

ต้นทุนประสิทธิผลและภาระงบประมาณของ erlotinib และ gefitinib สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก  
ภายหลังความล้มเหลวจากการใช้เคมีบำบัดในลำดับแรก

Cost effectiveness and budget impact of erlotinib and gefitinib for patients with non-small-cell lung cancer  
after failure to first-line chemotherapy

สุพล ลิมวัฒนานนท์<sup>1</sup>

เอี่ยมแข สุขประเสริฐ<sup>2</sup>

อรอนงค์ วลีขจรเลิศ<sup>3</sup>

ธนนรงค์ รัตนโชติพานิช<sup>3</sup>

พิมพ์ประกาย กิจวิธ<sup>1</sup>

ศิริอร โมนะเทศ<sup>1</sup>

จุฬารัตน์ ลิมวัฒนานนท์<sup>1</sup>

<sup>1</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup> คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>3</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

## สารบัญ

บทสรุปผู้บริหาร .....	2
1. ข้อมูลพื้นฐาน.....	3
1.1 โรคและเทคโนโลยี .....	3
1.2 ทบทวนวรรณกรรม.....	4
2. วัตถุประสงค์.....	6
3. วิธีการศึกษา.....	6
3.1 กลุ่มเป้าหมายและยาที่ศึกษา.....	6
3.2 รูปแบบการศึกษา.....	7
4. ผลการศึกษา .....	13
4.1 Reference case analysis .....	13
4.2 Sensitivity analysis.....	15
4.3 ภาวะงบประมาณ.....	18
5. สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	19
เอกสารอ้างอิง.....	20

## บทสรุปผู้บริหาร

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small-cell lung cancer) มักมารับการรักษาในระยะที่โรคลุกลามหรือแพร่กระจายซึ่งไม่เหมาะกับการผ่าตัด บัญชียาหลักแห่งชาติแนะนำเคมีบำบัด docetaxel เป็นยาลำดับสอง ในขณะที่ tyrosine kinase inhibitors (TKI) ได้แก่ erlotinib และ gefitinib ซึ่งเป็นยาต้านประทุนและมีราคาแพงกว่า ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย จึงมีผลข้างเคียงต่อการกดเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าและน่าจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีกว่า การศึกษานี้ประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของยา erlotinib และ gefitinib เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel ที่ใช้เป็นลำดับสองสำหรับผู้ป่วยในระยะลุกลามที่ไม่ได้ตรวจ EGFR mutation และประมาณผลกระทบต่องบประมาณในผู้ป่วยเป้าหมาย

**วิธีการศึกษา** ใช้ตัวแบบ Markov รอบละ 3 เดือนในการแจกแจงสถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลงในกรอบระยะเวลา 3 ปี เพื่อคำนวณต้นทุนรวม ณ. ปี 2554 ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพและของสังคม และคำนวณประสิทธิผลในรูปของปีชีพ (life year, LY) และปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (quality-adjusted life year, QALY) ซึ่งวัดจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยใช้เครื่องมือ Euro-QoL 5 Dimension (EQ5D) ทำการปรับค่าอนาคตตั้งแต่ปีที่ 2 ของต้นทุนและประสิทธิผลด้วยอัตราลดร้อยละ 3 ต่อปี แม้ว่าการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบประสิทธิผลทางคลินิกที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ได้กำหนดสมมติฐานที่เข้าข้าง TKI โดยให้มีประสิทธิผลต่อ overall survival และ progression-free survival สูงกว่า docetaxel

**ผลการศึกษา** ใน reference case การใช้ docetaxel และ TKI ทำให้ผู้ป่วยมีอายุคาดโดยเฉลี่ย 0.883 และ 0.906 LY หรือ 0.519 และ 0.579 QALY ตามลำดับ ในขณะที่ erlotinib และ gefitinib ทำให้เกิดต้นทุนเพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ภายใต้มุมมองทางสังคม คิดเป็นมูลค่า 2,092,500 บาท และ 1,467,672 บาท ต่อ 1 QALY ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ารายได้เฉลี่ยต่อหัวประชากรของประเทศ (gross national income per capita, GNI) หลายเท่าตัว ทั้งนี้ ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ ค่า ICER ของ TKI สูงขึ้นจากการใช้มุมมองทางสังคมเล็กน้อย ผลจากการวิเคราะห์ความไว พบว่า การใช้ erlotinib และ gefitinib จะมีโอกาสคุ้มค่าประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 49.1 และ 55.2 ตามลำดับ) เมื่อสังคมมีความเต็มใจที่จะจ่าย (willingness to pay, WTP) สำหรับ 1 QALY ที่ประมาณ 1 ล้านบาท และจะมีโอกาสคุ้มค่ามากกว่าสามในสี่เมื่อ WTP สูงกว่า 4 ล้านบาท/QALY การลดราคาของ TKI ทั้งสองลงเหลือวันละประมาณ 1,040 บาท (ร้อยละ 40 ของราคา erlotinib) จะทำให้ค่า ICER ลดลงเหลือประมาณ 2 แสนบาท/QALY โดยจะเพิ่มภาระงบประมาณประมาณ 79 ล้านบาทสำหรับการใช้ TKI ในผู้ป่วย 6 พันราย และหากลดราคา TKI ลงเหลือวันละประมาณ 870 บาท (ร้อยละ 40 ของราคา gefitinib) ก็จะทำให้เกิดการประหยัดค่าใช้จ่ายเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ docetaxel สำหรับการให้ TKI ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ EGFR mutation แม้ว่าจะทำให้ค่า ICER ลดลงเป็นอย่างมาก (558,336 บาท/QALY สำหรับ gefitinib) แต่ก็ยังสูงกว่า GNI

## 1. ข้อมูลพื้นฐาน

### 1.1 โรคและเทคโนโลยี

ในประเทศไทย มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในเพศชายรองจากมะเร็งตับและอันดับสี่ในเพศหญิงรองจากมะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับ โดยมีอุบัติการณ์ 24.9 และ 9.7 ต่อแสนประชากร ตามลำดับ มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small-cell lung cancer, NSCLC) ซึ่งประกอบด้วย ชนิดเซลล์ผิว (squamous cell หรือ epidermoid carcinoma) ชนิดต่อม (adenocarcinoma) และชนิดเซลล์ใหญ่ (large-cell anaplastic) คิดเป็นสัดส่วนถึง 75-80% ของมะเร็งปอดทุกชนิด

ผู้ป่วย NSCLC ร้อยละ 70 มักมารับการรักษาในระยะที่โรคลุกลามหรือแพร่กระจาย (stage IIIB-IV) ซึ่งไม่เหมาะกับการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด (doublet chemotherapy) เป็นลำดับแรก (1<sup>st</sup> line) ถือเป็นวิธีการรักษาแบบมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่มักมีการกลับเป็นซ้ำ โดยพบว่าการใช้ยา docetaxel เป็นลำดับสอง (2<sup>nd</sup> line) ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตสูงกว่าการรักษาแบบประคับประคอง บัญชียาหลักแห่งชาติแนะนำสูตรที่เข้าพลาตินัม (platinum-based) คือ cisplatin (บัญชีย่อย ค) เป็นยาลำดับแรก และ docetaxel (บัญชีย่อย จ 2) เป็นยาลำดับสองเพียงอย่างเดียว

มีรายงานอุบัติการณ์การกลายพันธุ์ของยีน epidermal growth factor receptor (EGFR) ในเนื้อเยื่อมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ของผู้ป่วยไทยสูงถึง 58.1% ([วิโรจน์ ศรีอุฬารพงษ์, ไม่ระบุปี](#)) ในปัจจุบัน มียาใหม่ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย (targeted therapy) คือ human epidermal growth factor receptor type 1 (HER1) หรือ EGFR โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors, TKI) ได้แก่ erlotinib และ gefitinib ซึ่งใช้ในรูปแบบชนิดรับประทาน ยาดังกล่าวมีข้อดีคือ ผลข้างเคียงต่อการกดเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า docetaxel จึงน่าจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระหว่างการรักษาดีขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้เคมีบำบัด

ยา gefitinib (Iressa® -Zeneca) 250 มก. และ erlotinib (Tarceva® -Roche) 150 มก. ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา เมื่อ 5 พฤษภาคม 2546 และ 18 พฤศจิกายน 2547 ตามลำดับ โดยมีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษา มะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) หรือแพร่กระจาย (metastatic) ภายหลังจากความล้มเหลวจากการใช้เคมีบำบัดในลำดับแรก

ผลการประเมินเทคโนโลยีในการรักษา NSCLC โดย National Institute for Clinical Excellence (NICE) ของอังกฤษครั้งล่าสุด (มิถุนายน 2553, [NICE technology appraisal guidance -TA162](#)) ซึ่งปรับปรุงจากครั้งแรก (พฤศจิกายน 2551) แนะนำให้ใช้ erlotinib เป็นทางเลือกของ docetaxel ที่ใช้เป็นลำดับสอง ก็ต่อเมื่อ erlotinib มีต้นทุนค่ายา ค่าบริหารยา ค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์ และค่าติดตามการใช้ใกล้เคียงกับต้นทุนของ docetaxel โดยไม่แนะนำให้ใช้ erlotinib ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนหรือมีข้อห้ามใช้ต่อ docetaxel และไม่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับสาม หลังจาก docetaxel

สำหรับ gefitinib ผลการประเมินของ NICE (กรกฎาคม 2553, [NICE-TA192](#)) ซึ่งจะปรับปรุงครั้งต่อไป เมษายน 2556) แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกของยาลำดับแรกในการรักษา NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจายเมื่อมีผลบวกต่อ EGFR-TK mutation และจำหน่ายตามข้อตกลงในโครงการเข้าถึงยา (patient access scheme) ของ Department of Health (คือ เหม่าจ่าย 12,200 ปอนด์สเตอร์ลิงต่อรายและไม่ต้องจ่ายหากใช้ไม่ถึง 3 เดือน ในขณะที่ราคาจำหน่ายไม่รวม VAT ของ gefitinib 250 mg คือ 2,167.71 ปอนด์สเตอร์ลิงต่อแผง 30 เม็ด)

