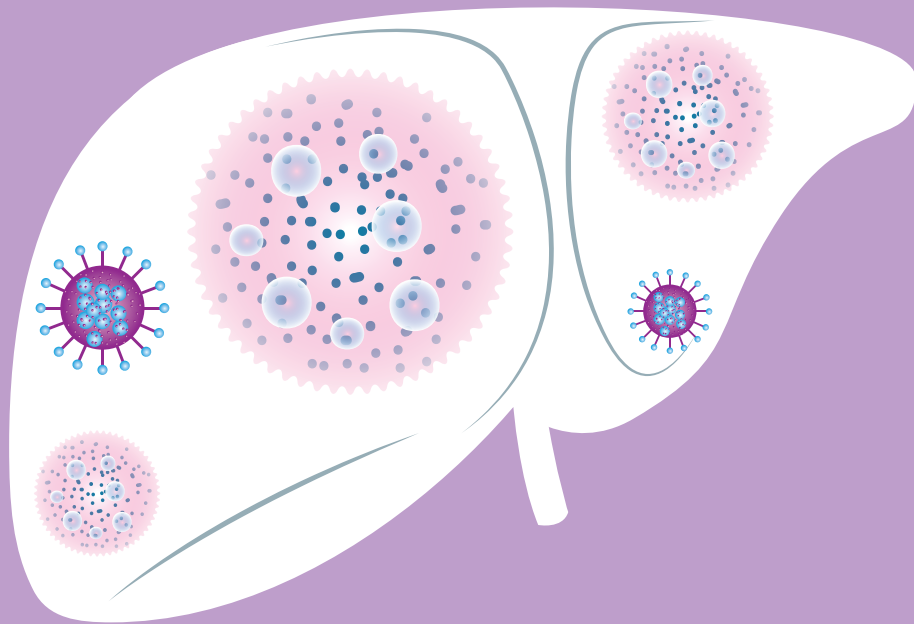


รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ การประเมินความคุ้มค่า
ทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษา
โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง



สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข



Health Intervention and Technology Assessment Program

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการ
รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง"

เสนอ

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข
ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2558

โดย

ภญ.วรัญญา รัตนวิภาพงษ์

ภญ.ธันธิมา สุวรรณถาวรกุล

ผศ.ดร.พญ.ธัญญรัตน์ อโนทัยสินทวี

นายทรงยศ พิลาสันต์

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

มิถุนายน 2559

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้ ซึ่งเป็นการศึกษาภายใต้โครงการวิจัยเพื่อการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา เพื่อจัดทำข้อมูลด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่ช่วยตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ผลการศึกษา ตลอดจนให้ข้อเสนอแนะที่สำคัญในการแก้ไข ปรับปรุง รายงานผลการศึกษานี้ ทำให้การดำเนินการวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่างๆ ในการเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัยและการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น และกรุณาให้ข้อมูล รวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2558 ให้จัดทำ การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir ที่ใช้เป็นสูตรการ รักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ใหญ่ ได้แก่ ยา sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alfa และ ribavirin ยา sofosbuvir ร่วมกับยา daclatasvir และยา sofosbuvir และ ledipasvir เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลัก แห่งชาติในบัญชียา จ(2)

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) โดยใช้แบบจำลอง ทางเศรษฐศาสตร์ Markov เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทุกสายพันธุ์ โดยเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน ด้วยยา peginterferon alfa ร่วมกับยา ribavirin ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน นอกจากนี้ ยัง คาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ภายในกรอบ ระยะเวลา 10 ปี ในกรณีหากมีการบรรจุยา sofosbuvir ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ผลการศึกษาด้านความคุ้มค่า พบว่า สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีความ คุ้มค่ามากในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากมีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิผลในแง่เพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพ มากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alfa และ ribavirin โดยการตรวจ genotype แล้วเลือก สูตรยาที่เหมาะสมเพื่อรักษาสำหรับ genotype 3 และ genotype อื่นๆ กล่าวคือ ให้ยา sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ในกรณีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น เป็นทางเลือก ที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ณ ราคาขายปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม หากมีการบรรจุสูตรยาดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลัก แห่งชาติ ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพจะต้องลงทุนด้านค่ายาเพิ่มขึ้น 237 ล้านบาท สำหรับรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังจำนวน 3,726 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 5 ของการเข้าถึงการรักษา

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	5
วัตถุประสงค์การศึกษา	8
วิธีการศึกษา	8
ผลการศึกษา	19
ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानข้อมูล	
ประสิทธิผลของยา	19
ผลการวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์	24
ผลการวิเคราะห์ความไวที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปร	27
ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ	30
สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	33
ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	35
รายละเอียดการมีส่วนร่วมของนักวิจัย	35
ผลประโยชน์ทับซ้อน	36
เอกสารอ้างอิง	37
ภาคผนวก	43

1. บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis C virus หรือ HCV) จำแนกได้เป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาของการเป็นโรค คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) โดยผู้ที่ติดเชื้อ HCV ส่วนมาก (ร้อยละ 75-85) จะพัฒนาไปเป็นผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง (ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง) ซึ่งมีโอกาสที่จะพัฒนาไปเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ในอนาคต จากข้อมูลปี พ.ศ. 2558 ของกรมควบคุมโรค ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากตับแข็งและมะเร็งตับที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ HCV คิดเป็นร้อยละ 1-5 (1) โดยทั่วไปการติดเชื้อ HCV จะผ่านทางเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด เช่น การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การได้รับเลือดโดยที่ไม่มีระบบการคัดกรองเลือดที่ดีพอ และการได้รับเชื้อผ่านการมีเพศสัมพันธ์หรือจากมารดาสู่ทารก เป็นต้น อาการที่สำคัญของการติดเชื้อ HCV ได้แก่ ไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปัสสาวะเป็นสีเข้ม อุจจาระเป็นสีเทา ปวดข้อ และภาวะดีซ่าน อย่างไรก็ตามผู้ที่ติดเชื้อ HCV ส่วนมากอาจไม่มีอาการแสดงดังกล่าว (2)

ในปัจจุบันเชื้อ HCV สามารถจำแนกได้เป็น 7 สายพันธุ์ (genotype) คือ สายพันธุ์ 1-7 แต่ละสายพันธุ์มีความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน รวมถึงมีการกระจายตัวที่หลากหลายตามภูมิภาคของโลก เช่น สายพันธุ์ 1-3 เป็นสายพันธุ์ที่สามารถพบได้ทั่วโลก ในขณะที่สายพันธุ์อื่นสามารถพบได้เพียงบางภูมิภาคของโลกเท่านั้น สายพันธุ์ที่พบมากที่สุดทั่วโลก ได้แก่ สายพันธุ์ 1 (3) ในประเทศไทยพบสายพันธุ์ 3 มากที่สุด (ร้อยละ 46.1) รองลงมาคือ สายพันธุ์ 1 (ร้อยละ 32.5) และสายพันธุ์ 6 (ร้อยละ 20.9) ตามลำดับ (4) จากรายงานสถานการณ์ภาระโรค (Global Burden of Disease) ขององค์การอนามัยโลก ในปี พ.ศ. 2547 พบว่าความชุกของการติดเชื้อ HCV ทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 2.2 (5) สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย รายงาน ปี พ.ศ. 2550 พบความชุกของการติดเชื้อ HCV ร้อยละ 2.15 ในประชากรอายุ 2-60 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.8 ในประชากรอายุ 21-60 ปี (6) นอกจากนี้พบว่า ความชุกของการติดเชื้อ HCV เพิ่มขึ้นในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ร้อยละ 8.4 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus, HIV) (7) และความชุกของผลบวกจากการตรวจหาการติดเชื้อ HCV ด้วยวิธีการทดสอบ anti-HCV พบมากกว่าร้อยละ 80 ในกลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดด้วยวิธีฉีด (injection drug users, IDU) (8)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 (9) ระบุแนวทางการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (สูตร PR) แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งมีระยะเวลาการรักษาที่แตกต่างกันตามสายพันธุ์ของโรค ยาสูตรมาตรฐานดังกล่าวบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 ในบัญชี จ(2) โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1, 2, 3 และ 6 ในผู้ติดเชื้อที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดร่วมกันมาก่อน และได้รับการตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) รวมถึงไม่มีข้อห้ามในการรักษา (ดูภาคผนวก 1) (10, 11)

ตารางที่ 1 ตารางบริหารยาสูตรมาตรฐานด้วยยา peginterferon และยา ribavirin

	Peginterferon	Ribavirin
Peginterferon alfa-2a	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	รับประทานพร้อมอาหาร
ร่วมกับ Ribavirin	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ขนาดรับประทาน
	ขนาด 180 µg	1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 kg
		1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 kg
Peginterferon alfa-2b	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	รับประทานพร้อมอาหาร
ร่วมกับ Ribavirin	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ขนาดรับประทาน
	ขนาด 1-1.5 µg ต่อ	800 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 kg
	น้ำหนักตัวผู้ป่วย 1	1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักระหว่าง 65-
	kg	85 kg
		1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักระหว่าง 65-
		105 kg
		1,400 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 105 kg

แม้ว่ายาสูตร PR จะเป็นสูตรยามาตรฐานที่หลายๆ ประเทศแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง (2, 9, 12, 13) แต่ในปัจจุบันมียาใหม่กลุ่ม direct-acting antiviral agents (DAAs) ที่มีประสิทธิภาพสูงและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสูตร PR เช่น อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptom) การระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่ฉีดยา และภาวะโลหิตจาง (anemia) เป็นต้น (12, 14) ด้วยเหตุนี้ จึงมีการแนะนำให้รักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังด้วยยาใหม่ sofosbuvir (SOF) เป็นยาชนิดเม็ดในกลุ่ม DAAs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ HCV RNA แบบจำเพาะ ทำให้มีคุณสมบัติการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ HCV ดีขึ้น ระยะเวลาการรักษาและการดื้อยาน้อยลง ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยลงเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐาน (15)

ปัจจุบันยา sofosbuvir ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (16) องค์กรยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency หรือ EMA) (17) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย (18) ยา sofosbuvir ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยด้วยข้อบ่งใช้เป็นการเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ร่วมกับยาสูตร PR ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคตับในระยะแรกที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือผู้ที่ล้มเหลวในการรักษาครั้งก่อน นอกจากนี้ ยา sofosbuvir อาจให้เป็นการเสริมร่วมกับยาในกลุ่ม DAAs ในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1, 2, 3

หรือ 4 โดยระยะเวลาการรักษา 12 หรือ 24 สัปดาห์ ขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อ HCV และปัจจัยตั้งต้นของผู้ป่วย เช่น โรคร่วมอื่นๆ

การรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สามารถจำแนกได้เป็นหลายสูตรการรักษาขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อ HCV และโรคร่วมอื่นๆ โดยองค์การอนามัยโลก (19) ระบุแนวทางการรักษา ดังนี้ การรักษาด้วยยา sofosbuvir ร่วมกับยา ribavirin (SOF+ribavirin) ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 2 และ 3 และยา sofosbuvir ร่วมกับยา ribavirin และยา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b (SOF+PR) ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1, 3 และ 4 สำหรับแนวทางปฏิบัติของประเทศไทย (9) สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ได้แก่ สูตร SOF+PR ยา sofosbuvir ร่วมกับยา daclatasvir (SOF+DCV) และยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV) สามารถครอบคลุมการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังได้ทุกสายพันธุ์ โดยมีระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์

จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อนด้วยสูตรการรักษา PR เทียบกับการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens (20) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาในแง่ของการตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (<25 IU/ml) ภายหลังหยุดการรักษา (sustained virological response หรือ SVR) ที่ 12 สัปดาห์ (ร้อยละ 82-100) ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร PR เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 51) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ที่ไม่มี PR ร่วมด้วย มีโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางลดลงเหลือเพียงร้อยละ 0.9 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยสูตร SOF+PR และสูตร PR เพียงอย่างเดียว ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวร้อยละ 17.7 และร้อยละ 25.4 ตามลำดับ

