

ความคุ้มค่าของการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 ในผู้ป่วย
มะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาระยะลุกลาม



นาวาตรีหญิงธนาวดี สิริธนต์พันธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cost Effective Analysis of EGFR Mutation Testing Before Initiation of Second Line
Therapy in Advanced Adenocarcinoma of Lung

Lieutenant Commander Tanavadee Siritanadeepun



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความคุ้มค่าของการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์
ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่
ชนิดอะตโนคาร์ซิโนมาระยะลุกลาม

โดย

นาวาตรีหญิงธนาวดี สิริธนต์พันธ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ ดร. นายแพทย์ปิยะ หาญวรวงค์ชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ ดร. นายแพทย์ปิยะ หาญวรวงค์ชัย)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงปณิสนิณี ลวสุต)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิงธัญฉัตรรัตน์ เรืองเวทย์วัฒนา)

ชนาวดี สิริธนาดีพันธ์ : ความคุ้มค่าของการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาระยะลุกลาม (Cost Effective Analysis of EGFR Mutation Testing Before Initiation of Second Line Therapy in Advanced Adenocarcinoma of Lung) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ.สีบพงศ์ ชนสารวิมล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร. นพ.ปิยะ หาญวรวงศ์ชัย, 44 หน้า.

ที่มา: การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์บนผิวเซลล์มะเร็งปอดเป็นปัจจัยสำคัญต่อการรักษาด้วยยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์จะตอบสนองต่อยาทีเคไอไม่ดีกว่าผู้ที่มีการกลายพันธุ์ ปัจจุบันกรมบัญชีกลางกำหนดให้สามารถเบิกจ่ายค่ายาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอได้ (ประมาณ 60,000 บาทต่อเดือน) เมื่อใช้เป็นการรักษาสูตรที่สองเป็นต้นไปโดยไม่ต้องตรวจอีจีเอฟอาร์

วิธีการศึกษา: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่ผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานเป็นสูตรแรกในช่วงปี พ.ศ.2553-2558 และแบ่งข้อมูลผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการตรวจ (กลุ่ม ก) กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจอีจีเอฟอาร์ (กลุ่ม ข) ก่อนเริ่มการรักษาสูตรที่สอง เก็บข้อมูลระยะปลอดการลุกลามของโรคคือช่วงเวลาตั้งแต่รับการรักษาสูตรที่สอง (ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอหรือเคมีบำบัด) จนกระทั่งโรคลุกลามภายหลังยาสูตรที่สองหรือสูตรที่สาม (เคมีบำบัดหรือยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ) ยกเว้นกลุ่ม ก ที่อีจีเอฟอาร์ไม่มีการกลายพันธุ์จะนับระยะปลอดโรคแค่ช่วงของการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สองเท่านั้น วัดผลโดยเปรียบเทียบระยะปลอดการลุกลามของโรคที่ปรับเป็นปีที่มีคุณภาพชีวิตและเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงคำนวณออกมาเป็นอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต โดยกำหนดให้อัตราส่วนที่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าผลิตภัณฑ์มวลรวมภายในประเทศต่อรายถือว่ามีความคุ้มค่า (ผลิตภัณฑ์มวลรวมภายในประเทศต่อรายมีค่า 5,977.4 ดอลลาร์สหรัฐ)

ผลการศึกษา: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 185 ราย ได้รับการตรวจการกลายพันธุ์อีจีเอฟอาร์ 95 ราย (ร้อยละ 51) กลุ่ม ก มีค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรคนานกว่ากลุ่ม ข อย่างมีนัยสำคัญ (14.9 และ 9.57 เดือน ตามลำดับ $p < 0.008$) ปีที่มีคุณภาพชีวิตคิดเป็น 0.87 และ 0.58 ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายในกลุ่ม ก และ ข มีค่า 735,563.50 และ 724,720.30 บาท อัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตได้ 37,390.34 บาท/ 1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น

สรุปผล: การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาสูตรที่สองในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามทำให้มีระยะปลอดการลุกลามของโรคนานขึ้นและมีความคุ้มค่า

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิติ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2558	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5774034630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: EGFR / COST EFFECTIVE / ICER / SECOND LINE THERAPY

TANAVADEE SIRITANADEEPUN: Cost Effective Analysis of EGFR Mutation Testing Before Initiation of Second Line Therapy in Advanced Adenocarcinoma of Lung. ADVISOR: DR.SUEBPONG TANASANVIMON, M.D., CO-ADVISOR: DR. PIYA HANVORAVONGCHAI, M.D.,Ph.D., 44 pp.

Background: EGFR mutation is the most important predictive factor for EGFR TKI in advanced NSCLC. Patients who EGFR mutant should received EGFR TKI either in first or later line of treatments. In Thailand, EGFR TKI is reimbursable only for later line of treatments and requires pre-approval before prescription. EGFR mutation test is not required for pre-approval process.

Method: This study was a cost-effective analysis of EGFR mutation test before second-line therapy in patients with advanced NSCLC after a platinum based chemotherapy (CMT) in Thailand. The model included two strategies, the 'EGFR-testing strategy' (strategy A) and the "no-EGFR-testing strategy" (strategy B). In strategy A, patients with EGFR mutation would received EGFR TKI either as a second or third line therapy, and those with wild-type EGFR received only CMT. In strategy B, patients would receive EGFR TKI as a second or third-line therapy. Only one CMT regimen either as a second or third-line therapy was included the model. Quality-Adjust lift year (QALY) was the effective outcome. Actual direct medical cost were used in the analysis. Medical records and medical cost were reviewed during 2010-2015. The cost and QALY of two strategies were compared by decision-tree model analysis and calculated Incremental Cost-Effective Ratio (ICER). The current GDP per capita of Thai population is 5977.4 USD, the definition of cost-effective was ICER that less than 3 times.

Results: Of total 185 patients with advanced NSCLC previously treated with platinum based regimen, 51% (95/185) were tested for EGFR mutation before started second line therapy. EGFR mutation was detected in 62% (59/95).62.1% and 81.1% of patients received EGFR TKI in strategy A and strategy B, respectively. Median PFS were 14.9 and 9.57 months in strategy A and B, respectively (p 0.008). QALY were 0.87 and 0.58 in strategy A and B, The average total cost was 21,011 and 20,706 USD /person in strategy A and B, respectively. Given the ICER 1,052 USD/1 year QALY gained. Median OS were 18.23 months in strategy A and 11.93 months in strategy B (p 0.03)

Conclusion: Our cost-effectiveness analysis suggested that EGFR mutation test before second-line therapy in Thai patients with advanced NSCLC was cost effective.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อ. นพ.สีบพงศ์ ธารสารวิมล ที่ช่วยกำกับดูแลและให้คำชี้แนะอันเป็นประโยชน์ตลอดการทำวิจัยในครั้งนี้และอาจารย์ที่ปรึกษาด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข อ.ดร. นพ.ปิยะ หาญวรวงศ์ชัย รวมทั้งเจ้าหน้าที่ทุกท่านในหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ คุณ โศภิชต์ ดุยมกลาง ที่ช่วยรวบรวมสถิติข้อมูลด้านค่าใช้จ่ายให้การวิเคราะห์ข้อมูลวิจัย สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัวและเพื่อนๆ ที่ให้กำลังใจและคำแนะนำต่างๆตลอดเวลา ที่ทำงานวิจัยนี้



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1	1
บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 สมมุติฐาน	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	5
1.8 รูปแบบการวิจัย	6
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	6
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	7
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	8
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	8
บทที่ 2	9
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	9
บทที่ 3	14

วิธีดำเนินการวิจัย	14
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	14
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	16
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	17
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	18
บทที่ 4	19
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	19
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	19
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร	20
4.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลระยะปลอดการลุกลามของโรค.....	22
4.4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการปรับเป็นปีที่มีคุณภาพชีวิต.....	24
4.5 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลระยะการรอดชีวิต.....	27
4.6 ข้อมูลค่าใช้จ่ายผู้ป่วย	28
4.7 การวิเคราะห์อัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต .	32
4.8 การวิเคราะห์ความอ่อนไหว (Sensitivity analysis).....	32
บทที่ 5	36
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ	36
5.1 อภิปรายผล	36
5.2 ข้อจำกัดในการวิจัย	37
5.3 สรุปผลการวิจัย	38
5.4 ข้อเสนอแนะ	39
รายการอ้างอิง	40
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	44

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

อีจีเอฟอาร์ (EGFR ; Epidermal Growth Factor Receptor) เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ ทำหน้าที่ส่งสัญญาณเพื่อให้เซลล์เกิดการแบ่งตัวโดยเฉพาะเซลล์มะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา (Adenocarcinoma) จะมีโปรตีนนี้อยู่ค่อนข้างมาก จากกลไกการทำงานของอีจีเอฟอาร์ จึงมีการคิดค้นวิธีการยับยั้งการทำงานของโปรตีนดังกล่าว ซึ่งยาจะยับยั้งอีจีเอฟอาร์ ตรงส่วน Tyrosine kinase (EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor; EGFR TKI) อีจีเอฟอาร์ที่เคไอรุ่นแรกก็นำมาใช้รักษามะเร็งปอดระยะลุกลามในปัจจุบัน ได้แก่ Erlotinib และ Gefitinib โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ (EGFR mutation) จะตอบสนองต่อการรักษาดีต่อยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอแต่ยาจะไม่มีประสิทธิภาพหากเป็นกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ (wild type) ผู้ที่มีแนวโน้มจะมีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ คือผู้หญิง ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่หรือสูบน้อย ผลขึ้นเนื้อเป็นแบบอะดีโนคาร์ซิโนมา กลุ่มคนเอเชีย ปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของ อีจีเอฟอาร์สามารถตรวจได้จากชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) โดยมีค่าใช้จ่ายประมาณ 10,000 บาท

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามสามารถเลือกใช้ยาเคมีบำบัดหรือยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอโดยยาเคมีบำบัดสามารถใช้กับผู้ป่วยทั่วไปทุกรายที่มีภาวะร่างกายแข็งแรงพอสำหรับการใช้ยาเคมีบำบัด ส่วนยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอเหมาะกับกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์เท่านั้น ข้อดีของยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอคือมีประสิทธิภาพดีกว่ายาเคมีบำบัดหากเป็นกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์, ผลข้างเคียงที่รุนแรงน้อยกว่า, เป็นรูปแบบยารับประทานทำให้เกิดความสะดวกสบายกับผู้ป่วยมากกว่าแต่ข้อเสียคือยายังมีราคาสูง (เฉลี่ยค่ายาประมาณ 2,000 - 3,000 บาทต่อวันโดยต้องรับประทานไปตลอดจนกระทั่งไม่สามารถควบคุมโรคได้หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้) ทำให้ผู้ป่วยหลายรายไม่มีโอกาสใช้ยานี้

ระบบบริการสุขภาพของไทยกำหนดให้ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิ์เบิกค่ารักษาจากกรมบัญชีกลางที่ผ่านการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 สูตรและมีความจำเป็นต้องรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 เป็นต้นไปสามารถใช้อีจีเอฟอาร์ที่เคไอโดยไม่กำหนดเงื่อนไขเรื่องของการตรวจการกลายพันธุ์ก่อนเริ่มยา ดังนั้นจึงยังไม่มีมาตรฐานชัดเจนในการเลือกการรักษาสูตรที่ 2 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม แพทย์บางส่วนจะตรวจการกลายพันธุ์อีจีเอฟอาร์เพื่อเป็นแนวทางหากมีการกลายพันธุ์อาจเลือกรักษาด้วย ยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอ หากไม่มีการกลายพันธุ์จึงใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 แต่บางส่วนอาจเลือกรักษาด้วยยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอเลยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีลักษณะที่น่าจะมีการกลาย

พันธุ์ของอีจีเอพาร์หรือผู้ป่วยที่ไม่น่าจะให้เคมีบำบัดได้ กลุ่มที่ไม่ตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ ก่อนแต่เลือกรักษาด้วยอีจีเอพาร์ที่เคไอเลยจะดูการตอบสนองของยาที่ 1-2 เดือน หากพบว่าไม่ตอบสนองจึงค่อยเปลี่ยนมาใช้ยาเคมีบำบัดแทน

จึงเป็นที่สนใจว่าหากกำหนดให้มีการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ ประกอบการตัดสินใจก่อนใช้ยารักษาสูตรที่ 2 ทุกรายแทนการใช้วิจารณ์ฐานของแพทย์จะเกิดความคุ้มค่าหรือไม่ ในแง่ที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสมคือมีระยะปลอดการลุกลามของโรคนานที่สุดและไม่เสี่ยงงบประมาณจากการทดลองใช้ยาอีจีเอพาร์ที่เคไอโดยไม่จำเป็น

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ก่อนเริ่มตัดสินใจรักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัด มีความคุ้มค่าหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

ผู้ป่วยที่ตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ก่อนตัดสินใจรักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม หลังจากไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัด จะมีระยะปลอดการลุกลามของโรค (Progression free survival; PFS) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตรวจหรือไม่ และมีระยะการรอดชีวิต (overall survival; OS) แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ตรวจหรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

