

รูปแบบการรักษาและประสิทธิผลของการใช้ยาทราสตูซูแมบ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น: การวิเคราะห์ ข้อมูลจากสถานการณ์จริง

วิฑูรย์ พันธมงคล*
พรธิตา หัตถโนนตุน*
จิรวิชญ์ ยาดิ†
นิธิเจน กิตติรัชกุล*
ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์*
ชุตติมา คำดี*

ผู้รับผิดชอบบทความ: วิฑูรย์ พันธมงคล

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยใช้ข้อมูลจากสถานการณ์จริงเพื่อวิเคราะห์รูปแบบการรักษาเปรียบเทียบกับแนวทางกำกับการใช้ยาบัสูซี จ(2) ตลอดจนประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยเปรียบเทียบกับประสิทธิศักดิ์ที่ได้มาจากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุม โดยคัดเลือกกรายการยาบัสูซี จ(2) เป็นกรณีศึกษา คือยา trastuzumab ที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (ICD-10 C50) โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลระบบสารสนเทศการเบิกจ่ายชดเชยยาบัสูซี จ(2) ในปีงบประมาณ 2558-2561 และเว้นช่วงระยะเวลาสำหรับติดตาม (follow-up time) เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ครั้งแรกก่อนปีงบประมาณ 2561 และวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติ non-parametric ด้วยวิธี Kaplan-Meier ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่เข้าสู่การวิเคราะห์มีจำนวนทั้งสิ้น 2,492 ราย ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี (ร้อยละ 37) มีมัธยฐานระยะเวลาในการติดตามการรักษา 34.98 เดือน (พิสัยควอไทล์ 16.75 เดือน) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา trastuzumab ตรงตามแนวทางกำกับการใช้ยาบัสูซี จ(2) คือ ได้รับยาไม่เกิน 18 ครั้ง จำนวน 1,996 ราย (ร้อยละ 80) และมีระยะเวลาในการได้รับยาไม่เกิน 14 เดือน จำนวน 2,217 (ร้อยละ 89) เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เกิน 14 เดือน พบผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 12 เดือน จำนวน 942 ราย (ร้อยละ 38) วิเคราะห์ประสิทธิผลโดยการวิเคราะห์การรอดชีพในผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ทั้งหมด พบว่า

* โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข

† คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Received 16 March 2021; Revised 1 June 2021; Accepted 27 July 2021

Suggested citation: Pantumongkol W, Hadnorntun P, Yadee J, Kittiratchakool N, Ekakkararungroj C, Kumdee C. Treatment pattern and effectiveness of trastuzumab in early breast cancer patient: a real-world data analysis. Journal of Health Systems Research 2021;15(3):344-54.

วิฑูรย์ พันธมงคล, พรธิตา หัตถโนนตุน, จิรวิชญ์ ยาดิ, นิธิเจน กิตติรัชกุล, ชนิตา เอกอัครรุ่งโรจน์, ชุตติมา คำดี. รูปแบบการรักษาและประสิทธิผลของการใช้ยาทราสตูซูแมบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น: การวิเคราะห์ข้อมูลจากสถานการณ์จริง. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2564; 15(3):344-54.

ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 80.02 (95% CI: 77.69–81.62) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เกิน 18 รอบ การรักษามีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 78.74 (95% CI: 76.36–80.90) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาเท่ากับ 12-14 เดือนมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 85.07 (95% CI: 82.24–87.48) เมื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพที่ได้จากการวิเคราะห์ในครั้งนี พบว่า มีอัตราการรอดชีพที่ต่ำกว่าอัตราการรอดชีพจากการศึกษาอื่นที่มาจากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุม การวิเคราะห์ข้อมูลจากสถานการณ์จริงในการศึกษานี้มีข้อยุติ คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการใช้ยาเป็นไปตามแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) แต่ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่ใช้ยาไม่ตรงตามแนวทางกำกับฯ ซึ่งอาจส่งผลให้ประสิทธิผลของการรักษาในรูปของอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่ำกว่าประสิทธิศัภย์ที่มาจากการศึกษาแบบ RCT ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาตามแนวทางกำกับฯ ได้ เนื่องจากขาดข้อมูลสำคัญในการวิเคราะห์ ได้แก่ การประเมินการตอบสนองหรือการกลับเป็นซ้ำ การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา

คำสำคัญ: รูปแบบการรักษา, ประสิทธิภาพ, ยาทรอสตูซุมแมบ, มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น, การวิเคราะห์ข้อมูลจากสถานการณ์จริง

Treatment Pattern and Effectiveness of Trastuzumab in Early Breast Cancer Patient: A Real-world Data Analysis

Witthawat Pantumongkol^{*}, Phorntida Hadnorntun^{*}, Jirawit Yadee[†], Nitichen Kittiratchakool^{*}, Chanida Ekakkararungroj^{*}, Chutima Kumdee^{*}

^{*} Health Intervention and Technology Assessment Program

[†] Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Corresponding author: Witthawat Pantumongkol, witthawat.p@hitap.net

