

รายงานวิจัยเรื่อง “การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์และ ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย”

จัดทำโดย

1. ภญ. วรินญา ตีปานา โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบาย
ด้านสุขภาพ
2. ภญ. ปฤษฐพร กิ่งแก้ว โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบาย
ด้านสุขภาพ

เสนอต่อ

คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

แหล่งทุน

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผศ.นพ.วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิตร คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล และ ผศ.พญ.ธิตติยา สิริสิงห เดชเทพพร คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านข้อมูลและการประสานงานกับผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ ในการลงพื้นที่เก็บรวบรวมข้อมูลงานวิจัย ณ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลรามาธิบดี ตลอดจนให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขรายงานผลการศึกษานี้ ทำให้การดำเนินการวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

บทสรุปผู้บริหาร เรื่อง การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์และผลกระทบ
ด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell
carcinoma (ccRCC) ระยะแพร่กระจาย

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ
ของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย ใน
มุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูล
ประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

วิธีการศึกษา: การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ป่วย
โรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ด้วยแนวทางการรักษา 6 ทางเลือกสำหรับ
first-line therapy และ second-line therapy ได้แก่ 1) IFN-alpha

ตามด้วยการรักษาประคับประคอง 2) bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha ตามด้วยการรักษาประคับประคอง 3) sunitinib ตามด้วยการรักษาประคับประคอง 4) IFN-alpha ตามด้วย sorafenib 5) sunitinib ตามด้วย everolimus 6) bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha ตามด้วย everolimus โดยเปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคอง การศึกษาใช้แบบจำลอง Markov โดยตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองในส่วนผลลัพธ์จากยาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน สำหรับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้จากการสัมภาษณ์ด้วยแบบสอบถาม EQ-5D และข้อมูลต้นทุนได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพและราคาขายที่ทางบริษัทเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ กรณีไม่ได้เสนอจะใช้ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ส่วนต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ทั้งนี้มูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 และทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis

ผลการศึกษา: ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา IFN-alpha เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียว มีต้นทุนที่ต่ำที่สุด อย่างไรก็ตามทางเลือกนี้เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุดเช่นเดียวกัน ซึ่งทางเลือกที่ให้การรักษาด้วยยา everolimus เป็น second-line therapy ภายหลังจากการรักษาด้วยยา sunitinib จะเป็นทางเลือกที่เพิ่มประสิทธิภาพที่มากที่สุด หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายต่อ

ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยาไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตามโรคนี้เป็นโรคที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อย ดังนั้นผลกระทบด้านงบประมาณจึงมีมูลค่าที่ไม่สูงมากนัก ประมาณ 19 ล้านบาทต่อปี 216 ล้านบาทต่อปี และ 131 ล้านบาทต่อปี สำหรับการรักษาด้วยยา IFN-alpha, bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha และ sunitinib เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียวตามลำดับ หากเพิ่มการรักษาด้วย second-line therapy จะเพิ่มภาระงบประมาณจำนวน 44 ล้านบาทต่อปี ในกรณีรักษาด้วยยา sorafenib และ 30 ล้านบาทต่อปีในกรณีรักษาด้วยยา everolimus อย่างไรก็ตามหากมีการลดราคายาทุกตัวลงมาประมาณ 80%-95% ของราคาเดิมจะเป็นราคาที่สามารถตัดสินใจเลือกใช้เทคโนโลยีนี้ได้ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท โดยการตัดสินใจเลือกทางเลือกที่ให้การรักษาด้วยยา everolimus เป็น second-line therapy ภายหลังจากการรักษาด้วยยา sunitinib เป็น first-line therapy จะเป็นการตัดสินใจที่ดีที่สุด

สรุปผล: ณ. ราคาขายในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคองหากผู้กำหนดนโยบายยินดีจ่ายที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น และถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยา IFN-alpha เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียว จะเป็นทางเลือกที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลต่ำที่สุด จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ไม่แนะนำให้เลือกรักษาด้วยยา IFN-alpha เนื่องจากปัจจุบันไม่มีการใช้ในทางปฏิบัติประกอบกับมี

อาการไม่พึงประสงค์มาก อีกทั้งจากการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าหาก
ร ำ ค ำ ย ำ ล ด ล ง ทู ก ๆ ตั ว
การรักษาด้วยยา everolimus (115 บาทต่อเม็ด) เป็น second-line
therapy ภายหลังจากการรักษาด้วยยา sunitinib (43 บาทต่อเม็ด) เป็น
first-line therapy จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าที่สุดและจะสามารถ
ยืดชีวิตผู้ป่วยได้ประมาณ 1.5 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณ 12 ล้านบาทต่อ
ปี ดังนั้นหากมีการต่อรองราคา ยา จะสามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าถึง
ยาได้มากขึ้น

1. ข้อมูลพื้นฐาน เกี่ยวกับโรคและเทคโนโลยีโดยสังเขป และ ผลการ ทบทวนวรรณกรรม

Renal cell carcinoma (RCC) จัดเป็นมะเร็งที่พบบมากที่สุด ประมาณร้อยละ 85-90 ของผู้ป่วยมะเร็งไต⁽¹⁾ ซึ่งจำแนกได้เป็น 3 subtype ตามการวินิจฉัยลักษณะทางพยาธิสภาพ (histological diagnosis) คือ 1) clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) 2) papillary renal cell carcinoma (pRCC) และ 3) chromophobe renal cell carcinoma (chRCC) แต่ละ subtype จะมีสาเหตุการเกิดที่แตกต่างกันออกไป รายละเอียดในภาคผนวกที่ 1 โดย ccRCC เป็น subtype ที่พบบมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ subtype อื่นๆ อาการของโรคที่สำคัญได้แก่ ปวดบริเวณบั้นเอว (flank pain) ปัสสาวะ เป็นเลือด (haematuria) คลำได้ก้อนที่บริเวณช่องท้อง (palpable abdominal mass) อาการที่เกิดจากการลุกลามของโรค (paraneoplastic syndrome) เช่น ปวดกระดูก หรือ ไอเรื้อรัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหลายรายมักไม่แสดงอาการจนกระทั่งภาวะของโรคได้ดำเนิน ไปถึงระยะหลังแล้วและผู้ป่วยมากกว่า 50% มีอาการที่ ไม่ เฉพาะเจาะจง โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค เช่น การสูบบุหรี่ การ รับประทานยาแก้ปวดติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ภาวะอ้วน โรคความ ดันโลหิตสูง โรคเกี่ยวกับความผิดปกติของยีน เช่น โรค von Hippel-Lindau หรือ hereditary papillary renal cell carcinoma^(1, 2)

จากสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกา RCC พบมากเป็นอันดับที่ 7 ในเพศชาย และ 12 ในเพศหญิง และคิดเป็นร้อยละ 2.6 ของมะเร็งทั้งหมด⁽³⁾ ในสหราชอาณาจักร อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไตในผู้ชายสูงกว่าผู้หญิงและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไตในผู้ชายเพิ่มสูงขึ้นจาก 7.1 ต่อแสนประชากรในปีพ.ศ. 2518 เป็น 12.8 ต่อแสนประชากรในปีพ.ศ. 2547 ส่วนในผู้หญิงเพิ่มจาก 3.2 เป็น 6.5 ต่อแสนประชากรในปีเดียวกัน⁽⁴⁾ สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งไตอย่างชัดเจน แต่จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปีพ.ศ. 2544-2546 พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งไตมีรายงานน้อยเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ (ร้อยละ 0.85) และ RCC เป็นชนิดที่พบมากที่สุดเช่นเดียวกับต่างประเทศ คิดเป็นร้อยละ 66.67 ของผู้ป่วยมะเร็งไตทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งไตส่วนใหญ่มีอายุประมาณ 45 ปีขึ้นไป และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง แม้ว่าอัตราการเกิด RCC จะค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ (ร้อยละ 0.38 ของมะเร็งทั้งหมด)⁽⁵⁾ จากการศึกษาผ่านระบบลงทะเบียนของสถาบันมะเร็งแห่งชาติพบว่า โรคมะเร็งไตชนิด RCC มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยพบผู้ป่วย 2, 3 และ 8 รายในปีพ.ศ. 2550, พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2552 ตามลำดับ⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งสังเกตได้ว่ามะเร็งชนิดนี้พบได้น้อย (rare disease) ในประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ

ไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตจากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม European Association of Urology Guideline Group⁽¹⁾ ได้มีการจัดทำแนวเวช

ปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC ดังนี้

การวินิจฉัย

ในปัจจุบันการวินิจฉัยจากอาการแสดงยังคงค่อนข้างจำกัด เนื่องจากอาการแสดงของโรคไม่ชัดเจนและผู้ป่วยหลายรายมักไม่แสดงอาการ จนกระทั่งภาวะของโรคดำเนินไปถึงระยะหลังแล้ว ส่วนมากมักตรวจพบความผิดปกติจากการมารับการรักษาโรคอื่นๆ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยวินิจฉัยอาการของผู้ป่วย เช่น serum creatinine, GFR, haemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, alkaline phosphatase, LDH และ serum corrected calcium สำหรับแนวทางการวินิจฉัยที่ปฏิบัติเป็นสากลคือ

- 1) การตรวจทางรังสีวิทยา (radiologic investigations) เช่น ultrasound (US) computed tomography (CT) หรือ magnetic resonance image (MRI) โดยการทำให้ CT หรือ MRI มีความเที่ยงตรงมากที่สุดในการวินิจฉัยโรค
- 2) การเจาะตรวจเนื้อไต (renal biopsy) เพื่อระบุระยะและการกระจายของมะเร็งก่อนการรักษาด้วยยาที่เป็น systemic therapy
- 3) การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (histologic diagnosis) ส่วนมากจะทำหลังจากการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกจากไต หรือหลังจากการทำ biopsy specimen examination วิธีนี้จะช่วยให้ทราบ subtype ของ RCC ได้

แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC แบ่งได้เป็น 2 ประเภทตามระยะของโรคที่พิจารณาจาก Tumour Node Metastasis (TNM) classification (ภาคผนวกที่ 2) โดยระยะที่ 1-2 เป็นระยะที่มะเร็งยังไม่มีการแพร่กระจาย ส่วนระยะที่ 3-4 เป็นการบ่งบอกถึงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ

- 1) การรักษาในระยะที่มะเร็งยังไม่แพร่กระจาย (localised renal cell carcinoma) ได้แก่ การผ่าตัดเช่น การผ่าตัดแบบ nephron-sparing surgery¹ การผ่าตัดแบบ tumour nephrectomy² การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic surgery) และการรักษาด้วยทางเลือกอื่นแทนการผ่าตัด เช่น การจี้ด้วยคลื่นความถี่วิทยุ (percutaneous radiotherapy ablation) การบำบัดด้วยความเย็น (cryoablation) และการใช้ความร้อนจากคลื่นไมโครเวฟในการรักษา (microwave ablation) เป็นต้น
- 2) การรักษาในระยะที่มะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว (metastatic renal cell carcinoma หรือ mRCC) เนื่องจาก RCC พัฒนามาจาก proximal tubules ซึ่งมีระดับ multidrug-resistance protein เช่น P-glycoprotein สูง ทำให้เกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เกือบทั้งหมด การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาจึง

¹ เป็นการผ่าตัดเอาเฉพาะชิ้นเนื้อบางส่วนออก ซึ่งไม่แนะนำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะลุกลาม

² เป็นการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ไตออก ซึ่งวิธีนี้จะได้ผลเฉพาะในกรณีที่สามารถผ่าตัดก้อนเนื้อออกได้ทั้งหมด

ไม่ค่อยได้ประโยชน์ชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นการให้แบบยาเดี่ยว (monotherapy) หรือให้ร่วมกันหลายชนิด (combination therapy) ดังนั้นการรักษาด้วยเคมีบำบัดจึงไม่แนะนำสำหรับผู้ป่วย mRCC การผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งปฏุมุมิที่ไตออกเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาประคับประคอง (palliative care) และอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาาร่วมด้วย ปัจจุบันการศึกษาที่เกี่ยวกับการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย mRCC โดยมากเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด clear cell RCC ดังนั้น ในการศึกษานี้ mRCC จะหมายถึงผู้ป่วย ccRCC ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง ปัจจุบันแนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย mRCC ที่ได้รับความนิยมและได้รับการยอมรับในประเทศไทยคือแนวทางจาก European Association of Urology (EAU) recommendation ปี 2010 ซึ่งได้แนะนำการรักษาผู้ป่วย mRCC ดังตารางที่ 1 ซึ่งการรักษาด้วย first-line therapy จะพิจารณาความเสี่ยงจากเกณฑ์ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) หรือ Motzer criteria (ตารางที่ 2) ส่วนการรักษาด้วย second-line therapy จะพิจารณาจากการรักษาด้วยยาก่อนหน้า รายละเอียดของการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วยยามีดังนี้

