

ต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ Tamoxifen 10 ปี เปรียบเทียบกับ 5 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สมชาย ธนะสิทธิ์ชัย พ.บ.*, อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ พ.บ., วท.ด.**, อรุณี ไทยะกุล ส.ม.**, กมลชนก กวยรักษา วท.บ.*, กฤติกา บุญมาก วท.บ.*

* สถาบันมะเร็งแห่งชาติ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

** สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract: Cost-Effectiveness Analysis of 10 Years Versus 5 Years of Tamoxifen in Breast Cancer

Thanasitthichai S*, Srisubat A**, Thaiyakul A**, Guayraksa K*, Boonmark K*

* National Cancer Institute, Thung Phyathai, Ratcha Thewi, Bangkok, 10400

** Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Nonthaburi, 11000

(E-mail: dr.somchai.t@gmail.com)

(Received: November 20, 2018; Revised: February 27, 2019; Accepted: March 6, 2019)

Background: Breast cancer is the most common female cancer among Thais and the incidence has been continuously increasing during past 2 decades. Approximate 70% of breast cancer has estrogen receptor (ER) positive and recent randomized controlled studies demonstrated the benefits of 10-years over 5-years adjuvant tamoxifen therapy in term of overall survival and disease-free survival with slightly increase of treatment associated complications. There was no study about the cost-effectiveness comparison for 2 regimens in Thailand. **Methods:** This descriptive study aimed to compare the cost and effectiveness with societal viewpoint by using decision tree and Markov model to simulate the life-time natural history of early stage breast cancer patients including survival probability, recurrence patterns, complication outcomes and quality of life for 10-years versus 5-years adjuvant tamoxifen therapy. Transition probabilities in the models used data from literature reviews. Primary data of all possible cost and quality of life in different stage ER positive breast cancer patients were gathered at National Cancer Institute, Thailand between 2014 and 2015. We simulated 1,000 cohort of early stage breast cancer patients in our models with 3% discount rate. **Results:** The incremental cost of 10-years tamoxifen was 51,220,443.61 THB (233,016,541.00 vs. 181,796,097.39) with 3,742.70 life-year gained (16,698.50 vs 12,955.80) and 3,019.20 quality adjusted life year gained (QALY gained) (9,915.57 to 6,896.37). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per QALY gained was 16,964.92 THB. Sensitivity analysis, we found that direct non-medical cost was the highest variable that affected the ICER in our models. **Conclusion:** 10-years of adjuvant tamoxifen therapy for early stage ER-positive breast cancer is very cost-effective compared to 5-year regimen as the ICER is significant less than Gross Domestic Product (GDP) per capita under the study condition and current available data.

Keywords: Breast cancer, Tamoxifen, QALY

บทคัดย่อ

บทนำ: มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในสตรีไทยและมีอัตราเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ร้อยละ 70 จะมี estrogen receptor (ER) เป็นบวก รายงานการศึกษาในปัจจุบัน พบว่า การให้ยาทาโมซิเฟน (Tamoxifen) เสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก (ระยะ I-III) เป็นเวลา 10 ปี จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นซ้ำและอัตราการเสียชีวิตลงได้มากกว่าการให้ Tamoxifen เป็นระยะเวลา 5 ปี หากแต่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น ทั้งนี้การรักษามะเร็งเต้านมด้วยยา Tamoxifen 5 ปีเท่านั้น ที่ได้รับการบรรจุภายใต้ชุดสิทธิประโยชน์ของกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ **วิธีการ:** การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการประเมินต้นทุนและประสิทธิผลของระยะเวลาการให้ยา Tamoxifen 10 ปี เปรียบเทียบกับ 5 ปี เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาในลักษณะการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของการให้ยา Tamoxifen 10 ปี ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี ER เป็นบวก เปรียบเทียบกับการรักษา 5 ปี ในมุมมองทางสังคม โดยใช้แบบจำลองการตัดสินใจ (decision tree) และแบบจำลอง Markov จำลองธรรมชาติการเกิดมะเร็งเต้านม ได้แก่ สถานะมะเร็งเต้านมระยะแรก สถานะ

