู้ป่วยมะเร็ง AA

4.4. การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณของค่าใช้จ่ายทางตรงทางการแพทย์ได้วิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM และ AA ในสถานการณ์ที่ราคายาคู้มค่าและราคายาลดลงร้อยละ 70 จากราคาเดิม จากข้อมูลอุบัติการณ์โรค GBM โดยประมาณที่ 3 ต่อ 100,000 ประมาณการการได้ผู้ป่วยรายใหม่เท่ากับ 2,100 รายต่อปี โดยมีสมมติฐานว่าร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยที่มีอายุ 18-70 ซึ่งเท่ากับ 1,470 ราย ในจำนวนดังกล่าวประมาณการผู้มี MGMT เท่ากับร้อยละ 44 หรือ 650 ราย โดยกำหนดให้มีสัดส่วนการเข้ารับบริการในปีที่ 1, 2 และ 3 ที่ร้อยละ 30, 50 และ 70 ตามลำดับ โดยในปีที่ 4 จะมีสัดส่วนการเข้ารับบริการของผู้ป่วยเป็นร้อยละ 100 นอกจากนี้ จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญต่อผลการศึกษาในวันที่ 14 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ข้อมูลว่าในทางปฏิบัติแพทย์จะประเมินผู้ป่วยจากคะแนน performance ก่อนที่จะวางแผนการรักษา โดยผู้ที่มีคะแนน performance ที่ดีคือมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ขึ้นไป แพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าจะได้รับประโยชน์จากการได้รับยา temozolomide มากกว่าผู้ที่ได้คะแนนต่ำกว่านั้น แพทย์ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำว่าการให้ยา temozolomide ควรพิจารณาจากคะแนน performance ด้วย โดยประมาณการว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน performance มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ขึ้นไปเท่ากับร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด การวิเคราะห์ภาระงบประมาณจึงเพิ่มเติมการวิเคราะห์ในส่วนนี้

จากผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณพบว่าหากมีนโยบายการให้ยา temozolomide ในผู้ป่วย GBM ที่มี MGMT ทุกรายจะเกิดภาระงบประมาณต้นทุนการตรวจยีน MGMT เท่ากับ 3.7 ล้านบาทในปีแรกและเพิ่มขึ้นเป็น 12 ล้านบาทในปีที่ 4 เป็นต้นไป ในส่วนของภาระงบประมาณค่ายา temozolomide 5 ปีเท่ากับ 114 ล้านบาท และ 397 ล้านบาท ณ ราคายาคู้มค่าและราคาลดร้อยละ 70 ตามลำดับ (ตารางที่ 11) โดยจะมีผู้ป่วยได้รับยาประมาณ 200-600 รายต่อปี สำหรับการให้ยากับผู้ป่วยกลุ่มนี้เฉพาะผู้ที่มีคะแนน performance ที่ดี (≥ 70) จะลดภาระงบประมาณได้ครึ่งหนึ่งเทียบจากการให้ยา temozolomide ในผู้ป่วยทุกราย โดยจะมีผู้ที่ได้รับยาลดลงครึ่งหนึ่งจากเดิม เช่นเดียวกับค่าตรวจยีน MGMT ที่จะลดลงครึ่งหนึ่งจากจำนวนผู้ป่วยที่ลดลง (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 11 ภาระงบประมาณหากมีนโยบายการให้ยา temozolomide ในกลุ่มผู้ป่วย MGMT GBM

ปี	สัดส่วนผู้ป่วยเข้า รับบริการ	จำนวนผู้ป่วย รายใหม่	ต้นทุนการตรวจ MGMT	ต้นทุนยา temozolomide		ต้นทุน รักษาพยาบาล ส่วนเพิ่มอื่นๆ
				ณ ราคาที่มีความ คุ้มค่า	ณ ราคายา ลดลง 70%	
1	ร้อยละ 30	195	3,748,500	9,774,993	34,067,249	10,212,380
2	ร้อยละ 50	325	6,247,500	16,291,656	56,778,748	17,121,135
3	ร้อยละ 70	456	8,746,500	22,808,318	79,490,247	14,864,636
4	ร้อยละ 100	651	12,495,000	32,583,312	113,557,495	15,669,390
5	ร้อยละ 100	651	12,495,000	32,583,312	113,557,495	16,158,096
		รวม	43,732,500	114,041,590	397,451,234	74,025,637

ตารางที่ 12 ภาระงบประมาณหากมีนโยบายการให้ยา temozolomide กรณีคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วย MGMT GBM ที่มีคะแนน performance มากกว่าหรือเท่ากับ 70

