

## โครงร่างงานวิจัย

เรื่อง "การประเมินความคุ้มค่าทางด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข  
ของยา pazopanib และ ยา sunitinib เจือปนไขใช้สำหรับรักษามะเร็งไตระยะ  
ลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน"

โดย

ภญ.ธมลวรรณ ดุลสัมพันธ์

ดร.ฐิตา จงสมจิตต์

นศภ.จินต์จุฑา บุญเต็ม

ที่ปรึกษางานวิจัย

ดร. ภญ.ปฤษฎพร กิ่งแก้ว

มูลนิธิเพื่อการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2568

โครงร่างงานวิจัยเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข  
ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565-2567

## สารบัญ

1. ที่มาและความสำคัญ.....	3
2. การทบทวนวรรณกรรม .....	4
2.1 โรคมะเร็งไตชนิด RCC .....	4
2.2 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งไตชนิด RCC .....	4
2.3 ข้อมูลยา pazopanib .....	9
2.4 ข้อมูลยา sunitinib .....	9
2.5 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ pazopanib และ/หรือ sunitinib สำหรับเป็น first-line treatment ในการรักษาผู้ป่วย mRCC .....	10
3. คำถามงานวิจัย .....	11
4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	11
5. ระเบียบวิธีวิจัย .....	12
5.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	12
5.2 มาตรการที่ศึกษา.....	12
5.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	12
5.4 มุมมองของการศึกษา .....	12
5.5 ระยะเวลา.....	12
5.6 การปรับค่าต้นทุนที่ต่างเวลา.....	13
5.7 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	13
5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	14
5.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
6. การวางแผนเพื่อเผยแพร่งานวิจัย.....	21
7. ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย .....	21
8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	21
เอกสารอ้างอิง.....	22

## 1. ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งไต (Renal cancer) พบมากเป็นลำดับที่ 14 ของโรคมะเร็งทั้งหมดทั่วโลก โดยประมาณร้อยละ 85-90 ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเซลล์เนื้อเยื่อไต (Renal Cell Carcinoma: RCC) ซึ่ง subtype ที่พบมากที่สุดกว่าร้อยละ 70 คือ clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) (1, 2) จากรายงานของ Global Cancer Observatory ในปีพ.ศ. 2563 พบว่า อัตราการเกิดโรค RCC และอัตราการเสียชีวิตที่ปรับตามอายุเท่ากับ 4.6 และ 1.8 ต่อประชากร 100,000 ราย ตามลำดับ (3)

แนวทางการรักษาผู้ป่วย RCC แบ่งเป็น 2 ประเภท ตามระยะของโรคที่พิจารณาจาก Tumor Node Metastasis (TNM) classification (4) โดยระยะที่ 1-2 เป็นระยะที่มะเร็งยังไม่มีการแพร่กระจาย (localized renal cell carcinoma) แนวทางการรักษาหลัก คือ การผ่าตัด (1) สำหรับระยะที่ 3-4 เป็นระยะที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น (metastatic renal cell carcinoma: mRCC) ตามคำแนะนำในระดับสากลทั้งจากสหรัฐอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) (2) และยุโรป (European Society for Medical Oncology: ESMO) (4) แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) ได้แก่ sunitinib pazopanib cabozantinib axitinib lenvatinib tivozanib หรือยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (Immune Checkpoint Inhibitors: ICIs) ได้แก่ nivolumab pembrolizumab avelumab ipilimumab toripalimab ซึ่งอาจเป็นการรักษาในรูปแบบของยาเดี่ยว (monotherapy) หรือการรักษาแบบผสมผสานด้วยยาหลายชนิด (combination therapy)

อย่างไรก็ดี มีเพียงยา pazopanib และ ยา sunitinib ที่สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในรูปแบบของยารับประทาน และมีจำหน่ายในประเทศไทยทั้งยาต้นแบบ (original drug) และยาชื่อสามัญ (generic drug) อีกทั้ง ยังมีการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิศักร์ของยา pazopanib และ ยา sunitinib ในการเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (progression-free survival: PFS) เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (5)

ปัจจุบัน ยังไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ซึ่งมูลนิธิเพื่อการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับมอบหมายจากคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565-2567 ให้จัดทำการศึกษาประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ของยา pazopanib และ ยา sunitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน ในรูปแบบของการประเมินเทคโนโลยีด้านยาแบบรวดเร็ว<sup>1</sup> เพื่อประกอบการตัดสินใจเกี่ยวกับการขยายสิทธิประโยชน์ด้านยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในอนาคต โดยโครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)

---

<sup>1</sup> การประเมินเทคโนโลยีด้านยาแบบรวดเร็ว หรือ Rapid Health Technology Assessment (Rapid HTA) หมายถึง การประเมินเทคโนโลยีที่ครอบคลุมข้อมูลด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย ความคุ้มค่า และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ โดยใช้ข้อมูลตัวแปรบางส่วนจากการศึกษาที่ผ่านมา อ้างอิงแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพเพื่อคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2567 ของคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

## 2. การทบทวนวรรณกรรม

### 2.1 โรคมะเร็งไตชนิด RCC

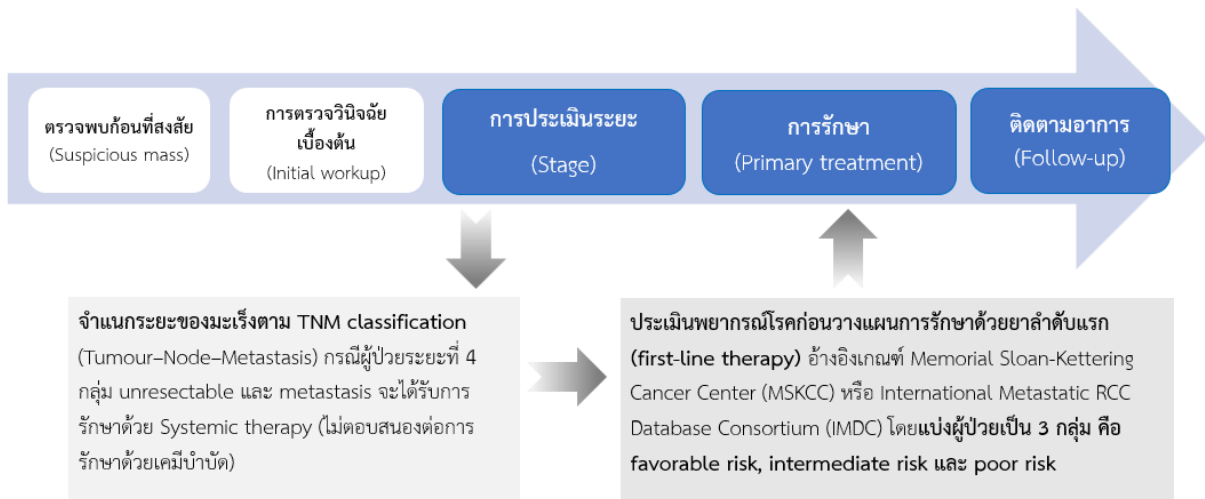
มะเร็งเซลล์เนื้อเยื่อไต (Renal Cell Carcinoma: RCC) เป็นชนิดของมะเร็งไตที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 85-90 (1, 2) โดยพบบ่อยในเพศชายและกลุ่มผู้สูงอายุ (6) จำแนกชนิดของมะเร็งไตตามลักษณะทางพยาธิสภาพ (histological diagnosis) ได้เป็น 3 ชนิดย่อย ได้แก่ (1) Clear Cell RCC (2) Papillary RCC และ (3) Chromophobe RCC โดย Clear Cell RCC เป็นชนิดย่อยที่พบบ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 70-80 ของ RCC ปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุที่แน่ชัดของโรคมะเร็งไตชนิด RCC แต่พบปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง เช่น การสัมผัสสารเคมีในกลุ่มสารประกอบจากน้ำมันปิโตรเลียม แคดเมียม และแร่ใยหินอย่างต่อเนื่อง การกินยาแก้ปวดที่มีตัวยา phenacetin ต่อเนื่อง การกินยาฮอร์โมนเพศบางชนิด การสูบบุหรี่ โรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง รวมถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมบางชนิด

สำหรับการดำเนินไปของโรคมะเร็งไตชนิด RCC ในระยะเริ่มแรกผู้ป่วยส่วนมากจะไม่มีอาการแสดงที่จำเพาะ ทำให้มักได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ลุกลามแล้ว อาการที่พบบ่อยเมื่อมีการดำเนินไปของโรค ได้แก่ อาการปวดบริเวณหลังหรือสีข้างเรื้อรัง ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) การคลำพบก้อนในช่องท้องหรือบริเวณไต โดยหากมะเร็งแพร่กระจายออกนอกไตไปยังอวัยวะอื่น (metastatic RCC: mRCC) เช่น ปอด กระดูก หรือตับ ผู้ป่วยจะมีพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีและจำเป็นต้องใช้แนวทางการรักษาเชิงระบบ (systemic therapy)

จากรายงานสถิติของโรคมะเร็งในปีค.ศ. 2020 พบว่า โรคมะเร็งไตชนิด RCC พบบ่อยเป็นอันดับ 14 ของโลก (1) หรือประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบัน อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไตชนิด RCC มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 2 ต่อปี สำหรับประเทศไทย ยังไม่พบการศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งไตอย่างชัดเจน แต่จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีพ.ศ. 2563-2565 (7-9) พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งไตรายใหม่มีประมาณร้อยละ 0.5 เมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น โดย RCC เป็นชนิดย่อยที่พบบ่อยที่สุด และพบบ่อยมากในช่วงอายุ 45 ปีขึ้นไป แม้ว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งไตชนิด RCC จะค่อนข้างต่ำ แต่จากรายงานพบแนวโน้มจำนวนผู้ป่วยที่เพิ่มสูงขึ้น โดยในปีพ.ศ. 2563 และ พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC จำนวน 13 ราย และ 16 ราย ตามลำดับ

### 2.2 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งไตชนิด RCC

ยังไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) สำหรับวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตอย่างชัดเจนในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม พบคำแนะนำในระดับสากลทั้งจากสหรัฐอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) และยุโรป (European Society for Medical Oncology: ESMO และ European Association of Urology (EAU) (1, 2, 6) โดยแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งไตชนิด RCC แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการวางแผนรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma

### แนวทางการวินิจฉัย

ภายหลังจากตรวจพบก้อนที่สงสัย (suspicious mass) จะนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น (initial workup) เช่น การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) และการตรวจภาพถ่ายของไตด้วยวิธีอัลตราซาวด์ (ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography: CT scan) หรือการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) เพื่อประเมินลักษณะของก้อนและหาความเป็นไปได้ของโรคมะเร็ง จากนั้น จะเป็นการประเมินระยะของโรค (staging) โดยใช้ระบบ TNM classification (Tumour–Node–Metastasis) ซึ่งจะช่วยในการวางแผนแนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

แนวทางการรักษาผู้ป่วย RCC แบ่งตามระยะของโรค เป็น 2 กลุ่มหลัก ดังนี้ (2)

(1) **ระยะเฉพาะที่ของโรค (localized RCC)** คือ ระยะที่มะเร็งจำกัดอยู่ภายในไตโดยไม่มีกระจายไปยังต่อม้าน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น แนวทางการรักษาหลัก คือ การผ่าตัด ทั้งการผ่าตัดเฉพาะก้อนมะเร็ง (partial nephrectomy) และการผ่าตัดไตทั้งข้าง (radical nephrectomy) ขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้แพทย์จะพิจารณาใช้วิธีการจี้ด้วยความถี่วิทยุ (percutaneous radiofrequency ablation) การบำบัดด้วยความเย็น (cryoablation) หรือการใช้คลื่นไมโครเวฟเพื่อทำลายก้อนเนื้อ (microwave ablation)

(2) **ระยะลุกลาม (locally advanced) หรือระยะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (mRCC)** แนวทางการรักษาในระยะนี้อาจใช้ร่วมกับการผ่าตัดในบางกรณี เช่น การผ่าตัดเพื่อลดขนาดก้อนเนื้อ (cytoreductive nephrectomy) และการรักษาด้วย systemic therapy โดยก่อนเริ่มการรักษาแพทย์จะประเมินพยากรณ์ของโรค ซึ่งอ้างอิงจากเกณฑ์ของ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) หรือ International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) ที่จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามความเสี่ยง ได้แก่ กลุ่มเสี่ยงต่ำ (favourable risk) กลุ่มเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) และ กลุ่มเสี่ยงสูง (poor risk) ซึ่งผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มความเสี่ยงจะมีคำแนะนำแนวทางการรักษาด้วยยาลำดับแรก (first-line therapy) ที่แตกต่างกัน

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะลุกลาม (locally advanced) หรือระยะแพร่กระจาย (mRCC)

### (1) ยากลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)

กลไกหลักของยาในกลุ่มนี้ คือ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ส่งผลต่อการแบ่งตัว การเจริญเติบโต และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง โดย Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) จะมีบทบาทสำคัญในการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เพื่อหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็ง ดังนั้น TKIs ที่ยับยั้ง VEGFR จะช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ sunitinib pazopanib cabozantinib axitinib lenvatinib tivozanib

### (2) ยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็คพอยต์ (Immune Checkpoint Inhibitors: ICIs)

Immune Checkpoint เป็นกระบวนการปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ป้องกันไม่ให้เกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่มากเกินไปจนเกิดการทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย ดังนั้น หากยับยั้งการทำงานของ Immune Checkpoint จะมีผลให้เซลล์ภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งได้ดีมากขึ้น ยาในกลุ่มดังกล่าวแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ตามรูปแบบการยับยั้งชนิดของโปรตีนที่อยู่บนผิว T-cell (10-12)

- Programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors ได้แก่ nivolumab pembrolizumab และ toripalimab
- Programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors ได้แก่ avelumab
- Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) inhibitors ได้แก่ ipilimumab