2.1) การรักษาด้วย immunotherapy

2.1.1.) Interferon-alpha (IFN-alpha) monotherapy หรือให้ร่วมกับ bevacizumab

จากการศึกษาแบบสุ่มหลายการศึกษา พบว่าผู้ป่วย mRCC ที่ได้รับการรักษาด้วย IFN-alpha มีอัตราการอยู่รอดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย hormonal therapy โดย IFN-alpha มี response rate ประมาณ 6-15% ลดความเสี่ยงของ tumour progression ได้ 25% และสามารถยืดชีวิตได้ประมาณ 3-5 เดือน (9-11) และพบว่า IFN-alpha ให้ประสิทธิภาพที่ดีเฉพาะกับผู้ป่วย mRCC ที่มี clear cell histology มีเกณฑ์ MSKCC criteria อยู่ในเกณฑ์ที่ดีและมี lung metastases เท่านั้น⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย IFN-alpha ร่วมกับ bevacizumab เป็น first-line therapy พบว่าให้ overall response rate 31% และ median progression-free survival 10.2 เดือน ขณะที่ IFN-alpha monotherapy ให้ overall response rate 13% และ median progression-free survival 5.4 เดือน⁽¹²⁾ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ใช้ IFN-alpha ร่วมกับ bevacizumab แทน IFN-alpha monotherapy โดยขนาดยาสำหรับการรักษา mRCC โดยให้ร่วมกับ bevacizumab คือ IFN-alpha 9 MIU subcutaneously (subQ) 3 ครั้งต่อสัปดาห์ร่วมกับ bevacizumab ขนาด 10 mg/kg intravenously (IV) ทุก 2 สัปดาห์⁽¹³⁾ รูปแบบยาที่มีในประเทศไทย คือ 3 Million International Unit (MIU) ต่อ vial และ 5 MIU ต่อ vial⁽¹⁴⁾ ราคาของ IFN-alpha ขนาด 3 MIU ต่อ vial ประมาณ 550 บาทต่อ vial ส่วนราคาขนาด 5 MIU นั้นไม่พบข้อมูลจาก

ฐานข้อมูลของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวง
สาธารณสุข⁽¹⁵⁾

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย mRCC จัดทำโดย
European Association of Urology recommendation ปี 2010

แนวทางการรักษา	ความเสี่ยงหรือการรักษา ด้วยยาก่อนหน้า	ยาที่แนะนำให้ใช้
First-line therapy	Low-or intermediate-risk mRCC	Sunitinib
		Bevacizumab+IFN- alpha
		Pazopanib
	High-risk mRCC	Temsirolimus
Second-line therapy	Prior cytokine therapy	Sorafenib
		Pazopanib
		Prior VEGFR therapy
	Prior mTOR inhibitor therapy	Clinical trials

IFN ย่อมาจาก interferon, mRCC ย่อมาจาก metastatic renal cell carcinoma, mTOR ย่อมาจาก mammalian target of rapamycin และ VEGFR ย่อมาจาก vascular endothelial growth factor receptor

ตารางที่ 2 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) criteria

Risk factors	Cut point Used
Karnofsky performance status	<80
Time from diagnosis to treatment with IFN- α	<12 months
Hemoglobin	<Lower limit of laboratory's reference range
Lactate dehydrogenase	1.5 x the upper limit of laboratory's range
Corrected serum calcium	>10.0 mg/dl (2.4 mmol/l)

*Favourable (low) risk = 0 risk factor, intermediate risk = 1-2 risk factors, poor (high) risk = \geq 3 risk factors.

2.1.2.) Interleukin-2 (IL-2)

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า IL-2 มี response rate ประมาณ 7-23%⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ มีผลข้างเคียงมากกว่า IFN-alpha แต่ตอบสนองต่อเฉพาะ mRCC ชนิด clear cell เท่านั้น เช่นเดียวกับ IFN-alpha⁽¹⁰⁾ โดย regimen ของ IL-2 ยังไม่ชัดเจน

ขึ้นกับกลุ่มผู้ป่วย ขนาดยาที่สูงจะให้ response rate มากกว่าขนาดยาที่ต่ำ (ประมาณ 21% สำหรับขนาดยาสูง และ 11% สำหรับขนาดยาต่ำ)⁽¹⁹⁾ ดังนั้น high-dose bolus IL-2 สามารถให้เป็น first-line treatment เฉพาะผู้ป่วย mRCC ที่มี clear-cell histology และ prognostic factors ที่อยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยขนาดยา คือ 600,000 หรือ 720,000 IU/kg ภายใน 15 นาที intravenous (IV) infusion ทุก 8 ชม. โดยให้ต่อเนื่องกัน 14 doses เป็นเวลา 5 วัน และในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่หรือตอบสนองต่อการรักษาดี สามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 6 ถึง 12 สัปดาห์⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามไม่มีผู้นำ IL-2 เข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย เนื่องจากไม่ได้รับความนิยมใช้และมีผลข้างเคียงสูง ดังนั้นจึงไม่พบข้อมูลราคา⁽¹⁵⁾

2.2)การรักษาด้วย angiogenesis inhibitor drugs หรือ targeting drugs

ใน sporadic clear cell RCC ถ้ามีการสะสมของ Hypoxia Inducible Factor (HIF) เนื่องจาก von Hippel Landau inactivation จะทำให้เกิด overexpression ของ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) และ Platelet-derived Growth Factor (PDGF) ซึ่งทั้ง 2 factor นี้จะสนับสนุนให้เกิด neo-angiogenesis และกระบวนการนี้จะเป็นผลให้เกิดการพัฒนา กลายเป็น RCC ต่อไปได้ ในปัจจุบันมี targeting drugs มากมาย ได้รับการรับรองทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรปสำหรับการรักษา

mRCC ได้แก่ sorafenib (Nexavar®) sunitinib (Sutent®) bevacizumab (Avastin®) pazopanib (Votrient®) temsirolimus (Torisel®) everolimus (Afinitor®) โดย pazopanib (Votrient®) และ temsirolimus (Torisel®) นั้นยังไม่พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (สืบค้นข้อมูล ณ วันที่ 18 มกราคม 2555)⁽²⁰⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบทุกการศึกษาที่ผ่านมาที่เปรียบเทียบการรักษาด้วยยากลุ่ม angiogenesis inhibitor drugs เป็น first-line therapy กับการรักษาด้วย IFN-alpha monotherapy พบว่า การให้ sunitinib, bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha หรือ temsirolimus ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ IFN-alpha monotherapy⁽⁴⁾

2.2.1.) Sorafenib (Nexavar®)

Sorafenib เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทานความแรงยา 200 mg ต่อเม็ด ราคาประมาณ 89,260 บาทต่อ 60 เม็ด⁽¹⁵⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ที่ศึกษาเปรียบเทียบยา sorafenib กับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น advance ccRCC หลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากลุ่ม immunotherapy หรือผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม immunotherapy⁽²¹⁾ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา sorafenib มี progression-free survival ที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (5.5 และ 2.8 เดือน ตามลำดับ) ขนาดยาสำหรับรักษา mRCC คือรับประทานขนาด 400 mg วันละ 2 ครั้ง โดย

รับประทานอย่างน้อย 1 ชม. ก่อนอาหาร หรือ 2 ชม. หลังอาหาร รับประทานอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งเห็นว่าผู้ป่วยไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการรักษาหรือจนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถยอมรับให้เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้⁽¹³⁾

2.2.2.) Sunitinib (Sutent®)

รูปแบบยาที่มีในประเทศไทยคือ 12.5 mg ต่อ capsule ราคาประมาณ 35,349 บาทต่อ 28 เม็ด⁽¹⁵⁾ จากการศึกษาระยะที่ 3 ที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วย sunitinib monotherapy เทียบกับการรักษาด้วย IFN-alpha monotherapy เป็น first-line therapy⁽²²⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sunitinib มี progression-free survival และ overall survival (11 และ 26.4 เดือน) ที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IFN-alpha (5 เดือน และ 21.8 เดือน) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาระยะที่ 2 ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย mRCC ด้วยยา sunitinib เป็น second-line monotherapy⁽²³⁾ พบว่าผู้ป่วยประมาณ 40% มี partial response rate และผู้ป่วยประมาณ 27% มีภาวะของโรคคงที่มากกว่า 3 เดือน สำหรับขนาดยาของ sunitinib ในการรักษา mRCC เป็น first-line therapy คือ รับประทาน 50 mg วันละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นหยุดยา 2 สัปดาห์ โดยขนาดยาอาจปรับลดลงในกรณีที่อาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยหรือความทนต่อยาของผู้ป่วยบางราย⁽¹³⁾

2.2.3.) Bevacizumab (Avastin®)

รูปแบบยาที่มีในประเทศไทยคือ 100 mg ต่อ 4ml ต่อ vial ราคาประมาณ 19,583 บาท ต่อ vial⁽¹⁵⁾ ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อที่ 2.1.1 IFN-alpha ว่าแนะนำให้ bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha เป็น first-line therapy ในการรักษา mRCC

2.2.4.) Everolimus (Afinitor®)

รูปแบบยาที่มีในประเทศไทยคือ 5 mg ต่อเม็ด และ 10 mg ต่อเม็ด⁽¹⁴⁾ โดยราคายาที่ 10 mg ราคาประมาณ 150,870 บาทต่อ 30 เม็ด⁽¹⁵⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ที่มีการเปรียบเทียบยา everolimus ร่วมกับ best supportive care (BSC) เทียบกับ ยาหลอกร่วมกับ BSC ในการรักษาผู้ป่วย mRCC ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา sunitinib หรือ sorafenib มาก่อน⁽²⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ everolimus ร่วมกับ BSC มี progression-free survival ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ BSC (4 และ 1.9 เดือนตามลำดับ) โดยขนาดยาสำหรับการรักษา mRCC หลังจกล้มเหลวจากการรักษาด้วย sunitinib หรือ sorafenib โดยรับประทานขนาด 10 mg วันละครั้ง⁽¹³⁾

ยาที่กล่าวมาทั้งหมดยังไม่ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจึงไม่สามารถเข้าถึงยาเนื่องจากไม่สามารถแบกรับภาระค่าใช้จ่ายของยาราคาแพงเหล่านี้ได้ การศึกษาความคุ้มค่า (economic evaluation) ของเทคโนโลยีทางการแพทย์มักได้รับความนิยมนในการประเมินความคุ้มค่าของยาใหม่เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของผู้กำหนดนโยบายสาธารณสุข จากการ

ทบทวนวรรณกรรมพบว่ายา sunitinib มีอัตราส่วนต้นทุน
อรรถประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับยา IFN-alpha สูงกว่าความเต็มใจ
จ่าย (threshold) ต่อหนึ่งหน่วยปีสุขภาพที่ National Health Service
(NHS) ของประเทศอังกฤษกำหนด (20,000-30,000 ปอนด์) ซึ่งเป็น
เงินไทยโดยประมาณ 1,000,000 ถึง 1,500,000 บาท ถึง 2.5 เท่า⁽⁴⁾
อย่างไรก็ตามยาตัวนี้ได้ถูกบรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของประเทศ
อังกฤษ ซึ่งผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยา sunitinib ได้ฟรีสำหรับการรักษา
cycle แรก ผ่านโครงการ Patient Access Schemes (PAS) และมี
การกำหนดมาตรการควบคุมราคายาที่เรียกว่า Pharmaceutical Price
Regulation Scheme (PPRS) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการปฏิรูประบบ
สุขภาพของประเทศอังกฤษ ได้แก่ การกำหนดราคาที่มีสิทธิบัตร
คุ้มครอง (branded drugs) ที่จัดจำหน่ายภายในประเทศมาเป็นระบบ
value-based pricing ดังนั้นการศึกษาถึงความคุ้มค่าของยาในกลุ่มนี้
ภายใต้บริบทของประเทศไทย จะเป็นเครื่องมือหนึ่งที่ช่วยให้ผู้บริหาร
ตัดสินใจคัดเลือก/ไม่คัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้ง
ประกอบกับเพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการต่อรองราคา เพื่อให้เกิดการ
เข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้าน
การเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

2. วัตถุประสงค์ศึกษา

- 2.1. การประเมินความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด
clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) ระยะแพร่กระจาย
ในมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูล
ประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.2. การประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย

