

รายงานผลการศึกษาวิจัยการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และ  
ผลกระทบด้านงบประมาณของยาเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาใน

บัญชียาหลักแห่งชาติ 2558

## สารบัญ

|                                                                                                               | หน้า |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| บทคัดย่อ                                                                                                      | 1    |
| บทสรุปเพื่อการสื่อสารสาธารณะ                                                                                  | 4    |
| การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของ<br>การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง  | 4.1  |
| การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและใช้ยาเพื่อป้องกันกระดุกหักชนิดปฐมภูมิ<br>ในหญิงไทยที่เป็นโรคกระดูกพรุน   | 4.3  |
| การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาด้านไวรัสในการรักษา<br>ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน | 4.5  |
| รายงานผลการศึกษาวิจัยการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณ                                | 5    |
| การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของ<br>การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง  | 5.1  |
| การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและใช้ยาเพื่อป้องกันกระดุกหักชนิดปฐมภูมิ<br>ในหญิงไทยที่เป็นโรคกระดูกพรุน   | 5.2  |
| การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาด้านไวรัสในการรักษา<br>ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน | 5.3  |

## โครงการแผนงานการวิจัยเพื่อการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้าน งบประมาณของยา เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (2558)

### บทคัดย่อ

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติแต่งตั้งคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพื่อจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของรายการยาที่จะเกิดขึ้น หากมีการบรรจุรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจต่อการคัดเลือกรายการยาของคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่งเสริมให้ประชาชนเข้าถึงยาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน โดยรอบการดำเนินงานของคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เริ่มตั้งแต่การรับมอบหมายงานจากคณะทำงานประสานผลภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในกระบวนการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขเป็นผู้จัดทำกระบวนการตรวจสอบคุณภาพของการประเมิน ซึ่งมีผู้ทบทวนผลการประเมินทั้งที่เป็นผู้เชี่ยวชาญภายในและภายนอกคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และ 2 หลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการตรวจสอบคุณภาพแล้ว คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจะนำเสนอผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของรายการยาเพื่อให้คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติและนำเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป ซึ่งจะเป็นการรวมข้อมูลด้านการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และแนวทางการบริหารจัดการโรคที่เกี่ยวข้องด้วย

โครงการจัดทำข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้ เป็นหนึ่งในกระบวนการที่สำคัญในการคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งในปี 2559 มีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จำนวน 3 ข้อบ่งใช้ ได้แก่

- 1) การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง วรัญญา รัตนวิภาพงษ์ ธันธิมา สุวรรณถาวรกุล ทรงยศ ทิลาสันต์ ธัญญรัตน์ อโนทัยสินทวี ยศ ตีระวัฒนานนท์ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
- 2) ยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน งานประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลราชวิถี
- 3) ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ ณัฐธัญญา คำผล .สาวีณ โขกเฉลิมวงศ์ เอมิกา วิรุฬห์พิจิตร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรายการยาทั้ง 3 ข้อบ่งใช้ และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษา

## วิธีการศึกษา

การศึกษาทั้งหมดเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov มีกรอบเวลาตลอดชีวิต ศึกษามุมมองของสังคมและคาดการณ์ภาระงบประมาณภายใน 5 ปี ซึ่งมีรายละเอียดอื่นดังตาราง

ตาราง กลุ่มผู้ป่วยและรายการยาที่ใช้เปรียบเทียบในแบบจำลอง

| รายการ            | ยารักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง                                                              | ยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน   | ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน                              |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Target population | ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีการติดเชื้ออื่นร่วม และอยู่ในระยะเริ่มต้นที่ตับยังทำงานได้ดี | ผู้ติดเชื้อไวรัส HIV ที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน           | หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน และมีค่า BMD $\leq -2.5$ ทั้งที่เคยและไม่เคยกระดูกหัก |
| Interventions     | SOF + PR<br>SOF + DCV<br>SOF + LDV<br>(sofosbuvir-based regimens)                                       | DRV/r+RAL+TDF+3TC<br>DRV/r+RAL+ETR<br>DRV/r+RAL+MVC | Alendronate, Risedronate, Raloxifene, Strontium Ranelate, Denosumab และ Teriparatide           |
| Reference         | peginterferon alfa + ribavirin                                                                          | DRV+TDF+3TC                                         | calcium และ vitamin D                                                                          |

คำย่อ Sofosbuvir (SOF) | Daclatasvir (DCV) | Ledipasvir (LDV) | Peginterferon alfa + ribavirin (PR) | Raltegravir (RAL) | Etravirine (ETR) | Maraviroc (MVC) | Darunavir+ritonavir (DRV/r) | Tenofovir (TDF) | Lamivudine (3TC)

## ผลการศึกษา

### ยารักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีความคุ้มค่ามากในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากมีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิผลในแง่เพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพ (ปัสสาวะ) มากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alfa และ ribavirin โดยยา sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์อื่น เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด หากมีการบรรจุสูตรยาดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ

จะต้องลงทุนด้านค่ายาเพิ่มขึ้น 237 ล้านบาท สำหรับรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังจำนวน 3,726 ราย หรือ เท่ากับร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่การเข้าถึงการรักษา

### **การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในหญิงไทยที่เป็นโรคกระดูกพรุน**

การป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนพบว่ายา Bisphosphonates เริ่มคุ้มค่าที่อายุ 65 ปีขึ้นไปและมี BMD t-score  $\leq -2.5$  มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) = 120,005 บาท/ปีสุขภาวะ สำหรับการป้องกันกระดูกหักซ้ำในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน พบว่ายาทุกตัวไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่อายุ 50 ปี และ BMD T-score  $\leq -2.5$  แต่จะมีความคุ้มค่าหากสามารถลดราคายาลงได้ประมาณ 80%

### **การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาต้านไวรัสในการรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน**

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาสูตรมาตรฐาน DRV+TDF+3TC การใช้ DRV/r+RAL+TDF+3TC มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) 3.3 แสนบาท/ปีสุขภาวะ ทางเลือก DRV/r+RAL+ETR มีค่า ICER อยู่ที่ 6.2 แสนบาท/ปีสุขภาวะ เมื่อตัดสินใจบนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ไม่มีทางเลือกใดที่คุ้มค่า แต่การใช้ DRV/r+RAL+TDF+3TC เป็นทางเลือกที่มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่น้อยที่สุด และจะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์หากลดราคายาลงประมาณร้อยละ 59

### **สรุปผลการศึกษา**

#### **การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง**

การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยการให้ peginterferon alpha และ ribavirin ตามบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีความคุ้มค่า แต่การเพิ่มยา sofosbuvir ใน based regimen ในบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าคือ ต้นทุนถูกกว่าและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 3 นอกจากนี้การเปลี่ยนการรักษาโดยใช้ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์อื่น ที่นอกเหนือจากสายพันธุ์ 3 จะมีความคุ้มค่ามากกว่าการรักษาด้วย peginterferon และ ribavirin ดังนั้นการตรวจสายพันธุ์ หรือ genotype และการให้การรักษาด้วย sofosbuvir-based regimen เป็นแนวทางที่ทำให้

การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังมีประสิทธิภาพและคุ้มค่ามากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามภาระงบประมาณที่เกิดขึ้นหากมีการเพิ่มหรือเปลี่ยนการรักษาที่ควรพิจารณาและอาจพิจารณาต่อรองรายา รวมถึงการค้นหาผู้ป่วยเพื่อให้เข้าสู่ระบบการรักษาเนื่องจากปัจจุบันยังมีข้อจำกัดที่ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาน้อยมาก

### **การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในหญิงไทยที่เป็นโรคกระดูกพรุน**

การให้ยาในกลุ่ม bisphosphonates คือ Alendronate และ Risedronate ร่วมกับ calcium และ vitamin D มีความคุ้มค่าเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนและเป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหักที่มีอายุ 65 ปี แต่เนื่องจากโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักมีความชุกและอุบัติการณ์การเกิดโรคสูง ดังนั้นจึงควรพิจารณาต่อรองรายาเพื่อให้เหมาะสมต่อความสามารถในการจ่ายของระบบหลักประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน

### **การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาด้านไวรัสในการรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน**

การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยสูตรมาตรฐานเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าในปัจจุบัน เนื่องจากสูตรการรักษาด้วย ยา raltegravir ไม่มีความคุ้มค่าตามเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทย แต่อย่างไรก็ตามสูตรการรักษาด้วยยา raltegravir อาจมีความจำเป็นสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติดื้อยาด้านไวรัสหลายตัว ซึ่งจะก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาด้านไวรัสมากขึ้น ดังนั้นหากสามารถต่อรองรายา raltegravir ได้จะสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยได้มากขึ้น

### **ข้อสรุป**

คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้ตรวจสอบคุณภาพของงานวิจัยและจะนำเสนอผลการพิจารณาต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งพิจารณาการบริหารจัดการโรค (disease management) ที่จะเน้นการพัฒนาระบบการจัดการดูแลผู้ป่วยโรคซึ่งบางโรคดำเนินการได้ดีอยู่แล้ว เช่น การติดเชื้อเอชไอวี แต่การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและการป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนปัจจุบันต้องเน้นให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้เข้าถึงบริการ ส่วนการบริหารจัดการโรคจะขึ้นอยู่กับว่ายาที่ใช้ในการรักษาถูกกำหนดให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติประเภทใด จึงจะทราบได้ว่าควรมีการบริหารจัดการโรคอย่างไรจึงจะเหมาะสม

## สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens...ทางเลือกใหม่ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus หรือ HCV) โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดเรื้อรัง เป็นสาเหตุสำคัญของพัฒนาไปเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับ มะเร็งร้ายที่คร่าชีวิตคนไทยเป็นอันดับต้น ๆ ปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบซี ดังนั้นจึงเน้นการป้องกันไม่ให้ติดเชื้อ และรักษาด้วยยาเมื่อพบว่ามีอาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี

เชื้อไวรัสตับอักเสบซี จำแนกได้เป็น 7 สายพันธุ์ (genotype) คือ สายพันธุ์ 1-7 แต่ละสายพันธุ์มีความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน สำหรับประเทศไทยพบสายพันธุ์ 3 มากที่สุด รองลงมาคือ สายพันธุ์ 1 และสายพันธุ์ 6 ตามลำดับ ทั้งนี้แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทยคือ การรักษามาตรฐานด้วยยาชนิดฉีด peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (หรือ ยาสูตร PR) ในทุกสายพันธุ์ แม้ยาสูตรดังกล่าว (ยาสูตร PR) ตอบสนองดีที่สุดต่อสายพันธุ์ที่ 3 แต่สายพันธุ์อื่นกลับมีการตอบสนองต่อยาสูตรดังกล่าวน้อย และต้องใช้เวลาในการรักษาอย่างน้อย 24 สัปดาห์สำหรับสายพันธุ์ที่ 3 และ 48 สัปดาห์สำหรับสายพันธุ์อื่น อีกทั้งยาสูตร PR ก่อให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ การระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่ฉีดยา และภาวะโลหิตจาง

ในปัจจุบันมียาใหม่กลุ่ม direct-acting antiviral agents (DAAs) ที่มีประสิทธิภาพสูงและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสูตร PR ด้วยเหตุนี้ จึงมีการแนะนำให้รักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังด้วยยาใหม่ sofosbuvir (SOF) ซึ่งเป็นยาชนิดเม็ดในกลุ่ม DAAs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบจำเพาะ ทำให้มีคุณสมบัติการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีดีขึ้น ใช้เวลาการรักษาและอาการดื้อยาน้อยลง ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยลงเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐาน

ผลจากการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง พบว่าการรักษาผู้ป่วยอายุระหว่าง 18-65 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังในทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ได้แก่ ยา sofosbuvir ร่วมกับ PR, ยา sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir มีความคุ้มค่ามากในบริบทประเทศไทย เนื่องจากสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาสูตรมาตรฐานด้วยยา PR

อย่างไรก็ดี จากผลการศึกษาด้านการประเมินความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens พบว่า การตรวจ genotype เพื่อเลือกสูตรยาที่เหมาะสม โดยให้ยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วย โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง สายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir

ในกรณีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง สายพันธุ์ 1 และ 6 เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด และคุ้มค่ากว่าการรักษาด้วยสูตรยาเดียวกันทุกสายพันธุ์ ทั้งนี้หากสัดส่วนของราคายาทางเลือกต่างๆ ในสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีการเปลี่ยนแปลงในอนาคต อาจส่งผลต่อข้อสรุปเรื่องการตรวจ genotype ก่อนให้การรักษา

หากมีการบรรจุยา sofosbuvir ร่วมกับ PR ในกรณีผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังสายพันธุ์อื่น จะมีผลกระทบงบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้น 237 ล้านบาท เมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานด้วยยา PR ที่มีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน

### ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. บัญชียาหลักแห่งชาติควรมีการเพิ่มยาสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens สำหรับการรักษาผู้ป่วยอายุระหว่าง 18-65 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังในทุกสายพันธุ์ เนื่องจากมีต้นทุนที่ต่ำกว่าและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา PR อย่างไรก็ตาม สูตรยา PR ยังคงควรมีไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens
2. ถ้าราคาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เป็นไปตามข้อมูลในการศึกษาที่ได้รับการเสนอมาจากบริษัทฯ การตรวจ genotype และให้สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ตามสายพันธุ์ของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี น่าจะเป็นทางเลือกที่มีคุ้มค่ามากกว่า
3. ควรมีการต่อรองราคาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เพื่อลดภาระงบประมาณของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ทั้งนี้ หากราคาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากข้อมูลในการศึกษานี้ เสนอให้ใช้สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alpha และ ribavirin สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง สายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นให้ใช้ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir

## ยากลุ่ม Bisphosphonates ทางเลือกที่คุ้มค่า สำหรับป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน

โรคกระดูกพรุน แม้จะไม่มีผลโดยตรงต่อการเสียชีวิต แต่การที่มวลกระดูกลดลง ส่งผลให้โครงสร้างของกระดูกเสื่อมนำไปสู่ความเปราะบางของกระดูกและเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ง่ายโดยเฉพาะที่กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ ซึ่งการเกิดกระดูกหักส่งผลโดยตรงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตหากไม่สามารถเคลื่อนไหวได้

โรคกระดูกพรุนมักเกิดมากในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน โดยการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนทำได้โดยการวัดมวลกระดูกและการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักด้วย FRAX Threshold โดยใช้เกณฑ์การจำแนกความหนาแน่นของกระดูกด้วยค่า BMDT-score หากมีค่า BMDT-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 นับว่าเป็นโรคกระดูกพรุน

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหักทั้งสำหรับผู้ที่ไม่เคยหรือผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน แต่ยาเหล่านี้มีราคาแพงรวมทั้งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ จึงจำเป็นต้องมีวิธีการประเมินความคุ้มค่าในการใช้ยาดังกล่าว

ข้อสรุปที่ได้จากการศึกษาพบว่า การใช้ยา Bisphosphonates ร่วมกับการให้ calcium และ vitamin D มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักทั้งสำหรับผู้ที่ไม่เคยและผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนที่มีค่า BMD t-score  $\leq -2.5$  อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยา Bisphosphonates มีผลกระทบด้านงบประมาณสูงมาก ดังนั้นหากมีการนำผลการศึกษาไปใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยควรมีการกำหนดแนวทางกำกับการใช้ยาต่อไป ได้แก่ การปรับลดราคา ยา และกำหนดเกณฑ์การให้ยาโดยพิจารณาจากโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก (fracture risk assessment tool; FRAX)

|                                                                                        | กลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน                                                                         | กลุ่มที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>กลุ่มเปรียบเทียบ</b> การรักษาตามปกติให้ calcium และ vitamin D                       |                                                                                                                |                                                                                                               |
| <b>ทางเลือกที่ 1</b><br>Bisphosphonates<br>ชนิดรับประทาน<br>(Alendronate, Risedronate) | มีคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เมื่อให้กับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป และมี BMD t-score $\leq -2.5$ | มีคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เมื่อให้กับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมี BMD t-score $\leq -2.5$ |
| <b>ทางเลือกที่ 2</b><br>Raloxifene                                                     | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ชนิดรับประทาน              | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ชนิดรับประทาน             |
| <b>ทางเลือกที่ 3</b><br>Strontium ranelate                                             | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ชนิดรับประทาน              | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ชนิดรับประทาน             |
| <b>ทางเลือกที่ 4</b>                                                                   | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อ                                                                       | ประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อ                                                                      |

|                                                                    | กลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน                       | กลุ่มที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Denosumab                                                          | เปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม<br>Bisphosphonates ชนิดรับประทาน | เปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม<br>Bisphosphonates ชนิดรับประทาน                                           |
| <b>ทางเลือกที่ 5</b><br>Teriparatide<br>เฉพาะเคยมีประวัติกระดูกหัก | ไม่เปรียบเทียบ                                               | ประสิทธิภาพดีกว่าและต้นทุนสูงกว่าเมื่อ<br>เปรียบเทียบกับการใช้ยากลุ่ม<br>Bisphosphonates ชนิดรับประทาน |

ทางเลือกที่ 1: เป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสมที่สุด

## ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยา มีทางเลือกไหนในการรักษา

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี แม้ในปัจจุบันจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีรายใหม่มีแนวโน้มลดลง เมื่อเทียบกับในอดีต แต่จำนวนผู้ติดเชื้อสะสมยังมีอยู่ ในปี พ.ศ. 2550 ประเทศไทยเริ่มให้บริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสได้ทุกสิทธิประกันสุขภาพ และส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อฯ สามารถเข้าถึง ยาต้านไวรัสอย่างครอบคลุม ขณะเดียวกันก็พบว่าการดื้อยาต้านไวรัสกลับมีจำนวนสูงขึ้น โดยความชุกของการดื้อยาในแต่ละสูตรแตกต่างกันไป

แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี พ.ศ. 2557 แนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี สูตร Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ร่วมกับ Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เป็นสูตรแรกในการรักษา หากไม่สามารถใช้ยาต้านไวรัสสูตรนี้ได้ เนื่องจากมีข้อห้าม หรือทนายสูตรแรกไม่ได้ ให้พิจารณาใช้สูตรทางเลือกคือ NRTIs ร่วมกับ Protease inhibitors (PIs) แทน

ในกรณีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแล้วล้มเหลว และตรวจ HIV drug resistance genotypic พบว่าดื้อยาจริง ปริมาณไวรัสจะค่อย ๆ สูงขึ้น ทำให้ภูมิคุ้มกันลดลง เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ทำให้เจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยา เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย สูตรยาต้านไวรัสที่นำมาพิจารณาคือสูตรยาที่ใช้ Darunavir ร่วมกับยาอื่น ๆ แม้ยา Darunavir จะอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว แต่การใช้ Darunavir เพียงตัวอาจไม่เพียงพอสำหรับผู้ที่มีประวัติดื้อยาต้านไวรัสหลายตัว (multidrug resistant) ซึ่งหากควบคุมไม่ได้อาจเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตและแพร่เชื้อที่ดื้อยาให้แก่ผู้อื่น

ทั้งนี้จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ เสนอยาในกลุ่มที่ควรพิจารณา ได้แก่ Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ซึ่งยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ป่วยต้องจ่ายเองทั้งหมดและยังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาเหล่านี้ในประเทศไทย โดยการศึกษาในครั้งนี้พิจารณา 4 ทางเลือกสำหรับผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีการดื้อยาเปรียบเทียบกับมารักษาตามมาตรฐาน ดังนี้

| ทางเลือก            | สูตรยา                                                               | ผล                                                                                                        |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| สูตรการรักษามาตรฐาน | Darunavir/r* ร่วมกับ Tenofovir (TDF)+Lamivudine (3TC)                |                                                                                                           |
| สูตรยาทางเลือกที่ 1 | Darunavir/r ร่วมกับ Etravirine(ETR)+Tenofovir(TDF)+Lamivudine (3TC)  | ต้นทุนสูงกว่าและมีประสิทธิภาพน้อยกว่า เมื่อเทียบกับสูตรยาทางเลือกที่ 3                                    |
| สูตรยาทางเลือกที่ 2 | Darunavir/r ร่วมกับ Raltegravir(RAL)+Tenofovir(TDF)+Lamivudine (3TC) | ณ ราคายา Raltegravir ปัจจุบัน ยังไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่หากสามารถต่อรองราคาให้ลดลงเหลือ 51,451 |

| ทางเลือก                                                                                                 | สูตรยา                                                          | ผล                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                                                                 | บาทต่อปี (ลด 59%) แล้ว จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า                  |
| สูตรยาทางเลือกที่ 3                                                                                      | Darunavir/r ร่วมกับ<br><b>Raltegravir(RAL) +Etravirine(ETR)</b> | ยังคงไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์                                    |
| สูตรยาทางเลือกที่ 4 ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ ติดต่อสูตรพื้นฐานและตรวจเชื้อได้เป็นชนิด CCR5-tropic | Darunavir/r ร่วมกับ<br><b>Raltegravir(RAL) +Maraviroc(MVC)</b>  | ต้นทุนสูงกว่าและมีประสิทธิภาพน้อยกว่า เมื่อเทียบกับสูตรยาทางเลือกที่ 3 |

