

# รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าของยา Trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมในประเทศไทย  
Economic Evaluation of Trastuzumab for Treatment of Breast Cancer in Thailand

โดย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ รณชัย คงสกนธ์  
อาจารย์ ดร.เภสัชกร สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เภสัชกรหญิง ณิชฎิญา คำผล  
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ชลทิพย์ วิรัตน์พันธ์

กรกฎาคม 2555

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่ให้ความอนุเคราะห์ในการพัฒนาขอบเขตการวิจัย และให้ข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อคณะผู้วิจัย

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้

## บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ และอัตราการตายสูงในหลายประเทศ เป้าหมายในการใช้ยา รักษาโรคมะเร็งคือ การทำให้มะเร็งมีขนาดลดลง ไม่แพร่กระจาย และสามารถชะลอการลุกลามของโรค ยา Trastuzumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับมะเร็งเป้าหมายที่สร้าง โปรตีน HER2 การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์และชะลอการ เสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานความคุ้มค่าของการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยาเคมี บำบัด Paclitaxel ในประเทศไทย วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ของการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel เทียบกับการรักษาเมื่อใช้ Paclitaxel อย่างเดียวในการ รักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และระยะเริ่มต้น ในประเทศไทย และเพื่อประเมินผลกระทบต่ออัน งบประมาณของการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab

งานวิจัยนี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟทำการวิเคราะห์ต้นทุน และปี สุขภาวะตลอดอายุขัยของประชากรในมุมมองของสังคม เมื่อมีการรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมทั้งในระยะแพร่กระจายและระยะเริ่มต้นโดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการทำงานของหัวใจเมื่อตรวจ โดยใช้ 2D-echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50% และผลการตรวจทางพยาธิ วิทยา โดยการย้อมด้วย Immuno-histochemistry ให้ผล HER-2-neu ให้ผลเป็น 3+ และ/หรือ ผลการย้อม ด้วย FISH เป็นบวก และไม่สามารถรับยา Anthracycline ได้ตัวแปรที่ใช้ในงานวิจัยได้แก่ ความน่าจะเป็นใน การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ อรรถประโยชน์ด้านสุขภาพ และต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมนอกจากนี้ยัง ได้มีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรใช้วิธีวิเคราะห์แบบอาศัยความน่าจะเป็น และการวิเคราะห์ ผลกระทบในภาระงบประมาณของประเทศ

ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีต้นทุนในการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel และอรรถประโยชน์สูงกว่าการรักษาด้วย Paclitaxel อย่างเดียวอัตราส่วน ของต้นทุนส่วนที่เพิ่มต่อปีสุขภาพส่วนที่เพิ่มของการรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel เมื่อ เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว มีค่า 1,885,383บาท ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ เริ่มต้น มีต้นทุนรวมของการ รักษาเสริมด้วย Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel 1,510,886 บาทมีค่า อรรถประโยชน์ 12.47 ส่วน การรักษาด้วย Paclitaxel อย่างเดียว มีต้นทุนรวม 966,306 บาท มีค่า อรรถประโยชน์ 7.88 อัตราส่วน ของต้นทุนส่วนที่เพิ่มต่อปีสุขภาพส่วนที่เพิ่มของการรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว มีค่า 118,572 บาท

การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น หากมี การนำผลการศึกษาไปใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยควรมีการกำหนดแนวทางกำกับการใช้ยาต่อไป

## Abstract

Breast cancer is a type of cancer diagnosed with high incidence and high mortality rates in several countries. The goal of this drug therapy is to decrease tumor size, inhibit tumor metastatic, and prolong disease progression. Trastuzumab is a monoclonal antibody which is specifically targeting the tumor cells that overexpress human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein. The adjuvant therapy of Trastuzumab and chemotherapy delay time to death of patients. However, no report state on cost-effectiveness of Trastuzumab and chemotherapy as a combination therapy in Thailand. The objectives of this research were to conduct economic evaluation of the adjuvant therapy of Trastuzumab and Paclitaxel comparing with Paclitaxel alone for treatment of early and metastatic breast cancer in Thailand, and to analyze the budget impact of this adjuvant therapy.

This research used an economic model, the Markov model, to evaluate cost and quality adjusted life years (QALYs) in lifetime horizon. In addition, societal perspective was used to evaluate the adjuvant therapy of Trastuzumab. Inclusion criteria were breast cancer patients with at least 50% LVEF presented when scanned by 2D-echocardiogram or MUGA, Immuno-histochemistry test provided 3+ of HER-2-neu or FISH test positive, and patients were not able to use Anthracycline. Research variables were probability of health state changes, health utility, and cost of treatment. Furthermore, sensitivity analysis was conducted to evaluate uncertainty of variables by probabilistic method, and budget impact analysis was also performed.

The results revealed that treatment cost and quality adjusted life years of metastatic breast cancer patients treated with Trastuzumab and Paclitaxel were higher than those treated with Paclitaxel alone. Incremental cost per QALYs due to Trastuzumab was 1,885,383 Baht. For early breast cancer patients, total treatment cost was 1,510,886 Baht and QALYs was 12.47 years in Trastuzumab group, whereas treatment cost and QALYs in non-Trastuzumab group were 966,306 Baht and 7.88 years, respectively. Incremental cost per QALYs in Trastuzumab group was 118,572 Baht.

To sum up, the combination therapy of Trastuzumab and Paclitaxel was cost-effective in the early stages of breast cancer. However, Trastuzumab guidelines for using should be determined to further monitor drug use.

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	iii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	iv
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป.....	1
2. สารระสำคัญ .....	9
3. คำถามงานวิจัย.....	9
4. วัตถุประสงค์.....	10
5. วิธีการศึกษา.....	10
5.1 รูปแบบการศึกษา.....	10
5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์.....	10
5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....	10
5.4 อัตราการปรับลด .....	10
5.5 การพัฒนาแบบจำลอง.....	11
5.6 กลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายในแบบจำลอง .....	12
5.7 กรอบการวิเคราะห์ .....	13
5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	14
5.8.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ .....	14
5.8.2 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	17
5.8.3 ตัวแปรต้นทุน .....	18
5.9 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล .....	21
5.9.2 การวิเคราะห์ ความไม่แน่นอน .....	21
5.9.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ .....	21
5.9.4 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ .....	22
6. ผลการศึกษา.....	22
6.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	22
6.1.1 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ.....	22
6.1.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล .....	25

6.1.3	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน.....	25
6.1.4	ผลการวิเคราะห์ความไวเพื่อหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า .....	26
6.2	ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	26
6.2.1	การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ.....	26
6.2.2	ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล .....	28
6.2.3	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน.....	29
6.2.4	ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ .....	30
7.	สรุปและอภิปราย .....	31
7.1	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	31
7.2	ข้อจำกัดของการศึกษา.....	32
7.3	การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น.....	33
7.4	ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ.....	33
7.5	ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต .....	33
8.	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย .....	33
9.	เอกสารอ้างอิง .....	35

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า	
1	การตรวจจำแนกกลุ่มผู้ป่วย .....	7
2	แบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	11
3	แบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	12
4	Progression free survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	23
5	Patient survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	24
6	Cost-effectiveness plane ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	25
7	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	26
8	Progression free survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	27
9	Patient survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	28
10	Cost-effectiveness plane ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	29
11	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น .....	30

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	การจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก คำจำกัดความสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วย ..... 5
2	แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ..... 5
3	แนวทางการพิจารณาความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย hormonal receptor positive เพื่อตัดสินใจการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด..... 6
4	ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ..... 15
5	ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ..... 17
6	ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม..... 18
7	องค์ประกอบของค่าใช้จ่ายด้านยา ..... 19
8	รอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการ ..... 20
9	ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง ..... 20
10	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ..... 25
11	ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ..... 29
12	ความชุก และอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย ..... 31



## 1. บทนำ

### ที่มาและความสำคัญ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่งระดับโลก โดยเป็นมะเร็งที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยพบมากที่สุดและเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งอันดับหนึ่งของประชากรเพศหญิง คิดเป็นสัดส่วนในผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ 30.7 ต่อประชากรแสนคน และคิดเป็นสัดส่วนของผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งร้อยละ 14 ในปีพ.ศ. 2551 (GLOBOCAN 2008)

จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2553 มะเร็งเต้านมพบบ่อยเป็นอันดับที่ 1 ของมะเร็งในหญิงไทย (Cancer registry 2010) โดยพบผู้ป่วยทั่วประเทศสูงกว่า 20,000 คนต่อปี และเสียชีวิตปีละ 4,600 คน โดยมีอุบัติการณ์ในช่วงปี พ.ศ. 2544 – 2546 ประมาณ 20.9 ต่อประชากรแสนคน โดยเฉพาะกรุงเทพมหานครพบอุบัติการณ์สูงสุดเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่น คือ 34.1 ต่อ 100,000 ราย และมีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อย ๆ (Cancer in Thailand V.V, 2001-2003) คิดเป็นค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเฉลี่ยไม่น้อยกว่าปีละ 1 แสนบาทต่อราย ส่งผลให้ประเทศไทยต้องสูญเสียงบประมาณในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 16 – 20 จะอยู่ในระยะแพร่กระจายตั้งแต่วินิจฉัยครั้งแรกที่ได้รับตรวจวินิจฉัยพบโรคมะเร็งเต้านม และประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยหญิงมะเร็งเต้านมระยะแรกหรือระยะลุกลามจะพัฒนาไปเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ดังนั้น มะเร็งเต้านมจึงเป็นปัญหาสำคัญในระบบการแพทย์และการสาธารณสุขของประเทศไทย

### ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป

#### แนวทางการรักษามะเร็งเต้านม

เป็นที่ทราบกันดีว่า มะเร็งเต้านมจัดเป็นมะเร็งที่มีความแตกต่างหลากหลายทั้งในแง่ความแตกต่างของเซลล์มะเร็ง (Histology subtype) ธรรมชาติการดำเนินโร ค (Natural History) การตอบสนองต่อการรักษา (Response to treatment)

ด้วยเหตุนี้ การวางแผนการรักษามะเร็งเต้านมจึงมีปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาหลายปัจจัย นอกจกัขึ้นกับระยะของโรคมะเร็ง (Staging, Disease extent) ยังมีปัจจัยอื่นๆ อีกมากมายที่จำเป็นต้องนำมาประกอบในการเลือกวิธีการรักษา ไม่ว่าจะเป็นระดับตัวรับฮอร์โมนเพศหญิง (Estrogen, Progesterone receptor) ระดับ Overexpression and/or amplification ของ HER2 (Human Epidermal Growth Factor) receptor2 (HER2), ระดับการแบ่งตัวของเซลล์ (marker of cell proliferation) ได้แก่การใช้ Ki-67 labelling Index ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง เช่น อายุ สถานะการมีประจำเดือน (premenopause หรือ post menopause) ทั้งนี้ต้องไม่ละเลยการเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยมีโอกาสเลือกวิธีการรักษา ซึ่งมีหลากหลายในปัจจุบัน ร่วมกับการคำนึงถึงเศรษฐฐานะทั้งตัวผู้ป่วยครอบครัว และระดับประเทศชาติ ในเอกสารฉบับนี้ จะนำเสนอถึงแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม (Invasive Breast Cancer) ไม่รวมถึงมะเร็งเต้านมชนิดที่จำกัดในท่อน้ำนม (Ductal Carcinoma in site) โดยอ้างอิงจาก NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines (version 1.2012) และ Thailand clinical practice guideline for breast cancer 2012

การรักษามะเร็งเต้านม ประกอบด้วย 3 วิธีหลัก ได้แก่ การรักษาด้วยการผ่าตัดการฉายรังสี และ การให้ systemic therapy ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัดการรักษาด้วยฮอร์โมน และ ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะจุด (targeted therapy)

## แนวทางการรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical treatment)

### A. Locoregional treatment of clinical stage I,IIA or II B disease or T3, N1, N0 Stage I, IIA, IIB Invasive Breast Cancer

การรักษาโดยการผ่าตัด (Surgical treatment) มีทางเลือกดังนี้

1. Total mastectomy + axillary management\* ± reconstruction เช่น Total mastectomy + sentinel lymph node biopsy, Modified radical mastectomy (MRM)
2. Breast conserving therapy (BCT) หมายถึงการทำ Breast conserving surgery ร่วมกับ axillary management และรังสีรักษา) ถ้าไม่มีข้อห้าม

ในปัจจุบันนี้ เป็นที่ยอมรับว่าการผ่าตัดทั้งสองวิธีมี overall survival เท่ากันจะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยและทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

ในกรณีที่ผู้ป่วย stage IIA (T2 N0 M0) และ stage IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) ถ้ามีความประสงค์จะเก็บเต้านมและไม่มีข้อห้ามของการทำ Breast conserving therapy (BCT) การให้ preoperative systemic therapy เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

#### \* Axillary management มี 2 ทางเลือก คือ

1. การทำ axillary lymph node dissection (ALND) ให้ทำในระดับ level I และ level II จะทำถึง level III เมื่อคลำต่อมน้ำเหลืองได้และสงสัยว่ามีการแพร่กระจายไปถึง level II ขณะทำการผ่าตัดและการทำ ALND ควรได้ต่อมน้ำเหลืองไม่น้อยกว่า 10 ต่อมน
2. การทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) เป็นอีกทางเลือกแทน ALND ในกรณีที่คาดว่าไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

### Stage III Invasive Breast Cancer

- กลุ่มผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดรักษาหายได้ (Operable Locally Advanced Breast Cancer)  
การผ่าตัดรักษามีทางเลือกดังนี้
  1. MRM ± reconstruction
  2. Preoperative systemic therapy + BCT or MRM ถ้าไม่สามารถทำ BCT ได้ จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาหายได้ (Inoperable Locally Advanced Breast Cancer)  
ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาโดย preoperative systemic therapy แล้วตามด้วยการผ่าตัดซึ่งมีทางเลือกดังนี้

1. MRM ± reconstruction

2. BCT

จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความตั้งใจของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

## แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Radiation Therapy for Breast Cancer)

### ก. การให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัดเต้านม (Postmastectomy Radiotherapy)

โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Locoregional recurrence) ซึ่งมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ทั้งที่ผนังหน้าอก (chest wall) หรือ axillary, supraclavicular lymph node

แนวทางการรักษาในปัจจุบัน มีข้อบ่งชี้ของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

1. Four or more positive axillary lymph nodes
2. T3 tumor
3. T4 tumor
4. Positive or close (< 1-2 mm) surgical margins (ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา)
5. Pectoral fascia involvement
6. Grossly extracapsular invasion (fixed or matted nodes)

หมายเหตุ:สามารถให้ postmastectomy radiotherapy ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาในกรณี

1. 1-3 positive axillary nodes โดยดูตามปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ inadequate axillary lymph node dissection, T size, grade, margin, อายุ ฯลฯ
2. T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ หรือมีภาวะ extensively lymphovascular invasion

แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด

### ข. การให้รังสีรักษาในกลุ่ม Breast Conserving Therapy

ในปัจจุบัน การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมแบบสงวนเต้านม (Breast conserving surgery: BCS) เป็นที่แพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากมีการศึกษายอมรับว่าการผ่าตัด BCS ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูงร้อยละ 30-40

โดยแนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด

### ค. การให้รังสีรักษาในกลุ่ม Locally Advanced Breast Cancer

Locally advanced breast cancer ได้แก่ T3-4 Tumor, N2-3 Tumor ที่ไม่มี distant metastasis ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าให้การรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 จะเกิดการแพร่กระจายของโรค

การรักษาจึงใช้เป็น combined modality therapy โดยให้ Neoadjuvant Systemic Therapy ตามด้วยการผ่าตัดและฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ breast และ supraclavicular area

หากหลังจากการให้ Neoadjuvant Systemic Therapy แล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีที่ breast และ supraclavicular area แล้วพิจารณาผ่าตัดถ้าทำได้

### Sequencing of Systemic Therapy and Radiotherapy

กรณีที่ต้องให้การรักษาเสริมทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่รายงานว่าสามารถให้รังสีรักษาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้ว คือประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด โดยไม่พบมีความแตกต่างในอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แต่อย่างใด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดทันที (ส่วนใหญ่เริ่มภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด)แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเป็น negative resected margins ในกรณีที่ positive resected margins ขั้นตอนการรักษาเสริมให้อยู่ในดุลยพินิจของทีมแพทย์ผู้รักษา ถ้าการรักษาเสริมเป็นฮอร์โมนบำบัดสามารถเริ่มการฉายรังสีไปพร้อมกับฮอร์โมนบำบัดได้ทันที

### แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยฮอร์โมน และยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะจุด (Targeted therapy)

เป็นที่ยอมรับว่า มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม จัดเป็น systemic disease หมายความว่า มีเซลล์มะเร็งกระจายออกนอกเต้านมแล้ว ดังนั้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยฮอร์โมน และ ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะจุด (Targeted therapy) มีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งดังกล่าว เพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดโรค (disease free survival) และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival)

#### ชนิดของการรักษาใน adjuvant systemic therapy

1. Adjuvant hormonal therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมน มีประโยชน์และมีข้อบ่งชี้สำหรับมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนเท่านั้น (hormone responsive breast cancer)
2. Adjuvant anti-HER2 therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านยีนก่อมะเร็งที่สำคัญคือ HER2 ยีน การรักษาโดยวิธีนี้มีข้อบ่งชี้เฉพาะมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกผิดปกติของยีน HER2 เท่านั้น (HER2 positive breast cancer)
3. Adjuvant chemotherapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด พิจารณาให้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการศึกษาความเสี่ยงในผู้ป่วยในแต่ละราย

#### ปัจจัยที่แพทย์ต้องประเมินและทราบก่อนการตัดสินใจให้การรักษา adjuvant systemic therapy

1. Host factors ได้แก่ อายุสถานะประจำเดือน (menopausal status) co-morbid diseases และ performance status
2. Tumor factors ได้แก่ tumor size, tumor grading, lymphovascular invasion, surgical margins, lymph node status และการย้อมพิเศษที่สำคัญของมะเร็งเต้านมที่ควรต้องทราบก่อนการรักษาคือ HR (hormone receptor statusซึ่งได้แก่ ER, PR status) , HER2 และ Ki-67

## Adjuvant Systemic Therapy in Early Breast Cancer Algorithm

**ขั้นตอนแรก** - จำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มโดยใช้ปัจจัยทำนายผลการรักษา (predictive markers) คือ HR (hormone receptor status) และ HER2 status

- จากขั้นตอนนี้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ HR positive disease, HER2 positive disease และ triple negative disease

**ขั้นตอนที่สอง** - พิจารณาแนวทางการรักษาหลักตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก คำจำกัดความสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วย	คำจำกัดความ (definition)	แนวทางหลักในการรักษา
Hormone receptor positive breast cancer	Any ER staining <sup>A</sup>	Endocrine therapy
HER 2 positive breast cancer	HER 2 positive <sup>B</sup>	Anti-HER2 therapy
Triple negative breast cancer	ER and PgR and HER2 negative	Chemotherapy

<sup>A</sup> Endocrine responsive breast cancer ในปัจจุบันหมายถึง ER และ/หรือ PgR positive เริ่มตั้งแต่ 1% เป็นต้นไป

<sup>B</sup> Standard definition of HER2 positive ตาม ASCO CAP guideline คือ IHC 3+ (> 30% of tumor cells with intense and complete membrane staining) หรือ FISH positive > /= 2.2 หรือ CISH > /= 6

- เนื่องจากโดยมากแล้วผู้ป่วยแต่ละรายอาจต้องการวิธีการรักษามากกว่าหนึ่งวิธี ดังแนวทางในการพิจารณาการรักษาย่อยตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

วิธีการรักษาหลัก	กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	คำอธิบายเพิ่มเติม
การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน (endocrine therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เนื้องอกติดตัวรับทางฮอร์โมนไม่ ว่าจะติดในปริมาณเท่าใดก็ตาม	
การรักษาด้วยยาต้านHER2 (Anti-HER2 therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง HER2 โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการ กลับเป็นซ้ำสูง <sup>A</sup>	ยาต้านHER2 มีความ จำเป็นต้องให้ร่วมกับเคมี บำบัด <sup>B</sup>
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)	มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ไม่ติดตัวรับใดๆในผิวเซลล์ (Triple negative breast cancer) 2. ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีน HER2 โดยให้ ร่วมกับยาต้าน HER2 3. สำหรับผู้ป่วยบางรายที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนที่มี	สำหรับผู้ป่วยที่ติดตัวรับทาง ฮอร์โมนนั้น เคมีบำบัดไม่มี ความจำเป็นสำหรับทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ที่มีความเสี่ยงในการกลับ เป็นซ้ำน้อยหรือปานกลาง

วิธีการรักษาหลัก	กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	คำอธิบายเพิ่มเติม
	ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง (HR positive breast cancer with high risk of recurrence) <sup>C</sup>	

<sup>A</sup> ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนสำหรับการใช้ยาต้าน HER2 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

<sup>B</sup> ไม่มีข้อมูลสำหรับการใช้เพียงยาต้าน HER2 คู่กับเฉพาะยาต้านฮอร์โมนในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

<sup>C</sup> แนวทางการพิจารณาความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสำหรับผู้ป่วย HR positive ให้ดูตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการพิจารณาความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย hormonal receptor positive เพื่อตัดสินใจการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด

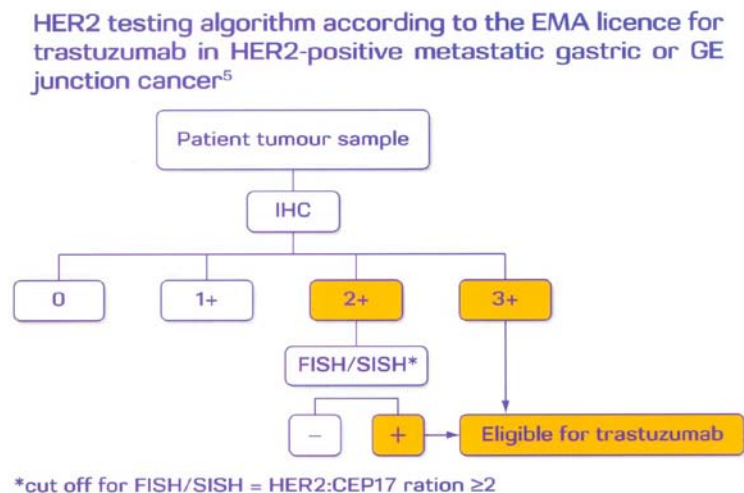
ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยและลักษณะทางชิ้นเนื้อของมะเร็ง (Clinicopathological features)	ปัจจัยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง ควรได้รับได้เคมีบำบัดเสริมกับยาต้านฮอร์โมน (Relative indications for chemoendocrine therapy)	ปัจจัยที่ไม่ช่วยในการตัดสินใจว่าจะให้เคมีบำบัดเสริมร่วมกับยาต้านฮอร์โมน (Factors not useful for decision)	ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำและไม่จำเป็นต้องได้รับเคมีบำบัดเสริมร่วมกับยาต้านฮอร์โมน (Relative indications for endocrine therapy alone)
ER and PgR	Lower ER and PR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3 (poorly differentiated)	Grade 2 (moderately)	Grade 1 (well differentiated)
Proliferation	High <sup>A</sup>	Intermediate <sup>A</sup>	Low <sup>A</sup>
Nodes	Positive (>= 4 nodes)	Positive 1 – 3 nodes	Negative
PVI	Presence of extensive		Absence of extensive
pT size	LVI	2.1 – 5 cms	LVI
Patient preference	>= 5 cms Use all available treatment		<= 2 cms Avoid chemotherapy related side effects