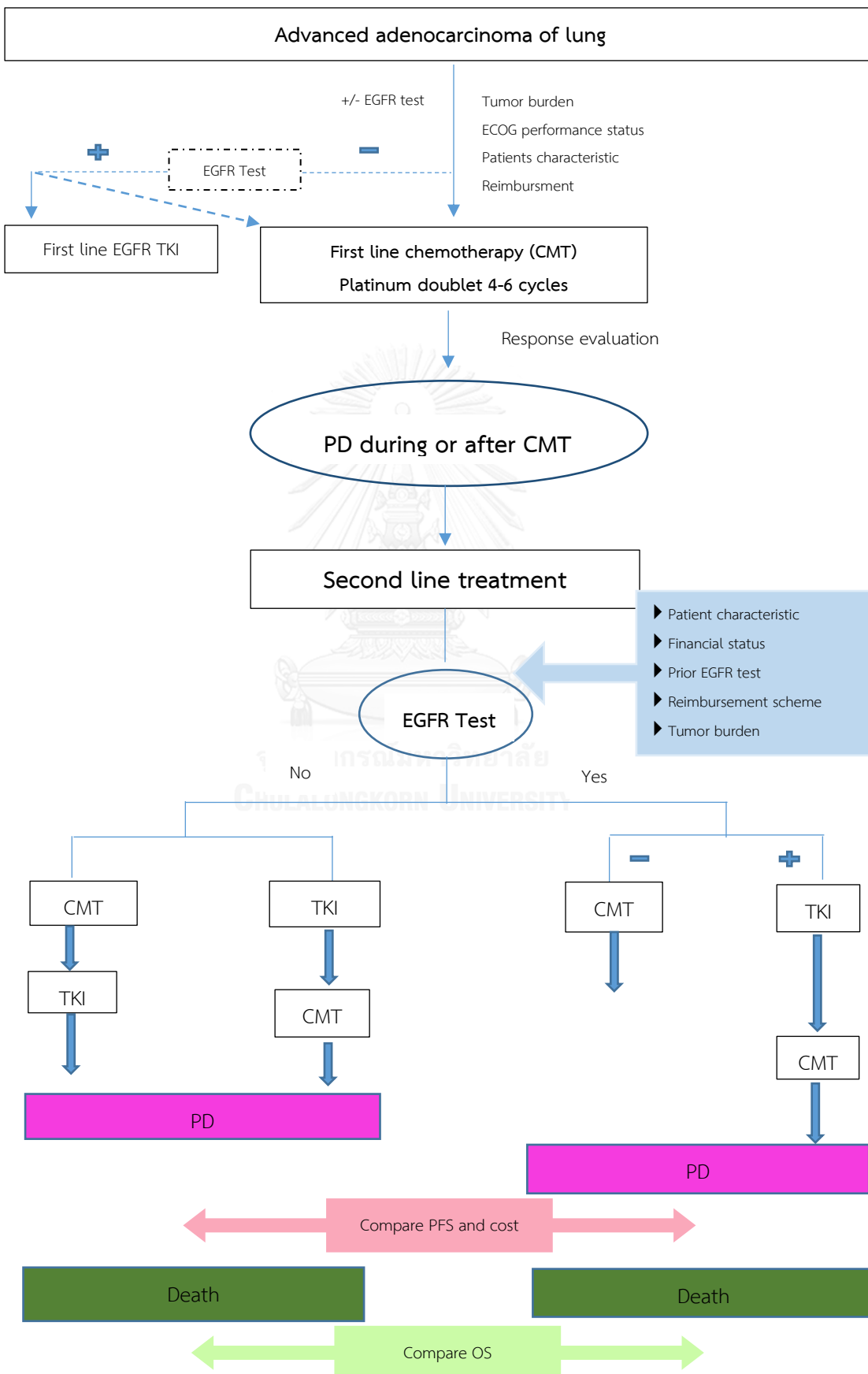
1. เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (ระยะปลอดการลุกลามของโรคที่ปรับเป็นปีที่มีคุณภาพชีวิต : QALY from PFS) กับค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นของการตรวจหรือไม่ตรวจอีจีเอพาร์ก่อนตัดสินใจรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามหลังจากไม่ตอบสนองกับเคมีบำบัด
2. เพื่อเปรียบเทียบระยะปลอดการลุกลามของโรคในผู้ป่วยที่รักษาตามแนวทางหลังการตรวจอีจีเอพาร์กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยไม่ได้ตรวจอีจีเอพาร์
3. เพื่อเปรียบเทียบระยะการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่รักษาตามแนวทางหลังการตรวจอีจีเอพาร์กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยไม่ได้ตรวจอีจีเอพาร์

1.4 สมมุติฐาน

การตรวจยีนอีจีเอฟอาร์เป็นแนวทางเพื่อตัดสินใจรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามหลังจากไม่ตอบสนองกับยาเคมีบำบัดสูตรแรกมีความคุ้มค่าในแง่ของการลดค่าใช้จ่ายและเพิ่มระยะปลอดการลุกลามของโรคได้ดีกว่าการรักษาโดยไม่ตรวจอีจีเอฟอาร์ในมุมมองของฝ่ายที่ออกค่าใช้จ่ายในการรักษา



1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ภาวะหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองและตามอาการ (Best Supportive Care; BSC) มีระยะปลอดการลุกลามของโรคและมีค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นเท่าๆกันทุกราย

ค่าใช้จ่ายส่วนที่ไม่มีหลักฐานข้อมูล เช่น ค่าเดินทาง ค่าเสียโอกาสในการทำงาน ฯลฯ ถือว่ามีสัดส่วนเท่ากันในผู้ป่วยทุกราย

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- 1) ภาวะโรคลุกลาม (Progressive disease; PD) หมายถึง ภาวะที่โรคลุกลามมากขึ้นซึ่งจากการวิจัยนี้ยึดตามการตัดสินใจโดยแพทย์ผู้รักษาที่บันทึกในเวชระเบียน
- 2) ระยะปลอดการลุกลามของโรค (Progression free survival) หมายถึงระยะเวลาเริ่มตั้งแต่
 - ได้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 หรืออีจีเอฟอาร์ทีเคไอร่วมกับยาสูตรต่อมาซึ่งได้แก่ ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ (กรณีได้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 มาก่อน) หรือยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 (กรณีได้อีจีเอฟอาร์ทีเคไอมาก่อน) ในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ หรือ ไม่ทราบการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์
 - ได้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์
 จนกระทั่งมีภาวะโรคลุกลามหรือเสียชีวิต (ระยะเวลาช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3 หรือยามุ่งเป้าอื่นๆ นอกจาก Erlotinib และ Gefitinib จะไม่ถูกนำมาคิดเป็นระยะปลอดการลุกลามของโรค)
 กรณีผู้ป่วยที่หายไปจากการติดตามจะทำการโทรศัพท์สอบถามหากเป็นการหายไปเนื่องจากเสียชีวิตจะนับวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นวันที่มีโรคลุกลามแต่หากตามไม่ได้จะนับวันที่ผู้ป่วยหายไปเป็นวันที่มีโรคลุกลาม
- 3) ระยะการรอดชีวิต (Overall survival) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 จนกระทั่งเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆก็ตาม
- 4) การรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 (Second line therapy) หมายถึง การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอหลังจากเคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกแล้ว

1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective-Prospective Cost-Effective Analysis เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับระยะปลอดการลุกลามของโรคระหว่างการตรวจหรือไม่ ตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่ 2 ย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ.2554

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- 1) รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปอดระยะลุกลามที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรแรกและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 ย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี นับจากเวลาที่ได้อนุมัติให้ทำโครงการวิจัย
- 2) คัดแยกผู้ป่วยเข้าโครงการตาม inclusion และ exclusion criteria
- 3) ทบทวนเวชระเบียน, บันทึกข้อมูลพื้นฐานจากเวชระเบียนของผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าโครงการวิจัย (case record form)
- 4) สร้างแบบจำลองแนวทางการรักษาในแบบต่างๆ
- 5) เก็บข้อมูลผลที่ต้องการวัดเป็นระยะปลอดการลุกลามของโรคของผู้ป่วย โดยนับเวลาจากวันที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 จนถึงวันที่โรคลุกลามและไม่สามารถให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้าตามที่กำหนดได้อีกแล้ว
- 6) เก็บข้อมูลผลที่ต้องการวัดเป็นระยะการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยนับเวลาจากวันที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 จนถึงวันที่เสียชีวิตหรือวันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา
- 7) เก็บข้อมูลรายจ่ายที่เกิดขึ้นจริงของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยดูจากใบเสร็จรับเงินค่ายาและค่าใช้จ่ายอื่นๆ ของ รพ.แต่ในบางกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาบริจาคหรือยาโครงการวิจัยอื่นซึ่งส่งผลให้ไม่มีค่าใช้จ่าย จะคิดค่าใช้จ่ายจากราคายาตัวนั้นๆตามราคาขายของ รพ.ในช่วงเวลานั้น
- 8) วิเคราะห์ข้อมูลอัตราส่วนของผลต่างรายจ่ายที่เกิดขึ้นกับผลต่างระยะปลอดการลุกลามของโรค (ICER ; incremental Cost-Effectiveness Ratio)
- 9) วิเคราะห์ข้อมูลความอ่อนไหว (Sensitivity analysis) ของตัวแปรต่างๆ ที่อาจมีผลต่อผลการศึกษา

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ข้อมูลทั้งหมดในการศึกษาไม่สามารถย้อนกลับไปสู่การระบุตัวผู้ป่วยได้
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาทบทวนผลของการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงไม่เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย
3. หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชุดเงิน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

เกิดอคติระหว่างประชากร 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ตรวจ/ไม่ตรวจอีจีเอฟอาร์) เนื่องจาก

1. เป็นการศึกษาแบบ retrospective ที่ไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มให้มีปัจจัยกวนต่างๆ เท่ากันตั้งแต่แรก
2. มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการเลือกตรวจหรือไม่ตรวจอีจีเอฟอาร์ เช่น สิทธิการเบิกจ่าย, สภาพการทนต่อการรักษาของผู้ป่วย, ประสบการณ์และการตัดสินใจของแพทย์แต่ละราย
3. ระยะเวลาตลอดการลุกลามของโรคใช้การตัดสินใจโดยแพทย์ที่รักษาขณะนั้นซึ่งใช้การทบทวนย้อนกลับอาจได้ข้อมูลไม่แน่ชัด
4. การทบทวนค่าใช้จ่ายเป็นการทบทวนย้อนหลังอาจได้ข้อมูลที่ไม่ตรงตามความเป็นจริง อย่างไรก็ตามได้มีการคำนวณ sensitivity analysis หาความเชื่อมั่นในข้อมูลที่แปรปรวนกำกับไว้
5. ไม่สามารถเก็บข้อมูล indirect cost ได้ เช่นค่าเดินทาง ค่าเสียโอกาสในการหยุดงานซึ่งอาจมีความแตกต่างกันพอสมควรในผู้ป่วยแต่ละราย
6. ยาเคมีบำบัด Docetaxel, Pemetrexed มีทั้งยาสามัญ (Generic) และ ยาต้นแบบ (Original) ซึ่งมีราคาแตกต่างกัน อาจทำให้มีผลกับค่าใช้จ่ายโดยรวมได้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงความคุ้มค่าของการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามและผ่านการได้ยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 สูตร และอาจนำไปสู่การกำหนดเป็นนโยบายในการรักษาผู้ป่วย
2. ประเมินการณึ่งบประมาณในการดูแลผู้ป่วยหากกำหนดให้มีการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ทุกรายได้

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

การประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เช่นการขอข้อมูลด้านการเงิน, การติดต่อข้อมูลการส่งตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วย เป็นต้น



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งปอด (Lung cancer) ยังคงเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งส่งผลให้มีการศึกษาวิจัยและพัฒนาการรักษาอย่างต่อเนื่อง ในปัจจุบันแม้ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาให้หายขาดได้แล้วแต่ก็ยังสามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษามาตรฐาน (ประกอบด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum; Cisplatin หรือ Carboplatin ร่วมกับเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด) เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (median survival ประมาณ 7-8 เดือน)(1) นอกจากยาเคมีบำบัดแล้วสามารถใช้ยามุ่งเป้าชนิด EGFR TKI (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor) มารักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายบางกลุ่มได้ โดยพบว่าอีจีเอฟอาร์ทีเคไอจะให้ผลการรักษาดีกว่ายาเคมีบำบัดในแง่ของ progression free survival (2) หากผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ในชั้นเนื้อมะเร็ง

จากการทบทวนการศึกษาของ Jorge et al(3) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดมีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ได้ประมาณ 15% ในชาวยุโรปและแอฟริกา พบได้ 35% ในชาวเอเชียตะวันออก และพบสูงถึง 50% หากผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่ สอดคล้องกับการศึกษาจาก IPASS (2) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีความชุกของการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์สูง ได้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา, ชาวเอเชีย, ไม่สูบบุหรี่หรือสูบน้อย สำหรับในประเทศไทยเคยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ประมาณ 57.4 %(4)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นสูตรแรก (ด้วยเคมีบำบัดหรืออีจีเอฟอาร์ทีเคไอ) หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือโรคกลับเป็นมากขึ้นหลังจบการรักษาหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อการรักษาได้ และผู้ป่วยยังมี ECOG performance status 0-2 สามารถให้การรักษาต่อยาสูตรที่ 2 (Second line therapy) ซึ่งเป็นคนละสูตรกับชนิดแรกได้ ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพนำมาใช้รักษาในปัจจุบัน ได้แก่ Docetaxel และ Pemetrexed ซึ่งมีข้อมูลพบว่าการรักษาด้วย Docetaxel เทียบกับ best supportive care สามารถเพิ่ม PFS (Progression Free Survival) (จาก 6.7 สัปดาห์เป็น 10.6 สัปดาห์) และ OS (Overall Survival) (จาก 4.6 เดือนเป็น 7.5 เดือน) (5) การศึกษาต่อมาโดย Hanna et al (6) ใช้ยา Pemetrexed เป็น second line chemotherapy เทียบกับ Docetaxel พบว่า PFS (2.9 เดือนทั้ง 2 กลุ่ม) กับ OS (7.9 เดือนในกลุ่ม Docetaxel กับ 8.3 เดือนในกลุ่ม Pemetrexed) ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในส่วนของยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ (First generation) ก็มีประสิทธิภาพในการเป็นยาสูตรที่ 2 เช่นกัน พบว่าเมื่อใช้ยา Erlotinib 150 mg ต่อวัน เทียบกับ placebo ใน BR 21 trial (7) ช่วยเพิ่ม

PFS (2.2 กับ 1.8 เดือน), OS (6.7 กับ 4.7 เดือน) และเพิ่มอัตราการตอบสนอง (8.9% กับ <1%) ซึ่งเป็นการศึกษาเดียวที่เพิ่ม OS ส่วนยา Gefitinib ศึกษาใน ISEL trial (8) เทียบกับ placebo เช่นกัน พบว่าช่วยเพิ่ม TTF (Time to Treatment Failure) กับ ORR (Overall response rate) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่เพิ่มการรอดชีวิต (OS)