มะเร็งเต้านมที่กลับเป็นซ้ำและสถานะเสียชีวิต ตัวแปรต้นทุนและคุณภาพชีวิตได้จากการเก็บข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างปี พ.ศ. 2557-2558 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะโรคทุกปีพิจารณาจากการทบทวนวรรณกรรมและสถิติสาธารณสุข โดยจำลองผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก อายุ 55 ปี จำนวน 1,000 ราย ใช้อัตราลดร้อยละ 3 ต่อปี **ผล:** การให้ยา Tamoxifen เป็นเวลา 10 ปี มีต้นทุนตลอดชีพสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Tamoxifen 5 ปี เป็นจำนวนเงิน 51,220,443.61 บาท (233,016,541.00 บาท ต่อ 181,796,097.39 บาท) แต่มีอายุยืนยาวมากกว่า 3,742.70 ปี (16,698.50 ปีต่อ 12,955.80 ปี) และมีคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น 3,019.20 ปีสุขภาพ (9,915.57 ปีสุขภาพต่อ 6,896.37 ปีสุขภาพ) ดังนั้น ต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นจากการให้ยา Tamoxifen 10 ปี ต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (ICER per QALY gained) เป็นจำนวนเงินประมาณ 16,964.92 บาท การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปรพบว่าต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ส่งผลต่อต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นมากกว่าตัวแปรอื่นๆ **สรุป:** การรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีผล ER เป็นบวกด้วยยา Tamoxifen เป็นระยะ

เวลา 10 ปี มีความคุ้มค่ามากเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี เนื่องจากต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อปีสู่สถานะที่เพิ่มขึ้น น้อยกว่า 1 เท่า ของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (Gross Domestic Product, GDP) ต่อประชากร ภายใต้เงื่อนไขของการศึกษาและข้อมูล ที่มีอยู่ ณ ปัจจุบัน

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม ทาม็อกซิเฟน ปีสุภาวะ

บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยทั่วโลก เพิ่มขึ้นจากจำนวน 600,000 รายต่อปี เป็นประมาณ 1.6 ล้านรายต่อปี หรือเพิ่มเกือบ 3 เท่า ในช่วงปี 1980 ถึง ปี 2010¹ สอดคล้องกับสถานการณ์มะเร็งเต้านม ในประเทศไทยซึ่งเป็นมะเร็งสตรีที่พบบ่อยมากที่สุดและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องมาตลอด 20 ปีที่ผ่านมา²⁻⁸ สิ่งเหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงผลกระทบทางลบต่อทั้งตัวผู้ป่วย ครอบครัว และระบบสุขภาพ ตลอดจนทรัพยากรต่างๆ ที่จำเป็นต้องใช้เพื่อดูแลรักษาผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัย ในครั้งแรก ประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเหล่านี้จะเกิดการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม การพัฒนาวิธีการคัดกรองโรค การวินิจฉัยที่แม่นยำขึ้น การพยากรณ์โรค เครื่องมือในการช่วยพิจารณาเลือกการรักษาแบบต่างๆ ตลอดจนการให้การรักษาเสริม ทั้งจากยาต้านฮอร์โมน และยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด การใช้รังสีรักษา รวมไปถึงการใช้ทีมสหสาขาในการดูแลผู้ป่วย ช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมลง ส่งผลให้ช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหลายประเทศมีแนวโน้มที่ดีขึ้นอย่างมาก

การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม (adjuvant therapy) จะช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งที่มีจำนวนไม่มากในระดับ micrometastasis และมีความหลากหลายโดยรวมมากกว่าเมื่อเกิดเป็นกลุ่มเซลล์มะเร็งระดับจำนวนมาก หรือ macrometastasis ซึ่งเห็นได้จากผลการตอบสนองทางคลินิกของยาเคมี หรือยาต้านฮอร์โมนต่างๆ รวมทั้งรังสีรักษาทั้งชนิด และขนาดที่ผู้ป่วยจะได้ผลดี หรือกระทั่งทำให้ผู้ป่วยหายได้เมื่อมะเร็ง ยังอยู่ในระยะต้น แต่จะไม่ได้ผลเมื่อมีการกระจายของโรคแล้ว⁹⁻¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยด้านโรคมะเร็งที่พบการเปลี่ยนแปลงในสายพันธุกรรม หรือการกลายพันธุ์ การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของเซลล์มะเร็ง และภาวะการขาดออกซิเจนในก้อนมะเร็ง (hypoxia) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งที่แตกต่างไปจากเซลล์มะเร็ง เมื่อเริ่มวินิจฉัย พร้อมกับในมะเร็งจะมีการขยายจำนวนและระยะโรคมากขึ้น¹¹⁻¹³

รายงานชนิด meta-analysis ฉบับแรกเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้การรักษาเสริม หลังการผ่าตัดด้วย Tamoxifen ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1988 โดย Early Breast Cancer Trial lists' Collaborative Group ซึ่งใช้กลุ่มตัวอย่างสตรี 16,513 ราย ใน 28 Randomized Controlled Trials (RCTs) และอีก 13,442 ราย จาก 40 RCTs ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ Tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัด สรุปว่าการให้ Tamoxifen เสริมหลังการผ่าตัด จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงประมาณร้อยละ 20

