

เอกสารวิชาการ

เรื่อง การจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษา
โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer)
เพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ

โดย

นางสาวธนิศา ทาทอง

ตำแหน่ง เกสัชกรปฏิบัติการ ตำแหน่งเลขที่ ๕๓๘

กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา กองยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พ.ศ.๒๕๖๖

คำนำ

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลของ GLOBOCAN พ.ศ. 2563 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 4 ของโรคมะเร็งที่พบในประเทศไทยรองจากโรคมะเร็งตับ โรคมะเร็งปอด และ โรคมะเร็งเต้านม อีกทั้งยังเป็นโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้เสียชีวิตมากเป็นอันดับ 3 รองจากโรคมะเร็งตับ และ โรคมะเร็งปอด โดยในปี พ.ศ. 2563 มีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงรายใหม่จำนวน 20,748 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจำนวน 11,331 ราย จากข้อมูลสถานการณ์ทั่วโลกพบว่า จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วยเช่นกัน

แม้ว่าในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจะมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้สามารถใช้ได้แต่รายการยาที่มียังไม่ครอบคลุมการรักษาในทุกระยะของโรค อีกทั้งยังมียาหรือสูตรยาอีกหลายรายการที่มีประสิทธิผล มีความปลอดภัย และได้รับการบรรจุไว้ในแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากลแต่ยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น เพื่อให้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการทบทวนและปรับปรุงอย่างต่อเนื่องตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์และราคายาที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่เป็นระยะ จึงต้องดำเนินการศึกษานี้ขึ้น

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง สำหรับใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติและคณะทำงานภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และนำไปสู่การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความสอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์และข้อมูลแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

ธนิศา ทาทอง
สิงหาคม 2565

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก ซึ่งมีแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยและอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง วิธีการรักษาด้วยยาจึงเป็นส่วนสำคัญของการรักษาที่ช่วยให้ผู้ป่วยหายจากโรคหรือมีระยะเวลารอดชีพนานขึ้น

ผลการสืบค้นข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง พบว่า สูตรยาที่มีการแนะนำในแนวทางการรักษาระดับสากลและแนวทางการรักษาของประเทศไทย ประกอบด้วย FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI และ 5-FU/LV ซึ่งในบัญชียาหลักแห่งชาติมีเพียง 5-FU/LV เท่านั้น โดยจากข้อมูลประสิทธิผลของยาพบว่า สูตรยาอื่น ๆ ที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติมีประสิทธิผลดีกว่า มีความสะดวกในการบริหารยามากกว่า แต่มีราคาสูงกว่ายาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่วนในแง่ของข้อมูลความปลอดภัย พบว่า ยาเคมีบำบัดแต่ละตัวมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่สามารถจัดการได้ หรือ สามารถหายได้เองหลังจากหยุดยา

เมื่อนำเสนอข้อมูลวิชาการต่อคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พบว่ามีมติต่อรายการยาในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่สอดคล้องกัน คือ ส่วนที่ 1 มีมติคัดเลือกยา irinotecan HCl รูปแบบ sterile sol ส่วนที่ 2 มีมติเพิ่มเงื่อนโซยา capecitabine รูปแบบ cap และ ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol ส่วนที่ 3 มีมติไม่เพิ่มเงื่อนโซยา tegafur + uracil รูปแบบ cap และ ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol (เงื่อนโซ adjuvant stage II colorectal cancer) และ ส่วนที่ 4 มีมตินำยา tegafur + uracil รูปแบบ cap ความแรง 100/224 mg ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อเสนอแนะระยะสั้นในทางปฏิบัติที่ได้จากการศึกษานี้คือ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการทบทวนและปรับปรุงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่เป็นระยะ โดยมุ่งเน้นรายการยาหรือข้อบ่งใช้ที่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา และได้รับการแนะนำอยู่ในแนวทางการรักษาที่ยอมรับในระดับสากล

ข้อเสนอแนะระยะยาวในเชิงนโยบายที่ได้จากการศึกษานี้คือ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการปรับปรุงกลไก หรือ แนวทางในการจัดทำข้อมูลวิชาการ รวมถึงมีการพัฒนาโครงการเข้าถึงยาของผู้ป่วยในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อสนับสนุนข้อบ่งใช้ที่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งจะส่งผลทำให้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติมีข้อมูลครบถ้วนและสามารถตัดสินใจรวดเร็วยิ่งขึ้น และส่งผลทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างทันที่ แบบเท่าเทียมกันในทุกสิทธิการรักษาพยาบาล และ ไม่ล้มละลายจากการรักษาการเจ็บป่วยที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงมาก

กิตติกรรมประกาศ

เอกสารวิชาการฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้จัดทำต้องขอขอบคุณ ศ.กิตติคุณ นพ.เกรียง ตั้งสง่า (ประธานอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ) นพ. ชรินทร์ ลิ้มวงศ์ (ประธานคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ) รศ.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ (ประธานคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา) ตลอดจนคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา ที่ได้ให้การสนับสนุนการจัดทำข้อมูล การให้ข้อมูล ตลอดจนคำแนะนำที่เป็นประโยชน์มาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ii
กิตติกรรมประกาศ	iv
สารบัญ	v
สารบัญรูป	vii
สารบัญตาราง	viii
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา	2
1.3 ขอบเขตการศึกษา	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	3
1.6 คำสำคัญ	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
2.1 ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	4
2.2 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	10
2.3 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	14
2.4 คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	15
2.5 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาวโรคมะเร็งและรังสีรักษา	15
2.6 แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	15
2.7 โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	16
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	20
3.1 รูปแบบการศึกษา	20
3.2 ระยะเวลาดำเนินการศึกษา	20
3.3 ขั้นตอนการศึกษา	20

	หน้า
บทที่ 4 ผลการศึกษา	22
4.1 ข้อมูลสรุปรายการยาและข้อบ่งใช้ที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ	22
4.2 ข้อมูลระดับความรุนแรงและภาวะของโรค	23
4.3 ข้อมูลแนวทางการรักษาที่แนะนำการใช้ยาที่เสนอ	23
4.4 ข้อมูลประสิทธิผลของยาที่เสนอ	26
4.5 ข้อมูลความปลอดภัยของยา	33
4.6 ข้อมูลผลกระทบต่องบประมาณและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา	35
4.7 ผลการพิจารณาโดยคณะทำงาน/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง	36
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	41
5.1 สรุปผลการศึกษา	41
5.2 ข้อเสนอแนะ	42
เอกสารอ้างอิง	44

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	12
รูปที่ 2 ขั้นตอนการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะพิจารณา	14

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	8
ตารางที่ 2 รายการยาที่มีผู้ยื่นแบบเสนอยาเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ รอบปี พ.ศ. 2562- 2564 ในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	22
ตารางที่ 3 สูตรยาที่ได้รับการแนะนำโดย NCCN guideline 2021 สำหรับใช้ในการรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	24

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก โดยจากข้อมูลของ GOLBOCAN ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 3 ของประชากรทั่วโลก รองจากโรคมะเร็งเต้านม และ โรคมะเร็งปอด และ เป็นโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้เสียชีวิตมากเป็นอันดับ 2 รองจากโรคมะเร็งปอด ⁽¹⁾

สำหรับในประเทศไทย จากข้อมูลของ GLOBOCAN พ.ศ. 2563 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 4 รองจากโรคมะเร็งตับ โรคมะเร็งปอด และ โรคมะเร็งเต้านม อีกทั้งยังเป็นโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้เสียชีวิตมากเป็นอันดับ 3 รองจากโรคมะเร็งตับ และ โรคมะเร็งปอด และหากพิจารณาในแง่ตัวเลขจำนวนผู้ป่วยของประเทศไทย พบว่า ในปี พ.ศ. 2563 มีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงรายใหม่จำนวน 20,748 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจำนวน 11,331 ราย ทั้งนี้ จากข้อมูลสถานการณ์ทั่วโลกพบว่า จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วยเช่นกัน ⁽²⁾

แม้ว่าในปัจจุบัน การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจะมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้สามารถใช้ได้ แต่รายการยาที่มียังไม่ครอบคลุมการรักษาในทุกระยะของโรค อีกทั้งยังมียาหรือสูตรยาอีกหลายรายการที่มีประสิทธิผล มีความปลอดภัย และได้รับการบรรจุไว้ในแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากลแต่ยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อันเนื่องมาจากการที่ยาเหล่านั้นเป็นยาที่มีราคาแพง หรือ มีผลกระทบงบประมาณสูง หรือ มีแนวโน้มว่าจะไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เช่น กรณีศึกษาการใช้ยาในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะลุกลาม (advanced colorectal cancer) หรือ ระยะแพร่กระจาย (metastasis colorectal cancer) ซึ่งปัจจุบันมีเพียงยาสูตร 5-FU/LV (fluorouracil และ leucovorin) เท่านั้นที่ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ดังกล่าว ⁽³⁾ ในขณะที่แนวทางการรักษาซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับสากลอย่าง National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines แนะนำให้ใช้ยาสูตร FOLFOX (5-FU + leucovorin + oxaliplatin) หรือ CapeOx (capecitabine + oxaliplatin) ⁽⁴⁾ เป็นต้น โดยเหตุผลหลักที่ทางบัญชียาหลักแห่งชาติไม่เพิ่มข้อบ่งใช้ของยาดังกล่าวไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติในรอบการพิจารณาที่ผ่านมา เนื่องจากราคายาสูตร FOLFOX หรือ CapeOx ณ ขณะนั้น ยังมีราคาสูงและไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยซึ่งอ้างอิงจากผลการศึกษา

ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย พ.ศ. 2558⁽⁵⁾

ปัจจุบัน (พ.ศ. 2563) ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงหลายรายการมีราคาที่ลดลงมาก เนื่องจากมียาชื่อสามัญจำหน่าย อีกทั้ง ยาบางรายการอย่างยา capecitabine ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยารับประทาน (oral formulation) ยังช่วยเพิ่มความสะดวกในการบริหารยาได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และ ยังช่วยลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ด้วย ดังนั้นเพื่อให้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการทบทวนและปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง ตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์และราคายาที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่เป็นระยะ จึงควรมีการจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ตามแนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความสอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และ ข้อมูลแนวทางการรักษาในปัจจุบันต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง สำหรับใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะทำงานภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และนำไปสู่การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความสอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์และข้อมูลแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

1.3 ขอบเขตของการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้จะดำเนินการสืบค้นข้อมูลหลักทางเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และ ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ทั้งในประเทศและต่างประเทศ จากฐานข้อมูล Pubmed, UptoDate, Micromedex, ScienceDirect และ เว็บไซต์หน่วยงานต่าง ๆ ที่มีความน่าเชื่อถือ รวมถึงบทความ รายงานการประชุม กฎหมาย ที่เกี่ยวข้อง โดยมีระยะเวลาดำเนินการตั้งแต่เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2563 – มีนาคม พ.ศ. 2564

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

รายการยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงในบัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการปรับปรุงให้มีจำนวนยาและจำนวนเงื่อนไขที่เพิ่มขึ้น สอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และ ข้อมูลแนวทางการรักษาในปัจจุบัน ทำให้แพทย์มีทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และมีราคาสมเหตุผลสำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ส่งผลทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาจำเป็นได้มากขึ้นในทุกสิทธิการรักษาพยาบาล

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

ศัพท์เฉพาะ	นิยาม
บัญชียาหลักแห่งชาติ	รายการยาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ
มะเร็งระยะลุกลาม (advanced cancer)	มะเร็งที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยไม่จำเป็นต้องแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น
มะเร็งระยะแพร่กระจาย (metastasis colorectal cancer)	มะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น
Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status	เครื่องมือที่ใช้สำหรับการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยก่อนทำการรักษา ซึ่งจะประเมินออกมาในรูปแบบของการให้คะแนน ซึ่งมีคะแนนตั้งแต่ 0-5 โดย 0 คะแนนคือสามารถทำงานได้ปกติ ในขณะที่ 5 คะแนน คือ เสียชีวิต
Adjuvant chemotherapy	การให้ยาเคมีบำบัดเสริม ภายหลังจากการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกจนหมด
Concurrent chemoradiotherapy	การให้ยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายแสง เพื่อเสริมฤทธิ์ของการฉายแสงในการทำลายเซลล์มะเร็ง
การให้ยาสูตร FOLFOX	สูตรยาที่ประกอบด้วยยา -5fluorouracil ยา leucovorin และ ยา oxaliplatin
การให้ยาสูตร FOLFIRI	สูตรยาที่ประกอบด้วยยา -5fluorouracil ยา leucovorin และ ยา irinotecan
การให้ยาสูตร FOLFOXIRI	สูตรยาที่ประกอบด้วยยา -5fluorouracil ยา leucovorin ยา oxaliplatin และ ยา irinotecan
การให้ยาสูตร XELOX	สูตรยาที่ประกอบด้วยยา capecitabine และ ยา oxaliplatin
การให้ยาสูตร de Gramont	สูตรยาที่ประกอบด้วยยา -5fluorouracil และ ยา leucovorin

