

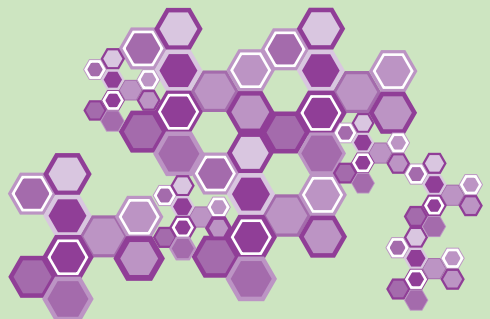
การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ ของการใช้ยา  
Recombinant Human Erythropoietin  
เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัด  
ในผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย

เลขที่เอกสาร 07004-01-314-2550

ISBN 978-974-04-3357-6



โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ  
Health Intervention and Technology Assessment Program



**โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ**  
**Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)**

รายงานผลการศึกษา

**การประเมินต้นทุน - อรรถประโยชน์ ของการใช้ยา**  
**Recombinant Human Erythropoietin**  
**เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย**

ภญ.จิราพรรณ เรืองรอง

นักวิจัยหลัก

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

นักวิจัย

ดร.ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว

นักวิจัย

ธันวาคม 2550



การประเมินต้นทุน - อรรถประโยชน์ ของการใช้ยา

**Recombinant Human Erythropoietin**

เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย

เลขที่เอกสาร 07004-01-314-2550

ISBN 978-974-04-3357-6

พิมพ์ครั้งที่ 1 มกราคม 2551

จำนวน 200 เล่ม

พิมพ์ที่

บริษัท กราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด

177/9-11 ศุภาลัยเพลส ซอยพร้อมพงษ์ (สุขุมวิท 39) ถนนสุขุมวิท

แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110

โทร : 0-2662-1355-9 โทรสาร : 0-2662-1364

E-mail : [graphico\\_sys@yahoo.com](mailto:graphico_sys@yahoo.com)



## คณะผู้วิจัย

จิราพรรณ เรืองรอง<sup>1,2</sup>, Pharm D

ยศ ตีระวัฒนานนท์<sup>1</sup>, Ph D

อุษา ฉายเกล็ดแก้ว<sup>1,2</sup>, Ph D

<sup>1</sup> โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.นพ.ธาดา ยิบอินซอย นพ.วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร นพ.พงษ์พิสุทธิ จงอุดมสุข ดร.ภญ.ศรีเพ็ญ ตันติเวสส และผู้เชี่ยวชาญทุกท่าน ที่ได้ให้ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ และขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

## แหล่งทุน

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)



## คำนำ

เนื่องจากปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แนวทางในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันยังคงเป็นการผ่าตัดร่วมกับการให้เคมีบำบัดและรังสีบำบัดเป็นมาตรฐาน ดังนั้น จึงเป็นไปได้ยากที่จะหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดซึ่งรวมถึงภาวะโลหิตจาง การให้เลือดเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แต่การจะนำเทคโนโลยีอื่นเช่น ยา Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) มาใช้เพื่อทดแทนเลือด จำเป็นที่จะต้องพิจารณาให้รอบคอบ เนื่องจากยา rHuEPO มีราคาแพง ประกอบกับผลที่ได้จากการทบทวนการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความคุ้มค่าในต่างประเทศ ยังไม่พบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ายา rHuEPO จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการให้เลือด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการใช้ยา rHuEPO เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง เปรียบเทียบการให้เลือดเพียงอย่างเดียวในบริบทของประเทศไทย ในมุมมองของผู้ให้บริการ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการพิจารณาคัดเลือกยา rHuEPO เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปี พ.ศ. 2550 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ด้านสุขภาพหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้จะเป็นตัวอย่างที่ดีสำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของเทคโนโลยีต่างๆ ของประเทศไทยในอนาคต

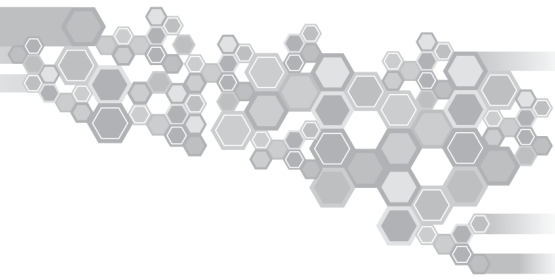
**คณะผู้วิจัย**



# สารบัญ

	หน้า
<b>1 บทนำ.....</b>	<b>1</b>
1.1 ที่มา บริบทของประเทศไทย.....	1
1.2 ข้อมูลของเทคโนโลยีโดยสังเขป.....	2
<b>2 สารสำคัญ.....</b>	<b>5</b>
<b>3 วัตถุประสงค์.....</b>	<b>6</b>
<b>4 วิธีวิจัย.....</b>	<b>7</b>
4.1 วิธีวิเคราะห์.....	7
4.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	7
4.2.1 สมมติฐานที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับ rHuEPO.....	7
4.2.2 สมมติฐานที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับเลือด.....	8
4.3 ค่าตัวแปรในแบบจำลอง.....	9
4.3.1 ตัวแปรด้านระดับการศึกษาและประสิทธิผลของยา.....	9
4.3.2 ตัวแปรด้านต้นทุน.....	12
4.4 ขอบเขตของเวลา.....	14
4.5 การลดค่า.....	14
4.6 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน.....	14
<b>5 ผลการศึกษา.....</b>	<b>15</b>
<b>6 อภิปราย.....</b>	<b>18</b>
6.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	18
6.2 ข้อจำกัดของการศึกษา.....	20
6.3 ช่องว่างขององค์ความรู้และการวิจัยในอนาคต.....	21
<b>7 บทสรุป.....</b>	<b>22</b>
<b>เอกสารอ้างอิง.....</b>	<b>23</b>
<b>ภาคผนวก.....</b>	<b>29</b>






# 1. บทนำ

## 1.1 ที่มา บริบทของประเทศไทย

ภาวะโลหิตจาง หมายถึง การลดลงของระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin หรือ Hb) จนมีระดับที่ต่ำกว่าระดับปกติ องค์การอนามัยโลกให้คำนิยามของภาวะโลหิตจางไว้ว่า หมายถึง การที่ระดับฮีโมโกลบินมีระดับต่ำกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร (g/dL) ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ในเพศหญิง อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันค่าของระดับฮีโมโกลบินที่แน่นอนสำหรับภาวะโลหิตจาง ทั้งนี้เนื่องจากระดับของฮีโมโกลบินอาจจะไม่สัมพันธ์กับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเสมอไป นอกจากนี้ภาวะโลหิตจางเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การเสียเลือดมากๆ ไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) การติดเชื้อ (infection) การได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัด (chemotherapy or radiotherapy) เป็นต้น [1]

ผู้ป่วยมะเร็งอาจเกิดภาวะโลหิตจางได้ในช่วงที่มีการรับยาเคมีบำบัด เนื่องจากยาเคมีบำบัดไปกดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow) ซึ่งมีหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแดง กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงจึงดำเนินควบคู่ไปพร้อมกับการทำลายอย่างต่อเนื่อง การแก้ไขภาวะดังกล่าวมักกระทำโดยการให้เลือด (blood transfusion) เพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบินโดยตรง อย่างไรก็ตามภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งอาจไม่ได้เกิดจากไขกระดูกถูกกดด้วยยาเคมีบำบัดเสมอไป แต่อาจเกิดจากการที่เซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในไขกระดูก ทำให้การสร้างเซลล์เม็ดเลือดต่างๆ รวมทั้งเม็ดเลือดแดงลดลง หรืออาจเกิดจากการที่เซลล์มะเร็งผลิตสารบางชนิด เช่น cytokine ที่ไปรบกวนการทำงานของไขกระดูกหรือทำลายเม็ดเลือดแดงจนทำให้เหล็กตกตะกอน นอกจากนี้เนื้อร้าย (tumors) ยังสามารถทำลายอวัยวะที่มีหน้าที่ในการผลิตฮอร์โมนที่จำเป็นต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง เช่น ตับ ตับอ่อน หรือทำให้การทำงานของ coagulation factor ผิดปกติและเกิดเลือดออกจากร่างกายได้ง่ายแต่หยุดยากและเกิดการเสียเลือด นอกจากนี้ภาวะเบื่ออาหารของผู้ป่วยเนื่องจากการเผชิญกับโรคเรื้อรัง ก็อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยขาดสารอาหาร เช่น เหล็ก (iron) วิตามินบี 12 และกรดโฟลิก (folic acid) ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดที่ยืนยันว่า ภาวะโลหิตจางมีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยมะเร็งหรือไม่ [1]





จากสถิติในประเทศไทยพบว่า จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งมีจำนวนมากขึ้นทุกๆปี [2] และการให้ยาเคมีบำบัดยังเป็นหนึ่งในการรักษาที่สำคัญทำให้จำนวนของผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้น เกิดความต้องการเลือดที่รับบริจาคเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับข้อกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการได้รับเลือด เช่น เอชไอวี ตับอักเสบนชนิดบี ตับอักเสบนชนิดซี ทำให้ทางเลือกอื่นในการรักษา ได้แก่ การใช้ฮอร์โมน Erythropoietin (EPO) ได้รับความสนใจในการแก้ไขภาวะโลหิตจางแทนการให้เลือดเพื่อสงวนเลือดไว้สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการใช้เลือดโดยไม่มีทางเลือกอื่น

