

การประเมินต้นกุนอรรถประโยชน์ของยา dasotinib และ nilotinib สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยฮิลอยด์ที่ดื้อ หรือไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib

1. ที่มาของปัญหา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยฮิลอยด์ (Chronic Myeloid Leukemia, CML) เป็นโรคที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 3 ในกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาว จัดอยู่ในกลุ่ม myeloproliferative disorder เกิดจากความผิดปกติของ pluripotential stem cells ที่ผลิตในเซลล์ไขกระดูกซึ่งมักพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด myeloid เพิ่มขึ้นสูง [1] นอกจากนี้มักตรวจพบความผิดปกติของสารพันธุกรรมในผู้ป่วย CML (ประมาณร้อยละ 95) ซึ่งความผิดปกตินี้เป็นผลมาจากการที่โครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 สลับที่กัน เรียกว่า Philadelphia chromosome (Ph) [2] เป็นผลทำให้เกิดการรวมตัวกันของยีน BCR-ABL สารที่สร้างจากการรวมตัวกันของยีนดังกล่าวคือ เอนไซม์โปรตีนที่มีชื่อว่า tyrosine kinase ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดโรค CML เนื่องจาก tyrosine kinase มีหน้าที่กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวให้มีการแบ่งตัวอย่างผิดปกติ อุบัติการณ์การเกิด CML ทั่วโลกมีค่าเฉลี่ยที่ 1.0-1.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี จะพบในอายุเฉลี่ย 55-60 ปี [3] และส่วนใหญ่จะตรวจพบโรคตั้งแต่ chronic phase คิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในประเทศไทยอุบัติการณ์การเกิด CML มีประมาณ 0.5 ราย ต่อแสนประชากรต่อปี [4] พบได้บ่อยในกลุ่มอายุช่วง 38-42 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (1.3:1) [1] ผู้ป่วย CML มักมีอาการ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด อึดอัด แน่นท้อง คลาไอน์ได้ที่ชายโคลงซ้าย บางรายอาจไม่มีอาการเลย แต่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงจากการตรวจสุขภาพทั่วไป [1, 5]

การดำเนินของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง แบ่งออกได้ 3 ระยะ คือ 1. ระยะเรื้อรัง (chronic phase) ผู้ป่วย CML ในระยะเรื้อรัง จะมี blast cell ในเลือดหรือไขกระดูก น้อยกว่าร้อยละ 15 มี basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ

20 มี blast และ promyelocyte ในเลือดและไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 30 มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ $100 \times 10^9/L$ [6] ระยะนี้ผู้ป่วยมักไม่มีอาการใดๆ สามารถทากิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ในปี ค.ศ.1998 มีรายงานเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน chronic phase ประมาณร้อยละ 33 และผู้ป่วยจะอยู่ใน chronic phase ประมาณ 3-5 ปี จึงเข้าสู่ accelerated phase หรือ blast phase ซึ่งโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น การมีโรคแทรกซ้อนอื่นๆ เช่นโรคหัวใจ และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ

2. ระยะลุกลาม (accelerated phase) ผู้ป่วย CML ในระยะลุกลามมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ มีปริมาณ blast cell ในเลือดหรือไขกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 15 แต่ไม่เกินร้อยละ 30 มี blast และ promyelocyte ในเลือดหรือไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 มี basophil ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100 \times 10^9/L$ ที่ไม่ได้เกิดจากการรักษา และมี clonal evolution [6] โดยระยะนี้บางครั้งจะมีการดำเนินของโรคค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนเพลียและเหนื่อย บางครั้งอาจมีอาการไข้ ตัดเชื้อ เลือดออก บวมโต การดำเนินของโรคในระยะนี้จะใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 18 เดือน ก่อนที่จะเข้าสู่ blast phase ในบางรายผู้ป่วยจะอยู่ในระยะ accelerated phase เพียง 6 เดือนแล้วเข้าสู่ระยะ blast phase [2]

3. ระยะเฉียบพลัน (blast phase) ระยะนี้อาการจะเหมือนมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มีการแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวนอก ไขกระดูกที่มีรูปร่างและลักษณะของ blast ในกระแสเลือด และพบจำนวนของ blast cell ในปริมาณที่สูง (มากกว่าร้อยละ 30) [6] และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการถ่ายเลือดและนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงรวมถึงการดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยที่อยู่ใน blast phase มักจะเสียชีวิตประมาณ 3-6 เดือน [2]

ข้อมูลของเทคโนโลยี

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังชนิดมัยฮัลลอยด์ (CML) ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่จะใช้ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) [7] มีผลออกฤทธิ์ตรงกับกลไกการเกิดโรค (target therapy) โดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ที่สร้างจากยีน BCR-ABL ซึ่ง tyrosine kinase เป็นตัวแปรสำคัญที่ทำให้เกิดการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง โดยยาในกลุ่ม TKI ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง มีดังต่อไปนี้

1. Imatinib mesilate (ชื่อการค้า Gleevec®) เป็นยา TKI ชนิดแรกที่มีการคิดค้น พัฒนามาแล้วกว่า 10 ปี เพื่อใช้ในการรักษาโรค CML มีโครงสร้างเป็น 2-phenylaminopyrimidine เป็นยาต้านมะเร็งที่ใช้ได้ผลทางคลินิก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปสู่เซลล์มะเร็ง ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2546 อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาได้รายงานการดื้อยา imatinib ในผู้ป่วย CML เนื่องจากอาจมีการกลายพันธุ์ของยีน BCR-ABL ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานการดื้อยา คิดเป็นร้อยละ 25-40 [8-10] มีการรักษาทางเลือกอื่นเมื่อเกิดการดื้อยา imatinib เช่น การเพิ่มปริมาณการให้ยา imatinib เป็น 600-800 มก./วัน หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ หรือให้ยา TKI ชนิดอื่นเช่น dasatinib หรือ nilotinib [11, 12]

2. Dasatinib (ชื่อการค้า Spycel®) เป็นยา second generation TKI ใช้รักษาโรค CML ในระยะ chronic phase เช่นเดียวกับ imatinib [4] มีสูตรโครงสร้างเป็น thiazol carboximide และมีกลไกการทำงานที่ใกล้เคียงกันกับ imatinib คือการออกฤทธิ์ยับยั้ง activity ของยีน BCR-ABL kinase Src family of protein tyrosine kinase (SFKs) เช่น SRC, LCK, YES และ FYN เป็นต้น ยาี้สามารถจับกับ ABL-kinase domain ทั้งในรูป active และ inactive conformation ในขณะที่ imatinib สามารถจับกับ ABL kinase domain ได้เฉพาะในรูป inactive conformation เท่านั้น dasatinib ได้รับ

การขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2549 ในการรักษาผู้ป่วย CML
ทุกระยะที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ 400 มก./วัน [12, 13]