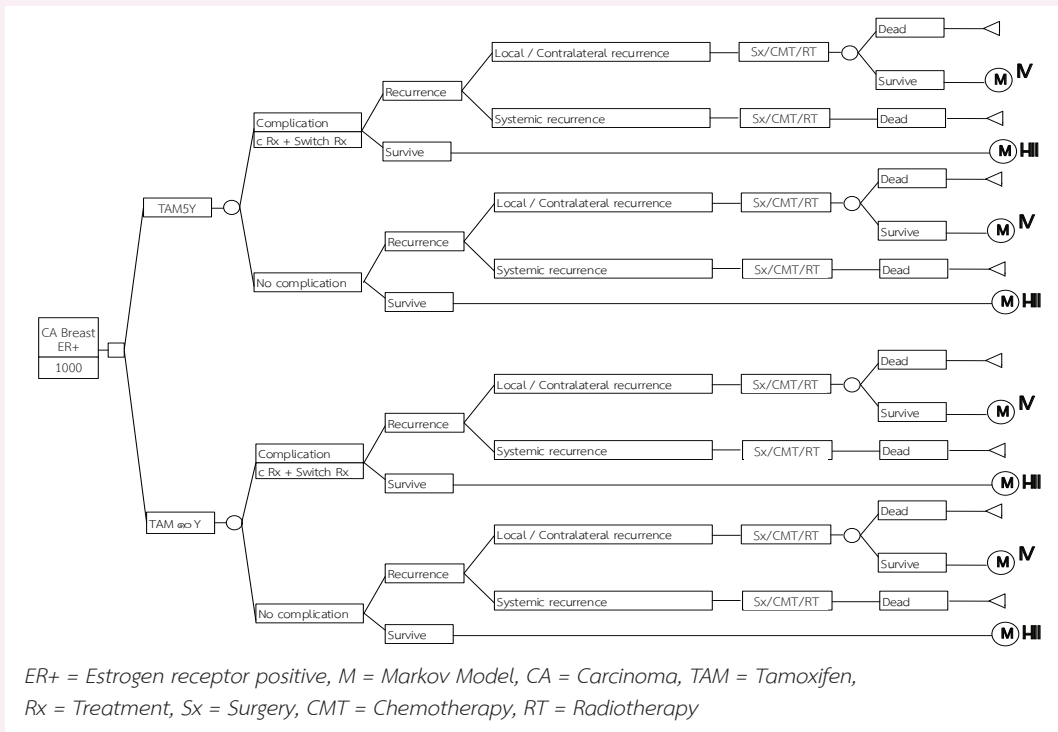
ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี¹⁴ และจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม ในปีเดียวกันที่เพิ่มจำนวนข้อมูล และระยะเวลาการติดตามผลการรักษา ภายหลังอีก 37,000 ราย พบว่า Tamoxifen ส่งผลดีต่อผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ชนิด Estrogen receptor (ER) เป็นบวกไม่ว่าจะอยู่ในกลุ่มอายุใด และระยะโรคเท่าไรก็ตาม¹⁵

การให้ยา Tamoxifen มากกว่า 5 ปีนั้น อาศัยหลักการคือผู้ป่วย มะเร็งเต้านมชนิด ER เป็นบวกน่าจะได้ประโยชน์มากขึ้นจากการยับยั้ง การทำงานของ Estrogen อย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีผลรายงานว่า การให้ letrozole ต่ออีก 5 ปี ภายหลังได้รับ Tamoxifen ครบ 5 ปีแล้ว ช่วยเพิ่ม อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ชนิด ER เป็นบวก ที่มีกรกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ และจากผลการวิจัยขนาดใหญ่ เมื่อเร็วๆ นี้ ชนิด prospective RCT 2 การศึกษา aTTom (Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More?) และ ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) พบว่า การให้ Tamoxifen เสริม เป็นเวลา 10 ปี สามารถช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดประมาณ ร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับการให้ Tamoxifen เสริม 5 ปี ซึ่งคิดเป็นการเพิ่มขึ้นของอัตราการอยู่รอดโดยรวม (absolute benefit) อีกร้อยละ 3 จากเดิมร้อยละ 9 เมื่อผู้ป่วยได้รับ Tamoxifen เสริม 5 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจะเสียชีวิต จากมะเร็ง endometrium และ pulmonary embolism ร้อยละ 0.4 (ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Tamoxifen 5 ปี จะเกิดภาวะดังกล่าว ร้อยละ 0.2)¹⁶⁻¹⁸ นอกจากนี้ผลจากการศึกษาขนาดใหญ่ของทั้งสองการวิจัย ยังชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของขนาดกลุ่มตัวอย่าง รวมทั้งระยะเวลาที่ใช้ ติดตามผู้ป่วยว่ามีความสำคัญมากในการแปลและสรุปผลลัพธ์ที่ถูกต้อง โดยก่อนหน้านี้งานวิจัยขนาดเล็กและมีการติดตามผู้ป่วยเพียงระยะสั้นได้ รายงานว่า การให้ยา Tamoxifen เกินกว่า 5 ปี ไม่เกิดผลดีต่อผู้ป่วย¹⁹⁻²⁰ จนทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเคยออกประกาศเตือนให้ ระมัดระวังการใช้ยา Tamoxifen เกินกว่า 5 ปี จากการใช้ข้อมูลดังกล่าว ในการพิจารณา²¹