Abstract

This study is a retrospective study using real-world data to compare treatment patterns with the guidelines for drug administration of the National List of Essential Medicine (NLEM) category E(2), and to compare effectiveness with the efficacy of clinical studies. This study focused on the treatment pattern and effectiveness of trastuzumab for early breast cancer (ICD-10 C50). Data were retrieved from the reimbursement database of the NLEM category E(2) during fiscal year 2015-2018. Time to follow-up was truncated at the end of fiscal year 2018. The data were analyzed by using descriptive statistics and non-parametric with Kaplan-Meier method. As a result, there were a total of 2,492 early-stage breast cancer patients, mostly between the ages of 50-59 years (37%), with a median follow-up of 34.98 months (interquartile range 16.75 months). The majority of patients received trastuzumab in accordance with the NLEM category E(2) guideline, 1,996 cases (80%) received drug less than 18 treatment cycles and 2,217 cases (89%) received drug less than 14 months. Subgroup analysis of the less than 14 months found 942 patients (38%) received the drug less than 12 months. Analyses of real-world effectiveness by using survival analysis in all trastuzumab patients found a 4-year survival rate of 80.02% (95% CI: 77.69-81.62); 78.74 % (95% CI: 76.36-80.90) for less than 18 treatment cycles, and 85.07 % (95% CI: 82.24-87.48) for the 12-14 months. These rates were lower than the efficacy reported from randomized controlled trials. Therefore, the present study of real-life data analysis concludes that most of patients received the trastuzumab in line with the NLEM E(2) guideline. Non-adherence may result in reducing the effectiveness of treatment lower than the efficacy from the RCT. However, this study did not explain the reason of non-adherence due to lack of important data, such as responses to treatment, recurrence and occurrence of side effects from drug use.

Keywords: treatment pattern, effectiveness, trastuzumab, early breast cancer, real-world analysis

ภูมิหลังและเหตุผล

ประเทศไทยมีนโยบายเพิ่มการเข้าถึงยาโดยมีบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2) เพื่อให้คนไทยเข้าถึงยาที่มีความจำเป็นเฉพาะตั้งแต่ พ.ศ. 2551 ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาความพยายามในการประเมินผลของนโยบายนี้เพื่อติดตามประเมินผลและปรับปรุงกระบวนการทำงานที่เกี่ยวข้องให้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาสามารถเข้าถึงยาที่มีราคาแพงได้อย่างเสมอภาค (equity) และเท่าเทียม (equality) ทุกสิทธิการรักษา⁽¹⁾

การประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการคัดเลือกยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ (2) เนื่องจากประเทศไทยมีทรัพยากรจำกัด ดังนั้นรัฐบาลและกองทุนหลักประกันสุขภาพจึงให้ความสำคัญกับการนำข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ ซึ่งเป็นเครื่องมือหนึ่งในการตัดสินใจเชิงนโยบายเพื่อพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ด้านสุขภาพ รวมถึงการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽²⁻⁴⁾ ตลอดจนการกำกับและติดตามประเมินผล โดยเฉพาะในกรณียาบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีความจำเป็น แต่มีราคาแพง ซึ่งกองทุนหลักประกันสุขภาพเป็นผู้รับผิดชอบภาระงบประมาณทั้งหมด จำเป็นต้องใช้ประโยชน์จากการศึกษาประเภทนี้เพื่อจัดสรรงบประมาณที่เหมาะสมในอนาคต รวมถึงเป็นหลักฐานทางวิชาการในการปรับปรุงรายการยาของบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป⁽⁵⁾

การประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุขแบบดั้งเดิมมักเปรียบเทียบต้นทุนกับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุม (randomized controlled trial: RCT) เนื่องจากการศึกษา RCT มีระเบียบวิธีที่ดี มีความถูกต้องภายในสูง (internal validity) มีการควบคุมอคติ (bias) หรือปัจจัยกวน (confounding factor) ที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical effect) อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบ RCT มีข้อจำกัดในการสะท้อนการปฏิบัติงานที่แท้จริง เช่น ประชากรในสถานการณ์จริงมีคุณลักษณะที่แตกต่างจากกลุ่มประชากรในการศึกษา ระยะเวลาที่ทำการศึกษาสั้นเกินไป

หรือไม่ได้เป็นการเปรียบเทียบทางตรง (direct comparison) ของเทคโนโลยีที่สนใจ⁽⁶⁾ ทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาแบบ RCT เป็นเพียงประสิทธิภาพ (efficacy) ซึ่งแตกต่างจากประสิทธิผล (effectiveness) ที่เกิดขึ้นในสถานการณ์จริง (real-world data) เช่น ประชากรที่อยู่ในสถานการณ์จริงมักมีโรคร่วมที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางคลินิกมากกว่าประชากรที่อยู่ในการศึกษาแบบ RCT หรือประชากรที่อยู่ในสถานการณ์จริงมักมีความร่วมมือในการรับประทานยา (adherence) น้อยกว่าประชากรที่อยู่ในการศึกษาแบบ RCT เนื่องจากประชากรที่อยู่ในการศึกษาแบบ RCT ถูกควบคุมให้ปฏิบัติตาม protocol ของการศึกษาอย่างเคร่งครัดและถูกติดตาม (follow-up) อย่างต่อเนื่องตลอดการศึกษา⁽⁷⁾