1.6 คำสำคัญ

บัญชียาหลักแห่งชาติ, โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง, colorectal cancer

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การศึกษานี้มีเอกสาร ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งสิ้น 7 ประเด็น ดังต่อไปนี้

1. ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
3. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
4. คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
5. คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา
6. แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
7. โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง

2.1 ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ⁽⁶⁾

ประธานคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รอบปี พ.ศ. 2562-2564 ได้กำหนดปรัชญา หลักการและเกณฑ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติไว้ เพื่อเป็นเป้าหมายและสร้างความเข้าใจร่วมกันของ คณะอนุกรรมการฯ คณะทำงาน ฯลฯ ที่แต่งตั้งโดยคณะอนุกรรมการฯ ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพทุก สาขา สภาวิชาชีพ หน่วยงานประกันสุขภาพ สถาบันการศึกษา องค์กรที่เกี่ยวข้อง และสาธารณสุข⁽⁶⁾ ดังนี้

2.1.1 ปรัชญา ⁽⁶⁾

“บัญชียาหลักแห่งชาติ มีเป้าหมายเพื่อสร้างเสริมระบบการใช้อย่างสมเหตุผล¹ สอดคล้องกับหลักเศรษฐกิจพอเพียง”

คำอธิบาย

บัญชียาฉบับนี้ มุ่งสร้าง **บัญชียาแห่งชาติ** เพื่อใช้เป็นกลไกหนึ่งในการส่งเสริมระบบการใช้จ่ายของประเทศ ให้สอดคล้องกับหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง

¹ การใช้อย่างสมเหตุผล หมายถึง การใช้จ่ายโดยมีข้อบ่งชี้ เป็นยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิผลจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานที่ เชื่อถือได้ให้ ประโยชน์ทางคลินิกเหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้อย่างชัดเจน มีราคาเหมาะสม คุ่มค่าตามหลัก เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ไม่เป็นการใช้อย่างซ้ำซ้อน คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยา เป็นการใช้จ่ายในกรอบบัญชียายังผลอย่าง เป็นขั้นตอนตามแนวทางพิจารณาการใช้จ่าย โดยใช้จ่ายในขนาดที่พอเหมาะกับผู้ป่วยในแต่ละกรณี ด้วยวิธีการให้ยาและ ความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้องตามหลักเภสัชวิทยาคลินิก ด้วยระยะเวลาที่เหมาะสม ผู้ป่วยให้การยอมรับและสามารถใช้จ่าย ดังกล่าวได้อย่างถูกต้องและต่อเนื่อง กองทุนในระบบประกันสุขภาพหรือระบบสวัสดิการสามารถให้เบิกจ่าย ค่ายา นั้นได้ อย่างยั่งยืนเป็นการใช้จ่ายที่ไม่เลือกปฏิบัติ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนสามารถใช้นั้นได้อย่างเท่าเทียมและไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควร ได้รับ

บัญชียาฉบับนี้ มุ่งสร้าง บัญชียาแห่งชาติ เพื่อใช้เป็นกลไกหนึ่งในการส่งเสริมระบบการใช้จ่ายของประเทศ ให้สอดคล้องกับหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง² โดยให้มีรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย ด้วยกระบวนการคัดเลือกยาที่โปร่งใส และการมีส่วนร่วมจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

ยาที่ได้รับการคัดเลือกต้องเป็นยาที่มีประสิทธิภาพจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มีความคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข สอดคล้องกับสภาพเศรษฐกิจและความสามารถในการจ่ายของสังคม โดยจัดให้มีกลไกกลางกำกับสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจำเพาะให้สามารถเข้าถึงยาได้

บัญชียาหลักแห่งชาติฉบับนี้ มีคุณสมบัติเป็นบัญชียาอย่างผล (effective list) เพื่อให้ระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบบประกันสังคม ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ พนักงานองค์กรปกครองส่วนท้องถิ่น และระบบสวัสดิการอื่น ๆ สามารถอ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยา (pharmaceutical benefit scheme) โดยเกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ

2.1.2 หลักการ ⁽⁶⁾

1. บัญชียาหลักแห่งชาตินี้ จะได้รับการปรับปรุง เพิ่มเติมและแก้เป็นระยะๆอย่างต่อเนื่อง ทันเหตุการณ์ โดยพิจารณาจากข้อมูลหลักฐานทางวิชาการ ด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และมุ่งหวังให้เกิดความเป็นธรรม ระหว่างประชาชนกลุ่มต่าง ๆ โดยให้เหมาะสมกับบริบทของระบบสุขภาพ สังคมและเศรษฐกิจของประเทศไทย

2. การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ ทุกครั้ง จักดำเนินการจัดทำโดยกระบวนการที่โปร่งใส มีส่วนร่วม มีหลักฐานเชิงประจักษ์ มีเหตุผลและเป็นปัจจุบัน สามารถอธิบายชี้แจงหรือเผยแพร่ต่อผู้เกี่ยวข้องและสาธารณชนได้ ตลอดจนเปิดโอกาสให้ผู้ที่มีส่วนร่วมในสังคมแสดงความเห็นในระหว่างขั้นตอนการคัดเลือกยา และตรวจสอบได้ ตามความเหมาะสม ตลอดจนเผยแพร่หลักฐานเชิงประจักษ์ในการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

² หลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง “... คำว่าพอเพียงก็เพียงพอ เพียงนี้ก็พอ ดังนั้นเอง คนเราถ้าพอในความต้องการ ก็มีความโลภน้อย เมื่อมีความโลภน้อย ก็เบียดเบียนคนอื่นน้อย ถ้าทุกประเทศมีความคิด อันนี้ไม่ใช่เศรษฐกิจ มีความคิดว่าทำอะไรต้องพอเพียง หมายความว่า พอประมาณ ไม่สุดโต่ง ไม่โลภอย่างมาก คนเราก็อยู่เป็นสุข พอเพียงนี้อาจจะมีมาก อาจจะมีของหรูหราก็ได้ แต่ว่าต้องไม่ไปเบียดเบียนคนอื่น ต้องให้พอประมาณ ตามอัตภาพ พูดจาก็พอเพียง ทำอะไรก็พอเพียง ปฏิบัติตนก็พอเพียง” (พระราชดำรัสเนื่องในโอกาสวันเฉลิมพระชนมพรรษา 4 ธันวาคม 2541)

เศรษฐกิจพอเพียง มี 3 คุณลักษณะ และ 2 เงื่อนไขสำคัญ คือ 1) ความพอประมาณ ความพอดี ไม่น้อยหรือมากเกินไป ไม่เบียดเบียนผู้อื่น 2) ความมีเหตุผล ทุกการตัดสินใจ ทุกการกระทำ การลงทุน ต้องเป็นไปอย่างมีเหตุผล คำนึงถึงเหตุปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นอย่างรอบคอบ 3) การมีภูมิคุ้มกันที่ดีในตัว การเตรียมตัวให้พร้อมที่จะเผชิญผลกระทบ และการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นจากทั้งภายในและภายนอก 4) มีความรู้ มีความรอบรู้ รอบคอบ และระมัดระวังในการนำ ความรู้ วิทยาการเทคโนโลยีต่างๆมาใช้ในการวางแผนและการปฏิบัติการ 5) มีคุณธรรม มีความตระหนัก มีความซื่อสัตย์สุจริต อดทน มีความเพียร และใช้สติปัญญาในการดำเนินชีวิต

3. บัญชียาฉบับนี้ สามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ทั้งต่อประชาชน ผู้สั่งใช้ยา ระบบบริหารเวชภัณฑ์ ผู้บริหารสถานพยาบาล ระบบการเบิกจ่าย และระบบเศรษฐกิจของชาติ โดยสามารถ

3.1 ใช้เป็นแนวทางในการเลือกจ่ายยาตามขั้นตอนอย่างสมเหตุผล

3.2 ส่งเสริมการจ่ายยาด้วยความพอดี โดยประโยชน์ที่ได้รับจากยาต้องมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (positive benefit-to-risk ratio)

3.3 ส่งเสริมการจ่ายยาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการใช้ต้นทุน (maximization of cost-effectiveness) ควบคู่กับการเพิ่มคุณภาพการรักษา โดยเปิดโอกาสให้การเข้าถึงยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้

4. บัญชียาหลักแห่งชาติจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญในระบบยาของประเทศ ที่ต้องประสานให้มีการบริหารจัดการมาตรการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องควบคู่กัน ได้แก่

4.1 มาตรการส่งเสริมการจ่ายอย่างสมเหตุผล

4.2 มาตรการสร้างจิตสำนึก ของผู้ประกอบการวิชาชีพด้านสุขภาพ ประชาชน และผู้บริหารการศึกษา

4.3 มาตรการและกลไกเชิงนโยบายระดับชาติ เกี่ยวกับบริการสุขภาพ การใช้เทคโนโลยีและการใช้ยา รวมทั้งกลไกกลางและมาตรการในการส่งเสริมควบคู่กับการติดตามตรวจสอบกำกับดูแลตามนโยบายทุกด้าน

4.4 มาตรการด้านการศึกษาของบุคลากรวิชาชีพทางสุขภาพ สาขาต่าง ๆ เพื่อให้มีความรู้ความสามารถ ทักษะ จริยธรรม และเจตคติที่ดีในการจัดหา และบริหารการจ่ายอย่างเหมาะสม

4.5 มาตรการในการส่งเสริมคุณภาพของเวชปฏิบัติ เช่น การมีเกณฑ์ปฏิบัติที่ดีเกณฑ์มาตรฐานการประกอบวิชาชีพและการประกันคุณภาพบริการ เป็นต้น

4.6 มาตรการในการควบคุมกำกับดูแลคุณภาพยามาตรฐาน ในโรงงานอุตสาหกรรมในสถานพยาบาล และในร้านยา (ตลาดยา)

4.7 มาตรการในการจัดหายาให้มีในประเทศ ในระบบบริการ หรือในสถานพยาบาล รวมทั้งการติดตามตรวจสอบมาตรฐานของยา และการกำหนดราคากลางของยาแต่ละชนิด

4.8 มาตรการในการบริหารยาของสถานพยาบาล ให้มีความเหมาะสม รวมทั้งบัญชียาของโรงพยาบาลและกลไกการกำกับดูแล

4.9 มาตรการให้ข้อมูลยาที่เป็นกลาง ทั้งแก่บุคลากรทางการแพทย์ เช่น การจัดทำ คู่มือการจ่ายอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ การจัดทำมาตรฐานเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และการให้ข้อมูลยาแก่ประชาชน เช่น เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

4.10 มาตรการในการกำหนดชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบบประกันสังคม ระบบสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการและระบบสวัสดิการอื่น ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนได้รับความเสมอภาคและความปลอดภัยจากการใช้ยาในทุกระบบประกันสุขภาพ

2.1.3 เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ⁽⁶⁾

ข้อ 1 ระบบการคัดเลือกยาต้องเป็นไปตามความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพของประเทศไทยเป็นหลัก และต้องคำนึงถึงข้อมูลผลกระทบเชิงเศรษฐศาสตร์ด้านค่าใช้จ่ายที่มีต่อฐานะเศรษฐกิจของประเทศ ความสามารถในการจ่ายทั้งของระบบประกันสุขภาพต่าง ๆ สังคม และประชาชน

ข้อ 2 เพื่อให้การตัดสินใจมีข้อมูลและเหตุผลชัดเจนทุกขั้นตอน สามารถอธิบายต่อสาธารณชนได้ ระบบการคัดเลือกยาต้องอาศัยข้อมูลเชิงประจักษ์ (evidence-based literature) ที่ครบถ้วนและละเอียดพอ หรืออาศัยระบบการให้คะแนนที่มีประสิทธิผล (เช่น ISaE score) เป็นหลัก ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์/เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ความเห็นเชิงนโยบายของผู้บริหารของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งหลักฐานและความเห็นที่ได้รับจากผู้ที่มีส่วนร่วมในสังคม

ข้อ 3 การคัดเลือกยาและแสดงรายการยา ให้ใช้ชื่อสามัญของยา รูปแบบยา ความแรง ขนาดบรรจุ ยกเว้นในกรณีที่ไม่ระบุจึงใช้ความแรงและขนาดบรรจุอื่นได้ ทั้งนี้ ให้ระบุเงื่อนไขการสั่งใช้ยาหรือจัดหายาตามความเหมาะสม รวมทั้ง ข้อมูลที่จำเป็น เช่น ค่าเตือน สำหรับข้อมูลอื่น เช่น ค่าแนะนำ ข้อสังเกต ข้อควรระวัง คำอธิบาย ให้ระบุไว้เป็นหมายเหตุ

ในกรณียาชีววัตถุที่มีข้อมูลชัดเจนว่า ตำรับยาชีววัตถุที่ต่างกันนั้นอาจมีผลต่อการรักษาให้พิจารณาดังต่อไปนี้

- ก) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทบทวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ
- ข) ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้แสดงรายการโดยใช้ชื่อการค้าได้
- ค) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการติดตามข้อมูลในการใช้ยาเป็นพิเศษ