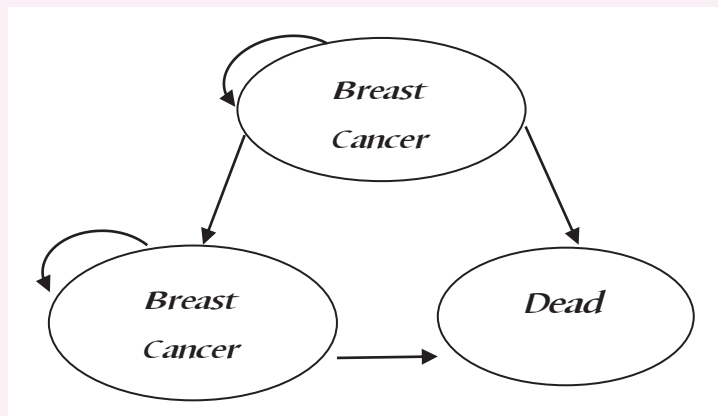
สำหรับประเทศไทย การให้ยารักษาเสริมด้วย Tamoxifen 5 ปี เท่านั้นที่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับกองทุนประกันสุขภาพ คณะผู้ศึกษา จึงสนใจศึกษาความคุ้มค่าระหว่างการใช้ยา Tamoxifen เสริมเป็นเวลา 10 ปี เปรียบเทียบกับการให้ยา Tamoxifen เสริมเป็นเวลา 5 ปี ในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมระยะ 1-3 เพื่อเป็นข้อมูลและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ต่อผู้บริหารที่เกี่ยวข้อง ใช้ประกอบการพิจารณาชุดสิทธิประโยชน์ เพื่อพัฒนาการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) ในลักษณะการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ในมุมมองทางสังคม โดยใช้แบบจำลองการตัดสินใจ (decision tree) และแบบจำลองธรรมชาติการเปลี่ยนแปลงของโรคมะเร็งเต้านม (Markov model) (ภาพที่ 1 และ 2)



ภาพที่ 1 แผนภูมิการตัดสินใจเลือกใช้ยา Tamoxifen



ภาพที่ 2 แบบจำลองธรรมชาติการเปลี่ยนแปลงของโรคมะเร็งเต้านม

ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี estrogen receptor positive (ER+) หากได้รับยา Tamoxifen แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อน กำหนดให้เกิดภายหลังได้รับยา 18 เดือน (จากการทบทวนวรรณกรรม)
2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่สามารถรักษาด้วยยา Tamoxifen ได้ เนื่องจากเกิด complications และ/หรือรักษาไม่ได้ผล ผู้ป่วยจะได้รับยา รักษาในลำดับถัดไปตามแนวทางการรักษา
3. การรักษากำหนดระยะเวลาเปรียบเทียบที่ 5 ปี และ 10 ปี กรณีที่มีการเปลี่ยนยาที่ใช้รักษา จะนับเวลาการได้รับยาใหม่จนสิ้นสุดที่ระยะเวลาที่ 5 ปี หรือ 10 ปี ตามกลุ่มที่ศึกษาเปรียบเทียบ
4. Complications จากยา Tamoxifen จะพิจารณาในประเด็นที่สำคัญ

ระยะเวลาในแบบจำลอง (Time horizon)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้ Tamoxifen 10 ปี และ 5 ปี จะเข้าสู่แบบจำลอง Markov และเปลี่ยนสถานะไปตามความน่าจะเป็นจนเข้าสู่สถานะเสียชีวิต (absorbing state)

อัตราลด (Discount rate)²²

ร้อยละ 3 ต่อปี

ตัวแปรในแบบจำลอง

1. ต้นทุน
 - 1.1 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี estrogen receptor เป็นบวก
 - 1.2 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ในการรักษา complications ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ Tamoxifen
 - 1.3 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ในการรักษามะเร็งเต้านม ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา Tamoxifen ได้