หลักฐานเรื่องประสิทธิผลของการรักษาที่ดีขึ้นและอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ลดลง ส่งผลให้ยา sofosbuvir ถูกบรรจุไว้ใน WHO Model List of Essential Medicine (21) และเป็นยาที่สมาคมโลกดับแห่งประเทศไทย (9) และองค์การอนามัยโลก (19) แนะนำให้ใช้ อย่างไรก็ตาม ยา sofosbuvir มีราคาสูงมากเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐานในปัจจุบัน จากการรายงานในต่างประเทศพบว่า ราคายา sofosbuvir ในประเทศสหราชอาณาจักรอยู่ที่ 35,000 ปอนด์ต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 1.9 ล้านบาท¹ (22) และ 84,400 เหรียญสหรัฐต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 3 ล้านบาท² ในประเทศสหรัฐอเมริกา (23) ดังนั้น การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณของยา sofosbuvir จึงเป็นข้อมูลสำคัญในการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาแก่ผู้ป่วยของระบบประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน และไม่เป็นภาระด้านงบประมาณต่อผู้ให้บริการและ/หรือกองทุนประกันสุขภาพ

¹ เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

² เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

ในการนี้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2558 จึงได้มีมติมอบหมายให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์ได้แก่ การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในบัญชียา จ(2) ตามข้อบ่งใช้ที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้เสนอ คือ ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาสูตร PR สำหรับรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ โดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) เป็นผู้ดำเนินการจัดทำข้อมูลดังกล่าว

2. วัตถุประสงค์การศึกษา

- 2.1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alpha ร่วมกับยา ribavirin
- 2.2. เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

3. วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-based economic evaluation) ได้แก่ แบบจำลอง Markov ทั้งนี้ แนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และ 2 (24, 25)

3.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ไม่มีการติดเชื้ออื่น เช่น เอชไอวี ร่วมด้วย และอยู่ในระยะเริ่มต้นที่ตบยังทำงานได้ดี (compensated cirrhosis)

3.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ใช้เปรียบเทียบ

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ ภายใต้สถานการณ์การักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาต่างๆ ตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย (9) และจากการประชุมให้ข้อคิดเห็นต่องานวิจัยร่วมกับกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่างๆ ทั้งนี้ จากการประชุมให้ข้อคิดเห็นต่องานวิจัยนี้ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้ข้อคิดเห็นว่ายา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b มีประสิทธิผลและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันมาก จึงเห็นควรให้ใช้ค่าประสิทธิผลของยา peginterferon alfa ชนิด 2a เป็นหลักในการวิเคราะห์ในแบบจำลอง (26) นอกจากนี้ ราคายา peginterferon alfa ชนิด 2a และ 2b มีราคาเท่ากัน

นอกจากนี้ ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สามารถครอบคลุมการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังได้ทุกสายพันธุ์ แต่มีประสิทธิผลแตกต่างกัน โดยการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 มีประสิทธิผลต่ำ ซึ่งในทางปฏิบัติแพทย์จะเลือกใช้ยาสูตร SOF+PR ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เพื่อประสิทธิผลในการรักษา และหลีกเลี่ยงปัญหาการดื้อยา ดังนั้น ที่ประชุมมีความเห็นร่วมกันถึงทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ต่างๆ ดังนี้

- 1) ยาสูตรมาตรฐาน PR คือการรักษาด้วยยา peginterferon alfa ร่วมกับยา ribavirin นาน 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น
- 2) การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม SOF+PR คือ ยา sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alfa และ ribavirin นาน 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์
- 3) การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม SOF+DCV คือ ยา sofosbuvir ร่วมกับยา daclatasvir นาน 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์
- 4) การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม SOF+LDV คือ การรักษาด้วยยาสูตรผสมในเม็ดเดียวกัน ระหว่าง sofosbuvir และ ledipasvir นาน 12 สัปดาห์ โดยสูตรยานี้ใช้เฉพาะการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่นที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 3 เท่านั้น

โดยให้ทีมวิจัยวิเคราะห์เชิงปริมาณของการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลของยาแยกแยะระหว่างการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ โดยข้อมูลประสิทธิผลของยาในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่นๆ ที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 3 ให้คัดเลือกเฉพาะการศึกษาในสายพันธุ์ 1 และสายพันธุ์ 6 เนื่องจากประเทศไทยพบสองสายพันธุ์นี้มากที่สุด รองลงมาจากสายพันธุ์ 3 (27)

เนื่องจากประสิทธิผลของยาในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ มีความแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องคำนึงถึงการตรวจสายพันธุ์ของเชื้อ HCV (ตรวจ genotype) ก่อนพิจารณาทางเลือกในการรักษาด้วยสูตรยาต่างๆ

3.3. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่สนใจในการศึกษานี้ได้แก่

- 1) การตอบสนองต่อการรักษาในแง่การตรวจไม่พบปริมาณไวรัส (sustained virological response, SVR) ที่ 12 และ 24 สัปดาห์ หลังสิ้นสุดการรักษา สำหรับการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens และ PR ตามลำดับ
- 2) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีชีวิต (life-years)
- 3) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years, QALYs)

3.4. มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ (budget holder perspective)

3.5. กรอบเวลา

กำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมตลอดชีพของผู้ป่วย (life time) เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 10 ปี

3.6. การปรับมูลค่าเงินและอัตราลด

การปรับต้นทุนจากในอดีตให้เป็นปีปัจจุบันทำการปรับด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI) เพื่อให้เป็นมูลค่าเงินในปีที่วิเคราะห์ (พ.ศ. 2558) ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \left(\frac{\text{CPI ปี 2558}}{\text{CPI ปี } t} \right) \times \text{ต้นทุน ณ ปีที่ } t$$

เนื่องจากกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี การศึกษานี้จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับ ร้อยละ 3 ตามแนวทางคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (25, 26) ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{มูลค่าในอนาคต}}{(1 + \text{อัตราลด})^{\text{ระยะเวลาปี } t}}$$

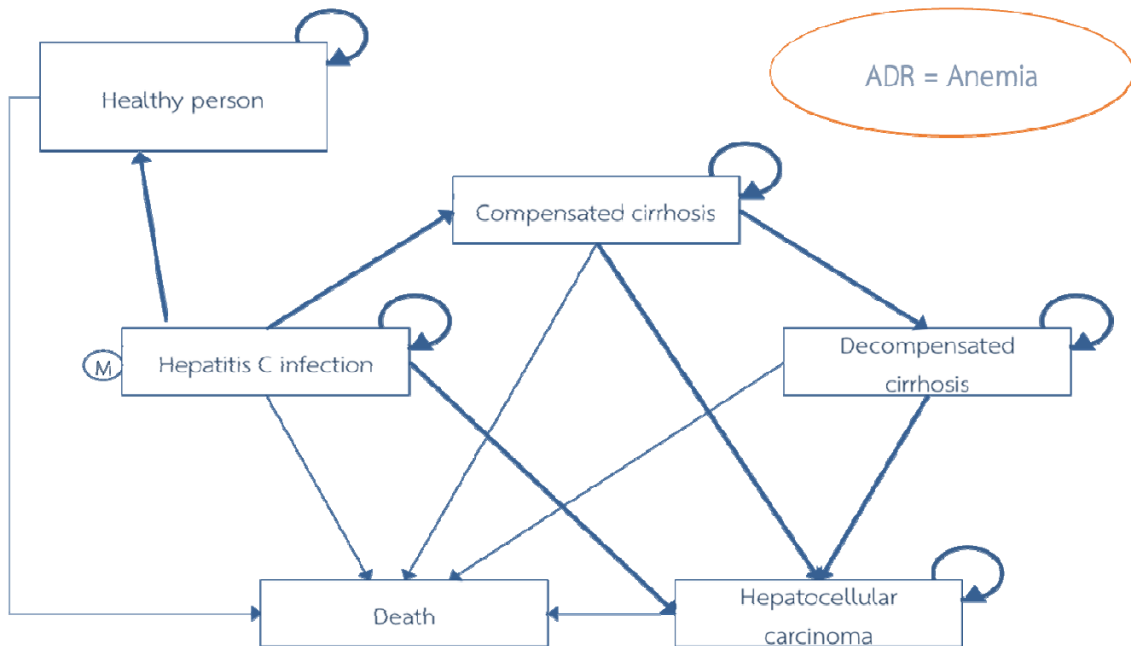
อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดต้นทุนในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

3.7. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ แบบจำลอง Markov ที่แสดงการดำเนินไปของโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง ในรูปที่ 1 ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาเรื่อง การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา peginterferon และ ribavirin สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 1 และ 6 (28, 29) ซึ่งเป็นงานวิจัยภายใต้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข พ.ศ. 2555 – 2558 ทั้งนี้ จากการประชุมให้ข้อคิดเห็นต่องานวิจัยนี้ (26) ที่ประชุมเห็นควรให้ใช้แบบจำลองเดิม แต่ควรเพิ่มเรื่องอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการรักษาในแบบจำลองดังกล่าว ได้แก่ ภาวะ anemia โดยแบ่งออกเป็น แบบจำลองของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และแบบจำลองของการรักษาผู้ป่วย

HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น (สายพันธุ์ 1 และ 6) เพื่อให้สอดคล้องกับข้อมูลประสิทธิผลของยา ดังที่กล่าวมาในข้างต้น

แบบจำลอง Markov (รูปที่ 1) ประกอบด้วยสถานะสุขภาพ 6 สถานะ เริ่มจากผู้ป่วย HCV (hepatitis C infection) หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจไม่พบปริมาณไวรัสหลังหยุดการรักษา (SVR) ผู้ป่วยจะกลับมาเป็นสถานะปกติ (healthy person) แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือไม่ได้ SVR ผู้ป่วยจะมีโอกาสพัฒนาไปสู่ภาวะอวัยวะแข็งตัวของตับจนเกิดตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) ตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ซึ่งผู้ป่วยอาจเสียชีวิต (death) จากการดำเนินไปของโรคในแต่ละสถานะหรือจากสาเหตุอื่นๆ ได้ ในแบบจำลอง Markov กำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถเปลี่ยนแปลงได้ภายใน 1 รอบปี (cycle length)



รูปที่ 1 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง โดยปรับปรุงจากการศึกษาเรื่อง การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา peginterferon และ ribavirin สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 1 และ 6 (28, 29)

3.8. สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง

- 1) ผู้ป่วยในแบบจำลองเริ่มต้นที่อายุ 18 ปี
- 2) กำหนดให้ผู้ป่วยที่รักษามีน้ำหนัก 60 กิโลกรัม เพื่อใช้ในการคำนวณขนาดและราคายาสูตร PR
- 3) ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะไม่รักษาซ้ำ
- 4) ในกลุ่มที่รักษาหายแล้วจะไม่กลับเป็นซ้ำอีก

3.9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.9.1. ประสิทธิภาพของยา ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจไม่พบปริมาณไวรัสหลังหยุดการรักษา (SVR) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (Search strategy)

สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ 2 แหล่ง คือ Medline และ Scopus และจากเอกสารอ้างอิงที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำ โดยดำเนินการสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 มีการกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

- 1) ประชากร (Population): ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และ/หรือที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR) และไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection or HBV-HCV co-infection)
- 2) การรักษา (Intervention): สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens โดยมีนิยามครอบคลุมสูตรการรักษา 3 สูตร คือ สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b และ ribavirin (SOF+PR) สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir (SOF+DCV) และสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV)
- 3) การรักษาเปรียบเทียบ (Comparison): การรักษาสูตรมาตรฐาน คือ สูตรการรักษา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR)
- 4) ผลลัพธ์ (Outcome): การตอบสนองต่อการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษา 24 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 24, SVR 24) สำหรับการรักษาสูตรมาตรฐาน PR และ 12 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 12, SVR 12) สำหรับสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens

คำค้นที่ใช้ในฐานข้อมูล

ฐานข้อมูล Medline

(((((HCV) OR "hepatitis c") OR genotype)) AND (((((((sofosbuvir) OR Solvadi) OR simeprevir) OR Olysio) OR ledipasvir) OR Harvoni) OR "Viekira Pak") OR ((sofosbuvir) AND daclatasvir)) OR (((Ombitasvir) AND Paritaprevir) AND Ritonavir) AND Dasabuvir)))) AND ((randomized) OR randomised)