ปัจจุบันการวิเคราะห์ข้อมูลในสถานการณ์จริง (real-world analysis) มีความสำคัญมากขึ้นทั้งด้านการตัดสินใจเชิงนโยบาย ด้านอุตสาหกรรม และทางด้านการทำวิจัยเพื่อนำข้อมูลไปใช้ประกอบการกำหนดนโยบาย เช่น ผู้จ่ายเงิน (payers) ต้องการข้อมูลเพื่อการจัดสรรงบประมาณที่เหมาะสมในการพัฒนาผลลัพธ์ทางคลินิกและเพิ่มการเข้าถึงเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ตลอดจนกำกับติดตามการใช้ยาให้เป็นไปตามเงื่อนไขส่งจ่ายยา ภาคอุตสาหกรรมต้องการข้อมูลเพื่อสร้างโอกาสในการพัฒนาแนวทางการตั้งราคาหรือการเบิกจ่าย รวมถึงนักวิจัยต้องการข้อมูลสำหรับทำการศึกษาวิจัยเพื่อตอบคำถามเชิงนโยบายภายใต้ระยะเวลาและงบประมาณที่จำกัด⁽⁵⁾ ดังนั้น การศึกษานี้จึงทำการคัดเลือกกรณีศึกษาของยาที่มีข้อบ่งชี้ที่บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยศึกษารูปแบบการรักษา จากข้อมูลจากสถานการณ์จริงเพื่อเปรียบเทียบกับแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งคัดเลือกกรณีศึกษาด้วยเกณฑ์การคัดเลือกซึ่งประกอบด้วย (1) เป็นยาที่มีแนวโน้มการใช้ยาสูงขึ้นในประเทศไทยหรือเป็นยาที่มีราคาสูง (2) บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติไม่น้อยกว่า 3 ปี และ (3) สามารถวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพได้จากข้อมูลการเสียชีวิต ซึ่งการวิเคราะห์ในครั้งนี้ได้คัดเลือกการใช้ยา trastuzumab ที่มีข้อบ่งชี้ใน

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (early breast cancer) เนื่องจากมีแนวโน้มการใช้ยาสูง/ก่อภาระงบประมาณสูงที่สุด (เฉลี่ย 579 ล้านบาทต่อปี) โดยบรรจุอยู่ในบัญชียา จ(2) มาแล้วมากกว่า 3 ปี และวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของการเสียชีวิต

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยใช้ข้อมูลจากสถานการณจริงมาวิเคราะห์รูปแบบการรักษาเปรียบเทียบกับแนวทางกำกับการใช้ยาในบัญชี จ(2) ซึ่งถูกกำหนดเป็นเงื่อนไขของบัญชียาหลักแห่งชาติ

กรอบการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์รูปแบบการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่ได้รับยา trastuzumab ระหว่างปีงบประมาณ 2558–2561 จากฐานข้อมูลระบบสารสนเทศการเบิกจ่ายชดเชยยาบัญชี จ(2) ซึ่งจะครอบคลุมข้อมูลการเบิกจ่ายชดเชยยาสำหรับผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคม และติดตามสถานะของการได้รับยาและการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ตั้งแต่วันที่ได้รับยาครั้งแรก ช่วงปีงบประมาณ 2558–2562 โดยกำหนดวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2562 เป็นวันสิ้นสุดการติดตาม (cut-off date)

การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นตามเงื่อนไขและแนวทางกำกับการใช้ยา trastuzumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁶⁾ กำหนดขนาดยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้สำหรับมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นไว้เป็น 2 กรณี ได้แก่ (1) กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยา trastuzumab ได้ไม่เกิน 18 ครั้ง ภายใน 1 ปี หากมีกรณีจำเป็นอนุโลมได้ไม่เกิน 14 เดือน และ (2) กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 1 สัปดาห์ โดยให้ยา trastuzumab ทุก 1 สัปดาห์จนครบ 12 สัปดาห์และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 จนครบ 1 ปี แต่ไม่เกิน 14

เดือน การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab เพียงอย่างเดียว เนื่องจากการเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการยา paclitaxel ไม่ได้รวมอยู่ในฐานข้อมูลเดียวกันกับยา trastuzumab อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยสามารถสรุปได้ว่าการใช้ trastuzumab ในการวิเคราะห์ครั้งนี้เป็นการใช้ร่วมกับยา paclitaxel ซึ่งเป็นไปตามเงื่อนไขการขออนุมัติก่อนการใช้ยา (pre-authorization) ตามแนวทางกำกับการใช้ยา trastuzumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