3. วิธีการศึกษา

3.1. รูปแบบการศึกษาในแบบจำลอง

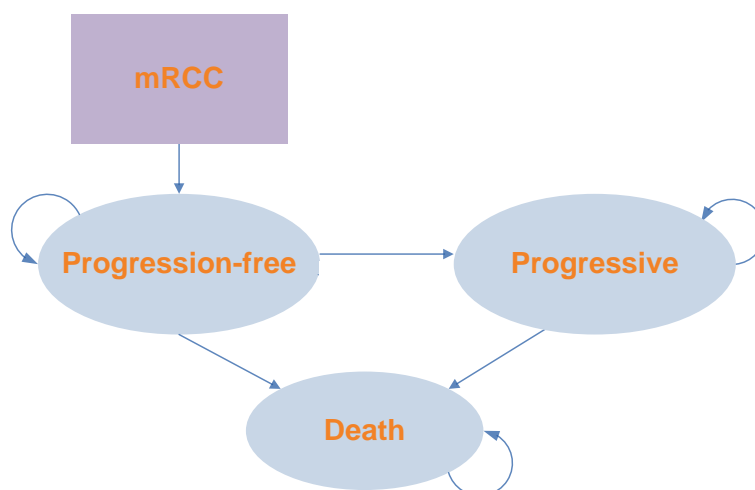
การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย เพื่อเปรียบเทียบ แนวทางการรักษา 7 ทางเลือก ซึ่งพิจารณาจาก EAU guideline ประกอบกับยาที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนให้จำหน่ายในประเทศไทยและการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดกรอบการวิจัย โดยทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย ที่นำมาประเมินมีดังนี้

ทางเลือก	First-line therapy	Second-line therapy (ถ้ามี)
1	การรักษาประคับประคอง	การรักษาประคับประคอง
2	IFN-alpha	การรักษาประคับประคอง
3	Bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	การรักษาประคับประคอง
4	Sunitinib	การรักษาประคับประคอง

5	IFN-alpha	Sorafenib
6	Sunitinib	Everolimus
7	Bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	Everolimus

3.2. แบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง Markov model โดยมีสมมติฐานสำคัญ คือ ผู้ป่วยที่พิจารณาในแบบจำลองเป็นโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย โดยกำหนดให้แบบจำลองมีระยะเวลาต่อรอบ (cycle) ของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลองการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย

3.3. มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม⁽²⁵⁾ ดังนั้นต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะรวมต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา ในกรณีที่ใช้มุมมองผู้ให้บริการ และรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พัก ในกรณีที่พิจารณามุมมองทางสังคม

3.4. กรอบเวลา

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ จะพิจารณาโดยใช้กรอบเวลาตลอดชีวิต (life time) คือกำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง ส่วนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณคำนวณด้วยกรอบเวลา 5 ปี

3.5. อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันได้ถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน (ปี พ.ศ. 2554) โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3⁽²⁵⁾ สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ แต่กรณีการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะไม่มีการปรับลดมูลค่า

3.6. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของ 1) ประสิทธิภาพของยาโดยคำนวณจาก progression-free survival (PFS) and overall

survival (OS) ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) และ 2) อรรถประโยชน์ (utility) จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโรคมะเร็งไต ระยะแพร่กระจาย โดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EQ-5D

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Pubmed ในวันที่ 27 มีนาคม 2555 ด้วยคำสำคัญในการสืบค้นดังตารางที่ 3 พบบทความงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจนถึงวันที่ทำการสืบค้น ทั้งหมดจำนวน 151 เรื่อง และทำการคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่มีความเกี่ยวข้องตามเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) สามารถคัดเลือกบทคัดย่อที่ไม่เกี่ยวข้องได้ 132 เรื่อง เหลืองานวิจัย 19 เรื่องที่เกี่ยวข้องตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- 1) ประเภทของการศึกษา: Randomized controlled trials (RCTs)
- 2) ประเภทของกลุ่มประชากร: คนที่เป็นโรคมะเร็งไต ชนิด renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย

เกณฑ์คัดออก

- 1) งานวิจัยไม่มีรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
- 2) งานวิจัยไม่มีรายงานฉบับสมบูรณ์เป็นภาษาอังกฤษ
- 3) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคมะเร็งไตระยะที่ยังไม่แพร่กระจาย

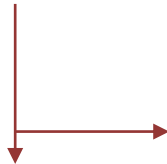
- 4) งานวิจัยไม่มีการศึกษาของยาที่กำหนดโดยนักวิจัย
- 5) ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่มีการนำเสนอ progression-free survival (PFS) overall survival (OS) หรือ ค่าอรรถประโยชน์ (utility)

ตารางที่ 3 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล

Boolean operators	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล
1. กลุ่มประชากร	
OR	Carcinoma renal
OR	"Carcinoma, Renal cell" [Mesh]
2. ยารักษาโรคมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma	
OR	"Palliative Care" [Mesh]
OR	"Palliative treatment" [All Fields]
OR	"everolimus" [Supplementary Concept]
OR	"everolimus" [All Fields]
OR	"sunitinib" [Supplementary Concept]
OR	"sunitinib" [All Fields]
OR	"sorafenib" [Supplementary Concept]
OR	"sorafenib" [All Fields]
OR	"bevacizumab" [Supplementary Concept]
OR	"bevacizumab" [All Fields]
OR	"interferon-alpha" [Supplementary Concept]
OR	"Interferon-alpha" [All Fields]
Limits	Randomized Controlled Trial, English language
1 AND 2	151

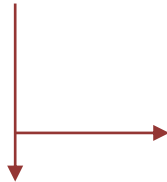
เมื่อพิจารณานิพนธ์ต้นฉบับของงานวิจัยจำนวน 19 ฉบับ
ดังกล่าว คัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกอีกครั้ง
พบงานวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องอีก 6 เรื่อง เหลือนิพนธ์ต้นฉบับทั้งสิ้น 13
เรื่อง แบ่งเป็นการศึกษาที่เป็นการรักษาด้วย first-line therapy
จำนวน 6 เรื่อง การศึกษาที่เป็นการรักษาด้วย second-line therapy
จำนวน 4 เรื่อง และการศึกษาด้านคุณภาพชีวิตจำนวน 3 เรื่อง
จากนั้นจะทำการวิเคราะห์หรือภิமானในกรณีที่มีการศึกษามากกว่า 1
เรื่อง ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบแสดงดังรูปที่ 2
และผลการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวแสดง ดังภาคผนวกที่ 3

บทความย่อ 151 เรื่องที่ได้รับ



132 เรื่อง คัดออกโดยใช่

นิพนธ์ต้นฉบับ 19



6 เรื่อง คัดออกโดยใช่

RCT 13

รูปที่ 2 การคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

จากนั้น นักวิจัยได้ทำการคำนวณเพื่อหาฟังก์ชันการอยู่รอด (survival function) ของยาแต่ละชนิด ซึ่งรวมทั้ง ฟังก์ชันการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) และ ฟังก์ชันการอยู่รอดชีวิตโดยรวม (overall survival) โดยที่ฟังก์ชันการอยู่รอดคือ $S(t) = \exp(-\lambda t^g)$ โดยที่ t คือเวลา

$$\lambda(l) = 1 / (\exp(\text{intercept}))^{(1/\exp(\log_scale))}$$

$$\text{gamma (g)} = 1/\exp(\log_scale)$$

พารามิเตอร์ที่ใช้ในสมการการอยู่รอดของยาแต่ละชนิด (ค่า intercept และค่า log_scale) แสดงดังตารางที่ 4 สำหรับความน่าจะเป็นของการตายราย 6 สัปดาห์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ประคับประคอง เป็นการคำนวณจากสมการข้างล่าง

$$r = -[\ln(1-p)]/t$$

$$p = 1-\exp(-rt)$$

โดยที่ r คือ อัตรา (rate); p คือ ความน่าจะเป็น (probability); และ t คือเวลา

ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโรคมะเร็งไทรอยด์แพร่กระจายด้วยคำถามมาตรฐานในการประเมินคุณภาพชีวิต โดยใช้เครื่องมือมาตรฐานคือ Euro QOL (EQ-5D) ฉบับภาษาไทย ซึ่งได้รับอนุญาตจากผู้พัฒนาแบบสอบถามคือ The EuroQoL group ผ่านการลงทะเบียนที่ www.euroqol.org นักวิจัยได้ดำเนินการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเป็นจำนวนทั้งสิ้น 24 ราย ภายในระยะเวลาของการดำเนินการวิจัย (โดยประมาณ 1 เดือน) จากโรงพยาบาล 3 แห่งคือ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 8 ราย 7 ราย และ 9 ราย ตามลำดับ โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยดังกล่าวนี้ นักวิจัยได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ค่าอรรถประโยชน์ที่จำแนกตามการสภาวะของการรักษาและการดำเนินไปของโรค แสดงดังตารางที่ 4

ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร

ข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ที่ไม่ใช่ค่ายา เช่น ค่าหัตถการ ค่าบริการทางการแพทย์ ได้มาจากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ที่มารับบริการในปี พ.ศ. 2551-2553 ปรับให้เป็นค่าต้นทุนด้วยอัตราส่วนต้นทุน-ราคาเรียกเก็บ (ratio of

cost to charge) เท่ากับ 1.63⁽²⁶⁾ และปรับให้เป็นมูลค่าในปี 2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index)⁽²⁷⁾ ส่วนราคาที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้จากการเสนอราคาโดยบริษัทยาต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ กรณีไม่ได้เสนอจะใช้ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข⁽¹⁵⁾ สำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ จำนวนและระยะเวลาในการมารับบริการของทั้งผู้ป่วยและญาติ ได้จากการสัมภาษณ์ ผู้ป่วยเช่นเดียวกันกับข้อมูลอรรถประโยชน์ โดยรายได้เฉลี่ยของญาติใช้การคำนวณจากการสำรวจภาวะการทำงานของประชากร³ สำหรับราคายาต่อคอร์ส (หรือต่อ 6 สัปดาห์) คำนวณจากยา IFN-alpha ขนาด 9 MIU จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ยา bevacizumab ขนาด 10 mg/kg⁴ ทุกๆ 2 สัปดาห์ ยา sunitinib ขนาดยาวันละ 50 mg เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และหยุดยา 2 สัปดาห์ ยา sorafenib ขนาดยาวันละ 800 mg และยา everolimus ขนาดยาวันละ 10 mg รายละเอียดต้นทุนและการใช้ทรัพยากรแสดงดังตารางที่ 4

³ สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร

⁴ การคำนวณขนาดยา bevacizumab ในการศึกษาที่กำหนดให้ผู้ป่วยมีน้ำหนัก 50 กิโลกรัม

ตารางที่ 4 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน)	รูปแบบ การ กระจาย	อ้างอิง
1. ความน่าจะเป็น			
ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (median survival time) ของผู้ป่วยที่ ได้รับเฉพาะการรักษาประคับประคอง	6.3 (0.64) เดือน	แกมมา	(28)
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชันการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival)			
กรณีการรักษาแบบ <i>first-line therapy</i>			
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา IFN- alpha	2.11	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (12, 29)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา IFN- alpha	-0.01	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (12, 29)
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	2.54	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (12, 29)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	-0.14	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (12, 29)
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา sunitinib	2.73	ไวบูลล์	(30)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา sunitinib	-0.11	ไวบูลล์	(30)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาด เคลื่อน มาตรฐาน)	รูปแบบ การ กระจาย	อ้างอิง
กรณีการรักษาด้วย second-line therapy			
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา sorafenib	1.96	ไวบูลล์	(21)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา sorafenib	-0.42	ไวบูลล์	(21)
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา everolimus	1.93	ไวบูลล์	(31)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา everolimus	-0.42	ไวบูลล์	(31)
ตัวแปรสำหรับฟังก์ชันการอยู่รอดชีวิตโดยรวม (overall survival)			
กรณีการรักษาแบบ first-line therapy			
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา IFN-alpha	3.27	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (32, 33)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา IFN-alpha	-0.06	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (32, 33)
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	3.41	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (32, 33)
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	-0.11	ไวบูลล์	วิเคราะห์ อภิมาน (32, 33)
ค่า intercept กรณีรักษาด้วยยา	3.61	ไวบูลล์	(22)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน)	รูปแบบ การ กระจาย	อ้างอิง
sunitinib			
ค่า log scale กรณีรักษาด้วยยา sunitinib	-0.21	ไวบูลล์	(22)
กรณีการรักษาแบบ second-line therapy			
intercept กรณีรักษาด้วย sorafenib	2.98	ไวบูลล์	(34)
log scale กรณีรักษาด้วย sorafenib	-0.39	ไวบูลล์	(34)
intercept กรณีรักษาด้วย everolimus	2.97	ไวบูลล์	(31)
log scale กรณีรักษาด้วย everolimus	-0.39	ไวบูลล์	(31)
2. ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร			
2.1 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์			
ราคายา IFN-alpha 3 MIU	550 บาทต่อ vial	แกมมา	(15)
ราคายา bevacizumab 100 mg/4 ml	18,694 บาท ต่อ vial	แกมมา	*
ราคายา sunitinib 12.5 mg	1,377 บาทต่อ เม็ด	แกมมา	*
ราคายา sorafenib 200 mg	1,488 บาทต่อ เม็ด	แกมมา	*
ราคายา everolimus 10 mg	4,700 บาทต่อ เม็ด	แกมมา	(15)
ต้นทุนการรักษาประคับประคองต่อปี	35,691 (5,963) บาท	แกมมา	**