ฐานข้อมูล Scopus

((TITLE-ABS-KEY (HCV)) OR (TITLE-ABS-KEY ("hepatitis C")) OR (TITLE-ABS-KEY (genotype))) AND ((TITLE-ABS-KEY (Solvadi)) OR (TITLE-ABS-KEY (sofosbuvir)) OR (TITLE-ABS-KEY (simeprevir)) OR (TITLE-ABS-KEY (Olysio)) OR (TITLE-ABS-KEY (ledipasvir)) OR (TITLE-ABS-KEY (Harvoni)) OR (TITLE-ABS-KEY ("Viekira Pak"))) OR (TITLE-ABS-KEY (Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir)) OR (TITLE-ABS-KEY (daclatasvir)))

การคัดเลือกงานวิจัย

ใช้ผู้วิจัย 2 คน ทำการคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่สืบค้นได้จากขั้นตอนข้างต้น โดยในขั้นแรกผู้วิจัยทำการคัดเลือกโดยดูจากหัวข้อและบทคัดย่อ จากนั้นทำการคัดเลือกจากนิพนธ์ต้นฉบับ (full text) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้า ดังนี้

- 1) การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT)
- 2) การศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และไม่มี การติดเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection or HBV-HCV co-infection) โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเป็น คนเอเชีย
- 3) เป็นการศึกษาระสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง โดยเปรียบเทียบสูตรการรักษาในทางเลือกดังต่อไปนี้
 - a. peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR)
 - b. สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b และ ribavirin (SOF+PR)
 - c. สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir (SOF+DCV)
 - d. สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV)
- 4) การวัดผลการศึกษาออกมาเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในรูปของ SVR 24 สำหรับการรักษาสูตรมาตรฐาน PR และ SVR 12 สำหรับสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens
- 5) นิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาอังกฤษ

ทั้งนี้ ผู้วิจัยทั้ง 2 คน ทำการคัดเลือกงานวิจัยแบบเป็นอิสระต่อกัน และประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกัน ในกรณีที่มีความเห็นไม่ตรงกันในการคัดเลือกงานวิจัย

การรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล

ภายหลังคัดเลือกงานวิจัย ผู้วิจัยรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูลของแต่ละงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามา ดังนี้

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย ประกอบด้วย ชื่อผู้นิพนธ์ ปีที่ตีพิมพ์ และลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษา ได้แก่ อายุเฉลี่ย ดัชนีมวลกาย ปริมาณ HCV RNA ในเลือด ร้อยละของเพศชายต่อเพศหญิง ภาวะพังผืดในตับ
- 2) ประสิทธิภาพของการรักษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ตอบสนองต่อการรักษาในรูปของ SVR 24 สำหรับการรักษาสูตรมมาตรฐาน PR และ SVR 12 สำหรับสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens
- 3) จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงของการรักษา คือ ภาวะโลหิตจาง (anemia)

การวิเคราะห์เชิงปริมาณของการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวข้างต้น เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลของยาแยกระหว่างการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ (สายพันธุ์ 1 และสายพันธุ์ 6) ทำโดยการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม STATA version 13 (30)

3.9.2. โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ต่างๆ (transitional probability) ได้จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับข้อมูลด้านระบาดวิทยาทั้งในและต่างประเทศ เพื่อนำมาคำนวณหาค่าความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ สำหรับโอกาสในการเกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง (anemia) ที่มิวิจัยวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น รายละเอียดของตัวแปรด้านความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าตัวแปรด้านความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
chronic HCV	compensated cirrhosis ปี 1-10	0.0057	0.0057	Beta	(31)
chronic HCV	compensated cirrhosis ปี 11-20	0.0143	0.0141	Beta	(31)
chronic HCV	compensated cirrhosis ปี 21-30	0.0207	0.0203	Beta	(31)
chronic HCV	HCC ปี 1-10	0.0007	0.0007	Beta	(31)
chronic HCV	HCC ปี 11-20	0.0032	0.0032	Beta	(31)
chronic HCV	HCC ปี 21-30	0.0063	0.0062	Beta	(31)
chronic HCV	death	0.0070	0.0070	Beta	(32)

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
compensated cirrhosis	decompensated cirrhosis ปี 1-3	0.0417	0.0400	Beta	(33)
compensated cirrhosis	decompensated cirrhosis ปี 4-5	0.0945	0.0855	Beta	(33)
compensated cirrhosis	decompensated cirrhosis ปี 6-10	0.0662	0.0618	Beta	(33)
compensated cirrhosis	HCC ปี 1-3	0.0135	0.0133	Beta	(33)
compensated cirrhosis	HCC ปี 4-5	0.0356	0.0344	Beta	(33)
compensated cirrhosis	HCC ปี 6-10	0.0297	0.0288	Beta	(33)
compensated cirrhosis	death ปี 1-3	0.0135	0.0133	Beta	(33)
compensated cirrhosis	death ปี 4-5	0.0461	0.0439	Beta	(33)
compensated cirrhosis	death ปี 6-10	0.0461	0.0439	Beta	(33)
decompensated cirrhosis	HCC	0.0681	0.0635	Beta	(34)
decompensated cirrhosis	death ปี 1	0.2600	0.1924	Beta	(31)
decompensated cirrhosis	death ปี 2	0.3900	0.2379	Beta	(31)
decompensated cirrhosis	death ปี 3-5	0.2394	0.1821	Beta	(31)
HCC	death ปี 1	0.8482	0.0011	Beta	(35)
HCC	death ปี 2	0.9201	0.0009	Beta	(35)
healthy person	death	0.0025	0.0025	Beta	(32)
การเกิด anemia จากยา PR		0.25	0.05	Beta	การวิเคราะห์โดยทีมวิจัย
การเกิด anemia จากยา SOF+PR		0.18	0.03	Beta	
การเกิด anemia จากยา SOF+DCV		0	0	Beta	
การเกิด anemia จากยา SOF+LDV		0.009	0.005	Beta	

3.9.3. ต้นทุน ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองรวมต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่

- 1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย การรักษา และการติดตามผลจากการรักษา
- 2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พักและค่าอาหารของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน

ทั้งนี้ สำหรับการรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน PR และสูตรการรักษาเสริมด้วยยา SOF ร่วมกับ LDV จะรวมต้นทุนของการตรวจ genotype เท่ากับ 5,414 บาทต่อครั้ง โดยต้นทุนต่างๆ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลในประเทศ เช่น โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ฐานข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยใน จากสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ เป็นต้น สำหรับราคายาอ้างอิงจากราคายาที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยและ/หรือราคายาที่เสนอเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ รายละเอียดของตัวแปรด้านต้นทุน แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ข้อมูลต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน*	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
<i>ต้นทุนยา</i>				
pegylated interferon alfa + ribavirin นาน 24 สัปดาห์	75,600		Gamma	บริษัทยา
pegylated interferon alfa + ribavirin นาน 48 สัปดาห์	151,200		Gamma	บริษัทยา
sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin นาน 12 สัปดาห์	163,800		Gamma	บริษัทยา
sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir นาน 12 สัปดาห์	252,000		Gamma	บริษัทยา
sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir นาน 12 สัปดาห์	166,500		Gamma	บริษัทยา
<i>ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและติดตามผล</i>				
ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร pegylated interferon alfa + ribavirin นาน 24 สัปดาห์	16,650		Gamma	(10, 36)
ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร pegylated interferon alfa + ribavirin นาน 48 สัปดาห์	32,620		Gamma	(10, 36)
ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin หรือ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir นาน 12 สัปดาห์	9,300		Gamma	(10, 36)
ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir นาน 12 สัปดาห์	14,700		Gamma	(10, 36)

ข้อมูลต้นทุน	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาด เคลื่อน มาตรฐาน*	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนทางการแพทย์ในการรักษาอาการแทรกซ้อน				
ต้นทุนการรักษา chronic HCV infection ต่อปี	72,000		Gamma	(37)
ต้นทุนการรักษา compensated cirrhosis ต่อปี	80,000		Gamma	(37)
ต้นทุนการรักษา decompensated cirrhosis ต่อปี	148,300		Gamma	(37)
ต้นทุนการรักษา hepatocellular carcinoma ต่อปี	183,800		Gamma	(37)
ต้นทุนการรักษาภาวะ anemia	8,317		Gamma	(36, 38)
ต้นทุนที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ในการรักษาอาการแทรกซ้อน				
ต้นทุนการรักษา chronic HCV infection ต่อปี	4,470		Gamma	(36)
ต้นทุนการรักษา compensated cirrhosis ต่อปี	4,380		Gamma	(36)
ต้นทุนการรักษา decompensated cirrhosis ต่อปี	6,060		Gamma	(36)
ต้นทุนการรักษา hepatocellular carcinoma ต่อปี	9,900		Gamma	(36)
ต้นทุนการไปรับบริการที่โรงพยาบาลต่อครั้ง	670		Gamma	(36)

* ต้นทุนเป็นผลรวมจากรายการต้นทุนย่อยๆ หลายรายการ ดังนั้น จะไม่ได้รายงานค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของผลรวมต้นทุน

3.9.4. ค่าอรรถประโยชน์ ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังในสถานะสุขภาพต่างๆ อ้างอิงจากการศึกษาของ พิศพรรณและคณะ (39) ซึ่งได้มาจากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน รายละเอียดของตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในสถานะสุขภาพต่างๆ

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	ความคลาด เคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
Chronic hepatitis C infection	0.73	0.0011	Beta	(39)
Compensated cirrhosis	0.70	0.0020	Beta	(39)
Decompensated cirrhosis	0.58	0.0020	Beta	(39)
Hepatocellular carcinoma	0.58	0.0023	Beta	(39)
Chronic hepatitis C infection ช่วงที่เกิดภาวะ anemia*	0.61	0.0018	Beta	(39, 40)

* คำนวณจากค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง – ค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลง (disutility) ของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่เกิดภาวะ anemia เท่ากับ $0.73 - 0.12 = 0.61$ โดยค่านี้จะนำไปปรับด้วยความน่าจะเป็นของการเกิด anemia จากสูตรยาต่างๆ และระยะเวลาการเกิด anemia คือ 16 สัปดาห์

3.9.5. ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ ข้อมูลความชุกของผู้ป่วย HCV อ้างอิงจากการศึกษาของประเทศไทย (41) โดยรายงานค่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันผลด้วยการตรวจ

ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HCV RNA) เฉลี่ยรวมทุกกลุ่มอายุเท่ากับ ร้อยละ 0.39 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์อนุมัติการใช้ยาตามแนวทางการกำกับการใช้ยา PR ของบัญชียาหลักแห่งชาติในบัญชี จ(2) ได้แก่ ผลการเจาะตับในระดับ significant fibrosis ($F \geq 2$) เท่ากับ ร้อยละ 43.2 (42) สำหรับต้นทุนจะรวมเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ การตรวจวินิจฉัย การรักษา และการติดตามผลจากการรักษา

3.10. การวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งเป็นค่าเพดานความคุ้มค่า (ceiling threshold) ที่กำหนดโดยคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (43)

3.10.2. การวิเคราะห์ความไวที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ทำการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดยการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA) โดยการนำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะ ที่เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ ทำการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ โดยตัวแปรที่สนใจในการศึกษานี้ คือ อัตราลด ข้อมูลประสิทธิผลของยา ราคายา ribavirin ที่ในปัจจุบันไม่มีค่าใช้จ่ายรวมอยู่ในราคายาสูตร PR และตัวแปรที่ข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงไปจากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์อ้างอิง (28, 29) ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเกิด anemia ต้นทุนการตรวจ genotype ต้นทุนการรักษา anemia และค่าอรรถประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพต่างๆ