ในประเทศไทย TKIs ทั้งสองชนิดขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับ NSCLC โดยให้ใช้เป็นยาลำดับสอง ทำนองเดียวกับ docetaxel และ pemetrexed เมื่อไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน และเมื่อไม่นานมานี้ gefitinib และ pemetrexed ได้รับการอนุมัติสำหรับใช้เป็นลำดับแรก

ในระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลางกำหนดให้โรงพยาบาลลงทะเบียนผู้ป่วยกับ สกส. เพื่อเบิกจ่าย TKI ในระบบจ่ายตรง โดยมีเงื่อนไขให้ใช้ erlotinib และ gefitinib สำหรับมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัดกลุ่ม platinum และ docetaxel แล้ว พบว่า ในช่วงเวลา 5 ปี (มกราคม 2549 – ธันวาคม 2553) มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองในระบบจ่ายตรงรวม 778 ราย โดยมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ 66 ปี ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ใช้ erlotinib (N=477) เป็นเพศชาย ในขณะที่ผู้ใช้ gefitinib (N=301) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (Prasongsook et al., 2011) พบว่า การใช้ TKI เป็นลำดับแรก มีน้อยเพียง 5-6% ส่วนใหญ่ใช้เป็นลำดับหลัง โดยสำหรับ erlotinib 28% ใช้เป็นยาลำดับสอง และอีก 2 ใน 3 ใช้เป็นลำดับสามหรือหลังจากนั้น ในขณะที่การใช้ gefitinib 44% เป็นลำดับสอง ที่เหลืออีกประมาณครึ่งหนึ่งใช้เป็นลำดับสามหรือหลังจากนั้น

สำหรับระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) อนุมัติการเบิกจ่ายสำหรับ 2<sup>nd</sup> line docetaxel ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (บัญชีย่อย จ. 2) โดยเคยมีการแจ้งราคาเฉลี่ยจัดซื้อรวมของ สปสช. เท่ากับ 574 บาท (20 มก.) และ 1,757 บาท (80 มก.)

## 1.2 ทบทวนวรรณกรรม

### 1.2.1 ประสิทธิภาพทางคลินิก

การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled clinical trial, RCT) ยืนยันประสิทธิภาพของการใช้ยาลำดับสอง ภายหลังจากความล้มเหลวจากเคมีบำบัดสูตรผสมในการรักษา advanced NSCLC มีดังต่อไปนี้

docetaxel มี 1 การศึกษา คือ TAX317 (Shepherd et al., 2000) พบว่า มีประสิทธิภาพสูงกว่าการดูแลแบบประคับประคอง (best supportive care) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย hazard ratio (HR) สำหรับ overall survival (OS) เท่ากับ 0.484 (95% CI, 0.24-0.96 สำหรับ intent-to-treat analysis ซึ่งรายงานใหม่โดย Hawkins et al., 2009)

erlotinib มี 2 การศึกษา ได้แก่ (1) BR21 (Shepherd et al., 2005) โดยผู้ป่วยไทยเป็นส่วนหนึ่ง พบว่า มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อัตราตอบสนอง (response rate) แบบ complete (CR) และ partial (PR) เท่ากับ 8.9% vs. <1%; การลุกลามโรค (progression-free survival, PFS): มีรยะฐาน 2.2 vs. 1.8 เดือน, HR: 0.61 (95% CI, 0.51-0.74); และ OS: มีรยะฐาน 6.7 vs. 4.7 เดือน, HR: 0.70 (95% CI, 0.58-0.85); และ (2) TITAN (Ciuleanu et al., 2012) พบว่า มีประสิทธิภาพแตกต่างจาก docetaxel/pemetrexed อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ดีกว่า สำหรับ OS: HR, 0.96 (95% CI, 0.78-1.19); แต่แยกว่าสำหรับ PFS: HR, 1.19 (95% CI, 0.97-1.46)

gefitinib มี 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก ได้แก่ (1) ISEL (Thatcher et al., 2005) โดยผู้ป่วยประมาณครึ่ง-ครึ่งได้ยาแบบลำดับสองและลำดับสาม พบว่า gefitinib มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ OS: HR, 0.89 (95% CI, 0.77-1.02); และดีกว่ายาหลอกสำหรับ treatment failure: HR, 0.82 (95% CI, 0.73-0.92); และ (2) EORTC08021 (Gaafar et al., 2011) พบว่า ดีกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับ OS: HR, 0.81 (95% CI, 0.59-1.12); และดีกว่าสำหรับ PFS: HR, 0.61 (95% CI, 0.45-0.83) มี 4 การศึกษาที่เปรียบเทียบ gefitinib กับ docetaxel โดยพบว่าทั้งหมดแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ (1) SIGN (Cufer et al., 2006) ซึ่งเป็น phase II RCT สำหรับ OS: HR, 0.97 (95% CI, 0.61-1.52); สำหรับ PFS: HR, 0.94 (95% CI, 0.64-1.39); (2)

INTEREST (Kim et al., 2008) ซึ่งเป็น non-inferiority RCT สำหรับ OS: HR, 1.015 (96% CI threshold, 0.901-1.143); สำหรับ PFS: HR, 1.04 (95% CI, 0.93-1.18); (3) V-15-32 (Maruyama et al., 2008) สำหรับ OS: HR, 1.12 (95% CI, 0.89-1.40); สำหรับ PFS: HR, 0.90 (95% CI, 0.72-1.12); และ (4) ISTANA (Lee et al., 2010) สำหรับ OS: HR, 0.870 (95% CI, 0.613-1.236); สำหรับ PFS: HR, 0.729 (95% CI, 0.507-1.048) คำนวณจากเดิม one-sided P-value)

จาก network meta-analysis ที่ได้รับทุนสนับสนุนจากผู้ผลิต erlotinib (Hawkins et al., 2009) ซึ่งใช้ข้อมูลจาก RCT ของยาลำดับสองสำหรับ NSCLC ระยะลุกลาม โดยพิจารณาประสิทธิผลต่อ OS สำหรับเคมีบำบัด (docetaxel และ pemetrexed) และ TKI (erlotinib และ gefitinib) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (TAX317, BR21, ISEL) และที่เปรียบเทียบ gefitinib กับเคมีบำบัด (JMEI, SIGN และ INTEREST) รวม 6 การศึกษา พบว่า erlotinib น่าจะมีประสิทธิผลสูงที่สุด ตามมาด้วย pemetrexed, docetaxel, gefitinib และยาหลอก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ใช้ข้อมูลของ EORTC08021 และ RCT ในญี่ปุ่น (V-15-32) หรือเกาหลี (ISTANA) และยังไม่มียาที่ออกมาภายหลัง (TITAN) ซึ่งเปรียบเทียบ erlotinib กับเคมีบำบัดโดยตรง

การศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังของ Prasongsook et al. (2011) ในผู้ป่วยระบบหายใจของสวัสดิการโรงพยาบาลข้าราชการจำนวน 778 ราย (มกราคม 2549 – ธันวาคม 2553) พบ mean OS สำหรับ erlotinib และ gefitinib เท่ากับ 381.2 และ 455.0 วัน ตามลำดับ

โดยสรุป การศึกษาจนถึงปัจจุบันซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิกระหว่าง TKI กับ docetaxel ที่ใช้ภายหลังความล้มเหลวจาก first-line platinum-based doublet chemotherapy ซึ่งเป็น RCT แบบ head-to-head จำนวน 5 การศึกษา (SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA และ TITAN) ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะ primary endpoint (overall survival, OS) หรือ secondary endpoint (progression-free survival, PFS)

### 1.2.2 ต้นทุน-ประสิทธิผล

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์อย่างเต็มรูปแบบ (full economic evaluation) ซึ่งวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis, CEA) ด้วยการสร้างตัวแบบ (modeling) และได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติแบบ full text พบจำนวน 1 การศึกษาสำหรับ docetaxel (Holmes et al., 2004), 2 การศึกษาสำหรับ erlotinib (Carlson et al., 2008; Lewis et al., 2010) และ 1 การศึกษาสำหรับ gefitinib นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่นำเสนอหรือเป็นบทความย่อในการประชุมทางวิชาการของสมาคมหรือองค์กรที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง เช่น ASCO, JTO, CMSTO สำหรับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ alongside RCT ที่พบ คือ Bradbury et al., 2010 ของ BR21 และ Horgan et al., 2011 ของ INTEREST

ในประเทศไทย Thongprasert et al. (2012) เปรียบเทียบความคุ้มค่าระหว่าง erlotinib, gefitinib, docetaxel และ pemetrexed ภายใต้มุมมองของกรมบัญชีกลางในกรอบระยะเวลา 2 ปี โดยสมมติให้ประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ (เลือกเฉพาะ grade 3-4 และ grade-2 alopecia) ของ erlotinib เหมือนกับของ gefitinib (อ้างอิงจาก INTEREST) และของ docetaxel และ pemetrexed อ้างอิงจาก Hanna et al. (2004) ทั้งนี้ กำหนดให้ 13.6% ของผู้ที่ใช้ docetaxel ได้รับ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) เพื่อป้องกัน neutropenia (ข้อมูลของ INTEREST) การศึกษานี้รายงานว่า gefitinib มีความคุ้มค่าที่สุด เพราะเป็น economic dominance ของยาที่เหลือทั้งสามตัว และ erlotinib เป็น economic dominance ของ pemetrexed โดยมีค่า ICER เท่ากับ 3.776 ล้านบาท/QALY เมื่อเทียบกับ docetaxel

มีข้อสังเกตในการศึกษานี้ว่า ในด้านประสิทธิผล แม้ว่า จำนวนปีชีพ (life year, LY) ของ TKI ทั้งสอง (0.9613 ปี) จะสั้นกว่าของ docetaxel และ pemetrexed (0.9744 ปี) แต่ปีชีพที่ปรับคุณภาพชีวิต (quality-adjusted life years,

QALY) มีค่ามากกว่า (0.1745 vs 0.1606 และ 0.1715 QALY ตามลำดับ) เนื่องจากความสำคัญของคุณภาพชีวิตในรูปแบบของค่า utility ที่ลดลงเพราะอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ตั้งแต่ 0.0449 สำหรับ alopecia ถึง 0.09 สำหรับ febrile neutropenia) สำหรับต้นทุนรวม (total cost) ของ docetaxel (196,313 บาท) ซึ่งสูงกว่าของ gefitinib (188,848 บาท) มาจากการกำหนดราคาสำหรับ docetaxel ไว้ค่อนข้างแพง เนื่องจากใช้ตามราคาของ Taxotere® (43,977 บาท/รอบ) เมื่อเทียบกับราคาของ gefitinib (42,851 บาท) และ erlotinib (56,840 บาท) ซึ่งกำหนดไว้ 6 เดือน (8 รอบ ตาม CPG ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่) นอกจากนี้ ยังเกิดจากต้นทุนการรักษา adverse event ของ docetaxel (16,597 บาท) ซึ่งสูงกว่า TKI (1,235 บาท) มากเมื่อเทียบกับส่วนต่างของค่ายา