\* Darunavir/r คือนยาผสมระหว่าง darunavir กับ ritonavir

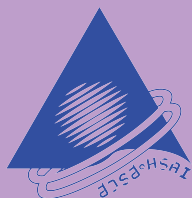
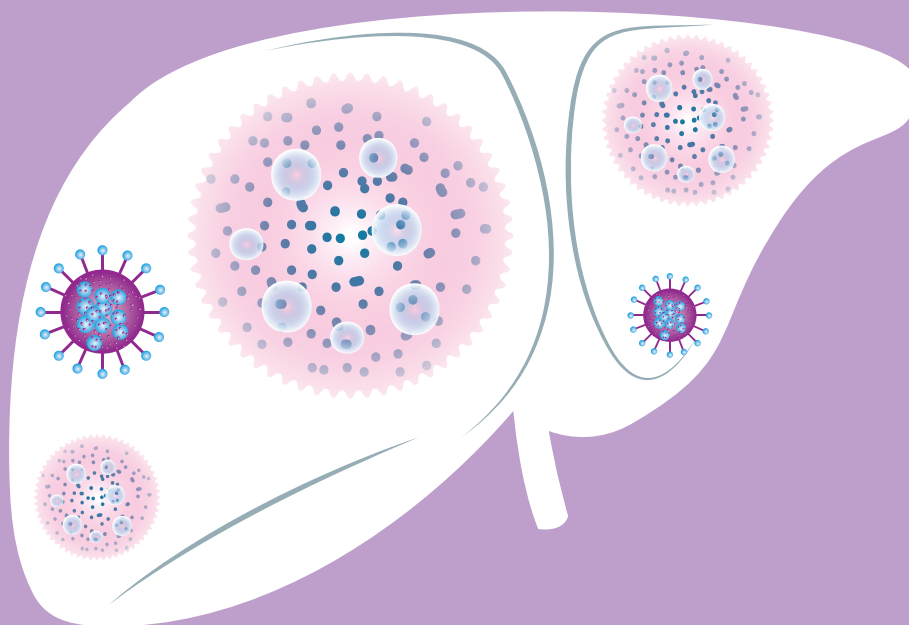
**\*\*ยายังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ**

จากการศึกษาพบว่า ทางเลือกที่ 1 และ ทางเลือกที่ 4 มีต้นทุนสูงกว่าและให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพด้อยกว่า เมื่อเทียบกับสูตรยาทางเลือกที่ 2 และทางเลือกที่ 3 ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทางเลือกที่ 1 และ 4

จากผลการศึกษาดังกล่าว การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้มุมมองทางสังคมของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการดื้อยา ณ ราคายาปัจจุบัน การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ไม่มีความคุ้มค่า เนื่องจากราคาต้นทุนของยาที่เสนอขายค่อนข้างสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อนำราคายาที่เสนอขายไปคำนวณผลกระทบทางงบประมาณ จะเห็นว่าภาระที่รัฐบาลต้องแบกรับภาระงบประมาณที่จะเพิ่มขึ้นอย่างมาก

ทั้งนี้หากราคายา Raltegravir ลดลง เหลือ 51,451 บาทต่อปี (ลด 59%) หรือ ลดราคาทั้ง Raltegravir และ Darunavir เป็น 55,951 บาทต่อปี และ 62,598 บาทต่อปี ตามลำดับ การรักษาด้วยสูตรทางเลือกที่ 2 คือ สูตรยา Darunavir/r ร่วมกับ Raltegravir (RAL) + Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า และสามารถ ยืดชีวิตผู้ป่วยเพิ่มได้ประมาณ 3 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณ 36 ล้านบาทใน 5 ปี ดังนั้นจึงควรพิจารณาต่อรอง ราคายากับบริษัทผู้ผลิตยา หรือกำหนดนโยบายที่มีการจ่ายร่วมระหว่างบริษัทผู้ผลิตยาและรัฐบาล

# 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 รายงานผลการศึกษาฉบับนี้ 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 โดยเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐาน 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   |
| ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณข้อมูล |      |
| ประสิทธิผลของยา                                                | 19   |
| ผลการวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์                               | 24   |
| ผลการวิเคราะห์ความไวที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปร           | 27   |
| ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ                              | 30   |
| สรุปและอภิปรายผลการศึกษา                                       | 33   |
| ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย                                           | 35   |
| รายละเอียดการมีส่วนร่วมของนักวิจัย                             | 35   |
| ผลประโยชน์ทับซ้อน                                              | 36   |
| เอกสารอ้างอิง                                                  | 37   |
| ภาคผนวก                                                        | 43   |

## 1. บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus หรือ HCV) จำแนกได้เป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาของการเป็นโรค คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) โดยผู้ที่ติดเชื้อ HCV ส่วนมาก (ร้อยละ 75-85) จะพัฒนาไปเป็นผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง (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 ส่วนมากอาจไม่มีการแสดงดังกล่าว (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)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทยปี 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) ที่มีประสิทธิภาพสูง และลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสูตร 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) องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency หรือ EMA) (17) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย (18) ยา sofosbuvir ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยด้วยข้อบ่งใช้เป็นการเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ร่วมกับยาสูตร PR ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคตับในระยะแรกที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือผู้ที่ล้มเหลวในการรักษาครั้งก่อน นอกจากนี้ ยา sofosbuvir อาจให้เป็นยาเสริมร่วมกับยาในกลุ่ม 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) ระบุแนวทางการรักษาดังนี้ 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

จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงอภิमानที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย 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) และเป็นยาที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (9) และองค์การอนามัยโลก (19) แนะนำให้ใช้ อย่างไรก็ตาม ยา sofosbuvir มีราคาสูงมากเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐานในปัจจุบัน จากการรายงานในต่างประเทศพบว่า ราคายา sofosbuvir ในประเทศสหราชอาณาจักรอยู่ที่ 35,000 ปอนด์ต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 1.9 ล้านบาท<sup>1</sup> (22) และ 84,400 เหรียญสหรัฐต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 3 ล้านบาท<sup>2</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกา (23) ดังนั้น การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir จึงเป็นข้อมูลสำคัญในการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาแก่ผู้ป่วยของระบบประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน และไม่เป็นการกดดันงบประมาณต่อผู้ให้บริการและ/หรือกองทุนประกันสุขภาพ