ทั้งนี้ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ ช่วงระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval, 95%CI) ของตัวแปร ยกเว้นตัวแปรต้นทุนการตรวจ genotype และต้นทุนการรักษา anemia ที่ได้จากการปรับค่าลดลงและเพิ่มขึ้นร้อยละ 20 และค่าอรรถประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพต่างๆ ที่ได้จากการปรับค่าลดลงและเพิ่มขึ้นค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) เนื่องจากไม่มีรายงานค่า 95%CI สำหรับอัตราลดที่วิเคราะห์โดยผันแปรอัตราลดต้นทุนที่ร้อยละ 0 และ 6 และอัตราลดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ร้อยละ 0 และ 2 ตามแนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 2 (25)

3.10.3. การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ คาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ภายในกรอบระยะเวลา 10 ปี ในกรณีหากมีการบรรจุยา sofosbuvir ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ที่อายุตั้งแต่ 18-65 ปีขึ้นไป เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน PR ทั้งนี้ การประมาณการผลกระทบต่อด้านงบประมาณคำนวณภายใต้สถานการณ์ดังต่อไปนี้

- 1) การรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ที่อายุตั้งแต่ 18-65 ปีขึ้นไป
- 2) ความชุกของผู้ป่วย HCV ที่ได้รับการตรวจยืนยันผลด้วยวิธี HCV RNA เฉลี่ยรวมทุกกลุ่มอายุเท่ากับ ร้อยละ 0.39
- 3) สัดส่วนของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่น เท่ากับ ร้อยละ 48.12 และ 51.88 ตามลำดับ
- 4) ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การรักษาต้องมีการเจาะตับในระดับ significant fibrosis ($F \geq 2$) ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเท่ากับ ร้อยละ 43.2
- 5) ร้อยละของการเข้าถึงการรักษา (Coverage) เท่ากับ ร้อยละ 5 ตามข้อเสนอแนะจากการประชุม นำเสนอผลเบื้องต้นของงานวิจัยร่วมกับกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่างๆ (44)

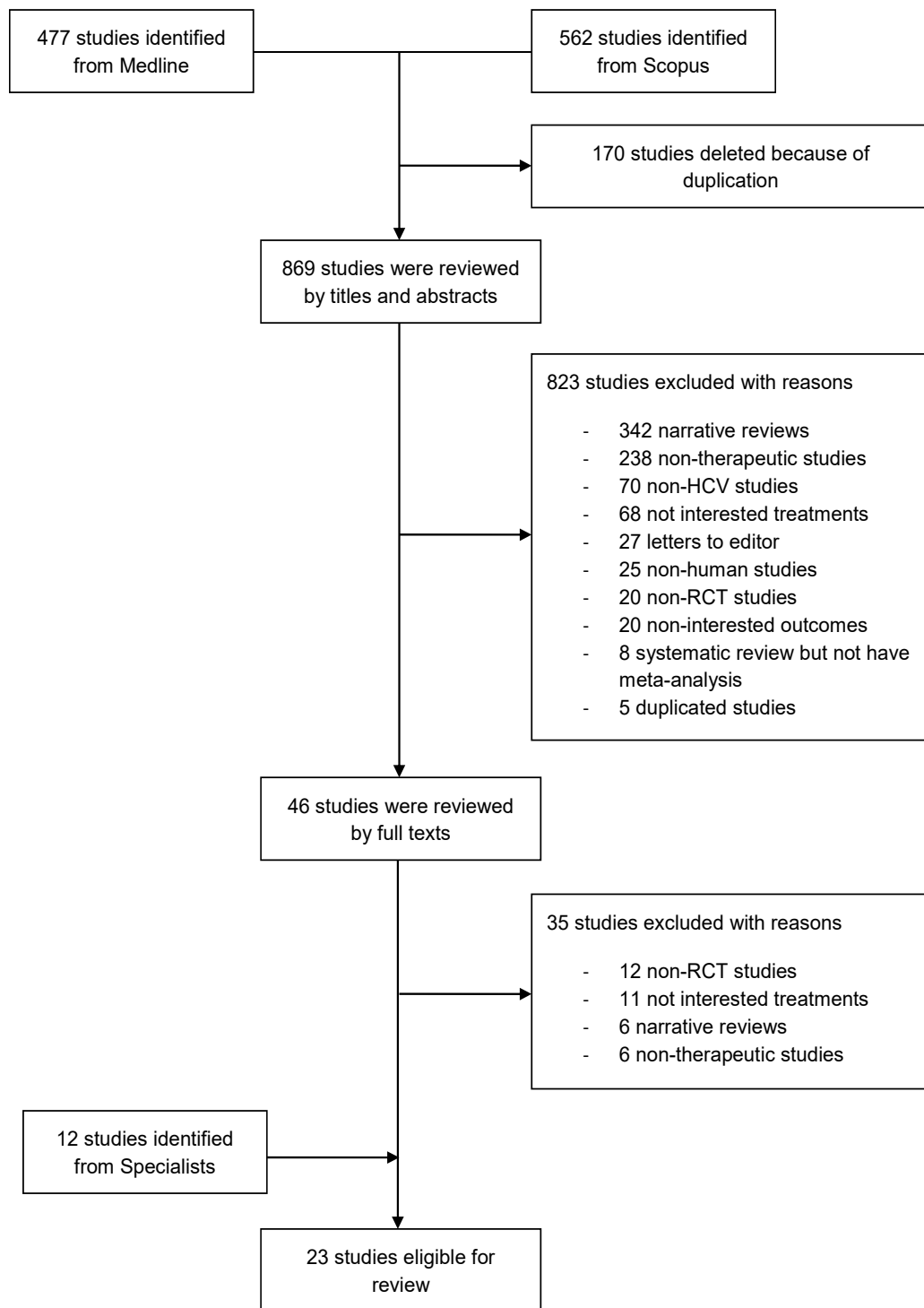
4. ผลการศึกษา

4.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณข้อมูลประสิทธิผลของยา

จากการสืบค้นข้อมูลถึง ณ วันที่ 7 มีนาคม พ.ศ. 2559 พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 477 เรื่องจากฐานข้อมูล Medline และ 562 เรื่องจากฐานข้อมูล Scopus หลังจากตัดงานวิจัยที่ซ้ำกันจากทั้งสองฐานข้อมูลออกแล้วเหลืองานวิจัยที่นำมาทบทวนอยู่ 869 เรื่อง หลังจากทบทวนจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อแล้วมีงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าอยู่ 46 เรื่อง หลังจากนั้นผู้วิจัยได้ทบทวนงานวิจัยทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจากการอ่านนิพนธ์ต้นฉบับ ร่วมกับเอกสารอ้างอิงที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำ 12 เรื่อง และพบว่า มี 23 เรื่องที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและได้รับคัดเลือกเข้ามาทบทวน จำนวนงานวิจัยที่คัดออกและเหตุผลที่คัดออกได้แสดงไว้ในรูปที่ 2 และลักษณะพื้นฐานของงานวิจัยผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดแสดงในตารางที่ 5

งานวิจัยทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าเป็นการศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป มี 10 เรื่อง (45-54) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 มี 22 เรื่อง (45-53, 55-67) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 3 (สายพันธุ์ 1 และ 6) มี 19 เรื่อง (48-61, 63-67) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน มี 8 เรื่อง (51-54, 56, 58, 62, 67) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร PR มี 3 เรื่อง (45-47) ไม่ได้มีการระบุข้อมูลประวัติการได้รับการรักษาด้วยยา มี 11 เรื่อง (48, 50, 52-54, 56-58, 62, 63, 67) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะ

เริ่มต้น (compensated cirrhosis) รวมด้วย มี 10 เรื่อง (45, 49, 51, 55, 59-61, 64-66) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่
ไม่มีภาวะตับแข็งรวมด้วย มี 2 เรื่อง (46, 47) ไม่ได้มีการระบุข้อมูลภาวะตับแข็ง



รูปที่ 2 ผังแสดงจำนวนการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเหตุผลที่คัดการศึกษาออก

ตารางที่ 5 ตารางแสดงลักษณะพื้นฐานของงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า

Author	Year	Setting	Types of intervention				HCV genotype 3 (%)	Prior HCV treatment		Cirrhosis (%)	SVR ^b (ร้อยละ)	
			PR ^a	SOF+ PR ^a	SOF +DCV	SOF +LDV		Treatment naive (%)	Non response (%)		Genotype 3	Non-genotype 3
Liu (48)	2009	Taiwan	x				31.3	100	0	9.0	84	77
Yu (46)	2007	China	x				59.8	N/A	N/A	N/A	75	44
Lee (45)	2006	Korea	x				61.3	N/A	N/A	0	80	55
Kim (47)	2008	Korea	x				64.1	N/A	N/A	N/A	90	70
Hayashi (64)	2014	Japan	x				0	100	0	0	-	57
Hayashi (65)	2014	Japan	x				0	100	0	0	-	46
Lee (58)	2008	Korea	x				0	75.6	24.4	12.2	-	92
Liu (59)	2008	Taiwan	x				0	100	0	0	-	76
Yu (60)	2008	Taiwan	x				0	100	0	0	-	79
Fung (57)	2008	Hong Kong	x				0	100	0	21.4	-	69
Kuboki (56)	2007	Japan	x				0	55.0	45.0	0.5	-	56
Yu (55)	2006	Taiwan	x				0	100	0	0	-	80
Foster (52)	2015	U.S., U.K., Canada, Australia, New Zealand		x			8.8	47.7	52.3	37.6	93	94
Lawitz (49)	2013	U.S.		x			10.2	100	0	0	92	91
Lawitz (50)	2013	U.S., Italy, Sweden, the Netherlands, Australia, New Zealand		x			30.9	100	0	16.3	63	92

Author	Year	Setting	Types of intervention				HCV genotype 3 (%)	Prior HCV treatment		Cirrhosis (%)	SVR ^b (ร้อยละ)	
			PR ^a	SOF+ PR ^a	SOF +DCV	SOF +LDV		Treatment naive (%)	Non response (%)		Genotype 3	Non-genotype 3
Rodriguez-Torres (61)	2013	U.S., Puerto Rico		x			0	100	0	0	-	87
Nelson (54)	2015	U.S.			x		100	66.7	33.3	22.7	96	-
Sulkowski (51)	2014	U.S.			x		7.9	27.6	72.4	0	100	100
Gane (53)	2015	New Zealand				x	50	96.0	4.0	12.0	64	96
Mizokami (67)	2015	Japan				x	0	48.5	51.5	24.0	-	100
Afdhal (62)	2014	U.S., Europe				x	0	0	100	20.2	-	94
Afdhal (63)	2014	U.S., Europe				x	0	100	0	15.7	-	100
Kowdley (66)	2014	U.S.				x	0	100	0	0	-	95

^a dose of pegylated interferon was 180 g/week and body weight adjusted dose for ribavirin (1,000 mg/day in patients with body weight <75 kg and 1,200 mg/day in patients with a body weight ≥75 kg)

^b SVR 12 for sofosbuvir-based regimens and SVR24 for pegylated interferon-ribavirin

PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมานเพื่อวิเคราะห์หาค่าของตัวแปรด้านประสิทธิผลของยาสูตรต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ แสดงผลดังตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6 ตารางแสดงประสิทธิผลของยาสูตรมาตรฐาน PR ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

ประสิทธิผล	สายพันธุ์ 3	การศึกษาอ้างอิง	สายพันธุ์อื่น (สายพันธุ์ 1 และ 6)	การศึกษาอ้างอิง
SVR24	0.83 (0.77-0.89)	(45-47)	0.68 (0.60-0.76)	(45-47, 55-60, 64, 65)

SVR24, sustained virological response at 24 weeks post-treatment

ตารางที่ 7 ตารางแสดงประสิทธิผลของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

ประสิทธิผล	SVR12			
	สายพันธุ์ 3	การศึกษาอ้างอิง	สายพันธุ์อื่น	การศึกษาอ้างอิง
SOF+PR	0.95 (0.90-0.98)	(52)	0.92 (0.89-0.94)	(49, 50, 61, 67)
SOF+DCV	0.96 (0.91-0.99)	(54)	1.00 (0.94-1.00)	(51)
SOF+LDV	0.64 (0.42-0.82)	(53)	0.95 (0.93-0.98)	(62, 63, 66, 67)