หลังจากพบว่าทั้งเคมีบำบัด (Docetaxel, Pemetrexed) กับ อีจีเอพาร์ทีเคโอ (Erlotinib, Gefitinib) มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Best supportive care และใช้เป็นการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามสูตรที่ 2 ได้แล้ว ต่อมาก็ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาเคมีบำบัดกับอีจีเอพาร์ทีเคโอ โดยการศึกษาที่เป็น randomize control-trial phase 3 ที่ใหญ่ที่สุดได้แก่ INTEREST (9) เปรียบเทียบยา Gefitinib 250 mg ต่อวัน กับ Docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วย 1,466 รายไม่พบความแตกต่างทางสถิติทั้ง PFS, OS, ORR เช่นเดียวกับการศึกษา TITAN (10) ซึ่งไม่พบความแตกต่างของยาเคมีบำบัดกับยาอีจีเอพาร์ทีเคโออย่างไรก็ตามการศึกษาทั้ง 2 เป็นการศึกษาแบบ multicenter ซึ่งเมื่อดูสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วยชาวเอเชียเป็นส่วนน้อย จึงมีการทำการศึกษาเฉพาะชาวเอเชีย เช่น การศึกษา V15-32 (11) ทำในประเทศญี่ปุ่นเทียบ Gefitinib กับ Docetaxel พบว่า Gefitinib เพิ่มอัตราการตอบสนอง (ORR 22.5% กับ 18.2%) และการศึกษา ISTANA (12) ในประเทศเกาหลีใต้ เปรียบเทียบ Gefitinib กับ Docetaxel เช่นกัน ผลการศึกษายา Gefitinib สามารถเพิ่ม ORR (28.1% กับ 7.6%) ได้เป็นอย่างดี มีการศึกษาถัดมาที่ทำในเกาหลีใต้และคัดเลือกประชากรที่มีลักษณะที่น่าจะมีการกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ทีเคโอเข้าการศึกษา ได้แก่การศึกษา KCSG-LU08-01(13) ใช้ยา Gefitinib กับ Pemetrexed พบว่า Gefitinib เพิ่ม PFS (9 กับ 3 เดือน) และเพิ่ม ORR (58.8% กับ 22.4%) จึงพอสรุปได้ว่าการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาอีจีเอพาร์ทีเคโอกับเคมีบำบัดในการรักษาเป็นสูตรที่ 2 เป็นต้นไปของประชากรในเอเชียซึ่งมีความชุกของการกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ทีเคโอสูงกว่าเชื้อชาติอื่นๆ มักจะใช้ Gefitinib และให้ผลการตอบสนองต่อยา อีจีเอพาร์ทีเคโอดีกว่าเคมีบำบัดแต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่พบประโยชน์ด้าน OS

การกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ทีเคโอเป็น predictive factor (ปัจจัยที่กำหนดแนวทางการรักษา) ที่สำคัญในการเลือกการรักษาระหว่างอีจีเอพาร์ทีเคโอกับเคมีบำบัดจึงมีการศึกษาที่พยายามวิเคราะห์แยกตามลักษณะของอีจีเอพาร์ทีเคโอ ได้แก่การศึกษา DELTA(14) เป็น multicenter randomize control trial phase III ประชากร 301 คน เทียบยา Erlotinib กับ Docetaxel การวิเคราะห์โดยรวมไม่พบความแตกต่างของ PFS, OS, ORR ระหว่างอีจีเอพาร์ทีเคโอกับเคมีบำบัด แต่เมื่อวิเคราะห์แยกในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอพาร์ทีเคโอพบว่าแนวโน้ม PFS กลุ่ม Erlotinib นานกว่ากลุ่ม Docetaxel แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน OS ยังไม่สามารถวิเคราะห์ median OS ในกลุ่ม Erlotinib ได้ (not reach) แต่ในกลุ่ม Docetaxel มี median OS 27.5 เดือนซึ่งยาวนานกว่าโดยรวมและกลุ่มที่เป็น wild type (OS โดยรวมและ wild type เท่ากับ 12.2 และ 10.1 เดือน ตามลำดับ) จึงอาจกล่าว

ได้ว่าสถานะของอีจีเอพอาร์อาจเป็น prognostic factor (ปัจจัยการพยากรณ์โรค) ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง อย่างไรก็ตามวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่เป็น wild type เท่านั้น กลับพบประโยชน์ของเคมีบำบัดเหนือกว่าอีจีเอพอาร์ที่เคไอ (PFS 2.9 เดือนในกลุ่ม Docetaxel กับ 1.3 เดือนในกลุ่ม Erlotinib) เช่นเดียวกับการศึกษา TAILOR(15) ในอิตาลี และ CTONG 0806(5) ในประเทศจีนซึ่งนำเฉพาะผู้ที่ไม่มีกรกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์มาเข้าร่วมการศึกษาก็พบประโยชน์ของยาเคมีบำบัดที่เหนือกว่าอีจีเอพอาร์ที่เคไอดังแสดงสรุปในตารางที่ 1

อีจีเอพอาร์ที่เคไอเป็นยาชนิดรับประทานวันละ 1 ครั้ง มีผลข้างเคียงเช่น ผื่นคล้ายสิว, ท้องเสีย เป็นต้น ซึ่งผลข้างเคียงน้อยมากเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดแต่อย่างไรก็ตามก็ยังเป็นยาที่มีราคาสูงเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเช่นกัน ดังนั้นผู้ป่วยหลายรายยังไม่สามารถเข้าถึงยาอีจีเอพอาร์ที่เคไอได้ โดยผู้ที่สามารถเบิกจ่ายอีจีเอพอาร์ที่เคไอคือกลุ่มเบิกค่าใช้จ่ายจากกรมบัญชีกลางและผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 สูตรซึ่งข้อกำหนดของการขอใช้ยานั้นไม่ได้ระบุความจำเป็นในการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ประกอบด้วย ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยกลุ่มเบิกจ่ายกรมบัญชีกลางและเคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาสูตรต่อไป ถ้าแพทย์ผู้รักษาพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นกลุ่มมีการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ก็จะลองรักษาด้วยยาอีจีเอพอาร์ที่เคไอเลยโดยอาจไม่ตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ก่อน (ค่าตรวจประมาณ 10,000 บาทและสามารถเบิกค่าตรวจได้) หากการลองรักษาไม่ตอบสนองดีใน 1-3 เดือน (ค่ายาประมาณ 60,000 บาท/เดือน) ก็จะหยุดอีจีเอพอาร์ที่เคไอและกลับมาใช้เคมีบำบัด เหตุผลของการลองใช้ยาโดยไม่ตรวจก่อนเนื่องจากเชื่อว่าคนไทยส่วนใหญ่มีความชุกของการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์สูงอยู่แล้วและมีผู้ป่วยบางกลุ่มแม้ว่าจะไม่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ก็อาจยังได้ประโยชน์จากยาอีจีเอพอาร์ที่เคไออยู่บ้าง เช่นจากการศึกษาประสิทธิภาพของ Gefitinib เทียบกับ Pemetrexed ใน second line therapy advance NSCLC ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีกรกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ที่ได้รับอีจีเอพอาร์ที่เคไอมีแนวโน้มจะมี PFS นานกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (5.9 vs 2.7 เดือน ; P = .099)(13) แต่แพทย์บางส่วนเชื่อว่าการส่งตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์เป็นแนวทางการรักษาจะทำให้เลือกยาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ดีกว่าเพราะหากไม่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ผู้ป่วยมักจะตอบสนองกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมากกว่า(16) จึงทำให้ไม่เสียเวลาและเสียค่าใช้จ่ายกับการลองรักษาด้วยอีจีเอพอาร์ที่เคไอ

มีการศึกษาหลายเรื่องที่เกี่ยวข้องกับความคุ้มค่าของการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์และการรักษาด้วยอีจีเอพอาร์ที่เคไอแต่การศึกษาดังกล่าวส่วนมากเป็นการวิจัยในกลุ่มที่จะใช้อีจีเอพอาร์ที่เคไอเป็นการรักษาสูตรแรก (First line) สำหรับประเทศไทยเคยมีการเก็บข้อมูลที่ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่(17) โดยเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผลลัพธ์เป็นคุณภาพชีวิตต่อปีที่อยู่ (Quality adjust life year) ซึ่งก็ยังเป็นการศึกษาเฉพาะในกลุ่มที่ใช้อีจีเอพอาร์ที่เคไอเป็นสูตรแรกและเก็บข้อมูล

แค่เพียงยา Gefitinib สรุปได้ว่ามีความคุ้มค่า หากใช้ยา Gefitinib เป็นสูตรแรกเมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ส่วนในเรื่องการให้การรักษาด้วยอีจีเอฟอาร์ที่เคไอเป็นสูตรที่ 2 นั้นมีการศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยา 4 ชนิด (Erlotinib, Gefitinib, Docetaxel, Pemetrexed) ที่เชียงใหม่ พบว่ายา Gefitinib มีความคุ้มค่าสูงสุด (18) แต่ก็ไม่ได้นำปัจจัยเรื่องของการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์มาศึกษาด้วย อีกการศึกษาที่น่าสนใจเกี่ยวกับ cost-effective analysis ของการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ได้แก่การศึกษาโดย Arrieta et al (19) ได้ข้อสรุปว่ากรณีผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์และได้รับการตรวจอีจีเอฟอาร์ร่วมกับได้รับยาอีจีเอฟอาร์ที่เคไอในการรักษาจะเป็นกลุ่มที่มีระยะปลอดการลุกลามของโรคดีที่สุด (เทียบกับกลุ่มไม่มีการกลายพันธุ์ซึ่งไม่ว่าจะตรวจหรือไม่ตรวจอีจีเอฟอาร์ก็ให้ผลไม่ต่างกันในด้านระยะปลอดการลุกลามของโรค) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สร้างแบบจำลองกำหนดว่าผู้ที่ไม่ได้ผ่านการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์จะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเท่านั้นแต่การให้การรักษาในประเทศไทยจะมีการใช้อีจีเอฟอาร์ที่เคไอในกลุ่มที่ไม่ได้ทำการตรวจอีจีเอฟอาร์ด้วย ปัจจุบันจึงยังไม่มีการศึกษาใดๆ เลยที่ตอบคำถามถึงความคุ้มค่าของการตรวจอีจีเอฟอาร์ในการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามสูตรที่ 2 เป็นต้นไป



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่โรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study Population)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่โรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกและมารับการรักษาสูตรที่ 2 ที่รพ.จุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ III B, IV ชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่ได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาสูตรแรกและโรคลุกลามระหว่างหรือหลังจากยาเคมีบำบัดสูตรแรก
2. มีสิทธิเบิกค่ายาในสูตรที่ 2 หรือสามารถจ่ายค่ายาในสูตรที่ 2 ได้

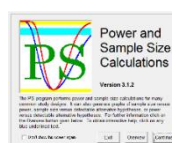
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ maintenance (คือได้รับเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้าต่อไปเรื่อยๆ หลังจากได้เคมีบำบัดสูตรแรกครบแล้ว)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าอื่นนอกจาก first generation อีจีเอฟอาร์ทีเคไอน์ในการรักษาสูตรที่ 1 และ 2

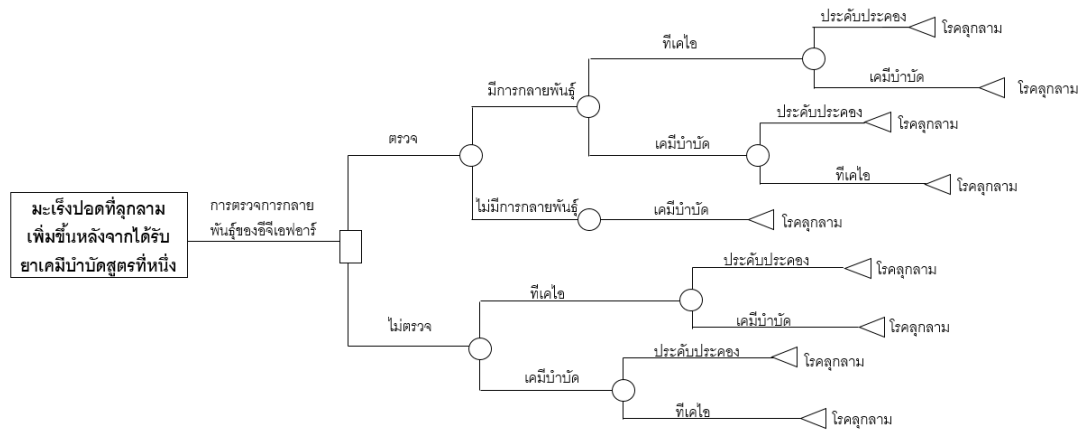
การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษา cost effective analysis มักจะเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายในช่วงเวลาที่สนใจ อย่างไรก็ตามเนื่องจากจุดประสงค์รองของงานวิจัยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระยะปลอดการลุกลามของโรค (PFS) จึงต้องคำนวณประชากรเพื่อแสดงให้เห็นความแตกต่างของ PFS ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จึงใช้วิธีการคำนวณจำนวนประชากรแบบ survival analysis จากโปรแกรม PS เวอร์ชัน

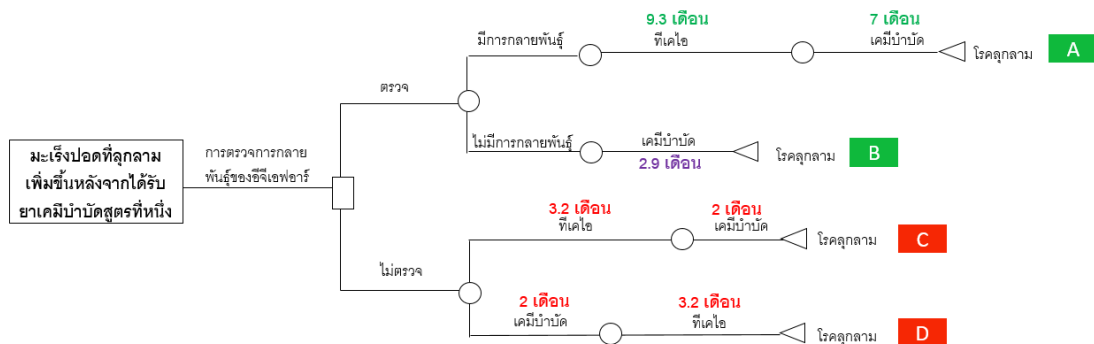
3.1.2



ซึ่งต้องทราบ median survival ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง การหาประชากรของการวิจัยนี้ อ้างอิงค่ากลางของระยะปลอดการลุกลามของโรค (Median PFS) จากการศึกษาของ Delta(14) และแบบจำลอง decision tree analysis



รูปที่ 1 แบบจำลองเหตุการณ์ความน่าจะเป็นในงานวิจัย



รูปที่ 2 ประยุกต์แบบจำลองเหตุการณ์แล้วใส่ค่าอ้างอิงระยะปลอดการลุกลามของโรคเพื่อคำนวณขนาดตัวอย่าง

ต้องการหาความแตกต่างของระยะปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มที่ตรวจกับกลุ่มที่ไม่ตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอพอาร์ซึ่งมีระยะปลอดการลุกลามของโรคแตกต่างกันตามการรักษาที่ได้รับ จึงต้องการหาประชากรเป็น 2 ครั้ง ได้แก่

- 1) PFS A 16.3 เดือนเทียบ PFS C 5.2 เดือน
- 2) PFS B 2.9 เดือนเทียบ PFS D 5.2 เดือน

และเอาค่าประชากรที่คำนวณได้มารวมกัน

The screenshot shows two identical calculation windows for log-rank tests. The top window is for Group A (Sample Size 18) and the bottom for Group B (Sample Size 62). Both have $\alpha = 0.05$ and Power = 90%. For Group A, $m_1 = 16.3$ and $m_2 = 5.2$. For Group B, $m_1 = 2.9$ and $m_2 = 5.2$. Both have $A = 36$, $F = 24$, and $m = 1$.