ที่มา: Thailand clinical practice guideline for breast cancer 2012

## ยา Trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านม

Trastuzumab จัดเป็นหนึ่งใน Targeted therapy เป็น humanized monoclonal antibody ต่อ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ซึ่งพบร้อยละ 15-20 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม พบว่าผู้ที่มี HER 2 เป็นบวกจะมีโอกาสในการกลับเป็นซ้ำมากกว่า

เนื่องจากยา Trastuzumab ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ HER 2 ดังนั้นจะมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่มี HER 2 เป็นบวก ดังนั้นจะต้องตรวจจำแนกกลุ่มผู้ป่วยดังแผนภาพดังนี้



รูปที่ 1 การตรวจจำแนกกลุ่มผู้ป่วย  
ที่มา <http://www.HER2testing.org>

การนำ Trastuzumab มาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม จะมี 2 ประเภท กล่าวคือ ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Metastatic breast cancer) และ ในกลุ่ม early-stage breast cancer การนำ Trastuzumab มารักษาผู้ป่วยกลุ่มหลังเป็นที่สนใจมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากพบว่าสามารถลดการกลับเป็นซ้ำเพิ่มระยะปลอดโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยมีรายละเอียดดังนี้ (ที่มา: Thailand clinical practice guideline for breast cancer 2012)

1. การรวมข้อมูลของ 2 การศึกษาเข้าด้วยกัน ได้แก่ NSABP B-31 และ NCCTG N981 จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2.9 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดและ Trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 4-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (85.9% กับ 73.1% ตามลำดับ) และได้ประโยชน์ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (92.6% กับ 89.4%) และประโยชน์ที่ได้ไม่ขึ้นกับอายุ การแสดงออกของ hormonal receptor และการกระจายหรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

2. การศึกษาของ HERA รายงานล่าสุดจากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดแล้วตามด้วย Trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 3-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80.6% กับ 74.3% ตามลำดับ) และมี 3-year overall survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92.4% กับ 89.7% ตามลำดับ)

3. การศึกษา BCIRG 006 พบว่ากลุ่มที่ได้ Trastuzumab เป็นการรักษาเสริม ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับสูตรยาที่มีหรือไม่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ รายงานหลังติดตามผลการรักษา 36 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ Trastuzumab มี DFS และ OS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (absolute benefit 5-6%)

4. FinHer trial ได้ศึกษาการใช้ Trastuzumab เป็นเวลา 9 สัปดาห์ ร่วมกับ docetaxel หรือ vinorelbine ติดตามด้วย FEC จำนวน 3 รอบ โดยไม่มี Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER-2 เป็นผลบวก ทั้งมีและไม่มีภาวะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจากการติดตามเป็นเวลา 36 เดือน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab มีอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (RFS) ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญ (89 % และ 78 % ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลาการอยู่รอด (OS)

เนื่องจากการใช้ Trastuzumab มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว จึงต้องมีการเฝ้าติดตามการทำงานของหัวใจเป็นระยะในระหว่างการรักษา จากการศึกษา NSABP B31 และ NCCTG 9831 พบว่า ในกลุ่มที่ได้ Trastuzumab พร้อมกับ paclitaxel มีภาวะหัวใจล้มเหลว 51 ราย ในขณะที่มีเพียง 5 รายในกลุ่มควบคุม ในการศึกษา HERA พบภาวะหัวใจล้มเหลว 9 ราย จาก 1,677 ราย ที่ได้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด และไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มควบคุม อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวใน HERA น้อยกว่า NSABP B31 และ NCCTG 9831 อาจเป็นเพราะการให้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด มิได้ให้พร้อมกัน และผู้ป่วยที่เข้าร่วมต้องมี LVEF มากกว่า 55 % แทนที่จะเป็น 50 % ในการศึกษาอื่น

โดยสรุปการใช้ Trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2 positive พบว่ายังคงให้ระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคและระยะเวลารอดชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในปัจจุบันจะให้ยาเป็นเวลา 1 ปี

อย่างไรก็ตาม Trastuzumab มีผลข้างเคียง โดยเฉพาะต่อการทำงานของหัวใจ ดังนั้นผู้ป่วยทุกราย ก่อนเริ่มยา Trastuzumab ต้องได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจโดยวิธี echocardiogram หรือ MUGA scan และต้องมีการบีบตัวของหัวใจ (EF, ejection fraction) มากกว่าร้อยละ 50 ก่อนเริ่มยา นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินปัญหาด้านหัวใจและส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหา เช่นผู้ป่วยที่มีปัญหาจังหวะการเต้นของหัวใจมีปัญหารีตหรือมีประวัติหลอดเลือดหัวใจก่อนการให้ยา Trastuzumab และในระหว่างการรักษาควรมีการตรวจการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram, MUGA scan ทุก 3 เดือน

สำหรับในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี HER2 เป็นบวก แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes (paclitaxel หรือ docetaxel) ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ



adjuvant chemotherapy ด้วยยาในกลุ่ม anthracycline หรือใช้เป็นยาชุดที่สองร่วมกับการใช้ taxanes ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม anthracycline มาก่อน โดยมีการศึกษาแบบ Randomized controlled trial โดย Slamon DJ และคณะ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ Trastuzumab มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า มีระยะปลอดโรคนานกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

โดยสรุป ในปัจจุบันได้มีการศึกษายืนยันประสิทธิภาพของ Trastuzumab ในการเป็นยาเสริมในการรักษามะเร็งเต้านม ทั้งในระยะแพร่กระจายและระยะเริ่มต้น ดังนั้นจึงมีแนวโน้มในการใช้ยาตัวนี้เพิ่มมากขึ้น จึงเป็นยาที่สำคัญที่สมควรได้รับการศึกษาเพื่อประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์นี้ อันจะนำไปสู่การวางแผน เศรษฐศาสตร์การแพทย์และการสาธารณสุขระดับประเทศต่อไป

## 2. สารสำคัญ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยของหญิงไทยและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจะเริ่มด้วยการใช้ยาในกลุ่ม anthracycline เช่น Doxorubicin หากไม่ได้ผลจะเปลี่ยนเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxane เช่น Paclitaxel อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีการพบ Human Epidermal Receptor ที่สร้างโปรตีน HER2 ซึ่งจะทำให้ตอบสนองน้อยต่อการรักษา ต่อมาได้มีการผลิตยา monoclonal antibody คือ Trastuzumab ซึ่งจะมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งเป้าหมาย HER2 และมีรายงานการวิจัยว่า หากใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดก็จะทำให้เสริมฤทธิ์การรักษามะเร็งเต้านมได้ดียิ่งขึ้นโดยจะช่วยชะลอการลุกลามของโรคและการเสียชีวิตของผู้ป่วย คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้มีการพิจารณาถึงประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดต่อผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แม้ว่ายา Paclitaxel จะเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่แล้ว แต่ยา Trastuzumab ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและยามีราคาแพงซึ่งอาจเป็นปัญหาภาระงบประมาณต่อภาครัฐ จึงต้องมีการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเปรียบเทียบกับหรือไม่ใช้ยา Trastuzumab หากมีความคุ้มค่าของการรักษาเสริมนี้คณะอนุกรรมการฯ จะได้มีการพิจารณาว่า Trastuzumab เพื่อคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

## 3. คำถามงานวิจัย

3.1 การรักษาเสริม (adjuvant therapy) ด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด Paclitaxel ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความคุ้มค่าหรือไม่ เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.2 ความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งระยะแพร่กระจาย และระยะเริ่มต้นในประเทศไทยเป็นอย่างไร

- 3.3 หากจะมีการตัดสินใจนำยา Trastuzumab เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคา ยา Trastuzumab ที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าควรเป็นเท่าใด ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และระยะเริ่มต้น
- 3.4 หากมีความคุ้มค่าในการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel จะมีผลกระทบต่องบประมาณของประเทศจำนวนเท่าใด

#### 4. วัตถุประสงค์

- 4.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel เทียบกับการรักษาเมื่อใช้ Paclitaxel อย่างเดียวในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในประเทศไทย
- 4.2 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel เทียบกับการรักษาเมื่อใช้ Paclitaxel อย่างเดียวในการรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นในประเทศไทย
- 4.3 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget Impact Analysis) ของการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย

#### 5. วิธีการศึกษา

##### 5.1 รูปแบบการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) เปรียบเทียบระหว่าง การรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel และการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียวในการรักษามะเร็งเต้านม ทั้งในระยะแพร่กระจาย และระยะเริ่มต้นในประเทศไทย

##### 5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

งานวิจัยนี้ใช้มุมมองของสังคม (societal perspective) ในการวิเคราะห์ ซึ่งจะมีการพิจารณาต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (non-direct medical care cost) และต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)

##### 5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้ มีการ กำหนดกรอบเวลา (time horizon) ให้มีระยะที่ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษา โดยจำลองสถานการณ์ตลอดชีพ (lifetime) ของผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลอง

##### 5.4 อัตราการปรับลด

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จำเป็นต้องมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน เพื่อให้ค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกัน

สามารถเปรียบเทียบกันได้ งานวิจัยนี้ใช้อัตราลดที่ค่าอ้างอิง (reference case) 3% ต่อปี ตามค่าที่แนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2552 และใช้ปีพ.ศ. 2555 เป็นปีฐานในการคิดต้นทุนและผลลัพธ์โดยใช้สมการดังนี้

$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์}}{(1+\text{อัตราส่วนลด})^t}$$

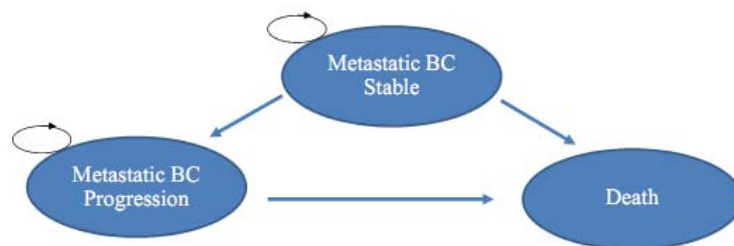
t = จำนวนปีที่แตกต่างจากปีพ.ศ. 2555 (ปีฐาน)

### 5.5 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลอง Markov ที่ใช้ในงานวิจัยจะวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วยโดยการเปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือก คือ ทางเลือกที่ 1 การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel และทางเลือกที่ 2 คือ การใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว โดยงานวิจัยนี้ใช้การจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เป็น 2 model ซึ่งทั้ง 2 model เป็นผลสรุปมาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญในวันที่ 25 เมษายน 2555 คือ

1) แบบจำลอง (model) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (รูปที่ 2) ซึ่งประกอบด้วย 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ สถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่ (metastatic BC stable) ซึ่งหมายถึงสถานะที่ผู้ป่วยมีขนาดของมะเร็งลดลงน้อยกว่า 50% หรือมีขนาดของมะเร็งใหญ่ขึ้นแต่ไม่ถึง 25% สถานะแพร่กระจายที่อาการของโรคลุกลาม (metastatic BC progression) หมายถึงสถานะที่ผู้ป่วยมีขนาดของมะเร็งใหญ่ขึ้นมากกว่า 25% หรือมีมะเร็งใหม่เกิดขึ้น และ สถานะเสียชีวิต (death)