SVR12, sustained virological response at 12 weeks post-treatment; PR, pegylated interferon-ribavirin;

SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมานพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาสูตรมาตรฐาน PR มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 24 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (SVR 24) ได้ร้อยละ 83 (95%CI: ร้อยละ 77-89) ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และร้อยละ 68 (95%CI: 60-76%) ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น ในขณะที่การรักษาสูตรการเสริม sofosbuvir-based regimens ซึ่งวัดอัตราการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (SVR 12) พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยได้มากกว่าสูตร PR โดยสูตรการรักษา SOF+DCV มีอัตรา SVR 12 สูงที่สุด คือ ร้อยละ 96 (95%CI: ร้อยละ 91-99) รองลงมาได้แก่ สูตรการรักษา SOF+PR ที่มีอัตรา SVR 12 เท่ากับ ร้อยละ 95 (95%CI: ร้อยละ 90-98) และสูตรการรักษา SOF+LDV อัตรา SVR 12 เท่ากับร้อยละ 64 (95%CI: ร้อยละ 42-82) ตามลำดับ ในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3

สำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 3 สูตรการรักษา SOF+DCV ยังคงเป็นสูตรการรักษาที่สามารถเพิ่มอัตรา SVR 12 ในผู้ป่วยได้มากที่สุด คือ เท่ากับร้อยละ 100 (95%CI: ร้อยละ 94-100) รองลงมา ได้แก่ SOF+LDV ที่มีอัตรา SVR 12 เท่ากับร้อยละ 95 (95%CI: ร้อยละ 93-98) และสูตรการรักษา SOF+PR เท่ากับร้อยละ 92 (95%CI: ร้อยละ 89-94) ตามลำดับ

4.2. ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis)

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ เมื่อปรับด้วยสัดส่วนของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 (ร้อยละ 48.12) และสายพันธุ์อื่น (ร้อยละ 51.88) (39) แสดงดังตารางที่ 8 ซึ่งจากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่ายา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ มีต้นทุนรวมที่น้อยกว่าและให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิตและปีสุขภาวะมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยาสูตร PR โดยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimen ประหยัดต้นทุนรวมตลอดชีวิตเฉลี่ย 200,000 บาท และเพิ่มปีสุขภาวะโดยเฉลี่ย 1.52 ปี ต่อผู้ป่วย 1 คน ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์หาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ICER พบว่า หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 ด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimen ทุกสูตรการรักษา มีความคุ้มค่า (cost-saving) กล่าวคือ ประหยัดต้นทุนรวมและเพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วย เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐาน PR

ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาทางเลือกต่างๆ เมื่อเทียบกับสูตรยามาตรฐาน PR

สูตรยา	ตรวจ genotype และให้ยา PR	ให้ยา SOF+PR ในทุกสายพันธุ์	ให้ยา SOF+DCV ในทุกสายพันธุ์	ตรวจ genotype, SOF+PR (สายพันธุ์ 3) และ SOF+LDV (สายพันธุ์อื่น)
ต้นทุน (บาท)	498,000	271,000	292,000	248,000
ปีชีวิต (ปี)	25.37	26.59	26.89	26.70
ปีสุขภาวะ (ปี)	19.66	21.03	21.36	21.16
ผลต่างของต้นทุน		- 227,000	- 206,000	- 250,000
ผลต่างของปีชีวิต		1.22	1.52	1.33
ผลต่างของปีสุขภาวะ		1.37	1.70	1.51
ICER ต่อ 1 ปีชีวิต		Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
ICER ต่อ 1 ปีสุขภาวะ		Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving

Cost-saving หมายถึง ยาทางเลือกมีความคุ้มค่ามาก โดยมีต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิผลดีกว่ายาเปรียบเทียบ

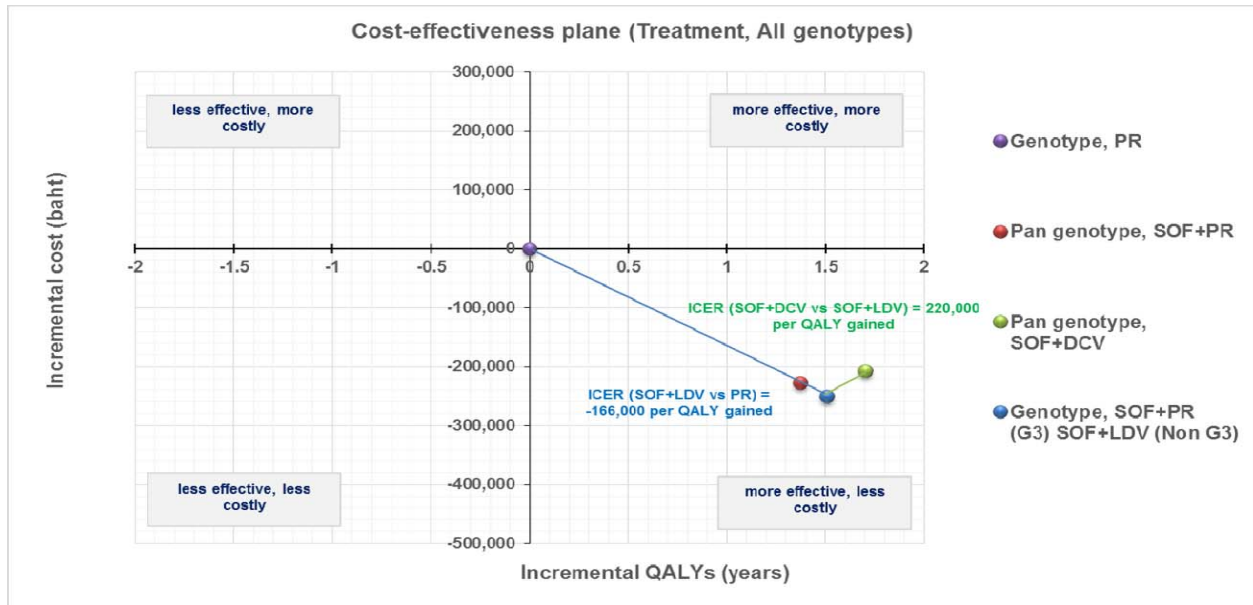
PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

สำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์นำเสนอในรูปแบบของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ICER เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยามาตรฐาน PR และทางเลือกอื่นๆ ตามลำดับชั้น (Incremental analysis) ในตารางที่ 9 และรูปที่ 3 ที่เปรียบเทียบสูตรการรักษาต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimen พบว่า การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์อื่น เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย สำหรับการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ถึงแม้จะเพิ่มปีสุขภาวะของผู้ป่วยได้มากกว่าการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์อื่น แต่ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณต้องลงทุนเพิ่ม 220,000 บาทต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาทางเลือกต่างๆ โดยเปรียบเทียบตามลำดับชั้น (Incremental analysis)

สูตรยา	ตรวจ genotype และให้ยา PR	ตรวจ genotype, SOF+PR (สายพันธุ์ 3) และ SOF+LDV (สายพันธุ์อื่น)	ให้ยา SOF+PR ในทุกสายพันธุ์	ให้ยา SOF+DCV ในทุกสายพันธุ์
ต้นทุน (บาท)	498,000	248,000	271,000	292,000
ปีสุขภาวะ (ปี)	19.66	21.16	21.03	21.36
ผลต่างของต้นทุน		- 250,000		43,000
ผลต่างของปีสุขภาวะ		1.51		0.20
ICER ต่อ 1 ปีสุขภาวะ (ตัวเปรียบเทียบ)		Cost-saving (สูตรยามาตรฐาน PR)	Dominated	220,000
Cost-saving หมายถึง ยาทางเลือกมีความคุ้มค่ามาก โดยมีต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิผลดีกว่ายาเปรียบเทียบ				

PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

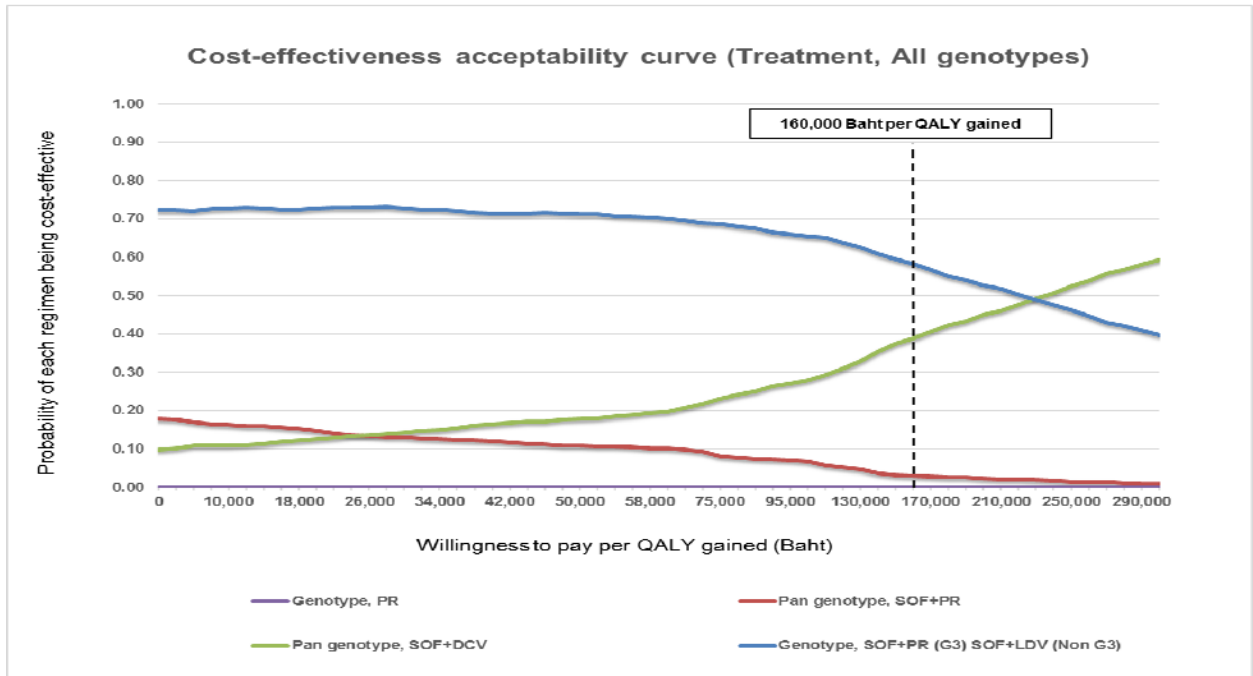


PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year

รูปที่ 3 กราฟแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาทางเลือกต่างๆ

4.3. ผลการวิเคราะห์ความไวที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ PSA แสดงผลในรูปที่ 4 หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่า การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น มีโอกาสเป็นทางเลือกที่คุ้มค่าที่สุดที่ประมาณร้อยละ 58 โดยที่การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และการรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR มีโอกาสเป็นทางเลือกที่คุ้มค่าที่สุดอยู่ที่ร้อยละ 39 และ 3 ตามลำดับ แต่หากมีความเต็มใจจ่ายเพิ่มขึ้นมากกว่า 240,000 บาทต่อปีสุขภาพ การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir จะมีโอกาสเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด โดยโอกาสความคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความเต็มใจจ่ายมีค่าเพิ่มขึ้นตามลำดับ