ข้อ 4 ในกรณีที่คณะกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่ายานั้นมีความสำคัญแต่อาจมีผลกระทบต่อความสามารถ และภาระในการจ่ายทั้งของระบบประกันสุขภาพต่าง ๆ สังคมและผู้ป่วย จะต้องจัดให้มีระบบการประเมินความคุ้มค่า และผลกระทบทางการเงิน³ ที่คณะกรรมการฯ ได้ให้ความเห็นชอบไว้แล้ว โดยมอบหมายให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขเป็นผู้ดำเนินการ และเสนอผลการพิจารณาต่อคณะทำงานประสานผลฯ และคณะกรรมการฯ ตามลำดับ เพื่อประกอบการตัดสินใจคัดเลือกยา

ข้อ 5 ในการคัดเลือกยา ต้องคำนึงถึงข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพยา เช่น รูปแบบยา การเก็บรักษา ความคงตัวของยา ขนาดบรรจุ วันหมดอายุ เป็นต้น ตลอดจน ข้อมูลอื่นเกี่ยวกับยา เช่น ประสิทธิภาพในการบริหารยา และการยอมรับในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) เป็นต้น

ข้อ 6 ในกรณีที่ยามีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การพิจารณา แต่ไม่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือไม่มีจำหน่ายในประเทศ ให้กำหนดรายการยาดังกล่าวเป็นยากำพร้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁴ เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดนโยบายและมาตรการในการแก้ปัญหาการเข้าถึงยาดังกล่าวต่อไป

³ คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ISBN 978-974-04-1379-0 และ 978-616-11-1963-8

⁴ ยากำพร้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ หมายถึง มีความจำเป็นและมีความขาดแคลน

ข้อ 7 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีใบยาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Program: SMP) เว้นแต่

- ก) เป็นยาในบัญชี จ(1) ที่โครงการมีระบบกำกับดูแลที่เข้มงวดกว่าระบบ SMP หรือ
- ข) เป็นยาที่สามารถช่วยลดการผูกขาด หรือทำให้ราคายาลดลงอย่างชัดเจน หรือ
- ค) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าเดิมอย่างชัดเจน หรือ
- ง) เป็นยาที่ไม่มีวิธีการรักษาอื่น

ข้อ 8 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีใบยาที่มีข้อบ่งใช้ยาที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (off-label indication) เว้นแต่

- ก) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน และ
- ข) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากลแต่ไม่ได้ยื่นจดทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

ข้อ 9 การคัดเลือกยา ควรเป็นยาเดี่ยว หากจำเป็นต้องเป็นยาผสมจะต้องมีข้อมูลที่เชื่อถือได้ที่แสดงว่ายาผสมมีข้อดีกว่ายาเดี่ยวในด้านความปลอดภัย ประโยชน์และค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยาผสมจะต้องมีข้อดีกว่ายาเดี่ยว ในประเด็นของ compliance และ/หรือ การชะลอหรือป้องกันการตี้อยาของเชื้อก่อโรค

ข้อ 10 ในกรณีที่ยาขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้หลายข้อ แต่คณะกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่ามีความเหมาะสมที่จะอยู่ในบัญชียาหลักเพียงบางข้อบ่งใช้ ให้ระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยาให้ชัดเจนเพื่อการใช้ยาเป็นขั้นตอน ตามระบบบัญชีย่อย ซึ่งแบ่งเป็นบัญชีย่อย ก ข ค ง จ(1) และ จ(2)

2.1.4 คำจำกัดความบัญชีย่อย ⁽⁶⁾

บัญชียาหลักแห่งชาติแบ่งประเภทบัญชียาเป็นบัญชีย่อย ก ข ค ง จ(1) และ จ(2) โดยมีรายละเอียดคำจำกัดความดัง ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชี	คำจำกัดความ
ก	รายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น

1. เป็นยาจำเป็น หมายถึง อย่างไม่อย่างหนึ่งต่อไปนี้
 - 1.1 ยังไม่มีวิธีการอื่นในการป้องกันหรือแก้ไขปัญหาสุขภาพ หรือ
 - 1.2 ยานี้มีความเหมาะสม หรือมีประโยชน์ ในการป้องกันหรือแก้ไขปัญหาสุขภาพมากกว่าวิธีการอื่น
2. มีปัญหาขาดแคลน หมายถึง มีสถานการณ์อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้
 - 2.1 ไม่มียาในประเทศไทย หรือ
 - 2.2 มียาในประเทศไทยแต่ไม่มียาให้ใช้อย่างทันทั่วถึงที่อยู่เป็นประจำ หรือ
 - 2.3 มียาในประเทศไทยแต่ไม่มียาให้ใช้อย่างต่อเนื่องอยู่เป็นประจำ

บัญชี	คำจำกัดความ
ข	รายการยาที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือ ใช้เป็นยาแทนยาในบัญชี ก ตามความจำเป็น
ค	<p>รายการยาที่ต้องใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญ หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้น ๆ โดย</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. มีมาตรการกำกับการใช้ 2. สถานพยาบาลต้องมีความพร้อม ตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการติดตามผลการรักษา เนื่องจาก <ol style="list-style-type: none"> 2.1 ยากลุ่มนี้ เป็นยาที่ถ้าใช้ไม่ถูกต้อง อาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย หรือ 2.2 เป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้หรือ ไม่คุ้มค่าหรือมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด หรือ มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่จำกัด หรือ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างจำกัด
ง	<p>ยาที่มีข้อบ่งใช้หลายข้อ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่มีราคาแพง จำเป็นสำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งใช้ยาให้สมเหตุผลคุ้มค่า สมประโยชน์ มีเงื่อนไขครบทั้ง 3 ข้อ ดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการใช้ยา 2. ต้องอาศัยการวินิจฉัยและพิจารณาสั่งใช้ยาโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรืออนุมัติบัตรจากแพทยสภา หรือทันตแพทยสภา สำหรับการสั่งยาในครั้งต่อไป โรงพยาบาลอาจมอบหมายให้แพทย์ที่มีความชำนาญรองลงไปเป็นผู้รับผิดชอบในการสั่งยาได้ โดยต้องอยู่ภายใต้การกำกับดูแลของผู้ชำนาญเฉพาะโรคดังกล่าว 3. โรงพยาบาลต้องมีระบบกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (Drug Utilization Evaluation, DUE) โดยต้องเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านี้เพื่อตรวจสอบในอนาคต
จ(1)	<p>รายการยาสำหรับโครงการพิเศษของหน่วยงานของรัฐ มีองค์ประกอบต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. มีหน่วยงานรับผิดชอบทั้งโครงการและงบประมาณ 2. นำเสนอร่างโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร 3. ระบุรายละเอียดของโครงการ <ol style="list-style-type: none"> 3.1 มีวัตถุประสงค์ 3.2 วิธีการดำเนินโครงการ 3.3 กำหนดระยะเวลาเริ่มต้น-สิ้นสุดโครงการชัดเจน⁵

⁵ อาจสิ้นสุดก่อนวันที่กำหนดเมื่อมีข้อมูลเพียงพอ

บัญชี	คำจำกัดความ
	3.4 มีการกำหนดวิธีใช้ยา 3.5 มีแนวทางการติดตามประเมินผลการใช้ยา 4. ให้คำนวณผลกระทบระยะยาวต่อประเทศในกรณีที่มีการขยายผล 5. ให้รายงานผลการดำเนินงานต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นระยะตามความเหมาะสม และเมื่อสิ้นสุดโครงการ
จ(2)	รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ ⁶ เพื่อให้เข้าถึงยาได้อย่างสมเหตุผล คุ่มค่าและยั่งยืน โดยกำหนดให้ <ol style="list-style-type: none"> 1. มีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในการกำกับการใช้ยา 2. อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบค่าใช้จ่ายร่วมกันของหน่วยงานที่รับผิดชอบระบบประกันสุขภาพซึ่งได้แก่ กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และหน่วยงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

หมายเหตุ

1. ยาแต่ละชนิด จัดอยู่ในบัญชีย่อยได้มากกว่า 1 บัญชี หากว่าข้อบ่งชี้การใช้ยาชนิดนั้นมีหลายอย่าง และควรมีการกำกับการใช้ที่แตกต่างกัน
2. มาตรการกำกับการใช้ของยาในบัญชี ง พิจารณาจัดทำได้ตั้งแต่การกำหนดแนวทางการพิจารณาการใช้ยา การติดตามปริมาณการใช้ยา จนถึงติดตามผลการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะรายตามความเหมาะสม
3. ในกรณีที่เป็นยากำพร้า ให้วงเล็บไว้ท้ายบัญชีย่อย เช่น บัญชี ก (ยากำพร้า)

2.2 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ⁽⁶⁾

ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ มีรายละเอียดดังนี้ (รูปที่ 1)

ขั้นตอนที่ 1A-E = ราชวิทยาลัย/สมาคม/ชมรมวิชาชีพ พิจารณารายการยาที่ได้รับการเสนอจากทุกภาคส่วนและให้ความเห็นว่ารายการใดมีความสำคัญในลำดับต้น จากนั้นคณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ รวบรวมความเห็นดังกล่าวเพื่อจัดลำดับความสำคัญของรายการยา

⁶ รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ ตามบัญชี จ(2) หมายความว่า ยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยยาที่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งชี้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือ เป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และ เป็นยาที่มีราคาแพงมาก หรือส่งผลอย่างมากต่อความสามารถในการจ่ายทั้งของสังคมและผู้ป่วย จึงต้องมีระบบกำกับและอนุมัติการสั่งใช้ยา (authorized system) ที่เหมาะสม โดยหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งชี้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยา จึงจะก่อประโยชน์สูงสุด สถานพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา และมีเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านั้น เพื่อให้ตรวจสอบโดยกลไกกลางในอนาคตได้

สำหรับคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาแต่ละสาขา พร้อมทั้งเสนอรายชื่อ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาที่มีความสำคัญต้องเปิดการพิจารณาในลำดับแรก ให้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาเห็นชอบ

ขั้นตอนที่ 2 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแต่ละสาขาจัดทำข้อมูลเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือก ตามเกณฑ์ที่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนด จากนั้นนำผลการพิจารณาเสนอต่อคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ขั้นตอนที่ 3 คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาข้อมูลประกอบการคัดเลือกยาและข้อเสนอที่ได้รับจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแล้วเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยอาจพิจารณาในประเด็นอื่นที่นอกเหนือจากข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ดังนี้

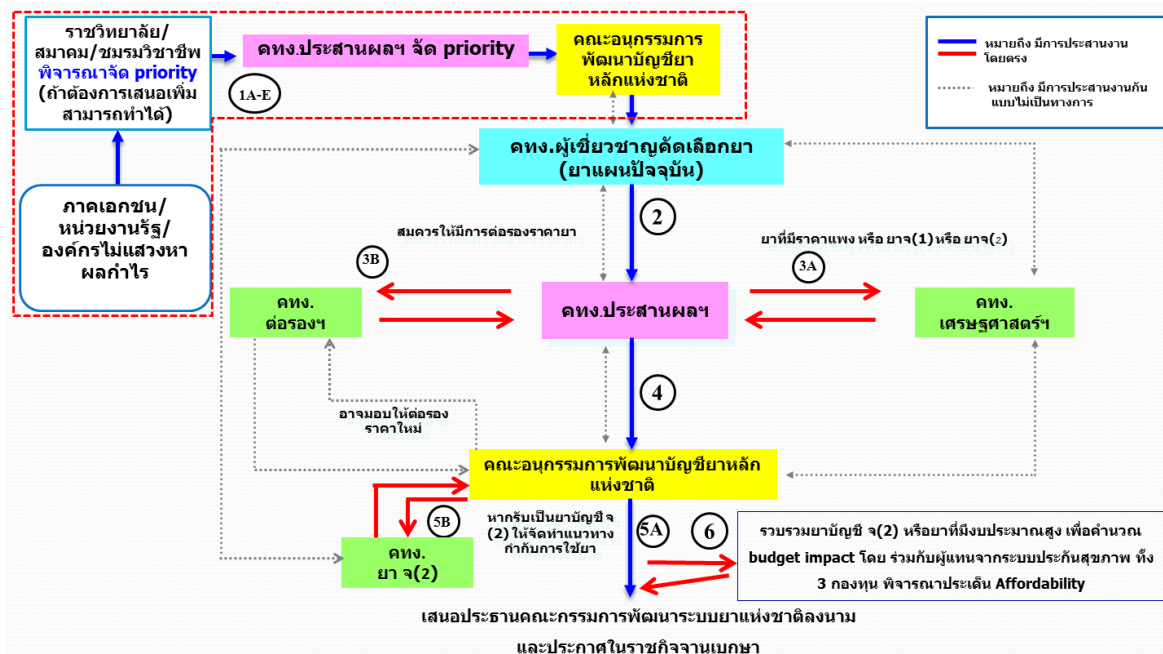
- **3A** พิจารณารายการยาที่เห็นควรให้มีการศึกษาความคุ้มค่า ได้แก่ ราคาแพง ยา จ(1) และยา จ(2) ให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขดำเนินการ แล้วนำผลการศึกษาความคุ้มค่ากลับมาเสนอที่คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ก่อนเสนอคณะอนุกรรมการฯ พิจารณาตามลำดับ
- **3B** พิจารณารายการยาที่เห็นควรให้มีการต่อรองราคาให้คณะทำงานต่อรองราคาในบัญชียาหลักแห่งชาติไปดำเนินการ แล้วนำผลการต่อรองราคายากลับมาเสนอคณะทำงานประสานผลฯ