## 2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินต้นทุนและประสิทธิผลของยา erlotinib และ gefitinib เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel ที่ใช้เป็นลำดับสอง สำหรับ NSCLC ระยะลุกลาม
2. เพื่อประมาณผลกระทบต่อภาระงบประมาณของประเทศ (budget impact) จากค่ายาที่ต้องใช้ในผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายเป็นระยะเวลา 5 ปี

## 3. วิธีการศึกษา

### 3.1 กลุ่มเป้าหมายและยาที่ศึกษา

ตามเงื่อนไขที่เสนอโดยคณะกรรมการสาขา ในคณะกรรมการบัญญัติหลักแห่งชาติ คือ ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) หรือแพร่กระจาย (metastatic) stage IIIB-IV ซึ่งตรวจพบผลบวกต่อการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma คนไทย 57.4% ซึ่งสัมพันธ์กับการไม่สูบบุหรี่ และตอบสนองต่อ TKIs ได้ดีกว่าคนผิวขาว (วิโรจน์ ศรีอุฬารพงษ์ ไม่ระบุปี) และเคยใช้เคมีบำบัดตามมาตรฐานการรักษาในลำดับแรกมาแล้ว นอกจากนี้ กำหนดให้ผู้ป่วยอยู่ในสภาพร่างกายดีมาก คือ มี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status scale 0-1: Asymptomatic (normal activity) – Ambulatory symptomatic (Able to carry out activity of daily living) และไม่ใช่ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) (ตามแนวทางกำกับการใช้ยา docetaxel ในบัญชี ๑.2)

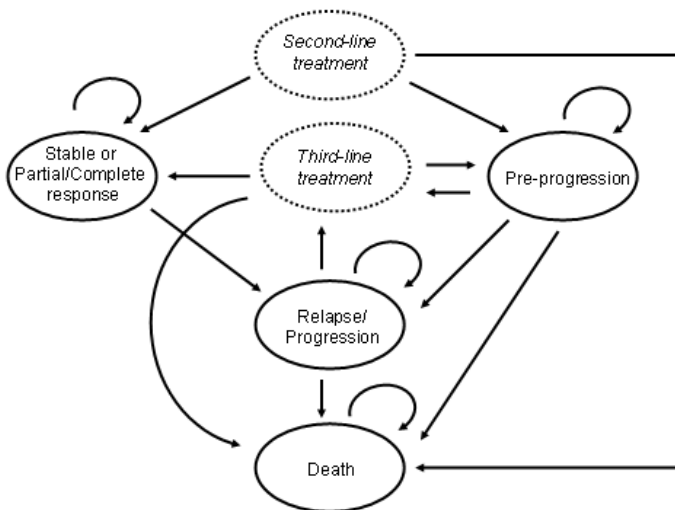
ในทางเวชปฏิบัติ การทดสอบ EGFR mutation ทำเพื่อเลือกใช้ TKIs เป็นลำดับแรก ดังนั้น กลุ่มเป้าหมายในการศึกษานี้จะครอบคลุมทางเลือกสำหรับยาลำดับสองในผู้ป่วย NSCLC ทั่วไปโดยไม่มีการตรวจ EGFR mutation อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาบางชิ้น (Douillard et al., 2010) รายงานว่า การใช้ gefitinib ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ EGFR mutation มีประสิทธิผลยับยั้งการลุกลามของโรค (disease-free survival, DFS) และการตอบสนองต่อยา (objective response) สูงกว่าการใช้ docetaxel การศึกษานี้จึงนำเสนอเฉพาะดังกล่าวในการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

ทางเลือกที่ศึกษา ได้แก่ ยาเม็ดรับประทาน erlotinib (Tarceva®) ขนาดใช้ 150 มก.ต่อวัน และ gefitinib (Iressa®) ขนาดใช้ 250 มก.ต่อวัน กำหนดให้ใช้นาน 3 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับค่ามัธยฐานของระยะเวลาใช้ยาในการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของยาทั้งสอง (BR21, TITAN, ISEL และ INTEREST) ตัวเปรียบเทียบ (comparator) คือ ยาฉีด

docetaxel ที่เป็นยาชื่อสามัญ (generic) ขนาดใช้ 75 มก./ม.<sup>2</sup> หรือครั้งละ 120 มก. ห่างกัน 3 สัปดาห์ รวม 4 ครั้ง ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำในบัญชียาหลักแห่งชาติ และเท่ากับค่ามัธยฐานของระยะเวลาใช้ docetaxel ใน INTEREST

### 3.2 รูปแบบการศึกษา

ใช้ตัวแบบ Markov (รูปที่ 1.) ในการแจกแจงสถานะสุขภาพ (health state) เพื่อคำนวณต้นทุนรวม (total cost) ภายได้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพและมุมมองทางสังคม ตามข้อแนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ สำหรับประเทศไทย (อุษา ฉายเกียรติแก้ว และคณะ, 2552) ทั้งนี้ราคาต่อหน่วยของทรัพยากรที่ใช้บางส่วนอ้างอิงจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (อาทร รั้วไพบูลย์, 2554) ซึ่งเป็นมูลค่าในปี 2552 จึงมีการปรับให้เป็นค่าเงินในปีคองที่ในปี 2554 สำหรับประสิทธิผล (effectiveness) ได้แก่ ปีชีพ (life year, LY) และปีชีพที่ปรับคุณภาพชีวิต (quality-adjusted life year, QALY) โดยวัดคุณภาพชีวิตด้วยการสัมภาษณ์ตัวอย่างผู้ป่วย NSCLC ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยใช้เครื่องมือ Euro-Quality of Life 5 Dimensions (EQ5D) แล้วแปลงเป็นอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งมีค่า 0-1 โดยใช้สมการซึ่งได้จากวิธี time trade off ของตัวแทนประชากรไทย (Tongsiri, 2009)



รูปที่ 1. สถานะสุขภาพของ NSCLC เมื่อใช้ยาลำดับสอง

กำหนดให้แต่ละรอบ (Markov cycle) เท่ากับ 3 เดือนตามระยะเวลาของการใช้ docetaxel เนื่องจากผู้ป่วย NCLC ในระยะลุกลามมักเสียชีวิตเร็ว จึงกำหนดกรอบระยะเวลา (time horizon) รวมทั้งสิ้น 3 ปี (หรือ 12 รอบ) โดยปรับค่าอนาคต (future value) ในปีที่ 2 ของทั้งต้นทุนและประสิทธิผลให้เป็นค่าปัจจุบัน (present value) ด้วยอัตราลด (discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี

#### 3.2.1 การวิเคราะห์หลัก (reference case analysis)

ตารางที่ 1. สรุปตัวแปรสำคัญที่ใช้จำลองการดำเนินของโรคในตัวแบบ Markov เพื่อใช้คำนวณต้นทุนและประสิทธิผล ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากการใช้ยา docetaxel ใน Markov cycle แรก ได้จากค่า overall survival (OS) ที่ระยะเวลา 3 เดือนของ docetaxel arm ใน RCT ซึ่งเปรียบเทียบกับ best supportive care (TAX317), gefitinib (SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA) และ erlotinib (TITAN) รวมทั้งสิ้น 6 การศึกษา โดยแปลงเป็น mortality rate เพื่อเฉลี่ยแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted average) ตามจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา แล้วจึงแปลงกลับเป็นค่าความ



น่าจะเป็น สำหรับความน่าจะเป็นของการลุกลามของโรค (progression) ได้จากผลต่างระหว่าง OS และ progression-free survival (PFS) ใน RCT ข้างต้น (ยกเว้น TAX317) โดยนำมาเฉลี่ยด้วยวิธีเดียวกัน

ตารางที่ 1. ตัวแปรสำคัญด้านความน่าจะเป็นและประสิทธิผลทางคลินิกในการจำลองการดำเนินของโรค

	Reference case (Sensitivity analysis)	ที่มา
<b>1. ความน่าจะเป็น</b>		
เสียชีวิต: 2 <sup>nd</sup> line docetaxel	0.199	TAX317, SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA, TITAN
	0.50	TAX317, SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA, TITAN
Clinical response: 2 <sup>nd</sup> line docetaxel <sup>n</sup>	(0.63)	(95% CI upper limit)
	(0.211) <sup>ก</sup>	EGFR mutation subgroup (Douillard et al., 2010)
Progression: 2 <sup>nd</sup> line docetaxel	0.369	SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA, TITAN
Relapse: 2 <sup>nd</sup> line docetaxel	0.20	Expert
เสียชีวิตจาก progression/relapse	0.65	National IP data (2006-2011)
เสียชีวิต: 3 <sup>rd</sup> line docetaxel	0.220	National IP data (2006-2011)
Relapse: 3 <sup>rd</sup> line	0.30	Expert
<b>2. ประสิทธิภาพทางคลินิก</b>		
	0.96	TITAN
HR OS: 2 <sup>nd</sup> line TKI vs. docetaxel	(erlotinib: 0.78-1.19)	TITAN (95% CI)
	(gefitinib: 0.92-1.13)	SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA (95% CI)
	(1.00)	EGFR mutation subgroup (Douillard et al., 2010)
	0.95	SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA
HR PFS: 2 <sup>nd</sup> line TKI vs. docetaxel	(erlotinib: 0.97-1.46)	TITAN (95% CI)
	(gefitinib: 0.83-1.09)	SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA (95% CI)
	(0.40) <sup>ก</sup>	EGFR mutation subgroup (Douillard et al., 2010)
HR OS: 3 <sup>rd</sup> line vs. 2 <sup>nd</sup> line TKI	1.228	ISEL
	(1.0)	(assumed)
RR CR: 3 <sup>rd</sup> line vs. 2 <sup>nd</sup> line TKI	1.105	ISEL
	(1.0)	(assumed)
<b>3. สัดส่วนยาลำดับสาม หากไม่ตอบสนองลำดับสอง</b>		
ได้รับ 3 <sup>rd</sup> line erlotinib	0.20	Expert
	(0.05-0.30)	
ได้รับ 3 <sup>rd</sup> line gefitinib	0.10	Expert
	(0.05-0.30)	
ได้รับ 3 <sup>rd</sup> line docetaxel	0.40	Expert
	(0.30-0.50)	