1.4 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (direct non-medical cost) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

1.5 ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

2. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ IV เก็บข้อมูลด้วยเครื่องมือ EQ-5D ฉบับภาษาไทย ที่ผ่านการทดสอบความตรง และความเที่ยง รวมถึงได้รับอนุญาตจากเจ้าของลิขสิทธิ์แล้ว

3. ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะ (ระยะ) ของมะเร็งเต้านมใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งที่มีในประเทศ และต่างประเทศ

4. ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของคนไทยจากสถิติสาธารณสุข **การวัดผลลัพธ์**

1. ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และระยะ IV
2. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และระยะ IV

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงพรรณนา (Descriptive data) นำเสนอด้วยร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)

การวัดความคุ้มค่า

อัตราส่วนของต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

- C_1 = ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย Tamoxifen 5 ปี
 C_2 = ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย Tamoxifen 10 ปี
 E_1 = ปีสุขภาวะที่ได้จากการรักษามะเร็งเต้านมด้วย Tamoxifen 5 ปี

E_2 = ปีสุขภาวะที่ได้จากการรักษามะเร็งเต้านมด้วย Tamoxifen 10 ปี

การประเมินความคุ้มค่า

พิจารณาความคุ้มค่าจากต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (cost per QALY gained) ที่ไม่เกิน 1 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (GDP per capita) ขององค์การอนามัยโลก²³ หรือไม่เกิน 160,000 บาท

การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปร (Sensitivity analyses)

1. ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ของการรักษาด้วย Tamoxifen
2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์
3. ต้นทุนการรักษา complications จากการใช้ Tamoxifen และเปลี่ยนวิธีการรักษา
4. ต้นทุนการรักษากรณีที่ไม่สามารถใช้ Tamoxifen ได้ และเปลี่ยนวิธีการรักษา
5. อัตราลด (discount rate)

wa

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ I-III มีอายุเฉลี่ย 54.4 ปี ส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส ร้อยละ 80.0 รองลงมาสถานภาพโสด สิทธิการรักษาส่วนใหญ่ใช้สิทธิข้าราชการหรือรัฐวิสาหกิจ ร้อยละ 23.8 รองลงมาใช้สิทธิประกันสังคม ร้อยละ 12.5 และชำระค่าใช้จ่ายเอง ร้อยละ 10.0 ในส่วนของระดับการศึกษาสูงสุดได้แก่ประถมศึกษา ผู้ป่วยส่วนมากว่างงาน ร้อยละ 35.0 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ IV มีอายุเฉลี่ย 55.7 ปี ส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส ร้อยละ 87.5 สิทธิการรักษาส่วนใหญ่ใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ระดับการศึกษาสูงสุดได้แก่ประถมศึกษา ร้อยละ 50.0 ผู้ป่วยส่วนมากว่างงาน ร้อยละ 70.0 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และ IV

ลักษณะ	มะเร็งเต้านมระยะ I-III (n = 80)	มะเร็งเต้านมระยะ IV (n = 40)
อายุ (ปี) mean (SD)	54.4 (8.7)	55.7 (11.2)
สถานภาพสมรส n (%)		
โสด	11 (13.8)	4 (10.0)
สมรส	64 (80.0)	35 (87.5)
หม้าย/หย่า/แยก	5 (6.2)	1 (2.5)
สิทธิการรักษา n (%)		
ชำระค่าใช้จ่ายเอง	8 (10.0)	1 (2.5)
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	19 (23.8)	10 (25.0)
ประกันสังคม	10 (12.5)	8 (20.0)
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	4 (5.0)	16 (40.0)
ประกันสุขภาพบริษัทเอกชน	5 (6.2)	2 (5.0)
ระดับการศึกษา n (%)		
ไม่ได้เรียนหนังสือ	5 (6.2)	3 (7.5)
ประถมศึกษา	36 (45.0)	20 (50.0)
มัธยมศึกษาหรือเทียบเท่า	12 (15.0)	3 (7.5)
อนุปริญญา/ประกาศนียบัตร	6 (7.5)	9 (22.5)
ปริญญาตรีขึ้นไป	21 (26.3)	5 (12.5)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และ IV (ต่อ)

ลักษณะ	มะเร็งเต้านมระยะ I-III (n = 80)	มะเร็งเต้านมระยะ IV (n = 40)
สถานภาพสมรส n (%)		
ว่างงาน	28 (35.0)	28 (70.0)
ใช้แรงงาน	4 (5.0)	1 (2.5)
แม่บ้าน (ทำงานบ้าน)	6 (7.5)	2 (5.0)
ใช้ฝีมือ	9 (11.3)	1 (2.5)
วิชาชีพ	14 (17.5)	3 (7.5)
อื่นๆ	19 (23.7)	5 (12.5)