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน)	รูปแบบ การ กระจาย	อ้างอิง
2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์			
ค่าใช้จ่ายในการมารับการรักษาที่ โรงพยาบาลต่อครั้ง ได้แก่ ค่าอาหาร ค่า เดินทาง และค่าที่พัก	946 (306) บาท	แกมมา	เก็บข้อมูล
รายได้ที่ผู้ป่วยสูญเสียไปจากการมารับ การรักษาที่โรงพยาบาลต่อครั้ง	1,247.38 (483.51) บาท	แกมมา	เก็บข้อมูล
ค่าใช้จ่ายสำหรับจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยเอง บุตร หรือผู้ที่อยู่ในความดูแลของผู้ป่วย ต่อ 6 สัปดาห์	937.50 (937.50) บาท	แกมมา	เก็บข้อมูล
ค่าใช้จ่ายสำหรับซื้ออุปกรณ์ทางการแพทย์ (เช่น รถเข็น ไม้เท้า ไม้ค้ำยัน การ ปรับปรุงที่อยู่อาศัย และอื่นๆ)	1,304.17 (630.88) บาท	แกมมา	เก็บข้อมูล
ค่าใช้จ่ายของการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย	43,699 (249)	ปกติ	(35)
2.3 การใช้ทรัพยากร			
เวลาที่ญาติของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการ รักษาด้วยยาสูญเสียไปจากการดูแล ผู้ป่วยต่อ 6 สัปดาห์	3.14 (1.86) ชั่วโมง	แกมมา	เก็บข้อมูล
เวลาที่ญาติของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ด้วยยาสูญเสียไปจากการดูแลผู้ป่วยต่อ 6 สัปดาห์	6.9 (1.74) ชั่วโมง	แกมมา	เก็บข้อมูล
จำนวนการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา	3.40 (1.17) ครั้ง	แกมมา	เก็บข้อมูล
จำนวนการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ ได้รับการรักษาด้วยยา	11.16 (1.98) ครั้ง	แกมมา	เก็บข้อมูล
ค่าอัตราประโยชน์			
อัตราประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการ	0.5509	เบต้า	(36)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน)	รูปแบบ การ กระจาย	อ้างอิง
รักษาประคับประคอง			
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการ รักษาด้วย first-line therapy	0.6421 (0.0515)	เบต้า	เก็บข้อมูล
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการ รักษาด้วย second-line therapy	0.7660 (0.0798)	เบต้า	เก็บข้อมูล
อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่มีการดำเนิน ไปของโรค	0.6330 (0.0600)	เบต้า	เก็บข้อมูล

*ราคาที่เสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

**วิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ

3.7. วิธีการวิเคราะห์ทั้งในส่วนต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลเพื่อเปรียบเทียบทางเลือกในการรักษา (ทางเลือกที่ 2-7) กับการรักษาประคับประคอง ใช้สูตรคำนวณดังนี้

ต้นทุนของการรักษาด้วยทางเลือกในการรักษา - ต้นทุนของ
การรักษาประคับประคอง

ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยทางเลือกในการรักษา - ปีสุขภาวะเมื่อ
รักษาประคับประคอง

3.8. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) ด้วยการทำ Monte Carlo simulation เป็นจำนวน 1,000 รอบ เพื่อหาโอกาสที่

ทางเลือกในการรักษานั้นเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งหน่วยปีสุขภาวะ (willingness to pay threshold) ต่างๆ และแสดงผลอยู่ในรูปของ cost-effectiveness acceptability curve เพื่อใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจ

3.9. ผลกระทบด้านงบประมาณ

คำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไตชนิด RCC ระยะแพร่กระจายกับต้นทุนของการรักษาโรคในแต่ละทางเลือก โดยพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ แล้วประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า

3.10. สมมติฐานสำคัญ

- ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะการรักษาประคับประคอง (ให้ถือว่าเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด) และจะมีอัตราการเสียชีวิตที่เท่าๆ กันทุก 6 สัปดาห์
- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้นกับการดำเนินไปของโรคแต่ไม่ขึ้นกับการบริหารยา
- ประมาณ 50% ของผู้ป่วย RCC จะมีการพัฒนาไปเป็นระยะแพร่กระจาย

4. ผลการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลและต้นทุน-อรรถประโยชน์

ต้นทุนตลอดชีพ

ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยา ตั้งแต่การรักษาจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต หากพิจารณาในมุมมองผู้ให้บริการ พบว่ามีต้นทุนตลอดชีพที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาประคับประคอง เป็นจำนวน 149,000, 1,988,000, 1,230,000 บาทต่อราย ในกรณีที่ให้การรักษาเพียง first-line therapy ด้วยยา IFN-alpha, bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha หรือ sunitinib ตามลำดับ และต้นทุนตลอดชีพที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาประคับประคอง เป็นจำนวน 684,000, 1,575,000, 2,340,000 บาทต่อราย หากพิจารณาให้การรักษา second-line therapy ด้วยยา sorafenib ภายหลังจากการรักษาด้วย IFN-alpha และด้วยยา everolimus ภายหลังจากการรักษาด้วยยา sunitinib หรือ bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha ตามลำดับ ผลการคำนวณต้นทุนตลอดชีพของแต่ละทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยาแสดงดังตารางที่ 5 แต่หากพิจารณาในมุมมองทางสังคมจะพบว่าต้นทุนตลอดชีพมีค่าเพิ่มขึ้นเนื่องจากเป็นต้นทุนที่รวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ (รายละเอียดดังตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม ของทางเลือกในการรักษา และ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลในมุมมองผู้ให้บริการ

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ*	ปีชีวิตรวม	ปีสุขภาวะรวม	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล	
				บาทต่อปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น*	บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น*
1	19,000	0.53	0.29	(ตัวเปรียบเทียบ)	(ตัวเปรียบเทียบ)
2	168,000	0.92	0.59	378,000	500,000
3	2,007,000	1.11	0.71	3,411,000	4,745,000
4	1,250,000	1.30	0.83	1,603,000	2,289,000
5	704,000	1.09	0.73	1,223,000	1,576,000
6	1,595,000	1.42	0.93	1,765,000	2,450,000
7	2,360,000	1.24	0.82	3,280,000	4,428,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม ของทางเลือกในการรักษา และ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลในมุมมองทางสังคม

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ*	ปีชีวิตรวม	ปีสุขภาวะรวม	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล	
				บาทต่อปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น*	บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น*
1	58,000	0.53	0.29	(ตัวเปรียบเทียบ)	(ตัวเปรียบเทียบ)
2	230,000	0.92	0.59	436,000	577,000
3	2,079,000	1.11	0.71	3,469,000	4,825,000
4	1,333,000	1.30	0.83	1,661,000	2,372,000
5	774,000	1.09	0.73	1,280,000	1,650,000
6	1,685,000	1.42	0.93	1,823,000	2,530,000
7	2,439,000	1.24	0.82	3,338,000	4,505,000

* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

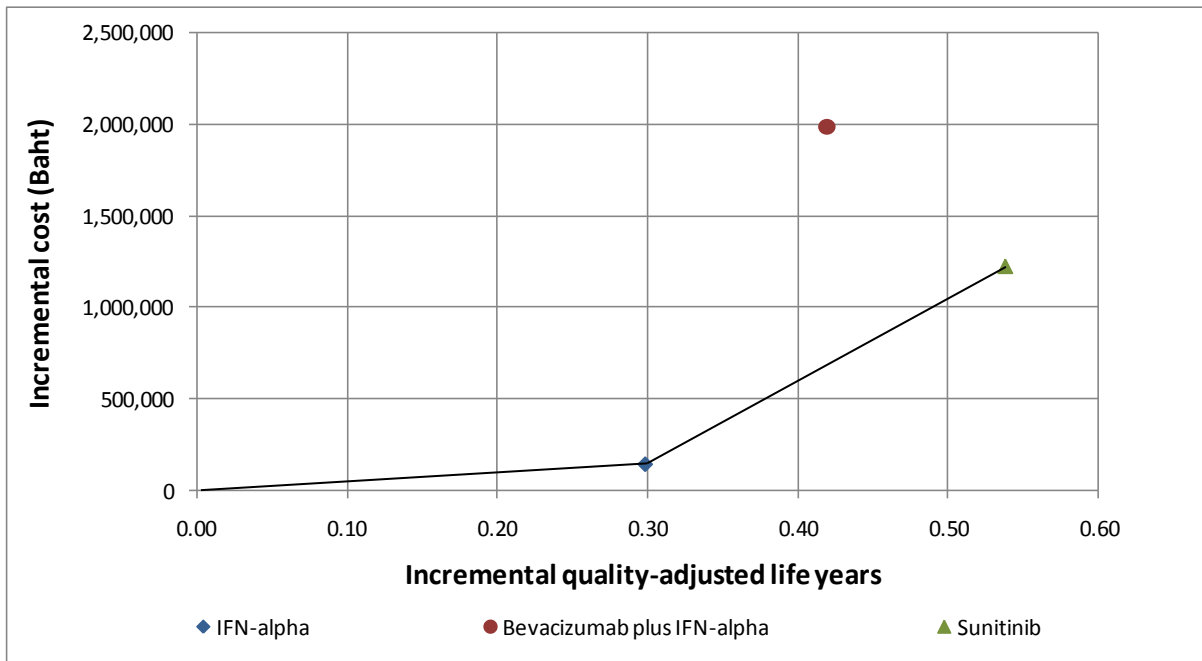
ปีชีวิตและปีสุขภาวะ

ในการรักษาด้วย first-line therapy เมื่อพิจารณาปีชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคองพบว่ายา sunitinib เพิ่มชีวิตผู้ป่วยได้มากที่สุด รองลงมาคือ bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha และ IFN-alpha ตามลำดับ หากพิจารณาให้การรักษาด้วย second-line therapy ด้วยยา everolimus ภายหลังจากการรักษาด้วย

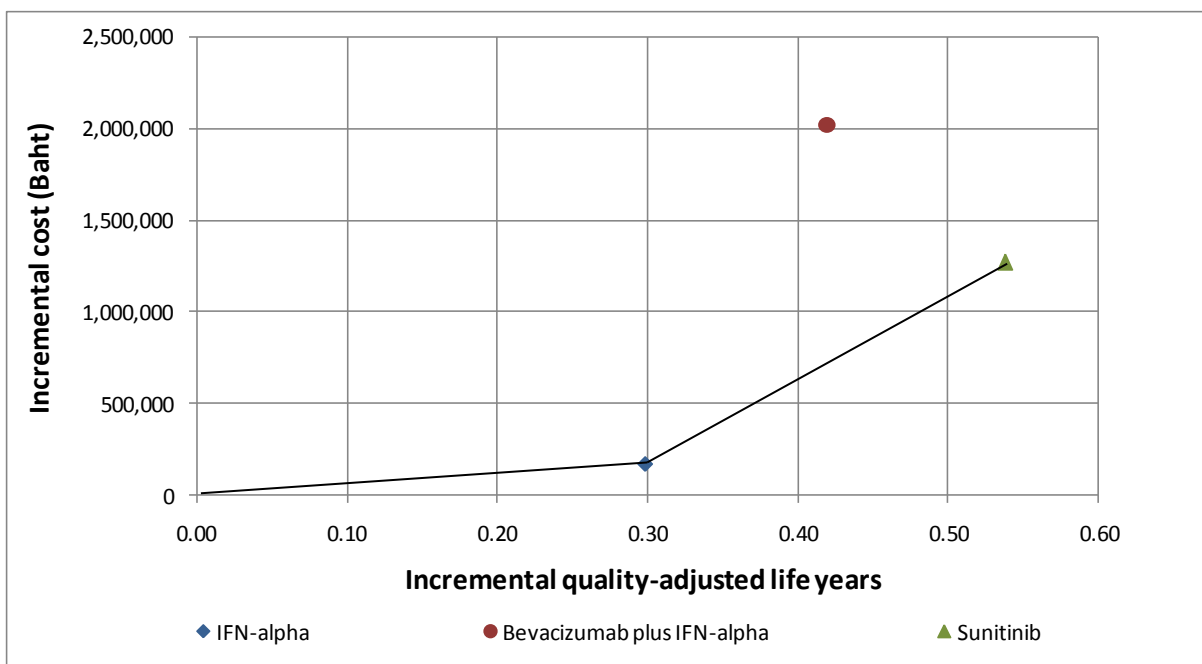
ยา sunitinib จะเป็นทางเลือกที่เพิ่มชีวิตผู้ป่วยได้มากที่สุด สำหรับผลของปีสุขภาวะเป็นไปในทำนองเดียวกันกับปีชีวิต (รายละเอียดดังตารางที่ 5-6)