<sup>n</sup>. รวมถึง partial response, complete response และ stable disease

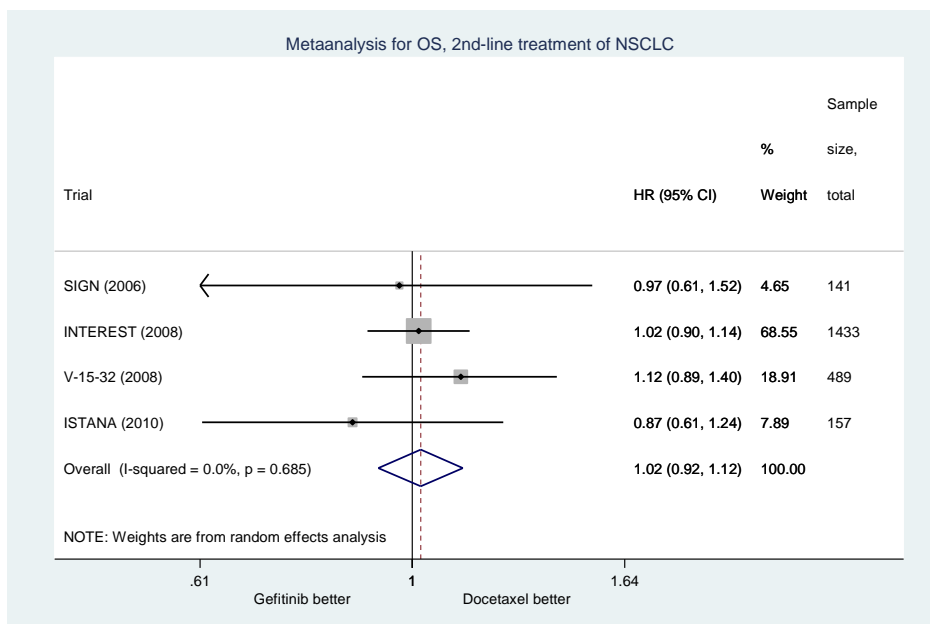
<sup>ก</sup> เป็นค่าที่ทำให้ clinical response ของ gefitinib เท่ากับ 0.423 ซึ่งใกล้เคียงกับ objective response ตามรายงานของ Douillard et al. (2010) เมื่อกำหนดให้อัตราตอบสนองต่อ docetaxel เท่ากับ 0.211 ตามรายงานฉบับเดียวกัน

HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RR = relative risk, risk ratio; CR = clinical response

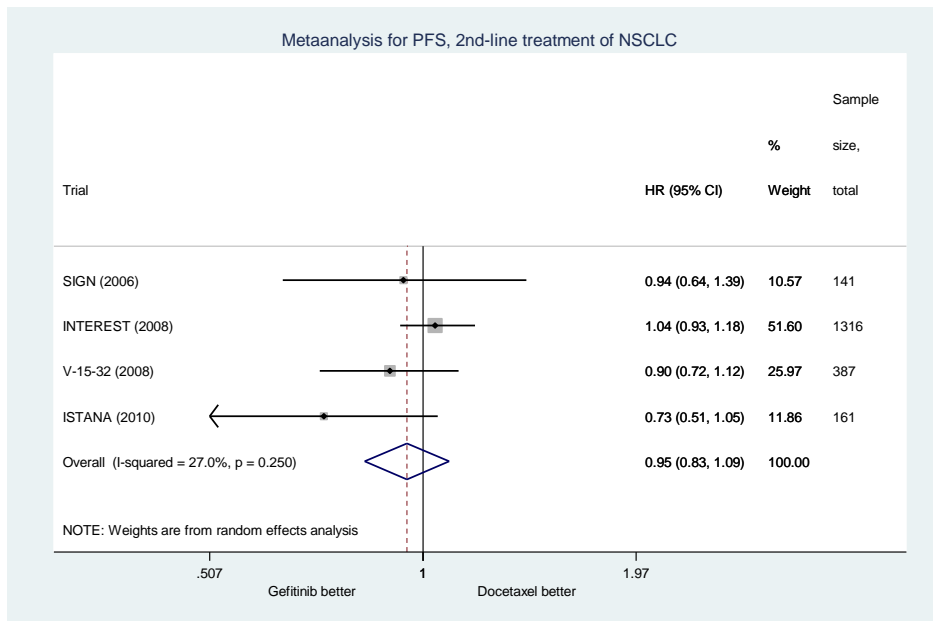
อัตราการตอบสนองทางคลินิก (clinical response, CR) ต่อยา 2<sup>nd</sup> line docetaxel คำนวณจากสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ประเมินได้เป็น partial response, complete response และ stable disease ใน 6 การศึกษาข้างต้น

การเสียชีวิตภายหลังโรคลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ ใช้ค่า OS จากฐานข้อมูลผู้ป่วยในของ สปสช. ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่นอนโรงพยาบาลครั้งแรกในปี 2549-2554 โดยเลือกรายที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

สำหรับประสิทธิผลทางคลินิก (clinical efficacy) ต่อ primary endpoint (OS) และ secondary endpoint (PFS) ของ TKI ใน reference case นั้น เมื่อทำ meta-analysis แบบ direct comparison ของ gefitinib เปรียบเทียบกับ docetaxel (SIGN, INTEREST, V-15-32 และ ISTANA) (รูปที่ 2ก. และ 2ข.) และ indirect comparison เพื่อเปรียบเทียบกับ gefitinib กับ erlotinib โดยรวมกับ RCT ของ erlotinib (TITAN) ที่มี docetaxel เป็นตัวเปรียบเทียบ และที่ใช้ placebo-controlled RCT (BR21, ISEL และ EORTC) เป็นตัวแปรร่วม โดยใช้ random-effects meta-regression ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TKI ทั้งสอง (ตารางที่ 2.) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ ได้มีสมมติฐานให้ประสิทธิผลทางคลินิกของ TKI สูงกว่า docetaxel และให้ของ erlotinib เท่ากับ gefitinib โดยกำหนด hazard ratio (HR) สำหรับ OS ให้เป็นไปตาม erlotinib ใน TITAN และสำหรับ PFS ให้เป็นไปตาม gefitinib ที่ได้จากการทำ meta-analysis



รูปที่ 2ก. Meta-analysis สำหรับ HR ต่อ OS ของ gefitinib เปรียบเทียบกับ docetaxel



รูปที่ 2๑. Meta-analysis สำหรับ HR ต่อ PFS ของ gefitinib เปรียบเทียบกับ docetaxel

ตารางที่ 2. Meta-regression สำหรับ HR ต่อ OS และ PFS ของ gefitinib เปรียบเทียบกับ erlotinib

	OS		PFS	
	Pooled estimate	95% CI	Pooled estimate	95% CI
ก. ไม่มี Placebo-controlled trial เป็นตัวแปรร่วม (N=5) <sup>ก</sup>				
Gefitinib vs. Erlotinib	1.06	0.73 – 1.54	0.80	0.49 – 1.29
ข. มี Placebo-controlled trial เป็นตัวแปรร่วม (N=8) <sup>ข</sup>				
Gefitinib vs. Erlotinib	1.15	0.93 – 1.43	0.96	0.64 – 1.43
Placebo-controlled trial	0.82	0.68 – 0.99	0.70	0.49 – 1.01

<sup>ก</sup> ได้แก่ SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA และ TITAN

<sup>ข</sup> ได้แก่ SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA, TITAN; ISEL, EORTC และ BR21

สำหรับประสิทธิผลของ TKI ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ EGFR mutation ใช้ข้อมูลจากการเปรียบเทียบ gefitinib กับ docetaxel (N=141 vs. 156) ซึ่งไม่ใช่ intent-to-treat analysis ของ INTEREST (Douillard et al., 2010) โดยไม่พบนัยสำคัญทางสถิติสำหรับ OS primary endpoint แต่พบประสิทธิผลที่ดีกว่าสำหรับ secondary endpoint คือ PFS (HR, 0.16, P=0.001) และ objective response rate -ORR (42.1% vs. 21.1%, P=0.04) ค่าดังกล่าวจึงนำไปใช้ในการทำ sensitivity analysis

ประสิทธิผลของ TKI ในกรณีที่ใช้เป็นยาลำดับสาม ไม่พบข้อมูลจาก BR21 ซึ่งมีผู้ป่วยครึ่งหนึ่งใช้ erlotinib เป็นลำดับสาม จึงใช้ผลจากการเปรียบเทียบกับกรณีที่ใช้เป็นลำดับสอง ใน ISEL ซึ่งผู้ป่วยครึ่งหนึ่งได้รับ gefitinib เป็นลำดับสาม หลังจากเคยได้ 2<sup>nd</sup> line docetaxel

นอกจากนี้ กำหนดให้ ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ 2<sup>nd</sup> line TKI มีโอกาสได้รับ 3<sup>rd</sup> line docetaxel ในขณะที่ความน่าจะเป็นในการได้รับ 3<sup>rd</sup> line TKI ต่ำกว่า (ร้อยละ 30 โดยสองในสามได้ erlotinib และ หนึ่งในสามได้ gefitinib)

สำหรับตัวแปรต้นทุน (ตารางที่ 3.) ค่ายาที่นำมาเปรียบเทียบได้จากข้อมูลของคณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งเท่ากับหรือใกล้เคียงกับราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติที่รายงานโดยศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>1</sup> โดยราคา docetaxel เป็นของผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาต้นแบบ (ราคาของ Taxotere® ใช้สำหรับภาวะวิเคราะห์ความไว) ต้นทุนจากการรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากยา พิษเฉพาะที่สำคัญ ได้แก่ febrile neutropenia และ pneumonitis โดยใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก RCT ของ gefitinib ที่เปรียบเทียบกับ docetaxel คือ INTEREST และ ISEL โดยกำหนดให้ความน่าจะเป็นในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ erlotinib เท่ากับของ gefitinib และในกรณี pneumonitis ของ docetaxel ให้เท่ากับของ gefitinib