## 1.2 ข้อมูลของเทคโนโลยีโดยสังเขป

EPO เป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่ง มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 30,400 ดาลตัน (1 ดาลตัน มีน้ำหนักประมาณ  $1.660538782(83) \times 10^{-27}$  กิโลกรัม) มีส่วนในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในทุกขั้นตอน คือ proliferation, differentiation และ maturation ของเซลล์ต้นกำเนิด แบ่งตามสูตรโครงสร้างได้สองชนิด คือ 1) ชนิดแอลฟา (alfa) มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 31 2) ชนิดบีตา (beta) มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 24 EPO ทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติต่าง ๆ คล้ายกันมาก ตามปกติ EPO ถูกสร้างที่ไตประมาณร้อยละ 90 และถูกสร้างที่ตับ ประมาณร้อยละ 10 ระดับปกติของ EPO ในกระแสเลือดอยู่ที่ 4-26 ยูนิิตต่อลิตร [3] EPO ถูกค้นพบครั้งแรกโดย ดร.ยูจีน โกลลาสเซอร์\* (Eugene Goldwasser) ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ภาควิชาเคมี และอณูชีววิทยา มหาวิทยาลัยชิคาโก สหรัฐอเมริกา โดย ดร.โกลลาสเซอร์ได้ทำการศึกษาค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับฮอร์โมนดังกล่าว มาตั้งแต่ปี พ.ศ.2493 ทั้งนี้ ดร.โกลลาสเซอร์ เชื่อว่ามีสารดังกล่าวอยู่ในกระแสเลือดและพิสูจน์ได้ว่าไตเป็นอวัยวะที่ทำการสร้างแต่ก็ยังแยกบริสุทธิ์ (purify) สารดังกล่าวไม่ได้ จนกระทั่ง ปี พ.ศ.2514 ดร.โกลลาสเซอร์ จึงสามารถแยกบริสุทธิ์และศึกษาโครงสร้างฮอร์โมนดังกล่าวได้จากเลือดของแกะที่เป็นโรคโลหิตจาง และต่อมาในปี พ.ศ.2520 ก็สามารถแยกบริสุทธิ์และจำแนกโครงสร้างทางเคมีของ EPO จากปัสสาวะของผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีพันธุวิศวกรรมช่วยให้สามารถผลิตฮอร์โมนทั้งสองชนิดนอกร่างกายมนุษย์ได้ โดยที่มีโครงสร้างทางโมเลกุลและคุณสมบัติทางชีวภาพเหมือนที่ผลิตในมนุษย์ทุกประการ เรียกว่า Recombinant Human Erythropoietin หรือ rHuEPO [4] ปัจจุบัน rHuEPO ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ต่อไปนี้

\* ผู้รับรางวัลสมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอ (Prince Mahidol Award) ประจำปี พ.ศ. 2548



- rHuEPO alfa หรือ epoetin alfa ใช้รักษาภาวะโลหิตจางและลดการให้เลือดในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นมะเร็งชนิด solid tumours, malignant lymphoma หรือ multiple myeloma โดยภาวะโลหิตจางนั้นมีสาเหตุมาจากยาเคมีบำบัด ขนาดการบริหาร คือ 150 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้งสัปดาห์ละ 3 ครั้ง หรือ 450 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ขนาดยาสูงสุด คือ 300 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง [1]
- rHuEPO beta หรือ epoetin beta ใช้ป้องกันการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นมะเร็งชนิด solid tumours และใช้รักษาภาวะโลหิตจางในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum-based เช่น cisplatin, carboplatin นอกจากนี้ยังใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งชนิด multiple myeloma, low grade non-Hodgkin's lymphoma หรือ chronic lymphocytic leukaemia ที่มีระดับ EPO ในกระแสเลือดต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ ขนาดการบริหาร คือ 450 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ขนาดยาสูงสุด คือ 900 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง [1]
- Darbepoetin alfa เป็นอนุพันธ์ ของ epoetin alfa แตกต่างกันตรงที่หมู่ functional group ในโมเลกุล ทำให้ Darbepoetin alfa มีค่า half life ยาวนานกว่า epoetin alfa และ epoetin beta แต่มีความสามารถในการจับ (affinity) ต่อตัวรับ (receptor) น้อยกว่า 3-4 เท่า ข้อบ่งใช้ของ darbepoetin alfa คือ ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งชนิด non-myeloid malignancies โดยภาวะโลหิตจางนั้นมีสาเหตุมาจากยาเคมีบำบัด ขนาดการบริหาร คือ 2.25 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และสามารถเพิ่มขนาดยาได้สูงสุดที่ 5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง [1]

ยา rHuEPO ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ตารางที่ 1) ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในชื่อการค้า EPREX® (Erythropoietin alfa) เมื่อปี พ.ศ. 2533 ตามมาด้วย RECORMON® (Erythropoietin beta) เมื่อปี พ.ศ. 2541 นอกจากนี้ ยังมี rHuEPO ชื่อการค้าอื่นๆ ได้รับการขึ้นทะเบียนในปีต่อมา ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงรายการยา rHuEPO ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย [5]

ชื่อการค้า	ชื่อสามัญ	ปี พ.ศ. ที่ขึ้นทะเบียน	บริษัทที่รับอนุญาต
1. EPREX®	Erythropoietin alfa	2533	บ. แจนเซน-ซีแลก จำกัด
2. RECORMON®	Erythropoietin beta	2541	บ. โรชไทยแลนด์ จำกัด
4. EPOKINE®	Erythropoietin alfa	2546	บ. อาร์.เอ็กซ์. จำกัด
3. ESPOGEN®	Erythropoietin alfa	2547	บ. โนวาเทค เฮลท์แคร์ จำกัด
7. HEMAX®	Erythropoietin alfa	2547	บ. บีเจซี เอลท์แคร์ จำกัด
5. EPIAO®	Erythropoietin alfa	2548	บ. ศิริเขต แอนด์ แอสโซซิเอทส์ จำกัด
7. BIOYETIN®	Erythropoietin alfa	2548	บ. มาลาอินเตอร์เทรด จำกัด
6. RENOGEN®	Erythropoietin alfa	2549	บ. เกร็ด อีสเทอร์น ดรัก จำกัด

ปัจจุบัน rHuEPO ทั้งชนิดแอลฟาและบีตา ได้รับการคัดเลือกเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับปี พ.ศ. 2547 ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง ดังนั้น ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งจึงไม่สามารถใช้ยานี้ได้ จึงมีการเสนอให้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาคัดเลือก rHuEPO เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับใหม่สำหรับข้อบ่งชี้เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง โดยคำนึงถึงความคุ้มค่าทางการแพทย์เมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือก



## 2. สารสำคัญ

จากข้อมูลเบื้องต้นทำให้ทราบว่าปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆในประเทศไทย รองจากโรคหัวใจและอุบัติเหตุ แนวทางในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน ยังคงเป็นการผ่าตัดร่วมกับการให้เคมีบำบัดและรังสีบำบัดเป็นมาตรฐาน ดังนั้น จึงเป็นไปได้ยากที่จะหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ซึ่งรวมถึงภาวะโลหิตจางดังได้กล่าวไปแล้ว การให้เลือดเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินเป็นการรักษาหลักในปัจจุบัน แต่ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อผ่านเลือดก็เป็นประเด็นที่ต้องพิจารณา ตลอดจนข้อกังวลเกี่ยวกับการขาดแคลนเลือด อย่างไรก็ตาม การจะนำเทคโนโลยีอื่น เช่น rHuEPO มาใช้เพื่อทดแทนเลือด จำเป็นที่จะต้องพิจารณาให้รอบคอบ เนื่องจากยามีราคาแพง (ตารางที่ 2) ประกอบกับผลที่ได้จากการทบทวนการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความคุ้มค่าในต่างประเทศยังไม่พบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า rHuEPO จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการให้เลือด

ตารางที่ 2 ราคาของยา rHuEPO [6]

ชื่อยา	รูปแบบบรรจุ	ขนาดบรรจุ	ราคา (บาท)	บริษัท
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (2,000 U/0.5 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	5,082.50	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (3,000U/0.3 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	7,206.81	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (4,000U/0.4 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	9,356.26	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (5,000U/0.5 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	10,177.20	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (6,000U/0.6 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	14,338.00	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด
EPREX <sup>®</sup> (Epoetin alfa) (8,000U/0.8 ml)	Prefilled Syringe	6 syringes	17,022.40	บ.แจนเซน-ชีแลก จำกัด

ตารางที่ 2 ราคาของยา rHuEPO [6] (ต่อ)

ชื่อยา	รูปแบบบรรจุ	ขนาดบรรจุ	ราคา (บาท)	บริษัท
RECORMON® (Epoetin beta) (2,000 IU/0.3 ml.)	Prefilled Syringe	1 syringe	584.21	บ.โรช ไทยแลนด์ จำกัด
RECORMON® (Epoetin beta) (3,000 IU/0.3 ml.)	Prefilled Syringe	1 syringe	882.75	บ.โรช ไทยแลนด์ จำกัด
RECORMON® (Epoetin beta) (5,000 IU/0.3 ml.)	Prefilled Syringe	1 syringe	1,429.48	บ.โรช ไทยแลนด์ จำกัด
EPOKINE® (Epoetin alfa) 2,000 IU (0.5 ML)	Prefilled Syringe	1 syringe	428.00	บ.เซลลี จีแอง จำกัด
EPOKINE® (Epoetin alfa) 4,000 IU (1 ML)	Vial	1 vial	654.19	บ.เซลลี จีแอง จำกัด
RENOGEN® (Epoetin alfa) 4,000 IU /ML (1ML)	Vial	1 vial	802.50	บ.ยูนิแลป ฟาร์มา จำกัด
HEMAX® (Epoetin alfa) DRY 2,000 IU	Vial	1 vial	577.48	บ.ไบโอ ซีดุส จำกัด
HEMAX® (Epoetin alfa) DRY 3,000 IU	Vial	1 vial	981.43	บ.ไบโอ ซีดุส จำกัด
HEMAX® (Epoetin alfa) DRY 4,000 IU	Vial	1 vial	815.75	บ.ไบโอ ซีดุส จำกัด