ขั้นตอนที่ 4 คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติรวบรวมข้อมูลความเห็น และมติ เสนอคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณา

ขั้นตอนที่ 5 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาตัดสินว่ายาใดสมควรหรือไม่สมควรเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดย หากมีมติรับไว้ในบัญชียา ก ข ค จ(1) คณะอนุกรรมการฯ จะมอบหมายฝ่ายเลขานุการ ดำเนินการจัดทำประกาศ เสนอประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ (คยช.) ลงนามประกาศในราชกิจจานุเบกษาต่อไป

- **5A** หากมีมติรับไว้ในบัญชียา ง และ จ(2) ซึ่งตามนิยามจัดเป็นยาที่มีราคาแพง คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จะรวบรวมรายการยาดังกล่าว มอบให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข คำนวณผลกระทบด้านงบประมาณ และจัดลำดับความสำคัญ มาเสนอคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อสอบถามความเห็น 3 กองทุนสุขภาพ เรื่องความสามารถในการจ่าย
- **5B** สำหรับยา จ(2) หากกองทุนเห็นชอบ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จะมอบหมายคณะทำงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชียา จ (2) และยาที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้จัดทำร่างแนวทางกำกับการใช้ยา มาเสนอคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาต่อไป

ขั้นตอนที่ 6 ประธานอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ร่วมกับผู้แทนจาก 3 กองทุนสุขภาพพิจารณา ประเด็น Affordability ของยาบัญชี ง และ จ(2) หากกองทุนสามารถรับภาระงบประมาณได้ คณะอนุกรรมการฯ จะมอบหมายฝ่ายเลขานุการ ดำเนินการจัดทำประกาศ เสนอประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ (คยช.) ลงนามประกาศในราชกิจจานุเบกษาต่อไป



รูปที่ 1 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁶⁾

ขั้นตอนการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะพิจารณา⁽⁶⁾

ขั้นตอนการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะพิจารณา มีรายละเอียดดังนี้ (รูปที่ 2)

ขั้นตอนที่ 1A. การรับแบบเสนอ ยา และจัดกลุ่มยา

ผู้เสนอรายยื่นแบบเสนอ ยา โดยจำแนกยาเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

1. ยาเดิมข้อบ่งใช้เดิม รายการยาเดิมในข้อบ่งใช้เดิมในบัญชียา ที่อาจมีหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงในรายละเอียดของขนาด, รูปแบบ, วิธีบริหารยา, บัญชีย่อย, หรือราคา ยา
2. ยาเดิมข้อบ่งใช้ใหม่ มีแบบเสนอ ยาที่ระบุข้อบ่งใช้ใหม่ พิจารณาเฉพาะข้อบ่งใช้ใหม่ในแง่ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ความคุ้มค่า alternative ถ้าต่อกรราคา ต่อกรรวมกับข้อบ่งใช้เดิม
3. ยาใหม่ข้อบ่งใช้เดิม มีแบบเสนอ ยาใหม่ แต่ยาดังกล่าวมียาอื่นที่ใช้ในข้อบ่งใช้เดียวกันในบัญชียาหลักอยู่แล้ว ต้องแสดงหลักฐาน superiority ต่อยาเดิม และมีเงื่อนไข choose one
4. ยาใหม่ข้อบ่งใช้ใหม่ มีแบบเสนอ ยาใหม่ในข้อบ่งใช้จำเพาะ พิจารณาเต็มรูปแบบ

ขั้นตอนที่ 1B. ฝ่ายเลขานุการ prescreen แบบเสนอया

ฝ่ายเลขานุการตรวจสอบความถูกต้องของการกรอกข้อมูลที่ผู้เสนอกรอก

ขั้นตอนที่ 1C. การจัดลำดับความสำคัญ โดย ราชวิทยาลัย/สมาคม/ชมรม

1. ส่งรายการยา กลุ่มที่ 2-4 ให้ราชวิทยาลัย/สมาคม/ชมรม เพื่อให้ความเห็นว่ายารายการยาใดที่มีความสำคัญในลำดับต้น โดยเรียงลำดับจากความสำคัญเร่งด่วนที่สุด หากเห็นว่ารายการยาใดไม่มีความเร่งด่วนหรือสำคัญ ให้รวมรายการยาเหล่านั้นไว้โดยไม่ต้องจัดลำดับ
2. หากราชวิทยาลัย/สมาคม/ชมรม มีรายการยาเสนอเพิ่มเติม (ในแง่ข้อบ่งชี้ใหม่ หรือ รายการยาใหม่) ให้เสนอได้ โดยจัดทำแบบเสนอया และจัดลำดับความสำคัญมาด้วย

ขั้นตอนที่ 1D. คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติจัดลำดับความสำคัญรายการยา

1. คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติจัดลำดับความสำคัญของยาสำหรับคณะทำงานแต่ละชุด โดยอาศัยความเห็นจากราชวิทยาลัย/สมาคม/ชมรม แล้วส่งให้คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญพิจารณา
2. คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติคัดเลือกคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ที่จะเริ่มประชุมก่อนในช่วง 6 เดือนแรก (ระยะที่ 1) ประมาณครึ่งหนึ่งของคณะทำงานทั้งหมด โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกดังต่อไปนี้
 - มียาเร่งด่วนระดับชาติ
 - เป็นยาที่มีโอกาสสูงที่ต้องศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศ
 - เป็นยารักษาโรคหรือยาช่วยชีวิตที่ไม่มียาอื่นทดแทน
 - เป็นยาสำหรับโรคที่รุนแรง

ขั้นตอนที่ 1E. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาข้อเสนอการจัด ลำดับความสำคัญ และมอบหมายคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาที่เกี่ยวข้องพิจารณา

ขั้นตอนที่ 2. คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาพิจารณายาตามลำดับ ดังนี้

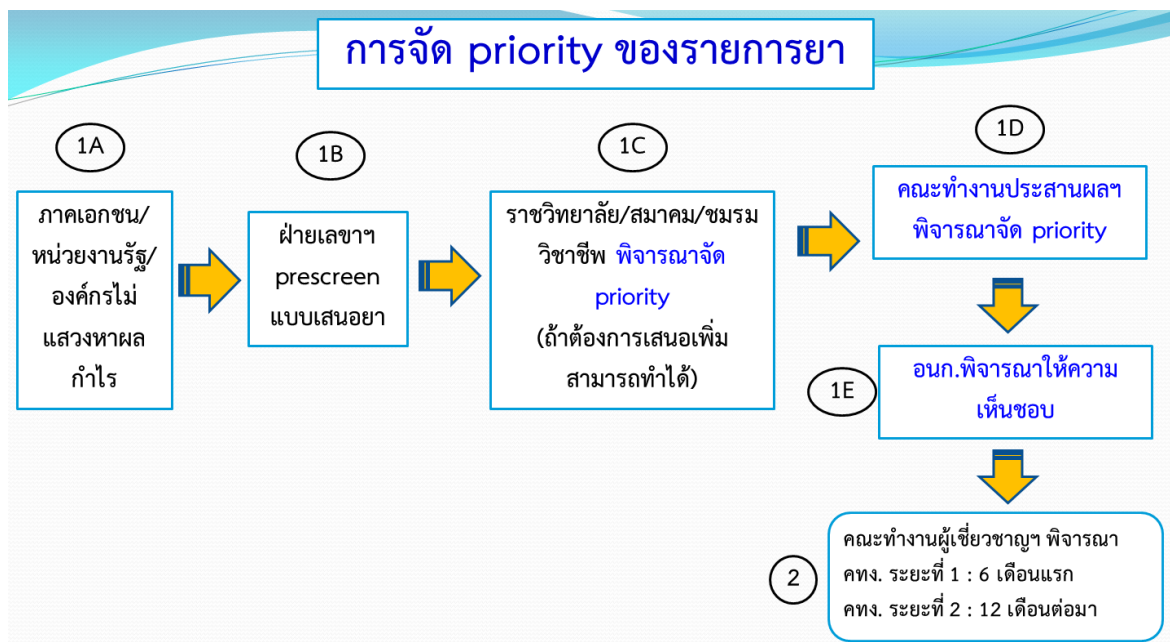
1. ยาค้างจากการพิจารณารอบก่อนหน้า ในระดับคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยา
2. รายการยาตามลำดับความสำคัญที่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ มอบหมาย
3. ทบทวนยาในบัญชียาหลักเดิมที่เหลือ

โดยกำหนดระยะของการพิจารณาเป็น 2 ระยะ

ระยะที่ 1 (6 เดือนแรก) : เป็นการทำงานของ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาชุดระยะที่ 1

ระยะที่ 2 (12 เดือนต่อมา) : เป็นการทำงานของ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาส่วนที่เหลือ

ทั้งนี้กรณีรายการยาเร่งด่วนที่มีเหตุผลจำเป็น ให้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณามอบหมาย คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาเป็นวาระเร่งด่วนเฉพาะรายการยานั้นๆ ได้



รูปที่ 2 ขั้นตอนการจัดลำดับความสำคัญของรายการยาที่จะพิจารณา⁽⁶⁾

2.3 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁷⁾

ตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ.2551 กำหนดให้มีคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ มีอำนาจหน้าที่ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ พัฒนากลไกและมาตรการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ทันสมัย จึงได้มีการแต่งตั้งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยให้มีอำนาจหน้าที่ ดังนี้

1. จัดทำปรัชญา หลักการและเกณฑ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้ง เกณฑ์จริยธรรม ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. พิจารณาและคัดเลือกรายการยาที่คณะทำงานเฉพาะสาขาหรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องเสนอ เพื่อพิจารณาว่ายาใดสมควรหรือไม่สมควรเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
3. พิจารณาแก้ไขปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความเหมาะสม ทันสมัย สอดคล้องกับความเป็นไปในการใช้ในปัจจุบันและความเจริญก้าวหน้าทางวิทยาการรักษายาบาล
4. ติดตาม รวบรวม ประเมินและวิเคราะห์ข้อมูลและปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อประกอบการพิจารณาให้ข้อเสนอแนะในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

5. แต่งตั้งคณะทำงานเพื่อดำเนินการตามที่คณะอนุกรรมการมอบหมาย และเชิญผู้ทรงคุณวุฒิมา ให้ข้อมูลหรือคำแนะนำเพื่อประกอบการพิจารณา
6. ปฏิบัติงานหรือดำเนินการอื่นใด ตามที่คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติมอบหมาย

2.4 คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁸⁾

ด้วยเป็นการสมควรให้มีการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ด้านสาธารณสุขที่เปลี่ยนแปลงไป คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 2/2563 เมื่อวันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2563 จึงเห็นสมควรให้แต่งตั้งคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อทำหน้าที่ในการพิจารณาประมวลและประสานผลการพิจารณาของคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ กับคณะทำงานอื่นหรือผู้เกี่ยวข้องและเสนอความเห็นเพื่อประกอบการพิจารณาของคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.5 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา⁽⁹⁾

ด้วยเป็นการสมควรให้มีการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ด้านสาธารณสุขที่เปลี่ยนแปลงไป คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 2/2563 เมื่อวันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2563 จึงเห็นสมควรให้แต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา เพื่อทำหน้าที่ในการพิจารณารายการยาที่สมควรบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และทบทวนรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา ตามปรัชญาหลักการ และหลักเกณฑ์ ที่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนด

2.6 แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁶⁾

เพื่อให้การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติของคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญทุกสาขาเป็นไปตามหลักการและเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะอนุกรรมการฯ จึงได้กำหนดข้อสรุปคุณสมบัติของยา เพื่อจัดทำเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในหัวข้อสำคัญ 6 ข้อ ดังนี้

1. ระดับความรุนแรงและภาวะของโรค โปรดระบุข้อมูลที่แสดงถึงความรุนแรงของโรค ได้แก่ อาการ ผลแทรกซ้อน อัตราตายและพิการ ผลต่อคุณภาพชีวิต ได้แก่ ระดับของทุพพลภาพและการดำรงชีวิต รวมทั้งผลต่ออายุขัย

2. ยาบรรจุในแนวทางการรักษาใดหรือไม่ อย่างไร โปรดระบุชื่อแนวทางการรักษา ระดับของทางเลือกการรักษาว่าเป็นการรักษาแรกหรือหลังอย่างไร ระบุระดับของคำแนะนำ (strength of recommendation) รวมทั้งระบุว่ายาที่ใช้ในข้อบ่งชี้หลักและรองอื่น ๆ หรือไม่