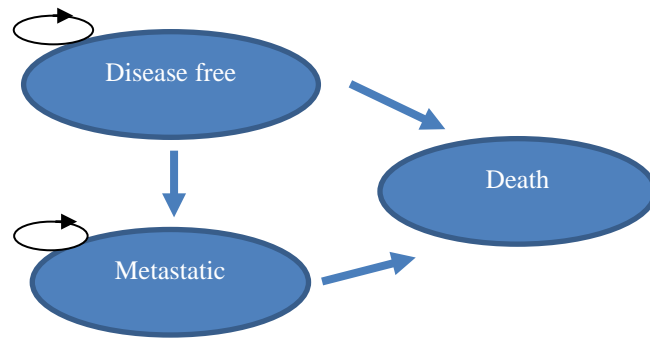
2) แบบจำลอง (model) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (รูปที่ 2) ซึ่งประกอบด้วย 3 สถานะสุขภาพ ได้แก่ สถานะ ไม่แสดงอาการของโรค (disease free) สถานะแพร่กระจาย (metastatic) และ สถานะ เสียชีวิต (death) ลูกศรในแบบจำลองแสดง ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่ง ภายในรอบระยะเวลา (cycle) 3 สัปดาห์ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาในการรับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วย



รูปที่ 2 แบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ในแบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (รูปที่ 2) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะเข้าสู่แบบจำลองในสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่ จากนั้นในระยะเวลาทุก 3 สัปดาห์ผู้ป่วยอาจมี

โอกาสเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพไปในสถานะแพร่กระจายที่อาการของโรคลุกลาม หรือเปลี่ยนแปลงอยู่ในสถานะเสียชีวิต หรืออาจยังอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่เหมือนเดิม ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการของโรคลุกลาม อาจมีโอกาสนเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในสถานะเสียชีวิต หรืออาจยังอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการของโรคลุกลามเหมือนเดิม การดำเนินไปของโรคจะเป็นเช่นนี้ไปทุกๆ 3 สัปดาห์จนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด



รูปที่ 3 แบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

ในแบบจำลองของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (รูปที่ 3) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะเข้าสู่แบบจำลองในสถานะไม่แสดงอาการของโรค (disease free) หลังจากนั้นในระยะเวลาทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยอาจมีโอกาสนเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพไปในสถานะแพร่กระจาย (metastatic) หรืออาจอยู่ในสถานะเสียชีวิต (death) หรืออาจอยู่ในสถานะไม่แสดงอาการของโรคเหมือนเดิม ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะแพร่กระจาย ก็อาจยังอยู่ในสถานะเดิม หรืออาจเปลี่ยนเป็นสถานะเสียชีวิต ด้วยสัดส่วนความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพในทุก 3 สัปดาห์

#### 5.6 กลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายในแบบจำลอง

งานวิจัยนี้กำหนดให้ผู้ป่วยเป้าหมายในแบบจำลองมีคุณสมบัติทางคลินิกดังนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการทำงานของหัวใจเมื่อตรวจโดยใช้ 2D-echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
2. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยการย้อมด้วย Immuno-histochemistry ให้ผล HER-2-neu ให้ผลเป็น 3+ และ/หรือ ผลการย้อมด้วย FISH เป็นบวก และไม่สามารถรับยา Anthracycline ได้

นอกจากนี้มีข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยในแบบจำลอง คือ

1. ผู้ป่วยทุกรายในแบบจำลอง จะอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่ เมื่อเริ่มต้นการศึกษา สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และอยู่ในสถานะไม่แสดงอาการของโรค สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น
2. ผู้ป่วยในแบบจำลองเริ่มต้นที่อายุ 50 ปี

3. ผู้ป่วยไม่มีการออกจากการศึกษา
4. ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเท่ากับ 60 กิโลกรัม และพื้นที่ผิวเท่ากับ 1.6 ตารางเมตร
5. ไม่มีการคำนวณค่าทดสอบ HER-2 (IHC หรือ FISH) เนื่องจากกำหนดให้ทดสอบทั้ง 2 กลุ่มที่เป็นตัวเปรียบเทียบ
6. ไม่มีการคำนวณค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ (cardiac event) เนื่องจากกำหนดให้ผู้ป่วยได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ทุกราย

#### 5.7 กรอบการวิเคราะห์

สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุน และผลลัพธ์ทางสุขภาพ ในการรักษามะเร็ง เต้านม 2 ทางเลือก กำหนดกรอบในการใช้ยาของผู้ป่วย ใน กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายและระยะเริ่มต้น ดังนี้

##### 5.7.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

**ทางเลือกที่ 1** การใช้ Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel กำหนดให้ใช้

1. Trastuzumab IV ขนาดยาครั้งแรก 8 mg/kg ต่อมาตามด้วยขนาดยา 4 mg/kg ซ้ำทุก 3 สัปดาห์ หากผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดก็จะหยุดยา
2. Paclitaxel IV ขนาด 175 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์รวม 6 ครั้ง แต่หากผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดก็จะหยุดยา

**ทางเลือกที่ 2** การใช้ Paclitaxel อย่างเดียว กำหนดให้ใช้ Paclitaxel IV ขนาดยา 175 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์รวม 6 ครั้ง

หากผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดหรือไม่ตอบสนองจะหยุดยา Trastuzumab และ/หรือ Paclitaxel แล้วใช้ยา Capecitabine อย่างเดียวในขนาด 1,250 mg/m<sup>2</sup> โดยการรับประทาน วันละ 2 ครั้ง

##### 5.7.2 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

**ทางเลือกที่ 1** การใช้ Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel กำหนดให้ใช้

1. Trastuzumab IV ขนาดยาครั้งแรก 8 mg/kg ต่อมาตามด้วยขนาดยา 4mg/kg ซ้ำทุก 3 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากนั้น ก็หยุดยา Trastuzumab หากผู้ป่วยมีอาการหลอดเลือดก่อนครบ 1 ปีก็จะหยุดยาก่อน
2. Paclitaxel IV ขนาด 175 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์รวม 6 ครั้ง แต่หากผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดก็จะหยุดยา

**ทางเลือกที่ 2** การใช้ Paclitaxel อย่างเดียว กำหนดให้ใช้ Paclitaxel IV ขนาดยา 175 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์รวม 6 ครั้ง

หากผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดและหยุดยา Trastuzumab และ Paclitaxel แล้ว จะใช้ยา Capecitabine อย่างเดียวในขนาด 1,250 mg/m<sup>2</sup> โดยการรับประทาน วันละ 2 ครั้ง

## 5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

### 5.8.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งต่างประเทศและในประเทศ โดยข้อมูลหลักนำมาจากงานวิจัยของ Slamon และคณะ [1] ที่ได้ติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเป็นระยะเวลา 35 เดือน รายงานวิจัยนี้ได้แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่เวลาทุก 5 เดือนหลังจากการรักษาทั้งทางเลือกที่ 1 และ 2 ผู้วิจัยจึงคำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่เป็นสถานะเสียชีวิตในระยะเวลา 5, 10, 15, 20, 25 และ หลังจาก 25 เดือน โดยมีขั้นตอนการคำนวณ คือ

- คำนวณ risk (P) ของการเสียชีวิตในแต่ละ cycle ระยะเวลา 5 เดือน จากสมการ

$$\text{risk (P)} = 1 - \frac{S_t}{S_{t-u}}$$

เมื่อ  $S_t$  = survival fraction ที่เวลา t

u = ระยะห่างของการติดตาม

- คำนวณ rate ของการเสียชีวิตในรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ จากสมการ

$$\text{rate} = \frac{-\ln(1-P)}{\text{time}}$$

เมื่อ time เป็นเวลาที่เปลี่ยนจาก risk 5 เดือน เป็น rate 3 สัปดาห์

- คำนวณความน่าจะเป็นของการเสียชีวิต จากสมการ

$$P = 1 - \exp(-\text{rate})$$

นอกจากการคำนวณความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตแล้ว ผู้วิจัยยังใช้ข้อมูลอัตราการตอบสนอง (response rate) จากงานวิจัยเดียวกัน คำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่เป็นสถานะแพร่กระจายที่อาการของโรคลุกลามด้วยสมการเดียวกัน ผลของความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในรอบ 3 สัปดาห์ที่คำนวณได้แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ทางเลือกที่ 1 การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel					
stable metastatic	progression metastatic ที่เวลา 5 เดือน	0.0552	0.004	Beta	[1]
stable metastatic	progression metastatic ที่เวลาหลังจาก 5 เดือน	0.0799	0.005	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 5 เดือนแรก	0.0030	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 6-10 เดือน	0.0053	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 11-15 เดือน	0.0082	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 16-20 เดือน	0.0177	0.003	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 21-25 เดือน	0.0031	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death หลังจาก 25 เดือน	0.0036	0.002	Beta	[1]
progression metastatic	death	0.0377	0.014	Beta	[2]
ทางเลือกที่ 2 การใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว					
stable metastatic	progression metastatic ในเวลา 5 เดือนแรก	0.1368	0.004	Beta	[1]
stable metastatic	progression metastatic ในเวลาหลังจาก 5 เดือน	0.0987	0.008	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 5 เดือนแรก	0.0062	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 6-10 เดือน	0.0217	0.003	Beta	[1]

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
stable metastatic	death ในเวลา 11-15 เดือน	0.0020	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 16-20 เดือน	0.0023	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death ในเวลา 21-25 เดือน	0.0054	0.002	Beta	[1]
stable metastatic	death หลังจาก 25 เดือน	0.0166	0.004	Beta	[1]
progression metastatic	death	0.0377	0.014	Beta	[2]

สำหรับข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นใช้ข้อมูลการศึกษาของ Perez และคณะ [3] ที่ศึกษาการใช้ยาและไม่ใช้ยา Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นเป็นเวลา 4 ปี โดยมีการรายงานจำนวนผู้ป่วย disease free ในรอบระยะเวลาทุก 1 ปี ผู้วิจัยจึงคำนวณอัตราการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากจาก disease free ไปเป็น metastatic โดยใช้สมการในการคำนวณ ดังนี้

- จำนวน P; อัตราการเกิด event (metastatic) = 
$$\frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิด event}}{\text{จำนวนผู้ป่วย at risk}}$$
- จำนวน rate ของการเกิด metastatic ในรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ จากสมการ 
$$\text{rate} = \frac{-\ln(1-P)}{\text{time}}$$
 เมื่อ time เป็นเวลาที่เปลี่ยนจาก 1 ปี (52 สัปดาห์) เป็น rate 3 สัปดาห์
- จำนวนความน่าจะเป็นของการเกิด metastatic จากสมการ 
$$P = 1 - \exp(-\text{rate})$$

และใช้ข้อมูลอัตราการเกิด metastatic (annual rate of recurrence) ภายหลังจาก 5 ปี ไปแล้วจากการศึกษาของ Garrison และคณะ [4] และใช้ค่า hazard ratio จากงานวิจัยของ Perez และคณะ [3] เพื่อคำนวณหาความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก disease free ไปเป็น metastatic ในระยะเวลาตั้งแต่ปีที่ 6 เป็นต้นไป และความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะจาก metastatic ไปเป็นสถานะ death ใช้ข้อมูลจากงานวิจัยของ Slamon (2001) โดยข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น แสดงดังตารางที่ 5