การเปรียบเทียบต้นทุนและประสิทธิผลในรูปของปีสุขภาวะระหว่างทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy กับการรักษาประคับประคอง (รูปที่ 3) พบว่าการรักษาด้วยยา IFN-alpha เป็น first-line therapy ตามด้วยการรักษาประคับประคอง (ทางเลือกที่ 2) มีความคุ้มค่ามากที่สุดโดยให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเท่ากับ 500,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ และเท่ากับ 577,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม รองลงมาคือการรักษาด้วยยา sunitinib เป็น first-line therapy ตามด้วยการรักษาประคับประคอง (ทางเลือกที่ 4) โดยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเท่ากับ 2,289,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ และเท่ากับ 2,372,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม ส่วนการรักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha เป็น first-line therapy ตามด้วยการรักษาประคับประคอง (ทางเลือกที่ 3) พบว่าเป็นทางเลือกที่มีต้นทุนมากกว่าและปีสุขภาวะน้อยกว่าการรักษาด้วยยา sunitinib หากพิจารณาให้การรักษาด้วย second-line therapy เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย first-line therapy อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลมีมูลค่าสูงโดยประมาณ 3 ถึง 4 ล้านบาทต่อปีสุขภาวะ รายละเอียดดังตารางที่ 7

(1)



(2)



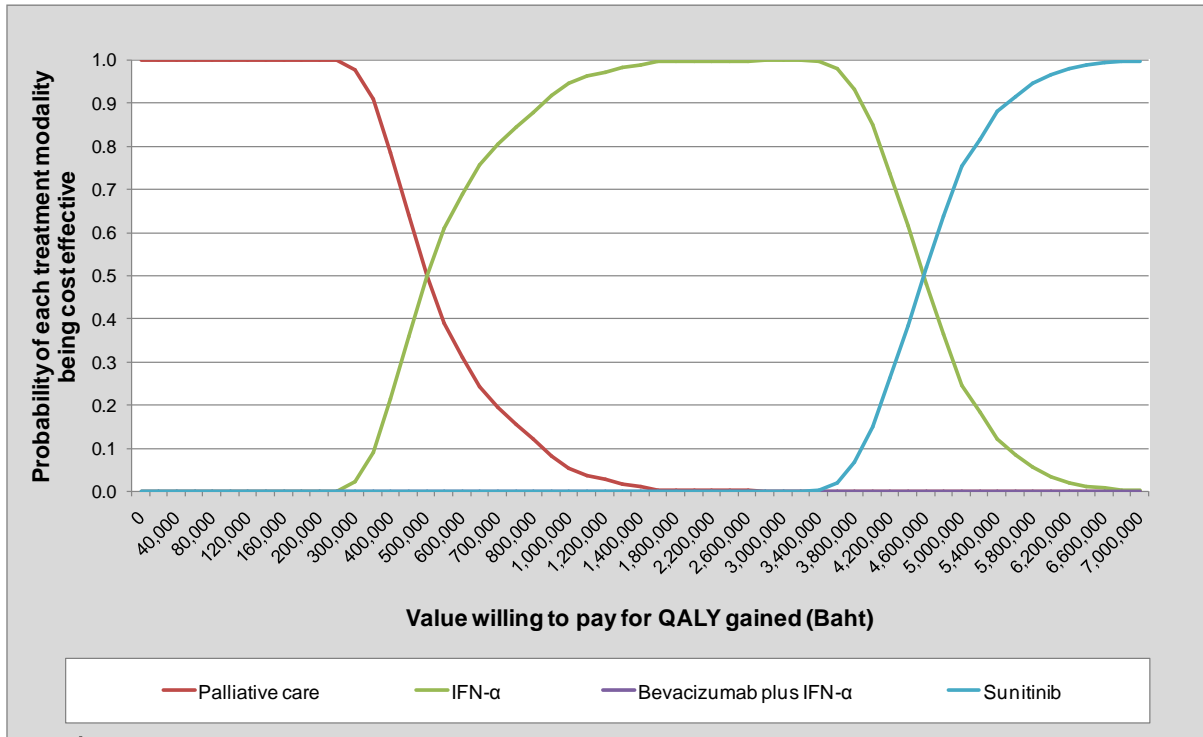
รูปที่ 3 แสดง cost-effectiveness plane ของแนวทางการรักษาแบบ first-line therapy 3 ทางเลือกเปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคอง โดยพิจารณาจาก (1) มุมมองผู้ให้บริการ (2) มุมมองทางสังคม

ตารางที่ 7 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเมื่อเพิ่มการรักษาด้วย second-line therapy เปรียบเทียบกับ first-line therapy ในมุมมองผู้ให้บริการ และมุมมองทางสังคม

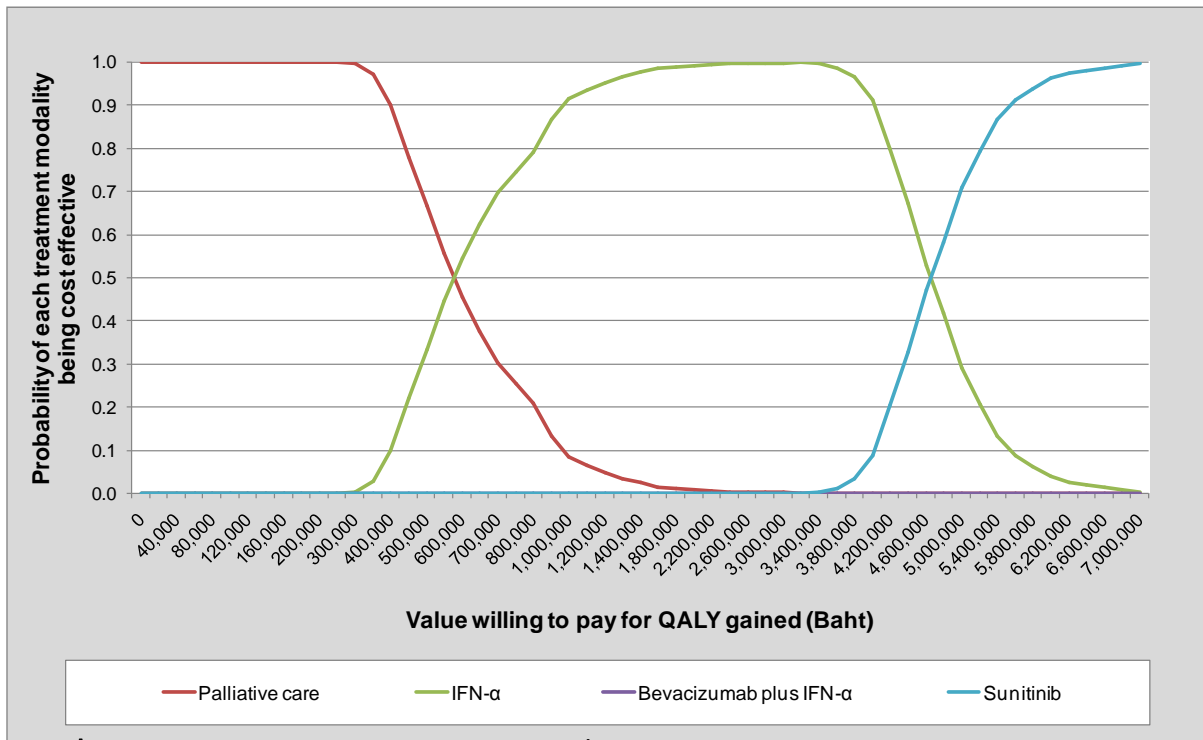
มุมมอง	เปรียบเทียบระหว่าง		อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล	
	first-line therapy และ second-line therapy	first-line therapy อย่างเดียว	บาทต่อปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น*	บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น*
มุมมองผู้ให้บริการ	IFN-alpha และ Sorafenib	IFN-alpha	3,250,000	3,931,000
	Sunitinib และ Everolimus	Sunitinib	2,764,000	3,269,000
	Bevacizumab+IFN-alpha และ Everolimus	Bevacizumab+IFN-alpha	2,698,000	3,216,000
มุมมองทางสังคม	IFN-alpha และ Sorafenib	IFN-alpha	3,306,000	3,998,000
	Sunitinib และ Everolimus	Sunitinib	2,818,000	3,333,000
	Bevacizumab+IFN-alpha และ Everolimus	Bevacizumab+IFN-alpha	2,753,000	3,281,000

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

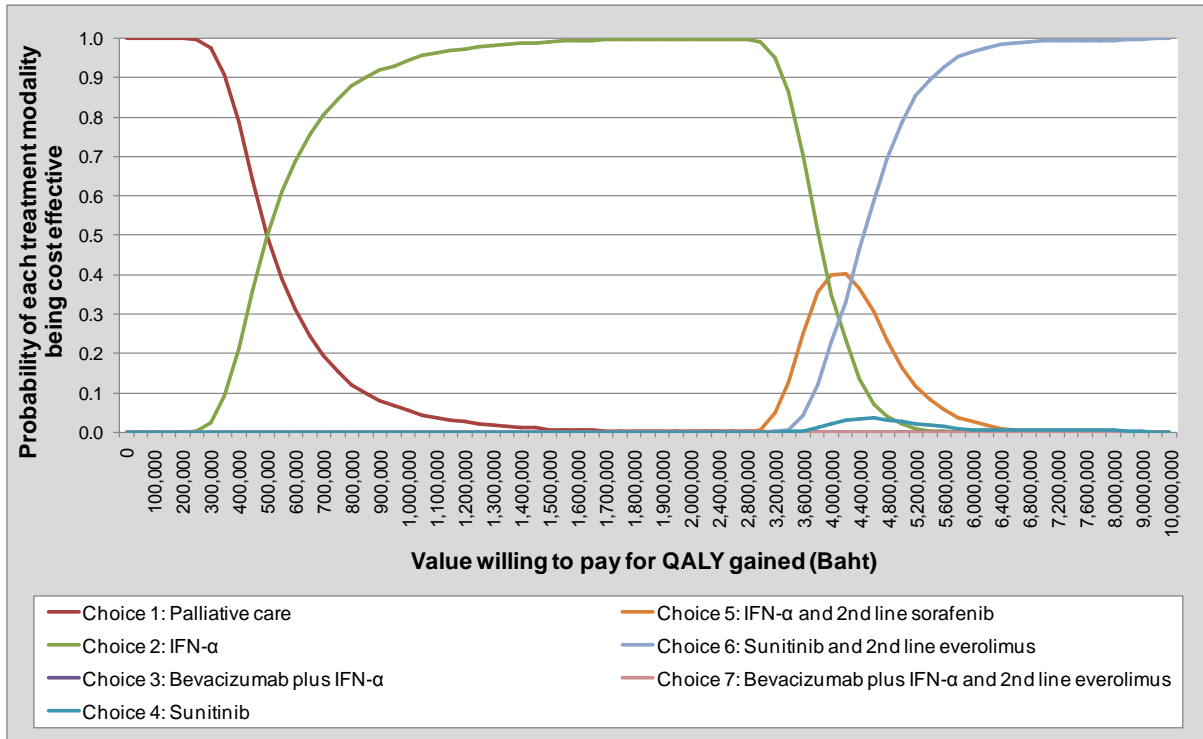
จากการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA พบว่า ฅ ความเต็มใจที่ผู้ให้บริการเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท การรักษารักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy ฅมีความค่ຸมค่า (100% ที่จะตัดสินใจถูกตຸอง) ทั้งการคຸำนวณโดยใ้หม่มมองผู้ให้บริการ (รูปที่ 4) และหม่มมองทางสังคม (รูปที่ 5) หากผู้ให้บริการเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 120,000 ถึง 360,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น พบว่าทางเลือกที่สองคือการรักษารักษาด้วย IFN-alpha ฅมีความค่ຸมค่า (10-20% ที่จะตัดสินใจถูกตຸอง) สຳหรับการรักษารักษาด้วยยา sunitinib ผู้ให้บริการจะต้องมีความเต็มใจจ่ายที่ประมาณ 4,000,000 ถึง 5,000,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ยา sunitinib จึงจะมีความค่ຸมค่า ส่วนการรักษารักษาด้วยยา bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha ฅจะฅมีความค่ຸมค่าเลยไม่ว่าผู้ให้บริการจะมีความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่ระดับใ้ใ้ๆ ก็ตาม หากเปรียบเทียบการรักษารักษาทั้ง 7 ทางเลือก พบว่าการรักษารักษาด้วย second-line therapy จะเกิดความค่ຸมค่า เมื่อผู้ให้บริการเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่ 4,000,000 บาทต่อปีสุขภาพะขึ้นไป (รูปที่ 6 และ รูปที่ 7)