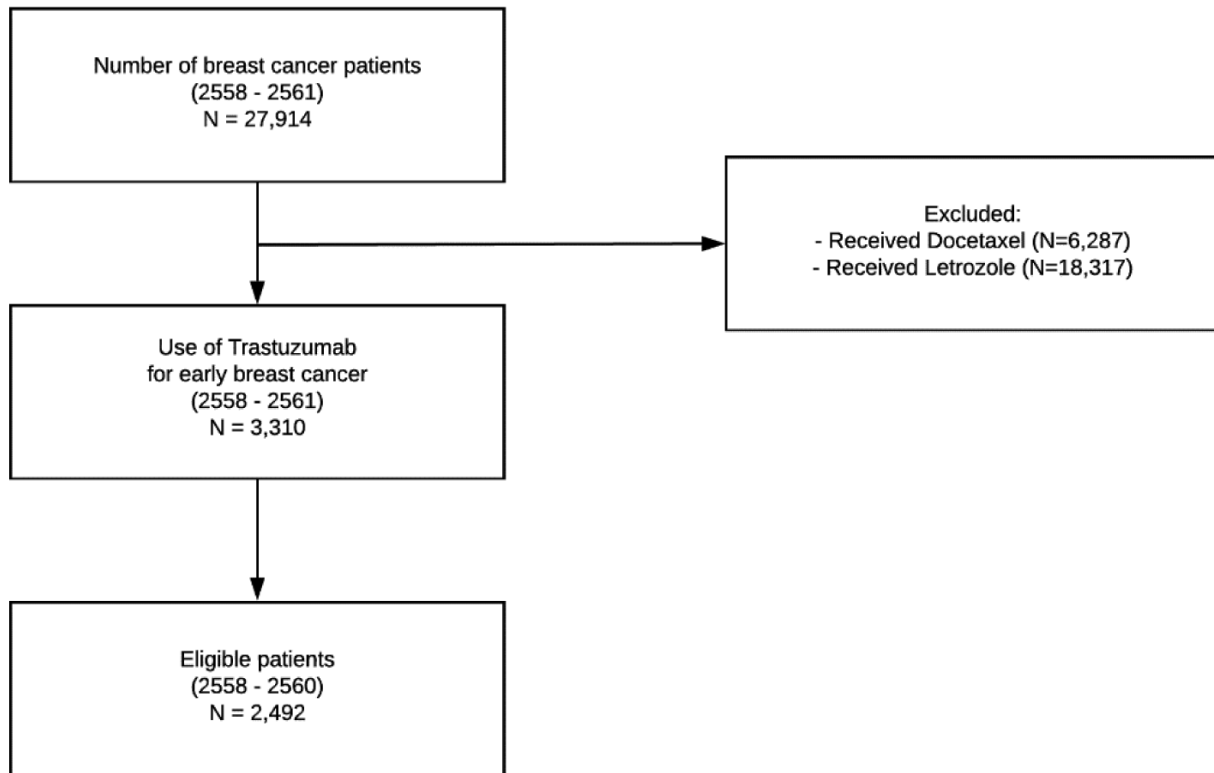
การคัดเลือกผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์

การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ตามเกณฑ์อนุมัติการใช้ยาที่ระบุไว้ในแนวทางกำกับการใช้ยา จ(2) ประกอบด้วย (1) ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีคือมี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1 และ (2) ใช้ trastuzumab เป็น adjuvant therapy ซึ่งผู้ป่วยจากฐานข้อมูลระบบสารสนเทศการเบิกจ่ายชดเชยยาบัญชี จ(2) ในปีงบประมาณ 2558–2561 มีจำนวน 27,914 ราย เมื่อคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab จะเหลือจำนวน 3,310 ราย ทั้งนี้ เมื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ครั้งแรกก่อนปีงบประมาณ 2561 เพื่อเว้นช่วงระยะเวลาสำหรับติดตาม (follow-up time) จะมีผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา trastuzumab ข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น จำนวนทั้งสิ้น 2,492 ราย ดังภาพที่ 1

การวิเคราะห์ผลการศึกษา

การศึกษานี้จำแนกวิธีการวิเคราะห์เป็น 3 ส่วนสำคัญ ดังนี้

1. การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โดยวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา เช่น เพศ อายุ (ณ ช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา) สิทธิการรักษา เศรษฐฐานะ เขตสุขภาพที่เข้ารับการรักษา ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่ากลางและค่าการกระจาย
2. การวิเคราะห์รูปแบบการรักษา โดยวิเคราะห์รูป



ภาพที่ 1 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับการวิเคราะห์รูปแบบการรักษารวมทั้งการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีรหัสวินิจฉัยโรค C50

แบบการรักษาที่ขึ้นอยู่กับลักษณะโรคและยา สำหรับยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น สนใจศึกษาร้อยละของการได้รับยาตามแนวทางกำกับฯ (18 รอบการรักษา หรือ ไม่เกิน 14 เดือน) มัธยฐานระยะเวลาในการติดตาม (median follow-up time) ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่ากลางและค่าการกระจาย

3. การวิเคราะห์ประสิทธิผล กำหนดผลลัพธ์หลัก คือ การรอดชีพ (การเสียชีวิต) ซึ่งรวมการเสียชีวิตจากโรคและการเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นๆ โดยวัดอัตราการรอดชีพ ณ ปีที่ 1, 2, 3 และ 4 ตลอดจนค่ามัธยฐานการรอดชีพ (median survival time) ด้วยสถิติ nonparametric ใช้วิธี Kaplan-Meier และทำการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพของกลุ่มย่อย จำแนกตาม (1) จำนวนรอบการรักษา (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ครั้ง และมากกว่า 18 ครั้ง) และ (2) ระยะเวลาของการรักษา (น้อยกว่า 12 เดือน, 12-14 เดือน

และมากกว่า 14 เดือน) โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการรอดชีพด้วยวิธี log rank test และกำหนด p -value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

1. ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคมพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นได้รับยา trastuzumab ในช่วงปีงบประมาณ 2558-2560 จำนวนทั้งสิ้น 2,492 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ ณ วันเริ่มการรักษาอยู่ที่ 51 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 50-59 ปี (ร้อยละ 37.20) โดยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิง (ร้อยละ 99.80) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีบัตรสวัสดิการแห่งรัฐ (ร้อยละ 72.15) ทั้งนี้ ผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ในช่วงปีงบประมาณ 2558–2560 (N=2,492)