สำหรับการศึกษานี้ จะพิจารณาเฉพาะการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ locally advanced หรือ metastatic ด้วย first-line therapy โดยรายละเอียดแนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศ สำหรับการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วย first-line therapy ที่จำแนกตามความเสี่ยง แสดงดังตารางที่ 1 และ IMDC Criteria แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศ สำหรับการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วยยาลำดับแรก (first-line therapy) จำแนกตามความเสี่ยง

CPG	Favourable risk												Intermediate/poor risk									
	Preferred regimen							Other recommended regimen					Preferred regimen						Other recommended regimen			
	Nivo + Cabo	Pemb + Lenv	Pemb + Axit	Nivo + Ipil	Suni	Pazo	Tivo	Axit + Avel	Cabo	Suni	Pazo	Tivo	Nivo + Cabo	Pemb + Axit	Pemb + Lenv	Nivo + Lpil	Axit + Tori	Cabo	Axit + Avel	Cabo	Suni	Pazo
EAU 2024	/	/	/		/	/							/	/	/	/				/	/	/
ESMO 2024	/	/	/	/	/	/	/						/	/	/	/	/					
NCCN v.3 2005	/	/	/	/				/	/	/	/		/	/	/	/		/	/		/	/

ตัวย่อ: Clinical Practice Guideline: CPG, Nivolumab: Nivo, Cabozantinib: Cabo, Pembrolizumab: Pemb, Axitinib: Axit, Lenvatinib: Lenv, Ipilimumab: Ipil, Sunitinib: Suni, Pazopanib: Pazo, Tivozanib: Tivo, Avelumab: Avel, Toripalimab: Tori

ตารางที่ 2 IMDC Criteria

Risk Factors	Cut point Used
1. Karnofsky score	< 80%
2. ระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงเริ่ม systemic therapy	< 1 ปี
3. Hemoglobin	< ปกติ (120 g/L หรือ 12 g/dL)
4. Corrected serum calcium	> ปกติ (8.5–10.2 mg/dL)
5. Absolute neutrophil count	> ปกติ (2.0–7.0×10 <sup>9</sup> /L)
6. Platelet count	> ปกติ (150,000–400,000)

หมายเหตุ 0 คะแนน คือ Favourable risk (กลุ่มเสี่ยงต่ำ)  
 1-2 คะแนน คือ Intermediate risk (กลุ่มเสี่ยงปานกลาง)  
 ≥ 3 คะแนน คือ Poor risk (กลุ่มเสี่ยงสูง)

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วย mRCC ข้างต้น ผู้วิจัยทบทวนรายการยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย พบว่ามียาทั้งสิ้น 8 รายการ ได้แก่ pazopanib sunitinib cabozantinib axitinib pembrolizumab nivolumab lenvatinib และ ipilimumab ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ยารักษาผู้ป่วย mRCC ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ชื่อยา	ชื่อการค้า	บริษัท	รูปแบบยา	รูปแบบการรักษา
pazopanib	ALVOPANIB	อัลโวเจน	film-coated tablet	Monotherapy
	PAZONIB	แรนแบ็กซี	film-coated tablet	
	VOTRIENT	โนวาร์ติส	film-coated tablet	
sunitinib	SUNITINIB	แปซิฟิก เฮลธ์แคร์	capsule	
	ALVOSUNI	อัลโวเจน	capsule	
	SUTENT	ไฟเซอร์	capsule	
	INSUNITINIB	อินเทกา	capsule	
	NIBINASE	แรนแบ็กซี	capsule	
cabozantinib	CABOMETYX	ซิลลิค ฟาร์มา	film-coated tablet	
axitinib	INLYTA	ไฟเซอร์	film-coated tablet	Combination therapy
pembrolizumab	KEYTRUDA	เอ็มเอสดี	solution for injection	
nivolumab	OPDIVO	บริสตอล-ไมเยอร์ส สควิบ์ ฟาร์มา	solution for injection	
lenvatinib	LENVIMA	เอไซ มาร์เก็ตติ้ง	capsule	
ipilimumab	YERVOY	บริสตอล-ไมเยอร์ สควิบ์ ฟาร์มา	solution for injection	

สืบค้นข้อมูลเมื่อวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2568

เห็นได้ว่า pazopanib และ sunitinib เป็นยาทางเลือกที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย mRCC ในทุกกลุ่ม ความเสี่ยง สามารถบริหารยาโดยการรับประทาน ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยดูแลตนเองที่บ้านได้ ลดภาระในการเดินทางมารับการรักษาที่โรงพยาบาล และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) นอกจากนี้ ยังสามารถใช้ในรูปแบบยาเดี่ยว (monotherapy) ปัจจุบัน pazopanib และ sunitinib ยังมียาชื่อสามัญ (generic drug) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ส่งผลให้ราคาถูกลงอย่างมีนัยสำคัญ จึงเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในระบบหลักประกันสุขภาพของประเทศ

### 2.3 ข้อมูลยา pazopanib

ยา pazopanib มีขนาดในการรักษามาตรฐาน คือ 800 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ขณะท้องว่าง (ทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง) (13)

จากการศึกษาของ Sternberg และคณะ (2010) (14) ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา pazopanib และยาหลอก (placebo) ในการรักษาผู้ป่วย mRCC จำนวน 435 ราย ซึ่งประกอบด้วย ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม cytokine และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน ร้อยละ 46 และ ร้อยละ 54 ตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การให้ยา pazopanib ช่วยให้ระยะเวลาปราศจากการลุกลามของโรค (progression-free survival: PFS) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่เคยได้รับยากกลุ่ม cytokine มาก่อน และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อนซึ่งตรงกับประชากรในการศึกษาครั้งนี้ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปราศจากการลุกลามของโรค (median PFS) ในกลุ่มที่ได้รับ pazopanib และ placebo มีค่าเท่ากับ 11.1 เดือน และ 2.8 เดือน ตามลำดับ โดย Hazard ratio มีค่าเท่ากับ 0.40 (95% CI, 0.27 - 0.60)

### 2.4 ข้อมูลยา sunitinib

ยา sunitinib มีขนาดในการรักษามาตรฐาน คือ 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จากนั้น หยุดยา 2 สัปดาห์ นับเป็น 1 รอบการรักษา (6 สัปดาห์) (15)

จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trials: RCTs) ของ Motzer และคณะ (2007) (15) ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา sunitinib กับ interferon alpha ในการรักษาผู้ป่วย mRCC จำนวน 750 ราย พบว่า ค่า median PFS ของกลุ่มที่ได้รับ sunitinib และ interferon alpha เท่ากับ 11 เดือน และ 5 เดือน ตามลำดับ (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ,  $p < 0.001$ ) โดย Hazard ratio มีค่าเท่ากับ 0.42 (95% CI, 0.32–0.54)

## 2.5 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ pazopanib และ/หรือ sunitinib สำหรับเป็น first-line treatment ในการรักษาผู้ป่วย mRCC

### การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทย

ในปีพ.ศ. 2554 ได้มีการศึกษา การประเมินต้นทุนหรือประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย (16) โดยใช้แบบจำลอง Markov ที่ประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ตลอดชีวิต (lifetime horizon) เปรียบเทียบแนวทางการรักษาผู้ป่วย mRCC 6 มาตรการ ของการได้รับ first-line therapy และ second-line therapy สำหรับมาตรการที่รักษาด้วย sunitinib เป็น first-line therapy เปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคอง พบว่า การใช้ sunitinib มีต้นทุนตลอดชีพเพิ่มขึ้น แต่เพิ่มปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life Year: QALY) ได้เพียงเล็กน้อย ส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) สูงกว่าเกณฑ์ความเต็มใจจ่าย (cost-effectiveness threshold: CET) ที่กำหนดไว้ที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังนั้น การใช้ sunitinib เป็น first-line therapy ในผู้ป่วย mRCC จึงไม่คุ้มค่าในบริบทประเทศไทย ที่ราคายา 1,377 บาทต่อเม็ด

จากนั้นในปีพ.ศ. 2557 ได้มีการศึกษา การประเมินความคุ้มค่าของนโยบายแบ่งจ่ายระหว่างภาครัฐและภาคเอกชน สำหรับยา sunitinib (17) เพื่อวิเคราะห์ทางเลือกในการเพิ่มการเข้าถึงยา พบว่า แม้จะมีนโยบายแบ่งจ่ายระหว่างภาครัฐและภาคเอกชน การให้ sunitinib สำหรับรักษาโรคมะเร็งไตชนิด mRCC ยังคงไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ที่เกณฑ์ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ

ทั้งนี้ ไม่พบการประเมินความคุ้มค่าในประเทศไทยของยา pazopanib กรณีให้การรักษาเป็น first-line ในผู้ป่วย advanced หรือ metastatic RCC ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาความคุ้มค่าที่ผ่านมามีแนวโน้มไม่สะท้อนบริบทในปัจจุบันได้อย่างครบถ้วน เนื่องจากราคาของยา sunitinib และ pazopanib ลดลงจากการมียาชื่อสามัญ (generic drug) ในประเทศไทย ซึ่งปัจจัยด้านราคาที่เปลี่ยนแปลงนี้อาจส่งผลให้ยามีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่ามากขึ้น จนค่า ICER อยู่ในระดับที่ใกล้เคียงหรืออาจต่ำกว่าความเต็มใจจ่าย นอกจากนี้ ปัจจุบันได้มีการปรับ CET จาก 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะ เป็น 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การเปลี่ยนแปลงด้านราคานี้จึงเน้นย้ำถึงความจำเป็นในการทบทวนการประเมินความคุ้มค่าใหม่ เพื่อให้สอดคล้องกับข้อมูลล่าสุดและบริบทเชิงนโยบายด้านสุขภาพในปัจจุบัน

### การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ ไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้ pazopanib และ sunitinib กับการรักษาประคับประคอง อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ sunitinib เปรียบเทียบกับการได้รับยา interferon alpha สำหรับรักษาผู้ป่วย mRCC (18) แสดงให้เห็นว่า sunitinib ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แม้จะเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย แต่ก็มีต้นทุนที่สูงกว่าการใช้ยา interferon alpha นอกจากนี้ มีการศึกษาความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วยยา pazopanib เปรียบเทียบกับ sunitinib (19) พบว่า การได้รับ pazopanib มีผลลดต้นทุนการรักษา เพิ่มปีชีวิตและปีสุขภาวะของผู้ป่วย mRCC และมีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับ sunitinib (รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ pazopanib และ/หรือ sunitinib สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma ในต่างประเทศ

การศึกษา	Pruis และคณะ (18)	Capri และคณะ (19)
ชื่อวารสาร	International Journal of Technology Assessment in Health Care	Journal of Medical Economics
ปีที่ตีพิมพ์ (ค.ศ.)	2019	2017
ประเทศที่ทำการศึกษา	สิงคโปร์	อิตาลี
รูปแบบการศึกษา	cost-utility analysis	cost-utility analysis
แบบจำลอง	Markov model	Partitioned survival model
มุมมองการศึกษา	มุมมองทางระบบสุขภาพของรัฐบาล	มุมมองทางระบบสุขภาพของรัฐบาล
ประชากร	advanced and/or mRCC	advanced and/or mRCC
มาตรการที่สนใจ	sunitinib	pazopanib
มาตรการเปรียบเทียบ	interferon alpha	sunitinib
ระยะเวลาการศึกษา	10 ปี	5 ปี
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	ปีสุขภาวะ	ปีสุขภาวะ
ผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> <li>sunitinib มีต้นทุนการรักษาในส่วนของค่ายาที่สูงกว่า แต่ช่วยประหยัดต้นทุน post-progression และช่วยเพิ่ม utility</li> <li>ค่า ICER 191,061 SGD/QALY (ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pazopanib มีต้นทุนการรักษาที่ต่ำกว่า รวมถึงมีปีชีวิตและปีสุขภาวะที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ sunitinib</li> <li>pazopanib มีความคุ้มค่า</li> </ul>
แหล่งทุน	การศึกษานี้ไม่ได้รับทุนสนับสนุน	บริษัทยา (GlaxoSmithKline และ Novartis)

### 3. คำถามงานวิจัย

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced, unresectable) หรือแพร่กระจาย (metastatic) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อนด้วยยา pazopanib และ ยา sunitinib มีความคุ้มค่าหรือไม่และมีภาระงบประมาณเท่าไร

### 4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อทบทวนวรรณกรรมและจัดทำโครงร่างงานวิจัยการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยา pazopanib และ ยา sunitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced, unresectable) หรือแพร่กระจาย (metastatic) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน

## 5. ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นการประเมินความคุ้มค่าด้วยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ที่อ้างอิงระเบียบวิธีวิจัยและแนวทางในการดำเนินงานตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (20-22) ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

### 5.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma ระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced, unresectable) หรือระยะแพร่กระจาย (metastatic renal cell carcinoma: mRCC) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน

### 5.2 มาตรการที่ศึกษา

งานวิจัยนี้ศึกษาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน ด้วย first-line therapy โดยมีมาตรการเปรียบเทียบและมาตรการที่สนใจ ดังนี้

**มาตรการเปรียบเทียบ หรือ comparator** คือ มาตรการปัจจุบันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาประคับประคอง (best supportive care: BSC) เนื่องจากไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ดังกล่าว

**มาตรการที่สนใจ หรือ intervention** ประกอบด้วย 2 มาตรการ คือ

- (1) pazopanib (200 มิลลิกรัม/เม็ด) รับประทาน 4 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- (2) sunitinib (12.5 มิลลิกรัม/เม็ด) รับประทาน 4 เม็ด วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จากนั้น หยุดยา 2 สัปดาห์ (1 รอบการรักษา)

### 5.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

งานวิจัยนี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในด้านประสิทธิผลของมาตรการ ได้แก่ จำนวนปีชีวิตและปีสุขภาพ (quality-adjusted life years หรือ QALYs) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในแต่ละทางเลือก โดย QALY มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$\text{QALY} = \text{ปีชีวิต} \times \text{ค่าอรรถประโยชน์ (utility)}$$

### 5.4 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ (budget holder perspective)

### 5.5 กรอบเวลา

กรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมตลอดชีพของผู้ป่วย (life time) เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