### 3. วัตถุประสงค์

เพื่อวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการใช้ rHuEPO ในการแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง เปรียบเทียบการให้เลือดเพียงอย่างเดียว



## 4. วิธีวิจัย

### 4.1 วิธีวิเคราะห์

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ rHuEPO กับการให้เลือดเพียงอย่างเดียว เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง โดยวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ในหน่วยของต้นทุนต่อปีสุขภาพหรือ quality adjusted life years (QALY) และรายงานผลในรูปความคุ้มค่า (incremental cost effectiveness ratio หรือ ICER<sup>†</sup>) เปรียบเทียบระหว่างการให้ rHuEPO กับการให้เลือด

### 4.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ชนิดที่เรียกว่า Markov model (รูปที่ 1) โดยมีสมมติฐานที่ใช้แบบจำลองของการศึกษา ดังนี้

#### 4.2.1 สมมติฐานที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับ rHuEPO

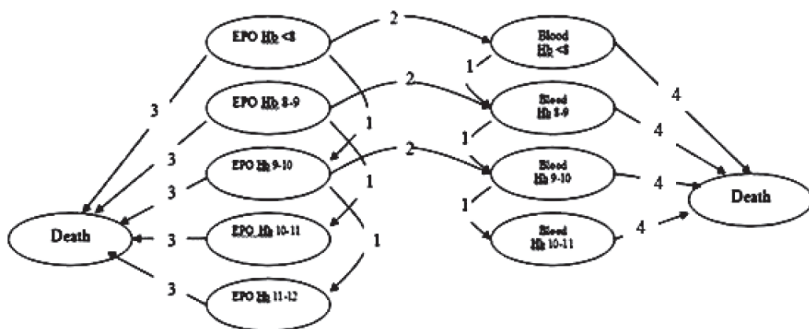
- จะเริ่มให้ rHuEPO เมื่อระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัมต่อเดซิลิตร
- ให้ rHuEPO ในขนาดครั้งเดียวหากระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมาอยู่ในช่วง 10-11 กรัมต่อเดซิลิตร
- หยุดให้ rHuEPO เมื่อระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 12 กรัมต่อเดซิลิตร
- การตอบสนองต่อ rHuEPO หมายถึงการที่ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 2 กรัมต่อเดซิลิตรจากระดับเดิม
- ในระยะเวลา 1 รอบเดือน (cycle) แรก จะถือว่าผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองต่อ rHuEPO เนื่องจากการตอบสนองอาจเกิดขึ้นช้าและจะเห็นผลการตอบสนองในรอบเดือนที่สอง

<sup>†</sup> ICER มีค่าเท่ากับ ผลต่างของต้นทุนระหว่างสองมาตรการหารด้วยผลต่างของอรรถประโยชน์ระหว่างสองมาตรการ นั่นคือ ในกรณีที่มาตรการใหม่มีราคาแพงกว่าและมีประสิทธิภาพดีกว่ามาตรการเดิม ICER เป็นค่าที่ระบุว่าต้องจ่ายทรัพยากรเพิ่มขึ้นอีกเท่าใดเพื่อให้ได้ 1 หน่วยอรรถประโยชน์

- ถ้าผู้ป่วยเคยตอบสนองต่อ rHuEPO ครั้งหนึ่งแล้วถือว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อ rHuEPO ตลอดระยะเวลาในแบบจำลอง
- การตอบสนองต่อ rHuEPO ไม่ขึ้นกับระดับฮีโมโกลบินที่ก่อนได้รับ rHuEPO
- ไม่คำนึงถึงการเพิ่มขนาดของ rHuEPO ในกรณีที่ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนอง ต่อยาเท่าที่ควร
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ rHuEPO ภายใน 12 สัปดาห์ จะถูกย้ายไปอยู่กลุ่มที่ได้รับเลือดแทน และจะต้องเข้าสู่สมมติฐานเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับเลือด
- หลังจากให้ยา rHuEPO ครบระยะเวลา 6 รอบเดือนตามรอบการให้ยาเคมีบำบัดแล้ว จะให้ rHuEPO ต่ออีก 1 รอบเดือนเพื่อป้องกันการลดลงของฮีโมโกลบิน ตามแนวทางการรักษา รวมให้ rHuEPO ทั้งหมด 7 รอบเดือน

#### 4.2.2 สมมติฐานที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับเลือด

- จะเริ่มให้เลือด เมื่อระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัมต่อเดซิลิตร
- การตอบสนองต่อเลือด หมายถึง การที่ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 1 กรัมต่อเดซิลิตร จากระดับเดิม
- การตอบสนองต่อเลือดจะเกิดขึ้นทันทีและระดับฮีโมโกลบินจะคงอยู่ในระดับนั้น เป็นระยะเวลา 1 รอบเดือน
- ถ้าผู้ป่วยได้รับเลือดในรอบเดือนถัดมาจะถือว่าระดับฮีโมโกลบินคงที่อยู่ที่ระดับเดิม
- ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับเลือดในรอบเดือนถัดมา ระดับฮีโมโกลบินจะตกลงไปอยู่ในระดับเดียวกับรอบเดือนก่อนหน้า



รูปที่ 1 แบบจำลอง markov



ในแบบจำลองจะเริ่มจากผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินที่ระดับต่างๆ กัน แต่ละระดับของฮีโมโกลบินเรียกว่า health state ในแต่ละ health state จะมีค่าคุณภาพชีวิตหรือปีสุขภาวะที่แตกต่างกัน ยิ่งมีระดับฮีโมโกลบินต่ำ ค่าคุณภาพชีวิตก็จะต่ำลงเช่นกัน ผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองจะมีระดับฮีโมโกลบินที่ระดับใดระดับหนึ่งหรืออยู่ใน health state ใด health state หนึ่ง ณ เวลาเริ่มต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาด้วย rHuEPO ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อ rHuEPO และเปลี่ยนไปอยู่ที่ health state ต่อไป (ลูกศร 1) ขณะเดียวกันผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ตอบสนองต่อ rHuEPO ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนกลุ่มไปเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดแทน (ลูกศร 2) และผู้ป่วยบางรายอาจจะเสียชีวิตในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย rHuEPO (ลูกศร 3) ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาด้วยเลือด ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อเลือดทันที (ลูกศร 1) และระดับ ฮีโมโกลบินจะคงอยู่ในระดับนั้นจนกว่าจะถึงรอบเดือนถัดไปและในขณะเดียวกันผู้ป่วยบางรายอาจจะเสียชีวิตในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยเลือด (ลูกศร 4)


### 4.3 ค่าตัวแปรในแบบจำลอง

**4.3.1 ตัวแปรด้านระบาดวิทยาและประสิทธิผลของยา** (ตารางที่ 3) ได้จากการสืบค้นอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Pubmed ใช้คำสำคัญในการสืบค้น คือ erythropoietin AND cancer AND anemia และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Health Technology Assessment (HTA) โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้น คือ cost-effectiveness erythropoietin โดยมีหลักเกณฑ์ในการทบทวน ดังนี้

#### เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

- ต้องเป็นการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของ rHuEPO เปรียบเทียบกับการให้เลือดเพื่อรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง
- ต้องเป็นการศึกษาวิจัยชนิด randomized controlled trials (RCT) หรือการวิเคราะห์เชิงอภิमान (meta-analysis) หรือการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของการศึกษานิต RCT ที่ศึกษาการใช้ยา rHuEPO เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเปรียบเทียบกับการให้เลือดหรือไม่ให้การรักษาเลย (Placebo)

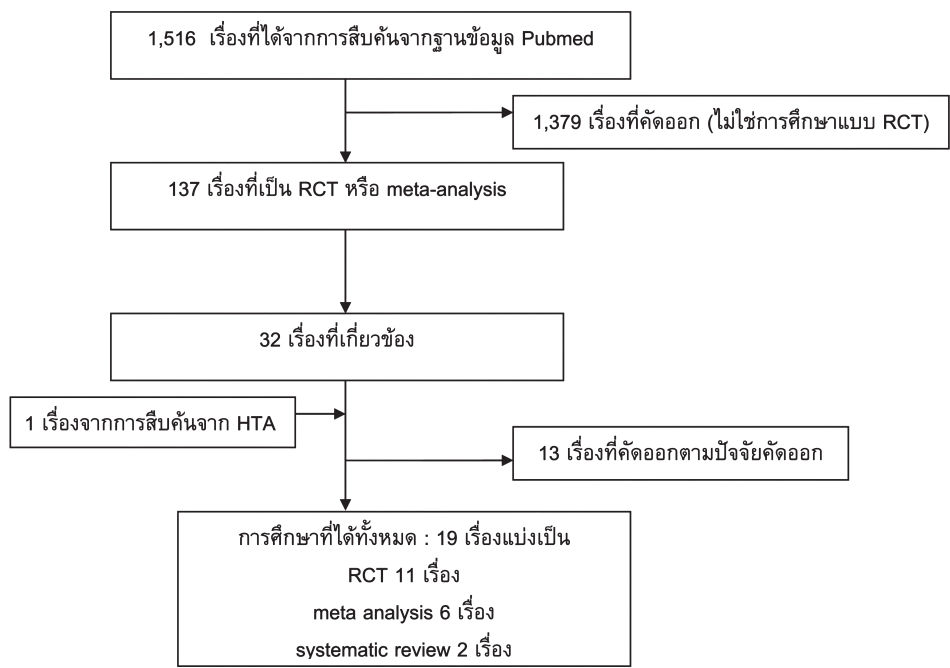


- 
- งานวิจัยที่วัดผลลัพธ์ของการรักษาเป็นอัตราการตอบสนองต่อ rHuEPO หรือระดับของฮีโมโกลบินหรือฮีมาโตคริต (hematocrit หรือ Hct) ที่เพิ่มขึ้นหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหรืออัตราการรอดชีวิตหรืออย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งหมด
  - เป็นการศึกษาวิจัยในมนุษย์ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี

### เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

- เป็นงานวิจัยที่ไม่มีข้อมูลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- เป็นการศึกษาวิจัยการให้ rHuEPO เพื่อป้องกันภาวะโลหิตจาง หรือเป็นการศึกษาการให้ rHuEPO เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดเนื่องจากตัวโรคมะเร็งเอง
- งานวิจัยที่ให้ข้อมูลไม่ครบถ้วนจนไม่สามารถประเมินตามเกณฑ์คัดเข้า

จากการสืบค้นวรรณกรรม โดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Pubmed ใช้คำสำคัญในการสืบค้นตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น จะได้ทั้งหมด 1,516 เรื่อง (รูปที่ 2) เมื่อพิจารณาบทคัดย่อและคัดการศึกษาที่ไม่ใช่ RCT ออก จำนวน 1,379 เรื่อง ทำให้เหลือเอกสารทั้งหมดจำนวน 137 เรื่อง จากนั้นพิจารณาคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกแล้วจะเหลือทั้งหมดจำนวน 18 เรื่อง [7-24] ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด RCT จำนวน 11 เรื่อง [10, 11, 13, 15-17, 19, 20, 22-24] การวิเคราะห์เชิงปริมาณจำนวน 6 เรื่อง [7-9, 12, 14, 21] และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจำนวน 1 เรื่อง [18] นอกจากนี้ผู้วิจัยยังสามารถ ค้นพบวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบอีก 1 เรื่อง [1] จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ HTA ทำให้ในที่สุดมีวรรณกรรมที่ใช้เป็นข้อมูลสำหรับตัวแปรด้านระบาดวิทยาและประสิทธิภาพของยา รวมทั้งสิ้น 19 เรื่อง



## รูปที่ 2 การคัดกรองวรรณกรรมด้านคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม มีการศึกษาที่ศึกษาประสิทธิภาพของ rHuEPO จำนวน 7 เรื่อง [1, 8, 9, 12, 13, 17, 21] พบว่าเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ epoetin alfa จำนวน 7 เรื่อง [1, 10, 14, 19, 20, 23, 24] ศึกษาประสิทธิภาพของ epoetin beta จำนวน 1 เรื่อง [7] และศึกษาประสิทธิภาพของ darbepoetin alfa 4 เรื่อง [11, 12, 15, 22] วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ อัตราการตอบสนองต่อ rHuEPO [1, 7-9, 11, 13, 15-17, 19, 20, 22, 23] หรืออัตราการรอดชีวิต [1, 7-10, 12, 16, 18, 19, 22] ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ในการศึกษาชนิด RCT เป็นผู้ป่วยมะเร็งประเภท solid tumor และ lung carcinoma ส่วนในการศึกษาวิเคราะห์เชิงอภิมานและการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเป็นผู้ป่วยมะเร็งหลายประเภท จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามีความแตกต่างกันตั้งแต่ 132 คน ต่อการศึกษา ถึง 21,387 คนต่อการศึกษา ผลการศึกษาโดยส่วนใหญ่พบว่า rHuEPO ช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและลดความต้องการเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังช่วย

เพิ่มคุณภาพชีวิต ผลการศึกษาประสิทธิภาพของ rHuEPO ต่ออัตราการรอดชีวิตพบว่า rHuEPO ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต [1, 7-10, 12, 16, 18, 19, 22] และในบางการศึกษาพบว่า rHuEPO มีแนวโน้มเพิ่มอัตราแพร่กระจายของมะเร็งมากขึ้น [19]

ตารางที่ 3 แสดงค่าตัวแปรทางด้านประสิทธิผลที่ใช้ในแบบจำลองการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

ค่าตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	ที่มา
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดต่อรอบเดือน	0.490	0.02	บีตา	เอกสารอ้างอิงหมายเลข 1
ความน่าจะเป็นของการตอบสนองต่อ rHuEPO ในรอบเดือนแรก	0.000	-	บีตา	เอกสารอ้างอิงหมายเลข 1
ความน่าจะเป็นต่อการตอบสนองต่อ rHuEPO ต่อรอบเดือนถัดไป	0.500	0.04	บีตา	เอกสารอ้างอิงหมายเลข 1
ความน่าจะเป็นต่อการตอบสนองต่อเลือดต่อรอบเดือน	0.900	0.10	บีตา	เอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

**4.3.2 ตัวแปรด้านต้นทุน** ได้จากการทบทวนวรรณกรรมภายในประเทศ (ตารางที่ 4) เป็นต้นทุนในมุมมองของผู้ให้บริการ คือ ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ โดยในส่วนของต้นทุนการให้ rHuEPO จะประกอบด้วยต้นทุนค่ายา rHuEPO ต้นทุนค่าการบริหารยาและไม่รวมต้นทุนของการรักษาอาการข้างเคียง ได้แก่ ภาวะ Thromboembolism ในการวิเคราะห์เนื่องจากในแบบจำลองที่ใช้ ได้ตั้งสมมติฐานตามแนวทางการให้ rHuEPO เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ Thromboembolism [25, 26] อีกทั้งจากการทบทวนวรรณกรรมยังพบว่าความไม่แน่นอนของผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าขึ้นอยู่กับราคาของ rHuEPO เป็นหลัก นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานที่แน่นอนว่า rHuEPO ทำให้เกิด Thromboembolism อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ [1] ในส่วนของต้นทุนของการให้เลือด จะประกอบด้วยต้นทุนค่าเลือดที่ผ่านการ



คัดกรองด้วยวิธี Nucleic acid testing (NAT) ต้นทุนการบริหารเลือด แต่ไม่รวมต้นทุนที่อาจเกิดขึ้นในอนาคตในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อจากการได้รับเลือด เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งมักเสียชีวิตจากตัวโรคมะเร็งก่อนที่จะอาการของโรคติดเชื้อจะปรากฏ

ตารางที่ 4 แสดงค่าตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลองการประเมินความคุ้มค่า

ค่าตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	ที่มา
<b>ต้นทุนในกลุ่มที่ได้รับเลือด (บาท)</b>				
ต้นทุนเฉลี่ยของการให้ Pack Red Cell (PRC) ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธี NAT ต่อรอบเดือน	780	780	แกมมา	อัตราค่าบริการกระทรวง-สาธารณสุข 2549
ต้นทุนเฉลี่ยของการตรวจ crossmatch โดยวิธี gel test ต่อการให้เลือด 1 ครั้ง	150	150	แกมมา	อัตราค่าบริการกระทรวง-สาธารณสุข 2549
ต้นทุนต่อการบริหารเลือด 1 ครั้ง	700	700	แกมมา	อัตราค่าบริการกระทรวง-สาธารณสุข 2549
ต้นทุนการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูการตอบสนองเลือดต่อรอบเดือน	100	100	แกมมา	กำหนดให้มีค่าเท่ากันระหว่าง 2 ทางเลือกเนื่องจากมีความคล้ายกัน
<b>ต้นทุนในกลุ่มที่ได้รับ rHuEPO (บาท)</b>				
ต้นทุนเฉลี่ยค่ายา rHuEPO ต่อรอบเดือนโดยประมาณจากผู้ป่วยน้ำหนักเฉลี่ย 70 กิโลกรัม	38,891	11,565	แกมมา	ราคาอ้างอิงเฉลี่ยของ epoetin alfa จากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวง-สาธารณสุข

ตารางที่ 4 แสดงค่าตัวแปรด้านต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลองการประเมินความคุ้มค่า (ต่อ)

ค่าตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	ที่มา
ต้นทุนต่อการบริหารยา rHuEPO ต่อครั้ง	100	100	แกมมา	ประมาณการณ์ (ต่ำกว่าค่าเป็นจริง)
ต้นทุนการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูการตอบสนอง rHuEPO ต่อรอบเดือน	100	100	แกมมา	กำหนดให้มีค่าเท่ากันระหว่าง 2 ทางเลือก เนื่องจากมีความคล้ายกัน

#### 4.4 ขอบเขตของเวลา (Time horizon)

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยใช้แบบจำลอง Markov ในการศึกษาี้ จะให้เหตุการณ์ต่างๆ ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น วนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยที่เข้ามาในแต่ละ health state ได้รับยา rHuEPO จนครบระยะเวลา 7 รอบเดือนตามสมมติฐาน

#### 4.5 การลดค่า

เนื่องจากขอบเขตของเวลาในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ มีระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี จึงไม่จำเป็นต้องมีการปรับลดค่าทั้งต้นทุนและประสิทธิผล

#### 4.6 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในการศึกษาี้ใช้แบบ probabilistic sensitivity analysis (PSA) โดยใช้โปรแกรม Monte carlo Simulation ในโปรแกรม Microsoft excel เริ่มจากการกำหนดรูปแบบการกระจายความน่าจะเป็นให้กับทุกค่าตัวแปรเพื่อให้ได้ค่าที่อยู่ในช่วงที่ควรจะเป็น โดยค่าตัวแปรทางด้านระบาดวิทยาและค่าอรรถประโยชน์ใช้การกระจายแบบบีตา (beta distribution) ส่วนค่าตัวแปรด้านต้นทุนใช้การกระจายแบบแกมมา (gamma distribution)



การ simulation เป็นการนำค่าการกระจายมาคำนวณต้นทุนประสิทธิผลโดยสุ่มเลือกซ้ำ 1,000 ครั้งจากค่าตัวแปรที่เป็นไปได้ตามคุณสมบัติการกระจายข้างต้น นำเสนอผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves) เพื่อแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็มใจที่จะจ่ายต่อหนึ่งปี สุขภาวะที่เพิ่มขึ้นหรือ cRatio (แกนแนวนอน X) และความน่าจะเป็นที่ทางเลือกนั้นจะคุ้มค่า (แกนแนวตั้ง Y)