3. ประสิทธิภาพของยาเป็นอย่างไร โปรดระบุหลักฐานเชิงประจักษ์ถึง ระยะเวลาภายหลังจากให้ยาที่จะเกิดผลการรักษาที่วัดได้ ประสิทธิภาพการลดอัตราตายหรือทุพพลภาพ และผลของยาต่อคุณภาพชีวิต

4. ความปลอดภัยของยาเป็นอย่างไร โพรตระบุข้อมูลที่แสดงว่ายานี้ปลอดภัย ผลข้างเคียงที่พบ โดยเฉพาะที่สำคัญและเป็นอันตราย และอัตราการพบผลข้างเคียงเหล่านั้น รวมทั้งผลต่อสุขภาพเมื่อเกิดผลข้างเคียง

5. จำนวนผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา ผลกระทบต่องบประมาณและความคุ้มค่าเป็นอย่างไร โพรตระบุจำนวนผู้ป่วยที่ประมาณการว่าจะต้องใช้ยา และคาดการณ์ผลกระทบต่องบประมาณโดยใช้ราคายาปัจจุบัน (ถ้าทำได้) รวมทั้งระบุหลักฐานที่แสดงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยานี้ถ้ามีในประเทศ หรือจากการทบทวนวารสารทางการแพทย์

6. หลักฐานสนับสนุนที่ใช้ในการเสนอยานี้ โพรตระบุหลักฐานอ้างอิงที่ใช้เพื่อพิจารณานำเสนอยานี้ และสำหรับหลักฐานเชิงประจักษ์แต่ละรายการ ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานด้วย

2.7 โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง

2.7.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรค

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก ⁽¹⁾ ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยได้เร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น โดยจากงานวิจัยของ O'Connell และ คณะพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงส่วนใหญ่มีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 65.2 โดยหากได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะที่ 1 อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จะมากกว่าร้อยละ 90 และ อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จะลดลงในผู้ป่วยระยะ 2 ระยะ 3 และ ระยะ 4 ตามลำดับ ⁽¹⁰⁾ จากข้อมูลของ GOLBOCAN ในปี พ.ศ. 2563 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเป็นมะเร็งที่พบในทวีปเอเชียมากที่สุด ประมาณร้อยละ 52.3 ของประชากรโลก และในเพศชายมีอุบัติการณ์การเกิด และ อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่สูงกว่าเพศหญิง ⁽¹⁾

2.7.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค

การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงนั้นสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย โดยมีรายละเอียดสรุปได้ดังนี้

1) ผู้ที่เป็นโรคอ้วน (obesity)

จากการศึกษาที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Karahalios และคณะในปี พ.ศ. 2558 พบว่า ผู้ที่อยู่ในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น (early adulthood) และ วัยกลางคน (midlife) และมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (weight gain) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงได้มากกว่ากลุ่มวัยกลางคนขึ้นไป ⁽¹¹⁾

2) ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานและภาวะดื้อต่ออินซูลิน (diabetes mellitus and insulin resistance)

จากการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Yuhara และคณะ ในปี พ.ศ. 2554 พบว่า ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ได้มากกว่าคนทั่วไปประมาณร้อยละ 38 และร้อยละ 20 ตามลำดับ⁽¹²⁾

3) ผู้ที่บริโภคเนื้อแดง หรือเนื้อแปรรูป (red and processed meat)

ข้อมูลจากกองทุนวิจัยโรคมะเร็งของโลก และสถาบันวิจัยโรคมะเร็งแห่งประเทศอเมริกา (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research หรือ WCRF/AICR) ซึ่งทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการทานเนื้อแดงหรือการเนื้อแปรรูปกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ในปี พ.ศ. 2561 พบว่า การบริโภคเนื้อแดง ทุก ๆ 100 กรัมต่อวัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ประมาณร้อยละ 12 และการบริโภคเนื้อแปรรูปทุก ๆ 50 กรัมต่อวัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงประมาณร้อยละ 16⁽¹³⁾

4) ผู้ที่สูบบุหรี่ (tobacco)

จากการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Botteri และคณะ ในปี พ.ศ. 2551 พบว่า กลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่มีอุบัติการณ์เกิดและการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่มากกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่สูบบุหรี่⁽¹⁴⁾

5) ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol)

จากการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Fedirko และคณะ ในปี พ.ศ. 2554 พบว่า กลุ่มประชากรที่ดื่มแอลกอฮอล์ในระดับปานกลางถึงหนักมาก มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่มากกว่ากลุ่มประชากรที่ดื่มแอลกอฮอล์แอลกอฮอล์เพียงเล็กน้อย⁽¹⁵⁾

6) ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีลดฮอร์โมนแอนโดรเจน (use of androgen deprivation therapy)

จากการศึกษาของ Gillessen และคณะ ในปี พ.ศ. 2553 พบว่า ผู้ป่วยเพศชายที่ทำการผ่าตัดอัณฑะ (orchiectomy) มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงสูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับยาในกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists และ กลุ่มผู้ป่วยเพศชายที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย androgen deprivation therapy และ ข้อมูลจากการศึกษายังพบว่า ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจะเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาของการใช้ androgen deprivation therapy⁽¹⁶⁾

7) ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy)

จากการศึกษาของ Lagergren และ Ekblom ในปี พ.ศ. 2544 พบว่า ที่ได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเป็นโรคมะเร็งลำไส้ส่วนต้น แต่ไม่พบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในลำไส้ส่วนปลาย⁽¹⁷⁾

8) ปัจจัยอื่น ๆ

นอกจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้าเพื่อหาความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และ ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวร่างกายน้อย เป็นต้น ^{(18), (19)}

2.7.3 อาการแสดงของโรค

โดยส่วนใหญ่ในระยะเริ่มต้นของการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงมักจะไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจน จะทราบว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงได้ก็ต่อเมื่อมีการตรวจคัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ทั้งนี้ อาการของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่สามารถพบได้ทั่วไป ⁽⁴⁾ ได้แก่

- 1) อุจจาระเป็นสีแดงสด หรือมีเลือดปนมากับอุจจาระ (hematochezia or melena)
- 2) ปวดท้อง (abdominal pain)
- 3) คลื่นไส้ อาเจียน (nausea and vomiting)
- 4) มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained iron deficiency anemia)
- 5) มีพฤติกรรมการขับถ่ายที่เปลี่ยนแปลงไป (change in bowel habits)

2.7.4 การตรวจวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงสามารถทำได้โดยเริ่มจากการซักประวัติเพื่อประเมินอาการที่ผิดปกติ หากพบอาการผิดปกติที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ควรทำการตรวจเพิ่มเติม ⁽²⁰⁾ ดังนี้

- 1) ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด
- 2) ทำการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (digital rectal examination; DRE) และ เครื่องมือสำหรับตรวจทวารหนัก (proctoscopy)
- 3) ทำการตรวจลำไส้ใหญ่โดยการสวนแป้งและเอกซเรย์ (double contrast barium enema) หรือทำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (colonoscopy)
- 4) กรณีที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ตรง ต้องตัดชิ้นเนื้อ เพื่อให้ได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคเสมอ
- 5) ทำการตรวจลำไส้ตรง และทวารหนักโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (endorectal ultrasonography) (ถ้าสามารถทำได้)

2.7.5 กระประเมินระยะของโรค

การประเมินระยะของโรคโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง จะใช้เกณฑ์การประเมินอ้างอิงจาก American Joint Committee of Cancer (AJCC) โดยพิจารณาระยะของมะเร็งตามระบบ TNM ซึ่งมีรายละเอียดเบื้องต้น ⁽²¹⁾ ดังนี้

T คือ เนื้ออก เป็นการดูขนาดของก้อนเนื้อใช้ตัวเลขบ่งชี้ถึงขนาดของก้อนเนื้อคือ T1-T4

N คือ ต่อมน้ำเหลือง เป็นการดูระดับของการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง โดยใช้ตัวเลขบ่งชี้ถึงระดับแพร่กระจายไปยังบริเวณต่อมน้ำเหลืองคือ N0-N3

M คือ การแพร่กระจาย เป็นการดูว่าเซลล์มะเร็งได้แพร่กระจายไปยังส่วนอื่นของร่างกายหรือไม่ โดยใช้ตัวเลขบ่งชี้ถึงระดับแพร่กระจายคือ M0-M1

บทที่ 3

วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งดำเนินการสืบค้นข้อมูลหลักทางเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และ ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ทั้งในประเทศและต่างประเทศ จากฐานข้อมูล Pubmed, UptoDate, Micromedex, ScienceDirect และ เว็บไซต์หน่วยงานต่างๆที่มีความน่าเชื่อถือ รวมถึงบทความ รายงานการประชุม วิทยานิพนธ์ที่เกี่ยวข้อง เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และ คณะทำงานภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และนำไปสู่การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความสอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ และ ข้อมูลแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

3.2 ระยะเวลาดำเนินการศึกษา

ระยะเวลาที่ดำเนินการตั้งแต่เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2563 – มีนาคม พ.ศ. 2564

3.3 ขั้นตอนการศึกษา

- 3.3.1 สืบค้นข้อมูลหลักทางเชิงประจักษ์ และ ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ทั้งในประเทศและต่างประเทศ จากฐานข้อมูล Pubmed, UptoDate, Micromedex, ScienceDirect และ เว็บไซต์หน่วยงานต่าง ๆ ที่มีความน่าเชื่อถือ รวมถึงบทความ รายงานการประชุม วิทยานิพนธ์ที่เกี่ยวข้อง
- 3.3.2 วิเคราะห์และจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ตามแนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนี้
 - ข้อมูลระดับความรุนแรงและภาวะของโรค
 - ข้อมูลแนวทางการรักษา
 - ข้อมูลประสิทธิผลของยาที่เสนอ
 - ข้อมูลความปลอดภัยของยา
 - ข้อมูลผลกระทบต่องบประมาณและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา
- 3.3.3 นำเสนอข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงต่อคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ตามลำดับ

3.3.4 หากผลการพิจารณาเป็นที่สิ้นสุด และมีการปรับเปลี่ยน หรือมีการเพิ่มรายการยาใหม่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จะดำเนินการเสนอประกาศรายการยาดังกล่าวในประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ ต่อไป

3.3.5 สรุปผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษานี้ แบ่งผลการศึกษาออกเป็น 7 ส่วน ได้แก่

1. ข้อมูลสรุปรายการยาและข้อบ่งใช้ที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. ข้อมูลระดับความรุนแรงและภาวะของโรค
3. ข้อมูลแนวทางการรักษาที่แนะนำการใช้ยาที่เสนอ
4. ข้อมูลประสิทธิผลของยาที่เสนอ
5. ข้อมูลความปลอดภัยของยา
6. ข้อมูลผลกระทบต่องบประมาณและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา
7. ผลการพิจารณาโดยคณะกรรมการ/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง

4.1 ข้อมูลสรุปรายการยาและข้อบ่งใช้ที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ในรอบปี พ.ศ. 2562- 2564 ได้มีผู้ยื่นแบบเสนอยาเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ ในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ⁽²²⁾ โดยมีรายละเอียดสรุปได้ดัง ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายการยาที่มีผู้ยื่นแบบเสนอยาเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติรอบปี พ.ศ. 2562- 2564 ในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง

No	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไขที่เสนอ
1.	Capecitabine	tab	<ol style="list-style-type: none"> 1. ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 2. ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III 3. ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer
2.	Tegafur + uracil	cap	ใช้สำหรับรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง stage IV

No	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไขที่เสนอ
3.	Oxaliplatin	sterile pwrdr, sterile sol	1. ใช้ในการรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin หรือ capecitabine 2. ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage II colorectal cancer
4.	Irinotecan HCL	sterile sol	ใช้สำหรับรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

4.2 ข้อมูลระดับความรุนแรงและภาวะของโรค

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก โดยจากข้อมูลของ GOLBOCAN ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 3 ของประชากรทั่วโลก รองจากโรคมะเร็งเต้านม และ โรคมะเร็งปอด และเป็นโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้เสียชีวิตมากเป็นอันดับ 2 รองจากโรคมะเร็งปอด ⁽¹⁾

สำหรับในประเทศไทย จากข้อมูลของ GLOBOCAN ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2564 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 4 รองจากโรคมะเร็งตับ โรคมะเร็งปอด และ โรคมะเร็งเต้านม อีกทั้งยังเป็นโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้เสียชีวิตมากเป็นอันดับ 3 รองจากโรคมะเร็งตับ และ โรคมะเร็งปอด และหากพิจารณาในแง่ตัวเลขจำนวนผู้ป่วยของประเทศไทย พบว่า ในปี พ.ศ. 2563 มีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงรายใหม่จำนวน 20,748 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงจำนวน 11,331 ราย ⁽²⁾ ทั้งนี้ข้อมูลเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2563 พบว่า มีผู้ป่วยระยะที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 3.3 ผู้ป่วยระยะที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 14.4 ผู้ระยะที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 30.9 และมีผู้ป่วยระยะที่ 4 คิดเป็นร้อยละ 41.8 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงทั้งหมด ตามลำดับจากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยระยะที่ 4 เป็นระยะที่พบได้มากที่สุด ซึ่งส่วนใหญ่มี พยากรณ์โรค (prognosis) ไม่ดี ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด จะช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพเฉลี่ย (median overall survival) ที่ยาวนานขึ้น และมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ⁽²³⁾