Data	Number
Age at treatment with trastuzumab (years)	
Mean (SD)	50.89 (9.76)
Median (IQR)	51 (13)
Number of patients classified by age group (persons)	
0-29 years-old (percent)	30 (1.20)
30-39 years-old (percent)	285 (11.43)
40-49 years-old (percent)	779 (31.26)
50-59 years-old (percent)	927 (37.20)
≥ 60 years-old (percent)	471 (18.90)
Number of patients classified by sex (persons)	
Male (percent)	5 (0.20)
Female (percent)	2,487 (99.80)
Number of patients with government income subsidy cards (persons)	
Yes (percent)	694 (27.85)
No (percent)	1,798 (72.15)
Number of patients classified by insurance scheme (persons)	
Universal Health Coverage Scheme (percent)	1,725 (69.22)
Social Security Scheme (percent)	764 (30.78)
Number of patients classified by health region (person)	
region 1 north (percent)	233 (9.35)
region 2 north (percent)	124 (4.98)
region 3 north (percent)	83 (3.33)
region 4 central (percent)	308 (12.36)
region 5 central (percent)	158 (6.34)
region 6 central (percent)	148 (5.94)
region 7 northeast (percent)	123 (4.94)
region 8 northeast (percent)	128 (5.14)
region 9 northeast (percent)	111 (4.45)
region 10 northeast (percent)	109 (4.37)
region 11 south (percent)	129 (5.18)
region 12 south (percent)	110 (4.41)
region 13 Bangkok (percent)	728 (29.21)

ส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในพื้นที่เขต 13 กรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 29.21) รองลงมาคือพื้นที่เขต 4 (ร้อยละ 12.36) และพื้นที่เขต 1 (ร้อยละ 9.35) ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

2. ผลการวิเคราะห์รูปแบบการรักษา

การวิเคราะห์รูปแบบการรักษาของยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นจะพิจารณาตามแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ของบัญชียาหลักแห่งชาติที่กำหนดขนาดยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นไว้เป็น 2 กรณี ได้แก่ (1) กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยา trastuzumab ได้ไม่เกิน 18 ครั้ง ภายใน 1 ปี หากมีกรณีจำเป็นอนุโลมได้ไม่เกิน 14 เดือน และ (2) กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 1 สัปดาห์ โดยให้ยา trastuzumab ทุก 1 สัปดาห์จนครบ 12 สัปดาห์และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 จนครบ 1 ปี แต่ไม่เกิน 14 เดือน ดังนั้น หากการสั่งใช้ยาเป็นไปตามแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ผู้ป่วยจะได้รับยา trastuzumab ทั้งสิ้น 18 ครั้ง ต่อ 1 คอร์สการรักษาภายในเวลาไม่เกิน 14 เดือน ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลจะแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ ได้แก่ (1) การวิเคราะห์ตามจำนวนครั้งของการได้รับยา ผลการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยจำนวน 1,996 ราย (ร้อยละ 80) ได้รับยาไม่เกิน 18 ครั้งตามแนวทางกำกับฯ โดยผู้ป่วยอีก 496 ราย (ร้อยละ 20) ได้รับยามากกว่า 18 ครั้ง โดยมีมีมาตรฐานของการได้รับยา 17 ครั้ง (พิสัยควอไทล์ 4 ครั้ง) และ (2) การวิเคราะห์ตามระยะเวลาที่ได้รับยา ซึ่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากสถานการณ์จริงพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 2,217 ราย (ร้อยละ 89) ได้รับยาไม่เกิน 14 เดือน โดยผู้ป่วยอีก 275 ราย (ร้อยละ 11) มีระยะเวลาได้รับยามากกว่า 14 เดือน โดยมีมีมาตรฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา 11.9 เดือน (พิสัยควอไทล์ 2.3 เดือน) เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ที่ได้รับยาภายในระยะเวลาไม่เกิน 14 เดือน พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 1,275 ราย (ร้อยละ 58) ได้รับยาภายใน 12–14 เดือน และผู้ป่วย

ตารางที่ 2 รูปแบบการรักษาของยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

Data	Number (percent)
Number of patients classified by number of receiving drug (persons)	
Patients receiving drug \leq 18 cycles (percent)	1,996 (80.10)
Patients receiving drug $>$ 18 cycles (percent)	496 (19.90)
Number of cycles, mean (SD)	15.69 (5.12)
Number of cycles, median (IQR)	17 (4)
Number of patients classified by months of receiving drug (persons)	
Patient receiving drug $<$ 12 months (percent)	942 (37.80)
Patient receiving drug 12-14 months (percent)	1,275 (51.16)
Patient receiving drug $>$ 14 months (percent)	275 (11.04)
Mean (SD)	11.47 (4.82)
Median (IQR)	11.9 (2.3)