## 5. ผลการศึกษา

ตารางที่ 5 แสดงผลการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของการให้ rHuEPO เพื่อรักษากภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ในสดมภ์ ก. ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการให้ rHuEPO ต้องใช้ต้นทุนสูงกว่าการให้เลือดประมาณ 117,000 บาท สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบิน <8 กรัมต่อเดซิลิตร และค่าความแตกต่างระหว่างต้นทุนของการให้ rHuEPO กับการให้เลือดจะลดลงสำหรับผู้ป่วยฮีโมโกลบิน 8-9 และ 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร

ขณะเดียวกันพบว่าปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นจากการให้ rHuEPO เมื่อเปรียบเทียบกับการให้เลือดจะมีค่าประมาณ 0.34 และ 0.42 ปีสุขภาวะ สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบิน < 8 กรัมต่อเดซิลิตร และ 8-9 กรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร กลับพบว่า การให้เลือดให้ปีสุขภาวะมากกว่าการให้ rHuEPO ประมาณ 0.13 ปีสุขภาวะ

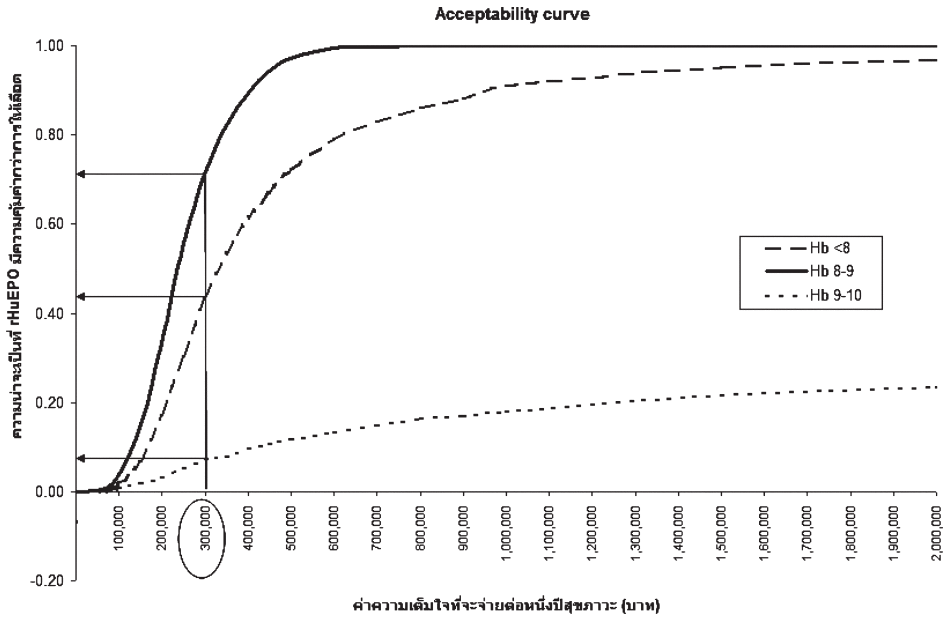
ตารางที่ 5 ค่าความคุ้มค่า (ICER) หน่วยบาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

ระดับฮีโมโกลบิน (กรัมต่อเดซิลิตร)	ก. ต้นทุนที่แตกต่างกันระหว่างการให้ rHuEPO และการให้เลือด	ข. ปีสุขภาวะที่แตกต่างกันระหว่างการให้ rHuEPO และการให้เลือด	ค. ค่าความคุ้มค่า (ICER) เปรียบเทียบระหว่างการให้ rHuEPO และการให้เลือด
< 8	117,563	0.34	344,582
8-9	102,577	0.42	242,389
9-10	87,434	-0.13	- 664,950



ผลการประเมินความคุ้มค่าโดยการนำค่าที่ได้ในสดมภ์ ก. ทหารด้วยค่าในสดมภ์ ข. พบว่าที่ health state ฮีโมโกลบิน < 8 กรัมต่อเดซิลิตรและฮีโมโกลบิน 8-9 กรัมต่อเดซิลิตรให้ค่าความคุ้มค่าต่ำกว่าที่ health state ฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตรซึ่งให้ค่าติดลบ เนื่องจากความบังเอิญ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้แปลผลได้ว่าการให้ rHuEPO สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 8 และฮีโมโกลบิน 8-9 กรัมต่อเดซิลิตรให้ความคุ้มค่ามากกว่าการให้ rHuEPO ที่ระดับฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งหมายถึงการให้การรักษาด้วย rHuEPO ในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางมาก มีความคุ้มค่ากว่าการให้การรักษาในผู้ป่วยที่มีระดับระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางน้อย ซึ่งอาจจะสามารถใช้เป็นเกณฑ์ช่วยในการตัดสินใจได้ว่า หากจะต้องให้การรักษาด้วย rHuEPO ควรจะเลือกให้ในผู้ป่วยกลุ่มใดจึงจะเกิดความคุ้มค่ามากที่สุด ทั้งนี้เมื่อพิจารณาที่ค่าผลต่างของต้นทุนในสดมภ์ ก. และผลต่างปีสุขภาวะในสดมภ์ ข. จะเห็นว่าค่าในสดมภ์ ก. มีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก ขณะที่ค่าในสดมภ์ ข. แตกต่างกันเพียงเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่าค่าความคุ้มค่าของการให้การรักษาระียบเทียบระหว่างการให้ rHuEPO กับการให้เลือดนั้นมีปัจจัยกระทบหลักจากค่าต้นทุนของ rHuEPO

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของค่าตัวแปรต่างๆที่ใช้ในแบบจำลองซึ่งมีต่อผลค่าความคุ้มค่าซึ่งทำการประเมินในรูปแบบของกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (รูปที่ 3) พบว่าที่ค่าความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาวะเท่ากับ 300,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การให้ rHuEPO สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน 8-9 กรัมต่อเดซิลิตร มีโอกาสที่จะเป็นทางเลือกที่ดีกว่าการให้เลือด (มีความน่าจะเป็นที่มีความคุ้มค่ามากกว่าร้อยละ 50) แต่ที่ค่าความเต็มใจจ่ายดังกล่าวการให้เลือดเป็นทางเลือกที่เหมาะสมมากกว่า rHuEPO สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 8 และ 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร



รูปที่ 3 Acceptability curves

เป็นที่น่าสังเกตว่าการให้ rHUEPO จะมีโอกาสคุ้มค่ากว่าการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 8 กรัมต่อเดซิลิตร เมื่อค่าความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพเท่ากับ 330,000 บาท ต่อปีสุขภาพ แต่ไม่พบว่าการให้ rHUEPO จะมีโอกาสคุ้มค่ากว่าการให้เลือดเลยสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร ทั้งที่ค่าความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพสูงถึง 2 ล้านบาท





## 6. อภิปราย

### 6.1 สรุปผลการศึกษที่สำคัญ

จากข้อมูลต่างๆข้างต้นพบว่า rHuEPO มีประสิทธิภาพทางคลินิกในการแก้ไขภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลยืนยันในเรื่องของอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันระหว่างการให้เลือดและการให้ rHuEPO [1]


จากการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการให้ rHuEPO เปรียบเทียบกับการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินต่างๆกันพบว่าหากใช้หลักเกณฑ์การตัดสินใจสำหรับการลงทุนด้านเทคโนโลยีที่เสนอโดย The commission on Macro-Economic and Health (ค.ศ.2000) ซึ่งแนะนำให้รัฐบาลในประเทศกำลังพัฒนาลงทุน หากเทคโนโลยีทางการแพทย์มีต้นทุนต่อหน่วยผลลัพธ์ในรูปของรายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita หรือ GDP) ต่อปีสุขภาพ (Disability Adjusted Life Year-DALY ซึ่งเทียบเท่ากับ QALY) โดยกำหนดว่าเทคโนโลยีที่มีต้นทุนต่อปีสุขภาพน้อยกว่า 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มาก (very cost effectiveness) หากต้นทุนต่อหน่วยผลลัพธ์มีค่าอยู่ระหว่าง 1-3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ แสดงว่าเทคโนโลยีนั้นมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (cost effectiveness) แต่ถ้าหากต้นทุนต่อหน่วยผลลัพธ์มีค่าอยู่มากกว่า 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ แสดงว่าเทคโนโลยีนั้นไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (not cost effectiveness)

เมื่อพิจารณาจากกราฟที่ค่าความเต็มใจที่จะจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1 เท่าของ GDP ประเทศไทยหรือประมาณ 100,000 บาทต่อปีสุขภาพ จะพบว่า การให้ rHuEPO ไม่มีความคุ้มค่าเลยสำหรับผู้ป่วยที่ฮีโมโกลบินเริ่มต้นทุกระดับ เพราะค่าความน่าจะเป็นที่ การให้ rHuEPO จะมีความคุ้มค่าน้อยกว่าร้อยละ 50 ในทุกกลุ่ม ดังนั้นการให้เลือดจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีกว่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาพดังกล่าว อย่างไรก็ตามหากค่าความเต็มใจที่จะจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 3 เท่าของ GDP ประเทศไทยหรือประมาณ 300,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่าการให้ rHuEPO จะมีโอกาสคุ้มค่ากว่าการให้เลือด เฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน 8-9 กรัมต่อเดซิลิตรเท่านั้น