ค่าใช้จ่ายในการรักษาแบบประคับประคอง ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อยาก่อนโรคลุกลาม (pre-progression) ได้จากผลรวมของค่ายาแก้ปวดที่ออกฤทธิ์แรง (fentanyl patch และ morphine) ค่าฉายรังสีซึ่งกำหนดความน่าจะเป็นเท่ากับผู้ป่วยร้อยละ 35 และค่านอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยร้อยละ 50 ในกรณีการกลับเป็นซ้ำหรือโรคลุกลาม กำหนดให้เสียค่าใช้จ่ายเท่ากัน โดยเป็นผลรวมระหว่างค่าใช้จ่ายกรณีที่ไม่มีตอบสนองกับค่าการให้ออกซิเจนในโรงพยาบาล สำหรับต้นทุนอื่นที่ไม่ใช่ด้านสุขภาพและต้นทุนทางอ้อม ได้แก่ ค่าเดินทาง และค่าเสียเวลา ได้จากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (อาทรร รั้วไพบูลย์ 2554) โดยปรับเป็นค่าเงินคงที่ในปี 2554

ค่า utility ได้จากการแปลงค่า EQ5D ที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ใช้บริการของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ในระหว่างเดือน พฤษภาคม – มิถุนายน 2555 จำนวน 20 ราย โดยได้ข้อมูลสำหรับทุก health state ยกเว้น กรณีไม่ตอบสนองก่อนโรคลุกลาม จึงดัดแปลงจากค่าใน Nafees et al. (2008) ซึ่งรายงานสำหรับการไม่ตอบสนองเท่ากับ 0.473 นอกจากนี้ utility สำหรับ gefitinib (ซึ่งยังไม่พบผู้ป่วย) กำหนดให้เท่ากับของ erlotinib

ตารางที่ 3. ต้นทุนต่อหน่วย (บาทในปี 2554) และค่า utility (0-1)

	Reference case (Sensitivity analysis)	ที่มา
ก. ต้นทุน (cost)		
1. ด้านสุขภาพ(direct health care)		
1.1 ยาและการรักษาที่เกี่ยวข้อง		
ยา erlotinib (Tarceva®) 30 เม็ด	78,057 (-60%)	คณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ
ยา gefitinib (Iressa®) 30 เม็ด	65,500 (-60%)	คณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ
ยา docetaxel		
20 มก.	2,782 (7,352)	คณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ (generic)
80 มก.	10,700 (25,655)	(Taxotere®)
การบริหารยา docetaxel	3,719	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)

<sup>1</sup> ค่ามัธยฐานของราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (มกราคม-มิถุนายน 2554) สำหรับ erlotinib (Tarceva® –Roche)<sup>1</sup> 150 มก. และ gefitinib (Iressa® –Astra Zeneca)<sup>1</sup> 250 มก. คือ 82,497 บาท และ 65,500.05 บาท ต่อขนาดบรรจุ 30 เม็ด ตามลำดับ ในขณะที่ราคาของ docetaxel คือ 2,782 บาท (Daxotel® –Fresenius) และ 7,351.97 บาท (Taxotere® –Sanofi Aventis) สำหรับขนาด 20 มก./0.5 มล. และ 10,700 บาท (Daxotel® –Fresenius) และ 25,654.32 บาท (Taxotere® –Sanofi Aventis) สำหรับขนาด 80 มก./2 มล.

สำหรับราคาที่เสนอคณะกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ ณ วันที่ 30 ตุลาคม 2553 เป็นดังนี้ erlotinib (Tarceva®) 150 มก. 30 เม็ด เท่ากับ 78,057 บาท (ราคาตาม price list คือ 86,884 บาท); gefitinib (Iressa®) 250 มก. 30 เม็ด เท่ากับ 65,500.05 บาท (เท่ากับราคาตาม price list); และ docetaxel (Taxotere®) 20 มก./0.5 มล. และ 80 มก./2 มล. เท่ากับ 7,351.97 และ 25,654.32 บาท ซึ่งเท่ากับมัธยฐานของราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ ในขณะที่ราคาตาม price list คือ 7,811 และ 28,335 ตามลำดับ

	Reference case (Sensitivity analysis)	ที่มา
Chest X-ray	246	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
Complete blood count สำหรับ docetaxel	895	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
Computer topography	15,000	รพ. ศรีนครินทร์
Febrile neutropenia ต่อครั้ง	53,000	DRG payment
ความน่าจะเป็นจาก docetaxel	0.10	INTEREST (2008)
ความน่าจะเป็นจาก TKI	0.01	INTEREST (2008)
Pneumonitis ต่อครั้ง	70,000	DRG payment
ความน่าจะเป็นจาก docetaxel	0.03	ISEL (2005); INTEREST (2008)
ความน่าจะเป็นจาก TKI	0.03	ISEL (2005); INTEREST (2008)
ฉายรังสี (radiation)	12,333	รพ. ศรีนครินทร์ และรายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
ความน่าจะเป็น	0.35	Expert
นอนโรงพยาบาลต่อวัน (hospital day cost)	1,215	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
1.2 รักษาประคับประคอง (palliative care)		
Pre-progression	28,467	รพ. ศรีนครินทร์ และรายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
Progression หรือ Relapse	42,867	รพ. ศรีนครินทร์ และรายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
2. ด้านอื่นและทางอ้อม (non-health care and indirect)		
ค่าเดินทางต่อครั้ง	152.88	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
ค่าเสียเวลาต่อวัน	102.43	รายการต้นทุนมาตรฐาน (2554)
ข. อรรถประโยชน์ (utility)		
ใช้ยา docetaxel	0.506	EQ5D (N=เพศชาย 3 เพศหญิง 3; อายุเฉลี่ย 55.5 ปี)
ใช้ยา TKI	0.726	EQ5D (N=เพศชาย 1; อายุ 75 ปี)
ตอบสนอง (response)	0.655	EQ5D (N=เพศชาย 4 เพศหญิง 5; อายุเฉลี่ย 63.7 ปี)
ไม่ตอบสนอง ก่อนลุกลาม (pre-progression)	0.45 (0.473)	ดัดแปลงจาก Nafees et al. (2008)
ลุกลาม (progression) หรือกลับเป็นซ้ำ (relapse)	0.397	EQ5D (N=เพศชาย 2 เพศหญิง 2; อายุเฉลี่ย 62.8 ปี)
เสียชีวิต (dead)	0	

### 3.2.2 การจัดการกับความไม่แน่นอน

ใช้การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis, SA) แบบทางเดียว (deterministic, one-way SA) สำหรับตัวแปรสำคัญในตัวแบบ Markov ดังนี้ (1) ประสิทธิภาพทางคลินิก ได้แก่ 95% CI ของอัตราตอบสนองต่อ docetaxel 95% CI ของ HR ของ TKI (เทียบกับ docetaxel) ต่อ OS และ PFS ประสิทธิภาพต่ออัตราตอบสนองและการเสียชีวิตเมื่อใช้เป็นลำดับสาม ที่เท่ากับการใช้เป็นลำดับสอง และสัดส่วนการได้ใช้ยาลำดับสาม หลังจากไม่ตอบสนองต่อยาลำดับสอง; (2) ต้นทุน ได้แก่ ราคา docetaxel ในกรณีที่ใช้ยาต้นแบบ (Taxotere®) ราคา TKI ที่ลดลง และระยะเวลาใช้ erlotinib และ gefitinib ที่นานกว่า 3 เดือน คือ หยุดใช้เมื่อโรคลุกลามตามตัวแบบ; (3) ค่า utility ที่ใช้ข้อมูลของต่างประเทศ (Nafees et al., 2008) และ (4) การปรับลด (discounting) สำหรับค่าอนาคตตั้งแต่ปีที่ 2 ในอัตราตั้งแต่ 0-5% ต่อปี

สำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic SA) ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata แสดงผลด้วย cost-effectiveness acceptability curve เมื่อกำหนดให้ความไม่แน่นอนของต้นทุนมีการแจกแจงข้อมูลแบบ

gamma และความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคและการเสียชีวิตรวมทั้ง utility มีการแจกแจงแบบ beta โดยหาความน่าจะเป็นที่ยา erlotinib และ gefitinib จะมีความคุ้มค่าภายใต้ willingness-to-pay threshold (บาท/QALY) ที่ระดับต่างๆ

## 4. ผลการศึกษา

### 4.1 Reference case analysis

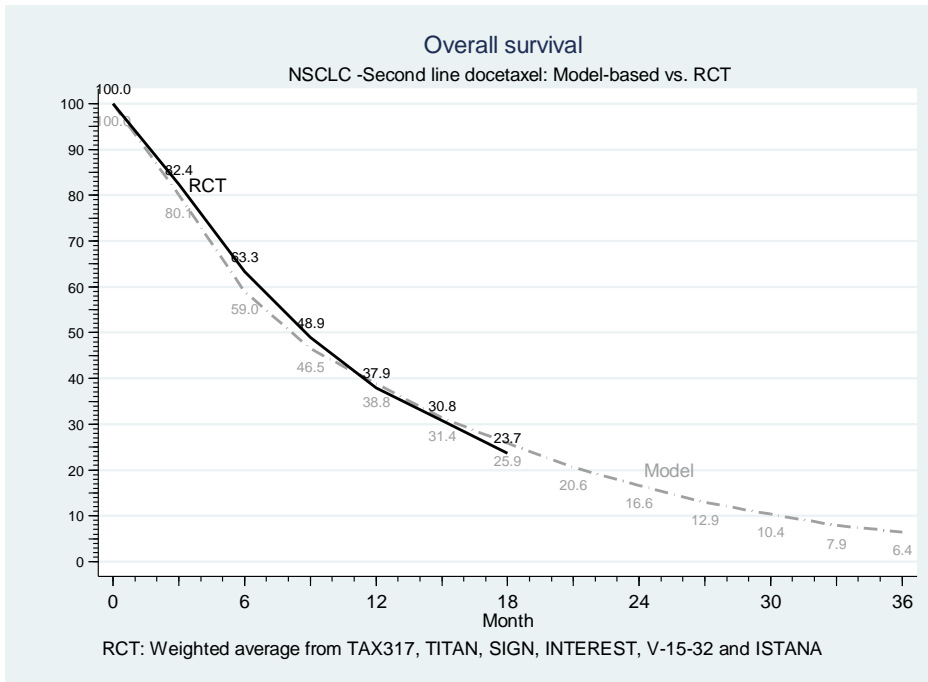
ตารางที่ 3. แสดงผลการจำลองผู้ป่วย NSCLC ที่ใช้ 2<sup>nd</sup> line docetaxel จำนวน 10,000 ราย ซึ่งการกระจายใน health state ต่างๆ ในแต่ละรอบ 3 เดือนของตัวแบบ Markov และจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตสะสม เมื่อการดำเนินของโรคครบทั้ง 12 รอบ พบการเสียชีวิตสะสมคิดเป็นร้อยละ 93.6