3. Nilotinib (ชื่อการค้า Tasigna) เป็นยา second generation TKI
เช่นเดียวกับ dasatinib มีโครงสร้างเป็น aminopyrimidine มีรายงานว่ายานี้มี
ประสิทธิภาพและให้ผลการรักษาได้ดีกว่า imatinib สามารถยับยั้ง tyrosine
kinase ของ BCR-ABL ได้ทั้ง wild type และชนิดที่มี mutation ได้เป็นส่วน
ใหญ่ [4] และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2550 ในการ
รักษาผู้ป่วย CML ในระยะ chronic phase และ accelerated phase ที่ดื้อ/
ไม่ทนต่อ imatinib 400 มก./วัน [12, 13]

การทบทวนวรรณกรรมการศึกษาที่ทำการประเมินความคุ้มค่าของยา
ต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อ normal-
dose imatinib พบว่ามีอย่างน้อย 2 การศึกษา [14, 15] ดังตารางต่อไปนี้

ตาราง 1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

วารสาร
ปีที่ตีพิมพ์ (ค.ศ.)
ชื่อผู้แต่ง
ประเทศ
วิธีที่ใช้ประเมิน
ยาที่ทำการศึกษา

ตัวเปรียบเทียบ
ประชากร
มุมมอง
แบบจำลอง
กรอบระยะเวลา
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ
ต้นทุน
การปรับลด
การวิเคราะห์ความแปรปรวน
ผลการศึกษา

เกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า
มีความคุ้มค่าหรือไม่

ในต่างประเทศ Dasatinib และ nilotinib ถูกแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดี้อ/ไม่ทนต่อ normal-dose imatinib [13, 14] ในประเทศไทย ยาทังสองชนิดนี้ยังไม่ถูกบรรจุลงในบัญชียาหลักแห่งชาติ แม้การศึกษาทางคลินิกจะให้ผลว่ายาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีแต่มีราคาค่อนข้างสูงแต่การเข้าถึงยายังจำกัดมีข้อจำกัดโดยเฉพาะผู้ป่วยในระบบประกันสังคมที่ต้องแบกรับภาระค่ายาเองทั้งหมด

ในประเทศไทยก็ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาก่อนหน้านี้ แม้ว่าจะมีข้อมูลความคุ้มค่าในต่างประเทศแต่การนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากบริบทของแต่ละประเทศนั้นแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาด้วย dasatinib และ nilotinib ในผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดี้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย high-dose imatinib โดยมีความคาดหวังที่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์และเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุ dasatinib และ/หรือ nilotinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

2. วัตถุประสงค์

2.1 เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของ dasatinib เทียบกับ high-dose imatinib และประเมิน nilotinib เทียบกับ high-dose imatinib ใน

การรักษาผู้ป่วย CML ระยะเรื้อรังที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.2 เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณจากการใช้ dasatinib และ/หรือ nilotinib ในการรักษาผู้ป่วย CML ระยะเรื้อรังที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib

3. วิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการศึกษา

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

3.1.1 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib (400 มก./วัน) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยยืนยันจากแพทย์ และมีอายุ 38 ปีขึ้นไป

3.1.2 ตัวเปรียบเทียบ

- การรักษาด้วยยา dasatinib 100 มก./วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย high-dose imatinib 800 มก./วัน
- การรักษาด้วยยา nilotinib 800 มก./วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย high-dose imatinib 800 มก./วัน

หมายเหตุ: การศึกษานี้ไม่นำ bone marrow transplant เข้ามา
รวมในการวิเคราะห์ เนื่องจากเป็นการรักษาที่คนส่วนน้อยสามารถ
เข้าถึงได้ ด้วยข้อจำกัดในเรื่องของการหาผู้บริจาคที่มียีน HLA
ตรงกัน และความเสี่ยงสูงหากผู้ป่วยมีอายุมาก ซึ่งโดยส่วนใหญ่
โลหิตแพทย์จะให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นทางเลือกที่ 3 ในการรักษา
ผู้ป่วย CML และการศึกษานี้มิได้พิจารณา hydroxyurea ซึ่งเป็นยา
ที่ถูกระงับอยู่ในบัญชียาามาเป็นตัวเปรียบเทียบ เนื่องจากในทาง
ปฏิบัติแพทย์ในประเทศไทยไม่เลือกใช้ hydroxyurea เมื่อผู้ป่วยเกิด
อาการดี/ไม่ทนต่อ normal-dose imatinib

3.1.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปสุขภาพ (Quality-
Adjusted Life Year: QALY) โดยคำนวณจากช่วงอายุขัยและ
คะแนนอรรถประโยชน์ ใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$QALY = \text{Life expectancy} \times \text{Utility index}$$

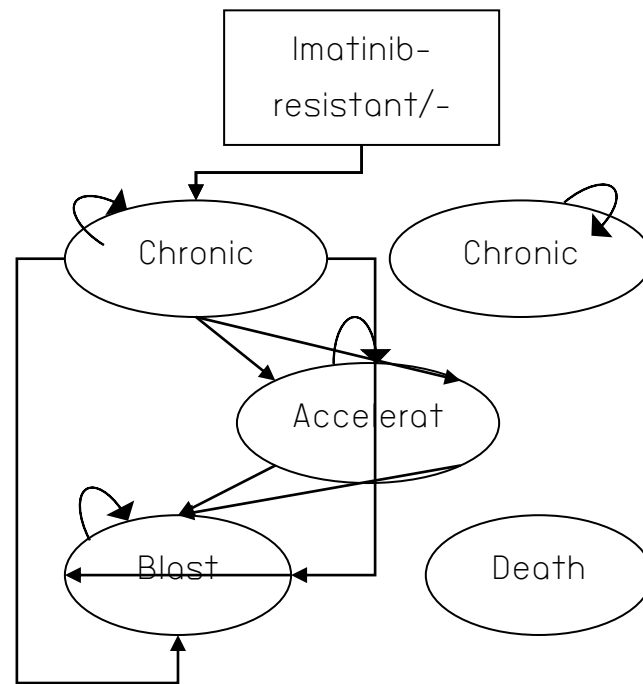
3.1.4 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและ
ผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูก
ปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting
rate) ร้อยละ 3 ต่อปี

3.2 แบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษาที่ใช้แบบจำลอง
Markov (รูปที่ 1) โดยกำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถมีการ
เปลี่ยนแปลงได้ทุก ๆ 2 เดือน (2-month model cycle) และให้

เหตุการณ์ต่างๆในแบบจำลองวงเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (life time)