ปี	สัดส่วนผู้ป่วยเข้า รับบริการ	จำนวนผู้ป่วย รายใหม่	ต้นทุนการตรวจ MGMT	ต้นทุนยา temozolomide		ต้นทุน รักษาพยาบาล ส่วนเพิ่มอื่นๆ
				ณ ราคาที่มีความ คุ้มค่า	ณ ราคายา ลดลง 70%	
1	ร้อยละ 30	98	1,874,250	4,912,561	17,120,976	5,101,101
2	ร้อยละ 50	163	3,123,750	8,187,601	28,534,960	8,552,344
3	ร้อยละ 70	228	4,373,250	11,462,642	39,948,945	7,426,648
4	ร้อยละ 100	325	6,247,500	16,375,203	57,069,921	7,830,195
5	ร้อยละ 100	325	6,247,500	16,375,203	57,069,921	8,075,802
		รวม	21,866,250	57,313,210	199,744,723	36,986,090

จากผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณพบว่า หากมีนโยบายการให้ยา temozolomide ในผู้ป่วยที่มี AA ทุก รายจะเกิดภาระงบประมาณ 5 ปีเท่ากับ 69 ล้านบาท และ 112 ล้านบาท ณ ราคายาที่คุ้มค่าและราคาดร้อยละ 70 ตามลำดับ (ตารางที่ 13) โดยจะมีผู้ป่วยได้รับยาประมาณ 78 ราย ในปีแรกและเพิ่มขึ้นเป็น 259 ราย ในปีที่ 4 เป็นต้นไป สำหรับการให้ยากับผู้ป่วยกลุ่มนี้เฉพาะผู้ที่มีคะแนน performance ที่ดี (≥ 70) จะลดภาระงบประมาณ ได้ครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบจากการให้ยา temozolomide ในผู้ป่วยทุกราย โดยจะมีผู้ที่ได้รับยาลดลงครึ่งหนึ่งจากเดิม (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 13 ภาระงบประมาณหากมีนโยบายการให้ยา temozolomide ในกลุ่มผู้ป่วย AA

ปี	สัดส่วนผู้ป่วยเข้ารับบริการ	จำนวนผู้ป่วยรายใหม่	ต้นทุนยา temozolomide		ต้นทุนรักษาพยาบาลส่วนเพิ่มอื่นๆ
			ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า	ณ ราคาขายลดลงร้อยละ 70	
1	ร้อยละ 30	78	5,895,423	9,588,316	304,531
2	ร้อยละ 50	130	9,825,705	15,980,527	211,245
3	ร้อยละ 70	181	13,755,987	22,372,737	166,032
4	ร้อยละ 100	259	19,651,410	31,961,053	246,609
5	ร้อยละ 100	259	19,651,410	31,961,053	13,910
		รวม	68,779,935	111,863,686	960,326

ตารางที่ 14 ภาระงบประมาณหากมีนโยบายการให้ยา temozolomide กรณีคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วย AA ที่มีคะแนน performance มากกว่าหรือเท่ากับ 70

ปี	สัดส่วนผู้ป่วยเข้ารับบริการ	จำนวนผู้ป่วยรายใหม่	ต้นทุนยา temozolomide		ต้นทุนรักษาพยาบาลส่วนเพิ่มอื่นๆ
			ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า	ณ ราคาขายลดลงร้อยละ 70	
1	ร้อยละ 30	39	2,947,711	4,794,158	152,265
2	ร้อยละ 50	65	4,912,852	7,990,263	105,622
3	ร้อยละ 70	91	6,877,993	11,186,369	83,016
4	ร้อยละ 100	130	9,825,705	15,980,527	132,305
5	ร้อยละ 100	130	9,825,705	15,980,527	6,955
		รวม	34,389,967	55,931,843	149,605

5. อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เปรียบเทียบการให้ยา temozolomide ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง high-grade astrocytoma ในสามกลุ่มประชากรคือ 1) ผู้ป่วย GBM ที่มียีน MGMT 2) ผู้ป่วย GBM ทั้งหมด และ 3) ผู้ป่วยมะเร็ง AA โดยการศึกษาพบว่าการใช้ยา temozolomide เพิ่มเข้าไปกับรังสีรักษานั้นจะมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ 6.8-9.1 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าของเทคโนโลยีทางสุขภาพของประเทศไทยที่กำหนดไว้ที่ไม่เกิน 1.6 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ ทั้งนี้เมื่อพิจารณาแต่ละกลุ่มประชากรแล้ว การให้ยา temozolomide ในกลุ่ม

ผู้ป่วยมะเร็ง GBM ที่มี MGMT จะมีความคุ้มค่ามากที่สุดคือมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ 6.8 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ ตามมาด้วยการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วย AA ที่ 8.1 แสนบาทต่อปีสุขภาวะ และค่าน้อยที่สุดหากมีการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง GBM ทั้งหมด