<sup>1</sup> เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

<sup>2</sup> เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

ในการนี้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2558 จึงได้มีมติมอบหมายให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์ได้แก่ การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา 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. เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

## 3. วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา 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 และอยู่ในระยะเริ่มต้นที่ตับยังทำงานได้ดี (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 เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลของยาแยกระหว่างการรักษาผู้ป่วย 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) เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 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

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

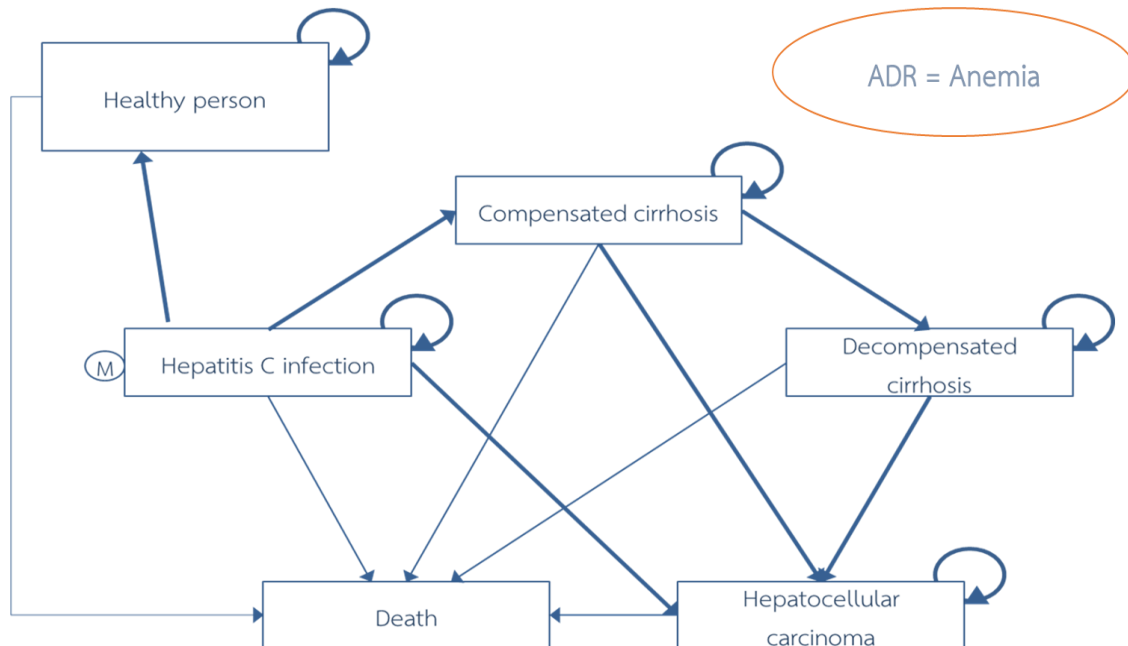
อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดต้นทุนในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

### 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 และไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection or HBV-HCV co-infection) โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเป็นคนเอเชีย
- 3) เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง โดยเปรียบเทียบสูตรการรักษาในทางเลือกลงต่อไปนี้
  - 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 ในกรณีมีความเห็นไม่ตรงกันในการคัดเลือกงานวิจัย

### 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 สำหรับการรักษาสูตรมาตรฐาน 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) ทีมวิจัยวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น 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)    |

| สถานะสุขภาพเริ่มต้น          | สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง       | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง      |
|------------------------------|---------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|--------------|
| 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)         |
| 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            | การวิเคราะห์ |
| การเกิด anemia จากยา SOF+PR  |                                 | 0.18      | 0.03                   | Beta            |              |
| การเกิด anemia จากยา SOF+DCV |                                 | 0         | 0                      | Beta            |              |

| สถานะสุขภาพเริ่มต้น          | สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง     |
|------------------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------------|-------------|
| การเกิด anemia จากยา SOF+LDV |                           | 0.009     | 0.005                  | Beta            | โดยทีมวิจัย |

**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) | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน* | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|----------|
| <b>ต้นทุนยา</b>                                                    |                 |                         |                 |          |
| 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 |
| <b>ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและติดตามผล</b>                         |                 |                         |                 |          |

| ข้อมูลต้นทุน                                                                                                                  | ค่าเฉลี่ย<br>(บาท) | ความคลาด<br>เคลื่อน<br>มาตรฐาน* | รูปแบบการ<br>กระจาย | อ้างอิง  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|----------|
| 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) |
| <b>ต้นทุนทางการแพทย์ในการรักษาอาการแทรกซ้อน</b>                                                                               |                    |                                 |                     |          |
| 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)     |
| <b>ต้นทุนที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ในการรักษาอาการแทรกซ้อน</b>                                                                      |                    |                                 |                     |          |
| 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 (38) ซึ่งได้มาจากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณ รายละเอียดของตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ แสดงดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แสดงค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในสถานะสุขภาพต่างๆ

| สถานะสุขภาพ                   | ค่าเฉลี่ย | ความคลาด<br>เคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการ<br>กระจาย | อ้างอิง |
|-------------------------------|-----------|----------------------------|---------------------|---------|
| Chronic hepatitis C infection | 0.73      | 0.0011                     | Beta                | (31)    |
| Compensated cirrhosis         | 0.70      | 0.0020                     | Beta                | (31)    |
| Decompensated cirrhosis       | 0.58      | 0.0020                     | Beta                | (31)    |
| Hepatocellular carcinoma      | 0.58      | 0.0023                     | Beta                | (31)    |

| สถานะสุขภาพ                                           | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|-------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| Chronic hepatitis C infection ช่วงที่เกิดภาวะ anemia* | 0.61      | 0.0018                 | Beta            | (31)    |

\*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 (39) โดยรายงานค่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันผลด้วยการตรวจปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HCV RNA) เฉลี่ยรวมทุกกลุ่มอายุเท่ากับ ร้อยละ 0.39 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์อนุมัติการใช้ยาตามแนวทางการกำกับกับการใช้ยา PR ของบัญชียาหลักแห่งชาติในบัญชี จ(2) ได้แก่ ผลการเจาะตับในระดับ significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) เท่ากับ ร้อยละ 43.2 (40) สำหรับต้นทุนจะรวมเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ 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 บาทต่อปีสุขภาพะ ซึ่งเป็นค่าเพดานความคุ้มค่า (ceiling threshold) ที่กำหนดโดยคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (41)