4.3 ข้อมูลแนวทางการรักษาที่แนะนำการใช้ยาที่เสนอ

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 2021 ⁽⁴⁾ ได้แนะนำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง โดยมีทางเลือกในการรักษาประกอบด้วย การผ่าตัด (surgery) ซึ่งถือเป็นวิธีการรักษาหลักที่แนะนำและมีประสิทธิภาพสูงสุดในปัจจุบัน ทั้งนี้แพทย์อาจพิจารณา

ให้การรักษาสเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) และ/หรือ รังสีรักษา (radiation therapy) กับผู้ป่วย ได้ตามความเหมาะสม โดยมีสูตรยาที่ได้รับการแนะนำโดย NCCN guideline 2021 สำหรับใช้ในการรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง สรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สูตรยาที่ได้รับการแนะนำโดย NCCN guideline 2021 สำหรับใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง

สูตรยา	รายการยา
FOLFOX	- Leucovorin calcium - Fluorouracil - Oxaliplatin
CAPEOX	- Capecitabine - Oxaliplatin
FOLFIRI	- Leucovorin calcium - Fluorouracil - Irinotecan
FOLFOXIRI	- Leucovorin calcium - Fluorouracil - Oxaliplatin - Irinotecan
5-FU/LV	- Fluorouracil - Leucovorin calcium

สำหรับในประเทศไทย แนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เพื่อประกอบการ เบิกจ่ายชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2561 ได้แนะนำการ ให้ยาเคมีบำบัดโดยแบ่งตามระยะของโรค ⁽²⁴⁾ ดังนี้

1. Stage I (T1-2 No Mo)

- ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา

2. Stage II

- สูตรที่1 5-FU based regimen
- สูตรที่2 tegafur+uracil/leucovorin

➤ สูตรที่3 capecitabine***

ยา capecitabine*** ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาใน มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่2

3. Stage III

- สูตรที่1 5-FU based regimen intravenous (IV)
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่3 capecitabine***+OX
- สูตรที่4 capecitabine***

หมายเหตุ ยา oxaliplatin พิจารณาใช้ในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี โดยมีการประเมิน Performance Status (PS) ก่อนใช้ เมื่อ ECOGPS = 0-1 โดยติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และแนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy grade 2 แนะนำพิจารณาใช้สูตร FOLFOX ก่อน แต่สามารถพิจารณาใช้สูตร capecitabine + oxaliplatin

*** ยา capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3

4. Stage IV, any T any N M1

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่3 capecitabine + OX***
- สูตรที่4 capecitabine***

ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติเพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษา

ยา capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาใน มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับ ยา 5-FU

4.4 ข้อมูลประสิทธิผลของยาที่เสนอ

4.4.1 ยา capecitabine ในเงื่อนไข ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา capecitabine เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษา Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial ⁽²⁵⁾

Population	Patients aged 18 years or older with pathological stage II-III locally advanced rectal cancer
Intervention	Capecitabine -> concurrent chemoradiotherapy with capecitabine -> capecitabine
Comparator	Bolus fluorouracil (5-FU) -> concurrent chemoradiotherapy with infusional 5-FU-> bolus 5-FU
Outcome	Overall survival
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine มีระยะเวลารอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year disease-free survival) อยู่ที่ร้อยละ 75 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU มีระยะเวลารอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year disease-free survival) อยู่ที่ร้อยละ 67 ซึ่งพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.0004) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine มีรายงานการเกิด ความรู้สึก ผิดปกติบริเวณมือหรือเท้า (hand foot skin reaction) ที่มากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU มีรายงานการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) มากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine

4.4.2 ยา capecitabine ในเงื่อนไข ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา capecitabine เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการใช้ในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer ⁽²⁶⁾

Population	Patients with resected stage III colon cancer
Intervention	Capecitabine over a period of 24 weeks
Comparator	Bolus fluorouracil (5-FU) plus leucovorin (LV) over a period of 24 weeks
Outcome	Disease-free survival
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine มีประสิทธิภาพในการรักษาเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตจากการรักษาได้เท่าเทียมกับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU ร่วมกับ LV ($P < 0.001$) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine มีผลข้างเคียงจากการรักษาโดยรวมที่น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU plus LV อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$)

การศึกษาที่ 2 Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial ⁽²⁷⁾

Population	Patients with resected stage III colon cancer
Intervention	XELOX (capecitabine plus oxaliplatin)
Comparator	FU/FA (bolus fluorouracil/folinic acid)
Outcome	Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS)
สรุปผลการศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร XELOX มีประสิทธิภาพในการรักษาเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำได้เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตร FU/FA ($P < 0.001$)

การศึกษาที่ 3 Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer⁽²⁸⁾

Population	Patients with early stage colorectal cancer (CRC)
Intervention	Oxaliplatin, leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU) for 12 cycles
Comparator	Oxaliplatin and capecitabine for eight cycles
Outcome	Disease-free survival (DFS)
สรุปผลการศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine ร่วมกับ oxaliplatin มีการกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิตจากการรักษาที่ประเมินที่เวลา 3 ปี ไม่แตกต่างจากการให้สูตรยาชนิด oxaliplatin, LV และ 5-FU

4.4.3 ยา capecitabine ในเนื้องอก ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา capecitabine เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะลุกลาม (advanced colorectal cancer) มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 XELOX vs FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis⁽²⁹⁾

Population	Patients with metastatic colorectal cancer
Intervention	XELOX (capecitabine plus oxaliplatin)
Comparator	FOLFOX (fluorouracil plus oxaliplatin)
Outcome	Overall survival and overall response rate
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร XELOX มีอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิต ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยาสูตร FOLFOX - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร XELOX พบอาการข้างเคียงทางโลหิตวิทยา โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวต่ำได้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX แม้ผลข้างเคียงต่อผิวหนังโดยเฉพาะ hand-foot syndrome จะมากกว่า

4.4.4 ยา tegafur + uracil ในเจ็อนไซ ใช้สำหรับรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง stage IV

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา tegafur + uracil เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในเจ็อนไซ ใช้สำหรับรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง stage IV มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer ⁽³⁰⁾

Population	Patients with metastatic colorectal cancer
Intervention	Uracil/tegafur (UFT) and leucovorin (LV)
Comparator	Fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV)
Outcome	Survival
สรุปผลการศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา UFT ร่วมกับ LV มีอัตราการรอดชีพเฉลี่ยอยู่ที่ 12.4 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU ร่วมกับ LV มีอัตราการรอดชีพเฉลี่ยอยู่ที่ 13.4 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ แต่พบว่าการใช้ยา UFT ร่วมกับ LV มีความสะดวกในการบริหารยามากกว่า เนื่องจากเป็นยาในรูปแบบรับประทาน

การศึกษาที่ 2 Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer ⁽³¹⁾

Population	Patients with metastatic colorectal cancer
Intervention	Tegafur and uracil (UFT) and leucovorin (LV)
Comparator	Fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV)
Outcome	Time to progression (TTP)
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา UFT ร่วมกับ LV มีระยะเวลาปลอดโรคโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 3.4 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU ร่วมกับ LV มีระยะเวลาปลอดโรคโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 3.3 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ - ในส่วนของข้อมูลผลข้างเคียงที่เกิดจากยานั้นพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา UFT ร่วมกับ LV มีผลข้างเคียงในแง่ของการเกิดเยื่อในช่อง

ปากอักเสบ (stomatitis) และ ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU ร่วมกับ LV อย่างมีนัยสำคัญ ($P < .001$)

การศึกษาที่ 3 Randomised study of tegafur–uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer — TLC study ⁽³²⁾

Population	Patients with advanced colorectal cancer
Intervention	Tegafur-uracil (UFT) plus leucovorin (LV)
Comparator	Capecitabine
Outcome	Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)
สรุปผลการศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา UFT ร่วมกับ LV และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคนสงบ และ อัตราการรอดชีพไม่แตกต่างกัน

4.4.5 ยา oxaliplatin ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin หรือ capecitabine

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา oxaliplatin เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin หรือ capecitabine มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer ⁽³³⁾

Population	Patients with advanced colorectal cancer,
Intervention	de Gramont (leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU))
Comparator	FOLFOX (leucovorin (LV), fluorouracil (5-FU), and oxaliplatin)
Outcome	Progression-free survival
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคอยู่ที่ 9.0 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร de Gramont มีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคอยู่ที่ 6.2 เดือน ($p=0.003$) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีอัตราการตอบสนองดีขึ้นจากร้อยละ 28.6 เป็นร้อยละ 49.5 แม้ว่ามัธยฐานการรอดชีพรวมจะดีขึ้น

จาก 14.7 เป็น 16.2 เดือนเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
($p=0.12$)

การศึกษาที่ 2 FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study ⁽³⁴⁾

Population	Patients with advanced colorectal cancer
Intervention	FOLFOX (fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV) and oxaliplatin) -> FOLFIRI (fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV) and irinotecan)
Comparator	FOLFIRI -> FOLFOX
Outcome	Median survival
สรุปผลการศึกษา	ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX ตามด้วย FOLFIRI มีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพรวม 20.6 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI ตามด้วย FOLFOX มีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพรวม 21.5 เดือน ($p=0.99$)

4.4.6 ยา oxaliplatin ในเงื่อนไข ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage II colorectal cancer

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยา oxaliplatin เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในเงื่อนไข ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage II colorectal cancer มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial ⁽³⁵⁾

Population	Stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer
Intervention	Fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV)
Comparator	FOLFOX (fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) + oxaliplatin)
Outcome	Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS)

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการรอดชีพ และ ระยะเวลาการปลอดจากโรคมะเร็งที่ไม่แตกต่างกัน ทั้งในกรณีของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ ผู้สูงอายุ

4.4.7 ยา irinotecan HCL ใช้สำหรับรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของยา irinotecan HCL เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการใช้ในการรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin มีรายละเอียดสรุปตามหลัก PICO ได้ดังนี้

การศึกษาที่ 1 Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial ⁽³⁶⁾

Population	Patients with metastatic colorectal cancer
Intervention	Irinotecan plus fluorouracil and calcium folinate (irinotecan group)
Comparator	Fluorouracil and calcium folinate alone (no-irinotecan group)
Outcome	Response rates and time to progression
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan มีอัตราการตอบสนองสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา irinotecan (ร้อยละ 35 vs. 22, $p < 0.005$) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan มีระยะเวลาที่โรคสงบนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา irinotecan อย่างมีนัยสำคัญ (6.7 vs. 4.4 เดือน, $p < 0.001$) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan มีการรอดชีพนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา irinotecan (17.4 vs. 14.1 เดือน, $p = 0.031$)

การศึกษาที่ 2 Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale ⁽³⁷⁾

Population	Patient with advanced colorectal cancer
Intervention	FOLFIRI (irinotecan + fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV))
Comparator	FOLFOX (fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) + oxaliplatin)

Outcome	Overall response rates, Time to progression (TTP), duration of response and overall survival (OS)
สรุปผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI มีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 31 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 34 (p=0.06) - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีระยะเวลาปลอดโรคโดยเฉลี่ยที่เท่ากันคือ 7 เดือน และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI มีระยะเวลาการตอบสนอง 9 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีระยะเวลาการตอบสนอง 10 เดือน และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI มีอัตราการรอดชีพ 14 เดือน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีอัตราการรอดชีพ 15 เดือน และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

4.5 ข้อมูลความปลอดภัยของยา

4.5.1 ยา capecitabine

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยา capecitabine ได้แก่ ท้องเสีย (diarrhea) แผลในปาก (mouth sores and ulcers) ความรู้สึกผิดปกติบริเวณมือหรือเท้า (hand foot skin reaction) แต่พบการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ได้น้อยมาก โดยเฉพาะเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว ดังนั้น โดยภาพรวมผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine จึงมักทนยาได้ดี⁽³⁸⁾

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา capecitabine กับ ยา 5-FU ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง พบว่า ยา capecitabine มีผลข้างเคียงเรื่อง อาการท้องเสีย (diarrhea) เยื่อในปากอักเสบ (stomatitis) คลื่นไส้ (nausea) และ ผมร่วง (alopecia) น้อยกว่ายา 5-FU (P < .0002) อย่างไรก็ตามยา capecitabine สามารถเกิดความรู้สึกผิดปกติบริเวณมือหรือเท้า (hand foot skin reaction) ได้ ในขณะที่ยา 5-FU ไม่พบผลข้างเคียงดังกล่าวในสูตรและขนาดยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม สามารถติดตาม ให้คำแนะนำ และปรับขนาดยา capecitabine ได้เมื่อผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว⁽³⁹⁾