ต้นทุนต่อคนต่อครั้งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยยา Tamoxifen ที่มาโรงพยาบาลเป็นข้อมูลจากการบริหารจัดการของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ แผนกศัลยกรรมและเต้านมในปี พ.ศ. 2559 เมื่อคำนวณตามรายกิจกรรม พบว่ามีต้นทุนต่อหน่วย (unit cost) ในการรักษาด้วยยา Tamoxifen เท่ากับ 301.16 บาทต่อคนต่อครั้งที่มาโรงพยาบาล เมื่อคิดเป็นต้นทุนต่อคนต่อปีเท่ากับ 1,204.60 บาท

ต้นทุนค่ายาใช้ข้อมูลของยา Tamoxifen citrate จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2558 ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี Estrogen receptor เป็นบวก (ER+) จะได้รับยา Tamoxifen ขนาดยา 20 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยต้นทุนของยา Tamoxifen ขนาด 20 มิลลิกรัม จากโรงพยาบาลภาครัฐมีต้นทุนใกล้เคียงกัน ประมาณ 3.80 บาทต่อเม็ด จำนวนหนึ่งเม็ดต่อวัน ต้นทุนยาต่อวันเท่ากับ 3.80 บาท

ดังนั้นต้นทุนของยา Tamoxifen ที่ใช้ต่อปีจะเป็นจำนวนเงินทั้งสิ้น 1,387.00 บาท ทำให้ต้นทุนต่อคนต่อปีในการรักษามะเร็งเต้านมระยะ I-III ด้วยยา Tamoxifen เป็น 2,591.60 บาท ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่การแพทย์ เป็นจำนวนเงิน 10,403.10 บาท และต้นทุนทางอ้อมเป็นจำนวนเงิน 3,420.88 บาทต่อคนต่อปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ IV มีต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์เป็นเงิน 9,736.55 บาท และต้นทุนทางอ้อม 8,522.93 บาทต่อคนต่อปี

ภายหลังได้ยา Tamoxifen ครบแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III มีค่าตรวจติดตามโดยการตรวจร่างกายและตรวจพิเศษเป็นจำนวน 7,550.00 บาท และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ IV เป็นจำนวนเงิน 36,360.00 บาทต่อคนต่อปี (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และ ระยะ IV (บาทต่อคนต่อปี)

รายการ	มะเร็งเต้านมระยะ I-III (n=80)	มะเร็งเต้านมระยะ IV (n=40)
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์*	2,591.60	-
• ค่ายา Tamoxifen (20 มก.)	1,387.00	-
• ค่ารักษาพยาบาลเมื่อมารับยา Tamoxifen	1,204.60	-
ต้นทุนทางตรงไม่ใช่ด้านการแพทย์	10,403.10	9,736.65
• ค่าที่พัก	1,317.76	1,042.67
• ค่าเดินทาง	7,697.37	4,859.00
• ค่าอาหาร	1,387.97	3,834.98
ต้นทุนทางอ้อม	3,420.88	8,522.93
ต้นทุนค่าตรวจติดตามอาการเมื่อได้ยาครบแล้ว	7,550.00	36,360.00

คุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III สูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ IV เมื่อวัดด้วย EQ-5D (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III และระยะ IV

คุณภาพชีวิต	ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III (n=80)	ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ IV (n=40)
EQ-5D	0.75 (0.17)	0.58 (0.35)
Visual Analog Scale	84.06 (14.01)	72.50 (21.96)

mean (SD)

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองการตัดสินใจ (decision tree) และแบบจำลอง Markov เพื่อการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการรักษา

มะเร็งเต้านมระยะที่ I-III ด้วยยา Tamoxifen 5 ปี เปรียบเทียบกับการให้ยา Tamoxifen ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 10 ปี (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	ข้อมูล
ต้นทุนรวม (บาท)	
• การรักษาด้วย Tamoxifen 5 ปี ต่อคน (อัตราลด 3%)	77,433.91
• การรักษาด้วย Tamoxifen 10 ปี ต่อคน (อัตราลด 3%)	144,229.07
• การรักษาภาวะแทรกซ้อนจากยา Tamoxifen และเปลี่ยนวิธีการรักษา (ต่อคน)	434,120.00
• การรักษาการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) (ต่อคน)	409,800.00
• การติดตามการรักษามะเร็งเต้านมภายหลังได้ยาครบแล้วระยะ I-III (ต่อคนต่อปี)	7,750.00
• การติดตามการรักษามะเร็งเต้านมภายหลังได้ยาครบแล้วระยะ IV (ต่อคนต่อปี)	36,360.00
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะมะเร็งเต้านม	
• เมื่อได้รับ Tamoxifen 5 ปี	
◦ มะเร็งเต้านมระยะ I-III เป็น ระยะ IV	0.0231
◦ มะเร็งเต้านมระยะ IV แล้วเสียชีวิต	Age-specific mortality
• เมื่อได้รับ Tamoxifen 10 ปี	
◦ มะเร็งเต้านมระยะ I-III เป็น ระยะ IV	0.0196
◦ มะเร็งเต้านมระยะ IV แล้วเสียชีวิต	Age-specific mortality
อัตราลด (discount rate) (%)	3
อรรถประโยชน์ (utility)	
• ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III	0.75
• ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ IV	0.58