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

นอกจากนี้ ทำการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ โดยตัวแปรที่สนใจในการศึกษานี้ คือ อัตราลด ข้อมูลประสิทธิผลของยา ราคายา ribavirin ที่ในปัจจุบันไม่มีค่าใช้จ่ายเพราะรวมอยู่ในราคายาสูตร PR และตัวแปรที่ข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงไปจากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์อ้างอิง (28, 29)

ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเกิด anemia ต้นทุนการตรวจ genotype ต้นทุนการรักษา anemia และค่าอัตราประโยชน์ของสถานะทางสุขภาพต่างๆ

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

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

- 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 (42)

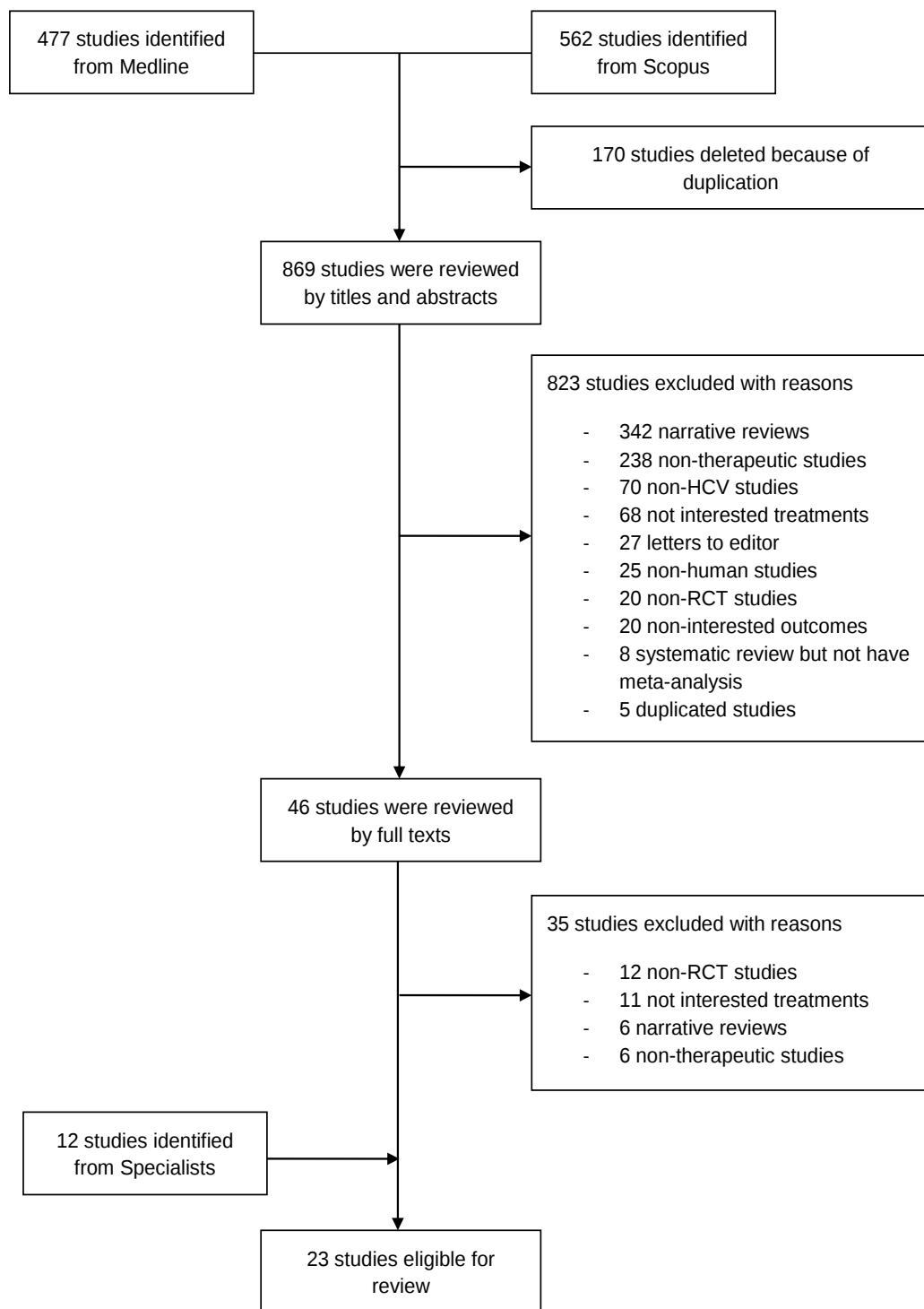
#### 4. ผลการศึกษา

##### 4.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิธานข้อมูลประสิทธิผลของยา

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 และพบว่ามี 23 เรื่องที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า

และได้รับคัดเลือกเข้ามาทบทวน จำนวนงานวิจัยที่คัดออกและเหตุผลที่คัดออกได้แสดงไว้ในรูปที่ 2 และลักษณะพื้นฐานของงานวิจัยผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดแสดงในตารางที่ 5

งานวิจัยทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าเป็นการศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป มี 10 เรื่อง (42-51) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 มี 22 เรื่อง (43-51, 53-65) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 3 (สายพันธุ์ 1 และ 6) มี 19 เรื่อง (46-59, 61-65) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน มี 8 เรื่อง (49-52, 54, 56, 60, 65) ที่ศึกษาในผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร PR มี 3 เรื่อง (43-45) ไม่ได้มีการระบุข้อมูลประวัติการได้รับการรักษาด้วยยา มี 11 เรื่อง (46, 48, 50-52, 54-56, 60, 61, 65) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) รวมด้วย มี 10 เรื่อง (43, 47, 49, 53, 57-59, 62-64) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย มี 2 เรื่อง (44, 45) ไม่ได้มีการระบุข้อมูลภาวะตับแข็ง



รูปที่ 2 แสดงจำนวนการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเหตุผลที่คัดการศึกษาออก

ตารางที่ 5 ตารางแสดงลักษณะพื้นฐานของงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า