แม้ว่าการศึกษาทางคลินิกจะบ่งชี้ว่ายา temozolomide สามารถลดการเสียชีวิตและการลุกลามของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวเพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้ยามีความคุ้มค่าได้ โดยหากพิจารณาปัจจัยที่ทำให้ยา temozolomide มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มนั้นเกินเกณฑ์ความคุ้มค่า พบว่านอกเหนือจากราคาที่สูงแล้ว ยังพิจารณาได้จากธรรมชาติของโรคที่ต้องการผู้ดูแลเกือบตลอดเวลา ซึ่งนั่นก่อให้เกิดต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการเพิ่มขึ้นมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรค GBM ที่มีอัตราการลุกลามของโรคที่เร็วทำให้ผู้ป่วยต้องไปอยู่ในสถานะที่มีการลุกลามของโรคและต้องการการดูแลอย่างไม่เป็นทางการจากญาติและครอบครัว ซึ่งการเก็บต้นทุนดังกล่าวจัดอยู่ในกลุ่มของต้นทุนค่าเสียโอกาสที่เป็นส่วนหนึ่งของต้นทุนในมุมมองทางสังคมซึ่งเป็นมุมมองที่ประเทศไทยเลือกใช้ในการประเมินเทคโนโลยีทางด้านสุขภาพ อย่างไรก็ตามหากใช้มุมมองทางรัฐบาลหรือระบบสุขภาพนั้นจะไม่รวมต้นทุนค่าเสียโอกาสที่เกี่ยวข้องกับการดูแลอย่างไม่เป็นทางการซึ่งจะทำให้ค่าอัตราส่วนประสิทธิผลส่วนเพิ่มดีขึ้นกว่าเดิม

สำหรับตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อการศึกษาสูง คือ ตัวแปรเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา (HR) และค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรค อย่างไรก็ตามทั้งจากการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวไม่พบว่าค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ต่อปีสุขภาวะจะลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าแม้จะเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรดังกล่าวให้ส่งผลดีที่สุดต่อยา temozolomide แล้วก็ตาม เช่นเดียวกันกับการวิเคราะห์ความไวแบบความน่าจะเป็นที่พบว่าไม่มีโอกาสใดที่ยาจะมีความคุ้มค่าจากโอกาสความน่าจะเป็นจากการสุ่ม 1,000 ครั้ง

ในกลุ่มย่อยในกลุ่มประชากรผู้ป่วย GBM ที่มี MGMT และมี performance status ≥ 70 นั้นมีโอกาสที่จะได้รับประโยชน์จากยามากขึ้น อย่างไรก็ตามไม่พบการศึกษาที่ศึกษาอิทธิพลของตัวแปรร่วมระหว่าง MGMT และ performance status จึงทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์กลุ่มย่อยประชากรกลุ่มนี้ได้ หากจะพิจารณาการศึกษาของ Stupp 2009 จะพบว่าผู้ป่วยที่มี performance status ดีที่สุด (RPA III) จะมี HR OS อยู่ที่ 0.50 (95% CI 0.30-0.90) โดยค่าที่ดีที่สุดของ HR OS ตามช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.30 ซึ่งใกล้เคียงกับค่าที่ดีที่สุดของ HR OS ของผู้ป่วย GBM ที่มี MGMT ที่ 0.31 ซึ่งได้มีการวิเคราะห์ความไวไปแล้วว่าไม่สามารถทำให้เปลี่ยนแปลงผล

การศึกษาได้ อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วย GBM มีทั้งสถานะที่มียีน MGMT และมี performance status ที่ดีย่อมส่งผลดีต่อการศึกษาและทำให้ยา temozolomide มีความคุ้มค่ามากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

จากการวิเคราะห์ภาระงบประมาณพบว่าหากมีการพิจารณาให้ยา temozolomide ในผู้ป่วย GBM ที่มียีน MGMT และมี performance status ตั้งแต่ 70 ขึ้นไปจะมีภาระงบประมาณ 5 ปีเท่ากับ 57 ล้านบาทในกรณีที่สามารถซื้อยาได้ในราคาที่มีความคุ้มค่า และเท่ากับ 199 ล้านบาท กรณีสามารถซื้อยาได้ในราคาร้อยละ 70 โดยจะมีผู้ได้รับยาประมาณ 1,000 รายในระยะเวลา 5 ปี สำหรับผู้ป่วย AA แม้ว่าจะมีต้นทุนการรักษาด้วยยา temozolomide ที่มากกว่าผู้ป่วย GBM แต่ด้วยจำนวนผู้ป่วยที่น้อยกว่าจึงทำให้ภาระงบประมาณน้อยลงไปด้วย คืออยู่ที่ประมาณ 34 ล้านบาทในราคายาที่คุ้มค่า และ 56 ล้านบาทในราคายาที่ลดลงร้อยละ 70 ภายในระยะเวลา 5 ปี