หากจำลองให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ I-III จำนวน 1,000 ราย ได้รับยา Tamoxifen เป็นระยะเวลา 5 ปี แล้วติดตามการรักษา เปรียบเทียบกับการให้ยา Tamoxifen เป็นระยะเวลา 10 ปีต่อเนื่องกันแล้วติดตามการรักษาต่อไป โดยใช้แบบจำลอง Markov ทำนายสถานะของผู้ป่วยทุกคนจนถึงสถานะที่เสียชีวิตทั้งหมดในแบบจำลอง (absorbing state) ผลการศึกษาพบว่า แบบจำลองกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Tamoxifen 10 ปี มีต้นทุนรวมในมุมมองทางสังคมสูงกว่าการได้รับยา 5 ปี เป็นจำนวนเงิน

51,220,443.61 บาท และมีจำนวนปีที่มีอายุยืนยาวขึ้น 3,742.70 ปี และปีสุขภาพะเพิ่มขึ้น 3,019.20 QALY เมื่อเปรียบเทียบกับกรได้รับยา Tamoxifen 5 ปี ดังนั้นต้นทุนรวมของการได้รับยา Tamoxifen ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 ปี มีต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนเงิน 16,964.92 บาท หากเปลี่ยนจากการให้ยา Tamoxifen 5 ปี เป็น 10 ปี (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษามะเร็งเต้านมระยะ I-III ด้วย Tamoxifen 5 ปี เทียบกับ Tamoxifen 10 ปี (จำลองผู้ป่วยจำนวน 1,000 ราย)

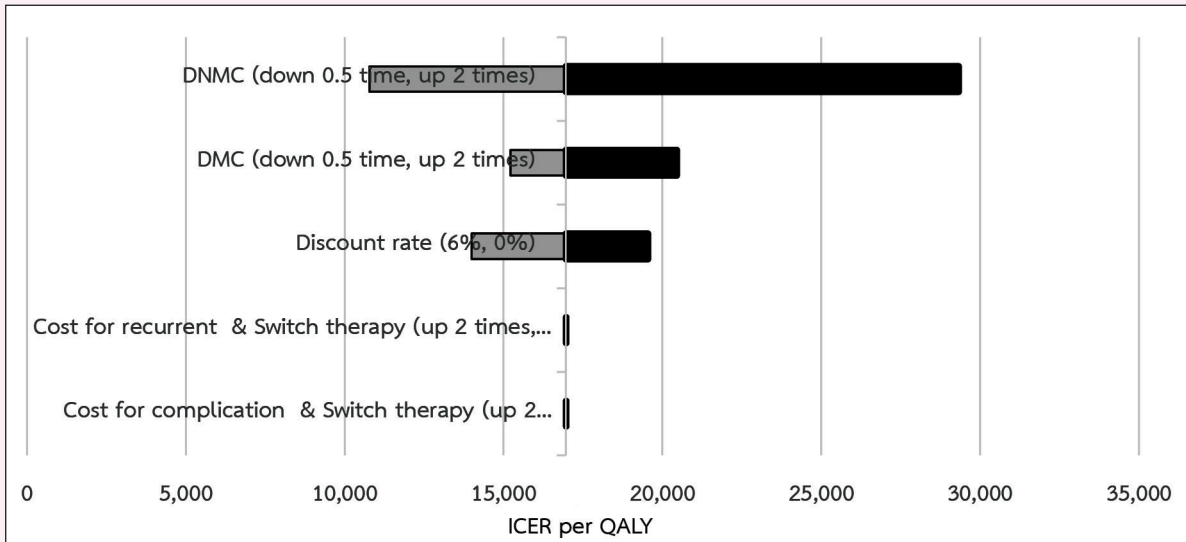
ต้นทุน-ประสิทธิผล	Tamoxifen 10 ปี	Tamoxifen 5 ปี
Life-long cost (Baht)	233,016,541.00	181,796,097.39
Life years	16,698.50	12,955.80
QALYs	9,915.57	6,896.37
Incremental cost (Baht)	51,220,443.61	-
Incremental life years	3,742.70	-
Incremental QALYs	3,019.20	-
ICER (cost per Life year gained)	13,685.42	-
ICER (cost per QALY gained)	16,964.92	-