ตารางที่ 3. ผลการจำลองการดำเนินของโรค NSCLC สำหรับ 2<sup>nd</sup> line docetaxel

รอบที่ (Markov cycle)	ตอบสนอง (response)		ไม่ตอบสนอง ก่อนลุกลาม (pre-progression)		กลับเป็นซ้ำ (relapse)		ลุกลาม (progression)	เสียชีวิตสะสม (death)
	2 <sup>nd</sup> line *	3 <sup>rd</sup> line **	2 <sup>nd</sup> line *	3 <sup>rd</sup> line **	2 <sup>nd</sup> line *	3 <sup>rd</sup> line **		
1	4,005.0		4,005.0					1,990.0
2	3,204.0	42.6	278.7	48.8	801.0		1,524.2	4,100.6
3	2,563.2	114.3	172.7	116.4	896.7	14.1	776.9	5,345.9
4	2,050.6	169.1	106.9	53.5	799.1	45.6	659.4	6,115.9
5	1,640.4	188.6	66.2	69.0	665.4	77.7	434.7	6,857.9
6	1,312.4	180.6	41.0	40.3	540.6	94.8	376.9	7,413.4
7	1,049.9	157.2	25.4	39.9	435.2	94.9	256.2	7,941.4
8	839.9	128.3	15.7	24.9	349.0	83.7	220.1	8,338.4
9	671.9	100.2	9.8	23.6	279.5	67.9	140.8	8,706.3
10	537.5	76.0	6.0	14.7	223.7	52.2	125.8	8,964.0
11	430.0	56.6	3.7	14.4	178.9	38.9	68.7	9,208.7
12	344.0	41.8	2.3	8.4	143.2	28.5	76.6	9,355.3

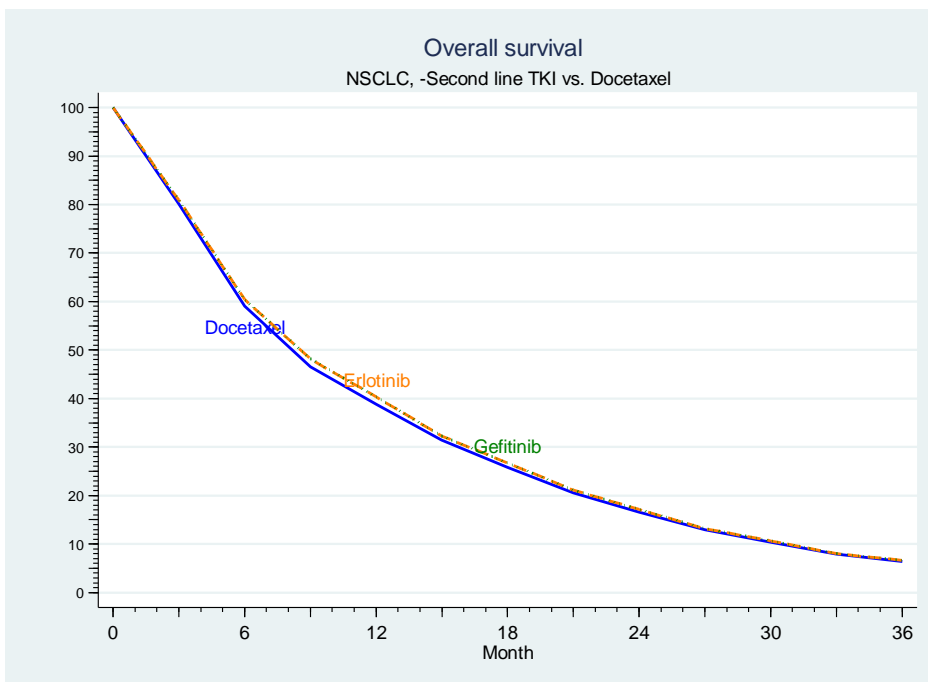
\* Docetaxel; \*\* Erlotinib และ Gefitinib

เมื่อนำผลการจำลองตามตัวแบบ Markov ไปเปรียบเทียบกับ OS ในช่วงเวลา 18 เดือน โดยใช้ค่าเฉลี่ยของ docetaxel arm จากการศึกษานักป่วยจริง ใน RCT หลักทั้ง 6 การศึกษา (TAX317, SIGN, INTEREST, V-15-32, ISTANA, TITAN) พบว่ามีลักษณะใกล้เคียงกัน (รูปที่ 3.) จึงใช้ตัวแบบดังกล่าวเพื่อคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลต่อไป



รูปที่ 3. Overall survival สำหรับ docetaxel เปรียบเทียบจากตัวแบบ (เส้นประเทา) กับการศึกษาในผู้ป่วยจริง (เส้นทึบดำ)

รูปที่ 4. แสดง OS จากตัวแบบที่ใช้จำลองการดำเนินโรคจนกระทั่งเสียชีวิตสำหรับ erlotinib และ gefitinib เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel พบว่า ผลลัพธ์จาก TKI ดีกว่า docetaxel เล็กน้อย



รูปที่ 4. Overall survival ตามตัวแบบของ erlotinib (สีส้ม) และ gefitinib (สีเขียว) เปรียบเทียบกับ docetaxel (สีน้ำเงิน)

ตารางที่ 4. สรุปประสิทธิผลในรูปของปีชีพ (life year -LY) และปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (quality-adjusted life year -QALY) และต้นทุนในรูปของมูลค่าเป็นบาทในปี 2554 ของทางเลือกการใช้ยา docetaxel และ TKI (erlotinib และ gefitinib) รวมทั้งอัตราส่วนของความแตกต่างระหว่างต้นทุนกับประสิทธิผลในรูปของ incremental cost-

effectiveness ratio (ICER) สำหรับ erlotinib และ gefitinib ตามลำดับ โดยใช้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพและมุมมองทางสังคม

ผลการวิเคราะห์ภายใต้กรอบระยะเวลา 3 ปี ประสิทธิภาพจากการใช้ 2<sup>nd</sup> line docetaxel ทำให้ผู้ป่วยมีอายุคาดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 0.883 LY หรือ 0.519 QALY ในขณะที่ TKI ได้แก่ erlotinib และ gefitinib มีประสิทธิภาพเท่ากับ 0.906 LY หรือ 0.579 QALY

ตารางที่ 4. ประสิทธิภาพ ต้นทุน และ ICER ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพและมุมมองทางสังคม

ทางเลือก	ประสิทธิผล		ต้นทุน		อัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผล (ICER)			
	LY	QALY	บาทในปี 2554		บาท/LY		บาท/QALY	
			ผู้ให้บริการ	สังคม	ผู้ให้บริการ	สังคม	ผู้ให้บริการ	สังคม
Docetaxel	0.883	0.519	219,524	225,883				
Erlotinib	0.906	0.579	346,082	352,039	5,704,156	5,686,023	2,099,173	2,092,500
Gefitinib	0.906	0.579	308,412	314,368	4,006,288	3,988,155	1,474,345	1,467,672

เมื่อใช้มุมมองทางสังคม พบว่า การใช้ 2<sup>nd</sup> line docetaxel ทำให้เกิดต้นทุนรวมโดยเฉลี่ยต่อรายผู้ป่วยเท่ากับ 225,883 บาท ในขณะที่ต้นทุนจากการใช้ erlotinib และ gefitinib เท่ากับ 352,039 บาท และ 314,368 บาท ตามลำดับ

เมื่อจำแนกองค์ประกอบของต้นทุนรวมที่เกิดขึ้น พบว่า การใช้ 2<sup>nd</sup> line docetaxel มีสัดส่วนของต้นทุนในตอนแรก (initial cost) คือ ค่ายา docetaxel คิดเป็นร้อยละ 57 ในขณะที่ต้นทุนที่ตามมา (downstream cost) ได้แก่ ค่ายา TKI จากการใช้เป็นลำดับสาม (ภายหลังล้มเหลวจาก docetaxel) คิดเป็น ร้อยละ 20 ที่เหลือร้อยละ 14 เป็นต้นทุนจากการติดตามในกรณีตอบสนองต่อยาทั้งลำดับสองและลำดับสาม และอีกร้อยละ 9 เป็นต้นทุนจากการไม่ตอบสนอง กลับเป็นซ้ำ และโรคลุกลาม สำหรับการันใช้ 2<sup>nd</sup> line TKI ต้นทุนเริ่มแรก คือ ค่ายา erlotinib และ gefitinib คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 80 และ 78 ตามลำดับ ต้นทุนที่ตามมา ได้แก่ ค่ายา 3<sup>rd</sup> line docetaxel มีสัดส่วนประมาณร้อยละ 8 ที่เหลือร้อยละ 7-8 เป็นต้นทุนจากการติดตามในกรณีตอบสนอง และอีกร้อยละ 5-6 เป็นต้นทุนจากการไม่ตอบสนอง กลับเป็นซ้ำ และโรคลุกลาม

โดยสรุป เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel การใช้ erlotinib และ gefitinib เป็นลำดับสอง ทำให้ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผล (ICER) 1 QALY เท่ากับ 2,092,500 บาท และ 1,467,672 บาท ตามลำดับ ซึ่งเป็นมูลค่าที่สูงกว่า Gross National Income (GNI) per capita ของประเทศไทย หลายเท่าตัว ทั้งนี้ erlotinib มีความคุ้มค่าน้อยกว่า gefitinib เนื่องจากมีต้นทุนสูงกว่าในขณะที่ประสิทธิผลเท่ากัน

ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ ค่า ICER ของ TKI สูงขึ้นจากการใช้มุมมองทางสังคมเล็กน้อย (18,133 บาท/LY และ 6,673 บาท/LY)