การศึกษาในต่างประเทศของ Messali A. 2013 ที่ศึกษาในสหรัฐอเมริกา (21) พบว่า ยา temozolomide มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 8,875 ดอลลาร์ต่อปีสุขภาวะ ซึ่งต่ำกว่าระดับเพดานความคุ้มค่าหากกำหนดตาม 1 เท่ากับผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัวของสหรัฐอเมริกา การศึกษาของ Wu B. 2012 ในจีน พบว่ายา temozolomide มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 87,940 และ 7,014 ดอลลาร์ต่อปีสุขภาวะ สำหรับรักษาผู้ป่วยทุกรายและเฉพาะผู้ที่มียีน MGMT ตามลำดับ โดยระดับค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มที่พบดังกล่าวนี้มีแนวโน้มที่จะทำให้ยาดังกล่าวมีความคุ้มค่าในประเทศดังกล่าว (เฉพาะ 7,014 ดอลลาร์ต่อปีสุขภาวะ ในประเทศจีน) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวอาจไม่สามารถเปรียบเทียบได้กับการศึกษานี้เนื่องจากมีความแตกต่างกันหลายประการ อาทิ การใช้มุมมองของการศึกษา อย่างเช่น Wu B. 2012 ใช้มุมมองของระบบสุขภาพซึ่งไม่รวมต้นทุนการรักษาแบบไม่เป็นทางการ เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาเช่น Garside R. 2007 จากประเทศอังกฤษ (5) ที่พบว่ายา temozolomide มีค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มที่มากกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศอังกฤษที่เท่ากับ 20,000 ปอนด์ต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตามมีปัจจัยหลายประการที่ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างประเทศไทยอันเนื่องมาจากความแตกต่างของระบบสุขภาพ ต้นทุนการรักษา รวมถึงวิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน เป็นต้น (37)

ความเป็นไปได้ในการตรวจยีน Methylated MGMT นั้น จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญทราบว่า มีสถานที่ที่สามารถตรวจยีนดังกล่าวได้เพียงที่เดียวคือโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีค่าตรวจประมาณ 8,000 บาท ทั้งนี้หากมีการตัดสินใจให้ยาดังกล่าวเป็นสิทธิประโยชน์สามารถเบิกจ่ายได้ ควรมีการพิจารณาถึงสิทธิประโยชน์ของผู้ป่วยในการตรวจยีนดังกล่าวด้วย ทั้งนี้ แม้ว่าจะสถานที่ตรวจยีนได้เพียงแห่งเดียวแต่หากบริหารจัดการผู้ป่วยให้ดีแล้ว อาจจะมีความสามารถในการทำให้ผู้ป่วยได้เข้าถึงยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและประหยัดค่าใช้จ่าย อาทิ แพทย์ควรพิจารณาผู้ป่วยที่มีโอกาสที่จะได้รับผลจากการรักษามากที่สุดให้ได้รับการตรวจยีนดังกล่าว อาทิ มีค่าคะแนน performance มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ซึ่งจะทำให้จำนวนผู้ป่วยที่จะต้องตรวจยีนมีจำนวนน้อยลง

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ โดยการศึกษาที่มีการกำหนดให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาลำดับถัดไป (second line treatment) ที่แตกต่างจากการศึกษาที่นำผลประสิทธิภาพของยามาใช้ ดังนั้นอาจจะทำให้ค่าประสิทธิภาพของยานั้นดีเกินจริง เนื่องจากการศึกษาทดลองยาของต่างประเทศ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาลำดับถัดไปที่ดีกว่าการศึกษานี้ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังต้องพึ่งพิงการใช้ข้อมูลโอกาสการลุกลามของโรคจากต่างประเทศ ซึ่งอาจจะไม่มีความคล้ายคลึงกับผู้ป่วยไทย อย่างไรก็ตามพบว่าจากข้อมูลอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยไทยนั้นใกล้เคียงกับต่างประเทศคือที่ประมาณ 12 เดือน ดังนั้นอาจจะสมมติฐานได้ว่าโอกาสการลุกลามของโรคนั้นใกล้เคียงกับต่างประเทศ หรืออีกนัยคือโรค GBM มีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดและการลุกลามของโรคที่ไม่แตกต่างกันระหว่างประชากรแต่ละชนชาติ อย่างไรก็ตามมีการปรับโอกาสการลุกลามของโรคมะเร็ง AA ให้เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าจากการศึกษาเดิมของต่างประเทศ ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลอัตราการอยู่รอดพบว่าผู้ป่วยมะเร็ง AA ไทยจะมีโอกาสเสียชีวิตไวกว่าผู้ป่วยต่างประเทศ (CATNON) ถึง 2 เท่า ซึ่งก็น่าจะมีความเป็นไปได้ที่โอกาสการลุกลามของโรคจะไวกว่าของต่างประเทศเป็น 2 เท่า นอกจากนี้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้มาจากผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (ยังไม่ได้รับยาเคมีบำบัด) จึงเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะมีสุขภาวะที่ดีกว่า ผู้ที่ได้รับการฉายรังสีและรับยาเคมีไปพร้อมๆ กัน ซึ่งอาจจะมีอาการแทรกซ้อนต่างๆ เกิดขึ้น ดังนั้นค่าคุณภาพชีวิตที่เก็บได้อาจจะสูงเกินจริง