| Author       | Year | Setting                                                                  | Types of intervention |                         |             |             | HCV<br>genotype<br>3 (%) | Prior HCV treatment    |                        | Cirrhosis<br>(%) | SVR <sup>b</sup> (ร้อยละ) |                       |
|--------------|------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|
|              |      |                                                                          | PR <sup>a</sup>       | SOF+<br>PR <sup>a</sup> | SOF<br>+DCV | SOF<br>+LDV |                          | Treatment<br>naive (%) | Non<br>response<br>(%) |                  | Genotype 3                | Non-<br>genotype<br>3 |
| Liu (46)     | 2009 | Taiwan                                                                   | x                     |                         |             |             | 31.3                     | 100                    | 0                      | 9.0              | 84                        | 77                    |
| Yu (44)      | 2007 | China                                                                    | x                     |                         |             |             | 59.8                     | N/A                    | N/A                    | N/A              | 75                        | 44                    |
| Lee (43)     | 2006 | Korea                                                                    | x                     |                         |             |             | 61.3                     | N/A                    | N/A                    | 0                | 80                        | 55                    |
| Kim (45)     | 2008 | Korea                                                                    | x                     |                         |             |             | 64.1                     | N/A                    | N/A                    | N/A              | 90                        | 70                    |
| Hayashi (62) | 2014 | Japan                                                                    | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 57                    |
| Hayashi (63) | 2014 | Japan                                                                    | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 46                    |
| Lee (56)     | 2008 | Korea                                                                    | x                     |                         |             |             | 0                        | 75.6                   | 24.4                   | 12.2             | -                         | 92                    |
| Liu (57)     | 2008 | Taiwan                                                                   | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 76                    |
| Yu (58)      | 2008 | Taiwan                                                                   | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 79                    |
| Fung (55)    | 2008 | Hong Kong                                                                | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 21.4             | -                         | 69                    |
| Kuboki (54)  | 2007 | Japan                                                                    | x                     |                         |             |             | 0                        | 55.0                   | 45.0                   | 0.5              | -                         | 56                    |
| Yu (53)      | 2006 | Taiwan                                                                   | x                     |                         |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 80                    |
| Foster (50)  | 2015 | U.S., U.K.,<br>Canada,<br>Australia, New<br>Zealand                      |                       | x                       |             |             | 8.8                      | 47.7                   | 52.3                   | 37.6             | 93                        | 94                    |
| Lawitz (47)  | 2013 | U.S.                                                                     |                       | x                       |             |             | 10.2                     | 100                    | 0                      | 0                | 92                        | 91                    |
| Lawitz (48)  | 2013 | U.S., Italy,<br>Sweden, the<br>Netherlands,<br>Australia, New<br>Zealand |                       | x                       |             |             | 30.9                     | 100                    | 0                      | 16.3             | 63                        | 92                    |

| Author                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Year | Setting           | Types of intervention |                         |             |             | HCV<br>genotype<br>3 (%) | Prior HCV treatment    |                        | Cirrhosis<br>(%) | SVR <sup>b</sup> (ร้อยละ) |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|-----------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                   | PR <sup>a</sup>       | SOF+<br>PR <sup>a</sup> | SOF<br>+DCV | SOF<br>+LDV |                          | Treatment<br>naive (%) | Non<br>response<br>(%) |                  | Genotype 3                | Non-<br>genotype<br>3 |
| Rodriguez-Torres (59)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2013 | U.S., Puerto Rico |                       | x                       |             |             | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 87                    |
| Nelson (52)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2015 | U.S.              |                       |                         | x           |             | 100                      | 66.7                   | 33.3                   | 22.7             | 96                        | -                     |
| Sulkowski (49)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2014 | U.S.              |                       |                         | x           |             | 7.9                      | 27.6                   | 72.4                   | 0                | 100                       | 100                   |
| Gane (51)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2015 | New Zealand       |                       |                         |             | x           | 50                       | 96.0                   | 4.0                    | 12.0             | 64                        | 96                    |
| Mizokami (65)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2015 | Japan             |                       |                         |             | x           | 0                        | 48.5                   | 51.5                   | 24.0             | -                         | 100                   |
| Afdhal (60)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2014 | U.S., Europe      |                       |                         |             | x           | 0                        | 0                      | 100                    | 20.2             | -                         | 94                    |
| Afdhal (61)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2014 | U.S., Europe      |                       |                         |             | x           | 0                        | 100                    | 0                      | 15.7             | -                         | 100                   |
| Kowdley (64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2014 | U.S.              |                       |                         |             | x           | 0                        | 100                    | 0                      | 0                | -                         | 95                    |
| <sup>a</sup> 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)<br><sup>b</sup> SVR 12 for sofosbuvir-based regimens and SVR24 for pegylated interferon-ribavirin |      |                   |                       |                         |             |             |                          |                        |                        |                  |                           |                       |

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

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณเพื่อวิเคราะห์ค่าของตัวแปรด้านประสิทธิผลของยาสูตรต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 และสายพันธุ์อื่นๆ แสดงผลดังตารางที่ 6 และ 7

**ตารางที่ 6** ตารางแสดงประสิทธิผลของยาสูตรมาตรฐาน PR ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

| ประสิทธิผล | สายพันธุ์ 3      | การศึกษาอ้างอิง | สายพันธุ์อื่น<br>(สายพันธุ์ 1 และ 6) | การศึกษาอ้างอิง        |
|------------|------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------|
| SVR24      | 0.83 (0.77-0.89) | (43-46)         | 0.68 (0.60-0.76)                     | (43-46, 53-58, 62, 63) |

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) | (50)            | 0.92 (0.89-0.94) | (47, 48, 59, 65) |
| SOF+DCV    | 0.96 (0.91-0.99) | (52)            | 1.00 (0.94-1.00) | (49)             |
| SOF+LDV    | 0.64 (0.42-0.82) | (51)            | 0.95 (0.93-0.98) | (60, 61, 64, 65) |

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

SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณพบว่า 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 ในขณะที่การรักษาสสูตรการรักษาเสริม 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. ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรรถประโยชน์ (cost-utility analysis)

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ เมื่อปรับด้วยสัดส่วนของผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 3 (ร้อยละ 48.12) และสายพันธุ์อื่น (ร้อยละ 51.88) (39) แสดงดังตารางที่ 8 ซึ่งจากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่ายา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ มีต้นทุนรวมที่น้อยกว่าและให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิตและปีสุขภาวะมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานด้วยยาสูตร 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 |                           |                             |                              |                                                                 |

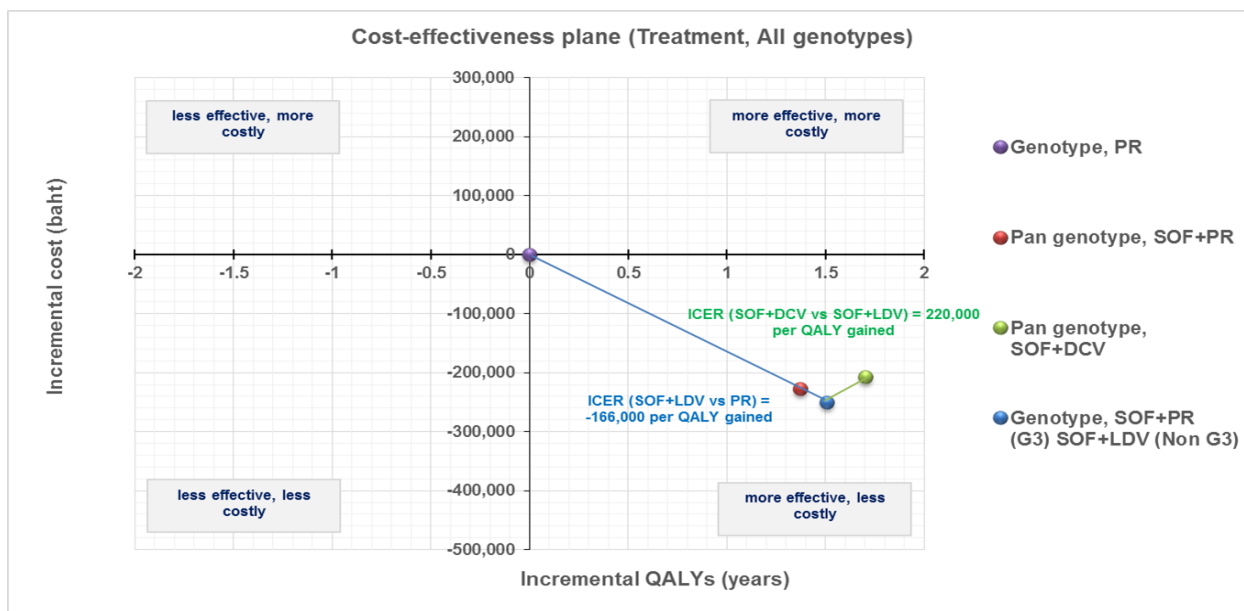
PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