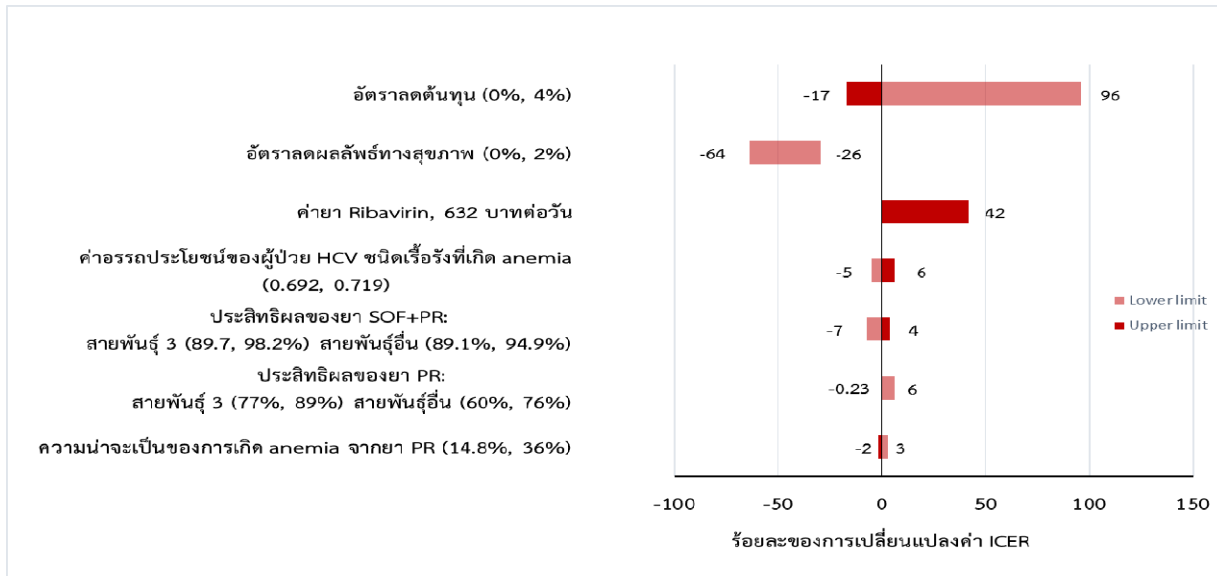


PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year

รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพ และระดับความคุ้มค่าของแต่ละสถานการณ์ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

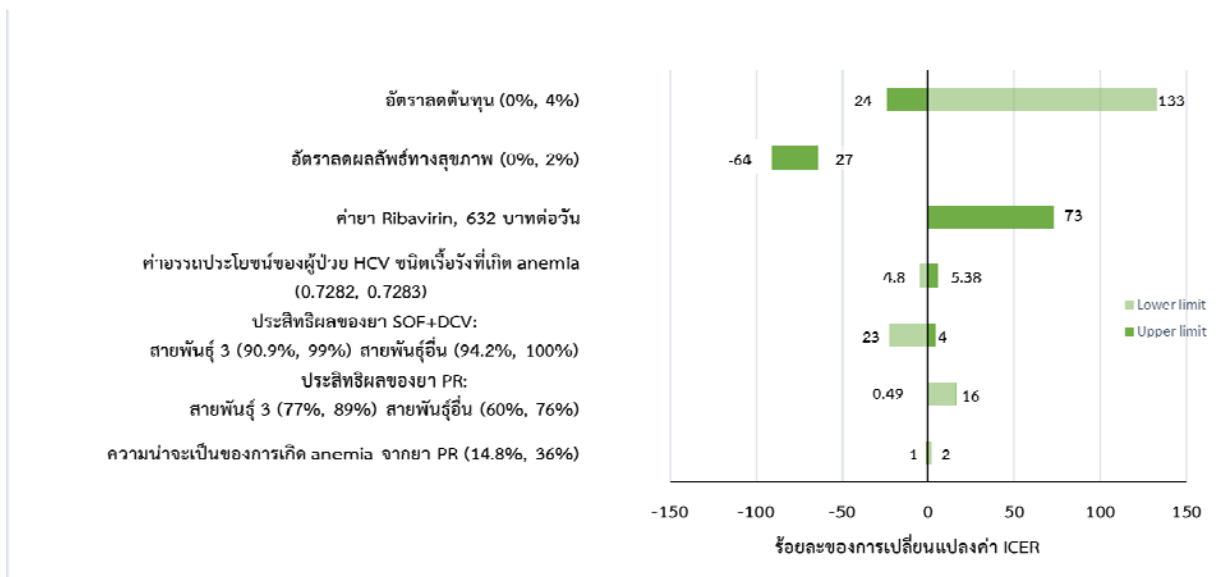
สำหรับผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของตัวแปรที่สำคัญในแบบจำลอง แสดงดังรูปที่ 5-7 จะเห็นว่าอิทธิพลของตัวแปรที่มีผลต่อความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimen ลำดับต้นๆ ได้แก่ อัตราลด ซึ่งมีอิทธิพลมากที่สุด รองลงมา ได้แก่ ราคายา ribavirin ที่ในปัจจุบันได้ฟรีเพราะรวมอยู่ในราคายาสูตร PR แต่หากราคายา ribavirin เป็นราคาเท่ากับ 632 บาทต่อวัน ตามราคาที่บริษัทเสนอมา พบว่า ค่า ICER เปลี่ยนแปลงไปค่อนข้างมาก โดยค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เท่ากับ ร้อยละ 42, 73 และ 49 สำหรับสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR, sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ตามลำดับ

นอกจากนี้ ตัวแปรอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ได้แก่ ประสิทธิภาพของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ประสิทธิภาพของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR ความน่าจะเป็นของการเกิด anemia จากยาสูตร และตัวแปรที่ข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงไปจากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์อ้างอิง ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเกิด anemia จากการรักษามาตรฐานด้วยยา PR และค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่เกิด anemia



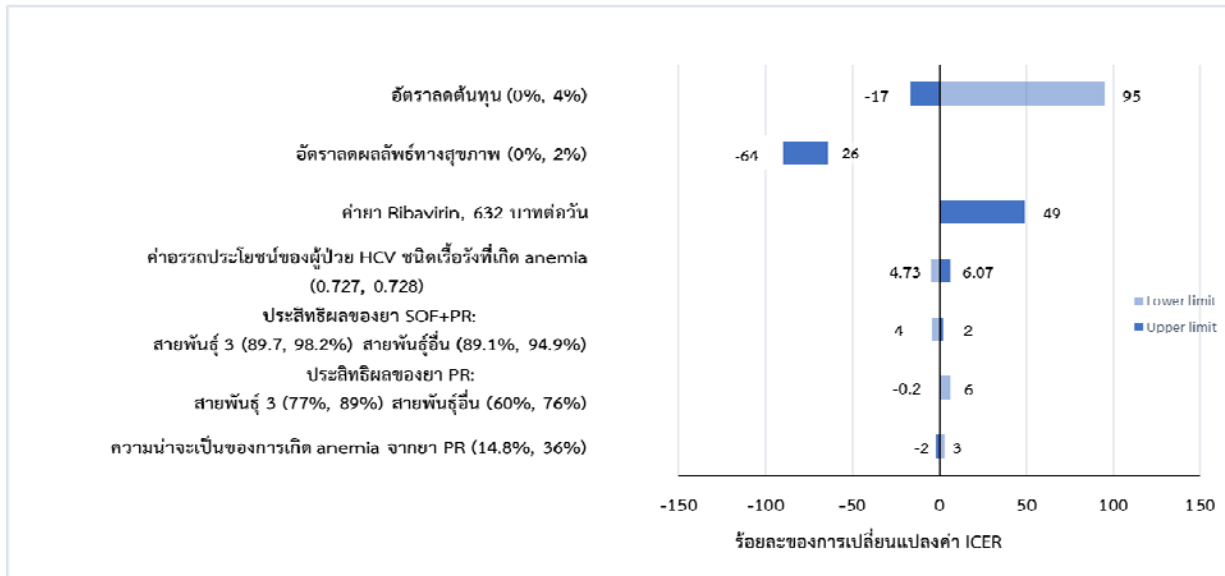
HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir

รูปที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ PR เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา PR



HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir

รูปที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา PR



HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir

รูปที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา PR

4.4. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

การประมาณการจำนวนผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษา หากมีการบรรจุยา sofosbuvir ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18-65 ปีขึ้นไป แสดงดังตารางที่ 10 ซึ่งจะมีจำนวนผู้ป่วยประมาณ 3,726 ราย หากมีร้อยละของการเข้าถึงการรักษาเท่ากับ 5

ตารางที่ 10 แสดงการประมาณการจำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่เข้าเกณฑ์การรักษา

	ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสาย พันธุ์ 3 (ร้อยละ 48.12)	ผู้ป่วย HCV ชนิด เรื้อรังสายพันธุ์อื่น (ร้อยละ 51.88)	จำนวนผู้ป่วยรวม
จำนวนประชากรไทย เท่ากับ 44,225,116 คน (ข้อมูลจากกรมการปกครอง กระทรวงมหาดไทย ปีพ.ศ. 2558)			
จำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง	82,995 ราย	89,482 ราย	172,478 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0.4 ของประชากร)
จำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ เข้าเกณฑ์การรักษา (significant fibrosis, F≥2)	35,854 ราย	38,656 ราย	74,510 ราย (คิดเป็นร้อยละ 43 ของผู้ป่วย ทั้งหมด)
การเข้าถึงการรักษา (coverage) ร้อยละ 5	1,793 ราย	1,933 ราย	3,726 ราย (คิดเป็นร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด)

ดังนั้น เมื่อคำนวณภาระงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์จำนวน 3,726 ราย เข้ารับการรักษาด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ ซึ่งแสดงดังตารางที่ 11 พบว่า ภาระงบประมาณโดยส่วนใหญ่เป็นค่ายาที่เกิดขึ้นในปีแรกของการรักษา สำหรับภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นในปีถัดไป เกิดจากค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษา ทำให้มีการพัฒนาของโรคไปสู่สถานะทางสุขภาพที่แย่ลงได้แก่ ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ โดยสูตรยามีภาระงบประมาณโดยรวมสูงที่สุด ได้แก่ สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir เท่ากับ 1,013 ล้านบาท และสูตรยามีภาระงบประมาณโดยรวมต่ำที่สุด ได้แก่ สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alpha และ ribavirin สำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir สำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น เท่ากับ 762 ล้านบาท

หากพิจารณาเฉพาะค่ายา พบว่า หากพิจารณาเลือกให้การรักษาผู้ป่วยด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพต้องลงทุนเพิ่มขึ้นจากปัจจุบันนี้ที่ให้การรักษามาตรฐานด้วยยา PR โดยในกรณีที่มีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์เข้าถึงการรักษาเท่ากับร้อยละ 5 หรือเท่ากับจำนวน 3,726 ราย จะต้องลงทุนด้านค่ายาเพิ่ม 232 ล้านบาท สำหรับยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ลงทุนเพิ่ม 561 ล้านบาท สำหรับยา sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และลงทุนเพิ่ม 237 ล้านบาท สำหรับยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในทางตรงกันข้าม สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens จะประหยัดงบประมาณด้านค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคต่างๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษา เช่น ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ เมื่อเปรียบเทียบกับให้การรักษามาตรฐานด้วยยา PR ได้เฉลี่ยถึง 447 ล้านบาทในรอบระยะเวลา 10 ปี

อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณรวมการรักษาผู้ป่วยที่เข้าไม่ถึงการรักษาอีกจำนวนร้อยละ 95 ที่มีโอกาสพัฒนาจากผู้ป่วย HCV ไปเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับ เนื่องจากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีแบบประคับประคอง ซึ่งคิดเป็นภาระงบประมาณต่อกองทุนประกันสุขภาพถึงปีละกว่าพันล้านบาท และมีภาระงบประมาณรวม 107.73 พันล้านบาท ในกรอบระยะเวลา 10 ปี

ตารางที่ 11 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่เข้าเกณฑ์การรักษา

ปี	ตรวจ genotype และให้ยา PR (ล้านบาท)			ให้ยา SOF+PR ในทุกสายพันธุ์ (ล้านบาท)			ให้ยา SOF+DCV ในทุกสายพันธุ์ (ล้านบาท)			ตรวจ genotype, SOF+PR (สายพันธุ์ 3) และ SOF+LDV (สายพันธุ์อื่น) (ล้านบาท)			การรักษาแบบ ประคับประคอง ^b (ล้านบาท)
	ยา	ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	รักษาโรค ^a	ยา	ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	รักษาโรค ^a	ยา	ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	รักษาโรค ^a	ยา	ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	รักษาโรค ^a	
1	378	71	0	610	32	0	939	32	0	615	43	0	11,331
2	0	0	64	0	0	17	0	0	5	0	0	12	11,242
3	0	0	63	0	0	17	0	0	5	0	0	12	11,150
4	0	0	63	0	0	16	0	0	5	0	0	12	11,056
5	0	0	62	0	0	16	0	0	5	0	0	12	10,963
6	0	0	62	0	0	16	0	0	5	0	0	12	10,865
7	0	0	61	0	0	16	0	0	5	0	0	12	10,039
8	0	0	57	0	0	15	0	0	4	0	0	11	9,932
9	0	0	56	0	0	15	0	0	4	0	0	11	9,820
10	0	0	55	0	0	14	0	0	4	0	0	10	11,331
รวม	992			784			1,013			762			107,729