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ในภาพรวมของการศึกษาพบว่าต้นทุนของการใช้ยา temozolomide เมื่อเทียบกับผลลัพธ์ที่ได้แล้วยังสูงเกินกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าตามบริบทของประเทศไทย อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการลุกลามและเสียชีวิตซึ่งยืดชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วย GBM ที่มียีน methylated MGMT และผู้ป่วย AA อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนั้นมีจำนวนไม่มากนัก ทั้งนี้หากพิจารณาถึงผู้ป่วยที่จะได้รับผลประโยชน์สูงสุดจากยา เสนอให้พิจารณาใช้เกณฑ์ performance status ตั้งแต่ 70 ขึ้นไปกับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวเพื่อเป็นการคัดเลือกผู้ที่ได้รับยาเพิ่มเติม ซึ่งจะสามารถจำกัดจำนวนผู้ป่วยดังกล่าวให้น้อยลง ทั้งนี้จึงเสนอให้ต่อรองราคายาในระดับที่มีความคุ้มค่าหรือในระดับที่ไม่ทำให้เป็นภาระงบประมาณของประเทศมากเกินไป

7. ผลประโยชน์ทับซ้อน

คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนจากภายนอกหรือผลประโยชน์ส่วนตน ที่ส่งอิทธิพลต่องานวิจัยที่ได้รับมอบหมาย ทั้งในผลประโยชน์ทางการเงิน หน้าที่ และประโยชน์ทางวิชาชีพ

8. เอกสารอ้างอิง

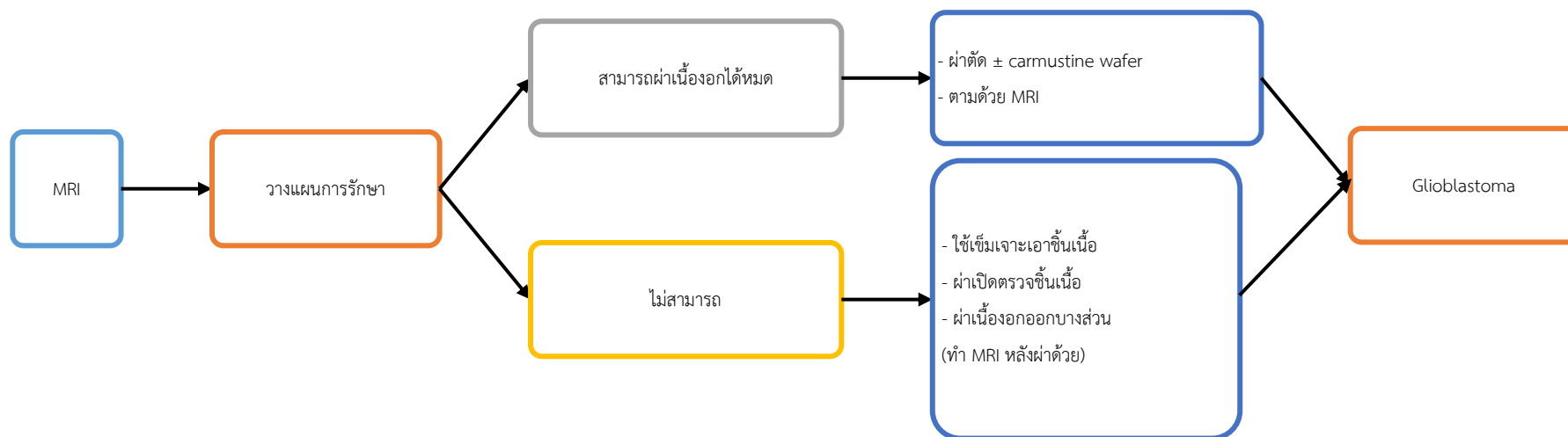
1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
2. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):492-507.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology*. 2014;16(7):896-913.
4. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *Jama*. 2005;293(5):557-64.
5. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(45):iii-iv, ix-221.
6. Chamberlain MC, Kormanik PA. Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *Western Journal of Medicine*. 1998;168(2):114-20.
7. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1978;49(3):333-43.
8. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649-52.
9. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
10. Jim C, Donald B, Roy AJSOBE, Miranda P, Gareth M-S. Tumours of the central nervous system. Oxford, UK: 'Oxford University Press'.
11. Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, Afra D, Frenay M, Omuro A, et al. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(9):1210-6.
12. Barker CA, Chang M, Beal K, Chan TA. Survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma. *Radiology and oncology*. 2014;48(4):381-6.
13. Strowd RE, Abuali I, Ye X, Lu Y, Grossman SA. The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide. *Journal of neuro-oncology*. 2016;127(1):165-71.
14. Siangprasertkij C, Navalitloha Y. A multivariate analysis of patients with glioma: a treatment outcome and prognostic factor for survival. *Medical journal of the Medical Association of Thailand*. 2008;91(4):491.
15. Noiphithak R, Veerasarn K. Clinical predictors for survival and treatment outcome of high-grade glioma in Prasat Neurological Institute. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(1):28-33.

16. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):e395-403.
17. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(19):6767.
18. งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.
<http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
19. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd007415.
20. Diebold G, Ducray F, Henaine AM, Frappaz D, Guyotat J, Cartalat-Carel S, et al. Management of glioblastoma: comparison of clinical practices and cost-effectiveness in two cohorts of patients (2008 versus 2004) diagnosed in a French university hospital. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(6):642-8.
21. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro-oncology*. 2013;15(11):1532-42.
22. Wu B, Miao Y, Bai Y, Ye M, Xu Y, Chen H, et al. Subgroup economic analysis for glioblastoma in a health resource-limited setting. *PloS one*. 2012;7(4):e34588.
23. Lamers LM, Stupp R, van den Bent MJ, Al MJ, Gorlia T, Wasserfallen JB, et al. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. *Cancer*. 2008;112(6):1337-44.
24. Mabasa VH, Taylor SC. Re-evaluation of the cost effectiveness of temozolomide for malignant gliomas in British Columbia. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2006;12(2):105-11.
25. Martikainen JA, Kivioja A, Hallinen T, Vihinen P. Economic evaluation of temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *PharmacoEconomics*. 2005;23(8):803-15.
26. Dinnes J, Cave C, Huang S, Major K, Milne R. The effectiveness and cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma: a rapid and systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2001;5(13):1-73.
27. The National Institute for Health and Care Excellence. Brain cancers overview (version 03 March 2016),.
28. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017.
29. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย, พิมพ์ครั้งที่ 1 มกราคม 2552,.
30. คู่มือประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. พิมพ์ครั้งที่ 1 มกราคม 2557.
31. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(18_suppl):LBA2000-LBA.
32. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11:139.

33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
34. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):997-1003.
35. ถาวร สกุลพาณิชย์, ดิษฐพงศ์ พงศ์ภัทรชัย, พัทธนี ธรรมวันนา, วงษ์ศิลป์ อ. การวิจัยศึกษาต้นทุนบริการของโรงเรียนแพทย์: เรื่องการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบต้นทุนการรักษาพยาบาลตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (DRG) โรงพยาบาลที่มีการเรียนการสอนแพทย์ และโรงพยาบาลที่ไม่ได้ทำการเรียนการสอนแพทย์. . สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย; 2555.
36. Zhang K, Wang XQ, Zhou B, Zhang L. The prognostic value of MGMT promoter methylation in Glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Familial cancer*. 2013;12(3):449-58.
37. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(4):409-18.