942 ราย (ร้อยละ 42) มีระยะเวลาที่ได้รับยาน้อยกว่า 12 เดือน ดังตารางที่ 2

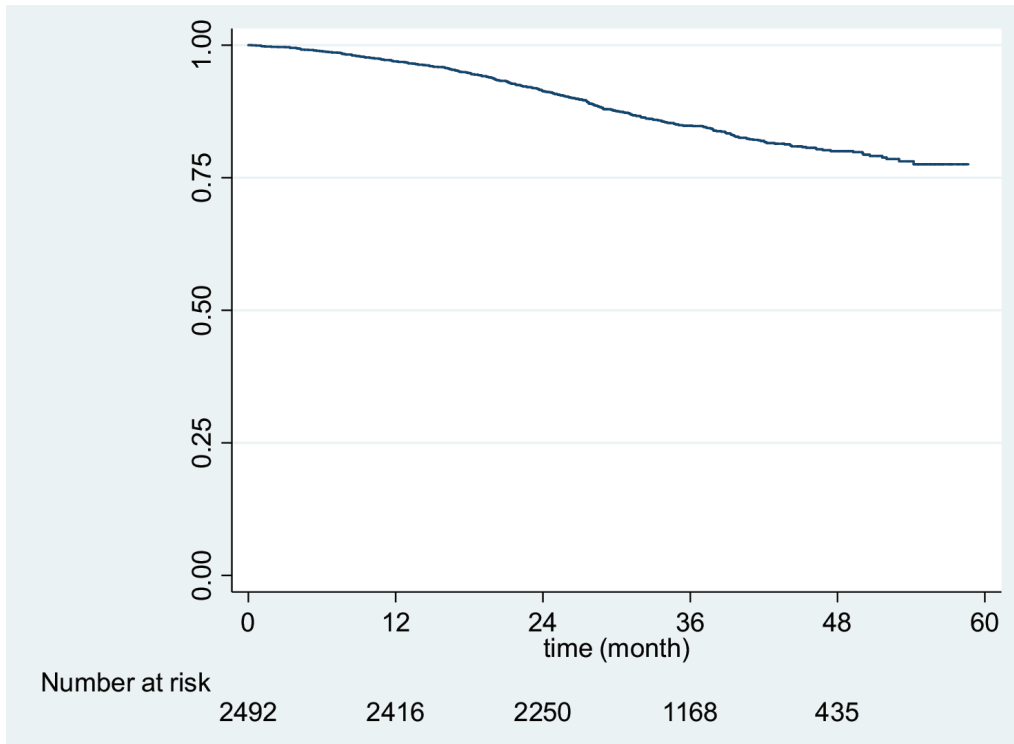
3. ประสิทธิภาพของการใช้ยา

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ในข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น โดยวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา trastuzumab จำนวน 2,492 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 401 ราย (ร้อยละ 16) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 80.02 (95% CI: 77.97–81.90) โดยมีมีฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา (median follow-up time) จำนวน 34.98 เดือน (พิสัยควอไทล์ 16.75 เดือน) ดังภาพที่ 2

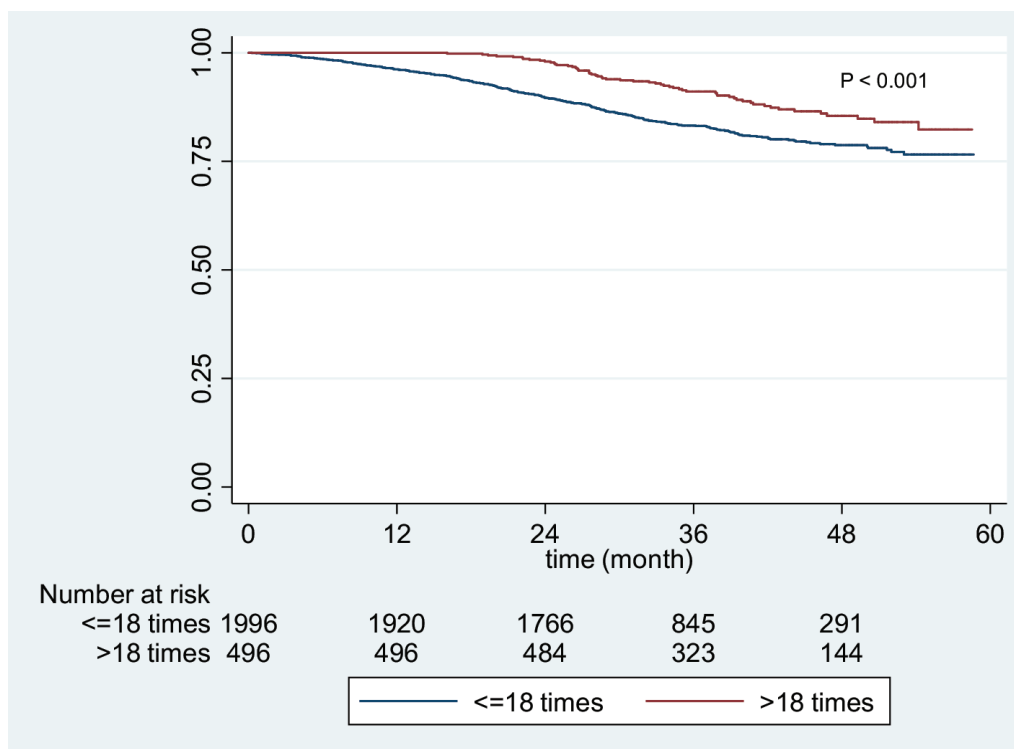
การวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่ได้รับยา trastuzumab ไม่เกิน 18 รอบการรักษา จำนวน 1,921 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ไม่เกิน 18 รอบการรักษาเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 343 ราย (ร้อยละ 17.86) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 78.74 (95% CI: 76.36–80.90) โดยมีมีฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา จำนวน 33.91 เดือน

(พิสัยควอไทล์ 15.51เดือน) ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิน 18 รอบการรักษาเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 11.93) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 85.47 (95% CI: 81.24–88.81) โดยมีมีฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา จำนวน 40.57 เดือน (พิสัยควอไทล์ 16.01 เดือน) ดังภาพที่ 3