#### 4.2 Sensitivity analysis

ในตารางที่ 5. ผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way SA) ภายใต้มุมมองทางสังคม พบว่า ราคายามีผลต่อความผันแปรของค่า ICER ค่อนข้างมาก หากราคาของ TKI ลดลงเหลือร้อยละ 40 ของ reference case จะทำให้การใช้ gefitinib เป็น economic dominance คือ เกิดความประหยัด (cost saving) เนื่องจากทำให้ต้นทุนต่ำกว่าการใช้ docetaxel (โดยเฉลี่ยต่อราย ประมาณ 2.3 พันบาท) ในขณะที่ ICER ของ erlotinib ลดลงเหลือประมาณ 2 แสนบาท/QALY และหากใช้ docetaxel ที่เป็นยาต้นแบบ คือ Taxotere® เป็นตัวเปรียบเทียบจะทำให้ ICER ของ erlotinib



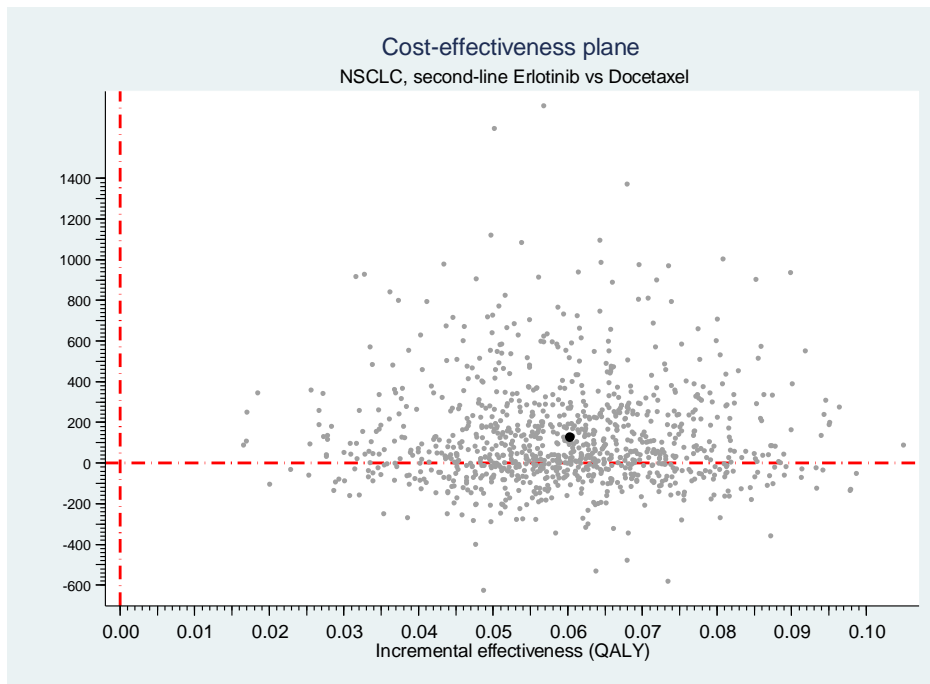
และ gefitinib ลดลงเหลือประมาณ 8 แสน และ 2 แสนบาท/QALY ตามลำดับ นอกจากนี้ หากใช้ยา TKI นานกว่าใน reference case คือ ใช้จนกระทั่งโรคลุกลาม จะทำให้ค่า ICER เพิ่มขึ้นเป็นกว่า 9 ล้านบาท/QALY สำหรับ erlotinib และกว่า 7 ล้านบาท/QALY สำหรับ gefitinib

สำหรับการใช้ TKI และ docetaxel ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ EGFR mutation พบว่า ทำให้ค่า ICER ลดลงเหลือ 558,336 บาท/QALY สำหรับ gefitinib และหากกำหนดให้ประสิทธิผลของ erlotinib เป็นเช่นเดียวกันจะได้ค่า ICER เท่ากับ 715,168 บาท/QALY

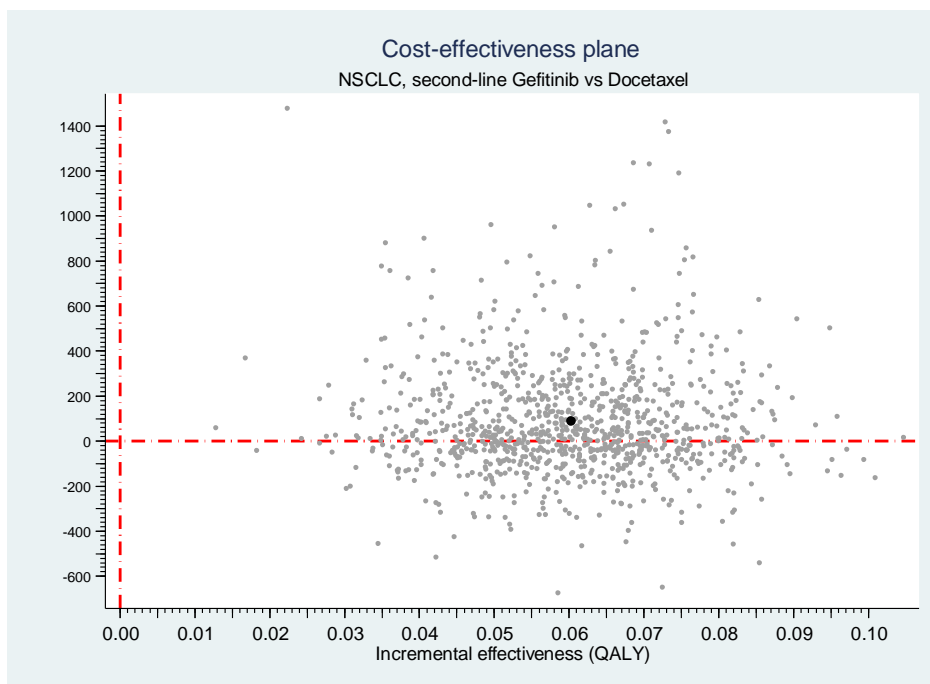
ตารางที่ 5. ผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว ภายใต้มุมมองทางสังคม

	Reference value	SA range/value	ICER (บาท/QALY)	
			erlotinib	Gefitinib
Reference case			2,092,500	1,467,672
อัตราลดต่อปี	3%	0% - 5%	2,078,413 - 2,101,450	1,455,259 - 1,475,556
อัตราตอบสนองต่อ docetaxel	0.50	0.63	1,767,656	1,191,063
HR OS: 2 <sup>nd</sup> line TKI vs. docetaxel	0.96	0.78 - 1.19 (erlotinib) 0.92 - 1.13 (gefitinib)	1,858,314 - 2,494,572	1,421,246 - 1,706,227
HR PFS: 2 <sup>nd</sup> line TKI vs. docetaxel	0.95	0.97 - 1.46 (erlotinib) 0.83 - 1.09 (gefitinib)	2,346,894 – less effective	878,308 - 4,578,541
2 <sup>nd</sup> line TKI vs. docetaxel:		EGFR mutation subgroup		
HR OS	0.96	1.00	715,168	558,336
HR PFS	0.95	0.40		
อัตราตอบสนอง	0.50 vs.	0.211 vs. 0.423		
RR CR: 3 <sup>rd</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> line docetaxel	1.105	1.0	2,192,218	1,537,292
RR CR: 3 <sup>rd</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> line TKI	1.105	1.0	2,050,768	1,493,091
RR OS: 3 <sup>rd</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> line TKI	1.228	1.0	2,141,269	1,516,481
สัดส่วน 3 <sup>rd</sup> line erlotinib เมื่อไม่ตอบสนอง docetaxel	0.20	0.05-0.30	2,274,524 - 1,994,404	1,661,253 - 1,366,140
สัดส่วน 3 <sup>rd</sup> line gefitinib เมื่อไม่ตอบสนอง docetaxel	0.10	0.05-0.30	2,125,773 - 1,980,500	1,503,611 - 1,350,153
สัดส่วน 3 <sup>rd</sup> line docetaxel เมื่อไม่ตอบสนอง TKI	0.40	0.30-0.50	1,968,436 -2,202,377	1,376,254 - 1,548,710
ราคา docetaxel (Taxotere®, บาท)		7,352 (20 มก.) และ 25,655 (80 มก.)	819,174	194,346
ราคา TKI เทียบกับ reference	1.0	0.4	211,916	Economic dominance
ระยะเวลาใช้ 2 <sup>nd</sup> line TKI	3 เดือน	จนกระทั่งโรคลุกลาม	9,254,978	7,678,045
utility เมื่อไม่ตอบสนองยา	0.45	0.473	2,095,276	1,469,619

เมื่อนำตัวแปรความน่าจะเป็นและ utility ที่มีสมมติฐานการแจกแจงข้อมูลแบบ beta และตัวแปรต้นทุนที่เป็นแบบ gamma มาจำลองต้นทุนและประสิทธิผลตามตัวแบบ Markov จำนวน 1,000 ครั้ง สำหรับ TKI เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel โดยแสดงส่วนต่างของต้นทุน (incremental cost, IC) บนแกนตั้ง และส่วนต่างของประสิทธิผล (incremental effectiveness, IE) บนแกนนอนของ cost-effectiveness plane (รูปที่ 6.1 และ 6.2) พบว่า ค่า percentile ที่ 5 และ 95 ของ IC สำหรับ erlotinib และ gefitinib อยู่ระหว่าง -172,599 ถึง 617,813 บาท และ -245,527 ถึง 539,796 บาท ตามลำดับ ในขณะที่ percentile ที่ 5 และ 95 ของ IE มีค่าเท่ากับ 0.035-0.084 และ 0.037-0.082 QALY ตามลำดับ