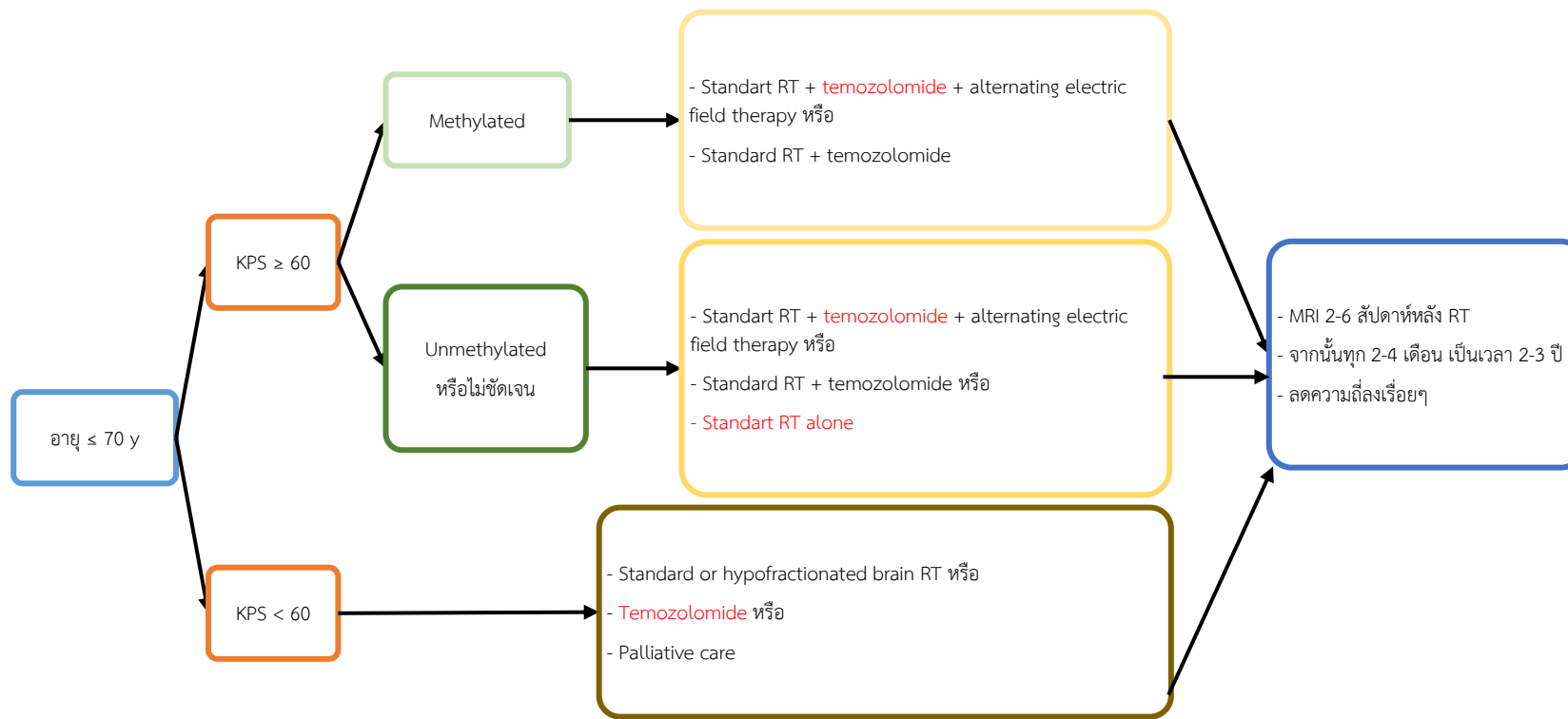
9. ภาคผนวก

9.1. ภาคผนวก 1 เวชปฏิบัติของ NCCN



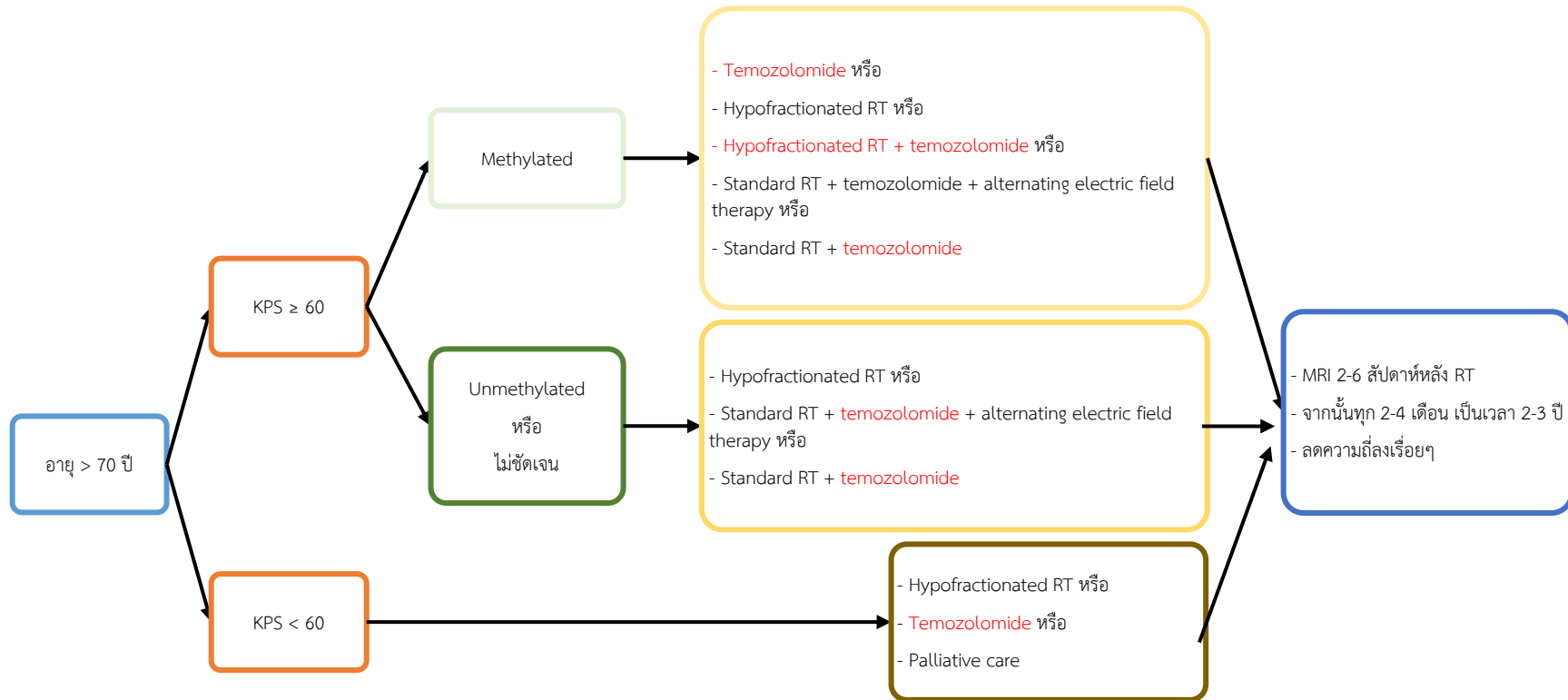
- เริ่มต้นจากการทำ MRI หากผล MRI พบว่าเป็น high-grade glioma ก็จะต้องเริ่มวางแผนการรักษาโดยทีมสหวิชาชีพ (multidisciplinary)
- หากเนื้องอกที่พบสามารถผ่าตัดออกได้หมด ก็ให้ผ่าตัด (อาจให้ carmustine wafer ร่วมด้วย) และทำ MRI หลังผ่าตัด 24-72 ชั่วโมง
- หากไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หมด อาจใช้เข็มเจาะเอาชิ้นเนื้อ (stereotactic biopsy) หรือผ่าเปิดตรวจชิ้นเนื้อ (open biopsy) หรือผ่าเนื้องอกออกบางส่วน
- นำชิ้นเนื้อมาตรวจ หากพบว่าเป็น glioblastoma ก็จะทำการรักษาต่อไป โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี และอายุมากกว่า 70 ปี

Glioblastoma (อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี)



- ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี จะพิจารณาค่า KPS (Karnofsky Performance Status)
- ในผู้ป่วย KPS < 60 (ไม่สามารถทำงานได้ ต้องอยู่ที่บ้าน สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ต้องการความช่วยเหลือบ้าง) สามารถให้การรักษาด้วย standard or hypofractionated brain RT หรือ temozolomide หรือการดูแลแบบประคับประคอง