## 5.6 การปรับค่าต้นทุนที่ต่างเวลา

การปรับต้นทุนจากในอดีตให้เป็นปีปัจจุบันทำการปรับด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) เพื่อให้เป็นมูลค่าเงินในปีที่วิเคราะห์ (พ.ศ. 2568) ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{CPI ปี 2568}}{\text{CPI ปี } t} \times \text{ต้นทุน ณ ปีที่ } t$$

เนื่องจากกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี การศึกษานี้จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{มูลค่าในอนาคต}}{(1+\text{อัตราลด})^{\text{เวลา ณ ปีที่ } t}}$$

อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

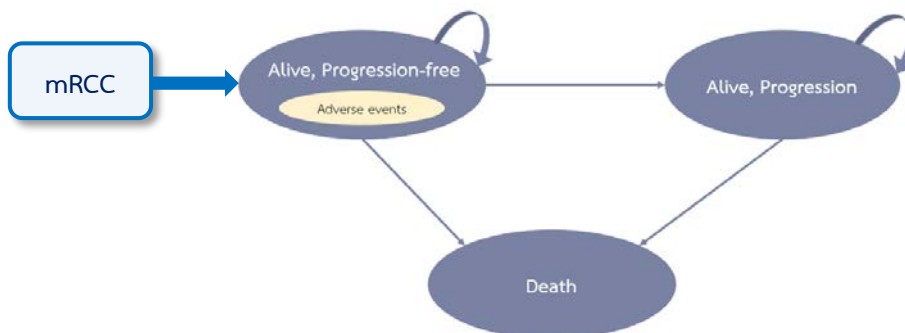
## 5.7 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของโรคมะเร็งไตชนิด RCC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ประกอบด้วย 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ (1) ผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินไปของโรคหรืออยู่รอดโดยโรคสงบ (alive, progression-free) (2) ผู้ป่วยที่อยู่รอดและมีการดำเนินไปของโรค (alive, progression) และ (3) สถานะเสียชีวิต (death) (รูปที่ 2) ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pazopanib หรือ sunitinib ที่อยู่ในสถานะสุขภาพ progression-free อาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse event: AE) ได้

ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปสู่อีกสถานะหนึ่ง (transitional probability) แสดงด้วยสัญลักษณ์ลูกศร โดยกำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถเปลี่ยนแปลงได้ทุก 6 สัปดาห์ (cycle length)

### สมมติฐานในแบบจำลอง

- (1) ผู้ป่วยจะเข้าสู่แบบจำลองในสถานะสุขภาพ progression-free
- (2) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา pazopanib หรือ sunitinib (intervention) จะได้รับยาตามขนาดที่แนะนำในการรักษาอย่างต่อเนื่องจนกว่าผู้ป่วยจะย้ายเข้าสู่สถานะสุขภาพ progression และเมื่อเข้าสู่สถานะสุขภาพ progression ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาประคับประคองจนกว่าจะเสียชีวิต
- (3) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพ progression-free และ progression จะเสียชีวิตจากโรคและสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งไตชนิด RCC



รูปที่ 2 แบบจำลอง Markov ของผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย

## 5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองของการศึกษานี้ ได้มาจากการทบทวนข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) โดยให้ความสำคัญกับข้อมูลในประเทศไทยเป็นอันดับแรก เพื่อให้ผลลัพธ์ที่ได้จากแบบจำลองสะท้อนถึงสภาพความเป็นจริงของประเทศไทยมากที่สุด หากไม่มีข้อมูลตัวแปรจากการศึกษาในประเทศไทยจะเลือกใช้ข้อมูลของประเทศในภูมิภาคเอเชียและภูมิภาคอื่น ๆ ตามลำดับ

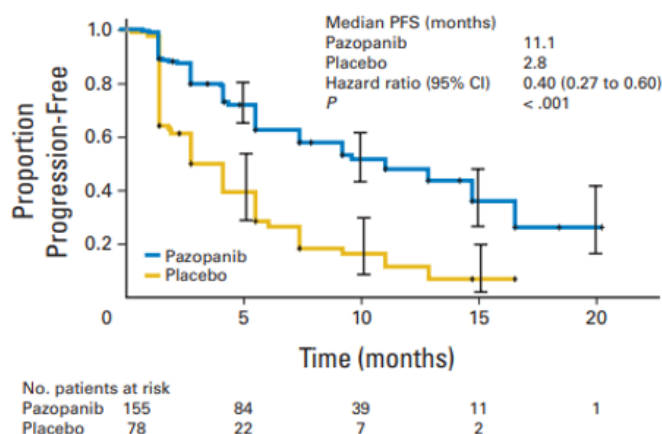
### 5.8.1 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability)

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้จากการวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) จากกราฟ Kaplan-Meier ของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากโรคกำเริบ (progression-free survival: PFS) และระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม (overall survival: OS) ซึ่งเป็นจุดยุติหลัก (primary endpoint) ของการประเมินประสิทธิผลของการรักษาโรคมะเร็ง

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์จำนวน 2 ฐานข้อมูล ได้แก่ PUBMED และ Google scholar ภายหลังจากการสืบค้นและได้บทความแล้ว จึงดำเนินการคัดกรองบทความจากชื่อและบทคัดย่อของบทความ (title and abstract screening) โดยให้ความสำคัญกับบทความตามลำดับชั้นของหลักฐานสูงสุด (hierarchy of evidence) ได้แก่ การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) หรือการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-analysis) เป็นอันดับแรก และการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trials: RCTs) ตามลำดับ

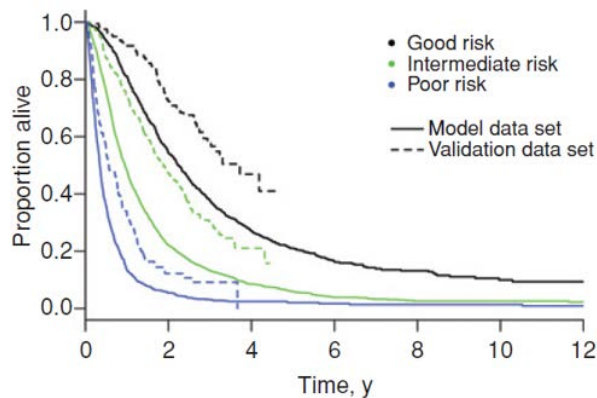
### ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง (comparator)

Progression-free survival อ้างอิงการศึกษาของ Sternberg และคณะ (2010) (14) ซึ่งเป็นการศึกษา RCT ใน 80 center ประกอบด้วย Europe Asia South America North Africa Australia และ New Zealand เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย pazopanib กับกลุ่มที่ได้รับ placebo ในผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ locally advanced และ/หรือ metastatic RCC จำนวน 435 ราย โดยผู้ป่วยร้อยละ 54 (233 ราย) ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน (treatment-naive population) ผู้วิจัยพิจารณาใช้ข้อมูล PFS (รูปที่ 3) ของผู้ป่วยกลุ่ม treatment-naive ที่ได้รับ placebo เป็นตัวแทนของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง



รูปที่ 3 progression-free survival ของผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ locally advanced และ/หรือ metastatic ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน

Overall survival พบการศึกษาของ Manola และคณะ (2011) (23) ที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ advanced และ metastasis ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน จากการศึกษาทางคลินิกที่ได้รับการตีพิมพ์ จำนวน 3,748 ราย เพื่อศึกษาการดำเนินไปของโรค (secondary goal) รายงานผล median overall survival จำแนกตามความเสี่ยงของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยกลุ่ม favourable intermediate และ poor risk มีค่า median overall survival เท่ากับ 26.9 เดือน 11.5 เดือน และ 4.2 เดือน ตามลำดับ (รูปที่ 4) สำหรับประเทศไทย มีการศึกษาของ Chansriwong และคณะ (2019) (24) ที่ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ของโรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 2009 ถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 2017 ประกอบด้วย ผู้ป่วย mRCC จำนวน 127 ราย มีอายุเฉลี่ย 59.1 ปี และผู้ป่วยร้อยละ 26.8 ได้รับการรักษาประคับประคอง โดย median overall survival ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว มีค่า 4.1 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูล median overall survival ในผู้ป่วยกลุ่ม poor risk จากการศึกษาของ Manola และคณะ (2011) ดังนั้น ผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลในกลุ่ม poor risk ของการศึกษาดังกล่าวเป็นตัวแทนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง



รูปที่ 4 overall survival ของผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ advanced และ metastasis ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา จำแนกตามความเสี่ยงของผู้ป่วย

### ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา (intervention)

ผู้วิจัยกำหนดเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกของการศึกษาสำหรับการทบทวนวรรณกรรม ดังแสดงในข้อมูลด้านล่าง ภายหลังจากทบทวนวรรณกรรมและคัดกรองบทความตามเกณฑ์ ผู้วิจัยพิจารณาอ่านบทความที่เกี่ยวข้องทั้งหมดเพื่อคัดเลือกการศึกษาและตัวแปรที่เหมาะสม โดยผลการสืบค้นจะรายงานตามชนิดของยาที่ใช้ในการรักษา

#### เกณฑ์คัดเข้า

- **ประเภทของการศึกษา:** การศึกษาวิเคราะห์ห่อถัก การวิเคราะห์ห่อถักแบบเปรียบเทียบ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ที่ไม่จำกัดช่วงเวลาการตีพิมพ์
- **กลุ่มประชากร:** ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ระยะ locally advance, unresectable และ/หรือ metastatic ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย systemic treatment มาก่อน
- **มาตรการที่สนใจ:** การรักษาด้วย pazopanib หรือ sunitinib
- **มาตรการเปรียบเทียบ:** การรักษาด้วยยาหลอก (placebo)
- **ผลลัพธ์ทางสุขภาพ:** progression-free survival และ overall survival

### เกณฑ์คัดออก

- ประชากรในการศึกษาได้รับยาแบบ crossover
- งานวิจัยที่ไม่ได้ศึกษาผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาด้วย first-line therapy

#### (1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pazopanib

จากข้อกำหนดของเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกข้างต้น ผู้วิจัยไม่พบการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาน การวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย จึงอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษา RCT ซึ่งมีรายละเอียดตัวแปรดังนี้

- **Progression-free survival**

อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Sternberg และคณะ (2010) (14) โดยผู้วิจัยใช้ข้อมูล PFS (รูปที่ 2) ของผู้ป่วยในกลุ่ม treatment-naive ที่ได้รับการรักษาด้วยยา pazopanib

- **Overall survival**

อ้างอิงการศึกษาของ Sternberg และคณะ (2013) (25) ซึ่งเป็นการติดตามผู้ป่วยจากการศึกษาก่อนหน้าในปีค.ศ. 2010 (14) กำหนดจุดยุติการศึกษาเมื่อมีจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตสะสม 290 ราย รายงานค่า median overall survival ของผู้ป่วยในกลุ่ม treatment-naive ที่ได้รับการรักษาด้วยยา pazopanib เท่ากับ 22.9 เดือน (95% CI, 17.6-25.4)

#### (2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sunitinib

จากข้อกำหนดของเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกข้างต้น ผู้วิจัยไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบการได้รับยา sunitinib กับ placebo อย่างไรก็ตาม พบการศึกษา RCT ของ Motzer และคณะ (2013) (26) ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยา pazopanib กับ sunitinib ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC ชนิด clear cell ระยะ advanced และ metastasis ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน จำนวน 1,110 ราย โดยรายงานค่าประสิทธิผลเชิงสัมพัทธ์ (relative efficacy) ที่อยู่ในรูปของ hazard ratio (HR) ของ pazopanib เปรียบเทียบกับ sunitinib พบว่า HR ของ PFS และ OS มีค่า 1.05 (95% CI, 0.90-1.22) และ 0.91 (95% CI, 0.76-1.08) ตามลำดับ

### 5.8.2 ต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) โดยมีรายละเอียดของต้นทุนแต่ละประเภทดังนี้

#### ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์

ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ ครอบคลุมค่าใช้จ่ายในการตรวจก่อนการรักษา ค่ายา การติดตามผลจากการรักษา การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา และการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์นี้จะจำเพาะเจาะจงกับสถานะสุขภาพของผู้ป่วย

#### (1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคอง

จากการทบทวนการศึกษาของวรินญา และปฤษฎัพร เมื่อปีพ.ศ. 2554 (16) พบว่าค่าตัวแปรด้านต้นทุนของการรักษาแบบประคับประคองที่ใช้ในแบบจำลองอาจไม่สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงในระบบบริการสุขภาพปัจจุบัน นอกจากนี้ ยังไม่มีการศึกษาที่รายงานต้นทุนเฉพาะของผู้ป่วย mRCC ในประเทศไทยโดยตรง

ทำให้การประมาณต้นทุนของการรักษาแบบประคับประคองในกลุ่มผู้ป่วย mRCC ยังคงมีข้อจำกัด จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียได้มีการหารือในประเด็นของการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย โดยผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่า แนวทางการรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในระยะนี้จะเน้นการควบคุมอาการ (symptom control) เป็นหลัก (27)

อย่างไรก็ตาม การรวบรวมข้อมูลต้นทุนจากการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายในตำแหน่งอื่น ๆ อาจเป็นแนวทางเบื้องต้นในการประเมินต้นทุนของการดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วย mRCC ซึ่งอาจนำไปปรับใช้ในแบบจำลองได้

## (2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา: ค่ายา

ปัจจุบันประเทศไทยมีการจำหน่ายยา pazopanib และ sunitinib ในรูปแบบของยาชื่อสามัญ (generic drug) จากการทบทวนราคาจากฐานข้อมูลการจัดซื้อปกติของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (<http://dmsic.moph.go.th/>) ไม่พบข้อมูลราคาขายชื่อสามัญ ผู้วิจัยจึงวางแผนขอข้อมูลดังกล่าวจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้ ในการวิเคราะห์ความไวผู้วิจัยจะใช้ราคาขายต้นแบบจากฐานข้อมูลการจัดซื้อปกติของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข

## ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าที่พักและค่าอาหารของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษาที่โรงพยาบาล อ้างอิงรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (28) สำหรับค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก และการปรับปรุงที่อยู่อาศัย อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของวารินญา และเกษมพร เมื่อปีพ.ศ. 2554 (16) ที่เก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย mRCC ที่เป็นประชากรไทย โดยต้นทุนจากการศึกษาในอดีตจะถูกปรับด้วยอัตราเงินเพื่อให้เป็นต้นทุนในปีพ.ศ. 2568

### 5.8.3 ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย mRCC ในสถานะสุขภาพ progression-free อ้างอิงการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ประชากรไทย โดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-3L (16) ทั้งนี้ ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย mRCC ที่ได้รับการรักษาประคับประคองอ้างอิงการศึกษาของ Chabot และคณะ (2010) (29) ที่เก็บข้อมูลในประชากรแคนาดา โดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D

### 5.8.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse events: AEs)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pazopanib หรือ sunitinib ที่อยู่ในสถานะสุขภาพ progression-free อาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse event: AE) ซึ่งเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะส่งผลต่อต้นทุนในการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว และมีผลให้ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยลดลง

#### (1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จะนำมาพิจารณาในการศึกษา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สามารถแบ่งตามความรุนแรงได้ 5 ระดับ อ้างอิงจากเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events หรือ CTCAE (30) (ตารางที่ 5)

ผู้วิจัยกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จะนำมาพิจารณาในการศึกษา คือ (1) มีความรุนแรงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ระดับ 3-4 อ้างอิงเกณฑ์ CTCAE (2) เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ระดับ 3 หรือ 4 รวมกันมากกว่าร้อยละ 5 และ (3) การรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีผลต่อต้นทุน

**ตารางที่ 5** การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อ้างอิงจากเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events หรือ CTCAE version 5.0

grade	definition
1	Mild AE
2	Moderate AE
3	Severe AE or medically significant but not immediately life-threatening
4	Life-threatening AE
5	Death related to AE

ผู้วิจัยทบทวนการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยอ้างอิงการศึกษาของ Motzer และคณะ (2013) (26) เนื่องจากเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ตรงกับการศึกษาวิจัยนี้ และรายงานจำนวนการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จำแนกตามระดับความรุนแรง โดยรายการและโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จะพิจารณาในการศึกษานี้ แสดงดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** รายการและโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จำแนกตามรายการยาที่ได้รับ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	โอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ระดับ 3-4	
	Pazopanib	Sunitinib
Increased AST and ALT	0.29	0.07
Hypertension	0.15	0.15
Hand-foot syndrome	0.06	0.11
Diarrhea	0.09	0.08

**(2) ต้นทุนการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์**

ผู้วิจัยวางแผนทบทวนแนวทางการรักษาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเจาะจงกับชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากนั้นทวนสอบข้อมูลกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง โดยราคาในการรักษาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข สำหรับต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้มาจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (28)

ผู้วิจัยกำหนดแนวทางการคำนวณต้นทุนการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยพิจารณาจากโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และระยะเวลาของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สำหรับโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อ้างอิงผลการศึกษาของ Motzer และคณะ (2013) (26) ในตารางที่ 6 ทั้งนี้ จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อนำเสนอโครงร่างการวิจัย ที่ประชุมมีความเห็นว่า ที่ผ่านมามีการเก็บข้อมูลระยะเวลาของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จึงอาจไม่พบข้อมูลดังกล่าวจากแหล่งข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) ดังนั้น ผู้วิจัยจะใช้วิธีการสอบถามความคิดเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง (27)

### (3) *disutility of adverse events*

ผู้วิจัยกำหนดแนวทางทางการนำค่า *disutility of adverse events* มาใช้ในแบบจำลอง คือ เป็นการลดทอนค่าอรรถประโยชน์ (utility) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้วยค่า *disutility of adverse events* ซึ่งค่า *disutility* นี้จะถูกลดทอนตามโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และระยะเวลาของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

## 5.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

### 5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย mRCC ในปัจจุบันที่ได้รับการรักษาประคับประคองและการขยายสิทธิการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วยยา pazopanib หรือ sunitinib แล้วนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่กำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนของมาตรการที่ประเมิน} - \text{ต้นทุนของมาตรการเปรียบเทียบ}}{\text{ปีสุขภาพะของมาตรการที่ประเมิน} - \text{ปีสุขภาพะของมาตรการเปรียบเทียบ}}$$

### 5.9.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดย

1) **การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น** โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นด้วยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian Interval method โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI) ของตัวแปร ซึ่งจะช่วยให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram

2) **การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA)** โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองพร้อมกันหลาย ๆ ตัวแปร ตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น

3) **การวิเคราะห์สถานการณ์ (scenario analysis)** วิเคราะห์สถานการณ์ในกรณีผู้ป่วยร้อยละ 30 ได้รับการปรับลดขนาดยาเนื่องมาจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

4) **การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)** ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่า pazopanib และ/หรือ sunitinib ไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เพื่อวิเคราะห์ว่าราคาของยาควรลดลงเหลือเท่าใด จึงจะทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ

**5.9.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ** โดยคาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพภายใต้กรอบเวลา 5 ปี หากมีการขยายสิทธิการรักษาผู้ป่วย mRCC

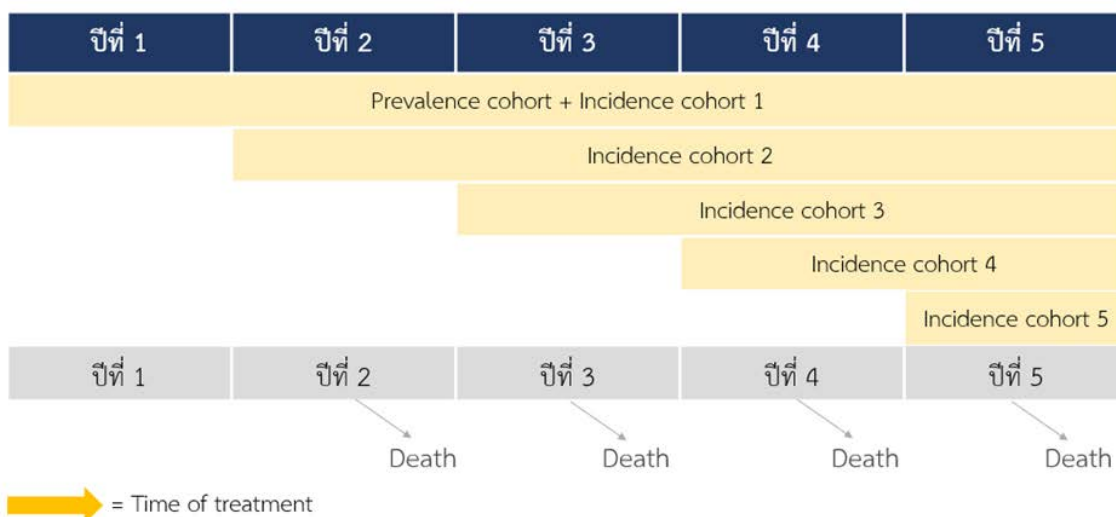
**ข้อมูลนำเข้าสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ**