ทั้งนี้ ยา capecitabine มีข้อดีในแง่การบริหารยาที่สะดวกกว่า สิ้นเปลืองทรัพยากรและเวลาน้อยกว่ายา 5FU ซึ่งผู้ป่วยต้องฉีดยาที่โรงพยาบาล นอกจากนี้ การใช้ยา capecitabine ยังมีข้อดีกว่าในแง่การบริหารจัดการเตียง เนื่องจากผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลสั้นลง และสามารถหลีกเลี่ยงการเกิดเส้นเลือดอักเสบ

(phlebitis) ซึ่งเป็นผลจากการให้ยา 5-FU ต่อเนื่อง ในกรณีที่ได้รับยาสูตร FOLFOX ทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย⁽⁴⁰⁾

4.5.2 ยา tegafur + uracil

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยา tegafur + uracil ได้แก่ ท้องเสีย (diarrhea) มีภาวะขาดน้ำ (dehydration) แผลในกระเพาะอาหาร (gastrointestinal ulcer) เลือดออกในกระเพาะอาหาร (gastrointestinal haemorrhage) นอกจากนี้ยา tegafur + uracil ยังมีรายงานการเกิดความผิดปกติทางตับขั้นรุนแรง (severe hepatic disorders) รวมไปถึง ตับอักเสบชนิดร้ายแรง (fulminant hepatitis) ที่แม้จะพบได้น้อยมากแต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาควรได้รับการตรวจการทำงานของตับและไตอยู่เป็นระยะ และหากพบความผิดปกติ แพทย์อาจพิจารณาปรับขนาดยาหรือหยุดยา⁽⁴¹⁾

เมื่อเปรียบเทียบการให้ยา tegafur + uracil + leucovorin กับยา 5-FU+leucovorin พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา tegafur + uracil + leucovorin พบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 ร้อยละ 38.2 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ ยา 5-FU+leucovorin พบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 ร้อยละ 37.8⁽⁴²⁾

4.5.3 ยา oxaliplatin

อาการข้างเคียงสำคัญของยา oxaliplatin คือ ปลายประสาทเสื่อม (peripheral neuropathy) ซึ่งพบได้ร้อยละ 70-95 ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ โดยมีประมารณร้อยละ 30 ที่เป็นระดับรุนแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการมักดีขึ้นหลังหยุดการรักษาแล้ว การให้ยา oxaliplatin จำเป็นต้องให้ร่วมกับยาอื่น โดยเฉพาะยา 5-FU ซึ่งมักพบอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยา 5-FU เพียงอย่างเดียว โดยจากการศึกษาของ de Gramont พบอัตราอาการข้างเคียงระดับรุนแรง (ระดับ 3 และ 4) มากขึ้นในผู้ป่วยที่รับยาสูตร FOLFOX เปรียบเทียบกับสูตร de Gramont โดยอาการข้างเคียงที่พบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ร้อยละ 41.7 คลื่นไส้อาเจียน (nausea/vomiting) ร้อยละ 5.8 ท้องเสีย (diarrhea) ร้อยละ 11.9 เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) ร้อยละ 5.8 และ ปลายประสาทเสื่อม (neurosensory toxicity) ร้อยละ 18.2 อย่างไรก็ตาม อาการข้างเคียงเหล่านี้สามารถให้การดูแลรักษาได้ และไม่อันตรายถึงชีวิต⁽⁴³⁾

4.5.4 ยา irinotecan

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยา irinotecan เช่น ท้องเสีย (diarrhea) ร้อยละ 83 ถึง 88 โลหิตจาง (anemia) ร้อยละ 60 ถึง 97 เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ร้อยละ 63 ถึง 96 เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ร้อยละ 96% และ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ร้อยละ 30 ถึง 96 เป็นต้น⁽⁴⁴⁾

เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาสูตร FOLFIRI เทียบกับ ยาสูตร FOLFOX พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูตร FOLFIRI มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ผมร่วง (alopecia) และ ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal side effects) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาสูตร FOLFOX มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และ มีความผิดปกติในการได้ยิน (hearing loss) ⁽³⁷⁾

4.6 ข้อมูลผลกระทบงบประมาณและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา

4.6.1 ข้อมูลผลกระทบงบประมาณ

กรณี stage II colon cancer (จำนวนผู้ป่วยประมาณ 2,000 รายต่อปี) ⁽⁴⁰⁾

- ค่ายาสูตร FOLFOX = 39,562 บาทต่อ 12 รอบการรักษา
สรุปผลกระทบงบประมาณของยาสูตร FOLFOX คือ 79 ล้านบาทต่อปี
- ค่ายาสูตร CapeOx = 57,107 บาทต่อ 8 รอบการรักษา
สรุปผลกระทบงบประมาณของยาสูตร CapeOX คือ 114 ล้านบาท ต่อปี

กรณี stage III rectal cancer (จำนวนผู้ป่วยประมาณ 1,000 รายต่อปี) ⁽⁴⁰⁾

- ค่ายาสูตร FOLFOX = 26,374 บาทต่อ 8 รอบการรักษา
สรุปผลกระทบงบประมาณของยาสูตร FOLFOX คือ 26 ล้านบาทต่อปี
- ค่ายาสูตร CapeOx = 42,830 บาทต่อ 6 รอบการรักษา
สรุปผลกระทบงบประมาณของยาสูตร CapeOX คือ 42 ล้านบาทต่อปี

กรณี metastatic colorectal cancer (จำนวนผู้ป่วยประมาณ 6,049 รายต่อปี) ⁽⁴⁰⁾

- ค่ายาสูตร mFOLFIRI ราคา 38,994 บาทต่อ 12 รอบการรักษา
- สรุปผลกระทบงบประมาณของยาสูตร mFOLFIRI คือ 235 ล้านบาทต่อปี

4.6.2 ข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา

จากข้อมูลผลการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย โดย จันทนา และคณะ ในปี พ.ศ. 2558 พบว่า การรักษาด้วยยาสูตร FOLFOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง มีค่า ICER อยู่ที่ 376,310 บาทต่อปีสุขภาพะ การรักษาด้วยยาสูตร XELOX แล้วตามด้วยการรักษาประคับประคอง มีค่า ICER อยู่ที่ 404,988 บาทต่อปีสุขภาพะ และการรักษาด้วยยาสูตร FOLFOX แล้วตามด้วยยาสูตร FOLFIRI มีค่า ICER อยู่ที่ 461,549 บาทต่อปีสุขภาพะ ซึ่งการรักษาทั้ง 3 ทางเลือกนั้นยังไม่มีมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ณ ขณะนั้น ซึ่งมีการกำหนดค่าความเต็มใจจ่ายไว้ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ⁽⁵⁾

4.7 ผลการพิจารณาโดยคณะกรรมการ/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง

4.7.1 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา

คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษาในการประชุมครั้งที่ 2/2563 (12 สิงหาคม 2563) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการยาที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงและมีมติ ดังนี้

มติคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา ⁽⁴⁰⁾

1. **คัดเลือกยา irinotecan HCl** รูปแบบ sterile sol ไว้นับยาซี ง ในเงื่อนไข ใช้สำหรับรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

เหตุผล

- 1) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย ที่เคยได้รับ oxaliplatin มาแล้วใน adjuvant therapy
- 2) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย stage IV ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ oxaliplatin ได้
- 3) ปัจจุบันราคาลดลงมากแล้ว มียาชื่อสามัญ และราคาใกล้เคียงกับ oxaliplatin

2. **เพิ่มเงื่อนไขยา capecitabine** รูปแบบ cap บัญชี ง ดังนี้

- 1.1 ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย
- 1.2 ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III
- 1.3 ใช้เป็นยาเดี่ยวใน colorectal cancer stage II-III หรือ
- 1.4 ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ใน stage III colorectal cancer ในผู้ป่วยที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0-1
- 1.5 ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer (CRC)

3. **เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin** รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol บัญชี ง ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา colorectal cancer stage III-IV โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based- regimen หรือ capecitabine ใน คน ใช้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1

เหตุผล

- 1) Efficacy ดีกว่าการใช้ 5-FU + leucovorin
- 2) ราคายาปัจจุบันลดลงมาอยู่ในระดับที่คุ้มค่าแล้ว เมื่อเปรียบเทียบกับจากราคาในการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย พ.ศ. 2558
- 3) เป็นยาใน WHO model list of essential medicines

กรณีที่ยา capecitabine ถูกคัดเลือกไว้ในบัญชีตามเงื่อนไขที่เสนอ เสนอให้แก้ไขเงื่อนไขเดิมของ ยา oxaliplatin เป็น “ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage III colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based regimen หรือ capecitabine ในคนไข้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1”

4. **เสนอตัวยา tegafur + uracil** รูปแบบ cap ความแรง 100/224 mg ออกจากบัญชี ถ้ายา capecitabine ถูกคัดเลือกยา ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

เหตุผล

- 1) Capecitabine มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยามากกว่า
- 2) Capecitabine มีราคาใกล้เคียงกับ UFUR
- 3) Capecitabine มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลายมากกว่า UFUR

5. **ไม่เพิ่มเงื่อนไขยา tegafur + uracil** รูปแบบ cap ทั้ง 2 เงื่อนไข คือ colon cancer stage III และ colorectal cancer stage IV, any T any N M2

6. **ไม่เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin** รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

เหตุผล ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนว่ายา oxaliplatin มีประสิทธิภาพชัดเจนเมื่อใช้ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

4.7.2 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 5/2563 (14 ธันวาคม 2563) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ตามข้อเสนอของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาชาโรคมะเร็งและรังสีรักษา และมีมติดังนี้

มติคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ⁽⁴⁵⁾

เห็นชอบตามที่ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาชาโรคมะเร็งและรังสีรักษา เสนอ คือ

1. **คัดเลือกยา irinotecan HCl** รูปแบบ sterile sol ไว้ในบัญชี ง ในเงื่อนไข ใช้สำหรับรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

เหตุผล

- 1) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย ที่เคยได้รับ oxaliplatin มาแล้วใน adjuvant therapy
- 2) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย stage IV ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ oxaliplatin ได้
- 3) ปัจจุบันราคาลดลงมากแล้ว มียาชื่อสามัญ และราคาใกล้เคียงกับ oxaliplatin

2. **เพิ่มเงื่อนไขยา capecitabine** รูปแบบ cap บัญชี ง ดังนี้

2.1 ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

- 2.2 ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III
- 2.3 ใช้เป็นยาเดี่ยวใน colorectal cancer stage II-III หรือ
- 2.4 ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ใน stage III colorectal cancer ในผู้ป่วยที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0-1
- 2.5 ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer (CRC)
3. **เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin** รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol บัญชี ง ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา colorectal cancer stage III-IV โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based- regimen หรือ capecitabine ใน คน ไข้ ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1

เหตุผล

- 1) Efficacy ดีกว่าการใช้ 5-FU + leucovorin
- 2) ราคาขายปัจจุบันลดลงมาอยู่ในระดับที่คุ้มค่าแล้ว เมื่อเปรียบเทียบกับราคาในการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย พ.ศ. 2558
- 3) เป็นยาใน WHO model list of essential medicines
กรณีที่ยา capecitabine ถูกคัดเลือกไว้ในบัญชีตามเงื่อนไขที่เสนอ เสนอให้แก้ไขเงื่อนไขเดิมของยา oxaliplatin เป็น “ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage III colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based regimen หรือ capecitabine ในคนไข้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1”
4. **เสนอตัดยา tegafur + uracil** รูปแบบ cap ความแรง 100/224 mg ออกจากบัญชี ถ้ายา capecitabine ถูกคัดเลือกยา ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

เหตุผล

- 1) Capecitabine มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยามากกว่า
- 2) Capecitabine มีราคาใกล้เคียงกับ UFUR
- 3) Capecitabine มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลายมากกว่า UFUR
5. **ไม่เพิ่มเงื่อนไขยา tegafur + uracil** รูปแบบ cap ทั้ง 2 เงื่อนไข คือ colon cancer stage III และ colorectal cancer stage IV, any T any N M2
6. **ไม่เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin** รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

เหตุผล ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนว่ายา oxaliplatin มีประสิทธิภาพชัดเจนเมื่อใช้ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

4.7.3 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ 8/2563 (23 ธันวาคม 2563) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ตามข้อเสนอของ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาชาโรคมะเร็งและรังสีรักษา และ คณะทำงานประสาน ผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีมติดังนี้

มติคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ⁽⁴⁶⁾

เห็นชอบตามที่ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาชาโรคมะเร็งและรังสีรักษา เสนอ และ คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ

1. เห็นชอบคัดเลือกยา irinotecan HCl รูปแบบ sterile sol ไวโนบัญชียา ในเงื่อนไข ใช้สำหรับ รักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

เหตุผล

- 1) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย ที่เคยได้รับ oxaliplatin มาแล้วใน adjuvant therapy
- 2) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย stage IV ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ oxaliplatin ได้
- 3) ปัจจุบันราคาลดลงมากแล้ว มียาชื่อสามัญ และราคาใกล้เคียงกับ oxaliplatin

2. เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขยา capecitabine รูปแบบ cap บัญชียา ง ดังนี้