ผลการศึกษาที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ได้แก่การศึกษาของ Wilson และคณะ [1] ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาความคุ้มค่าของการให้ rHuEPO เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับ การให้เลือดเพียงอย่างเดียว ได้แก่การศึกษาของ Cremieux [27] Martin [28] Sheffield [29] ผลการศึกษาพบว่า การวิเคราะห์ความคุ้มค่าที่มีอยู่ในปัจจุบันมีความแปรปรวนในด้านตัวแปรที่ใช้ โดยเฉพาะตัวแปรด้านประสิทธิภาพของยา จึงทำให้ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าที่ได้ไม่ เป็นไปในแนวเดียวกัน อย่างไรก็ตาม Wilson และคณะ [1] ได้ทำการวิเคราะห์ความ คุ้มค่าในประเด็นดังกล่าวซ้ำ โดยใช้ค่าตัวแปรที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็น ระบบ ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ rHuEPO ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้เลือดเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่าค่าความคุ้มค่าที่วิเคราะห์ได้ขึ้นอยู่กับราคา ยา rHuEPO และอัตราการรอดชีวิตเป็นหลัก

มีรายงานว่า การให้ rHuEPO ในผู้ป่วยมะเร็งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต จากการ ทบทวนรายงานทั้งหมดที่เป็นที่มาของการออกคำเตือนขององค์การอาหารและยาประเทศ สหรัฐอเมริกา พบว่าเป็นการศึกษาที่ให้ rHuEPO ในขนาดสูงสุด และมีการเพิ่มระดับฮีโม โกลบินสูงกว่าที่แนวทางการรักษาได้แนะนำไว้ คือที่ระดับ 11-12 กรัมต่อเดซิลิตรแต่ใน รายงานที่ทบทวน พบว่าหลายการศึกษามีเป้าหมายการให้ rHuEPO จนระดับฮีโมโกลบิน สูงกว่า 14.5 กรัมต่อเดซิลิตร นอกจากนี้ ยังมีการนำ rHuEPO ไปใช้เพื่อป้องกันการเกิด ภาวะโลหิตจางที่อาจจะเกิดจากยาเคมีบำบัด หรือแม้แต่การนำไปใช้ในการรักษาภาวะ โลหิตจางอันเนื่องมาจากตัวโรคมะเร็งเอง ซึ่งล้วนแต่ยังไม่มีคำรับรองจากองค์การอาหาร และยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าว สาเหตุของอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นนั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าเกิด จากสาเหตุใด มีเพียงสมมติฐานว่า rHuEPO อาจไปเพิ่ม tumor progression โดยไปกระตุ้น ที่ erythropoietin like receptor บน tumor cell ทำให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตเร็วขึ้น [25] โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน solid tumor เช่น breast cancer, head and neck cancer, or non-small-cell lung cancer [26] ก่อนหน้านี้ บริษัท Amgen ผู้ผลิต Aranesp®



(darbepoetin alfa) ได้แจ้งกลุ่มแพทย์ที่รักษาโรคมะเร็งถึงผลจากการศึกษา darbepoetin alfa พบว่าไม่มีประสิทธิผลในการลดการถ่ายเม็ดเลือดแดง (red blood cell transfusions) หรือความอ่อนเพลียในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ซึ่งไม่ได้เกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aranesp เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว [30] อย่างไรก็ตามการประกาศคำเตือนจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในครั้งนี้ ไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ rHuEPO ในการรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัด เพียงแต่ต้องระวังเรื่องขนาดยาที่ควรใช้ การใช้อย่างระมัดระวังและการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัดมากขึ้น ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นว่าอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับปัจจัยใดเป็นหลัก ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินที่สูงเกินไป การนำไปใช้ผิดข้อบ่งใช้ ประเภทของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็น หรือแม้แต่ชนิดของ rHuEPO [25, 26, 31]

## 6.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์นี้มีข้อจำกัดเพราะเป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลอง มิได้ทำการทดลองกับผู้ป่วยจริงในประเทศไทย อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เลือกใช้ค่าตัวแปรในแบบจำลองจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศเพื่อลดความลำเอียงของการเลือกใช้ข้อมูล นอกจากนี้แบบจำลองดังกล่าวยังมีข้อจำกัดด้านข้อสมมุติฐานที่สำคัญได้แก่ การสมมติว่าถ้าผู้ป่วยแสดงการตอบสนองต่อ rHuEPO ครั้งแรกจะถือว่าผู้ป่วยรายดังกล่าวจะตอบสนองตลอดการศึกษา การคิดต้นทุนราคา rHuEPO และเลือดในขนาดเดียวตลอดการรักษา ซึ่งในความเป็นจริงอาจจะต้องมีการปรับเปลี่ยนหรือลดขนาดยาที่ให้ตามการตอบสนองของผู้ป่วย นอกจากนี้ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองยังมีความไม่แน่นอน เพราะขาดข้อมูลในระดับชาติ เช่น ค่าการบริหารยา rHuEPO อย่างไรก็ตามความไม่แน่นอนดังกล่าวได้รับการแก้ไขด้วยการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนดังที่แสดงไปแล้วข้างต้น



### 6.3 ช่องว่างขององค์ความรู้และการวิจัยในอนาคต

เนื่องจากปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า rHuEPO จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งในด้านอื่นๆ นอกเหนือจากการช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและคุณภาพชีวิต อาทิเช่น การลดอัตราการตาย อีกทั้งยังมีค่าเตือนจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเกี่ยวกับอันตรายที่อาจเกิดขึ้นดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางด้านคลินิกเพิ่มเติม เพื่อให้ได้มาซึ่งข้อเท็จจริงดังกล่าว นอกจากนี้ ควรมีการวิจัยว่ามะเร็งประเภทใดที่ควรได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางด้วย rHuEPO และขนาดที่เหมาะสมควรเป็นเท่าไร ชนิดของ rHuEPO ให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันหรือไม่ ตลอดจนระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายควรเป็นเท่าไร เพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นและเพื่อเป็นข้อมูลที่สำคัญสำหรับการวิเคราะห์ความคุ้มค่าต่อไปในอนาคต



## 7. บทสรุป


rHuEPO มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ลดความจำเป็นในการได้รับเลือด ลดจำนวนเลือดที่ต้องการและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตเมื่อใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดแต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต จากการศึกษาพบว่าถ้าจำเป็นจะต้องให้ยาดังกล่าวควรจะเริ่มให้เมื่อระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร โดยเฉพาะที่ระดับฮีโมโกลบินในช่วง 8-9 กรัมต่อเดซิลิตร และไม่ควรเพิ่มระดับฮีโมโกลบินสูงเกินไป คือไม่เกินกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่มีรายงานว่า การให้ rHuEPO อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเมื่อให้ rHuEPO ในขนาดสูงและเพิ่มระดับฮีโมโกลบินที่มากกว่า 11-12 กรัมต่อเดซิลิตร ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าวจึงต้องปฏิบัติตามแนวทางการใช้ rHuEPO อย่างเคร่งครัด

ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์ระบุว่า การใช้ rHuEPO ไม่มีความคุ้มค่าในการใช้แก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับ การให้เลือดเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร อย่างไรก็ตามพบว่ามีโอกาสที่ rHuEPO จะให้ความคุ้มค่ากว่าการให้เลือดเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน 8-9 กรัมต่อเดซิลิตร ที่ค่าความเต็มใจที่จะจ่ายเท่ากับ 3 เท่าของ GDP ประเทศไทยหรือประมาณ 300,000 บาทต่อปีสุขภาพ



## เอกสารอ้างอิง


1. Wilson J, Yao G, Raftery J, Bohlius J, Brunskill S I, Sandercock J, Bayliss S, Moss P, S. S, Hyde C: **A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment.** *Health Technology Assessment* 2007, 11.
2. อีรุฑฒิ คุหะเปรมะ: ปัญหา มะเร็งที่พบบ่อยและการดูแลรักษาสำหรับแพทย์. กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2548.
3. Kaitwatcharachai C: **The treatment of anemia of chronic renal failure.** *Songkla Med J* 1998, 16:161-172.
4. รางวัลสมเด็จเจ้าฟ้ามหิดลยกย่องนักวิทยาศาสตร์รัฐ-เยอรมัน  
[[http://elib.fda.moph.go.th/library/default.asp?page=news\\_detail&id=1953](http://elib.fda.moph.go.th/library/default.asp?page=news_detail&id=1953)]
5. ข้อมูลที่น่าสนใจทั่วไปของผลิตภัณฑ์ยา  
[<http://www2.fda.moph.go.th/consumer/drug/dcenter.asp>]
6. ราคาอ้างอิง [[http://dmsic.moph.go.th/price/price1\\_1.php?method=drug](http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug) ]
7. Aapro M, Coiffier B, Dunst J, Osterborg A, Burger HU: **Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis.** *Br J Cancer* 2006, 95:1467-1473.
8. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, Engert A: **Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:489-498.

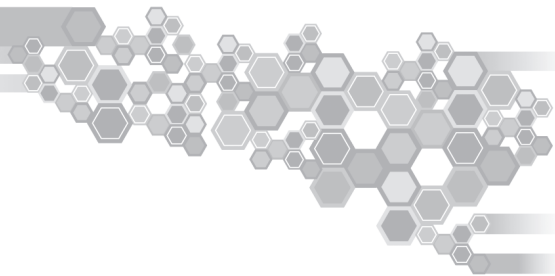
- 
9. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, et al: **Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients.** *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:708-714.
  10. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, Butler D, Fishkin E, Henry DH, DeLeo M, Fink K, Sullivan DJ: **Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *J Clin Oncol* 2005, 23:9377-9386.
  11. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, Taylor K, Belch A, Altes A, Martinelli G, et al: **Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Br J Haematol* 2003, 122:394-403.
  12. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, Austin M, Amado RG: **Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials.** *J Clin Oncol* 2005, 23:6941-6948.
  13. Henry DH, Brooks BJ, Jr., Case DC, Jr., Fishkin E, Jacobson R, Keller AM, Kugler J, Moore J, Silver RT, Storniolo AM, et al: **Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy.** *Cancer J Sci Am* 1995, 1:252-260.
  14. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L: **Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis.** *Cancer* 2004, 101:1720-1732.