รูป 1 แบบจำลอง Markov

สมมติฐานสำคัญ คือ

- เมื่อผู้ป่วยอยู่ใน accelerated phase จะได้รับการรักษาด้วยวิธีเดียวกัน ไม่ว่าจะเริ่ม 2nd treatment ด้วยยาชนิดใดก็ตาม สำหรับการคิดต้นทุนยาจะใช้ค่าเฉลี่ยของราคายาทั้ง 3 ชนิด คือ dasatinib, nilotinib และ high-dose imatinib
- ผู้ป่วยใน blast phase จะได้รับการรักษาด้วย hydroxyurea 2,000-3,000 มก./วัน
- ไม่มีการเปลี่ยนจากสถานะจาก chronic phase ข้ามไปสู่ระยะสุดท้ายคือ blast phase เช่นเดียวกับการศึกษาความคุ้มค่าก่อนหน้านี้ [15] อย่างไรก็ตามโอกาสในการเปลี่ยนสถานะดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้ในกรณีที่มีการเกิด mutation ชนิด T315I ซึ่งหากเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยการดาเนินโรคจะเกิดขึ้นอย่าง

รวดเร็วเนื่องจากไม่ตอบสนองต่อยา TKI อีกทั้งอุบัติการณ์การเกิด mutation ดังกล่าวมีน้อย อย่างไรก็ตามแม้อุบัติการณ์ mutation ชนิด T315I จะสูงขึ้นแต่ก็ไม่ทำให้เกิดความได้เปรียบเสียเปรียบของยาแต่ละทางเลือก เนื่องจากผู้ป่วยที่มี mutation ชนิด T315I นั้นจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา TKI ทุกชนิด [12, 16]

3.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.3.1 ประสิทธิภาพของยาและอาการไม่พึงประสงค์

- ประสิทธิภาพ

การศึกษานี้วัดประสิทธิภาพของยาเป็นค่าการตอบสนองในระดับโครโมโซม โครโมโซม โด ย ส ม บู ร ณ์ (complete cytogenetic response, CCyR) หมายถึงการตรวจไม่พบโครโมโซม Ph⁺ ในเซลล์ไขกระดูก (%Ph⁺ = 0) ประสิทธิภาพของยาแสดงค่าในรูปอัตราส่วนของคนไข้ที่ตอบสนองการรักษาในระดับโครโมโซมอย่างสมบูรณ์ต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษานั้นๆ ดังสูตรคำนวณ ต่อไปนี้

$$\%CCyR = \frac{\text{numbers of responder (achieving CCyR)}}{N}$$

ข้อมูลประสิทธิภาพของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยทำการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane library โดยใช้คำในการสืบค้นคือ "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR CML OR "chronic myelogenous leukemia") AND "chronic phase" AND dasatinib และใช้คำสืบค้นแบบเดียวกันในการหาข้อมูลของยา nilotinib และ high-dose imatinib

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1) ต้องเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระยะเรื้อรัง (chronic phase) ดื้อหรือไม่ทนต่อ imatinib 400 มก./วัน

2) ต้องเป็นการศึกษาประสิทธิผลของ dasatinib ขนาด 100 มก./วัน, high-dose imatinib ขนาด 800 มก./วัน และ nilotinib ขนาด 800 มก./วัน และมีระยะเวลาในการประเมินประสิทธิผลของยา (median-follow up) 24 เดือน

3) เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized control trail, RCT) หรือการทบทวนวรรณกรรมหรือการวิเคราะห์เชิงอภิธานของการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มหรือการศึกษาแบบ cohort

4) ต้องเป็นการศึกษาที่มีการรายงานประสิทธิผลของยาเป็นค่า complete cytogenetic response (CCyR)

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1) งานวิจัยที่ไม่มีรายงานฉบับเต็มที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

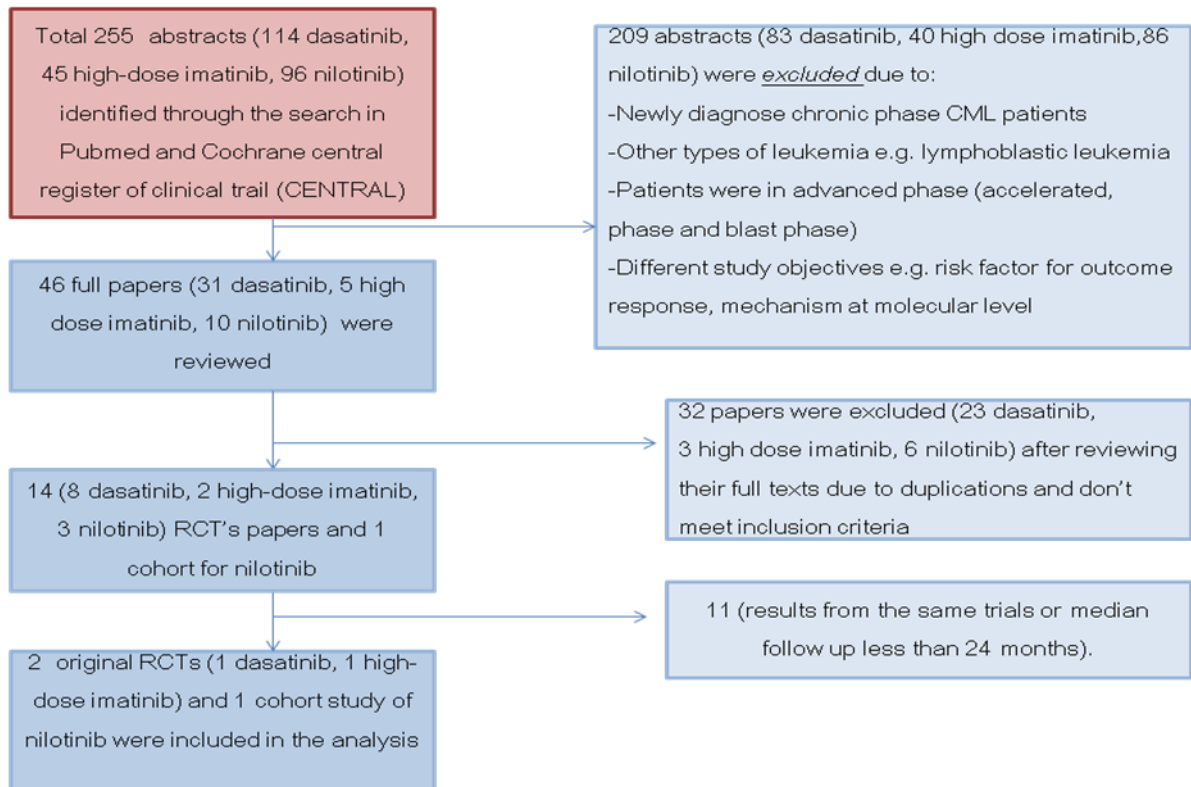
2) กลุ่มประชากรผู้ป่วย CML รายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังหรือกลุ่มประชากรผู้ป่วย CML ที่ยังไม่มีการดื้อหรือไม่ทนต่อยา imatinib ในปริมาณ dose ปกติ

3) กลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังในระยะเร่งหรือระยะลุกลาม (accelerated phase หรือ blast phase)

4) กลุ่มประชากรโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นเช่น lymphoblastic leukemia