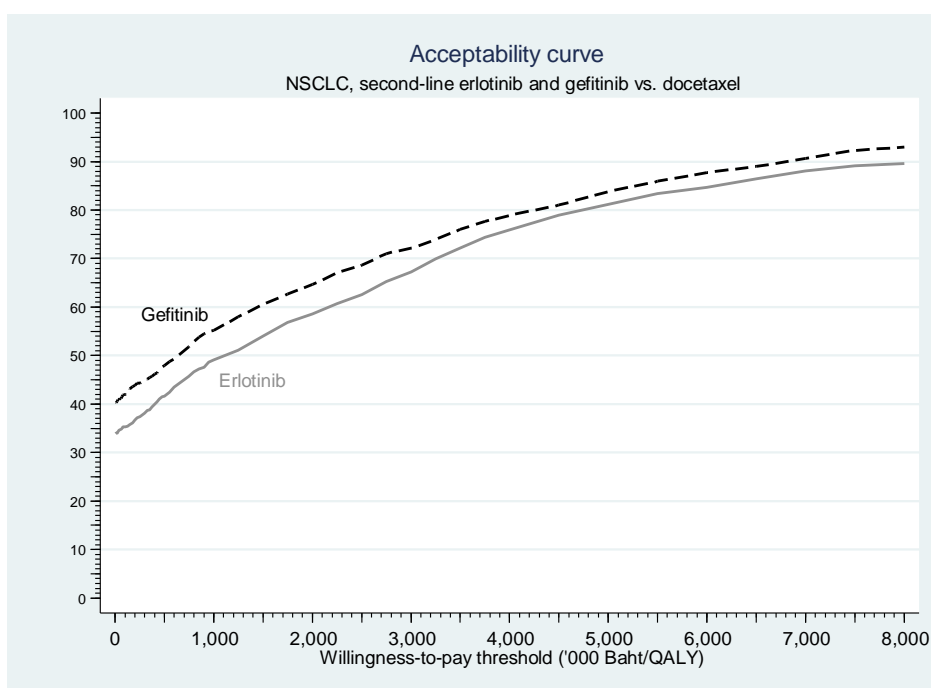
รูปที่ 6.1 ต้นทุนและประสิทธิผลของ 2<sup>nd</sup> line erlotinib ที่แตกต่างจาก docetaxel จากการจำลอง 1,000 ครั้ง



รูปที่ 6.2 ต้นทุนและประสิทธิผลของ 2<sup>nd</sup> line gefitinib ที่แตกต่างจาก docetaxel จากการจำลอง 1,000 ครั้ง

นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ 2<sup>nd</sup> line erlotinib และ gefitinib ทำให้ต้นทุนต่ำกว่า docetaxel ในร้อยละ 33.7 และ 40.3 ของการจำลอง ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจาก cost-effectiveness acceptability curve (รูปที่ 7.) โดยเพิ่มขีดความเต็มใจจ่าย (willingness-to-pay -WTP threshold) ที่ระดับต่างๆ ความน่าจะเป็นที่ยา TKI ทั้งสองจะคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบ กับ docetaxel เพิ่มขึ้นค่อนข้างช้า

ที่ WTP 100,000 บาท/QALY โอกาสที่ erlotinib และ gefitinib จะคุ้มค่ามีเพียงร้อยละ 35.3 และ 42.0 ตามลำดับ เมื่อ WTP เพิ่มขึ้นเป็น 300,000 และ 500,000 บาท/QALY โอกาสที่ erlotinib/gefitinib จะคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 38.1/44.9 และ 41.7/48.0 ตามลำดับ การใช้ 2<sup>nd</sup> line erlotinib และ gefitinib สำหรับ NSCLC จะมีโอกาสคุ้มค่าประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 49.1 และ 55.2 ตามลำดับ) หาก WTP ต่อ 1 QALY อยู่ที่ประมาณ 1 ล้านบาท และจะมีโอกาสคุ้มค่ามากกว่าสามในสี่เมื่อ WTP สูงกว่า 4 ล้านบาท/QALY



รูปที่ 7. Acceptability curve สำหรับความคุ้มค่าของ TKI

### 4.3 ภาวะงบประมาณ

ข้อมูลในปี 2553 (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ) ระบุผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ (incidence) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มีจำนวนทั้งสิ้น 371 ราย และมีรายงานผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งรายใหม่และรายเก่า (prevalence) จำนวน 8,565 ราย ในปี 2551 (สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข) หากประมาณว่าเป็นผู้ป่วยชนิด NSCLC ที่อยู่ภายใต้ข้อบ่งชี้ของ TKI ร้อยละ 70 (candidate) และใช้ราคาขายที่วิเคราะห์ในปัจจุบัน (reference case) คือ erlotinib 150 มก. 2,602 บาท/เม็ด และ gefitinib 250 มก. 2,183 บาท/เม็ด จะทำให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายสำหรับรัฐบาลในช่วงเวลา 5 ปี เมื่อใช้ TKI ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 3 เดือน รวมเป็นเงินทั้งสิ้น 7,628,003,240 บาท (เฉลี่ยปีละประมาณ 1.4-1.6 พันล้านบาท) สำหรับ erlotinib และ 6,400,894,136 บาท (เฉลี่ยปีละประมาณ 1.2-1.4 พันล้านบาท) สำหรับ gefitinib (ตารางที่ 6) แต่ถ้า TKI ทั้งสองชนิดลดราคาลงเหลือเม็ดละ 962.70 บาท (ซึ่งทำให้ค่า ICER ประมาณ

1.2 แส่นบาท/QALY) จะทำให้ภาระงบประมาณในช่วงเวลา 5 ปี คิดเป็นเงิน 2,822,361,199 บาท (เฉลี่ยปีละประมาณ 5-6 ร้อยล้านบาท)

ตารางที่ 6 ภาระงบประมาณจากการใช้ TKI

ปีที่	จำนวนผู้ช้ยา (ราย)	Reference case		ลดราคา TKI
		Erlotinib 150 มก. เม็ดละ 2,602 บาท	Gefitinib 250 มก. เม็ดละ 2,183 บาท	เม็ดละ 962.70 บาท
1	5,996	1,403,972,231	1,178,116,649	519,469,725
2	6,255	1,464,786,439	1,229,147,738	541,970,983
3	6,515	1,525,600,648	1,280,178,827	564,472,240
4	6,775	1,586,414,857	1,331,209,916	586,973,497
5	7,034	1,647,229,065	1,382,241,005	609,474,754
รวม		7,628,003,240	6,400,894,136	2,822,361,199

## 5. สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ผลการวิเคราะห์ใน reference case พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel การใช้ erlotinib และ gefitinib เป็นยาลำดับสองสำหรับ NSCLC ทำให้เกิดต้นทุนภายใต้มุมมองทางสังคม เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยต่อประสิทธิผลการยืดชีวิต 1 QALY (ICER) คิดเป็นมูลค่าในปี 2554 จำนวน 2,092,500 บาท และ 1,467,672 บาท ตามลำดับ เมื่อคำนึงถึงความไม่แน่นอนของข้อมูลที่ใช้ในตัวแบบ พบว่า ที่ระดับความเต็มใจจ่าย (WTP) 100,000 บาท/QALY โอกาสที่ erlotinib และ gefitinib จะคุ้มค่ามีเพียงร้อยละ 35.3 และ 42.0 ตามลำดับ และการใช้ยา TKI ทั้งสองจะมีโอกาสคุ้มค่ามากกว่าสามในสี่เมื่อ WTP สูงกว่า 4 ล้านบาท/QALY

การผันแปรของความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากการใช้ 2<sup>nd</sup> line TKI สำหรับ NSCLC ขึ้นกับต้นทุนจากการใช้ยาเป็นสำคัญ หากการใช้ TKI มีระยะเวลาสั้นกว่า 3 เดือน เช่น ใช้จนกระทั่งโรคลุกลาม จะทำให้ค่า ICER เพิ่มขึ้นเป็น 9,254,978 บาท/QALY สำหรับ erlotinib และ 7,678,045 บาท/QALY สำหรับ gefitinib การลดราคาของ TKI ทั้งสองลงเหลือวันละ 962.70 บาท จะทำให้ค่า ICER ลดลงเหลือประมาณ 1.2 แส่นบาท/QALY ทั้งนี้จะทำให้เกิดภาระงบประมาณเฉลี่ยปีละประมาณ 5-6 ร้อยล้านบาท สำหรับค่ายา TKI ซึ่งใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายนาน 3 เดือน จำนวนปีละ 6-7 พันราย

สำหรับการใช้ TKI ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ EGFR mutation แม้ว่าจะทำให้ค่า ICER ลดลงเป็นอย่างมาก (558,336 บาท/QALY สำหรับ gefitinib) แต่ก็ยังสูงกว่า gross national income per capita ของประเทศไทย

## เอกสารอ้างอิง

### 1. การศึกษาทางคลินิก (RCT)

Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 300-308.

Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoyd I, Pemberton K. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2006; 17: 401-409.

Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 744-752.

Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *European Journal of Cancer* 2011; 47: 2331-2340.

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.

Lee DH, Park K, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1307-1314.

Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4244-4252.

Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.

Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.

### 2. การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ และ Cost-Effectiveness Analysis

Bradbury PA, Tu D, Seymour L, et al. Economic analysis: Randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *JNCI* 2010; 102: 298-306.

Carlson JJ, Reyes C, Oestreich N, et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008; 61: 405-415.

Holmes J, Dunlop D, Hemmett L, Sharplin P, Bose U. A Cost-effectiveness analysis of docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 581-589.

Horgan AM, Bradbury PA, Amir E, et al. An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1805-1811.

Lewis G, Peake M, Aultman R, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *Journal of International Medical Research* 2010; 38: 9 – 21.

Prasongsook N, Jaruhathai S, Maoleekulpairoj S, et al. Cost-effectiveness analysis between erlotinib and gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer in Thailand. Poster presentation (2011)

Thongprasert S, Permsuwan U, Tinmanee S. Cost-effectiveness analysis of gefitinib in Thailand. *Asia Pacific Journal of Clinical Oncology* 2012 (in press)

### 3. อื่นๆ

วิโรจน์ ศรีอุฬารพงษ์ การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนเอพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ในโรคมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก (epidermal growth factor receptor gene mutations in non-small cell lung cancer) รายงานฉบับสมบูรณ์  
ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ ไม่ระบุปีและสถานที่พิมพ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล ฉบับที่ 26 ปี 2553

[http://www.nci.go.th/cancer\\_record/cancer\\_rec1.html](http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html)

สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลสถิติการเกิดโรคมะเร็ง ปี 2551

<http://bps.ops.moph.go.th/cancer1/cancer/index.html>

อาทร รวีไพบูลย์ รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. กรุงเทพมหานคร: ธนาเพชร; 2554.

อุษา ฉายเกียรติแก้ว และคณะ (บรรณาธิการ) คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: เดอะกราฟิโก ซิสเต็มส์; 2552.

Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: A network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value in Health* 2009; 12: 996–1003.

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008; 6:84: 1-15.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance -TA162, June 2010.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance -TA192, July 2010.

Tongsiri S. The Thai population-based preference scores for EQ-5D health states. August 2009.