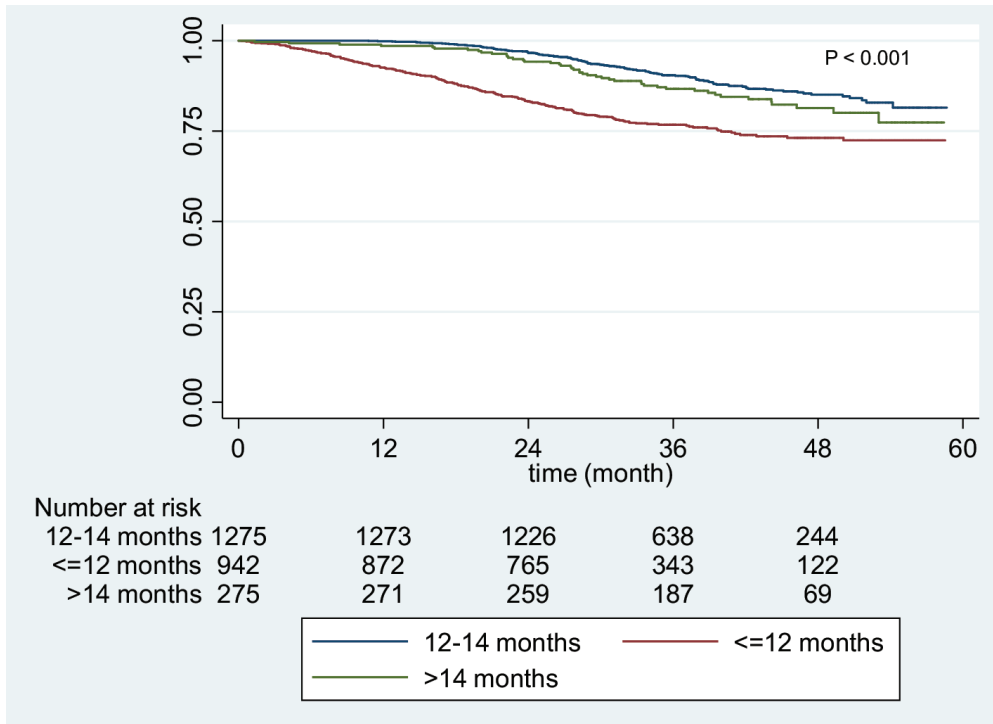
การวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่ได้รับยา trastuzumab เป็นระยะเวลาเท่ากับ 12–14 เดือน จำนวน 1,275 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab เป็นระยะเวลาเท่ากับ 12–14 เดือนเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 137 ราย (ร้อยละ 11) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 85.07 (95% CI: 82.24–87.48) โดยมีมีฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา จำนวน 37.46 เดือน (พิสัยควอไทล์ 16.79 เดือน) สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาได้รับยาน้อยกว่า 12 เดือน เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 219 ราย (ร้อยละ 25.09) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 73.11 (95% CI: 69.55–76.32) โดยมีมีฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา จำนวน 32.46 เดือน (พิสัยควอไทล์ 15.67 เดือน) ขณะที่ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาได้รับยามากกว่า 12 เดือน เสียชีวิต



ภาพที่ 2 อัตรารอดชีพของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ trastuzumab



ภาพที่ 3 อัตรารอดชีพของผู้ป่วยวิเคราะห์ตามจำนวนรอบการรักษา



ภาพที่ 4 อัตรารอดชีพของผู้ป่วยวิเคราะห์ตามระยะเวลาของการรักษา, น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือนเทียบกับ 12-14 เดือน $P < 0.001$, มากกว่า 14 เดือนเทียบกับ 12-14 เดือน $P = 0.19$

ชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 16.54) และมีอัตราการรอดชีพที่ 4 ปี เป็นร้อยละ 81.38 (95% CI: 75.35–86.07) โดยมีมัธยฐานระยะเวลาของการติดตามการรักษา จำนวน 40.52 เดือน (พิสัยควอไทล์ 14.98 เดือน) ดังภาพที่ 4

วิจารณ์

ผลการวิเคราะห์รูปแบบการรักษาจากข้อมูลสถานการณ์จริงตามจำนวนครั้งของการได้รับยา แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) ได้รับยาครบตามแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2)⁽⁶⁾ ที่กำหนดไว้ให้ผู้ป่วยรับยาได้ไม่เกิน 18 ครั้ง ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ตามระยะเวลาที่ได้รับยาที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 89) ได้รับยาภายในระยะเวลาไม่เกิน 14 เดือน โดยผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เกิน 14 เดือนพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 58 ได้รับยาภายในระยะ

เวลาระหว่าง 12-14 เดือน ส่วนผู้ป่วยอีกร้อยละ 42 ได้รับยาเป็นระยะเวลาสั้นกว่า 12 เดือน ทั้งนี้ การวิเคราะห์ในครั้งนี้อธิบายไม่ได้ว่าการที่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาตามแนวทางกำกับฯ เกิดจากสาเหตุใด เนื่องด้วยข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลมีข้อจำกัดในการบันทึกข้อมูลที่จำเป็นในการวิเคราะห์ เช่น การประเมินการตอบสนองหรือการกลับเป็นซ้ำ การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ซึ่งส่งผลให้ขาดข้อมูลสำคัญในการวิเคราะห์เพื่ออธิบายสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือหยุดยาได้ ดังนั้นในอนาคตควรมีการวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกันทั้งในเชิงปริมาณ (quantitative) และเชิงคุณภาพ (qualitative) เพื่อประโยชน์ในการพัฒนาข้อเสนอแนะในการปรับปรุงแนวทางกำกับฯ ให้เหมาะสมและสอดคล้องกับการรักษาหรือการปฏิบัติงานจริงในโรงพยาบาล โดยเฉพาะผู้ดูแลระบบกำกับติดตามการเบิกจ่ายยา จ(2) และควรสร้างระบบฐานข้อมูลเพื่อติดตามการใช้ยาบัญชี จ(2) โดยเพิ่มการนำเข้าข้อมูลที่จำเป็นต่อ