5) งานวิจัยที่มีวัตถุประสงค์อื่นๆ นอกเหนือจากการศึกษาประสิทธิผลของยา

จากการทบทวนวรรณกรรม โดยใช้ฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ Pumbed และ Cochrane library โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นข้างต้น พบงานวรรณกรรมทั้งหมด 255 เรื่อง ดังรูป 2 โดยพบวรรณกรรม 114 เรื่องจาก dasatinib, 45 เรื่องจาก high-dose imotininib และ 96 เรื่องจาก nilotinib จากนั้นมีการคัดวรรณกรรม 209 เรื่องออกไปเนื่องจากไม่เข้ากับเกณฑ์การคัดเข้า เช่น กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML หรือผู้ป่วยไม่ได้เป็นกลุ่มที่ดื้อหรือไม่ทนต่อยา imotininib ในปริมาณปกติ หรือเป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นนอกเหนือจากชนิดมัยฮิลอยด์ จากนั้นมีการคัดเลือกวรรณกรรมจำนวน 46 เรื่องเพื่อมาอ่านฉบับเต็ม และเลือกคัดวรรณกรรมตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกเหลือวรรณกรรมที่เป็นการศึกษาทางคลินิกทั้งสิ้น 3 เรื่อง ดังแสดงในตาราง 2



รูป 2 การคัดกรองวรรณกรรมด้านคลินิก

ตาราง 2 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทรวรรณกรรมทางด้านคลินิก

	Study 1 Dasatinib [17]	Study 2 High-dose imatinib [18]	Study 3 Nilotinib [19]
N	670	150	321
Clinical trial ID	CA180-134	START-R	NCT00109707
Center	139 centers worldwide	58 centers from 23 countries	63 centers from 15 countries
Design	RCT phase II, lopen-label	RCT phase II, open-label	Cohort phase II, open-label
Intervention	Dasatinib 100 mg	Imatinib 400 mg	Nilotinib 400 mg

	once daily (n=167)	twice daily (n=49)	twice daily
Comparator(s)	Dasatinib 50 mg twice daily (n=168) Dasatinib 70 mg twice daily (n=168) Dasatinib 140 mg once daily (n=167)	Dasatinib 70 mg twice daily (n=101)	-
Median follow up	24 months	24 months	24 months
Median age	55 years	51 years	58 years
% CCyR	44%	18%	41%
JADAD score	3	3	1

- อาการไม่พึงประสงค์
การศึกษานี้ได้รวมค่ารักษาพยาบาลกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เนื่องจากมีหลักฐานทางคลินิกรายงานเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา dasatinib, nilotinib และ high-dose imatinib ดังแสดงในตาราง 3 และพบว่ายา nilotinib มีรายงานผลข้างเคียงของยาน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ผลข้างเคียงสำคัญที่เกิดขึ้น เช่น neutropenia, leucopenia, thrombocytopenia และ anemia โดยจากการคัดเลือกเฉพาะความรุนแรงระดับ 3 และ 4 เท่านั้น ยกเว้นการเกิด pleural effusion จะเลือกทุกระดับความรุนแรง ในแบบจำลองกำหนดให้มีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใน cycle แรกของการรักษา เช่นเดียวกับการศึกษาความคุ้มค่าที่ประเทศสวีเดน [15] เนื่องด้วยข้อจำกัดด้านข้อมูลในระยะยาว

ตาราง 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและต้นทุนในการรักษา

	High-dose imatinib [18]	Dasatinib [17]	Nilotinib [19]	Treatment cost (per episode)
Thrombocytopenia 3/4	14%	23%	30%	2,315
Neutropenia 3/4	39%	35%	31%	7,661
Anemia 3/4	8%	13%	11%	1,988
Leukopenia 3/4	16%	18%	0%	7,661
All-grade pleural effusion	0%	14%	1%	7,889

3.3.2 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

สำหรับความน่าจะเป็นของการย้ายจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่ง ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม (ตาราง 4) ในการศึกษาที่แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ตอบสนองยาในระดับ CCyR และ 2) กลุ่มที่ไม่ตอบสนองในระดับ CCyR (no CCyR) การตอบสนองระดับ CCyR มีความสัมพันธ์กับ progression-free survival (PSF) [20] โดยกลุ่ม no CCyR มีความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพจาก chronic phase ไป accelerated phase สูงกว่ากลุ่ม CCyR ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก accelerated phase ไปยัง blast phase คำนวณจาก PSF ส่วนความน่าจะเป็นที่จะเสียชีวิตจากทุกสถานะสุขภาพนั้นคำนวณจาก overall survival curve โดยที่

ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน chronic phase และ accelerated phase จะเท่ากับประชากรทั่วไป แต่ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน blast phase ใช้ overall survival ของผู้ป่วย blast phase CML ทั้งนี้ ความน่าจะเป็นของการย้ายจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่งมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$\text{Transitional probability per cycle} = 1 - \exp(-(-\ln(1-P)/t))$$

โดยที่ P = PFS หรือ overall survival ณ เวลา T (เดือน)

$$t = T/2$$

3.3.3 ต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (ตาราง 4) ประกอบด้วย

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ทั้งในและนอกโรงพยาบาล ได้แก่ ค่าตรวจ polymerase chain reaction; PCR testing) ค่าตรวจติดตามการนับเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ค่าตรวจวิเคราะห์โครโมโซม (cytogenetic analysis) ค่าเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration; BMA) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล กรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม การวิเคราะห์ฐานข้อมูลต้นทุนในประเทศ การเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ณ โรงพยาบาลรามารับดี และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ ณ โรงพยาบาลรามารับดีและโรงพยาบาลศรีนครินทร์

- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พัก ค่าอาหาร ค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย/ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ได้มาจากทบทวนวรรณกรรม และการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ ณ โรงพยาบาลรามารินทร์และโรงพยาบาลศรีนครินทร์

หมายเหตุ: 1. ค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการ คำนวณจากจำนวนชั่วโมงหรือวันที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยคูณกับรายได้เฉลี่ยต่อคน ซึ่งได้มาจากการสำรวจภาวะเศรษฐกิจและสังคมของครัวเรือน ปี พ.ศ.2552 โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ 2. ต้นทุนทั้งหมดที่ใช้แบบจำลองถูกปรับเป็นค่าเงินบาท ปี พ.ศ.2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่าบริการทางการแพทย์

3.3.4 ค่าอรรถประโยชน์ (Utility Index)

ค่าอรรถประโยชน์ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ในแต่ละสถานสุขภาพ ณ โรงพยาบาลรามารินทร์และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในระหว่างวันที่ 16 พฤษภาคม ถึง 6 มิถุนายน พ.ศ.2555 โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D (ตาราง 4) เนื่องจากในระหว่างที่ทำการเก็บข้อมูล ไม่มีผู้ป่วยใน blast phase จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยใน blast phase จะมีค่าอรรถประโยชน์ต่ำกว่าผู้ป่วย accelerated phase ประมาณ 0.2 [4, 15] ดังนั้น นักวิจัยจึงกำหนดให้ค่าอรรถประโยชน์ใน blast phase มีค่าเท่ากับ 0.3140