- ในผู้ป่วย KPS ≥ 60 หากตรวจสอบพบว่าเอนไซม์ MGMT เป็นแบบ methylated สามารถให้การรักษาด้วย standart RT + temozolomide + alternating electric field therapy หรือ standart RT + temozolomide แต่หากไม่เป็นแบบ methylated หรือผลการตรวจสอบไม่ชัดเจน ก็สามารถให้การรักษาได้เหมือนแบบ methylated แต่จะมีทางเลือกเพิ่มขึ้นอีก 1 ทาง คือ standart RT เดี่ยว ๆ
- ทำ MRI เพื่อติดตามผลการรักษา 2-6 สัปดาห์หลังทำ RT จากนั้นให้ทำทุก 2-4 เดือนเป็นเวลา 2-3 ปี แล้วลดความถี่ลงเรื่อยๆ

Glioblastoma (อายุมากกว่า 70 ปี)



- ในผู้ป่วยที่ KPS < 60 สามารถให้การรักษาด้วย hypofractionated RT หรือ temozolomide หรือการรักษาแบบประคับประคอง
- ในผู้ป่วยที่ KPS ≥ 60 หากตรวจสอบพบว่าเอนไซม์ MGMT ไม่เป็นแบบ methylated สามารถให้การรักษาด้วย hypofractionated RT หรือ standart RT + temozolomide + alternating electric field therapy หรือ standart RT + temozolomide แต่หากเป็นแบบ methylated ก็สามารถใช้การรักษาได้เหมือนกับแบบไม่ methylated แต่จะมีทางเลือกเพิ่มขึ้นมาอีก 2 ทางเลือก ได้แก่ temozolomide หรือ hypofractionated + temozolomide
- ติดตามการรักษาเหมือนกับผู้ป่วยอายุ ≤ 70 ปี

Reference: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

******(ต้องสมัครสมาชิกก่อนจึงจะโหลดได้)