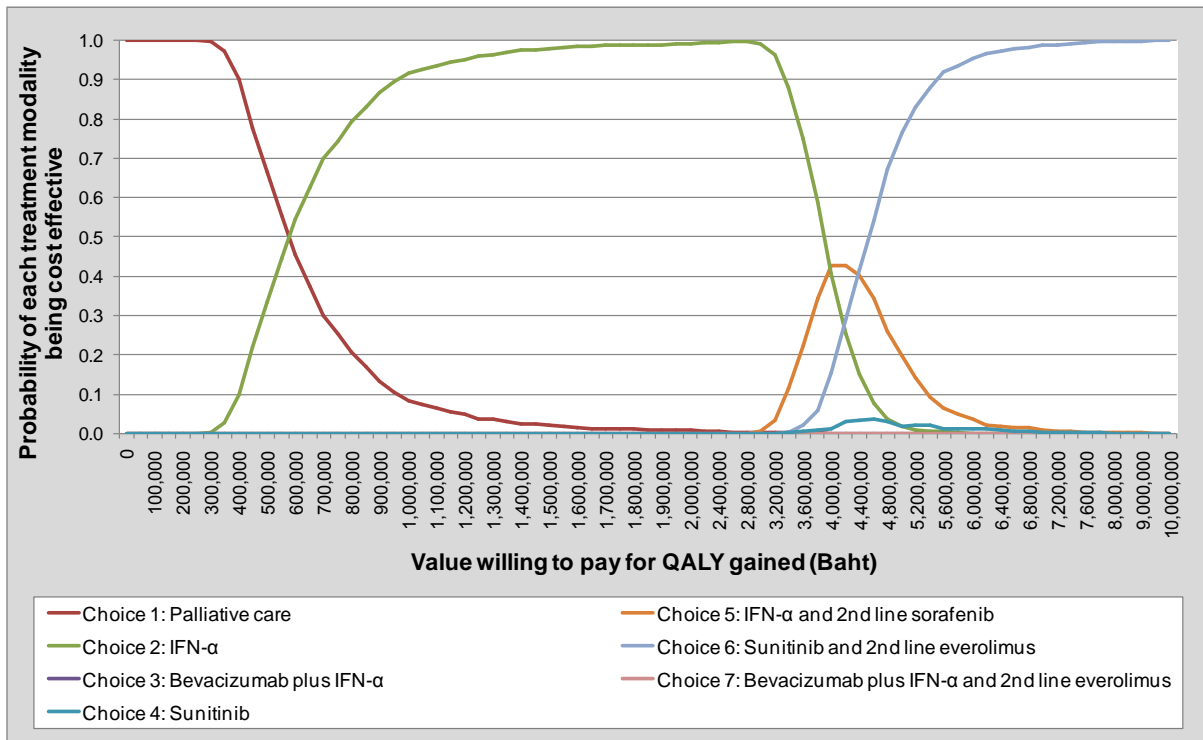
รูปที่ 4 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ



รูปที่ 5 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม



รูปที่ 6 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy และ second-line therapy เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ



รูปที่ 7 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy และ second-line therapy เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม

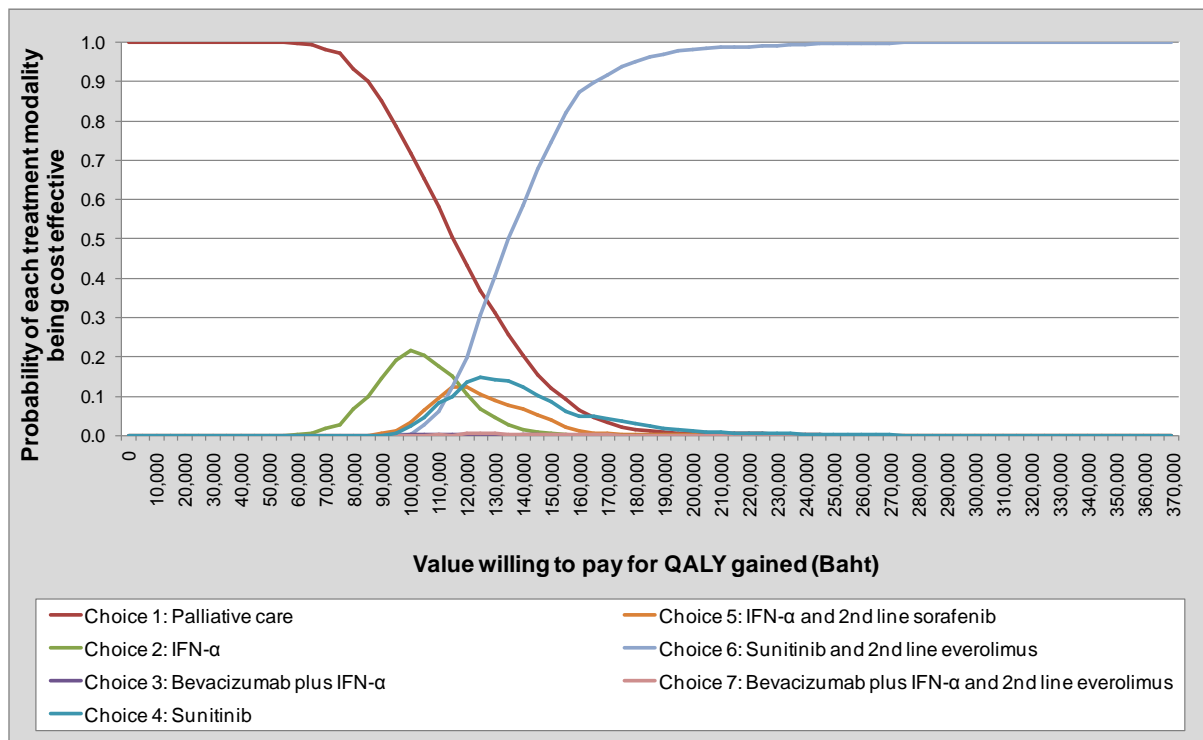
การวิเคราะห์ความไวของราคายาต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล

เนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย ด้วยยามีค่าใช้จ่ายที่สูง หากพิจารณาราคายาที่จะให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเท่ากับระดับความเต็มใจจ่ายที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพ กรณีที่พิจารณาด้วยมุมมองทางสังคมพบว่าจำเป็นต้องมีราคายา 0 บาทถึงจะเกิดความคุ้มค่า แต่หากพิจารณาด้วยมุมมองผู้ให้บริการ เมื่อรักษาด้วย first-line therapy และ second-line therapy ราคายาควรมีราคาดังต่อไปนี้

- ราคายา IFN-alpha ควรลดลงจากเดิมเป็น 89 บาทต่อโดส (ร้อยละ 84)
- ราคายา bevacizumab ควรลดลงจากเดิมเป็น 0 บาทต่อโดส (ร้อยละ 100)
- ราคายา sunitinib ควรลดลงจากเดิมเป็น 43 บาทต่อเม็ด (ร้อยละ 97)
- ราคายา sorafenib ควรลดลงจากเดิมเป็น 30 บาทต่อเม็ด (ร้อยละ 98)
- ราคายา everolimus ควรลดลงจากเดิมเป็น 115 บาทต่อเม็ด (ร้อยละ 98)

เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยรายาดังกล่าว พบว่า การรักษาด้วย sunitinib เป็น first-line therapy และ everolimus เป็น second-line therapy เป็นทางเลือกที่แสดงให้เห็นว่ามีความคุ้มค่ามากที่สุดที่

120,000 บาทต่อปีสุขภาพะ (20% ที่จะตัดสินใจถูกต้อง) ถึง 240,000 บาทต่อปีสุขภาพะ (100% ที่จะตัดสินใจถูกต้อง) รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 8



รูปที่ 8 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษา

โรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วย first-line therapy

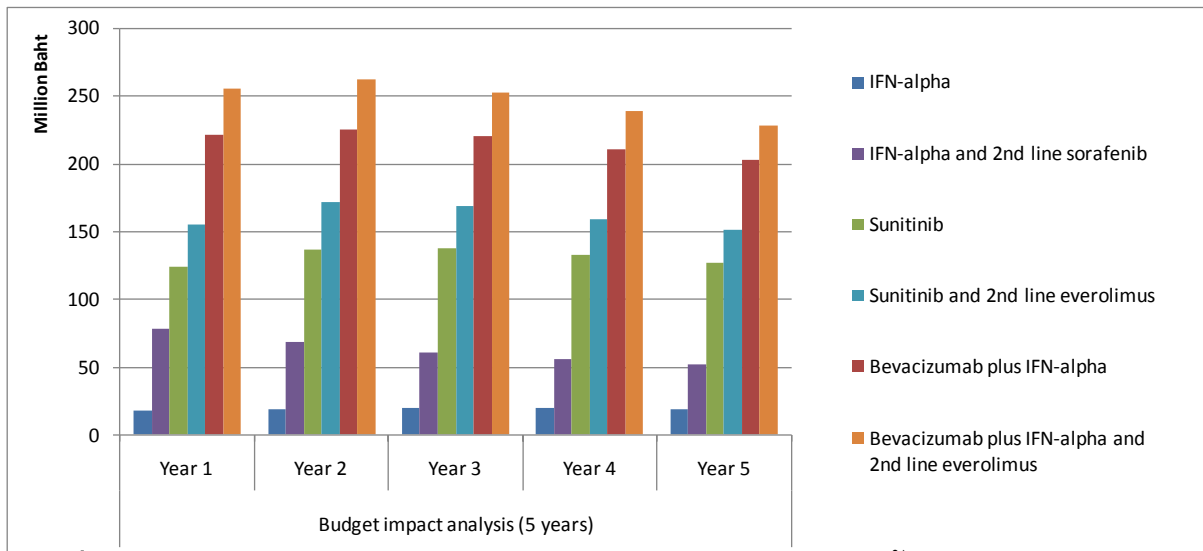
และ second-line therapy เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ ในกรณีที่มีการลดราคาเพื่อให้แต่ละทางเลือกเกิดความคุ้มค่าที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะ

ผลกระทบด้านงบประมาณ

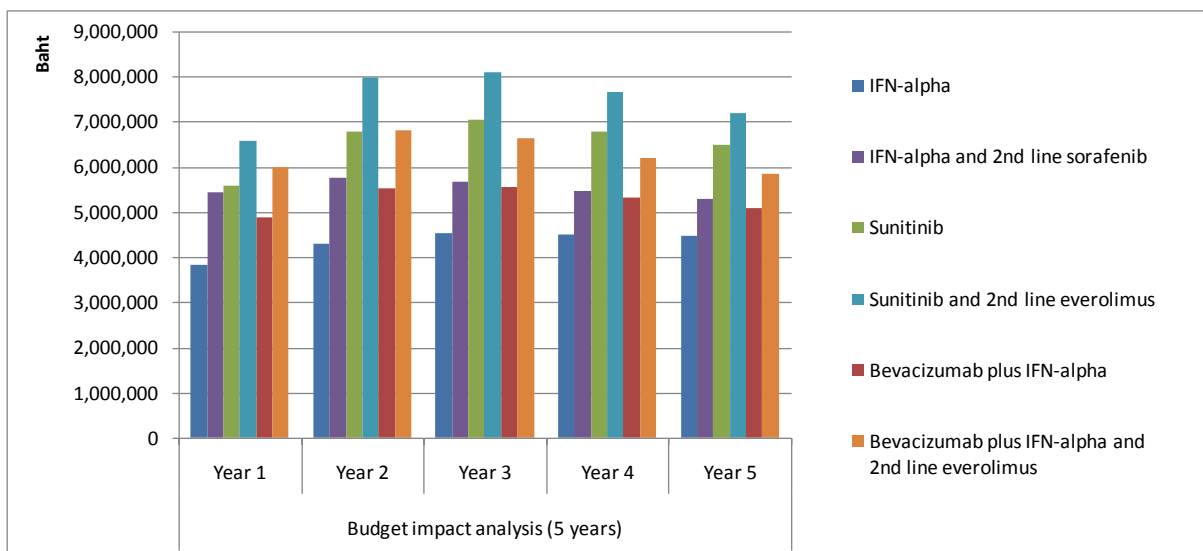
ในกรณีที่รัฐบาลกำหนดให้ยาเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายบรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใน 5 ปีแรกของการรักษาผู้ป่วยด้วยราคาปัจจุบัน จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณจำนวน 150,000, 2,001,000, 1,242,000 บาทต่อราย ในกรณีที่ให้