ตาราง 4 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

	Distribution	Mean	SE	Ref
% achieving CCyR (24-month				

	Distribution	Mean	SE	Ref
follow-up)				
High-dose imatinib 800 mg/day	Beta	18.37%	5.48%	[18]
Dasatinib 100 mg/day	Beta	43.71%	3.83%	[17]
Nilotinib 800 mg/day	Beta	41.12%	2.74%	[19]
Transitional probabilities per cycle				
CP to AP for responder (achieving CCyR) PFS for CCyR at 72 months was 88%	Beta	0.0035	0.0001	[20]
CP to AP for non-responder (not achieving CCyR) PFS for no CCyR at 72 months was 45%	Beta	0.0219	0.0017	[20]
AP to BP Median PFS in AP was 49 months	Beta	0.0279	0.0019	[21]
BP to death Median overall survival in BP was 7 months	Beta	0.1797	0.0205	[21]
CP to death	Varied by age			[22]
AP to death	Varied by age			[22]

	Distribution	Mean	SE	Ref
Drug costs per day				
High-dose imatinib (800 mg/day) 400 mg, 30-tab pack = ₪ 109,996	Not varied	7,333		[23]
Dasatinib (100 mg/day) 50 mg, 60-tab pack = ₪ 154,080	Not varied	5,136		[23]
Nilotinib (800 mg/day) 200 mg, 28-cap pack = ₪ 41,730	Not varied	5,961		[23]
Hydroxyurea (2,000-3,000 mg/day) 500 mg, 100-cap pack = ₪ 2,636	Not varied	130		[24]
Direct medical costs in hospital				
CP - outpatient- high-dose imatinib (per year)	Gamma	26,105	28,006	Review chart
CP - outpatient- dasatinib (per year)	Gamma	40,399	40,570	Review chart
CP - outpatient- nilotinib (per year)	Gamma	54,782	47,638	Review chart
AP - outpatient (per year)	Gamma	37,992	42,454	Review chart

	Distribution	Mean	SE	Ref
BP - hospitalization (per month)	Gamma	15,522	19,818	[25]
BP - outpatient (per year)	Gamma	26,933	23,558*	Review chart
Direct medical costs outside hospital and direct non-medical costs				
CP - high-dose imatinib (per 6 months)	Gamma	4,282	4,282	Survey
CP - dasatinib (per 6 months)	Gamma	47,578	40,615	Survey
CP - nilotinib (per 6 months)	Gamma	14,331	3,942	Survey
AP (per 6 months)	Gamma	3,429	1,715*	Survey
BP - palliative care at home (per 4.5 months)	Gamma	43,699	21,850*	[26]
Utility (EQ-5D)				
CP by high-dose imatinib	Beta	0.6484	0.0642	Survey
CP by dasatinib	Beta	0.7492	0.0422	Survey
CP by nilotinib	Beta	0.8096	0.0412	Survey
AP	Beta	0.5140	0.2570*	Survey
BP	Beta	0.3140	0.1570*	Assumed

*SE คิดเป็น 50% ของ mean

3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

ต้นทุนของการรักษาด้วย dasatinib (หรือ nilotinib) - ต้นทุน

ผลภาวะจากการรักษาด้วย dasatinib (หรือ nilotinib) - ผลภาวะจากการ
2.3บ.3 การวิเคราะห์ความคุ้มค่าแบบนอน

หมายเหตุ: เพดานความคุ้มค่าเท่ากับ 1 GDP per capital หรือ ประมาณ 120,000 บาทต่อ QALY [27]

3.4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

ทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี one-way sensitivity analysis และวิธี probabilistic sensitivity analysis โดยใช้เทคนิค second ordered Monte Carlo simulation ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรไปพร้อมๆ กันหลายตัวตามลักษณะการแจกแจงข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ โดยทำการจำลองผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลซ้ำกัน 1,000 ครั้ง

3.4.3 การวิเคราะห์การระงับประมาณ (5 ปี)

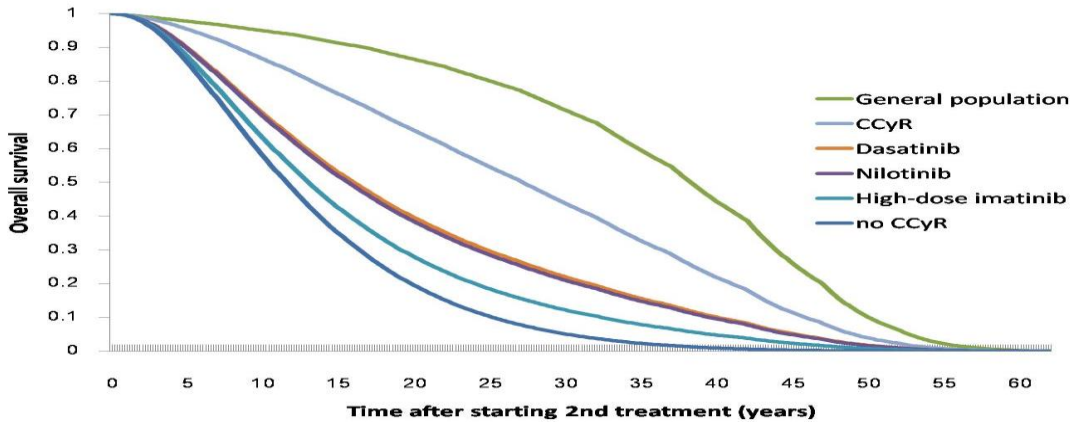
คำนวณจากความชุกของผู้ป่วย chronic phase CML ที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib และต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล แล้วทำการประมาณการระงับประมาณสำหรับ 5 ปีข้างหน้า

4. ผลการศึกษา

4.1 อัตราการรอดชีพ (Overall survival)

การรักษาด้วย high-dose imatinib มี median overall survival หลังจากได้รับ 2nd line treatment เท่ากับ 13 ปี ขณะที่การรักษาด้วย

dasatinib และ nilotinib จะยืดอายุผู้ป่วยได้นานขึ้น โดยมี median overall survival เท่ากับ 15-16 ปี โดยประมาณ (รูป 3)