กลุ่ม A เทียบ C

$\alpha = 0.05$ Power = 90%

m_1 = PFS experimental group กำหนด 16.3 เดือน

m_2 = PFS control group กำหนด 5.2 เดือน

A = ระยะเวลาในการคัดผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

F = ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยจนเกิด event

m = สัดส่วนกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

N = 18 ราย/กลุ่ม

กลุ่ม B เทียบ D

$\alpha = 0.05$ Power = 90%

m_1 = PFS experimental group กำหนด 2.9 เดือน

m_2 = PFS control group กำหนด 5.2 เดือน

A = ระยะเวลาในการคัดผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

F = ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยจนเกิด event

m = สัดส่วนกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

N = 62 ราย/กลุ่ม

รูปที่ 3 แสดงการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม PS เวอร์ชัน 3.1.2

เพราะฉะนั้นการศึกษานี้จึงเก็บข้อมูลประชากรทั้งหมดย้อนหลัง 5 ปี โดยต้องเก็บข้อมูล 80 ราย/กลุ่ม

ดังนั้นจึงเก็บประชากรที่เข้า inclusion และ exclusion criteria ทั้งหมด 160 ราย

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรแรกและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาสูตรที่ 2 ย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี นับจากเวลาที่ได้อนุมัติให้ทำโครงการวิจัย
2. คัดแยกผู้ป่วยเข้าโครงการตาม inclusion และ exclusion criteria

3. บันทึกข้อมูลพื้นฐานจากเวชระเบียนของผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าโครงการวิจัย (case record form) ในภาคผนวก
4. สร้างแบบจำลองเหตุการณ์ที่จะเกิดขึ้นหากผู้ป่วยได้รับการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ หรือไม่ (Decision analytical model)
5. เก็บข้อมูลผลที่ต้องการวัดเป็นระยะปลอดการลุกลามของโรคของผู้ป่วย โดยนับเวลาจากวันที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาสูตรที่สองจนถึงวันที่โรคลุกลามและไม่สามารถให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้าได้อีกแล้ว
6. เก็บข้อมูลผลที่ต้องการวัดเป็นระยะการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยนับเวลาจากวันที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาสูตรที่สองจนถึงวันที่เสียชีวิต
7. เก็บข้อมูลรายจ่ายที่เกิดขึ้นจริงของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยดูจากใบเสร็จรับเงินค่ายาและค่าใช้จ่ายอื่นๆ ของ รพ.แต่ในบางกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาบริจาคหรือยาโครงการวิจัยอื่นซึ่งส่งผลให้ไม่มีค่าใช้จ่าย จะคิดค่าใช้จ่ายจากราคาขายตัวนั้นๆตามราคาขายของ รพ.ในช่วงเวลานั้น
8. วิเคราะห์ข้อมูลอัตราส่วนของผลต่างรายจ่ายที่เกิดขึ้นกับผลต่างระยะปลอดการลุกลามของโรค (ICER ; incremental Cost-Effectiveness Ratio)
9. วิเคราะห์ข้อมูลความอ่อนไหว (Sensitivity analysis) ของตัวแปรต่างๆ ที่อาจมีผลต่อผลการศึกษา

3.3 การรวบรวมข้อมูล

1. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ, อายุ, การศึกษา, สิทธิการเบิกจ่าย, สถานะการสูบบุหรี่, สถานะความแข็งแรงของร่างกาย (Performance status) โดยใช้เกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG
2. ข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยมะเร็งปอดและการรักษาที่ผ่านมา ประกอบด้วย อวัยวะที่มะเร็งปอดแพร่กระจายไป, ลักษณะของชิ้นเนื้อ, สูตรยาเคมีบำบัดที่เคยได้รับ, ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดช่วงเวลาใดโรคลุกลามตั้งหลังจากให้เคมีบำบัดสูตรแรกครบหรือลุกลามจนให้เคมีบำบัดสูตรแรก
3. ทบทวนประวัติการตรวจการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์เป็นกลุ่มการกลายพันธุ์ชนิดใด หรือเป็นกลุ่มไม่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ สูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 หรือยามุ่งเป้าที่ได้รับเป็นชนิดใด

4. เก็บข้อมูลระยะปลอดการลุกลามของโรคในผู้ป่วย 2 กลุ่มแล้วเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของเวลาที่ผู้ป่วยปลอดโรคในแต่ละกลุ่มโดยนับเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาสูตรที่สองจนโรคลุกลามและไม่มีการรักษาด้วยยาตามมาตรฐานเพิ่มเติมอีก
5. คำนวณต้นทุนที่เกิดขึ้น ประกอบด้วย ค่ายาและเวชภัณฑ์, ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพรังสีวิทยา, ค่ารักษาในกรณีมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น โดยเก็บข้อมูลจากระบบการเงินรพ.โดยตรง

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่น เพศ, เชื้อชาติ, สถานะการสูบบุหรี่ จะนำเสนอในรูปแบบตาราง แสดงค่าเป็นร้อยละหรือความถี่
 2. ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) เช่น อายุ ระยะเวลาที่โรคลุกลามหลังได้ยาสูตรแรก นำเสนอในลักษณะของค่าเฉลี่ย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย unpaired Student's test
 3. ศึกษาระยะปลอดการลุกลามของโรค (PFS) และระยะการรอดชีวิต (OS) โดยรายงานด้วย Kaplan-Meier curve และวิเคราะห์ความแตกต่างด้วย log-rank test
 4. แปลงระยะปลอดการลุกลามของโรคเป็นจำนวนปีที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Quality Adjusted Life Year; QALY) โดยการคูณค่าถ่วงน้ำหนักอรรถประโยชน์ (utility value) ตามการศึกษาของ Chouaid และคณะ (20)
 5. หาความแตกต่างของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นของผู้ป่วย 2 กลุ่ม (Incremental cost) กับความแตกต่างของจำนวนปีที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Incremental effective) และเปรียบเทียบสัดส่วนความแตกต่าง (Incremental Cost Effective Ratio: ICER) โดยกำหนดเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ไม่เกิน 3 เท่าของรายได้รวมต่อหัวประชากร (GDP per capita) (21) และคิดรายได้รวมต่อหัวประชากรไทยในปัจจุบันที่ 5,779 US\$ (22)
 6. วิเคราะห์ความอ่อนไหว (sensitivity analysis) โดยเลือกตัวแปรที่อาจมีผลต่อค่า ICER มาทำการเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรนั้นๆหลายๆค่าเพื่อหาค่า ICER ใหม่
- โดยใช้ระบบ SPSS version 22.0 ของ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล และในการวิเคราะห์ทั้งหมด นับสำคัญของความแตกต่างคิดที่ค่า $p < 0.05$

บทที่ 4

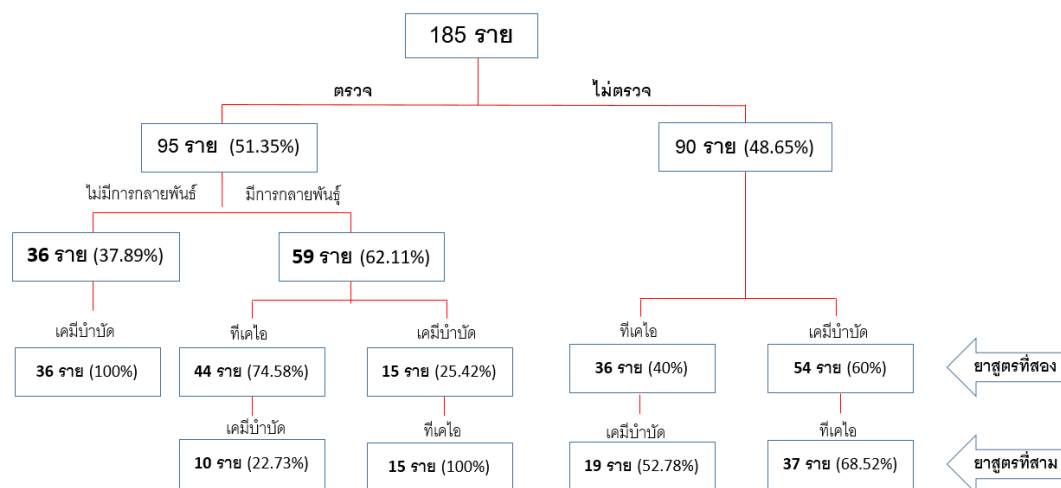
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ที่เป็นมะเร็งปอดระยะลุกลามได้รับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานสูตรแรก (ประกอบด้วยยากุ่มแพลตทินัมเป็นพื้นฐาน) และมีโรคลุกลามมากขึ้นหลังหรือระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก ข้อมูลผู้ป่วยอยู่ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ.2553 ถึง ธันวาคม 2558 และเฝ้าติดตามข้อมูลของผู้ป่วยจนกระทั่งถึงวันที่ 29 พฤษภาคม พ.ศ.2559

ผู้ป่วยมีจำนวนรวมทั้งสิ้น 185 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการตรวจยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาสูตรที่สอง 95 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.35 และกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ 90 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.65

ผลการตรวจในผู้ป่วย 95 ราย พบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ 36 ราย (ร้อยละ 37.9) ที่เหลือ 59 ราย (ร้อยละ 62.1) มีการกลายพันธุ์ แบ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งเอ็กซ์ซอนสิบเก้า 34 ราย (ร้อยละ 35.8) ตำแหน่งเอ็กซ์ซอนยี่สิบเอ็ด 23 ราย (ร้อยละ 24.2) ดังแสดงรายละเอียดในรูปภาพที่ 4 และตารางที่ 2



ทีเคไอ = ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ

รูปที่ 4 แสดงรายละเอียดข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์จะเก็บข้อมูลเฉพาะช่วงเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สองเท่านั้น ส่วนผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้สูตรที่สองเป็นยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ

และยาเคมีบำบัด 44 ราย และ 15 รายตามลำดับ ร้อยละ 27.73 ของผู้ป่วยที่ได้ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอ เป็นสูตรที่สองได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สาม ในขณะที่ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สอง ได้รับยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอในสูตรต่อมา

กลุ่มที่ไม่ได้ตรวจสถานะของยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาในสูตรที่สองทั้งหมด 90 ราย ได้รับยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอเป็นสูตรที่สอง ร้อยละ 40 ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งในจำนวนนี้ได้ยาเคมีบำบัดต่อเป็นสูตรที่สาม ส่วนร้อยละ 60 เริ่มการรักษาสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัดต่อยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอเป็นสูตรที่สามร้อยละ 68.52 ของผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่สองทั้งหมด

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานหลายๆส่วนคล้ายคลึงกัน เพศชายและหญิงมีอัตราส่วนเท่าๆกันในทั้งสองกลุ่ม อายุเฉลี่ยประมาณ 62 ปี ทั้งกลุ่ม ก และ ข ปริมาณการสูบบุหรี่ทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วง 7 ซอง-ปี และปริมาณของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่เลยมีค่าร้อยละ 69.5 และ 70 ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ

คะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอีคอค (ECOG performance status score) ซึ่งได้แบ่งเป็น 0,1,2 และ >2 คะแนน (0 คะแนนคือความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันปกติ) มีอัตราส่วนในกลุ่ม ก เป็น 15.8, 72.6, 11.6 และ 0 ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม ข มีอัตราส่วน 8.9, 75.6, 10 และ 5.6 ตามลำดับ โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม

สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยผ่านการได้รับมาก่อนคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยก็ไม่มี ความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม ก และ ข ผู้ป่วยส่วนใหญ่จากทั้งสองกลุ่มได้ยาสูตร Carboplatin/Gemcitabine (66.3% ในกลุ่ม ก และ 56.7% ในกลุ่ม ข) รองลงมาได้แก่สูตร Carboplatin/Paclitaxel (20% และ 23.3% ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ) ระยะเวลาหลังจากได้ยาเคมีบำบัดสูตรแรกจนกระทั่งโรคลุกลามมากขึ้นในกลุ่ม ก มีค่าเฉลี่ย 6.53 เดือน ส่วนกลุ่ม ข มีค่าเฉลี่ย 5.63 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยกลุ่ม ก ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สองเป็น Docetaxel และ Pemetrexed คิดเป็นร้อยละ 32.6 และ 21.1 ตามลำดับ ซึ่งมีอัตราส่วนที่ไม่ต่างกับกลุ่ม ข คือ ร้อยละ 40 และ 20 ตามลำดับ ส่วนยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอมีการเลือกใช้ Gefitinib ในกลุ่ม ก และ ข คิดเป็นร้อยละ 28.4 และ 24.4 ตามลำดับ Erlotinib ร้อยละ 16.8 และ 15.6 ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ

มีผู้ป่วย 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.3 ในกลุ่ม ก ได้รับการรักษาต่อจนถึงยาสูตรที่สาม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่ม ข ซึ่งมีผู้ได้รับยาในสูตรที่สาม 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.2 ($p=0.0001$) แต่สัดส่วนของสูตรยาที่ใช้ในสูตรที่สามระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญ (รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2) ดังนั้นโอกาสของการที่ผู้ป่วยจะได้รับยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอรวมทั้งในสูตรที่สองและสามคิดเป็นร้อยละ 62.1 และ 81.1 ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ลักษณะของผู้ป่วย	กลุ่ม ก-ตรวจ (95 ราย)	กลุ่ม ข-ไม่ตรวจ (90 ราย)	p- value
เพศ ชาย-คน (%)	48 (50.5)	46 (51.1)	0.94
อายุเฉลี่ย (ปี ±SD)	62.8 (±11.58)	62.27 (±11.57)	0.72
การสูบบุหรี่ (ค่าเฉลี่ย ของ-ปี±SD)	7.68 (±17.68)	7.74 (±16.44)	0.89
ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ (%)	66 (69.5)	63 (70)	0.94
คะแนนอีคอคก่อนเริ่มสูตรที่สอง (%)			
0	15 (15.8)	8 (8.9)	0.07
1	69 (72.6)	68 (75.6)	
2	11 (11.6)	9 (10)	
>2	0 (0)	5 (5.6)	
เคมีบำบัดสูตรแรก (%)			
Carboplatin/Gemcitabine	63 (66.3)	51 (56.7)	0.49
Carboplatin/Paclitaxel	19 (20)	21 (23.3)	
Single Carboplatin	8 (8.4)	9 (10)	
Other#	5 (5.3)	9 (10)	
มัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรคก่อนเริ่มยาสูตรที่สอง (เดือน)	6.53 (6.1-7.0)	5.63 (4.7-6.6)	0.26
ยารักษาสูตรที่สอง (%)			
เคมีบำบัด			0.74
Docetaxel	31 (32.6)	36 (40)	
Pemetrexed	20 (21.1)	18 (20)	
อีจีเอฟอาร์ทีเคไอ			
Gefitinib	27 (28.4)	22 (24.4)	
Erlotinib	16 (16.8)	14 (15.6)	

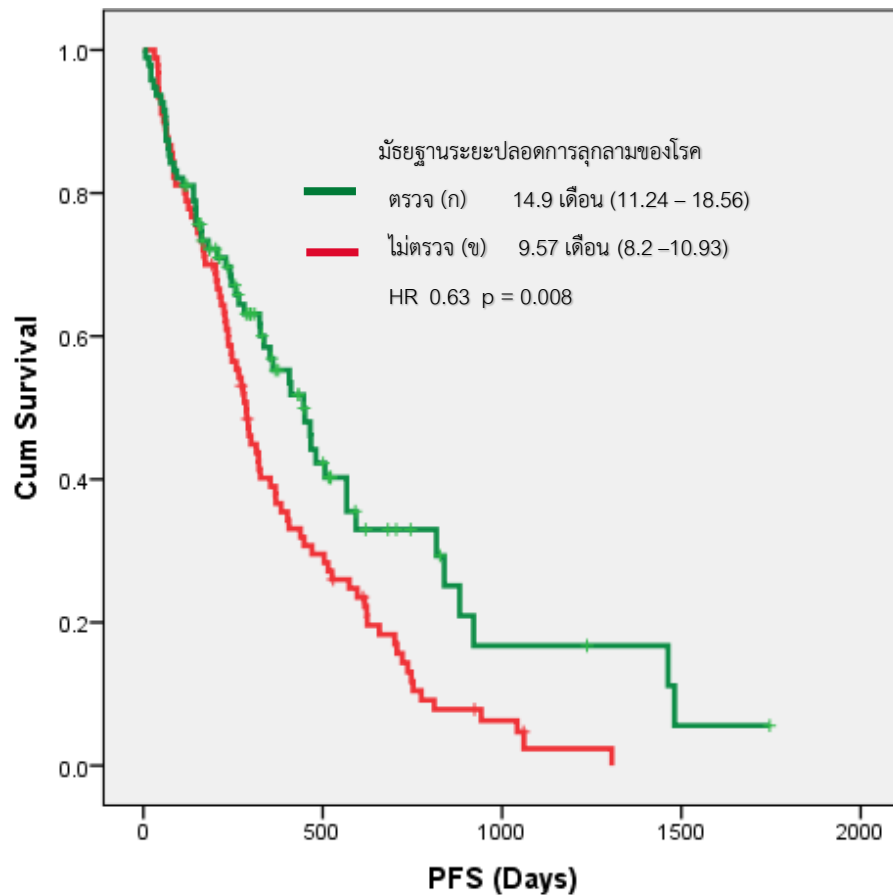
ลักษณะของผู้ป่วย	กลุ่ม ก-ตรวจ (95 ราย)	กลุ่ม ข-ไม่ตรวจ (90 ราย)	p- value
ยารักษาสูตรที่สาม (%) *	25 (26.3)	56 (62.2)	0.0001
เคมีบำบัด			
Docetaxel	1 (4)	8 (14.3)	
Pemetrexed	9 (36)	11 (19.6)	
อีจีเอฟอาร์ทีเคไอ			0.28
Gefitinib	6 (24)	12 (21.4)	
Erlotinib	9 (36)	25 (44.6)	
โอกาสที่จะได้รับยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอ (%)*	59 (62.1)	73 (81.1)	0.004
สถานะของอีจีเอฟอาร์ (%)			
No mutation	36 (37.89)		
Exon 19 deletion	34 (35.79)		
Exon 21 L858R	23 (24.21)		
Other #	2 (2.1)		
จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่เกิดโรคลุกลาม (%)*	40 (42.1)	7 (7.8)	0.0001

#Cisplatin/Pemetrexed, Cisplatin/Etoposide, Platinum/Vinorelbine

*Statistical difference (Chi square test)

4.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลระยะปลอดการลุกลามของโรค

ค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่ม ก มีค่า 14.9 เดือน มีค่ามากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม ข 9.57 เดือน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.63, p = 0.008) ดังแสดงในรูปที่ 5

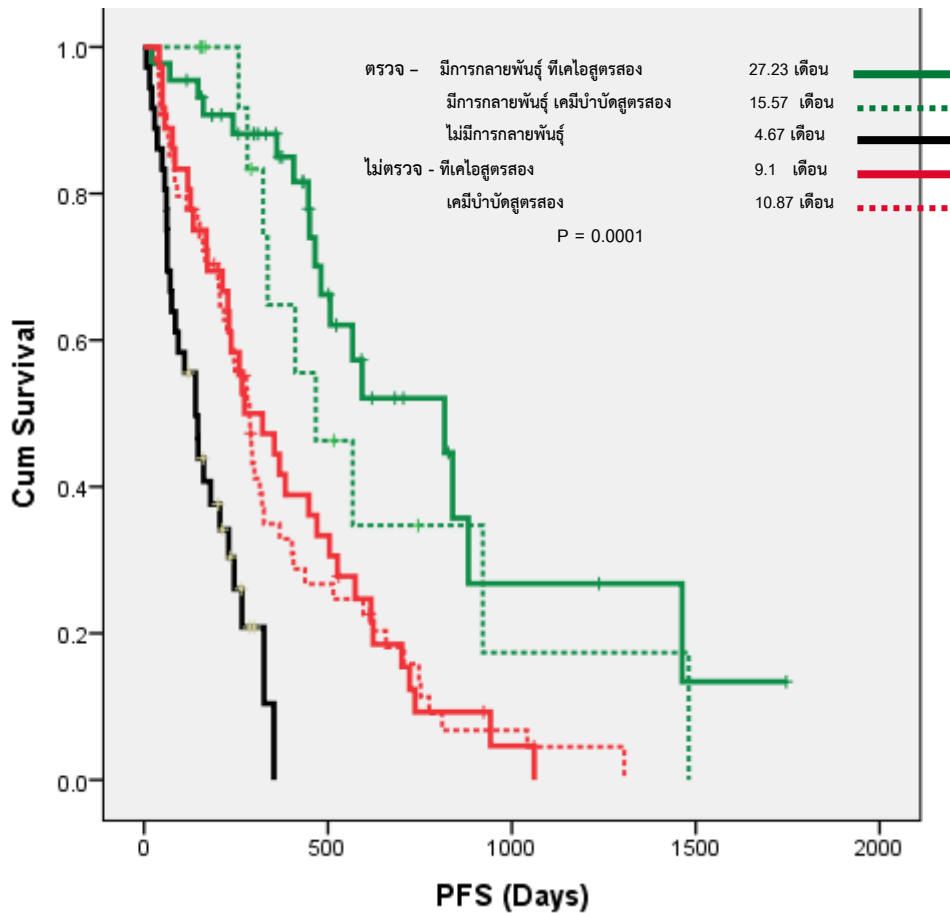


รูปที่ 5 กราฟแคปเปลเมเยอร์แสดงระยะปลอดการลุกลามของโรคระหว่างกลุ่ม ก และ ข

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อวิเคราะห์แยกระยะปลอดการลุกลามของโรคแต่ละกลุ่มตามแบบจำลองเหตุการณ์พบว่า กลุ่ม ก ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์และได้ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอเป็นสูตรที่สองมีค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรคอยู่ที่ 27.23 เดือน ส่วนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตรที่สองมีค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรค 15.57 เดือน ผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ซึ่งได้รับเพียงยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สองเท่านั้น มีค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรค 4.67 เดือน

กลุ่ม ข ซึ่งไม่มีการตรวจการกลายพันธุ์ก่อนเริ่มยาสูตรที่สอง มีค่ามัธยฐานระยะปลอดการลุกลามของโรค 9.1 และ 10.87 เดือน ในกลุ่มที่ได้ยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอเป็นสูตรที่สองและยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สอง ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 6 กราฟแคปเปลเมเยอร์แสดงระยะปลอดการลุกลามของโรคแยกตามการตรวจการกลายพันธุ์และลำดับการได้ยารักษาสูตรที่สอง

4.4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการปรับเป็นปีที่มีคุณภาพชีวิต

ปีที่มีคุณภาพชีวิตได้มาจากการนำระยะปลอดการลุกลามของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายคูณกับค่าคะแนนอรรถประโยชน์ (utility score) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาในช่วงต่างๆ ซึ่งทำการเก็บและวิเคราะห์คะแนนจากการศึกษาในยุโรป แคนาดา ออสเตรเลียและตุรกี โดยใช้แบบสอบถามในมิติการมีคุณภาพชีวิตต่างๆ แสดงค่าคะแนนอรรถประโยชน์ไว้ดังตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 แสดงคะแนนปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยระยะต่างๆ (ดัดแปลงจากการศึกษาของ Chouaid C และคณะ)

สถานะของผู้ป่วย	คะแนนเฉลี่ยปีที่มีคุณภาพชีวิต (ปี)
ได้รับยาสูตรที่สองและโรคยังไม่ลุกลามเพิ่ม (PF2)	0.74 ± 0.18
ได้รับยาสูตรที่สองและโรคลุกลามเพิ่มแล้ว (PD2)	0.59 ± 0.34
ได้รับยาสูตรที่สามและโรคยังไม่ลุกลามเพิ่ม (PF3)	0.62 ± 0.29
ได้รับยาสูตรที่สามและโรคลุกลามเพิ่มแล้ว (PD3)	0.46 ± 0.38

ตารางที่ 4 แสดงตัวอย่างการคำนวณปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแต่ละราย

ลำดับ	ระยะ PF2 (ปี)	ระยะ PD2 (ปี)	ระยะ PF3 (ปี)	QALY
1	1	0.3	0	$(1 \times 0.74) + (0.3 \times 0.59) + 0$ = 0.917
2	0.2	0.06	0.3	$(0.2 \times 0.74) + (0.06 \times 0.59) + (0.3 \times 0.62)$ = 0.37

หลังจากที่ได้ค่าปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแต่ละรายแล้วก็นำข้อมูลมาหาค่ามัธยฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อย โดยค่าที่ได้นำมาจากการวิเคราะห์ด้วยกราฟแคปเปลเมเยอร์ ดังนี้

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก มีการกลายพันธุ์เริ่มสูตรที่สองด้วยยาอีจีเอพาร์ทีเคโอและสูตรที่สามด้วยยาเคมีบำบัด มีค่า 1.139 ปี

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก มีการกลายพันธุ์เริ่มสูตรที่สองด้วยยาอีจีเอพาร์ทีเคโอและยังไม่ได้สูตรที่สาม มีค่า 1.413 ปี

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก มีการกลายพันธุ์เริ่มสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัดและสูตรที่สามด้วยยาอีจีเอพาร์ทีเคโอ มีค่า 0.822 ปี

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก มีการกลายพันธุ์เริ่มสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัดและยังไม่ได้สูตรที่สามไม่สามารถคำนวณได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยกลุ่มนี้

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก ไม่มีการกลายพันธุ์เริ่มสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัด มีค่า 0.284 ปี

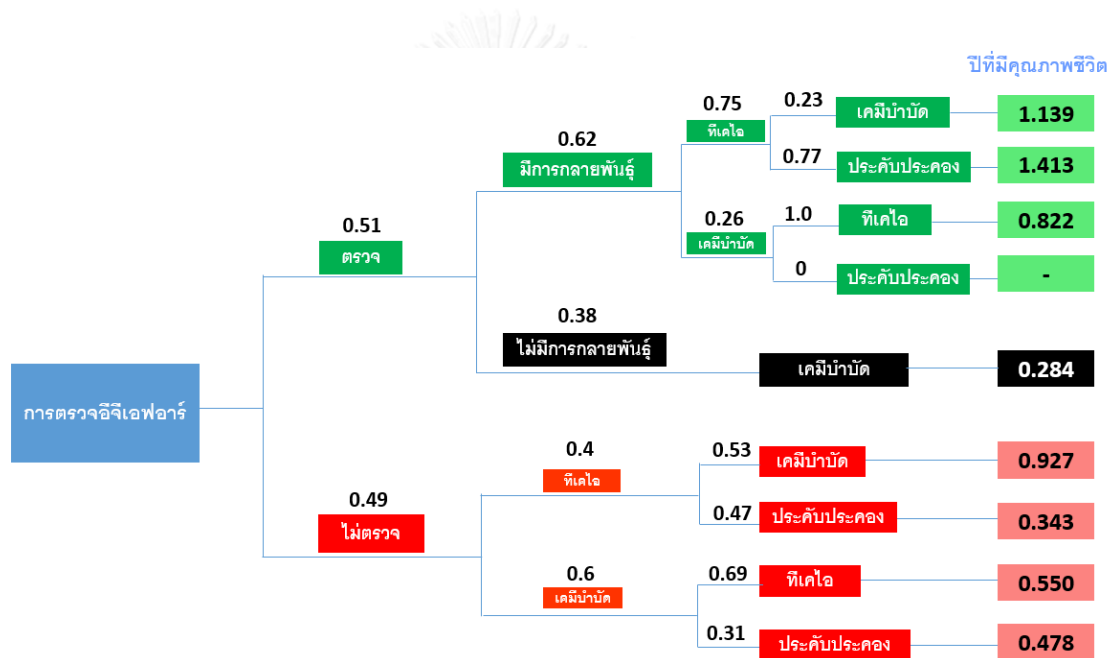
ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ข เริ่มสูตรที่สองด้วยยาอีจีเอพาร์ทีเคโอและสูตรที่สามด้วยยาเคมีบำบัด มีค่า 0.927 ปี