ตารางที่ 5 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ทางเลือกที่ 1 การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel					
disease free	metastatic ในปีที่ 1	0.0016	0.00003	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 2	0.0030	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 3	0.0028	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 4	0.0015	0.00004	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 5	0.0015	0.00005	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 6-9	0.0014	0.0014	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 10 เป็นต้นไป	0.0010	0.0010	Beta	[3]
disease free	death	0.0010	0.00003	Beta	[3]
ทางเลือกที่ 2 การใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว					
disease free	metastatic ในปีที่ 1	0.0027	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 2	0.0055	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 3	0.0054	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 4	0.0040	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 5	0.0040	0.0001	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 6-9	0.0028	0.0027	Beta	[3]
disease free	metastatic ในปีที่ 10 เป็นต้นไป	0.0019	0.0019	Beta	[3]
disease free	death	0.0022	0.0001	Beta	[3]
metastatic	death	0.0223	0.0006	Beta	[3]

#### 5.8.2 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ผลลัพธ์ทางสุขภาพของงานวิจัยนี้ใช้ค่าจำนวนปีสุขภาพ (Quality adjusted life years: QALYs) ซึ่งคำนวณจากจำนวนปีชีวิต (life years) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility score) ที่มีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึง การเสียชีวิต) ถึง 1 (หมายถึง สุขภาพสมบูรณ์) เนื่องจากข้อจำกัดในข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในประเทศไทยงานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในสถานะสุขภาพต่างๆ จากงานวิจัยของ Brown และคณะ (2001) ซึ่งได้ข้อมูล

จากการสัมภาษณ์พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 30 ราย ในประเทศอังกฤษโดยใช้วิธี Standard gamble และใช้ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นในสถานะ disease free จากงานวิจัยของ Oestreicher และคณะ (2005) และสถานะ metastatic จากงานวิจัยของ Hornberger และคณะ (2002) ค่าอรรถประโยชน์แสดงดังตารางที่ 6 โดยค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสถานะสุขภาพจะถูกคำนวณด้วยการคูณกับจำนวนผู้ป่วยที่คงอยู่ในสถานะสุขภาพนั้นๆ ในรอบระยะเวลาทุก 3 สัปดาห์และรวมเป็นปีสุขภาพที่ได้ทั้งหมดไปจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตหมด

### 5.8.3 ตัวแปรต้นทุน

งานวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ที่โน้มมองของสังคม ดังนั้น ต้นทุนรวม (total cost) ที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่มีใช้ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) และต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) โดยต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันคือ พ.ศ. 2555 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) หยอดค่าตรวจรักษาและค่ายา สำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหยอดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่มีใช้ทางการแพทย์และต้นทุนทางอ้อมองค์ประกอบของต้นทุนทั้งหมด ดังนี้

ตารางที่ 6 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย				
stable metastatic	0.6200	0.220	Beta	[5]
progression metastatic	0.3300	0.240	Beta	[5]
ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น				
disease free	0.9000	0.090	Beta	[6]
Metastatic	0.6000	0.240	Beta	[7]

- ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ เป็นค่าใช้จ่ายที่ใช้จริงเนื่องมาจากการรักษาพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ประกอบด้วย ค่ายา ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์สำหรับบริการผู้ป่วยนอก (OPD visit) ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจพิเศษและค่าหัตถการโดยข้อมูลต้นทุนค่ายาได้มาจากราคาขายที่บริษัทเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติปี 2553 ข้อมูลต้นทุนยา Trastuzumab (Herceptin®) 440 mg/ vial ราคาที่เสนอคือ 45,921.19 บาทต่อ vial ยา Paclitaxel (Taxol®) 100 mg/ vial ราคา 7,704.00 บาทต่อ vial และยา Capecitabine (Xeloda®) 500 mg/ tablet ราคา 138.44 บาท

ต่อเม็ด จากนั้นคำนวณหาราคายาต่อหน่วย (มิลลิกรัม) และคำนวณขนาดยาที่ใช้จริงกับ ราคายาต่อหน่วย (มิลลิกรัม) ขนาดยาที่ใช้ต่อครั้งขึ้นกับน้ำหนักตัวและพื้นที่ผิวของผู้ป่วย ซึ่งกำหนดให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม และมีพื้นที่ผิว 1.6 ตารางเมตร และ รายละเอียดปริมาณยาที่ใช้แสดงในตารางที่ 7

ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในใช้อัตราค่าใช้จ่ายตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วมของผู้ป่วยใน (Diagnosis Related Group: DRG) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการได้จากรายงานต้นทุน มาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [8] ความถี่ของหัตถการ และการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ ได้จากการประชุมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษามะเร็งเต้านมเมื่อ วันที่ 25 เมษายน 2555 ข้อมูลรอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำ หัตถการแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 องค์ประกอบของค่าใช้จ่ายด้านยา

ชื่อยา	ขนาดยาที่ใช้	ขนาดยาต่อครั้ง	ความถี่ในการใช้
Trastuzumab: dose แรก	8 mg/ kg	480 mg	ครั้งแรก ครั้งเดียว
Trastuzumab: dose ถัดไป	4 mg/ kg	240 mg	ทุก 3 สัปดาห์ (ในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นใช้ ยาเป็นเวลา 1 ปี)
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	280 mg	ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 cycles
Capecitabine	1,250 mg/m <sup>2</sup>	2,000 mg	วันละ 2 ครั้ง

- ต้นทุนทางตรงที่มีค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ เป็นค่าใช้จ่ายที่ใช้ไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสำหรับ สินค้าและบริการอื่นที่นอกเหนือจากการบริการทางการแพทย์ ประกอบด้วย ค่าเดินทาง และค่าอาหาร ต้นทุนทั้งหมดได้จากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยี ด้านสุขภาพ[8] ดังตารางที่ 9
- ต้นทุนทางอ้อม เป็นผลผลิตภาพที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ต้องสูญเสียไปเนื่องมาจากการ เจ็บป่วยและการรักษาพยาบาล ประกอบด้วยค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วย ซึ่ง การศึกษานี้กำหนดจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [8] ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 8 รอบระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทำหัตถการ

ต้นทุน	สถานะสุขภาพ	
	stable metastatic	progression metastatic
OPD visit	ทุก 3 สัปดาห์	ทุก 3 สัปดาห์
Admission (DRG 9610)	1 ครั้ง	
Chest x-ray	ทุก 6 สัปดาห์	ทุก 6 สัปดาห์
CT (upper abdomen)	ทุก 9 สัปดาห์	ทุก 9 สัปดาห์
Bone scan	1 ครั้ง	
CBC test	ทุก 3 สัปดาห์	ทุก 3 สัปดาห์
Bilirubin test	ทุก 6 สัปดาห์	ทุก 6 สัปดาห์
Live function test	ทุก 6 สัปดาห์	ทุก 6 สัปดาห์

ตารางที่ 9 ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์				
Trastuzumab: dose แรก	50,095.84	5,009.58	Gamma	บัญชียาหลัก
Trastuzumab: dose ถัดไป	25,047.92	2,504.79	Gamma	บัญชียาหลัก
Paclitaxel	21,571.20	2,157.12	Gamma	บัญชียาหลัก
Capecitabine	23,257.29	2,325.73	Gamma	บัญชียาหลัก
OPD visit	286.53	28.65	Gamma	[8]
Admission	15,644	1,564.40	Gamma	[8]
Chest x-ray	50.62	5.06	Gamma	[8]
CT (upper abdomen)	1,687.48	168.75	Gamma	[8]
Bone scan	1,518.73	151.87	Gamma	[8]
CBC test	122.51	12.25	Gamma	[8]
Bilirubin test	33.92	3.39	Gamma	[8]
Live function test	67.84	6.78	Gamma	[8]
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์				
Travelling	148.11	12.05	Gamma	[8]
Food	54.56	5.56	Gamma	[8]

ต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนทางอ้อม				
Income loss	83.42	14.28	Gamma	[8]

## 5.9. วิเคราะห์ข้อมูล

### 5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งระยะแพร่กระจายและระยะเริ่มต้นแสดงด้วยอัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel เปรียบเทียบกับการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว โดยใช้สมการ

$$ICER = \frac{\text{Total cost}_{\text{Trastuzumab + Paclitaxel}} - \text{Total cost}_{\text{Paclitaxel}}}{\text{Effectiveness}_{\text{Trastuzumab + Paclitaxel}} - \text{Effectiveness}_{\text{Paclitaxel}}}$$

### 5.9.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการศึกษา ซึ่งเกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษา ใช้วิธีวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis, PSA) โดยใช้ Monte Carlo simulation ทำการสุ่มตัวแปรจำนวน 1,000 ครั้งด้วยโปรแกรม Microsoft Excelตามรูปแบบการกระจายข้อมูล โดยการวิจัยนี้ได้กำหนดรูปแบบการกระจายของตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็น beta distribution ตัวแปรต้นทุนเป็นการกระจายแบบ gamma distribution และตัวแปรด้านผลลัพธ์ด้านสุขภาพหรือค่าอรรถประโยชน์เป็นการกระจายแบบ beta distributionและนำเสนอผล การวิเคราะห์ด้วยกราฟความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่จะคุ้มค่าของยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel กับ ต้นทุนของการใช้ยาที่ระดับต่างๆ (cost-effectiveness acceptability curve)

### 5.9.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณของประเทศนั้น เป็นการพิจารณาต้นทุนในแต่ละปีของการ

รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) การคำนวณจะใช้ต้นทุนการรักษาคุณด้วยความชุกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสำหรับในปีแรก และคูณด้วยอุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในปีแต่ละปีถัดไป

#### 5.9.4 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

หากผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์แสดงความน่าจะเป็นในความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยากับค่าความเต็มใจจ่ายมากกว่าค่า 3 เท่าของ GDP จะมีการคำนวณหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 3 เท่าของ GDP

### 6. ผลการศึกษา

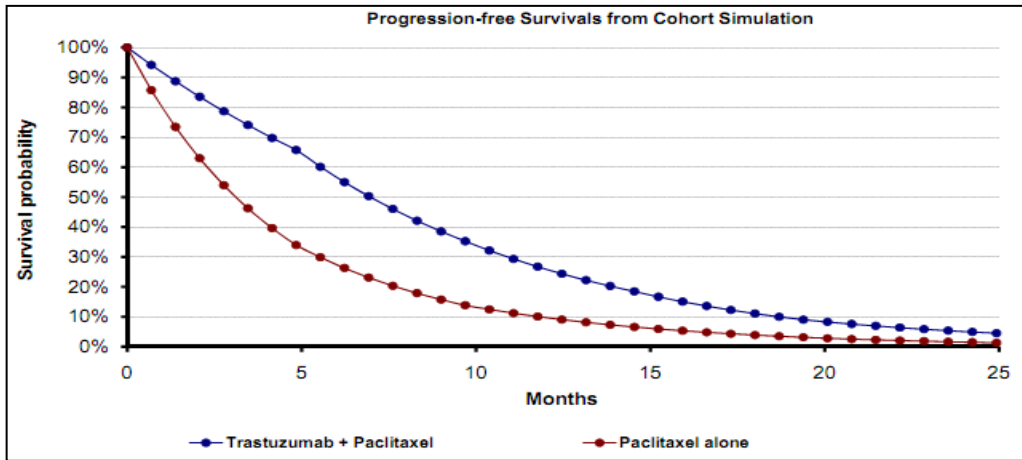
งานวิจัยนี้มีการนำเสนอผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 กรณีคือ ผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