15. Kotasek D, Steger G, Faught W, Underhill C, Poulsen E, Colowick AB, Rossi G, Mackey J: **Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study.** *Eur J Cancer* 2003, 39:2026-2034.
16. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B: **Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *J Clin Oncol* 2001, 19:2865-2874.
17. Oberhoff C, Neri B, Amadori D, Petry KU, Gamucci T, Rebmann U, Nowrousian MR, Voigtmann R, Monfardini S, Armand JP, et al: **Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study.** *Ann Oncol* 1998, 9:255-260.
18. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT: **Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature.** *Clin Ther* 2006, 28:801-831.
19. Savonije JH, van Groeningen CJ, van Bochove A, Honkoop AH, van Felius CL, Wormhoudt LW, Giaccone G: **Effects of early intervention with epoetin alfa on transfusion requirement, hemoglobin level and survival during platinum-based chemotherapy: Results of a multicenter randomised controlled trial.** *Eur J Cancer* 2005, 41:1560-1569.



- 
20. Savonije JH, van Groeningen CJ, Wormhoudt LW, Giaccone G: **Early intervention with epoetin alfa during platinum-based chemotherapy: an analysis of the results of a multicenter, randomized, controlled trial based on initial hemoglobin level.** *Oncologist* 2006, 11:206-216.
21. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselblad V, Armitage JO, Bennett CL, Gordon MS, Lichtin AE, Wade JL, 3rd, Woolf S, Aronson N: **Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials.** *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1204-1214.
22. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J: **Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy.** *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:1211-1220.
23. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, Rowland KM, Alberts SR, Krook JE, Levitt R, Morton RF: **Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy.** *J Clin Oncol* 2005, 23:2606-2617.
24. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, Szechtman B, Roa W, Mulroy L, Rudinkas L, et al: **Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia.** *J Clin Oncol* 2007, 25:1027-1032.
25. Khuri FR: **Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer.** *N Engl J Med* 2007, 356:2445-2448.



26. Steinbrook R: **Erythropoietin, the FDA, and oncology.** *N Engl J Med* 2007, 356:2448-2451.
27. Cremieux PY, Finkelstein SN, Berndt ER, Crawford J, Slavin MB: **Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia.** *Pharmacoeconomics* 1999, 16:459-472.
28. Martin SC, Gagnon DD, Zhang L, Bokemeyer C, Van Marwijk Kooy M, van Hout B: **Cost-utility analysis of survival with epoetin-alfa versus placebo in stage IV breast cancer.** *Pharmacoeconomics* 2003, 21:1153-1169.
29. Sheffield R, Sullivan SD, Saltiel E, Nishimura L: **Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer chemotherapy-induced anemia.** *Ann Pharmacother* 1997, 31:15-22.
30. 2007 **Safety Alert: Aranesp (darbepoetin alfa)**  
[[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aranesp\\_DHCP\\_012707.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aranesp_DHCP_012707.htm)]
31. Lattanzi SC: **Erythropoietins in oncology.** *N Engl J Med* 2007, 357:1262; author reply 1262-1263.





## ภาคผนวก



ภาคผนวกที่ 1

ลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก

ตารางที่ 6 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิกประเภท RCT จำนวน 11 การศึกษา

Study	Intervention	Patient group	Number of patients	Measured outcomes	Results
1. Henry 1995[13]	rHuEPO (150 U/kg) or placebo, subcutaneously, three times a week for 3 months	anemic cancer patients receiving myelosuppressive, cisplatin-based chemotherapy	132	- Changes in Hb/Hct, - Transfusion requirement - QOL	- Mean Hct increased by 6.0 percentage points in the r-HuEPO group versus 1.3 in the placebo group - No significant difference in transfusion requirement - Significant improvement in overall QOL favor r-HuEPO - No significant adverse effects
2. Oberhoff 1998[17]	5000 IU rHuEPO daily subcutaneously or placebo during the 12 weeks	patients with solid tumors and chemotherapy-induced anemia	227	-Hb concentrations -Transfusion requirement	- Statistically significant reduction in the need for blood transfusions (28% vs. 42%, P = 0.028) - Mean volume of packed red blood cells transfused (152 ml vs. 190 ml, P = 0.044)
3. Littlewood 2001[16]	epoetin alfa 150 to 300 IU/kg or placebo three times per week subcutaneously for 12 to 24 weeks.	patients with solid or nonmyeloid hematologic malignancies and nonplatinum chemotherapy-induced anemia	375	-Hb concentrations -Transfusion requirement -QOL -Safety -Survival	- Significantly decreased transfusion requirements (P =.0057) and increased Hb (P <.001). - Improvement of all primary cancer- and anemia-specific QOL domains (P<.01) - Epoetin alfa has no effect in overall survival - Adverse events were comparable between groups.

ตารางที่ 6 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิกประเภท RCT จำนวน 11 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of patients	Measured outcomes	Results
4. Vansteenkiste 2002[22]	Darbepoetin alfa or placebo injections weekly for 12 weeks.	anemic patients with lung cancer receiving chemotherapy	320	-Hb concentration -QOL -Safety -Survival -Antibody formation to darbepoetin alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Statistically significant reduction in the need for blood transfusions (27% versus 52%; 95% CI = 14% to 36%; <math>P &lt; .001</math>)</li> <li>- Required fewer units of blood (0.67 versus 1.92, 95% CI = 0.65 to 1.84; <math>P &lt; .001</math>).</li> <li>- More hematopoietic responses (66% versus 24, 95% CI = 31% to 53%; <math>P &lt; .001</math>)</li> <li>- Adverse events were similar between the groups</li> <li>- Darbepoetin alfa has no effect in overall survival</li> <li>- No antibodies formation were detected to darbepoetin alfa</li> </ul>
5. Hedenus 2003[11]	Darbepoetin alfa 2.25 microg/kg or placebo subcutaneously once weekly for 12 weeks.	anaemic patients with lymphoproliferative or myeloma malignancies.	344	-Hb concentration -Transfusion requirement -Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The percentage of patients achieving a Hb re sponse was significantly higher in the darbepoetin alfa group (60%) than in the placebo group (18%) (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Higher mean changes in Hb than placebo from baseline at 12 week (2.66 g/dL vs 0.69)</li> <li>- Significantly lower percentage of patients in the darbepoetin alfa group received red blood cell transfusions than in the placebo group (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>- No unexpected adverse effects were observed.</li> </ul>

ตารางที่ 6 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิกประเภท RCT จำนวน 11 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of patients	Measured outcomes	Results
6. Kotasek 2003[15]	6 doses of darbepoetin alfa (4.5, 6.75, 9.0, 12.0, 13.5 and 15.0 mcg/kg) or placebo were administered every 3 weeks for 12 weeks	anaemic patients receiving chemotherapy	249	-Hb concentration -Transfusion requirement -Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Darbepoetin alfa all given doses was well tolerated and comparable to placebo in terms of safety.</li> <li>- All doses reduced transfusions compared with placebo, and resulted in &gt;50% of patients achieving a haematopoietic response.</li> <li>- No neutralising antibodies were detected</li> </ul>
7. Witzig 2005[23]	epoetin alfa 40,000 IU or placebo subcutaneous weekly for 16 weeks	Patients with advanced cancer and with anemia after receiving myelosuppressive chemotherapy	344	-Hb concentration -Transfusion requirement -QOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Higher mean changes in Hb than placebo from baseline (2.8 g/dL vs 0.9 g/dL) (P &lt; .0001).</li> <li>- The percentage of patients achieving a Hb response was significantly higher in the darbepoetin alfa group (72.7%) than in the placebo group (31.7%) (P &lt; 0.0001)</li> <li>- The incidence of red blood cell transfusion for epoetin and placebo treatment arms was 25.3% and 39.6% (P = .005)</li> <li>- The epoetin group received 127 units of red blood cell compared with 256 units in the placebo (P &lt; .0001)</li> <li>- Changes in the average QOL scores from baseline to the end of the study were similar in the two groups</li> <li>- The HgB responders (irrespective of treatment arm) had a significantly improved QOL than the nonresponders (P = .006)</li> </ul>



ตารางที่ 6 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิกประเภท RCT จำนวน 11 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of patients	Measured outcomes	Results
8. Savonije 2005[19]	epoetin alfa 10,000 IU thrice weekly subcutaneously or best supportive care (BSC)	patients with solid tumors and with mild to moderate anemia (Hb<12.1 g/dL) receiving platinum-based chemotherapy	316	-Hb concentration -Transfusion requirement -QOL -Survival	<ul style="list-style-type: none"> <li>- epoetin alfa therapy significantly decreased transfusion requirements (<math>P &lt; 0.001</math>) and increased Hb (<math>P &lt; 0.005</math>).</li> <li>- epoetin alfa -treated patients had significantly improved QOL compared with BSC patients (<math>P &lt; 0.05</math>).</li> <li>- No effect of survival was observed in 12-month (<math>P = 0.39</math>), despite a significantly greater number of patients with metastatic disease in the EPO group (78% vs. 61%, <math>P = 0.001</math>)</li> </ul>
9. Grote 2005[10]	epoetin alfa 150 U/kg or placebo subcutaneously 3 times weekly until 3 weeks after completion of chemotherapy	patients with small-cell lung cancer (SCLC) and with Hb <14.5 g/dL receiving chemotherapy	400	- Overall tumor response defined by proportion of patients with complete or partial response after three cycles and completion of chemotherapy - Survival at 3 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall tumor response was similar between the epoetin alfa and placebo groups</li> <li>- Epoetin alfa and placebo groups had similar median overall survival hazard ratio, 1.172; 95% CI, 0.887 to 1.549; <math>P = .264</math>)</li> </ul>