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ข เริ่มสูตรที่สองด้วยยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอและยังไม่ได้สูตรที่สาม มีค่า 0.343 ปี

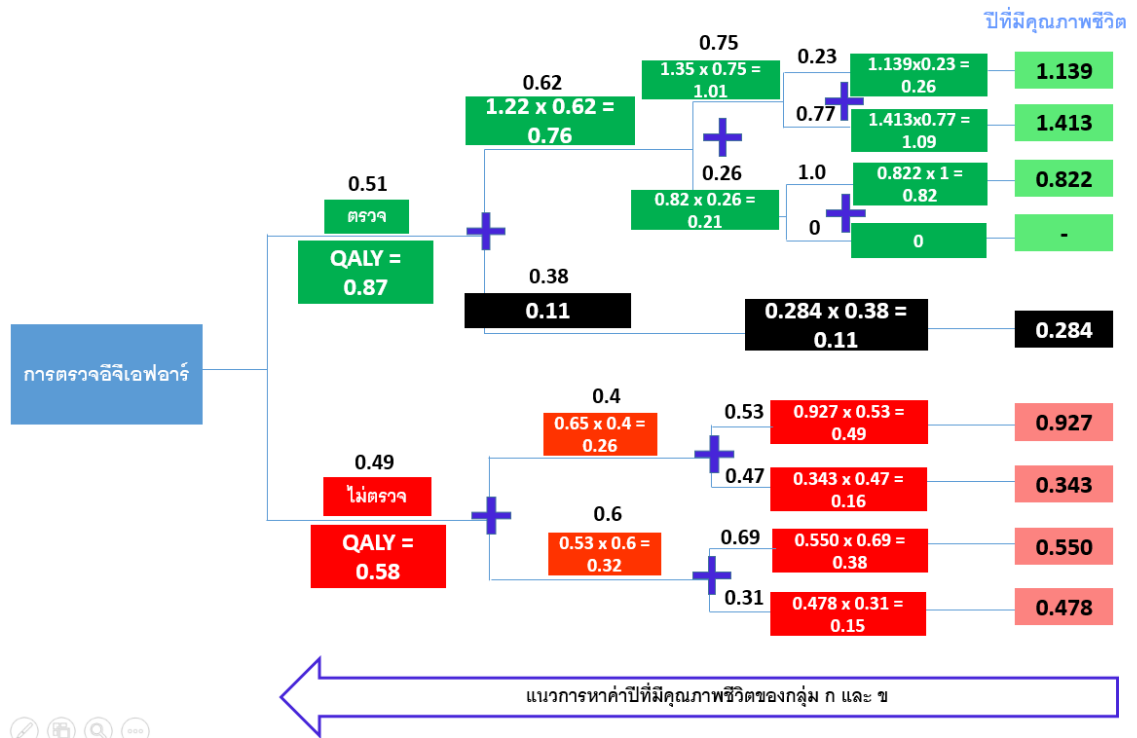
ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ข เริ่มสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัดและสูตรที่สามด้วยยาอีจีเอฟอาร์ทีเคโอ มีค่า 0.550 ปี

ปีที่มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ข เริ่มสูตรที่สองด้วยยาเคมีบำบัดและยังไม่ได้สูตรที่สาม มีค่า 0.478 ปี

หลังจากนำค่าคะแนนปีที่มีคุณภาพชีวิตมาเข้าสู่แบบจำลองเหตุการณ์ที่สร้างไว้มาถ่วงน้ำหนักด้วยสัดส่วนของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละระยะจะได้ค่าตัวแทนปีที่มีคุณภาพชีวิตในกลุ่ม ก 0.87 ปี และในกลุ่ม ข 0.58 ปี ดังแสดงรายละเอียดในรูปที่ 7 และ 8



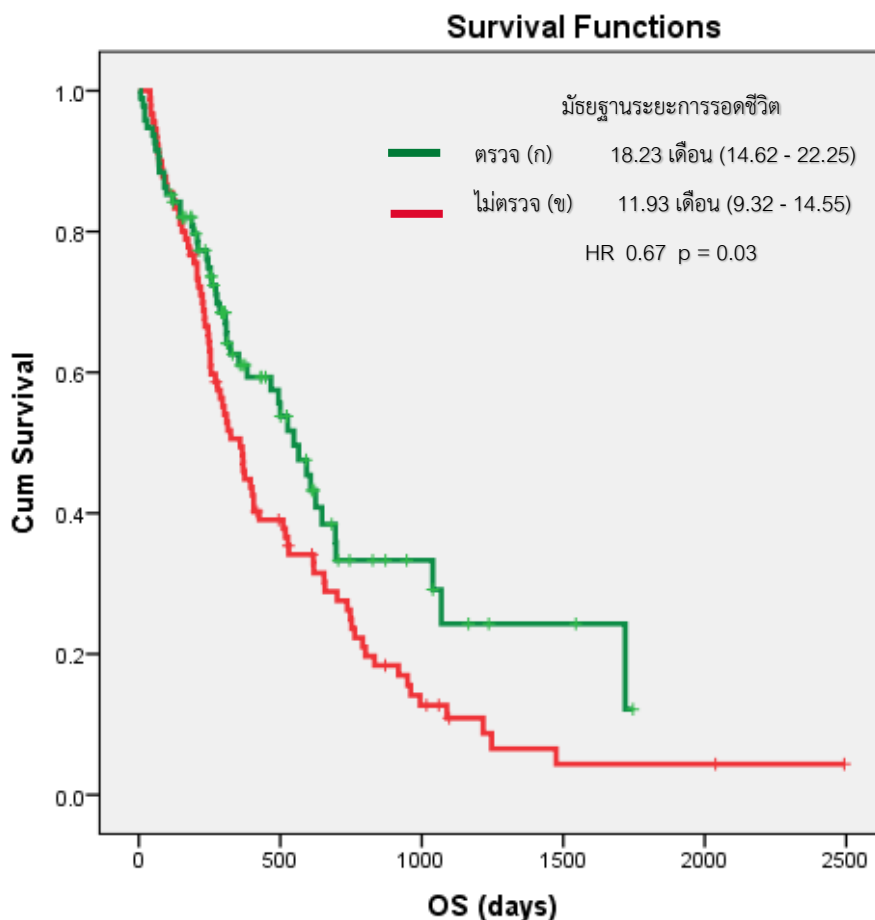
รูปที่ 7 แสดงปีที่มีคุณภาพชีวิตกับสัดส่วนของผู้ป่วยในระยะและสถานะต่างๆ



รูปที่ 8 แสดงการคำนวณเพื่อหาค่าปีที่มีคุณภาพชีวิตของกลุ่มที่ตรวจและไม่ได้ตรวจอีจีเอฟอาร์

4.5 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลระยะการรอดชีวิต

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม ก และ ข มีค่ามัธยฐาน 18.23 และ 11.93 เดือนตามลำดับซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.67, p 0.03) ดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 กราฟแคปเปลเมเยอร์แสดงระยะการรอดชีวิตของผู้ป่วยสองกลุ่ม

4.6 ข้อมูลค่าใช้จ่ายผู้ป่วย

ค่าใช้จ่ายที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยได้มาจากค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นตามจริงที่มีการบันทึกข้อมูลไว้ในระบบการเงินของโรงพยาบาลเก็บข้อมูลตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการรักษาสูตรที่สองจนกระทั่งโรคลุกลามมากขึ้นหลังการรักษาสูตรที่สองหรือสามซึ่งค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในแต่ละปีได้มีการปรับราคาตามอัตราเงินเฟ้อโดยใช้ปี 2558 เป็นราคารฐาน โดยในกลุ่ม ก มีค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นโดยเฉลี่ย 735,563.50 บาท ส่วนกลุ่ม ข มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าเฉลี่ยทั้งสิ้น 724,720.30 บาท

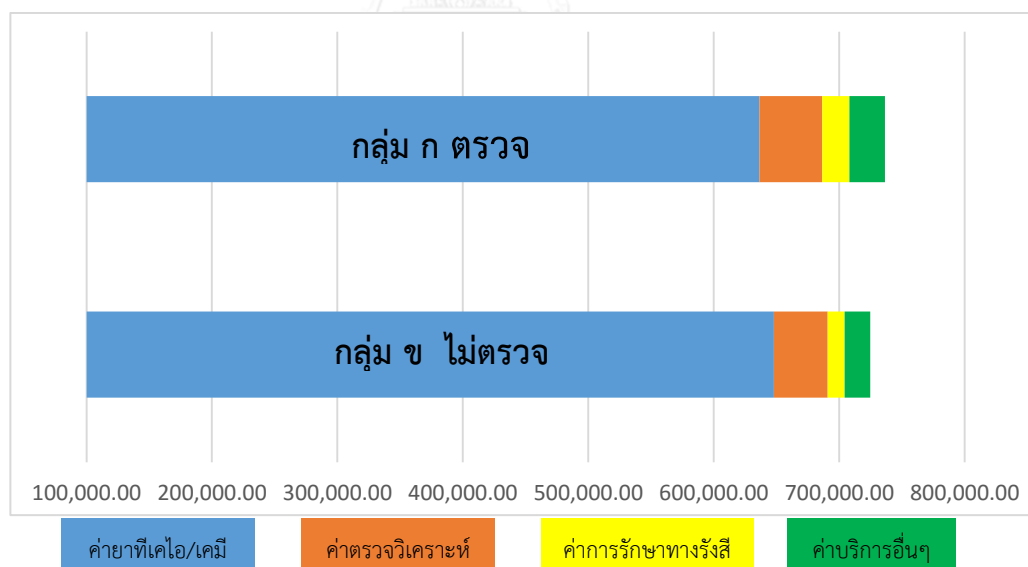
รายละเอียดค่าใช้จ่ายได้แบ่งเป็นหมวดหมู่ต่างๆ ได้แก่ ค่ายาเคมีบำบัดหรือยาอีจีเอฟอาร์ทีเคไอและยาที่ใช้ประกอบในการรักษามะเร็งปอดและภาวะแทรกซ้อนซึ่งเป็นหมวดที่มีค่าใช้จ่ายสูงที่สุด โดยในกลุ่ม ก มีค่าเฉลี่ย 636,510.42 บาท (ร้อยละ 86.53) ส่วนในกลุ่ม ข มีค่าใช้จ่ายในหมวดนี้เฉลี่ย 647,925.53 บาท (ร้อยละ 89.4)

ค่าการตรวจวิเคราะห์ต่างๆ เช่นค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจทางรังสีวิทยามีค่าเฉลี่ย 49,518.86 และ 42,926.46 บาท ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ ค่าการรักษาด้วยรังสีวิทยามีค่าเฉลี่ยใน

กลุ่ม ก และ ข เป็น 21,457.19 บาท และ 13,641.35 บาท ตามลำดับซึ่งถือเป็นหมวดเดียวที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) หมวดสุดท้ายคือค่าใช้จ่ายทั่วไป ได้แก่ค่าบริการทางการแพทย์และพยาบาล ค่าห้องโรงพยาบาล ค่าอาหาร ค่าทำหัตถการอื่นๆ มีค่าเฉลี่ยในกลุ่ม ก 28,077.03 บาท ส่วนกลุ่ม ข มีค่าเฉลี่ย 20,226.96 บาท ดังแสดงในตารางที่ 5 และ รูปที่ 10

ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยสองกลุ่ม

หมวดค่าใช้จ่าย	ค่าใช้จ่ายเฉลี่ย (ร้อยละของแต่ละกลุ่ม)		p-value
	กลุ่ม ก	กลุ่ม ข	
ค่ายาและเวชภัณฑ์	636,510.42 (86.53)	647,925.53 (89.4)	0.7
ค่าตรวจวินิจฉัย	49,518.86 (6.73)	42,926.46 (5.93)	0.96
ค่ารักษาทางรังสีวิทยา	21,457.19 (2.92)	13,641.35 (1.88)	0.02*
ค่าบริการและอื่นๆ	28,077.03 (3.82)	20,226.96 (2.79)	0.2
รวม	735,563.50 (100)	724,720.30 (100)	0.94



รูปที่ 10 กราฟบาร์แสดงการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยสองกลุ่ม

การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยกลุ่มย่อยมีการแจกแจง ดังตารางที่ 6 พบว่ามีความแตกต่างของค่าใช้จ่ายระหว่างกลุ่มย่อยในหมวดค่าใช้จ่ายรวม ค่ายากับเวชภัณฑ์ และ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตารางที่ 6 แสดงค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในกลุ่มย่อยต่างๆ

กลุ่มผู้ป่วย			ค่าใช้จ่าย รวม (บาท)	ค่ายา/ เวชภัณฑ์ (บาท)	ค่าตรวจ ทาง ห้องปฏิบัติ การ (บาท)	ค่า รักษา ทางรังสี วิทยา (บาท)	ค่าใช้จ่าย อื่นๆ (บาท)	
สถานะการตรวจ	ยาสูตรที่ 2	ยาสูตรที่ 3						
ตรวจ การ กลาย พันธุ์	มีการ กลาย พันธุ์	ทีเคโอ	เคมีบำบัด	1,324,015	1,154,018	89,741	29,438	50,755
		ทีเคโอ	-	987,718	862,283	60,101	21,675	43,659
		เคมีบำบัด	ทีเคโอ	965,654	870,136	54,632	22,214	18,674
	ไม่มีการ กลาย พันธุ์	ไม่มีการ กลาย พันธุ์	เคมีบำบัด		238,087	182,167	26,222	18,720
เคมีบำบัด								
ไม่ตรวจการกลาย พันธุ์		ทีเคโอ	เคมีบำบัด	1,121,780	1,024,259	66,896	18,100	22,526
		ทีเคโอ	-	635,713	547,003	39,997	5,341	43,373
		เคมีบำบัด	ทีเคโอ	827,099	757,859	41,419	15,044	12,777
		เคมีบำบัด	-	147,129	100,150	22,348	13,906	10,726
p-value				0.0001	0.0001	0.0003	0.81	0.28