#### 6.1 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

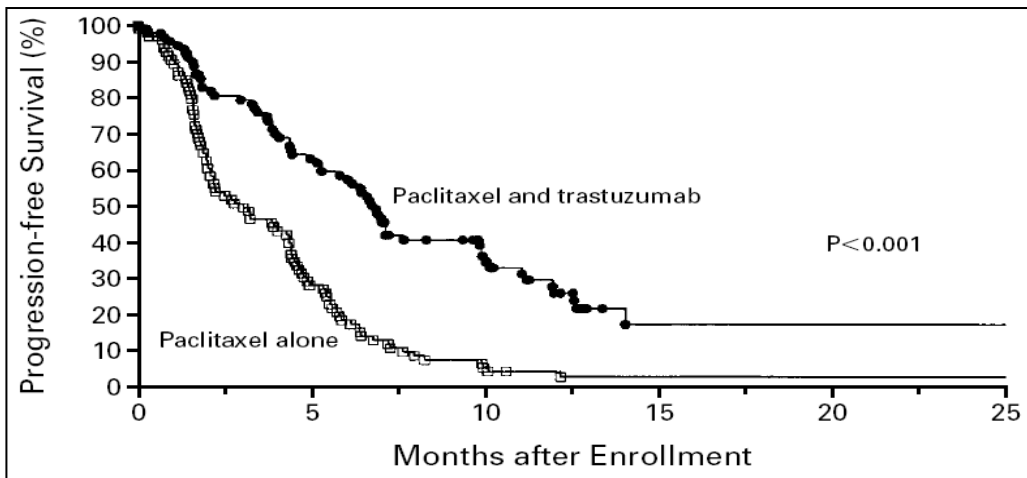
##### 6.1.1 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

ในแบบจำลอง Markov ของงานวิจัยนี้ได้มีการจำลองสถานการณ์การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยในแต่ละรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ โดยเริ่มต้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่ทั้งหมด 100% หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ ก็จะเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการลุกลาม และสถานะเสียชีวิต ตามความน่าจะเป็นที่ได้คำนวณไว้ จากผลการจำลองพบว่า ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ ยา Paclitaxel จะมี median time to progression (TTP) 6.95 เดือน ซึ่งนานกว่า ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว (TTP = 3.16 เดือน) และมีผลใกล้เคียงกับงานวิจัยของ Slamon และคณะ (2001) ที่มีค่า TTP = 6.9 และ 3.0 เดือน ตามลำดับ แสดงดังรูปที่ 4

นอกจากนี้ผลการจำลองยังแสดงค่า median patient survival = 21.59 เดือน ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ ยา Paclitaxel และมีค่า 17.53 เดือน ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว และผลก็ใกล้เคียงกับ งานวิจัยของ Slamon และคณะ (2001) ที่มีค่า 22.1 และ 18.4 เดือน ตามลำดับ แสดงดังรูปที่ 5

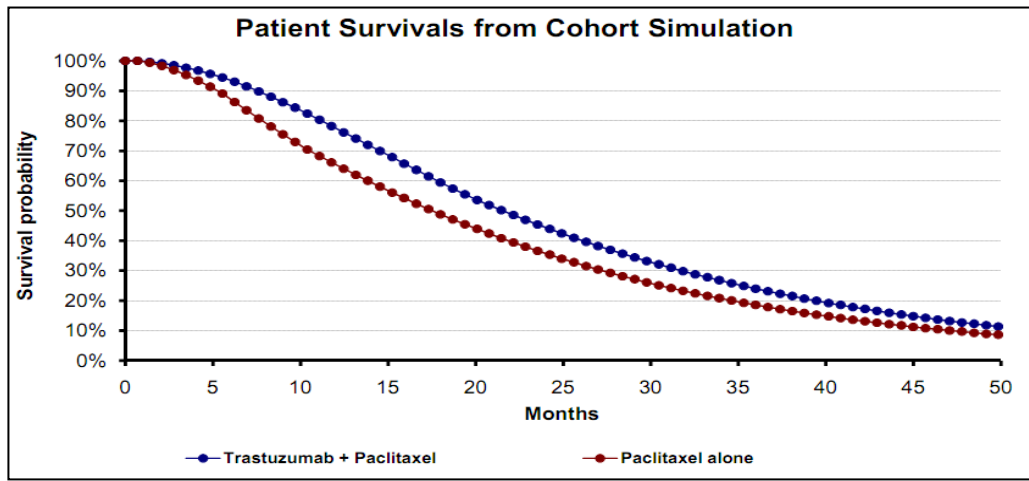


ผลจาก Cohort Simulation

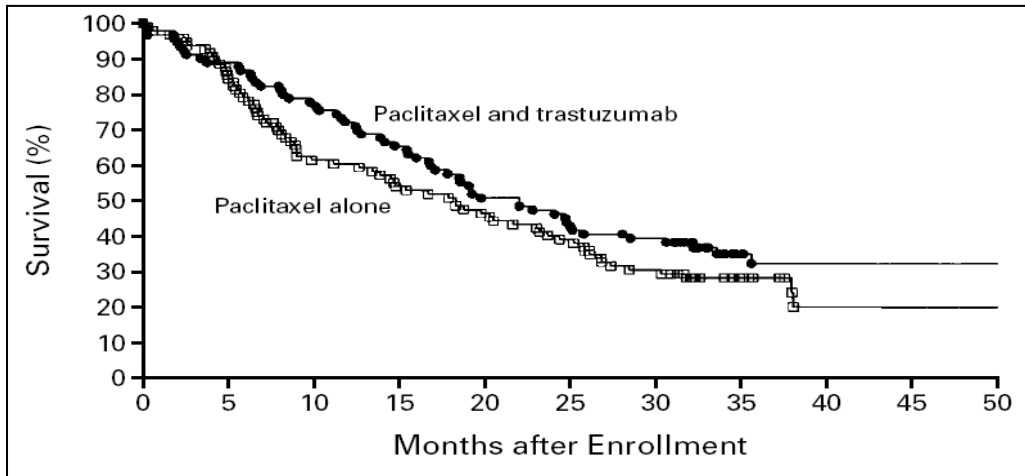


ผลจากงานวิจัยของ Slamon et al. (2001)

รูปที่ 4 Progression free survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



ผลจาก Cohort Simulation



ผลจากงานวิจัยของ Slamon et al. (2001)

รูปที่ 5 Patient survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



### 6.1.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

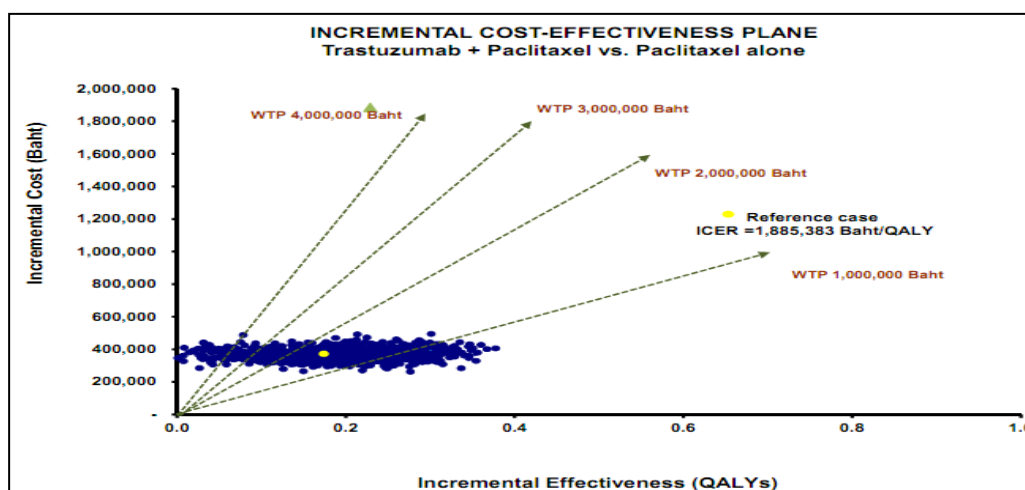
ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER แสดงในตารางที่ 10 ซึ่งผลการวิเคราะห์จากกรณีอ้างอิงพบว่า การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel มีต้นทุนสูงกว่า การใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว 370,687 บาทในมุมมองของสังคม และมี life year และ ปีสุขภาวะสูงกว่า การใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียวเช่นกัน หากประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นพบว่า การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 1,885,383บาท

ตารางที่ 10 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICERผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ตัวแปร	Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel	Paclitaxel อย่างเดียว	ผลต่าง
ต้นทุนตลอดชีพ(บาท)	1,094,095	723,407	370,687
ปีชีวิต: life year (ปี)	2.04	1.73	0.31
ปีสุขภาวะ: QALYs (ปี)	0.88	0.68	0.20
ICER per QALYs	-	-	1,885,383

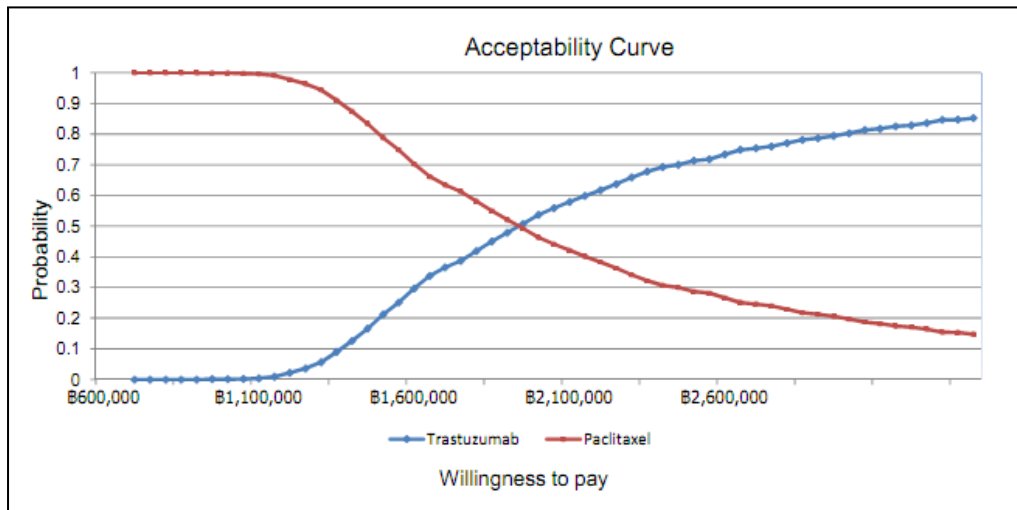
### 6.1.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

ผลการวิเคราะห์ต้นทุน ประสิทธิภาพรวมที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกโดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพ และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel เทียบกับการใช้ Paclitaxel เพียงอย่างเดียว พบว่ามีค่าความหนาแน่นอยู่รอบจุดที่เป็นค่าอ้างอิง ( reference case) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1,885,383บาทต่อปีสุขภาวะ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 Cost-effectiveness plane ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

จากผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปกราฟความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการรักษา กับโอกาสเกิดความคุ้มค่าของการรักษา ด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ในรูปที่ 7 ซึ่งพบว่าโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ที่ 50 % จะมีความเต็มใจที่จะจ่ายประมาณ 1,900,000บาท ซึ่งเป็นค่าที่มากกว่า 3 เท่าของ GDP สำหรับประเทศไทย



รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

#### 6.1.4 ผลการวิเคราะห์ความไวเพื่อหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า

การศึกษานี้กำหนดให้มีการวิเคราะห์ความไว (threshold analysis) เฉพาะราคายา Trastuzumab เนื่องจากยามีราคาสูง โดยกำหนดให้เมื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยากับความเต็มใจจ่ายซึ่งเมื่อคำนวณหาราคายาที่ทำให้ความเต็มใจจ่ายมีค่า 3 เท่าของ GDP ( $120,000 * 3$ ) พบว่าจะได้ราคายา Trastuzumab ที่ต้องลดลงเท่ากับ 91%