- 1) ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย
- 2) ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III
- 3) ใช้เป็นยาเดี่ยวใน colorectal cancer stage II-III หรือ
- 4) ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ใน stage III colorectal cancer ในผู้ป่วยที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0-1
- 5) ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer (CRC)

3. เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol บัญชียา ง ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา colorectal cancer stage III-IV โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based-regimen หรือ capecitabine ใน ค น ใช้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1

เหตุผล

- 1) Efficacy ดีกว่าการใช้ 5-FU + leucovorin
- 2) ราคายาปัจจุบันลดลงมาอยู่ในระดับที่คุ้มค่าแล้ว เมื่อเปรียบเทียบกับราคาในการศึกษาความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย พ.ศ. 2558

3) เป็นยาใน WHO model list of essential medicines
กรณีที่ยา capecitabine ถูกคัดเลือกไว้ในบัญชีตามเงื่อนไขที่เสนอ เสนอให้แก้ไขเงื่อนไขเดิมของยา oxaliplatin เป็น “ใช้เป็น adjuvant therapy ใน stage III colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based regimen หรือ capecitabine ในคนไข้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1”

4. เห็นชอบตัวยา tegafur + uracil รูปแบบ cap ความแรง 100/224 mg ออกจากบัญชี ถ้า ยา capecitabine ถูกคัดเลือกยา ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

เหตุผล

- 1) Capecitabine มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยามากกว่า
- 2) Capecitabine มีราคาใกล้เคียงกับ UFUR
- 3) Capecitabine มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลายมากกว่า UFUR
5. ไม่เพิ่มเงื่อนไขยา tegafur + uracil รูปแบบ cap ทั้ง 2 เงื่อนไข คือ colon cancer stage III และ colorectal cancer stage IV, any T any N M2
6. ไม่เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

เหตุผล ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนว่ายา oxaliplatin มีประสิทธิภาพชัดเจนเมื่อใช้ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษา เรื่อง การจัดทำข้อมูลวิชาการของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer) เพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ สรุปผลการศึกษาได้ดังนี้

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเป็นโรคที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก ที่มีแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยและอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีวิธีการต่าง ๆ สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง โดยวิธีการหลักคือ การผ่าตัด และ อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาด้วย⁽⁴⁾

สูตรยาที่มีการแนะนำให้ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ทั้งจากแนวทางการรักษาโรคในต่างประเทศและในประเทศไทย ประกอบด้วย FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI และ 5-FU/LV โดยการพิจารณาเลือกใช้ยาสูตรใดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา จะพิจารณาจากระยะและความรุนแรงของโรค⁽⁴⁾

ปัจจุบันในบัญชียาหลักแห่งชาติมีสูตรยาที่สามารถใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ได้แก่ 5-FU/LV⁽³⁾ ซึ่งจากการสืบค้นข้อมูลประสิทธิผลของ 5-FU/LV ดังกล่าวเทียบกับสูตรยาอื่น ๆ ที่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พบว่า สูตรยาอื่น ๆ เช่น CAPEOX มีประสิทธิผลที่ดีกว่า มีความสะดวกในการบริหารยามากกว่า 5-FU/LV ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีราคาที่สูงกว่า 5-FU/LV เป็นต้น ส่วนในแง่ของข้อมูลความปลอดภัย พบว่า ยาเคมีบำบัดแต่ละตัวมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงที่สามารถจัดการได้ หรือ สามารถหายได้เองหลังจากหยุดยา^{(27), (28)}

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้มอบหมายคณะทำงานต่อรองราคายาดำเนินการต่อรองราคายา capecitabine และ irinotecan ซึ่งเป็นยาที่มีความจำเป็นต้องใช้ในสูตรยาสำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ซึ่งผลการต่อรองราคายาพบว่า ยา capecitabine มีราคาขายที่ลดลงจากเดิม ราคากลางยา capecitabine ขนาด 500 mg มีราคาอยู่ที่ 82.03 บาทต่อเม็ด ภายหลังจากต่อรองราคาลดเหลือ 32.10 บาทต่อเม็ด เช่นเดียวกับยา irinotecan เดิมราคากลางยา irinotecan ขนาด 20 mg/ml บรรจุ 2 ml มีราคาอยู่ที่ 1,170.00 บาท ภายหลังจากต่อรองราคาลดเหลือ 749 บาท⁽⁴⁷⁾

ผลการพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ^{(40), (45), (46)} มีมติที่สอดคล้องกันคือ

1. เห็นชอบคัดเลือกยา irinotecan HCl รูปแบบ sterile sol ไว้ในบัญชียา ในเงื่อนไข ใช้สำหรับรักษา metastatic colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin

2. เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขยา capecitabine รูปแบบ cap บัญชี ง ดังนี้
 - 1) ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการรักษาเสริม ก่อน หรือ หลัง การผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย
 - 2) ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II-III
 - 3) ใช้เป็นยาเดี่ยวใน colorectal cancer stage II-III หรือ
 - 4) ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ใน stage III colorectal cancer ในผู้ป่วยที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0-1
 - 5) ใช้ร่วมกับ oxaliplatin ในผู้ป่วย advanced colorectal cancer (CRC)
3. เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol บัญชี ง ในเงื่อนไข ใช้ในการรักษา colorectal cancer stage III-IV โดยใช้ร่วมกับ 5-FU + leucovorin based-regimen หรือ capecitabine ใน คน ใช้ที่มี Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 – 1
4. เห็นชอบตัดยา tegafur + uracil รูปแบบ cap ความแรง 100/224 mg ออกจากบัญชี ถ้า ยา capecitabine ถูกคัดเลือกยา ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่
5. ไม่เพิ่มเงื่อนไขยา tegafur + uracil รูปแบบ cap ทั้ง 2 เงื่อนไข คือ colon cancer stage III และ colorectal cancer stage IV, any T any N M2
6. ไม่เพิ่มเงื่อนไข ยา oxaliplatin รูปแบบ sterile pwdr, sterile sol ในเงื่อนไข adjuvant stage II colorectal cancer

ซึ่งรายการยาที่มีมติคัดเลือก หรือ เพิ่มเงื่อนไข ได้ดำเนินการประกาศไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่วนรายการยาที่เสนอตัดออกจะดำเนินการตัดออกจากประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2564 ฉบับประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 20 กรกฎาคม 2564 เป็นต้นไป

ประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการคัดเลือก ยา irinotecan HCl และ เพิ่มเงื่อนไข ยา capecitabine และ ยา oxaliplatin ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติส่งผลทำให้รายการยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และลำไส้ตรงได้รับการปรับปรุง ให้มีจำนวนยาและจำนวนเงื่อนไขที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้แพทย์มีทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และมีราคาที่เหมาะสม สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ส่งผลทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้นและเท่าเทียมกันในทุกสิทธิการรักษาพยาบาล

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 ข้อเสนอแนะระยะสั้นในทางปฏิบัติ

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และ คณะทำงานภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการทบทวนและปรับปรุงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่เป็นระยะ เพื่อให้เกิดความต่อเนื่องและทันต่อสถานการณ์ โดยมุ่งเน้นรายการยาหรือข้อบ่งใช้ที่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลัก

แห่งชาติ แต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา และได้รับการแนะนำอยู่ในแนวทางการรักษาที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล

5.2.2 ข้อเสนอแนะระยะยาวในเชิงนโยบาย

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการปรับปรุงกลไก หรือ แนวทางในการจัดทำข้อมูลวิชาการ รวมถึงมีการพัฒนาโครงการเข้าถึงยาของผู้ป่วยในรูปแบบต่าง ๆ เช่น การทำข้อตกลงกับทางบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ (managed entry agreement; MEA) หรือ การทำการจัดซื้อยาร่วมในระดับประเทศ (national purchasing) เป็นต้น เพื่อสนับสนุนข้อบ่งใช้ที่ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งจะส่งผลทำให้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติมีข้อมูลครบถ้วนและสามารถตัดสินใจรวดเร็วยิ่งขึ้น และส่งผลทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้อย่างทันที่แบบเท่าเทียมกันในทุกสิทธิการรักษาพยาบาล และไม่ล้มละลายจากการรักษาการเจ็บป่วยที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงมาก (catastrophic illness)

เอกสารอ้างอิง

1. international agency for research on cancer. Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region. [internet] [cited 23 OCT 2020]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet>.
2. International agency for research on cancer. Incidence, mortality and Prevalence by cancer site. [internet] [cited 23 OCT 2020]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets>.
3. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563. [internet] ราชกิจจานุเบกษา [cited 25 ตุลาคม 2563]. Available from: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2563/E/254/T_0003.PDF.
4. Benson A, Venook A, Al-Hawary M, Arain M, Chen Y-J, Ciombor K, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19:329-59.
5. ญ.จันทนา พัฒนเภสัช, ดร.ญ.ชินจิตร กองแก้ว, ญ.อภิษฐา ทรัพย์ประเสริฐ, นศภ.นัทธฤทัย ไล่ทอง, ดร.นพ.ยศ ตีระพัฒนานนท. ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ผ่าตัดได้ของประเทศไทย. [internet] [cited 25 ตุลาคม 2563]. Available from: <https://www.hitap.net/documents/163949>.
6. เอกสารประกอบการประชุมคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2562 วันที่ 26 ธันวาคม 2562.
7. คำสั่งคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ที่ 1/2562 เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ.
8. คำสั่งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่ 7/2563 เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ.
9. คำสั่งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่ 18/2563 เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็งและรังสีรักษา.
10. Jeong S-Y, Chessin D, Schrag D, Riedel E, Wong W, Guillem J. Re: Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97:1705-6; author reply 6.

11. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181(11):832-45.
12. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(11):1911-21; quiz 22.
13. World Cancer Research Fund. Meat, fish, dairy and cancer risk. [cited 1 NOV 2020]. Available from: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/meat-fish-dairy-and-cancer-risk/>.
14. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-78.
15. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011;22(9):1958-72.
16. Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1760-70.
17. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001;121(3):542-7.
18. Zhang C, Cheng Y, Luo D, Wang J, Liu J, Luo Y, et al. Association between cardiovascular risk factors and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *EClinicalMedicine*. 2021;34.
19. Shaw E, Farris MS, Stone CR, Derksen JWG, Johnson R, Hilsden RJ, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):71.
20. Centers for Disease Control and Prevention. What Are the Symptoms of Colorectal Cancer?. [internet] [cited 5 NOV 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/symptoms.htm.
21. American Cancer Society. Colorectal Cancer Stages. [cited 5 NOV 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>.
22. เอกสารประกอบการประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง และรังสีรักษา ครั้งที่ 1/2563 วันที่ 25 มิถุนายน 2563.

23. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. [internet] [cited 15 NOV 2020]. Available from: https://www.nci.go.th/e_book/hosbased_2563/files/main.pdf.
24. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ.แนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เพื่อประกอบการเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2561. .
25. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):579-88.
26. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(26):2696-704.
27. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3733-40.
28. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC cancer*. 2015;15:384.
29. Guo Y, Xiong B-H, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Investigation*. 2016;34(2):94-104.
30. Douillard J-Y, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3605-16.
31. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20:3617-27.

32. Kroep J, van Werkhoven E, Poley M, Groeningen C, Beeker A, Erdkamp F, et al. Randomised study of tegafur–uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer — TLC study. *Journal of Geriatric Oncology*. 2015;21.
33. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):2938-47.
34. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-37.
35. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant Therapy With Fluorouracil and Oxaliplatin in Stage II and Elderly Patients (between ages 70 and 75 years) With Colon Cancer: Subgroup Analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3353-60.
36. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000;355:1041.
37. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):4866-75.
38. U.S. Food and Drug Administration. XELODA[®] (capecitabine) tablets, for oral use. [internet] [cited 1 AUG 2020]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020896s037lbl.pdf.
39. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2282-92.
40. เอกสารประกอบการประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง และรังสีรักษา ครั้งที่ 2/2563 วันที่ 13 สิงหาคม 2563.

41. MIMS Group. Tegafur + Uracil. [internet] [cited 1 AUG 2020]. Available from: <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/tegafur%20+%20uracil?mtype=generic>.
42. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral Uracil and Tegafur Plus Leucovorin Compared With Intravenous Fluorouracil and Leucovorin in Stage II and III Carcinoma of the Colon: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2059-64.
43. Salem ME, Weinberg BA, Abdul Khalek FJ, Desai JR, Warner EA, Hartley ML, et al. Metastatic Colorectal Cancer. *Textbook of Gastrointestinal Oncology*: Springer; 2019. p. 135-60.
44. Chang TK, Yin TC, Su WC, Tsai HL, Huang CW, Chen YC, et al. A Pilot Study of Silymarin as Supplementation to Reduce Toxicities in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With First-Line FOLFIRI Plus Bevacizumab. *Oncology research*. 2021;28(7):801-9.
45. เอกสารประกอบการประชุมคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 5/2563 วันที่ 14 ธันวาคม 2563.
46. เอกสารประกอบการประชุมคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ 8/2563 วันที่ 23 ธันวาคม 2563.
47. เอกสารประกอบการประชุมคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 4/2564 วันที่ 23 เมษายน 2564.