การรักษาเพียง first-line therapy ด้วยยา IFN-alpha , IFN-alpha ร่วมกับ bevacizumab หรือ sunitinib ตามลำดับ หากพิจารณาให้การรักษา second-line therapy ด้วยยา sorafenib ภายหลังจากการรักษาด้วย IFN-alpha จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณ จำนวน 688,000 บาทต่อราย หากพิจารณาให้การรักษา second-line therapy ด้วยยา everolimus จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณ จำนวน 1,591,000 หรือ 2,356,000 บาทต่อราย ภายหลังจากการรักษาด้วยยา sunitinib หรือ IFN-alpha ร่วมกับ bevacizumab ตามลำดับ

จากฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส) พบว่าในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด RCC เป็นจำนวน 270 ราย เข้ามารับบริการที่สถานพยาบาล ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด RCC มีโอกาสพัฒนาไปเป็นระยะแพร่กระจาย (37) ดังนั้น โดยประมาณผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคมะเร็งไตระยะแพร่กระจายจำนวน 135 รายต่อปี จะสามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยา ผลกระทบด้านงบประมาณต่อระบบบริการสาธารณสุขสุขภาพในระยะเวลา 5 ปี แสดงดังรูปที่ 9 และหากมีการลดราคายาเพื่อให้แต่ละทางเลือกเกิดความคุ้มค่าที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น ผลกระทบด้านงบประมาณ ต่อระบบบริการสาธารณสุขสุขภาพในระยะเวลา 5 ปี แสดงดังรูปที่ 10



รูปที่ 9 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย



รูปที่ 10 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายในกรณีที่มีการลดราคายาเพื่อให้แต่ละทางเลือกเกิดความคุ้มค่าที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพ

5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย ในมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ การพิจารณาเปรียบเทียบการรักษาประคับประคองกับทางเลือกในการรักษาด้วย first-line therapy 3 ทางเลือก คือ 1) IFN-alpha 2) bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha 3) sunitinib และ การรักษาด้วย second-line therapy เพิ่มเติมอีก 3 ทางเลือกคือ 1) sorafenib ภายหลังจากการรักษาด้วย IFN-alpha 2) everolimus ภายหลังจากการรักษาด้วย sunitinib 3) everolimus ภายหลังจากการรักษาด้วย bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha พบว่าต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วย IFN-alpha เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียวมีต้นทุนต่ำที่สุด อย่างไรก็ตามทางเลือกนี้เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุด เช่นเดียวกัน ซึ่งทางเลือกที่ให้การรักษาด้วย everolimus เป็น second-line therapy ภายหลังจากการรักษาด้วย sunitinib จะเป็นทางเลือกที่เพิ่ม ประสิทธิภาพที่มากที่สุด

หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยาไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตามโรคนี้เป็นโรคที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อย ดังนั้นผลกระทบด้านงบประมาณจึงมีมูลค่าที่ไม่สูงมากนัก ประมาณ 19 ล้านบาทต่อปี 216 ล้านบาทต่อปี และ

131 ล้านบาทต่อปี สำหรับการรักษาด้วยยา IFN-alpha, bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha และ sunitinib เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียวตามลำดับ หากเพิ่มการรักษาด้วย second-line therapy จะเพิ่มภาระงบประมาณจำนวน 44 ล้านบาทต่อปี ในกรณีรักษาด้วยยา sorafenib และ 30 ล้านบาทต่อปีในกรณีรักษาด้วยยา everolimus อย่างไรก็ตามหากมีการลดราคายาทุกตัวลงมาประมาณ 80%-95% ของราคาเดิมจะเป็นราคาที่สามารถตัดสินใจเลือกใช้เทคโนโลยีนี้ได้ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท โดยการตัดสินใจเลือกทางเลือกที่ให้การรักษาด้วย everolimus เป็น second-line therapy ภายหลังจากการรักษาด้วย sunitinib เป็น first-line therapy จะเป็นการตัดสินใจที่ดีที่สุด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งข้อมูลนำเข้ามีผลต่อการคำนวณ นักวิจัยจึงได้มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อให้ได้ประสิทธิผลของยาที่ลดอคติ (bias) ของการเลือกข้อมูลและทำการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและข้อมูลต้นทุนที่เป็นเป็นบริบทของไทย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการคือ

- 1) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาประคับประคองกับการรักษาด้วย first-line therapy เนื่องจากการวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่ในต่างประเทศในระยะหลังใช้ยา IFN-alpha เป็นตัวเปรียบเทียบทั้งสิ้น ทำให้อัตราการตายจากการรักษาประคับประคองไม่ได้นำข้อมูลจากการ

ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แต่มาจากการศึกษาในอดีตที่ยังมีการใช้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่

- 2) โรคมะเร็งไตเป็นโรคที่พบได้ค่อนข้างน้อยในประเทศไทย ประกอบกับระยะเวลาในการเก็บข้อมูลที่สั้นจึงทำให้การเก็บข้อมูลในส่วนของคุณภาพชีวิตได้จำนวนผู้ป่วยที่ค่อนข้างน้อย จากผลการวิเคราะห์ค่าอรรถประโยชน์พบว่าผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย second-line therapy มีคุณภาพชีวิตที่มากกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย first-line therapy ซึ่งอาจเกิดจากการเก็บข้อมูลที่เป็นแบบภาคตัดขวางประกอบกับจำนวนตัวอย่างน้อย
- 3) จากการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตพบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเลย มีเพียงยารับประทานเท่านั้น ซึ่งการบริหารยาอาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม ทางเลือกในการรักษาด้วย IFN-alpha หรือ bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha จะยิ่งไม่มีความคุ้มค่าหากเพิ่มผลกระทบจากการบริหารยา ซึ่งจะทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์ของทางเลือกที่มียา IFN-alpha หรือ bevacizumab บรรจบอยู่ มีค่าสูงขึ้น (ความคุ้มค่าลดลง)

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ณ. ราคายาในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษา ประคับประคองหากผู้กำหนดนโยบายยินดีจ่ายที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่าการรักษาด้วย IFN-alpha เป็น first-line therapy เพียงอย่างเดียว จะเป็นทางเลือกที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลต่ำที่สุด จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ไม่แนะนำให้เลือกรักษาด้วย

IFN-alpha เนื่องจากปัจจุบันไม่มีการใช้ในทางปฏิบัติประกอบกับมีอาการไม่พึงประสงค์มาก อีกทั้งจากการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าหาก ราคายาลดลง การรักษาด้วย everolimus (115 บาทต่อเม็ด) เป็น second-line therapy ภายหลังจากการรักษาด้วย sunitinib (43 บาทต่อเม็ด) เป็น first-line therapy จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าที่สุดและจะสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยได้ประมาณ 1.5 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณ 12 ล้านบาทต่อปี ดังนั้นหากมีการต่อรองราคายาหรือการประกาศใช้สิทธิ ตามสิทธิบัตรในกรณีที่มียาชื่อสามัญ (generic drug) จะสามารถเพิ่ม จำนวนผู้ป่วยที่เข้าถึงยาได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาการประเมินผลกระทบจากมาตรการใช้สิทธิตามสิทธิบัตรยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2549-2551⁽³⁸⁾ ได้ให้ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายที่สำคัญในการ คัดเลือกรายการยาที่จะประกาศใช้สิทธิตามสิทธิบัตรยาว่า ควรพิจารณา จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาและโอกาสที่จะได้รับยาตามข้อบ่งใช้ เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย ดังนั้นการประกาศใช้สิทธิ ตามสิทธิบัตรยาในกรณีนี้จึงอาจไม่เหมาะสม ควรพิจารณาต่อรองราคา ยากับบริษัทผู้ผลิตยาก่อนหรืออาจกำหนดนโยบายที่มีการจ่ายร่วม ระหว่างบริษัทผู้ผลิตยาและรัฐบาล ยกตัวอย่างเช่น กรณีของสหราชอาณาจักรที่บริษัทผู้ผลิตยาสันับสนุนการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยา sunitinib ใน cycle แรก (6 สัปดาห์) และ NHS สนับสนุนการรักษาผู้ป่วยใน cycle ต่อๆ ไปด้วยราคายาที่ต่ำกว่าท้องตลาด 5% ผ่านโครงการ Patient Access Schemes

6. เอกสารอ้างอิง

1. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):398-406.
2. National Cancer Institute. General information about renal cell cancer. [18 January, 2012]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/renalcell/Patient/page1>.
3. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2477-90.
4. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jan;14(2):1-184, iii-iv.
5. Ministry of Public Health. Cancer in Thailand Volumn V., 2001-2003. Bangkok.2010.
6. Prummer O, Porzsolt F. Recombinant interferon-alpha 2 antibodies in renal cell carcinoma. Delta-P Study Group. *J Interferon Res.* 1994 Aug;14(4):193-5.

7. Ministry of Public Health. Hospital-based cancer registry 2008. [cited 2012 January, 23]; Available from: http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html.
8. Ministry of Public Health. Hospital-based cancer registry 2009. [cited 2012 January, 23]; Available from: http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html.
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan, 20;1:289-96.
10. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD001425.
11. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):14-7.
12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
13. Micromedex® Healthcare Series. Thomson Micromedex. Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2012 January 18]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.

14. MIMS Thailand. Presentation/Packing. [cited 2012 January 25]; Available from: <http://www.mims.com/Thailand>.
15. Drug Medical Supply Information Center (DMSIC). Reference price database. [cited 2012 June 22]; Available from: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>.
16. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr 21;85(8):622-32.
17. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):688-96.
18. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):133-41.
19. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 21;16:3127-32.

20. Health Products e-Logistics and Lodgment Organizer. Drug information. [18 January, 2012]; Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
23. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24.
24. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug;372(9637):449-56.
25. Thai Health Technology Assessment Guideline Working Group. Thai health technology assessment guideline. Bangkok: Chulalongkorn University Press; 2008.

26. Riewpaiboon A. Standard Cost Lists for Health Technology Assessment. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP); 2011.
27. Bureau of Trade and Economic Indices. Consumer price index of Thailand. Ministry of Commerce; [June 8, 2012]; Available from: <http://www.indexpr.moc.go.th/>.
28. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-40.
29. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
31. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
32. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon

alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2144-50.

33. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43.

34. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8.

35. Akaleephan C. Current practice, financing and policy on terminally ill patients in Thailand: University of East Anglia; 2010.

36. Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value Health*. 2010 Sep-Oct;13(6):837-45.

37. Nelson EC, Evans CP, Lara PN, Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev*. 2007 May;33(3):299-313.

38. Yamabhai I, Mohara A, Krichanan W, Chaisiri K, Tantivess S, Teerawattananon Y. Assessing the implications of the compulsory licensing policy in Thailand between 2006-2008. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP); 2009.