รูป 3 อัตราการรอดชีวิตจากเนื้องอกตามกลุ่มประชากร

4.2 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

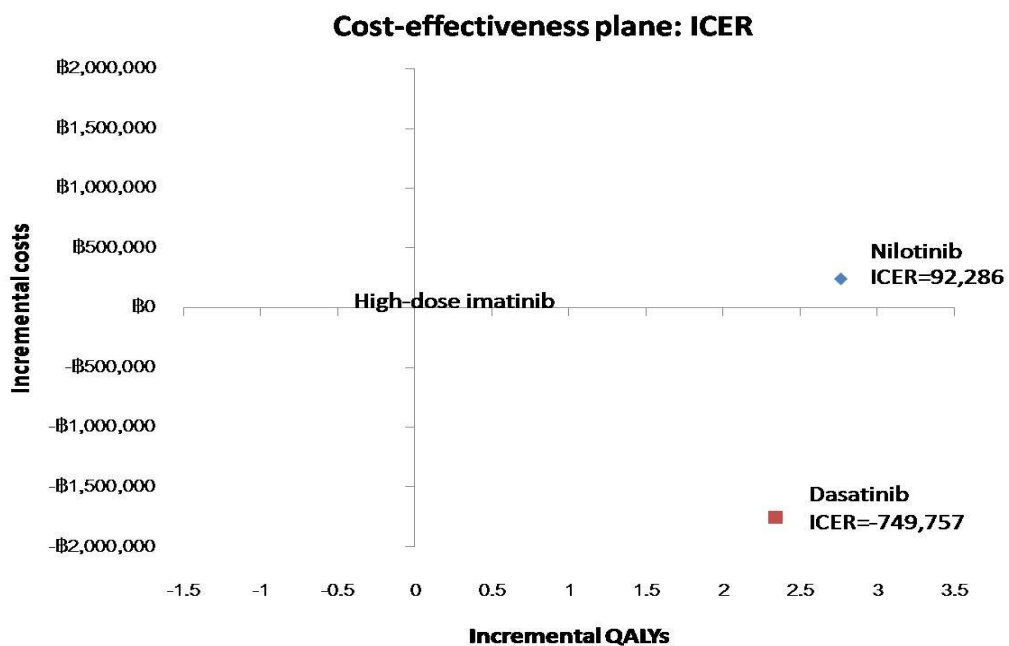
ตาราง 5 แสดงต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการใช้ยาชนิดต่างๆ พบว่าการรักษาด้วยยากลับนี้ต้องใช้ต้นทุน (ตลอดชีวิต) ประมาณ 26-29 ล้านบาท โดย nilotinib ต้องใช้ต้นทุนสูงที่สุดและให้จำนวนปศุภภาวะ (QALY) สูงที่สุด การรักษาด้วย dasatinib ใช้ต้นทุนต่ำที่สุดแต่ให้จำนวนปีชีวิต (life year) ที่ยืนยาวกว่ายาอื่นๆ อย่างไรก็ตาม nilotinib นั้นให้ life year ใกล้เคียงกับ dasatinib ส่วน high-dose imatinib นั้นให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้งที่ต่ำที่สุดในทุกทางเลือก

ตาราง 5 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพจากการให้แต่ละชนิด

	Costs	Life Years	QALYs
High-dose imatinib	28,456,267	11.5131	6.8633
Dasatinib	26,697,643	13.3465	9.2089

	28,695,7		
Nilotinib	61	13.1575	9.6270

เมื่อพิจารณาถึงส่วนต่างของต้นทุนพบว่า การให้ยา nilotinib มีต้นทุนที่เพิ่มขึ้นจากการให้ยา high-dose imatinib เท่ากับ 239,494 บาท และให้ QALY เพิ่มขึ้น 2.76 ปี ส่วนการให้ยา dasatinib มีต้นทุนที่ลดลงจากการให้ยา high-dose imatinib เท่ากับ 1,758,624 บาท แต่ให้ QALY เพิ่มขึ้น 2.35 ปี จากรูป 4 แสดงให้เห็นว่าการให้ยา nilotinib หรือ dasatinib นั้นมีความคุ้มค่า แต่ dasatinib นั้นมีค่า ICER ที่ต่ำกว่า (มีความคุ้มค่ามากกว่า)

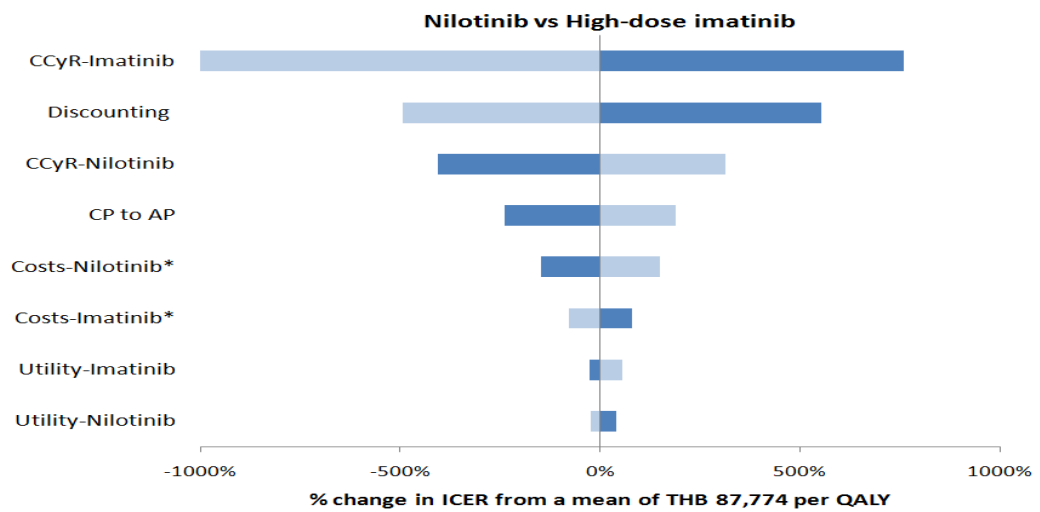


รูป 4 Cost-effectiveness plane ของการให้ยา nilotinb และ dasatinib เปรียบเทียบกับ high-dose imatinib

4.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

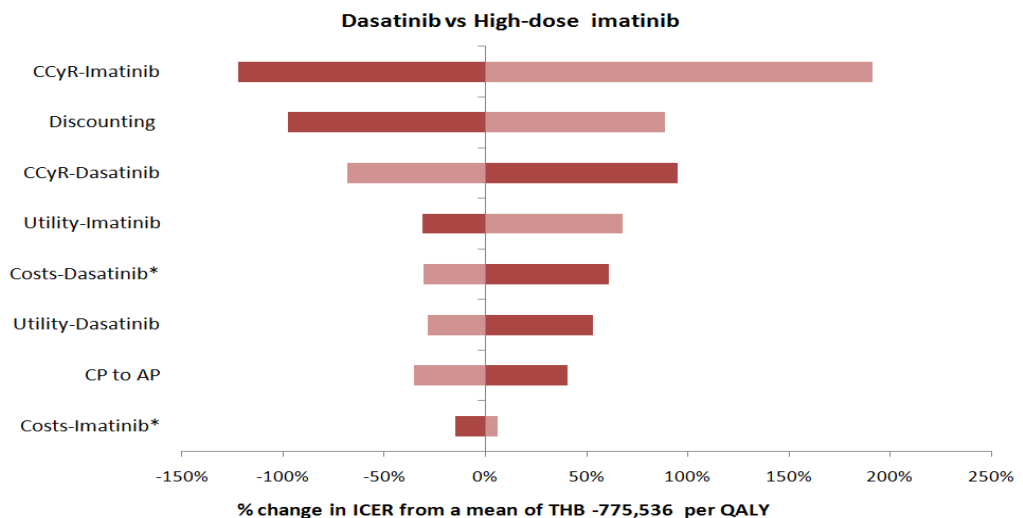
การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่สำคัญแต่ละตัวแปร รูป 5 แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่มาจาก