การติดตาม เช่น ข้อมูลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา การดื้อยา รวมถึงการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และนำข้อมูลจากฐานข้อมูลมาวิเคราะห์รูปแบบการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้การใช้ยาเป็นไปตามแนวทางกำกับฯ ตลอดจนเพื่อประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาเปรียบเทียบกับประสิทธิศักร์ที่ได้มาจากการศึกษา RCT

ผู้ป่วยที่ได้รับยา trastuzumab ครบตามแนวทางกำกับฯ (12-14 เดือน) มีอัตราการรอดชีพที่ระยะเวลา 48 เดือน สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ตรงตามแนวทางกำกับฯ (น้อยกว่า 12 เดือนหรือมากกว่า 14 เดือน) ทั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์การรอดชีพในการศึกษานี้กับการศึกษาของ รณชัย คงสกนธ์และคณะ (2562)⁽⁸⁾ จะพบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาได้รับยา trastuzumab เท่ากับ 12-14 เดือน มีอัตราการรอดชีพร้อยละ 85 ซึ่งต่ำกว่าผลการทำนายอัตราการรอดชีพจากแบบจำลอง Markov (predicted overall survival) ที่มีอัตราการรอดชีพที่ระยะเวลา 48 เดือนเท่ากับร้อยละ 87 อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับผลการวิเคราะห์การรอดชีพในการศึกษาของ Perez et al. (2011)⁽⁹⁾ ซึ่งเป็นการศึกษา RCT ที่สำคัญและถูกอ้างอิงไว้ในการศึกษาของรณชัย คงสกนธ์และคณะ (2562)⁽⁸⁾ พบว่า การศึกษานี้ให้ผลการวิเคราะห์การรอดชีพที่น้อยกว่าโดยการมีอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยได้รับยา trastuzumab เท่ากับร้อยละ 93 เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแบบ RCT แต่การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาโดยวิเคราะห์ข้อมูลในสถานการณ์จริงซึ่งปราศจากการควบคุม จึงอาจส่งผลให้การปฏิบัติ (compliance) ของผู้ป่วยแตกต่างจากการศึกษาที่เป็น RCT ตลอดจนการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อประสิทธิศักร์ของยาที่ดีกว่าประสิทธิผลที่ได้จากข้อมูลในสถานการณ์จริง

ข้อยุติ

การวิเคราะห์ข้อมูลจากสถานการณ์จริงจากกรณีศึกษาของการใช้ยา trastuzumab ช้อบ่งใช้มะเร็งเต้านม

ระยะเริ่มต้นในการศึกษานี้มีข้อยุติ คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการใช้ยาเป็นไปตามแนวทางกำกับฯ แต่ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่ใช้ยาไม่ตรงตามแนวทางกำกับฯ ซึ่งอาจส่งผลให้ประสิทธิผลของการรักษาในรูปของอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่ำกว่าประสิทธิศักร์ที่ได้มาจากการศึกษาแบบ RCT ซึ่งการศึกษาไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาตามแนวทางกำกับฯ ได้ เนื่องจากขาดข้อมูลสำคัญในการวิเคราะห์ ได้แก่ การประเมินการตอบสนองหรือการกลับเป็นซ้ำและการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะต่อระบบกำกับติดตามบัญชียา จ(2) โดยคณะทำงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชียา จ(2) และยาที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้ ควรพิจารณาให้มีการวัดผลลัพธ์ของยาแต่ละรายการลงในแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชียา จ(2) เพื่อใช้สำหรับติดตามผลลัพธ์ของการใช้ยาในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

โครงการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) นักวิชาการ ผู้บริหารและผู้กำหนดนโยบายจากทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ที่อนุเคราะห์ข้อมูลสำหรับการศึกษานี้

References

1. National Drug System Development Committee. The 2008 National List of Essential Medicines [internet]. 2008 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2551/E/051/12.PDF>. (in Thai)
2. Cookson R, Hutton J. Regulating the economic evaluation of pharmaceuticals and medical devices: a European perspective. *Health Policy* 2003;63(2):167-78.
3. Davies L, Coyle D, Drummond M. Current status of economic appraisal of health technology in the European Community: report of the network. The EC Network on the Methodology of Economic Appraisal of Health Technology. *Soc Sci Med* 1994;38(12):1601-7.



4. Drummond M, Jönsson B, Rutten F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health policy* 1997;40(3):199-215.
5. Nason E, Husereau D. Roundtable on real world evidence system readiness—Are we ready to use routinely collected data to improve health system performance. Alberta: Institute on Health Economics; 2014.
6. National Drug System Development Committee. The 2018 national list of essential medicines [internet]. 2018 [cited 2020 Sep 30] Available from: <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2561/E/230/T11.PDF>. (in Thai)
7. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”. *The Lancet* 2005;365(9453):82-93.
8. Kongsakon R, Lochid-amnuay S, Kapol N, Pattanaprateep O. From research to policy implementation: trastuzumab in early-stage breast cancer treatment in Thailand. *Value in Health Regional Issues* 2019;18:47-53.
9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(25):3366-73.