^aค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษา ทำให้มีการพัฒนาของโรคไปสู่สถานะทางสุขภาพที่แย่ลง ได้แก่ ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ

^bการรักษาผู้ป่วยที่เข้าไม่ถึงการรักษาอีกจำนวนร้อยละ 95

PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir

5. สรุปและอภิปรายผล

การรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังในทุกสายพันธุ์ที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี ด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ซึ่งในการศึกษานี้หมายความว่ารวมถึง ยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ยา sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir มีความคุ้มค่ามากในบริบทประเทศไทย กล่าวคือ สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิผลในแง่เพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพมากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา PR และหากเปรียบเทียบยาทางเลือกต่างๆ ในสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สรุปได้ว่า การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริมโดยให้ยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ณ ราคาขายที่ได้รับการเสนอมาจากบริษัท ยา ซึ่งประหยัดต้นทุนรวมได้เฉลี่ย 250,000 บาท และเพิ่มปีสุขภาวะ 1.51 ปี ต่อผู้ป่วย 1 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา PR

แม้ว่าสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens จะสามารถใช้รักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังในทุกสายพันธุ์ได้ แต่ประสิทธิผลของยาในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ มีความแตกต่างกัน จากผลการศึกษาด้านการประเมินความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens พบว่า การตรวจ genotype แล้วเลือกสูตรยาที่เหมาะสมเพื่อรักษาสำหรับ genotype 3 และ genotype อื่นๆ เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ากว่าการรักษาด้วยสูตรยาเดียวกันทุก genotype อย่างไรก็ตาม หากสัดส่วนของราคาขายทางเลือกต่างๆ ในสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีการเปลี่ยนแปลงในอนาคต อาจส่งผลต่อข้อสรุปเรื่องการตรวจ genotype ก่อนให้การรักษา

ในการตัดสินใจเชิงนโยบายเพื่อคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติอาจพิจารณาผลกระทบด้านงบประมาณของยา เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ในกรณีหากมีการบรรจุยาในสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งผลการศึกษาแสดงว่า หากมีการบรรจุยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น ซึ่งเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพจะต้องลงทุนด้านค่ายาเพิ่มขึ้น 237 ล้านบาท เมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานด้วยยา PR ที่มีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน สำหรับรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังจำนวน 3,726 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 5 ของการเข้าถึงการรักษา

จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย ยังไม่พบงานวิจัยตีพิมพ์ที่ศึกษาเรื่องความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง สำหรับการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศ พบว่า สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีประสิทธิภาพ โดยเพิ่มปีชีวิตหรือปีสุขภาวะของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง และมีความคุ้มค่า

ในบริบทของประเทศต่างๆ เช่น สหราชอาณาจักร (68) สหรัฐอเมริกา (69-71) และอิตาลี (72) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม งานวิจัยมีความหลากหลายด้านระเบียบวิธีวิจัย ได้แก่ สายพันธุ์ HCV ยาทาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens และตัวเปรียบเทียบ มุมมองของการศึกษา อัตราการลดรวมทั้ง ความแตกต่างด้านข้อมูลราคาและเกณฑ์ความคุ้มค่า จึงอาจทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาจากงานวิจัยต่างๆ มาเปรียบเทียบกันได้

การศึกษานี้ทำการประเมินทั้งในแง่ประสิทธิภาพ ความคุ้มค่า และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี ดังนั้น ผลการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนและตัดสินใจเกี่ยวกับการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ระบบประกันสุขภาพของประเทศไทยทั้ง 3 ระบบใช้อ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาสำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยเรื่องการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) ของผู้ป่วย HCV ดังนั้น การตัดสินใจพิจารณาให้สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens อ้างอิงการศึกษานี้ ถึงแม้จะสอดคล้องกับเกณฑ์อนุมัติใช้ยา PR สำหรับรักษา HCV ชนิดเรื้อรัง ที่ต้องเป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐานด้วยยา PR มาก่อน แต่อาจมีข้อจำกัดในกรณีที่ผู้กำหนดนโยบายต้องการขยายสิทธิประโยชน์ไปสู่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำหรือผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ได้รวมในการศึกษานี้ เช่น ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ติดเชื้อไวรัส HIV (HIV/HCV co-infection)

นอกจากนี้ การคัดกรองการติดเชื้อ HCV ในประชากรทั่วไปมีความสำคัญในการค้นหาผู้ติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ ให้ได้รับการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องความคุ้มค่าและผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังในอนาคต

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาที่กล่าวมาในข้างต้น สามารถสรุปผลและเสนอเป็นข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ดังนี้

- 1) บัญชียาหลักแห่งชาติควรมีการเพิ่มยาสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี เนื่องจากมีต้นทุนที่ต่ำกว่าและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา PR อย่างไรก็ตาม สูตรยา PR ยังคงควรมีไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens
- 2) ถ้าราคายาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เป็นไปตามข้อมูลในการศึกษานี้ที่ได้รับการเสนอมาจากบริษัทยา การตรวจ genotype และให้สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ตามสายพันธุ์ของ HCV น่าจะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากกว่า
- 3) ควรมีการต่อรองราคายาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เพื่อลดภาระงบประมาณของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ทั้งนี้ หากราคายาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากข้อมูลในการศึกษานี้
 - 3.1) เสนอให้ใช้สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alpha และ ribavirin สำหรับการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3
 - 3.2) กรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่นๆ เสนอให้ใช้ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีที่ไม่ต้องการลงทุนเพิ่มมากกว่าค่ายาสูตร sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในปัจจุบัน

7. รายละเอียดการมีส่วนร่วมของนักวิจัย

ผศ.ดร.พญ.ธัญญรัตน์ อโนทัยสินทวี และภญ.ฉันทิมา สุวรรณถาวรกุล เป็นผู้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณข้อมูลประสิทธิผลของยา ภญ.วรัญญา รัตนวิภาพงษ์ วิเคราะห์การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ และภญ.ฉันทิมา สุวรรณถาวรกุล และนายทรงยศ พิลาสันต์ วิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ นอกจากนี้ ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ เป็นผู้ให้ข้อเสนอแนะแก่งานวิจัย นักวิจัยทุกท่านมีส่วนร่วมในการเขียนรายงานวิจัยนี้

8. ผลประโยชน์ทับซ้อน

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้กำหนดนโยบาย อย่างไรก็ตาม ผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานวิจัยหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย อีกทั้งนักวิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

9. เอกสารอ้างอิง

1. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS VH, and TB Prevention. Hepatitis C information. Overview and Statistics [Internet]. 2015 [cited 2015 September 21]. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>.
2. World Health Organization. Hepatitis C Fact sheet. Symptoms [Internet]. 2015 [cited 2015 September 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
3. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87.
4. Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon N, Suya C, Chulothok P, Chaiear K, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PloS one*. 2015;10(5):e0126764.
5. Global Burden Of Hepatitis CWG. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *Journal of clinical pharmacology*. 2004 Jan;44(1):20-9.
6. Sunanchaikarn S, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Tharmaphornpilas P, Warinsathien P, et al. Seroepidemiology and genotypes of hepatitis C virus in Thailand. *Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2007 Jun-Sep;25(2-3):175-82.
7. Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, Kana K, Eiumtrakul S, Sunantarod E, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among young Thai men. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010 Aug;83(2):433-9.
8. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):571-83.
9. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย; 2558.
10. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. แนวทางการกำกับใช้ยา Peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ร่วมกับ Ribavirin ขอบ่งใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง genotype 1, 2, 3, 6.
11. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ; 2556
12. Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2.
13. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014.

14. Ridruejo E, Adrover R, Cocozzella D, Fernandez N, Reggiardo MV. Efficacy, tolerability and safety in the treatment of chronic hepatitis C with combination of PEG-Interferon - Ribavirin in daily practice. *Annals of hepatology*. 2010 Jan-Mar;9(1):46-51.
15. Delang L, Neyts J, Vliegen I, Abrignani S, Neddermann P, De Francesco R. Hepatitis C virus-specific directly acting antiviral drugs. *Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy*: Springer; 2013; 289-320.
16. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 2013 [cited 2015 September 3]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=204671&TABLE1=OB_Rx.
17. European Medicine Agency. Sovaldi [Internet]. 2014 [cited 2015 September 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
18. สืบค้นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา [Internet]. 2558. [เข้าถึงเมื่อ 8 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drugdrug/DSerch.asp>.
19. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
20. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12).
21. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (2015 : Geneva Switzerland), World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 19th list, April 2015. Geneva: World Health Organization; 2007.
22. Freeman H. Miracle three-month course drug heralds the end of hepatitis C in Britain. 2014 [cited 2015 September 3]. Available from: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2550029/Miracle-three-month-course-drug-heralds-end-hepatitis-C-Britain.html>.
23. Harris G. Maker of Costly Hepatitis C Drug Sovaldi Strikes Deal on Generics for Poor Countries: The New York Times. 2015 [cited 2015 September 3]. Available from: http://www.nytimes.com/2014/09/16/business/international/maker-of-hepatitis-c-drug-strikes-deal-on-generics-for-poor-countries.html?_r=1.
24. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบุญ, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: กราฟิโก ซิสเต็มส์; 2550.

25. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: วัชรินทร์ พี.พี.; 2556.
26. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างวิจัยเรื่อง "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา sofosbuvir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง". 14 สิงหาคม 2558.
27. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นและรับฟังข้อเสนอแนะโครงการวิจัย "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง". 2 มีนาคม 2559.
28. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ, ญัญญิญา คำผล, และ ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการใช้ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 1. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2557.
29. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ, ญัญญิญา คำผล, และ ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการใช้ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 6. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2557.
30. STATA version 13. StataCorp. 2013 Stata Statistical Software: Release 13 . College Station, TX: StataCorp LP.
31. Krahn M, Wong JB, Heathcote J, Scully L, Seeff L. Estimating the prognosis of hepatitis C patients infected by transfusion in Canada between 1986 and 1990. *Medical Decision Making*. 2004;24(1):20-9.
32. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshøj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *Journal of hepatology*. 2010;53(1):36-42.
33. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
34. Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of hepatology*. 2004;40(5):823-30.
35. Pasiri S, Pirathvisuth T. Review of 336 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2000;6:339-43.
36. อاهر รุ่งไพบูลย์. รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. กรุงเทพฯ: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2544.
37. Thongsawat S, Piratvisuth T, Pramoolsinsap C, Chutaputti A, Tanwandee T, Thongsuk D. Resource utilization and direct medical costs of chronic hepatitis C in Thailand: a heavy but manageable economic burden. *Value in Health Regional Issues*. 2014;3:12-8.

38. Devine E, Cross J, Kowdley K, Sullivan S. The cost of treating ribavirin-induced anemia in hepatitis C: the impact of using recombinant human erythropoietin. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1463-72.
39. พิศพรณ วีระยิ่งยง และยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2554.
40. Matza LS, Sapra SJ, Dillon JF, Kalsekar A, Davies EW, Devine MK, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ.* 2015;16(9):1005-18.
41. Wasitthanasem R, Posuwan N, Vichaiwattana P, Theamboonlers A, Klinfueng S, Vuthitanachot V, et al. Decreasing Hepatitis C Virus Infection in Thailand in the Past Decade: Evidence from the 2014 National Survey. *PloS one.* 2016;11(2):e0149362.
42. Chittmitrapap S, Akkarathamrongsin S, Thong VD, Avihingsanon A, Poovorawan Y, and Tangkijvanich P. Comparison of Molecular Epidemiology and Severity of Liver Fibrosis between HCV Mono-infection and HIV/HCV Co-infection in Thailand. *European Atherosclerosis Society.* 2015.
43. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
44. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นและรับฟังข้อเสนอแนะโครงการวิจัย “การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง”. 21 เมษายน 2559.
45. Lee H, Choi MS, Paik SW, Kim JH, Kim DY, Lee JH, et al. [Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Korea]. *The Korean journal of hepatology.* 2006;12(1):31-40.
46. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon α -2a and ribavirin. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2007;22(6):832-6.
47. Kim K-T, Han S-Y, Kim J-H, Yoon H-A, Baek Y-H, Kim M-J, et al. Clinical outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *The Korean journal of hepatology.* 2008;14(1):36-45.
48. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology.* 2009;136(2):496-504.
49. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients

with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):401-8.

50. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1878-87.

51. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(3):211-21.

52. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-70.

53. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-61.

54. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.

55. Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, et al. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon α -2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver International*. 2006;26(1):73-81.

56. Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. Peginterferon α -2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(5):645-52.

57. Fung J, Lai C-L, Hung I, Young J, Cheng C, Wong D, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(6):808-12.

58. Lee HJ, Eun JR, Choi JW, Kim KO, Moon HJ. Comparison of therapeutic results between combination therapy of peginterferon alpha-2a plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin according to treatment duration in patients with chronic hepatitis C. *The Korean journal of hepatology*. 2008;14(1):46-57.

59. Liu C-H, Liu C-J, Lin C-L, Liang C-C, Hsu S-J, Yang S-S, et al. Pegylated interferon- α -2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: A multicenter, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(10):1260-9.

60. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YHC, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(6):1884-93.
61. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013 Apr;58(4):663-8.
62. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-93.
63. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-98.
64. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *Journal of hepatology*. 2014;61(2):219-27.
65. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
66. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(3):222-32.
67. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(6):645-53.
68. Cure S, Guerra I, Dusheiko G. Cost-effectiveness of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C-infected patients. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(11):882-9.
69. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Annals of internal medicine*. 2015;162(6):397-406.
70. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Annals of internal medicine*. 2015;162(9):619-29.
71. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Annals of internal medicine*. 2015;162(6):407-19.

72. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;59(5):1692-705.

ภาคผนวก 1

แนวทางกำกับการใช้ยา Peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ร่วมกับ Ribavirin ข้อบ่งใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง genotype 1, 2, 3, 6

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) และ ribavirin จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) ทุกครั้ง โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2 ก่อนการรักษา แพทย์ผู้ทำการรักษา ต้องกรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดและต้องกรอกแบบฟอร์มในการรักษาต่อเนื่องในเดือนที่ 5 และทุก 3 เดือนในครั้งต่อไป

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคคือ

2.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจ Hepatitis C virus (HCV) RNA / HCV Genotype ได้

2.2 สามารถยืนยันภาวะพังผืดในตับด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังต่อไปนี้

2.2.1 Liver biopsy โดยต้องมีผล histologic activity index (HAI) score หรือ Metavir score

2.2.2 ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) โดยเครื่อง transient elastography หรือ ultrasound

elastography หรือ MRI elastography

2.3 ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ต้องสามารถตรวจหรือส่งตรวจ HIV RNA และ CD4 ได้ โดยมีแพทย์ร่วมดูแลรักษาโรคติดเชื้อ HIV

2.4 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้รับหนังสืออนุมัติบัตร หรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาผู้เชี่ยวชาญทางระบบทางเดินอาหาร หรือ

3.2 เป็นแพทย์อายุรกรรมที่ปฏิบัติงานด้านโรกระบบทางเดินอาหารไม่น้อยกว่า 5 ปี โดยได้รับการรับรองจากผู้อำนวยการ

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ในข้อบ่งใช้โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (genotype 1, 2, 3,6) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อตามข้อกำหนดดังต่อไปนี้

4.1 ต้องเป็นผู้ป่วยที่มี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1

4.2 ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่สมควรได้รับการรักษา ต้องมีคุณสมบัติทุกข้อต่อไปนี้

4.2.1 ผู้ป่วยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ร่วมกับ ribavirin มาก่อน

4.2.2 มีความเข้าใจและพร้อมที่จะรับการรักษา พร้อมทั้งต้องมีการลงลายมือชื่อในใบแนะนำการปฏิบัติตนในการใช้ยา

4.2.3 มีอายุ 18-65 ปี

4.2.4 HCV genotype 1, 2, 3, 6 ที่มี HCV RNA ตั้งแต่ 5,000 IU/mL

4.2.5 ตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะพังผืดในตับด้วยวิธีการใดวิธีการหนึ่งดังต่อไปนี้

1) ผลการเจาะตับพบว่ามี significant fibrosis (F2)

(ค่า fibrosis score จาก Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ F2)

2) มีผล liver stiffness measurement ดังนี้

ที่	วิธีทดสอบ	score
1	transient elastography*	ตั้งแต่ 7.5 kPa
2	ultrasound elastography	ตั้งแต่ 7.1 kPa
3	MRI elastography	ตั้งแต่ 4.5 kPa

* ค่า transient elastography ที่ใช้ได้ต้องมี success rate มากกว่า 70% และค่า interquartile range (IQR) น้อยกว่า 30%

4.2.6 เป็นตับแข็งระยะเริ่มต้น ที่ตับยังทำงานได้ดี โดยมีค่า Child-Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6

4.3 ต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน

4.4 ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ต้องมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง คือ

4.4.1 ผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร highly active antiretroviral therapy (HAART) ต้องมี CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 350 cell/mm³ และตรวจไม่พบ HIV RNA

4.4.2 ผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส ต้องมี CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 500 cell/mm³

4.5 ในกรณีมีโรคมาเรียมร่วมด้วย ผู้ป่วยต้องผ่านการรักษาเพื่อหายขาด (curative aim) และมีระยะเวลาปลอดโรคเกินกว่า 6 เดือน

5. ข้อห้ามในการรักษา

ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ดังนี้

5.1 มีประวัติแพ้ยา interferon และ ribavirin

5.2 ภาวะซึมเศร้ารุนแรง (major depressive) ที่ยังคงควบคุมไม่ได้

- 5.3 ตั้งครรภ์ หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- 5.4 ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ ไต, หัวใจ หรือ ปอด
- 5.5 มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาไม่ได้ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ฤกษ์ลมโป่งพอง โรคไตเรื้อรังเป็นพิษ
- 5.6 เป็นโรคพิษสุราเรื้อรัง
- 5.7 ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด
- 5.8 ผู้ป่วยที่ยังใช้สารเสพติด

6. เกณฑ์การหยุดยา

6.1 ระยะเวลาของการรักษา

- 6.1.1 ผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 2, 3 ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบเป็นเวลา 24 สัปดาห์
- 6.1.2 ผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 1, 6 ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบเป็นเวลา 48 สัปดาห์
- 6.1.3 ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-HCV genotype 1, 2, 3, 6 ได้รับการรักษาไม่เกิน 48 สัปดาห์

6.2 ผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดใช้ยา เนื่องจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) หรือ ribavirin ได้ ซึ่งทำให้ต้องหยุดใช้ยานานกว่า 4 สัปดาห์ หรือ จำเป็นต้องลดขนาดยา peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) หรือ ribavirin ลงมากกว่าร้อยละ 50

6.3 โรคเรื้อรังเดิมที่เป็นอยู่กำเริบมากขึ้นจนไม่สามารถควบคุมได้

6.4 ไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ยาที่ได้ลงลายมือชื่อไว้แล้ว และแพทย์ผู้รักษาเห็นสมควร

6.5 กรณีผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 1, 6 ต้องมี HCV RNA ลดลงน้อยกว่า 2log ในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษาเทียบกับ ก่อนการรักษา (เนื่องจากผลการตรวจยังไม่มาในทันที กรณีนี้ผู้ป่วยอาจได้รับยาเกิน 12 สัปดาห์ แต่สูงสุดไม่เกิน 16 สัปดาห์)

6.6 ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 1, 6 ยังตรวจพบ HCV RNA ในสัปดาห์ที่ 24 ของการรักษา (เนื่องจากผลการตรวจยังไม่มาในทันที กรณีนี้ผู้ป่วยอาจได้รับยาเกิน 24 สัปดาห์ แต่สูงสุดไม่เกิน 28 สัปดาห์)

6.7 ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างรับการรักษา

7. กรอบแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด

8. ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาที่แนะนำ

- Peginterferon alfa 2a: 180 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้หนัง (subcutaneous: SC) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับการกินยา Ribavirin 800-1,400 มิลลิกรัมต่อวัน พร้อมอาหาร

- Peginterferon alfa 2b: 1.0-1.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้หนัง (SC) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับการกินยา ribavirin 800-1,400 มิลลิกรัมต่อวัน พร้อมอาหาร

หมายเหตุ

1. ห้ามเปลี่ยนชนิดยาระหว่าง peginterferon alfa ชนิด 2a กับ peginterferon alfa ชนิด 2b ในการรักษาผู้ป่วยรายเดียวกัน
2. ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิด genotype 1, 6 ต้องมีการปรับขนาดยา ribavirin ตามน้ำหนักร่างกาย (ขนาดที่ใช้ 11-16 mg/kg/day)
3. ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ได้ยาต้านไวรัส (HAART) ห้ามใช้ didanosine (DDI) ในระหว่างการรักษาด้วย peginterferon + ribavirin หากผู้ป่วยได้รับ zidovudine (AZT) และ stavudine ควรเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นก่อนการรักษาเพื่อลดอันตรกิริยาที่ยา ribavirin มีต่อยาเหล่านี้

9. การประเมินผลการรักษา

ให้ประเมินผลการรักษาด้วยการตรวจ HCV RNA ด้วยวิธี quantitative ดังนี้

9.1 ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี genotype 2, 3 (ระยะเวลาการรักษา 24 สัปดาห์) ต้องประเมินผลการรักษา ดังนี้

- ตรวจ HCV RNA ในวันที่สิ้นสุดการรักษา (End-of-treatment response; ETR)
- ตรวจ HCV RNA ที่ 24 หรือ 48 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา (Sustained virological response; SVR)

9.2 ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี genotype 1, 6 (ระยะเวลาการรักษา 48 สัปดาห์) ต้องประเมินผลการรักษา ดังนี้

- ตรวจ HCV RNA สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา
- ตรวจ HCV RNA สัปดาห์ที่ 24 ของการรักษาในผู้ป่วยที่ยังตรวจพบไวรัสในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา
- ตรวจ HCV RNA ในวันที่สิ้นสุดการรักษา (End-of-treatment response; ETR)
- ตรวจ HCV RNA ที่ 24 หรือ 48 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา (Sustained virological response; SVR)

9.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย (HIV-HCV genotype 1, 2, 3, 6 ระยะเวลาการรักษา 24-48 สัปดาห์) ต้องประเมินผลการรักษา ดังนี้

- ตรวจ HCV RNA สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา
- ตรวจ HCV RNA สัปดาห์ที่ 24 ของการรักษา ในผู้ป่วยที่ยังตรวจพบไวรัสในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา
- ตรวจ HCV RNA ในวันที่สิ้นสุดการรักษา (End-of-treatment response; ETR)
- ตรวจ HCV RNA ที่ 24 หรือ 48 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา (Sustained virological response; SVR)

หมายเหตุ

สัปดาห์ที่ 1 หมายถึง สัปดาห์ที่ 1 ที่เริ่มให้ยา

สัปดาห์ที่ 12 หมายถึง	การประเมินครั้งที่ 1 ของ genotype 1, 6
สัปดาห์ที่ 24 หมายถึง	End-of-treatment response ของ genotype 2, 3 หรือ การประเมินครั้งที่ 2 ของ genotype 1, 6
สัปดาห์ที่ 48 หมายถึง	Sustained virological response ของ genotype 2, 3 หรือ End-of-treatment response ของ genotype 1, 6
สัปดาห์ที่ 72 หมายถึง	Sustained virological response ของ genotype 1, 6



ติดต่อ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์

อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทร : +662-590-4549 , +662-590-4374-5

โทรสาร : +662-590-4369

E-mail : hitap@hitap.net www.hitap.net