กลุ่มที่พบว่ามีความแตกต่างกันทางสถิติของค่าใช้จ่ายเฉลี่ยแสดงดังตารางที่ 7 พบว่ากลุ่มที่มีความแตกต่างกับกลุ่มอื่นๆ คือกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเป็นสูตรที่สองสูตรเดียวไม่ว่าจะทำการตรวจจีเอพอาร์หรือไม่ และไม่ค่อยมีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาจีเอพอาร์ทีเคโอโดยไม่ตรวจการกลายพันธุ์

ตารางที่ 7 แสดงกลุ่มย่อยที่มีความแตกต่างกันของค่าใช้จ่ายรวม

	✓ +ท/ค	✓ + ท	✓ +ค/ท	✓ -ค	× ท/ค	× ท	× ค/ท	× ค
✓ + ท/ค				*				*
✓ + ท				*				*
✓ +ค/ท				*				*
✓ -ค	*	*	*		*		*	
× ท/ค				*				*
× ท								
× ค/ท				*				*
× ค	*	*	*		*		*	

คำอธิบายสัญลักษณ์

- * มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ✓+ กลุ่มที่ได้รับการตรวจและผลคือมีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์
- ✓- กลุ่มที่ได้รับการตรวจและผลคือไม่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์
- × กลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจ
- ท/ค กลุ่มที่ได้ทีเคไอตามด้วยเคมีบำบัด
- ค/ท กลุ่มที่ได้เคมีบำบัดตามด้วยทีเคไอ
- ท กลุ่มที่ได้ทีเคไอ
- ค กลุ่มที่ได้เคมีบำบัด

เมื่อนำค่าใช้จ่ายรวมเฉลี่ยที่ได้ในแต่ละกลุ่มเปรียบเทียบกับระยะปลอดการลุกลามของโรคที่หนึ่งหน่วยเวลา (cost/unit time) พบว่ากลุ่มที่ไม่ตรวจมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อวันมากกว่ากลุ่มที่ตรวจ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อคนต่อหนึ่งวันในกลุ่มย่อยต่างๆ

กลุ่มผู้ป่วย	ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อ 1 วัน (บาท)	
	ตรวจ	ไม่ตรวจ
ทีเคไอ/เคมีบำบัด	2,232.74	2,386.77
ทีเคไอ	1,208.96	3,761.62
เคมีบำบัด/ทีเคไอ	2,067.78	2,832.53
เคมีบำบัด	1,700.62*	623.43
เฉลี่ยรวม	1,802.53	2,401.09

*กลุ่มที่ตรวจและไม่พบการกลายพันธุ์

4.7 การวิเคราะห์อัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต

การคำนวณอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตหาได้จากสูตร

$$\frac{\text{ผลต่างค่าใช้จ่ายระหว่างสองกลุ่ม}}{\text{ผลต่างปีที่มีคุณภาพชีวิตของสองกลุ่ม}}$$

$$\frac{735,563.50 - 724,720.30}{0.87 - 0.58}$$

$$= 37,390.34 \text{ บาท/ 1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น}$$

$$= 37,390.34 \text{ บาท/ 1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น}$$

ค่าอัตราส่วนคิดเป็น 0.185 เท่าของรายได้รวมต่อหัวของประชากรไทย (ใช้อัตราแลกเปลี่ยนที่ 1 ดอลลาร์สหรัฐฯ เท่ากับ 35 บาท ; รายได้รวมต่อหัวของประชากรไทยมีค่า 5,779 ดอลลาร์สหรัฐฯ หรือคิดเป็น 202,265 บาท)

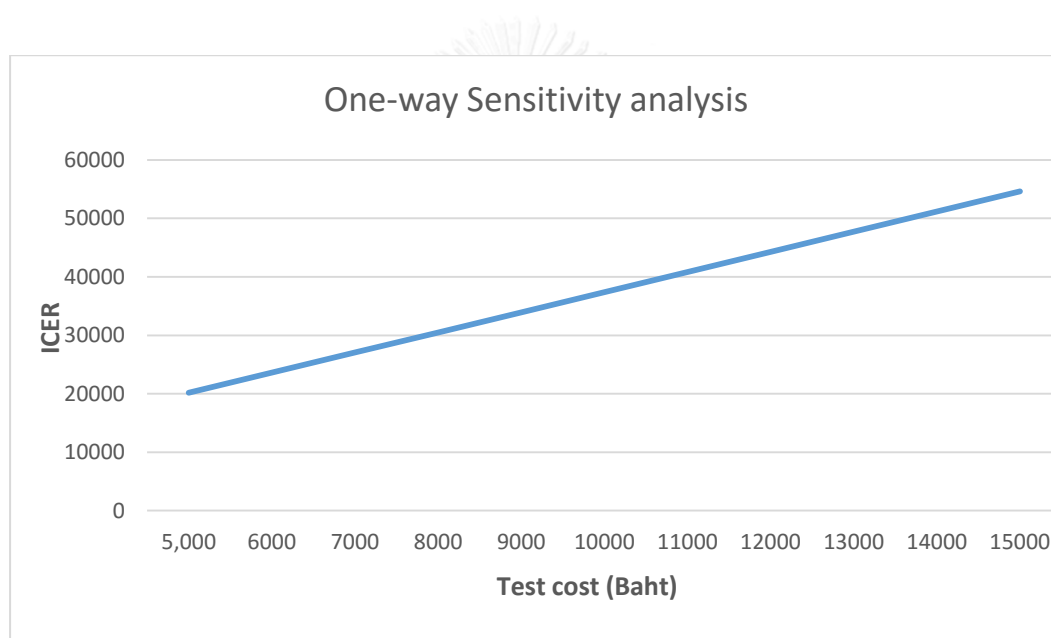
4.8 การวิเคราะห์ความอ่อนไหว (Sensitivity analysis)

ปัจจัยที่นำมาจากค่าอ้างอิง (Reference Value) อาจทำให้การวิเคราะห์อัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตมีความไม่เที่ยงตรงดังนั้นจึงใช้การวิเคราะห์ความอ่อนไหวเพื่อดูผลของอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มี

คุณภาพชีวิตมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรหรือไม่หากค่าอ้างอิงดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลง โดยในงานวิจัยนี้หนึ่งในค่าอ้างอิงที่นำมาทดสอบได้แก่ค่าคะแนนอรรถประโยชน์ (utility score) ซึ่งมีช่วงของค่าตามตารางที่ 3

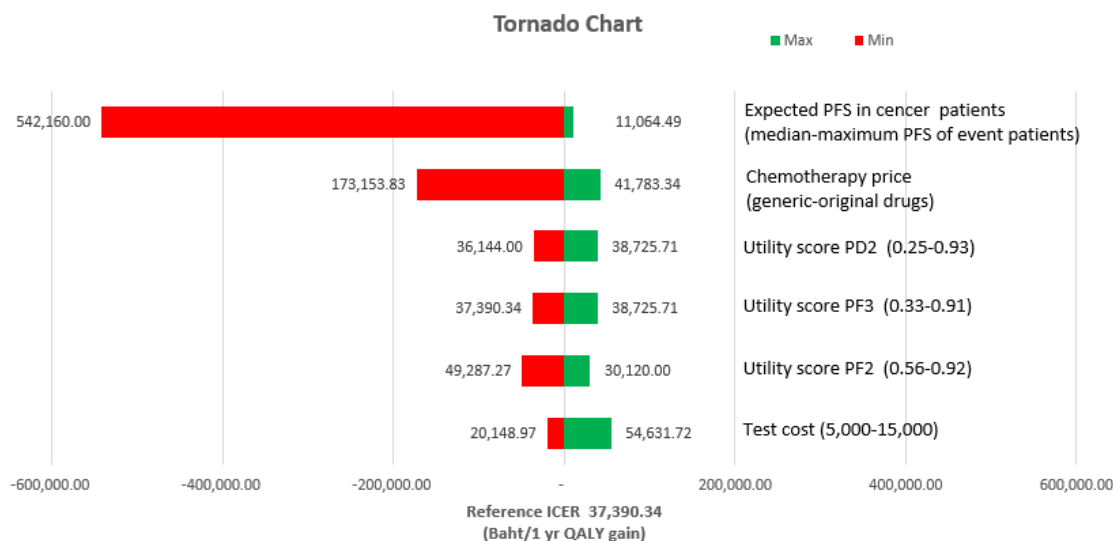
นอกจากนั้นยังมีปัจจัยที่ไม่ได้นำมาจากค่าอ้างอิงแต่อาจมีผลต่อการคำนวณอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต เช่น ค่าตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ (ค่าตรวจของ รพ.จุฬา กำหนดที่ 10,000 บาท), ค่ายาเคมีบำบัดซึ่งเคมีบำบัด 1 ชนิด มีหลายราคาและปัจจัยด้านระยะปลอดการลุกลามของโรคเนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ที่ยังไม่เกิดการลุกลามของโรคตามนิยามของงานวิจัยนี้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิเคราะห์ความอ่อนไหวแสดงดังรูปที่ 11 และ 12



รูปที่ 11 กราฟเส้นตรงแสดงความสัมพันธ์ของค่าตรวจอีจีเอฟอาร์กับค่าอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต

ค่าตรวจอีจีเอฟอาร์ที่ 10,000 บาท ก่อให้เกิดอัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 37,390.34 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น ค่าตรวจยังมีราคาถูกลงจะทำให้อัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตมีค่าลดลง



รูปที่ 12 กราฟทอร์นาโดแสดงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราส่วนความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต

จากรูปที่ 12 ปัจจัยที่หนึ่งเรื่องระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม ก และ ข ซึ่งสาเหตุเกิดจากผู้ป่วยกลุ่ม ก ยังคงมีผู้ป่วยที่ไม่เกิดการลุกลามของโรคมากกว่า (42% กับ 7.8% ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ) ดังนั้นจึงได้กำหนดระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มผู้ป่วยนี้ใหม่โดยใช้ค่าอ้างอิงตามระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มที่เกิดการลุกลามของโรคแล้ว ซึ่งค่าต่ำสุดที่กำหนดใหม่ (min) ให้ผู้ที่ยังไม่เกิดการลุกลามของโรคคือค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคเฉพาะในกลุ่มที่เกิดโรคแล้ว (7.67 และ 9.1 เดือน ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ) ส่วนค่าสูงสุด (Max) คือระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคสูงสุดของผู้ป่วยที่เกิดการลุกลามของโรคแล้ว (49.37 และ 43.53 เดือน ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ)

เมื่อวิเคราะห์กราฟทอร์นาโดพบว่าหากผู้ป่วยที่เหลือมีระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคอย่างน้อยเท่ากับค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคในกลุ่มที่เกิดแล้วจะได้ค่าความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 542,160 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น แต่ถ้าหากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าคาดการณ์ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคยาวนานมากที่สุดจะทำให้ความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตมีค่า 11,064.49 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่สองคือราคายาเคมีบำบัดเมื่อกำหนดให้ผู้ป่วยทุกรายใช้ยาสามัญ (Generic drug) ซึ่งเป็นค่าต่ำสุด (min) พบว่าค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายรายหัวลดลงเหลือ 686,894.64 และ 639,680.03 บาท หรือลดลงร้อยละ 6.1 และ 11.7 ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ จะได้ค่าความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตใหม่เป็น 173,153.83 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น แต่ถ้าให้ทุกรายใช้ยาต้นแบบ (Original drug) จะมีค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในกลุ่ม ก เป็น 758,614.24

บาท คิดเป็นเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.1 และกลุ่ม ข มีค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายใหม่ 746,326.43 บาท หรือเพิ่มขึ้น ร้อยละ 3 และคำนวณความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตใหม่เป็น 41,783.34 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่สามถึงห้าคือปัจจัยที่ใช้ค่าอ้างอิงจากการศึกษาอื่นคือค่าคะแนนอัตรประโยชน์ของผู้ป่วยเมื่ออยู่ในระยะต่างๆ โดยระยะที่ได้รับยาสูตรที่สองและโรคมยังไม่ลุกลามเพิ่ม (PF2) มีค่าความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 49,287.27 และ 30,120 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ค่าคะแนนต่ำสุดและสูงสุดตามลำดับ ส่วนระยะได้รับยาสูตรที่สองและโรคลุกลามเพิ่มแล้ว (PD2) มีค่าความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 36,144 และ 38,725.71 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ค่าคะแนนต่ำสุดและสูงสุดตามลำดับ และสุดท้ายค่าคะแนนระยะที่ได้รับยาสูตรที่สามและโรคมยังไม่ลุกลามเพิ่ม (PF3) ที่ค่าต่ำสุดกับสูงสุด จะได้ค่าความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 37,390.34 กับ 38,725.71 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ

ปัจจัยที่หกคือราคาค่าตรวจจีเอพอาร์กำหนดให้ค่าต่ำสุด 5,000 บาทจะให้ค่าความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 20,148.97 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นและค่าสูงสุด 15,000 บาท จะได้ค่าความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิต 54,631.72 บาท/1 ปีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การวิจัยชิ้นนี้เป็นการวิจัยแรกที่วิเคราะห์ความคุ้มค่าของการตรวจฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ก่อนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามด้วยยาสูตรที่สองและเป็นการวิจัยที่ใช้ข้อมูลจริงทั้งหมดต่างจากการวิจัยเกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขทั่วไปที่มักจะใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงมาเป็นตัวแทนในการวิเคราะห์ เหตุผลที่ใช้ข้อมูลจริงก็เนื่องมาจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความหลากหลาย การดำเนินโรค การรักษาต่างๆ เป็นลักษณะปัจเจกบุคคล ดังนั้นการใช้ข้อมูลจริงจะทำให้ได้รายละเอียดที่ชัดเจนกว่าการใช้ข้อมูลอ้างอิง

ข้อมูลของผู้ป่วยที่รวบรวมเข้าโครงการวิจัยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันเป็นอย่างดี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการตรวจฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ก่อนและได้รับการรักษาตามผลฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์มีระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตยาวกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตรวจอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าในกลุ่มที่ทราบสถานะของฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ว่าไม่มีการกลายพันธุ์จะนับช่วงเวลาปลอดการลุกลามของโรคหลังจากได้เคมีบำบัดเพียงสูตรเดียวก็ตาม แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปริมาณไม่มาก (ร้อยละ 37.89) เมื่อนำมาวิเคราะห์รวมกับกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ซึ่งเป็นปัจจัยที่ติดต่อการดำเนินโรคทำให้ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคนั้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ทราบสถานะของฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์