ICER = incremental cost-effectiveness ratio, QALY = quality adjusted life year

การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปร

การเปลี่ยนค่าตัวแปรต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นจากการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยา Tamoxifen จาก 5 ปี เป็นเวลา 10 ปี ต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น 1 QALY พบว่า ICER per QALY gained ที่ได้

มีค่าสูงสุดจากต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (direct non-medical cost) ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม โดยการเพิ่มต้นทุนเป็น 2 เท่า ค่า ICER per QALY gained เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนเงิน 29,326.13 บาท (ภาพที่ 3)



DNMC = Direct non-medical cost, DMC = Direct medical cost

ภาพที่ 3 การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปร

วิจารณ์และสรุป

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III ที่มี estrogen receptor เป็นบวก (ER+) ด้วยยา Tamoxifen เป็นระยะเวลา 10 ปี มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา Tamoxifen เป็นระยะเวลา 5 ปี เนื่องจากต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นจากเดิมเพื่อกระบวนการรักษาเป็นเวลา 10 ปีต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (ICER per QALY gained) เป็นจำนวนเงิน 16,964.92 บาท ซึ่งน้อยกว่า 1 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (Gross National Product, GDP)

การวิเคราะห์ความอ่อนไหวของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ ต้นทุนการรักษากภาวะแทรกซ้อนจากยา Tamoxifen ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ (การผ่าตัด เคมีบำบัด และรังสีรักษา) ต้นทุนการรักษากลับเป็นซ้ำ และอัตราการลดต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นไม่เกิน 1 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัวประชากร

การให้ยา Tamoxifen เสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะต้น ที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมน estrogen เป็นบวก เป็นเวลา 10 ปี มีความคุ้มค่ากว่าการให้ยา Tamoxifen เสริมเป็นเวลา 5 ปี ทั้งในด้านอัตราการอยู่รอด คุณภาพชีวิต และค่าใช้จ่ายรวมต่างๆ ของผู้ป่วย ทำให้ประหยัดงบประมาณได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ซึ่งจะส่งผลให้ระบบสุขภาพของประเทศมีความมั่นคงและยั่งยืนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกรมการแพทย์ที่สนับสนุนงบประมาณในการศึกษาวิจัย รวมถึงผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่สนับสนุนให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกท่านที่ได้สละเวลาให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง

References

1. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet 2011;378(9801):1461-84.
2. Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, Vatanasapt C, Sriamporn S, Parkin D, et al. Cancer in Thailand, Vol. II, 1992-1994. Lyon: IARC Library Cataloguing in Publication Data; 1999.
3. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilapa A, et al. Cancer in Thailand, Vol. III, 1995-1997. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2004.
4. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, et al. Cancer in Thailand, Vol. IV, 1998-2000. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2007.
5. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, et al. Cancer in Thailand, Vol. V, 2001-2003. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2010.
6. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, et al. Cancer in Thailand, Vol. VI, 2004-2006. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2012.
7. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, et al. Cancer in Thailand, Vol. VII, 2007-2009. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2013.
8. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungruang K, Sangrajrang S, et al. Cancer in Thailand, Vol. VIII, 2010-2012. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2015.

9. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9935):2127–35.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001):1341–52.
11. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared with Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer* 2015; 15:307–12.
12. Krøigård AB, Larsen MJ, Lænkholm A-V, Knoop AS, Jensen JD, Bak M, et al. Clonal expansion and linear genome evolution through breast cancer progression from pre-invasive stages to asynchronous metastasis. *Oncotarget* 2015; 6:5634–49.
13. Semenza GL. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863:382–91.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988; 319:1681–92.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451–67.
16. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805–16.
17. Gray R, Rea D, Handley K, Marshall A, Pritchard M, Perry P, et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen—To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—Preliminary results. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15_suppl):513.
18. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden S, Perry P, Earl H, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:5.
19. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74:297–9.
20. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:684–90.
21. U.S. Food and Drug Administration: Tamoxifen 1998; (cited 2017, April 6): [Internet]. Available from: URL; <https://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115118.htm>.
22. Permsuwan U, Guntawongwan K, Buddhawongsa P. Handling time in economic evaluation studies. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 Suppl 5: S50–8.
23. World Health Organization. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). (cited 2016, July 30): [Internet]. Available from: <https://www.who.int/choice/costs/en/>.