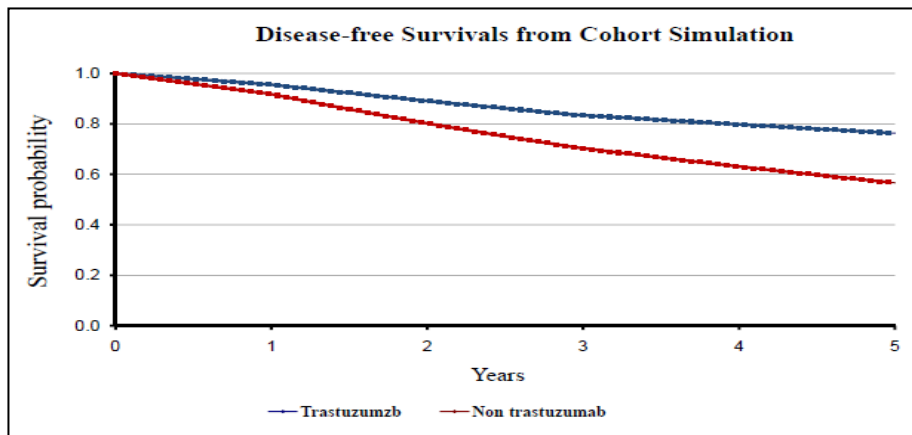
### 6.2 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

#### 6.2.1 การทดสอบแบบจำลองการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

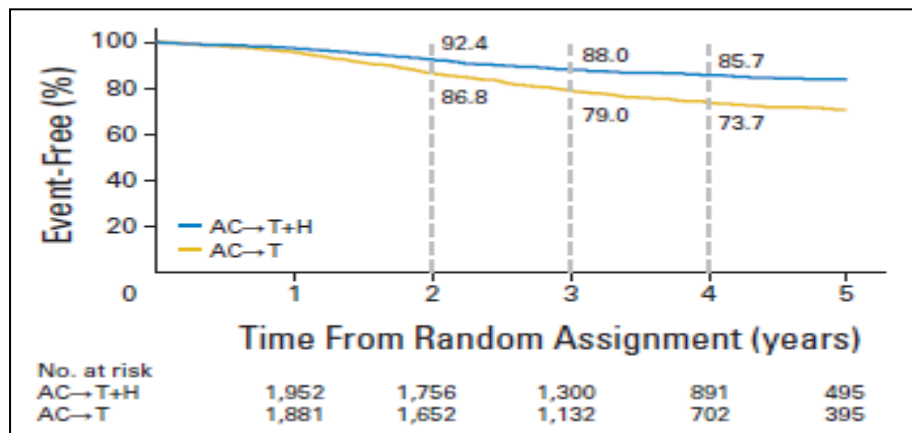
ในแบบจำลอง Markov ของงานวิจัยนี้ได้มีการจำลองสถานการณ์การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยในแต่ละรอบระยะเวลา 3 สัปดาห์ โดยเริ่มต้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการคงที่ทั้งหมด 100 % หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ ก็จะเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพไปอยู่ในสถานะแพร่กระจายที่อาการลุกลาม และสถานะเสียชีวิต ตามความน่าจะเป็นที่ได้คำนวณไว้ จากผลการจำลองพบว่า ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ ยา

Paclitaxel จะมี median time to progression (TTP) 16ปี ซึ่งนานกว่า ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว (TTP = 6.4ปี) แสดงดังรูปที่ 8

นอกจากนี้ผลการจำลองยังแสดงค่า median patient survival = 17.8ปี ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ ยา Paclitaxel และมีค่า 8.4ปี ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว แสดงดังรูปที่ 9

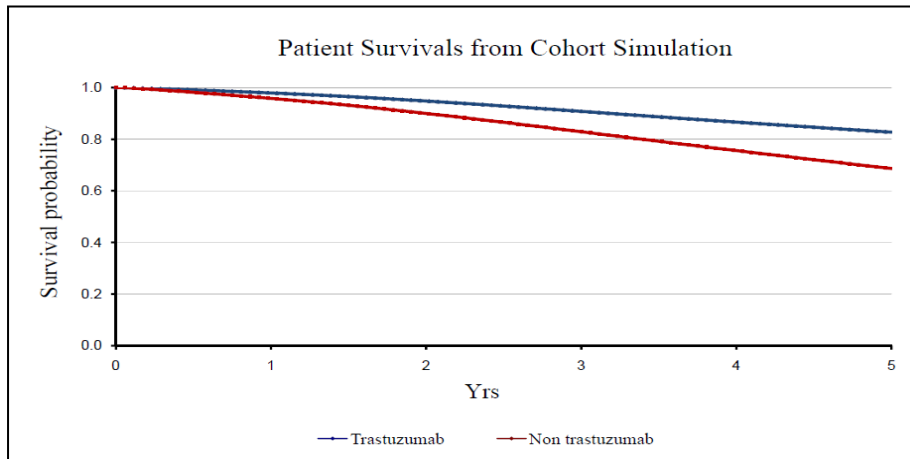


ผลจาก Cohort Simulation

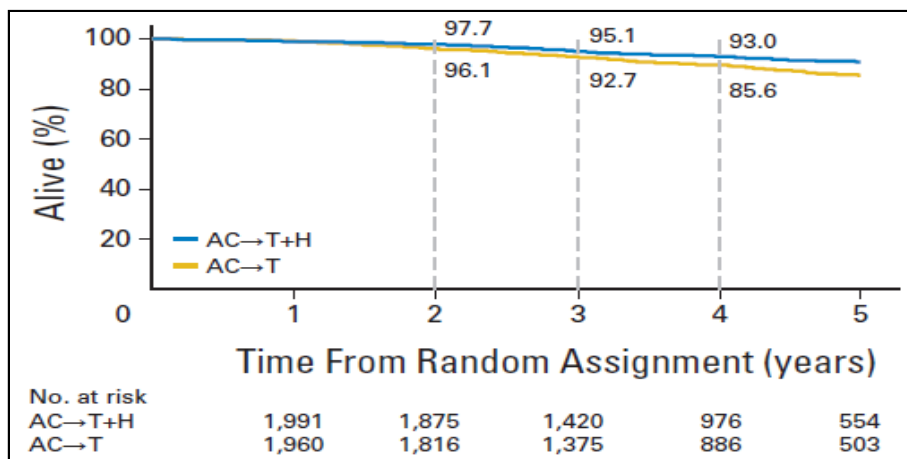


ผลจากงานวิจัยของ Perez et al. (2011)

รูปที่ 8 Progression free survival ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น



ผลจาก Cohort Simulation



ผลจากงานวิจัยของ Perez et al. (2011)

รูปที่ 9 Patient survivalผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

## 6.2.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

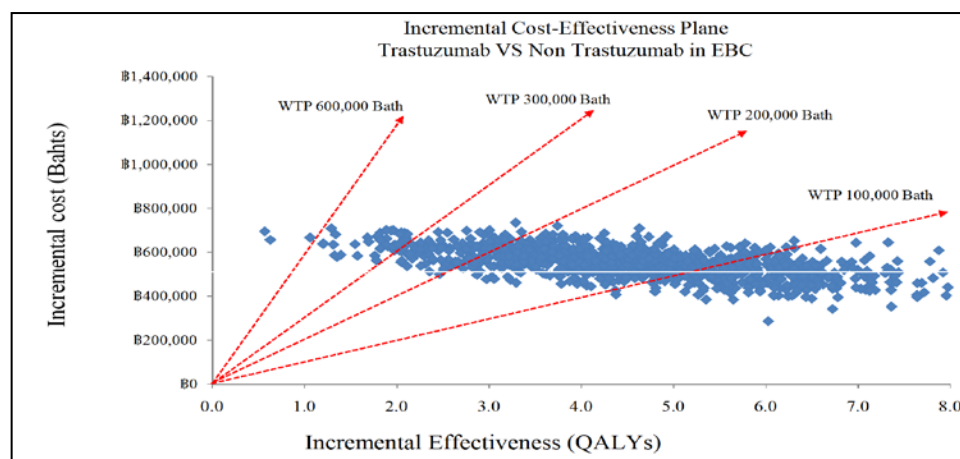
ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER แสดงในตารางที่ 11 ซึ่งผลการวิเคราะห์จากกรณีอ้างอิงพบว่า การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel มีต้นทุนสูงกว่าการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว 544,580 บาท ในมุมมองของสังคม และมี life year และ ปีสุขภาวะสูงกว่าการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว 5.01 และ 4.59 ปีตามลำดับ หากประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นพบว่า การที่ใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 118,572 บาท

ตารางที่ 11 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICERผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

ตัวแปร	Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel	Paclitaxel อย่างเดียว	ส่วนต่าง
ต้นทุน(บาท)	1,510,886	966,306	544,580
ปีชีวิต: life year (ปี)	14.12	9.11	5.01
ปีสุขภาพ: QALYs (ปี)	12.47	7.88	4.59
ICER per QALYs	-	-	118,572

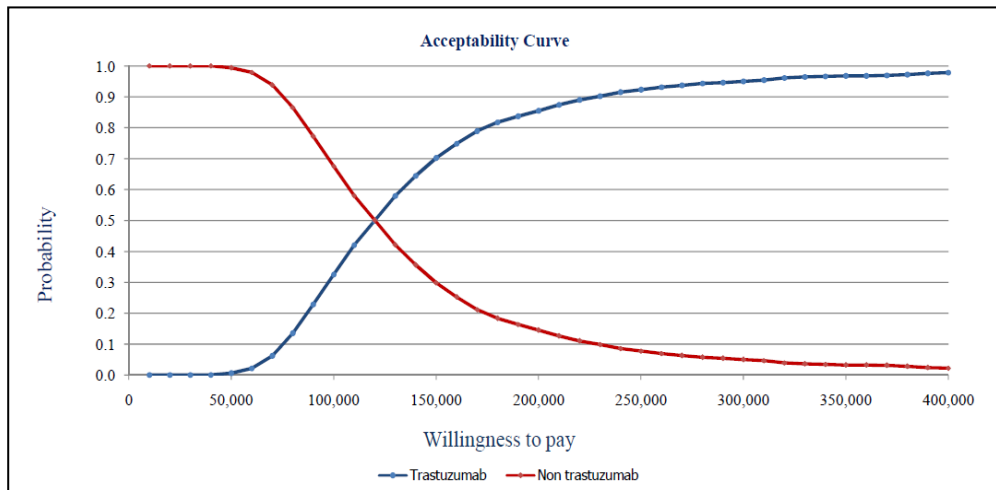
### 6.2.3 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การคำนวณต้นทุนประสิทธิผลในแบบจำลองในการศึกษาครั้งนี้อาจมีความไม่แน่นอนของตัวแปร (Parameter) ที่ใช้ได้ ซึ่งการศึกษานี้ทำการวิเคราะห์หาความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองหลายๆตัวพร้อมกัน โดยต้นทุนและประสิทธิผลรวมที่เกิดขึ้นของแต่ละทางเลือกที่ทำการศึกษาดังวิธี Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง และนำมาสร้างเป็น Cost-effectiveness plane หรือ CE plane พบว่ามีค่าความหนาแน่นอยู่รอบจุดที่เป็นค่าอ้างอิง (reference case) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 118,572 บาทต่อปีสุขภาพ ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 Cost-effectiveness plane ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

กราฟความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการรักษา กับโอกาสเกิดความคุ้มค่าของการรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ในรูปที่ 11 ซึ่งพบว่าโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าของการใช้ Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ที่ 50% จะมีความเต็มใจที่จะจ่ายประมาณ 120,000 บาท



รูปที่ 11 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

#### 6.2.4 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

กรณีที่มีการพิจารณา Trastuzumab เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะส่งผลกระทบต่อ งบประมาณของรัฐ ซึ่งการวิเคราะห์จะใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) โดย ค่าใช้จ่ายที่รัฐต้องสนับสนุนเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดปกติ ภาระ งบประมาณจะขึ้นอยู่กับความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