แบบจำลอง nilotinib และ high-dose imatinib พบว่านอกจากราคา ยาแล้วตัวแปรที่มีผลต่อค่า ICER มากที่สุดคือ %CCyR ของยา high-dose imatinib, การปรับลด และ %CCyR ของยา nilotinib ตามลำดับ ส่วนผลการศึกษาจากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนที่มาจาก แบบจำลอง dasatinib เปรียบเทียบกับ high-dose imatinib นั้น ให้ผลใกล้เคียงกับแบบจำลอง nilotinib เปรียบเทียบกับ high-dose imatinib (รูป 6)



* ไม่รวมราคายา

รูป 5 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการ เปรียบเทียบระหว่าง nilotinib และ high-dose imatinib



* ไม่รวมราคายา

รูป 6 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรสำคัญในการเปรียบเทียบระหว่าง dasatinib และ high-dose imatinib

4.4 ผลกระทบด้านงบประมาณ

ยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับความชุกของโรค CML อย่างไรก็ตามโลहितแพทย์คาดการณ์ว่าจะมีผู้ป่วยสะสมประมาณ 1,400 คน ในจำนวนนี้จะมีผู้ป่วยร้อยละ 32.5 ที่เกิดการดื้อ/ไม่ทนต่อ normal-dose imatinib ทำให้ทราบว่าผู้ป่วยจำนวน 445 ราย ที่จำเป็นต้องได้รับ 2nd line treatment และทุกๆ ปีจะมีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 60 ราย (คำนวณจากอุบัติการณ์ 0.5 ต่อแสนประชากรต่อปี $[4] \times 32.5\% [8-10]$) การรวมประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปี สำหรับการให้ high-dose imatinib, dasatinib และ nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 6,687 ล้านบาท 5,048 ล้านบาท และ 5,737 ล้านบาท ตามลำดับ ดังรายละเอียดในตาราง 6 เมื่อให้การรักษาด้วย dasatinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย high-dose imatinib มีภาระด้านงบประมาณลดลง 1,639 ล้านบาท หากให้การรักษาด้วย nilotinib เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย high-dose imatinib มีภาระด้านงบประมาณลดลง 950 ล้านบาท ปัจจุบันมีโปรแกรมช่วยเหลือผู้ป่วยในโครงการหลักประกันสุขภาพ โปรแกรมนี้ได้รับการสนับสนุนจากภาคเอกชน คือ สามารถซื้อ nilotinib 1 หน่วยแล้วจะได้รับยาฟรีอีก 5 หน่วย ทำให้ต้นทุน nilotinib ลดลงประมาณ 83% อย่างไรก็ตามโปรแกรมนี้ยังไม่ได้ระบุระยะเวลาการสิ้นสุดของโปรแกรม แต่หากโปรแกรมนี้มีระยะเวลาครอบคลุม 5 ปีตัดไปจากนี้ การรวมประมาณที่เกิดขึ้นสำหรับการให้ nilotinib จะมีต้นทุนทั้งหมด 1,668 ล้านบาท

ตาราง 6 ภาระด้านงบประมาณจากการให้ยาชนิดต่างๆ (หน่วย: ล้านบาท)

ปีที่	High-	Dasatinib	Nilotinib	Nilotinib
-------	-------	-----------	-----------	-----------

	dose imatinib			(access program)
1	985	708	818	170
2	1,279	943	1,079	276
3	1,385	1,044	1,186	348
4	1,478	1,135	1,283	410
5	1,560	1,218	1,370	464
รวม	6,687	5,048	5,737	1,668
ส่วนต่างการระ งบประมาณ เมื่อเทียบกับการ ให้ high-dose imatinib		-1,639	-950	-5,019

5. อภิปรายและสรุป

Nilotinib และ dasotinib มีความคุ้มค่าในกรณีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัธยัสถ์ที่ยื้อยื้อ/ไม่ทนต่อยาทางเลือกแรก (imatinib 400 มก./วัน) ในบริบทประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับ high-dose imatinib โดย dasotinib มีความคุ้มค่ามากกว่า nilotinib เพราะมีต้นทุนที่ต่ำกว่ามากแต่มีประสิทธิผลต่ำกว่าเพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดนี้ไม่สามารถใช้ทดแทนกันได้ในทุกกรณีเพราะมีผู้ป่วยบางรายที่เกิด gene mutation ทำให้มีการตอบสนองต่อยาสองชนิดแตกต่างกัน [12, 16] ดังนั้นข้อสรุปที่ว่า dasotinib มีความคุ้มค่ามากกว่า nilotinib และควรใช้เป็นการเลือกแรกในผู้ป่วยที่ยื้อยื้อ/ไม่ทนต่อ normal-dose imatinib จึงมีข้อจำกัดดังกล่าว คือหากผู้ป่วยได้รับการตรวจยีนและทราบชนิดของ gene mutation มาก่อน ทางเลือกในการรักษาควรขึ้นอยู่กับ การตอบสนองของ

ยาเป็นสำคัญ การวิเคราะห์ผลกระทบบนประมาณพบว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการะงับประมาณสูง ผู้ป่วยแต่ละคนมีต้นทุนของการรักษาตลอดชีวิตสูงกว่า 20 ล้านบาท

การศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศสวีเดน [15] ที่ว่า dasatinib มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ high-dose imatinib อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้กับการศึกษาในสหราชอาณาจักร [14] ที่มีคล้ายคลึงกันมากที่สุดเพราะทั้งสองการศึกษาเปรียบเทียบยาทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ high-dose imatinib, dasatinib และ nilotinib การศึกษานี้ให้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาในสหราชอาณาจักรในประเด็นของความคุ้มค่าของ dasatinib เพราะการศึกษาในสหราชอาณาจักรระบุว่า dasatinib ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ high-dose imatinib ซึ่งอธิบายได้จากความแตกต่างในการวัดประสิทธิผลของยา (ใช้ค่าการตอบสนองในระดับโครโมโซมที่แตกต่างกัน) การศึกษาที่สหราชอาณาจักรนั้นใช้ค่า major cytogenetic response (MCyR) โดย %MCyR ของ dasatinib และ high-dose imatinib อยู่ที่ 58% และ 44% ตามลำดับ กล่าวคือ dasatinib ให้ประสิทธิผลสูงกว่า high-dose imatinib ประมาณ 1.3 เท่า ขณะที่การศึกษานี้ใช้ค่า CCyR ซึ่งทำให้ผลต่างด้านประสิทธิผลระหว่าง dasatinib (44%) และ high-dose imatinib (18%) นั้นมีมากขึ้นประมาณ 2.4 เท่า สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทยใช้ค่า CCyR เป็นเกณฑ์การวัดประสิทธิผลของยาตามข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญและเป็นที่ยอมรับในวงกว้างในปัจจุบัน เพราะค่า CCyR มีความสัมพันธ์กับ progression free survival [3, 20] และปัจจุบันแพทย์ส่วนใหญ่ประเมินการรักษาผู้ป่วยโดยการใช้ค่า CCyR เป็นเกณฑ์ กล่าวคือ หากผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาแล้วแต่การตอบสนองไม่ถึงเกณฑ์ CCyR ก็จะได้ถือว่าการรักษานั้นไม่ได้ผล

ในศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ การไม่สามารถที่จะใช้ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาทั้ง 3 ทางเลือกจากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มี

ความลาเอียงน้อยที่สุด แม้ผู้วิจัยจะทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ให้ครอบคลุมมากที่สุดแล้วก็ตาม ดังนั้นประสิทธิผลของยาที่ใช้จึงได้จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีตัวเปรียบเทียบที่แตกต่างกันซึ่งไม่สามารถนำมาใช้ในการศึกษานี้ได้ นอกจากนี้การศึกษาประสิทธิผลของยาส่วนใหญ่ยังมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยไม่นาน ถึงแม้จะมีบางการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยไปจนถึง 48 เดือน [28] แต่ไม่สามารถนำมาผลการศึกษา นั้นมาใช้ได้เพราะมิได้ทำการเปรียบเทียบยาทั้ง 3 ชนิด ทำให้ผู้วิจัยต้องเลือกใช้การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ยเพียง 24 เดือน เพราะมีข้อมูลที่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทั้ง 3 ชนิด

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ถึงแม้ว่าการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้นุมมองทางสังคมจะพบว่า dasatinib มีความคุ้มค่ามากกว่า nilotinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัธยัสถ์ในระยะเรื้อรังที่ดื้อ/ไม่ทนต่อการรักษาด้วย normal-dose imatinib แต่เนื่องจากราคาต้นทุนของยาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นราคาที่จำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งแตกต่างจากราคาต้นทุนของระบบประกันสุขภาพที่ได้รับข้อเสนอจากภาคเอกชนในการจัดซื้อ nilotinib ในราคาพิเศษ กล่าวคือถูกกว่าต้นทุนยาที่ใช้ในการศึกษานี้ร้อยละ 80 ทำให้เมื่อพิจารณาในมุมมองของระบบประกันสุขภาพ nilotinib มีความคุ้มค่ากว่า dasatinib เพราะมีต้นทุนในการจัดหาภายใต้ระบบประกันสุขภาพที่ต่ำกว่าและให้ประสิทธิผลในรูปของสุขภาพะที่สูงกว่า

ดังนั้นผู้วิจัยเสนอให้พิจารณาคัดเลือกยาทั้งสองชนิดเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยให้ nilotinib เป็นยาทางเลือกแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ตราบเท่าที่ยังมีโครงการสนับสนุนยาราคาพิเศษจากภาคเอกชน อย่างไรก็ตามเนื่องจาก dasatinib และ nilotinib มีราคาสูงมากและผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาไปตลอดชีวิตทำให้

เกิดผลกระทบด้านงบประมาณสูงจึงควรที่จะให้มีการต่อรองราคายาทั้งสอง
เพื่อมิให้เกิดเป็นการกักตุนประกันสุขภาพทั้งสาม

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช). การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ (*Chronic Myeloid Leukemia*): มะเร็งเม็ดเลือดขาว และต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่: แนวทางและเวชปฏิบัติ. 2549.
2. Garside, R., et al., *The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review*. Health Technol Assess, 2002. **6**(33): p. 1-162.
3. Warren, E., et al., *Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase*. Clin Ther, 2004. **26**(11): p. 1924-33.
4. Kim, D.W., et al., *Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region: current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era*. Leuk Res, 2010. **34**(11): p. 1459-71.
5. หน่วยโรคโลหิต โรงพยาบาลราชวิถี, ไขปัญหาหัวใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (*Chronic Myeloid Leukemia*).
6. ชมรมโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์แห่งประเทศไทย, แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (*Chronic Myeloid Leukemia*) สำหรับประเทศไทย. 2554.

7. Gordois, A., et al., *Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia*. Br J Cancer, 2003. **89**(4): p. 634-40.
8. Druker, B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2006. **355**(23): p. 2408-17.
9. Ottmann, O.G., et al., *A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias*. Blood, 2002. **100**(6): p. 1965-71.
10. Radich, J.P., *Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. **2010**: p. 122-8.
11. Wong, S.F., *New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management*. J Hematol Oncol, 2009. **2**: p. 10.
12. Jabbour, E., et al., *Clinical algorithms for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia: the 2010 perspective*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010. **10** Suppl 1: p. S6-13.
13. The National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Guidelines for Patients: Chronic Myelogenous Leukemia Version 1.2011*. 2011.
14. Hoyle, M., et al., *Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia*. Value Health, 2011. **14**(8): p. 1057-67.

15. Ghatnekar, O., F. Hjalte, and M. Taylor, *Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib--a Swedish model application*. *Acta Oncol*, 2010. **49**(6): p. 851-8.
16. Baccarani, M., et al., *Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(35): p. 6041-51.
17. Shah, N.P., et al., *Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib*. *Haematologica*, 2010. **95**(2): p. 232-40.
18. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R)*. *Cancer*, 2009. **115**(18): p. 4136-47.
19. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results*. *Blood*, 2011. **117**(4): p. 1141-5.
20. Hochhaus, A., et al., *Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic*

- myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment*. Blood, 2008. **111**(3): p. 1039-43.
21. Aoki, E., et al., *Correlation of Different Responses to Imatinib on Survival of Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Accelerated (AP) and Blast Phase (BP)*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2005. **106**(11): p. 1103-.
 22. The World Health Organization. *Indicator and Measurement Registry*. [cited 2012 15 June]; Available from: http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=30.
 23. สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ, รายการยาสาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยาและรังสีรักษา.
 24. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ข้อมูลราคายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547. [cited 2012 15 June]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/download/proposed_ED_price.pdf.
 25. Central office for Health Information, *Inpatient data 2008-2009*.
 26. Akaleephan, C., *Current practice, financing and policy on terminally ill patients in Thailand* in *School of Medicine, Health Policy and Practice, Faculty of Health*. 2010, University of East Anglia.
 27. คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์, สรุปรายงานการประชุม วันศุกร์ที่ 30 มีนาคม 2555 เวลา 16.00-18.00 น. 2555: นนทบุรี.
 28. Giles, F.J., et al., *Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in*

chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia, 2012.