ภาคผนวกที่ 1 Major histological subtypes

Histological subtype	Percentage of RCC	Histological description	Associated molecular genetic changes
Clear cell (ccRCC)	80-90%	Most ccRCC are composed predominantly of cells containing clear cytoplasm, although eosinophilic cytoplasm predominates in some cells. The growth pattern may be solid tubular and cystic	Identified by the specific deletion of chromosome 3p and mutation of the VHL gene. Other changes are duplication of the chromosome band 5q22, deletion of chromosome 6q, 8p, 9p and 14q
Papillary (pRCC)	10-15%	Most pRCCs have small cells with scanty cytoplasm, but also basophilic, eosinophilic or	The most consistent genetic alterations are trisomies of chromosomes 3q, 7, 8, 12, 16, 17 and

		<p>pale-staining characteristics. A papillary growth pattern predominates, although there may be tubular papillary and solid architectures. Necrotic areas are common. Papillary RCC can be divided into two different subtypes type 1 with small cells and pale cytoplasm and type 2 with large cells and eosinophilic cytoplasm, the latter having a worse prognosis</p>	<p>loss of the y chromosome</p>
Chromophobe (chRCC)	4-5%	The cells of chRCC may have	The genetic characteristic is a

		pale or eosinophilic granular cytoplasm. Growth usually occur in solid sheets	combination of loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, and 17
--	--	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

หมายเหตุ: von Hippel-Lindau (VHL) ยีน เป็นยีนที่ทำให้เกิดการลดลงของ VHL โปรตีน ซึ่งทำหน้าที่เป็น tumour suppressor โดยยับยั้งแฟกเตอร์ (factor) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ angiogenesis เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) กระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์ เช่น transforming growth factor α (TGF- α) กระบวนการ glucose uptake เช่น GLUT-1 glucose transporter และกระบวนการสมดุลกรด-เบส (acid-base balance) เช่น carbonic anhydrase IX (CA9) เมื่อ VHL ลดลง จึงทำให้แฟกเตอร์เหล่านี้มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะที่เอื้อต่อการเกิดกระบวนการ epithelial-cell proliferation และเกิดเป็น renal cell carcinoma ในที่สุด⁽³⁾

ภาคผนวกที่ 2 การแบ่งระยะของ renal cell carcinoma ตาม TNM classification

T - Primary tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

T1 Tumour \leq 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney

T1a Tumour < 4 cm in greatest dimension, limited to the kidney

T1b Tumour > 4 cm but < 7 cm in greatest dimension

T2 Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney

T2a Tumour > 7 cm but < 10 cm in greatest dimension

T2b Tumours > 10 cm limited to the kidney

T3 Tumour extends into major veins or directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia

T3a Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches or tumour invades perirenal and/or renal sinus (peripelvic) fat but not beyond Gerota's fascia

T3b Tumour grossly extends into the vena cava below the diaphragm

T3c Tumour grossly extends into vena cava above the

diaphragm or invades the wall of the vena cava	
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)
N - Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastasis in more than 1 regional lymph node
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
TNM stage grouping	
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0
	T1, T2, T3 N1 M0
Stage IV	T4 Any N M0
	Any T N2 M0
	Any T Any N M1

ภาคผนวกที่ 3 รายละเอียดงานวิจัยที่คัดเข้าและคัดออก

1. งานวิจัยที่คัดเข้า

ตารางแสดงงานวิจัยที่มีการรักษาแบบ First-line therapy

การศึกษา/ ปีพ.ศ.ที่ตีพิมพ์	ระยะเวลา การศึกษา	ประเภท ของ การศึกษา	ลักษณะทาง ประชากร ของผู้ป่วย (จำนวนคน)	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษา		
					PFS ⁵ (เดือน)	OS ⁶ (เดือน)	ตัวอย่างอาการไม่ พึงประสงค์
1. Escudier B และคณะ (final	มิ.ย. 2547 ถึง	RCT	ผู้ป่วยมะเร็ง ไตระยะ	Bevacizumab + IFN-alpha	-	23.3	-

⁵ PFS คือ Progression-free survival

⁶ OS คือ Overall survival

analysis of AVOREN)/2553	ต.ค. 2548		แพร่กระจายชนิด ccRCC ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (649)	IFN-alpha + ยาหลอก	-	21.3	-
2. Rini BI และคณะ (ผลการศึกษาล่าสุดของการศึกษา CALGB ⁷ 90206) /2553	ต.ค. 2546 ถึง 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายชนิด RCC ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (732)	Bevacizumab + IFN-alpha	-	18.3	ความดันโลหิตสูง (28%) อ่อนแรง (93%) เบื่ออาหาร (71%)
				IFN-alpha	-	17.4	ความดันโลหิตสูง (4%) อ่อนแรง (90%) เบื่ออาหาร (61%)

⁷ CALGB = The Cancer and Leukemia Group B

3. Motzer RJ และคณะ (ผลการศึกษา OS ล่าสุดจาก Motzer RJ 2550)/2552	ส.ค. 2547 ถึง ต.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจาย ชนิด RCC ที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไป (750)	Sunitinib	11	26.4	ท้องเสีย (61%) อ่อนแรง (54%) คลื่นไส้ (52%) อาเจียน (31%) ความดันโลหิตสูง (30%) Hand-foot syndrome (29%)
				IFN-alpha	5	20.0	ท้องเสีย (15%) อ่อนแรง (52%) คลื่นไส้ (35%) อาเจียน (12%) ความดันโลหิตสูง (4%) Hand-foot syndrome (3%)

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

4. Rini BI และคณะ (CALGB 90206)/2551	ต.ค. 2546 ถึง 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายชนิด RCC ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (732)	Bevacizumab + IFN-alpha	8.5	-	ความดันโลหิตสูง (9%) อ่อนแรง (35%) เบื่ออาหาร (17%)
				IFN-alpha	5.2	-	อ่อนแรง (28%) เบื่ออาหาร (8%)
5. Motzer RJ และคณะ/2550	ส.ค. 2547 ถึง ต.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายชนิด RCC ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (750)	Sunitinib	11	-	ท้องเสีย (53%) อ่อนเพลีย (51%) อาเจียน (24%) ความดันโลหิตสูง (24%) Hand-foot syndrome (20%)

				IFN-alpha	5	-	ท้องเสีย (12%) อ่อนเพลีย (51%) อาเจียน (10%) ความดันโลหิตสูง (1%) Hand-foot syndrome (1%)
6. Escudier B และคณะ (การศึกษา AVOREN) /2550	มิ.ย. 2547 ถึง ต.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายที่มีอายุ 18 ปี	Bevacizumab + IFN-alpha	10.2	-	อ่อนเพลีย (33%) หายใจลำบาก (32%) ความดันโลหิตสูง (26%) เบื่ออาหาร (36%)

			ขึ้นไป (649)	IFN-alpha + ยาหลอก	5.4	19.8	อ่อนเพลีย (27%) หายใจลำบาก (28%) ความดันโลหิตสูง (9%) เบื่ออาหาร (30%)
--	--	--	--------------	-----------------------	-----	------	---------------------------------------------------------------------------------------

ตารางแสดงงานวิจัยที่มีการรักษาแบบ Second-line therapy

การศึกษา/ ปีพ.ศ.ที่ตีพิมพ์	ระยะเวลา การศึกษา	ประเภท ของ การศึกษา	ลักษณะทาง ประชากรของ ผู้ป่วย (จำนวน คน)	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษา		
					PFS (เดือน)	OS (เดือน)	อาการไม่พึง ประสงค์
1. Motzer RJ และคณะ (ผล การศึกษาล่าสุด ของการศึกษา RECORD-1) /2553	พ.ย. 2546 ถึง ต.ค. 2550	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไต ชนิด ccRCC ระยะ แพร่กระจายที่มี อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ล้มเหลวจาก การรักษาด้วย	Everolimus ร่วมกับการรักษา ประคับประคอง	4.9	14.8	เย็บช่องปาก อักเสบ (44%) ผื่น (29%) อ่อนแรง (31%) ภาวะติดเชื้อ (37%) ท้องเสีย (30%)

			Sunitinib หรือ Sorafenib (416)	ยาหลอกร่วมกับการรักษา ระดับประคอง	1.9	14.4	เย็บช่องปาก อักเสบ (8%) ผื่น (7%) อ่อนแรง (27%) ภาวะติดเชื้อ (18%) ท้องเสีย (7%)
2. Escudier B และคณะ (ผลการศึกษาล่าสุดของการศึกษา TARGET)/ 2552	พ.ย. 2546 ถึง ก.ย. 2549	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาแล้วมากกว่า	Sorafenib	5.5	17.8	ท้องเสีย (48%) อ่อนเพลีย (29%) คลื่นไส้ (19%) ความดันโลหิตสูง (17%) เบื่ออาหาร (14%)

			1 ตัว (903)	ยาหลอก	2.8	14.3	ท้องเสีย (49%) อ่อนเพลีย (74%) คลื่นไส้ (56%) ความดันโลหิตสูง (5%) เบื่ออาหาร (31%)
3. Escudier B และคณะ (การศึกษา TARGET)/2550	พ.ย. 2546 ถึง มี.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไต ชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาแล้วมากกว่า	Sorafenib	5.5	19.3	อ่อนเพลีย (37%) ท้องเสีย (43%) ผื่น (40%) Hand-foot skin reaction (30%)

			1 ตัว (903)	ยาหลอก	2.8	15.9	อ่อนเพลีย (28%) ท้องเสีย (13%) ผื่น (16%) Hand-foot skin reaction (7%)
4. Motzer RJ และคณะ (การศึกษา RECORD-1)/2551	พ.ย. 2546 ถึง มี.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไต ชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย	Everolimus ร่วมกับการรักษาประคับประคอง	4.0	-	เย็บช่องปากอักเสบ (40%) ผื่น (25%) อ่อนแรง (20%) ภาวะติดเชื้อ (10%)

			Sunitinib หรือ Sorafenib (416)	ยาหลอกร่วมกับการรักษา ระดับประคอง	1.9	8.8	เย็บช่องปาก อักเสบ (8%) ผื่น (4%) อ่อนแรง (16%) ภาวะติดเชื้อ (2%)
--	--	--	--------------------------------	--------------------------------------	-----	-----	----------------------------------------------------------------------------------

ตารางแสดงงานวิจัยด้านคุณภาพชีวิต

การศึกษา/ ปีพ.ศ.ที่ตีพิมพ์	ระยะเวลา การศึกษา	ประเภท ของ การศึกษา	ลักษณะทางประชากรของ ผู้ป่วย (จำนวนคน)	ยาที่ศึกษา	ผลการศึกษา
					Utility score
1. Cella D และคณะ/2553 (รายงานผลการศึกษาด้าน คุณภาพชีวิตล่าสุดต่อเนื่องจาก การศึกษาของ Cella D และ คณะ ที่ตีพิมพ์ปีพ.ศ. 2551)	ส.ค. 2547 ถึง ต.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะ แพร่กระจายชนิด RCC ที่มี อายุ 18 ปีขึ้นไป (750)	Sunitinib	0.75
				IFN- alpha	0.69
2. Castellano D และคณะ/	-	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิดRCC	Sunitinib	0.723

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2552			ระยะแพร่กระจายชาวยุโรป (304)	IFN-alpha	0.674
3. Cella D และคณะ/2551 (รายงานผลการศึกษาด้านคุณภาพชีวิตจากการศึกษาของ Mozter RJ และคณะ ที่ตีพิมพ์ ปีพ.ศ. 2550)	ส.ค. 2547 ถึง ต.ค. 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายชนิด RCC ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (750)	Sunitinib	0.762
				IFN-alpha	0.725

2. งานวิจัยที่คัดออก

ตารางแสดงงานวิจัยที่คัดออก

การศึกษา/ ปีพ.ศ.ที่ตีพิมพ์	ระยะเวลา การศึกษา	ประเภท ของ การศึกษา	ลักษณะทางประชากรของ ผู้ป่วย (จำนวนคน)	ยาที่ศึกษา	เหตุผลที่คัด ออก
1. Negrier S และ คณะ (TORAVA)/2554	มี.ค. 2551 ถึง พ.ค. 2552	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะ แพร่กระจายชนิด RCC ชาว อเมริกันและยุโรปที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป (171)	Bevacizumab ร่วมกับ Temsirolimus	ไม่ได้ เปรียบเทียบ ยาที่สนใจ ศึกษา
				Sunitinib	
				Bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha	
2. Gore ME และ คณะ (RE04/30012)/2553	เม.ย. 2544 ถึง ส.ค. 2549	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะ แพร่กระจายชนิด RCC ที่มี อายุ 18 ปีขึ้นไป (1006)	IFN-alpha-2a	ไม่ได้ เปรียบเทียบ ยาที่สนใจ ศึกษา
				IFN-alpha-2a + interleukin-2 + Fluorouracil	
3. Hudes G และ คณะ	ก.ค. 2546 ถึง	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะ แพร่กระจายชนิด RCC (626)	IFN-alpha	ไม่ได้ เปรียบเทียบ
				Temsirolimus	

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

(การศึกษา ARCC)/2550	เม.ย 2548			Temsirolimus ร่วมกับ IFN-alpha	ยาที่สนใจ ศึกษา
4. Rini BI และคณะ/ 2554	ก.ย. 2551 ถึง ก.ค. 2553	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา Sunitinib, Bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha, Tem หรือยากลุ่ม cytokine	Axitinib	ไม่ได้ เปรียบเทียบ ยาที่สนใจ ศึกษา
				Sorafenib	
5. Bukowski RM และคณะ/2550	มี.ค. 2547 ถึง ต.ค. 2543	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจาย	Bevacizumab ร่วมกับ Erlotinib	ไม่ได้ เปรียบเทียบ ยาที่สนใจ ศึกษา
				Bevacizumab ร่วมกับ ยาหลอก	
				ยาหลอก	

6. Yang S และคณะ (ARCC ⁸)/2553	ก.ค. 2546 ถึง เม.ย 2548	RCT	ผู้ป่วยมะเร็งไตระยะ แพร่กระจายชนิด RCC (270)	Temsirolimus	ไม่ได้ เปรียบเทียบ ยาที่สนใจ ศึกษา
				IFN-alpha	

⁸ ARCC = The Global Advanced Renal Cell Carcinoma