จากข้อมูลจำนวนประชากรของประเทศไทย ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2555 มีจำนวน ทั้งสิ้น 64,110,353 คน เป็นเพศหญิง ร้อยละ 50.9 คิดเป็น 32,632,169 คน (สำนักงานสถิติ แห่งชาติ) จำนวนดังกล่าวเป็นผู้มีสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า 75.20 % กองทุนประกันสังคม 15.60 % และสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ 9.20 % จากข้อมูล Cancer registry 2010 ประมาณความชุกของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมของผู้หญิงไทย เท่ากับ 20,000 คน และ ข้อมูลจาก GLOBOCAN พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมเท่ากับ 30.7 ต่อ 100,000 คน คำนวณเป็นผู้ป่วยเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าเท่ากับ 5,273 คน และตรงตามหลักเกณฑ์การใช้ยา Trastuzumab ตาม OCPA criteria เท่ากับ 617 คน และ ประมาณการผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบเป็นบวกเมื่อทดสอบด้วย FISH test เท่ากับ 555 คน สำหรับข้อมูลความชุก และอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ความชุก และอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย

	Rate	Prevalence (คน)	Incidence (คน)	Reference
		20,000*	10,018	GLOBOCAN 2008
สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า	75.20 %	15,040	7,534	NHSO 2010
มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น	70.0 %	10,528	5,273	Estimate
Diagnosis HER2-test	95.0 %	10,002	5,009	
% HER2 positive(IHC 3+)	20.0 %	2,000	1,002	
EBC Node positive	55.0 %	1,100	551	OCPA criteria
EBC Node negative(ER/PR neg) tumor size> 2cm	12.0 %	240	66	
รวมผู้ป่วยตาม OCPA criteria	-	1,340	617	
FISH positive (90%) require in EBC	90.0 %	1,206	555	Estimate

\* Cancer registry 2010

งบประมาณสำหรับรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ซึ่งต้องใช้เป็นระยะเวลา 1 ปีต่อผู้ป่วย 1 ราย มีค่าเท่ากับ 475,911 บาท ดังนั้นหากพิจารณาให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกๆใหม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab จะต้องใช้งบประมาณเท่ากับ 264,130,336 บาทต่อปี และหากพิจารณาให้ครอบครัวผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกๆเดิม จะต้องใช้งบประมาณ เท่ากับ 573,948,081 บาท

## 7. สรุปและอภิปราย

### 7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งระยะแพร่กระจายและระยะเริ่มต้น พบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย การรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel ให้ปีสุขภาวะ 0.88 ปี และให้ปีชีวิต 2.04 ปี ซึ่งมากกว่าการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว 0.20 ปี และ 0.31 ปีตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามต้นทุนในการรักษาเสริมก็มีราคาสูงกว่า การรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียวมาก ด้วยผลต่างต้นทุน 370,687 บาท เมื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาทั้ง 2 วิธีพบว่า อัตราส่วนของต้นทุนส่วนที่เพิ่มต่อปีสุขภาวะส่วนที่เพิ่มของการรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว มีค่า 1,885,383 บาท หากใช้เกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วน

ต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita) ซึ่งประเทศไทยนั้นมีรายได้ต่อหัวประชาชาติเท่ากับ 120,000 บาทจะทำให้การรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel มีความคุ้มค่าในการลงทุนทางการแพทย์เมื่อราคาขาดลง 91%

สำหรับการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นก็ให้ผลในลักษณะเดียวกันคือ การรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel ให้ปีสุขภาพ 12.47 ปี และให้ปีชีวิต 14.12 ปี ซึ่งมากกว่าการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว 4.59 ปี และ 5.01 ปีตามลำดับ และต้นทุนในการรักษาเสริมก็มีต้นทุนสูงกว่า การรักษาด้วยยา Paclitaxel เช่นเดียวกัน โดยมีผลต่างต้นทุน 544,580 บาท เมื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาทั้ง 2 วิธีพบว่า อัตราส่วนของต้นทุนส่วนที่เพิ่มต่อปีสุขภาพส่วนที่เพิ่มของการรักษาด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Paclitaxel อย่างเดียว มีค่า 118,572 บาท ซึ่งหากใช้เกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 360,000 บาท พบว่า การรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel มีความคุ้มค่าในการลงทุนทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น และหากกำหนดเกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 120,000 บาท การรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel ก็คงยังมีความคุ้มค่าในการลงทุนทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้นเช่นเดียวกัน

ภาระงบประมาณสำหรับรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ในระยะเวลา 1 ปีต่อผู้ป่วย 1 ราย มีค่าเท่ากับ 475,911 บาท ดังนั้นหากพิจารณาจากจำนวนความชุกและอุบัติการณ์การเป็นโรคมะเร็งเต้านมนั้น จะต้องใช้งบประมาณเท่ากับ 264 ล้านบาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นรายใหม่ และใช้งบประมาณเท่ากับ 574 ล้านบาทสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นรายเดิม

## 7.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

7.2.1 เนื่องจากขาดข้อมูลการศึกษาด้านระบาดวิทยา และค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย งานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลงานวิจัยจากต่างประเทศ

7.2.2 การคิดค่าใช้จ่ายในงานวิจัยนี้คิดเฉพาะค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น ค่าอาหาร ค่าเดินทาง และค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วย ไม่ได้คิดค่าใช้จ่ายของญาติผู้ป่วยหากผู้ที่มีนำผลไปใช้อาจต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายส่วนนี้เพิ่มเติม



7.2.3 เนื่องจากงานวิจัยนี้มีข้อกำหนดให้ผู้ป่วย มะเร็งเต้านมที่มีการทำงานของหัวใจเมื่อตรวจโดยใช้ 2D-echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ทำให้ไม่มีการคิดค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจในกลุ่มที่ใช้ยา Trastuzumab

### 7.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ร่วมกับยา Paclitaxel นี้สามารถนำไปใช้ในการพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติได้ แม้ว่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองส่วนใหญ่จะใช้ข้อมูลจากงานวิจัยต่างประเทศแต่ค่าที่วิเคราะห์ได้เมื่อทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแล้วมีความชัดเจนเปลี่ยนแปลงไม่มาก สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณา นอกเหนือจากเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา เพราะการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับผู้บริหารสาธารณสุขในการใช้งบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ

### 7.4 ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ

หากมีการพิจารณายา Trastuzumab เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ยาสามารถทำให้ผู้ป่วยมีปีชีวิตรวมและปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น แต่จากผลการวิเคราะห์พบว่า ความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วย Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ควรกำหนดกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น เนื่องจากการใช้ยา Trastuzumab เสริมใช้เวลาเพียงแค่ 1 ปี แต่ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ได้ทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้นถึง 4.30ปี ซึ่งจากจำนวนความชุกและอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม รัฐจะมีภาระงบประมาณเพิ่มขึ้น 475,921 บาท ต่อปีต่อผู้ป่วย 1 ราย

### 7.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้เป็นการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการรักษาทางการแพทย์ ที่ต้องใช้ตัวแปรหลายชนิด ข้อมูลที่ได้ในแบบจำลองหากมีการใช้ข้อมูลที่เป็นบริบทของประเทศไทยก็จะทำการนำผลประเมินไปใช้เกิดประโยชน์มากยิ่งขึ้น

## 8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญ ของประเทศไทย จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2553 มะเร็งเต้านมพบบ่อยเป็นอันดับที่ 1 ของมะเร็งในหญิงไทย พบผู้ป่วยทั่วประเทศสูงกว่า 20,000 คนต่อปี และเสียชีวิตปีละ 4,600 คน และมีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อยๆ คิดเป็นค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเฉลี่ยไม่น้อยกว่าปีละ 1 แสนบาทต่อราย ซึ่งส่งผลให้ประเทศชาติต้องสูญเสียงบประมาณในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก

ยาสำหรับการรักษามะเร็งเต้านมที่บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน ได้แก่ ยาในกลุ่มเคมีบำบัด, Doxorubicin, Cyclophosphamide และยาในกลุ่ม Taxane ซึ่งพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 20 - 30 จะมี Human epidermal growth factor receptor (HER-2) ผิดปกติ ทำให้การดำเนินไปของโรคลุกลามและมีโอกาสเสียชีวิตเร็วขึ้น การใช้ Trastuzumab ซึ่งเป็นยาที่ผลิตโดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพ Monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงกับ HER-2 โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยพบว่าสามารถเพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็ง ช่วยลดการลุกลามและสามารถลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาด้านราคาจะเห็นได้ว่า Trastuzumab มีราคาค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงนำไปสู่การศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม Taxane สำหรับการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Metastatic Breast Cancer) ยังไม่คุ้มค่าเมื่อเทียบกับการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่ม Taxane เพียงอย่างเดียวในปัจจุบัน แต่สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก (Early Breast Cancer) ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม Taxane มีความคุ้มค่าในการลงทุนทางการแพทย์ แม้ว่าจะมีต้นทุนสูงแต่ผลของการใช้ยาทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยความน่าจะเป็นที่การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการใช้ยา Paclitaxel อย่างเดียว เมื่อระดับความเต็มใจจ่ายมีค่า 120,000 บาทขึ้นไปซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ( 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ )แต่อย่างไรก็ตามหากพิจารณา นำยา Trastuzumab บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรกำหนดหลักเกณฑ์สำหรับการพิจารณาใช้ยา Trastuzumab เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ คือ 1. เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น 2. ผลการตรวจต่อมน้ำเหลืองเป็นบวก (Node positive) 3. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อมด้วย Immuno-histochemistry ให้ผล HER-2-neu ให้ผลเป็น 3+ และ/หรือ ผลการย้อมด้วย FISH เป็นบวก และ 4. การทำงานของหัวใจเมื่อตรวจโดยใช้ 2D-echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%

ภาระงบประมาณสำหรับรักษาเสริมด้วยยา Trastuzumab ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นระยะเวลา 1 ปี สำหรับผู้ป่วย 1 ราย มีค่าเท่ากับ 475,921 บาท ซึ่งเมื่อพิจารณาจากจำนวนความชุกและอุบัติการณ์การเป็นโรคมะเร็งเต้านม พบว่าต้องใช้งบประมาณเท่ากับ 264 ล้านบาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นรายใหม่ และใช้งบประมาณ 574 ล้านบาทสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นรายเดิม

## 9. เอกสารอ้างอิง

1. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med, 2001. 344(11): p. 783-92.
2. Elkin, E.B., et al. (2004) *HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis (Structured abstract)*. Journal of Clinical Oncology **Volume**, 854-863
3. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31*. J Clin Oncol, 2011. 29(25): p. 3366-73.
4. Garrison, L.P., Jr., et al., *Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer*. Cancer, 2007. 110(3): p. 489-98.
5. Brown, R.E., J. Hutton, and A. Burrell, *Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK*. Pharmacoeconomics, 2001. 19(11): p. 1091-102.
6. Oestreicher N, R.S., Linden HM, et al. , *Gene expression profiling and breast cancer care: What are the potential benefits and policy implications?* Genet Med, 2005. 7: p. 380–389.
7. Hornberger J, K.M., Foutel V., *Cost-effectiveness of trastuzumab (Herceptin) for treatment of metastatic breast cancer [abstract]*. Ann Oncol, 2002. 13: p. 52.
8. อักษร รุ่งไพบุลย์ , รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. 2554, โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ: กรุงเทพฯ.
9. Office of the National Economic and Social Development Board. *Indicators/ Statistics*. 2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.nesdb.go.th/Default.aspx?tabid=36>.