สำหรับสาเหตุที่กลุ่มซึ่งไม่ได้ตรวจฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์มีระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคน้อยกว่าแม้ว่าจะมีโอกาสได้รับยาฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ที่เคไอมากกว่า (ร้อยละ 81.1 กับ 62.1) ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่อาจเนื่องมาจากมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์น้อยกว่าในกลุ่มที่ตรวจและการได้รับยาฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ที่เคไอนั้นขณะที่ไม่ทราบสถานะของชิ้นเนื้ออย่างชัดเจนก็ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยในด้านของระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค

ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคในงานวิจัยนี้ใช้ระยะเวลาของการรักษาด้วยยาสูตรที่สอง (ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาทั้งสองสูตร) เนื่องจากต้องการสะท้อนค่าระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคตามการรักษาที่ปฏิบัติจริงซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาหลังล้มเหลวจากสูตรที่หนึ่งเป็นตัวยามากกว่าสองสูตรอยู่แล้ว ดังนั้นค่าปลอดการลุกลามของโรคในงานวิจัยนี้จึงอาจเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นๆได้ยาก

ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นค่ายาเคมีบำบัดหรือยาฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ที่เคไอซึ่งเป็นสัดส่วนเกินกว่าร้อยละ 80 มีค่ามากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ เนื่องจากกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจมีสัดส่วนของการใช้ยาฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์ที่เคไอมากกว่ากลุ่มที่ทราบสถานะฮีโมโกลบินเออีซีเอพาร์อย่างมีนัยสำคัญ หากอนุมานว่า

สัดส่วนของกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจฮีอีเอพอาร์มีค่าเท่ากับกลุ่มที่ตรวจคือประมาณร้อยละ 62 แสดงว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตรวจมีการใช้ยาฮีอีเอพอาร์ทีเคโอซึ่งมีราคาแพงกว่าเคมีบำบัดเกินความจำเป็นไปประมาณเกือบร้อยละ 20 ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าการใช้ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเป็นตัวคาดการณ์หรือชี้วัดลักษณะของฮีอีเอพอาร์ไม่มีความแม่นยำเท่าการตรวจชิ้นเนื้อโดยตรงและไม่ก่อให้เกิดความคุ้มค่าในมุมมองของผู้ที่เสียค่าใช้จ่าย

อย่างไรก็ตามเมื่อรวมค่าใช้จ่ายในหมวดอื่นๆร่วมด้วยพบว่าค่าใช้จ่ายเฉลี่ยโดยรวมในกลุ่ม ก มีค่ามากกว่าในกลุ่ม ข เล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตถือว่ามีความคุ้มค่าเนื่องจากใช้ค่าใช้จ่ายเพิ่มเพียง 37,390.34 บาท (น้อยกว่า 3 เท่าของรายได้รวมต่อหัวของประชากรไทย) เพื่อเพิ่มปีที่มีคุณภาพชีวิต 1 ปี

การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปรที่อาจมีผลต่อความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตช่วยให้เห็นว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าดังกล่าวมากที่สุดคือระยะปลอดการลุกลามของโรคของผู้ป่วยกลุ่มที่ยังไม่เกิดการลุกลามของโรคโดยผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีการลุกลามของโรคใดอาจมีความคุ้มค่าต่อการตรวจยีนฮีอีเอพอาร์ทีเคโอ้น้อยกว่าผู้ที่คาดว่าจะมีการลุกลามของโรคนาน อย่างไรก็ตามหากกำหนดความคุ้มค่าที่น้อยกว่า 3 เท่าของรายได้รวมต่อหัวของประชากรไทย (606,795 บาท) ช่วงค่าต่ำสุดของการคาดการณ์ระยะปลอดการลุกลามของโรค (7.67 และ 9.1 เดือน ในกลุ่ม ก และ ข ตามลำดับ) ก็ยังถือว่ามีความคุ้มค่า

ความแตกต่างของราคายาเคมีบำบัดระหว่างยาสามัญหรือยาต้นแบบมีผลต่อความคุ้มค่าของการตรวจฮีอีเอพอาร์เล็กน้อย ข้อมูลจริงผู้ป่วยมีการใช้ยาทั้งสองแบบปะปนกันไปแต่หากปรับให้ทุกรายใช้ยาสามัญซึ่งมีราคาถูกลงทั้งหมดจะทำให้ค่าเฉลี่ยของราคาค่าใช้จ่ายรายหัวลดลงแต่ความแตกต่างของค่าใช้จ่ายระหว่างกลุ่ม ก และ ข เพิ่มขึ้น จากข้อมูลเชิงลึกพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจฮีอีเอพอาร์มีสัดส่วนการใช้ยาเคมีบำบัดมากกว่าและเป็นเคมีบำบัดประเภทยาต้นแบบเป็นส่วนใหญ่ เมื่อปรับเป็นยาสามัญจึงทำให้ราคายาลดลงมากจนแตกต่างกับกลุ่มที่ตรวจฮีอีเอพอาร์มากกว่าเดิม เมื่อคำนวณความแตกต่างของค่าใช้จ่ายต่อความแตกต่างของปีที่มีคุณภาพชีวิตจึงมีความคุ้มค่าลดลง

ส่วนค่าคะแนนอัตรประโยชน์ที่นำมาถ่วงน้ำหนักกับระยะปลอดการลุกลามของโรคเป็นค่าปีที่มีคุณภาพชีวิตไม่มีผลต่อความคุ้มค่าของการตรวจหรือไม่ตรวจฮีอีเอพอาร์มากนักเช่นเดียวกับต้นทุนค่าตรวจ

5.2 ข้อจำกัดในการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นข้อมูลที่เกี่ยวข้องหลังจากเป็นส่วนใหญ่และไม่ได้มีการสุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มโดยการ

จำแนกตามปัจจัยกวนอย่างเหมาะสมตั้งแต่แรกตั้งนั้นจึงอาจก่อให้เกิดอคติในการเลือกผู้ป่วย อย่างไรก็ตามก็ตามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยเฉพาะปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์ เช่น เพศ อายุ สถานะการสูบบุหรี่ หรือปัจจัยที่บ่งบอกความแข็งแรงของผู้ป่วยก่อนเข้าโครงการวิจัย เช่น คะแนนอ็อกอค ระยะปลอดการลุกลามของโรคหลังผ่านเคมีบำบัดสูตรที่หนึ่งแล้ว ก็มีลักษณะที่ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

คะแนนอ็อกอคประโยชน์ที่นำมาคูณตัวแปรระยะปลอดการลุกลามของโรคเพื่อคำนวณคุณภาพชีวิตนั้นได้มาจากการทำแบบสอบถามของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้ายในหลายๆประเทศ ซึ่งได้แบ่งเป็นคะแนนในแต่ละช่วงการรักษาของผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลที่เก็บในประเทศแถบเอเชียหรือประเทศไทยโดยตรงจึงอาจทำให้ข้อมูลที่ได้ไม่สะท้อนคุณภาพชีวิตของประชากรในงานวิจัยอย่างแม่นยำ รวมถึงคะแนนอ็อกอคไม่ได้แบ่งในเรื่องของคุณภาพชีวิตระหว่างได้เคมีบำบัดหรือยาที่เคไอซึ่งคาดว่าน่าจะมีผลแตกต่างกัน จึงเป็นข้อจำกัดในการวิจัยอย่างหนึ่ง

การเก็บข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยเป็นการเก็บเฉพาะค่าใช้จ่ายที่มีหลักฐานจริงแต่ยังขาดค่าใช้จ่ายทางอ้อมที่มองไม่เห็นอื่นๆ เช่น ค่าเดินทาง ค่าเสียโอกาสในการทำงานของทั้งผู้ป่วยและญาติที่พามาทำให้ยังไม่ครอบคลุมภาพรวมของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น

ในปัจจุบันเริ่มมีแนวทางในการส่งตรวจอีจีเอฟอาร์เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการให้การสนับสนุนโดยบริษัทขายยาหรือการนำผู้ป่วยเข้าสู่โครงการวิจัยที่กำหนดให้มีการตรวจจึงทำให้หาข้อมูลของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจได้น้อยลง

ข้อมูลผู้ป่วยเป็นข้อมูลเพียงเฉพาะของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สถาบันเดียวเท่านั้น อาจทำให้ไม่สามารถอนุมานผลสรุปไปสู่ประชากรทั้งประเทศได้

5.3 สรุปผลการวิจัย

การตรวจยีนอีจีเอฟอาร์ในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามประเภทอะดีโนคาร์สีโนมาก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสูตรที่สองและให้การรักษาตามผลของการตรวจมีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับการไม่ทราบสถานะอีจีเอฟอาร์ และการตรวจเพื่อทราบสถานะจะช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพดีกว่าในด้านของระยะปลอดการลุกลามของโรคและระยะการรอดชีวิต

ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะมีโรคลุกลามไวอาจได้รับความคุ้มค่าจากการตรวจยีนอีจีเอฟอาร์ก่อนเริ่มการรักษาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีแนวโน้มจะอยู่ได้นาน แต่ปัจจัยนี้ไม่สามารถทราบหรือคาดการณ์ได้อย่างแม่นยำก่อนตัดสินใจตรวจและยังไม่อาจหาระยะเวลาที่แน่ชัดที่จะกำหนดว่าผู้ป่วยรายใดถือว่ามีระยะปลอดการลุกลามของโรคสั้นหรือยาว

ผู้ป่วยสิทธิเบิกกรมบัญชีกลางและรัฐวิสาหกิจสามารถเบิกค่าตรวจและเป็นกลุ่มที่สามารถเข้าถึงยาอีจีเอพาร์ทีเคโอได้ ซึ่งในปัจจุบันไม่ได้กำหนดในเรื่องของผลอีจีเอพาร์ก่อนเบิกจ่ายยา แต่จากการวิจัยนี้เป็นส่วนที่อาจสะท้อนให้เห็นว่าการตรวจและรักษาตามผลของอีจีเอพาร์มีความคุ้มค่าและควรพิจารณาเป็นข้อกำหนดหนึ่งในการเบิกจ่ายยา

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. ทำการเก็บข้อมูลในสถาบันอื่นร่วมด้วยเพื่อความหลากหลายของการรักษาซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลที่แปลผลนำไปสู่แนวทางการปฏิบัติจริงได้ดีขึ้น
2. ถึงแม้ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะส่งตรวจเพื่อทราบสถานะของอีจีเอพาร์เพิ่มขึ้นแต่ก็ยังไม่มีการกำหนดให้สามารถเบิกจ่ายค่าตรวจได้ในผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคมซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ของประเทศทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความไม่สามารถในการเข้าถึงยาอีจีเอพาร์ทีเคโอของกลุ่มผู้ป่วยสิทธิดังกล่าว ดังนั้นการทราบผลการตรวจอาจไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้บางส่วนสามารถซื้อยาเองได้ จึงควรมีการกำหนดให้สามารถเบิกค่าตรวจในผู้ป่วยสิทธิเหล่านี้ที่สามารถเข้าถึงยาได้
3. ทำการศึกษาลักษณะเดียวกันนี้เพื่อเปรียบเทียบความคุ้มค่าของการใช้ยาอีจีเอพาร์ทีเคโอ กับเคมีบำบัดในลำดับการรักษาสูตรต่างๆ เพื่อประมาณการณ์ความเป็นไปได้ของงบประมาณหากในอนาคตต้องการกำหนดให้ผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคมสามารถเข้าถึงยาได้

รายการอ้างอิง

1. Joan H. Schiller MD, David Harrington, Ph.D., Chandra P. Belani, M.D. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med*. 2002;346:92-8.
2. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866-74.
3. S.E.D.C. Jorge SSK, D.B. Costa. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data. *Braz J Med Biol Res* 2014;47.
4. Sriuranpong V, Chantranuwat C, Huapai N, Chalermchai T, Leungtaweewoon K, Lertsanguansinchai P, et al. High frequency of mutation of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma in Thailand. *Cancer Lett* 2006;239(2):292-7.
5. Shepherd FA DJ, Ramlau R et al. . Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
6. Hanna N SF, Fossella FV et al. . Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589 –97.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366(9496):1527-37.

9. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652):1809-18.
10. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(3):300-8.
11. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4244-52.
12. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee JS, Shin SW, Kang JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Canc Res* 2010;16(4):1307-14.
13. Sun JM, Lee KH, Kim SW, Lee DH, Min YJ, Yun HJ, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial. *Cancer* 2012;118(24):6234-42.
14. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014;32(18):1902-8.
15. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.
16. Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2014;311(14):1430-7.

17. Unchalee Permsuwan, Niamhun N, Narumon Tanatip M, Sumitra Thongprasert M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing in Thailand: A Cost-Utility Analysis *Elsevier* 2014.
18. Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8(1):53-61.
19. Arrieta O AP. Cost-Effectiveness analysis of EGFR mutation testing in patient with advance non small-cell lung cancer (ANSCLC) treated with Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel. *ISPOR*. 2010.
20. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013;8(8):997-1003.
21. WHO. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/.
22. bank Tw. GDP per capita 2013. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นาวาตรีหญิง ธนาวดี สิริธนต์พันธ์
วันเดือนปีเกิด	27 กุมภาพันธ์ 2525 จ.กรุงเทพมหานคร
ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประวัติการศึกษาและการทำงาน	
พ.ศ.2543 – 2549	นักเรียนแพทย์ทหาร วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
พ.ศ.2549 – 2550	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ รพ.สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ กรมแพทย์ทหารเรือ อ.สัตหีบ จ.ชลบุรี
พ.ศ.2550 – 2551	หัวหน้าแผนกแพทย์ โรงเรียนชุมพลทหารเรือ กรมยุทธศึกษาทหารเรือ
พ.ศ.2551 – 2552	แพทย์เพิ่มพูนทักษะประจำ รพ.สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ กรมแพทย์ทหารเรือ อ.สัตหีบ จ.ชลบุรี
พ.ศ. 2552 - 2555	แพทย์ประจำบ้าน อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
พ.ศ. 2555 - 2557	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า กรุงเทพฯ
พ.ศ.2557 – ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปริญญาและประกาศนียบัตร	
พ.ศ.2549	แพทยศาสตรบัณฑิต
พ.ศ.2555	วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ	
สมาชิกแพทยสภา	
สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	