ข้อมูลนำเข้าเพื่อใช้ในการประมาณจำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายและภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศ

**การวิเคราะห์ข้อมูล** ดำเนินการวิเคราะห์ตามขั้นตอน ดังนี้

**ขั้นที่ 1** คำนวณประชากรกลุ่มเป้าหมาย

คำนวณประชากรกลุ่มเป้าหมายแบบระบบเปิด คือ จำนวนประชากรเปลี่ยนแปลงได้ตลอดช่วงของกรอบเวลาผันแปรตามความชุก (prevalence) และอุบัติการณ์ (incidence) กำหนดให้จำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายในปีแรกเท่ากับข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ สำหรับจำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายในปีที่ 2 เป็นต้นไป อ้างอิงจำนวนผู้ป่วยรายใหม่จากข้อมูลอุบัติการณ์ ทั้งนี้ ได้นำอัตราการเสียชีวิตคำนวณร่วมด้วย โดยเป็นการวิเคราะห์ผ่านแบบจำลองที่ใช้ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่า (รูปที่ 5)



**รูปที่ 5** การคำนวณจำนวนประชากรกลุ่มเป้าหมายสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

**ขั้นที่ 2** คำนวณต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการวิเคราะห์ผ่านแบบจำลองที่ใช้ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่า กำหนดสถานการณ์ที่ศึกษา 2 สถานการณ์ ได้แก่

- 1) สถานการณ์ปัจจุบัน คือ ผู้ป่วย mRCC ได้รับการรักษาประคับประคอง
- 2) สถานการณ์ใหม่ คือ ผู้ป่วย mRCC ได้รับการรักษาด้วย first-line therapy
  - sunitinib รับประทาน 50 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นหยุดยา 2 สัปดาห์
  - pazopanib รับประทาน 800 mg วันละ 1 ครั้ง

**ขั้นที่ 3** วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

$$\text{ภาระงบประมาณสุทธิ} = \text{ภาระงบประมาณของสถานการณ์ใหม่} - \text{ภาระงบประมาณของสถานการณ์ปัจจุบัน}$$

#### 5.9.4 การตรวจสอบความถูกต้องและความสมเหตุสมผลของแบบจำลอง โดย

- 1) *Face validity* ตรวจสอบความสมเหตุสมผลของแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์และสมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลองในมุมมองของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่รักษาผู้ป่วย mRCC
- 2) *Internal validity* การตรวจสอบความถูกต้องของสูตรและวิธีการคำนวณจำนวน cohort ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจาก แบบจำลองที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นแบบจำลองแบบปิด ดังนั้นจำนวนของ cohort ในแต่ละสถานะทางสุขภาพจะต้องเท่ากับจำนวนรวมของ cohort ที่เริ่มต้นในแบบจำลอง
- 3) *Predictive validity* เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้ป่วย mRCC จากแบบจำลองกับข้อมูลอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย mRCC จากการศึกษาทางคลินิก

#### 6. การวางแผนเพื่อเผยแพร่งานวิจัย

นำเสนอผลการศึกษาและจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์เพื่อเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข รวมทั้งเผยแพร่ข้อมูลงานวิจัยในรูปแบบของ Policy brief ผ่านทางเว็บไซต์ HITAP

#### 7. ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย

ระยะเวลา 4 เดือน หลังจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข พิจารณานุมัติโครงร่างวิจัย

#### 8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการประเมินความคุ้มค่าของยา pazopanib และ ยา sunitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการขยายสิทธิการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน เพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

## เอกสารอ้างอิง

1. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. 2024;35(8):692-706.
2. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Bagshaw H, Baine M, et al. NCCN Guidelines® insights: kidney cancer, version 2.2024: featured updates to the NCCN Guidelines. 2024;22(1):4-16.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-49.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
5. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KLJJoCP, et al. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. 2021;46(1):35-49.
6. Bex A, Ghanem YA, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. European Urology. 2025;87(6):683-96.
7. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563 [Hospital-based cancer registry 2020]. กรุงเทพฯ: หน่วยงานเวชระเบียนและฐานข้อมูลโรคมะเร็ง กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564.
8. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2564 [Hospital-based cancer registry 2021]. กรุงเทพฯ: หน่วยงานเวชระเบียนและฐานข้อมูลโรคมะเร็ง กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2565.
9. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2565 [Hospital-based cancer registry 2022]. กรุงเทพฯ: หน่วยงานเวชระเบียนและฐานข้อมูลโรคมะเร็ง กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2567.
10. นลินี ประดับญาติ. ภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง. นนทบุรี: วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต; -.
11. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. Nature communications. 2020;11(1):3801.
12. Haanen J, Robert C. Immune checkpoint inhibitors. Immuno-Oncology. Karger Publishers; 2015.
13. Medscape. Votrient (pazopanib): Drug information [Internet]. New York: Medscape, LLC; [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/votrient-pazopanib-999306>.

14. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. 2010;28(6):1061-8.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-24.
16. วรินญา ตีปานา, ปฤษฎูพร กิ่งแก้ว. รายงานวิจัยเรื่อง “การประเมินต้นทุนหรือผลประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย”. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2554.
17. ปฤษฎูพร กิ่งแก้ว, กิตติพงษ์ ธิบุรณ์บุญ, ธานีมา สุวรรณถาวรกุล, ยศ ตีระวัฒนานนท์. รายงานวิจัยเรื่อง “การประเมินความคุ้มค่าของนโยบายแบ่งจ่ายระหว่างภาครัฐและภาคเอกชน สำหรับยา sunitinib”. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2557.
18. Pruis S-l, Aziz MIA, Pearce F, Tan MH, Wu DB-C, Ng KJIJoTAiHC. Cost-effectiveness analysis of sunitinib versus interferon-alfa for first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma in Singapore. 2019;35(2):126-33.
19. Capri S, Porta C, Delea TEJCT. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian national health service perspective. 2017;39(3):567-80. e2.
20. ศุภสิทธิ์ พรธรรุโณทัย, ทรงยศ พิลาสันต์, วิไลลักษณ์ แสงศรี, ปฤษฎูพร กิ่งแก้ว. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564. นนทบุรี; 2564.
21. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: วัชรินทร์ พี.พี.; 2556.
22. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบุญ, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: กราฟิโก ซิสเต็มส์; 2550.
23. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. 2011;17(16):5443-50.
24. Chansriwong P, Srikaew P, Worawichawong S. Impact of treatment and insurance on socioeconomic disparities on the survival of renal cancer patients in Thailand. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
25. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. 2013;49(6):1287-96.
26. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. 2013;369(8):722-31.
27. รายงานการประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อโครงงานวิจัยเรื่อง “การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา pazopanib และ ยา sunitinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไต

ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน" [Internet]. Available from: <https://www.hitap.net/documents/192702>.

28. อาร ร็วไฟบูลย์. รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (Standard Cost Lists for Health Technology Assessment). คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล: 2552.
29. Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010;13(6):837-45.
30. US Department of Health Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017.