ตารางที่ 6 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิกประเภท RCT จำนวน 11 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of patients	Measured outcomes	Results
10. Savonije 2006[20]	Same as 19Savonije 2005 but patient were stratified by baseline Hb level to 4 categories: < or =9.7 g/dL, >9.7 g/dL to < or =10.5 g/dL, >10.5 g/dL to < or =11.3 g/dL, and >11.3 g/dL to < or=12.1 g/dL)			-Hb concentration -Transfusion requirement -QOL	- Patients with baseline Hb levels >10.5 g/dL, early intervention with EPO reduces transfusions, maintains Hb level, and maintains or improves QOL
11. Wright 2007[24]	epoetin alpha or placebo weekly subcutaneously for 12 weeks ,targeting Hgb levels between 120 and 140 g/L ไม่พบ dose	anemic patients Hb<12.1 g/dL with advanced non-small-cell carcinoma of the lung (NSCLC)	300	-Change in QOL by FACT scale between baseline and completion of therapy	- The Steering Committee closed this trial before it was completed because had reports of thrombotic events in other epoetin trials. - This revealed a significant difference in the median survival in favor of the patients on the placebo arm of the trial (63 v 129 days; hazard ratio, 1.84; P = .04) - Patient numbers compromised the interpretation of the QOL analysis

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก ประเภท meta analysis จำนวน 6 การศึกษา และ systematic review จำนวน 2 การศึกษา

Study	Intervention	Patient group	Number of studies (no. of patients)	Measured outcomes	Results
Meta analysis					
12. Seidenfeld 2001[21]	Mixed type rHuEPO	Anemic cancer patient	22 (1,927)	-Transfusion requirement -QOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 trials (n = 1390) could be combined for estimation of odds of transfusion</li> <li>- Epoetin decreased the percentage of patients transfused by 9%-45%, 7%-47%, 7%-39% in those with hemoglobin concentrations &lt;10, 10-12 and &gt; 12 g/dL , respectively.</li> <li>- Quality-of-life data were insufficient for analysis</li> </ul>
13. Jones 2004[14]	Epoetin alpha	Anemic cancer patient	23 (11,459)	QOL by FACT, SF36, CLAS,ECOG scale	epoetin alfa improves QOL significantly in patients with cancer
14. Bohlius 2005[8]	Mixed type rHuEPO vs no rHuEPO treatment	Anemic cancer patient	27 (3,287)	-Hb response -Transfusion requirement -Safety -Survival	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients treated with rHuEPO had a lower relative risk of having a blood transfusion than untreated patients (relative risk = 0.67, 95% CI = 0.62 to 0.73).</li> <li>- rHuEPO -treated patients with baseline Hb levels &lt; 10 g/dL were more likely to have a hematologic</li> </ul>

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก ประเภท meta analysis จำนวน 6 การศึกษา และ systematic review จำนวน 2 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of studies (no.of patients)	Measured outcomes	Results
15. Hedenus 2005[12]	darbepoetin alfa	anemic cancer patients	4 (1,129): 1. Lung cancer (n = 314) 2. lymphoproliferative malignancies (LPMs; n = 344) 3. multiple tumor types (n = 405) 4. LPMs (n = 66)	-Progression-free survival (PFS) -Overall survival (OS)	response than untreated patients (relative risk = 3.60, 95% CI = 3.07 to 4.23). - The relative risk for thromboembolic complications after rHuEPO treatment was not statistically significantly increased (RR = 1.58, 95% CI = 0.94 to 2.66) compared with that of untreated patients. - rHuEPO can not improve overall survival (adjusted data; hazard ratio = 0.81, 95% CI = 0.67 to 0.99) - Median follow-up is 15.8 months (lung cancer) and 32.6 months (LPM) - In the pooled analyses of all four studies (n = 1,129), no differences in PFS or OS were observed between DA and placebo (hazard ratio = 0.92; 95% CI, 0.78 to 1.07; and hazard ratio = 0.95; 95% CI, 0.78 to 1.16, respectively)

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก ประเภท meta analysis จำนวน 6 การศึกษา และ systematic review จำนวน 2 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of studies (no.of patients)	Measured outcomes	Results
16. Bohlius 2006[9]	Mixed type rHuEPO	anemia in cancer patients with or without concurrent antineoplastic therapy	57 (9,353)	-Hb response -Transfusion requirement -Safety -Survival	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment with epoetin or darbepoetin statistically significantly reduced the risk for red blood cell transfusions (relative risk = 0.64, 95% CI = 0.60 to 0.68)</li> <li>and improved hematologic response (relative risk = 3.43, 95% CI = 3.07)</li> <li>- Treatment with epoetin or darbepoetin increased the risk of thrombo-embolic events (relative risk = 1.67, 95% CI = 1.35 to 2.06)</li> <li>- no effects on overall survival of epoetin or darbepoetin was concluded (hazard ratio = 1.08, 95% CI = 0.99 to 1.18)</li> </ul>
17. Aapro 2006[7]	epoetin beta with placebo or standard care	anemia in cancer patients	9 (1,413) 56% haematological Tumour, and 44% solid Tumour)	-Tumour progression -Survival -Safety	Epoetin beta provided a slight beneficial effect on tumour progression and did not impact on early survival or thromboembolic-related mortality

ตารางที่ 7 สรุปลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก ประเภท meta analysis จำนวน 6 การศึกษา และ systematic review จำนวน 2 การศึกษา (ต่อ)

Study	Intervention	Patient group	Number of studies (no. of patients)	Measured outcomes	Results
Systematic review					
18. Ross 2006[18]	Mixed type rHuEPO	Chemotherapy induced anemia (CIA) patients with Hb <11 g/dL	40 (21,378)	-Transfusion requirement -Safety : venous thromboembolism (VTE) -Survival	- The odds ratio (OR) for transfusions in studies of epoetin versus controls was 0.44 (95% CI, 0.35-0.55) and of darbepoetin versus controls was 0.41 (95% CI, 0.31-0.55) - The frequency of VTE and death was not significantly different between rHuEPO and control (VTE OR, 1.41 [95% CI, 0.81-2.47]; all-cause mortality OR, 1.00 [95% CI, 0.69-1.44])
19. Wilson 2007[1]	Mixed type rHuEPO vs supportive care	anemia in mixed type cancer patients	46 (7,304)	-Hb response -Transfusion requirement -Safety -Survival	- Response rate for epo of 53%. - Hb change showed a weighted mean difference of 1.63g dL <sup>-1</sup> (95% CI 1.46 to 1.80) in favour of epo. - Published information on side-effects was of poor quality. - The incidence of side-effects and effects on survival remains highly uncertain. (hazard ratio 1.03, 95%CI 0.88 -1.21), baseline mortality is 0.05

QOL: Quality of life  
 SF-36: Medical Outcomes Study Short-Form 36  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group scale,  
 CI: Confidence interval  
 FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy scale  
 GLAS: Cancer Linear Assessment Score

## ภาคผนวกที่ 2

### ลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์

ตารางที่ 8 สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์

	<b>Creieux, 1999[27]</b>	<b>Martin, 2003[28]</b>	<b>Sheffield, 1997[29]</b>
Evaluation type	Cost-effectiveness and cost-utility analyses	Cost-utility analysis	Cost-consequences analysis
Modelling used	Minimal	Yes	Yes
Perspective	Societal (USA)	Health service (UK)	Health service (USA)
Intervention/comparator	Erythropoietin vs transfusion alone	Erythropoietin (epoetin-alfa) vs placebo	Erythropoietin vs transfusion alone
Population	Typical cancer patient receiving chemotherapy	Stage IV breast cancer receiving chemotherapy	Typical cancer patient receiving chemotherapy
Outcomes considered	Transfusions; response rates; quality of life	Transfusions; quality of life; survival	Transfusions; transfusion-related adverse events; response rates; erythropoietin-related adverse events
Time-frame	4 months	1-3 years; extrapolation beyond 3 years as part of sensitivity analyses	6 months
Discounting	Stated to be none	Costs 6%, Benefits 1.5%	Not mentioned
Funding	Ortho Biotec	Johnson & Johnson	None mentioned



ตารางที่ 8 สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์ (ต่อ)

	<b>Creieux, 1999[27]</b>	<b>Martin, 2003[28]</b>	<b>Sheffield, 1997[29]</b>
Effectiveness (source): transfusion, response rate, survival	Abels 1993 (RCT) and two community cohort studies(Glaspy, 1997 and Demetri, 1998)	Littlewood, 2001 (RCT):breast cancer subgroup (36receiving erythropoietin and19 placebo)	Basket of eight RCTs, particularly Abels, 1993 and Case, 1993
Effective (data): survival	None	Approximate hazard ratio 0.72	None
QoL/utility (source)	Abels, 1993	Brown, 2001	Not considered
Cost year	Not stated	1997	Not stated
Measure	Cost-effectiveness ratio and cost per QALY	Cost per QALY	Cost relative to response
Cost year	1997; US\$	2000; GB£	1995; US\$
Base case	Outcome achieved with \$0.81 of erythropoietin assisted care, requires \$1 of standard care \$110,769 or \$214,391 per QALY (9% or 18% utility benefit, respectively); validity of use of cost per questioned by authors QALY	£8851 per QALY	Erythropoietin is dominated by transfusion alone (worse response at greater cost)



ตารางที่ 8 สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์ (ต่อ)

	<b>Cremieux, 1999[27]</b>	<b>Martin, 2003[28]</b>	<b>Sheffield, 1997[29]</b>
Chance variation in base case	Not stated	94% probability ICER <£30,000 per QALY	Not stated
Sensitivity analyses	Primary cost-effectiveness result said to be robust to a broad range of plausible assumptions	Sensitivity analyses show that the base case results are robust under various	Sensitivity analysis carried out. “Lower erythropoietin dosages and higher numbers of transfused units in the transfusion only group yielded approximately equivalent costs”