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 โดยเปรียบเทียบตามลำดับขั้น (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                      |
|                                                                                                   |                           |                                                                 | (ตรวจ genotype, SOF+PR (สายพันธุ์ 3) และ SOF+LDV (สายพันธุ์อื่น)) |                              |
| Cost-saving หมายถึง ยาทางเลือกมีความคุ้มค่ามาก โดยมีต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิผลดีกว่ายาเปรียบเทียบ |                           |                                                                 |                                                                   |                              |

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

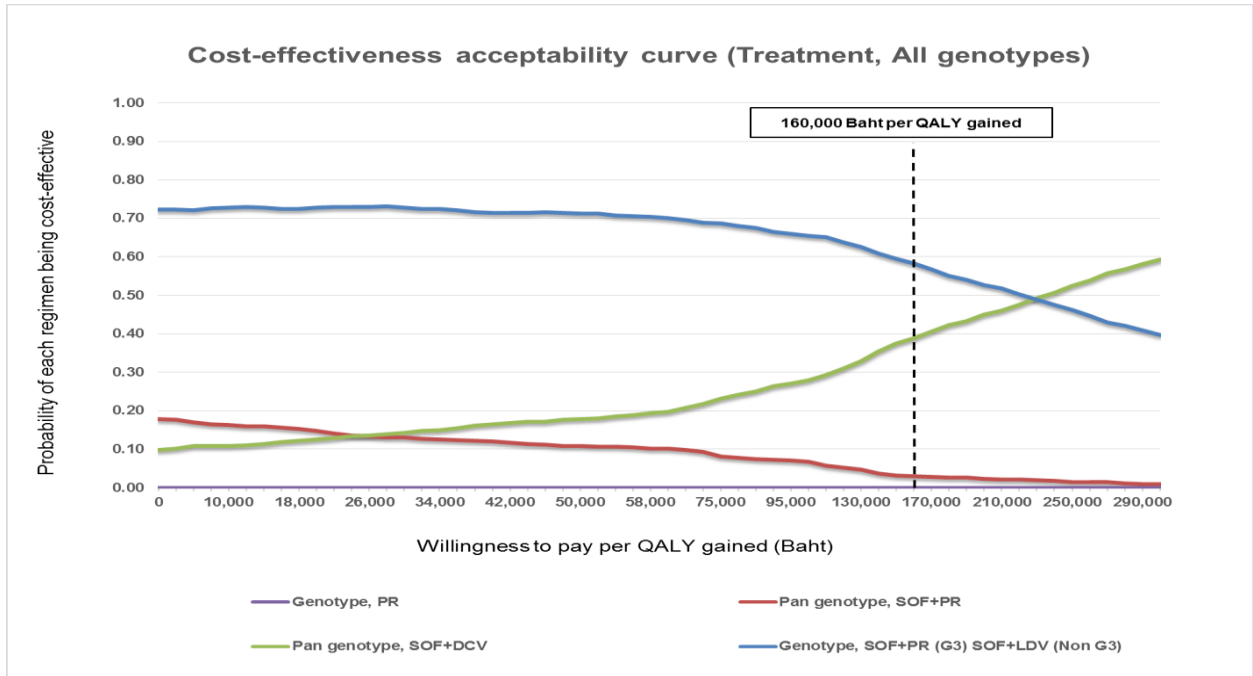


PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year

**รูปที่ 3** กราฟแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ ด้วยสูตรยาทางเลือกต่างๆ

#### 4.3. ผลการวิเคราะห์ความไวที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ PSA แสดงผลในรูปที่ 4 หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ 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 บาทต่อปีสุขภาพะ การรักษาด้วยสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir จะมีโอกาสเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด โดยโอกาสความคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความเต็มใจจ่ายมีค่าเพิ่มขึ้นตามลำดับ

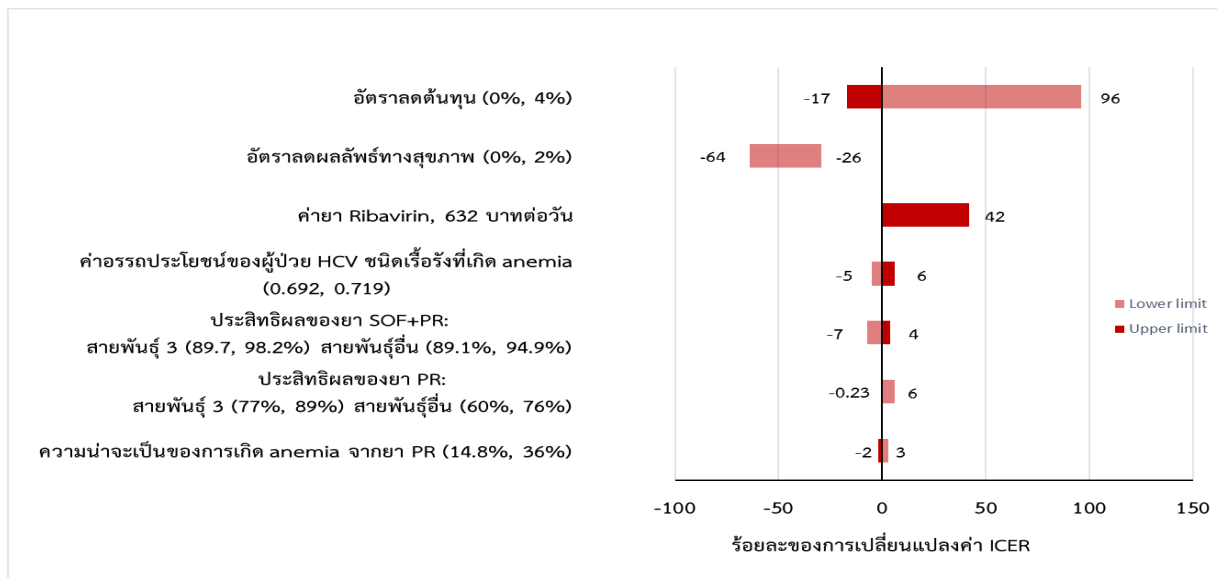


PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year

**รูปที่ 4** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพ และระดับความคุ้มค่าของแต่ละสถานการณ์ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์

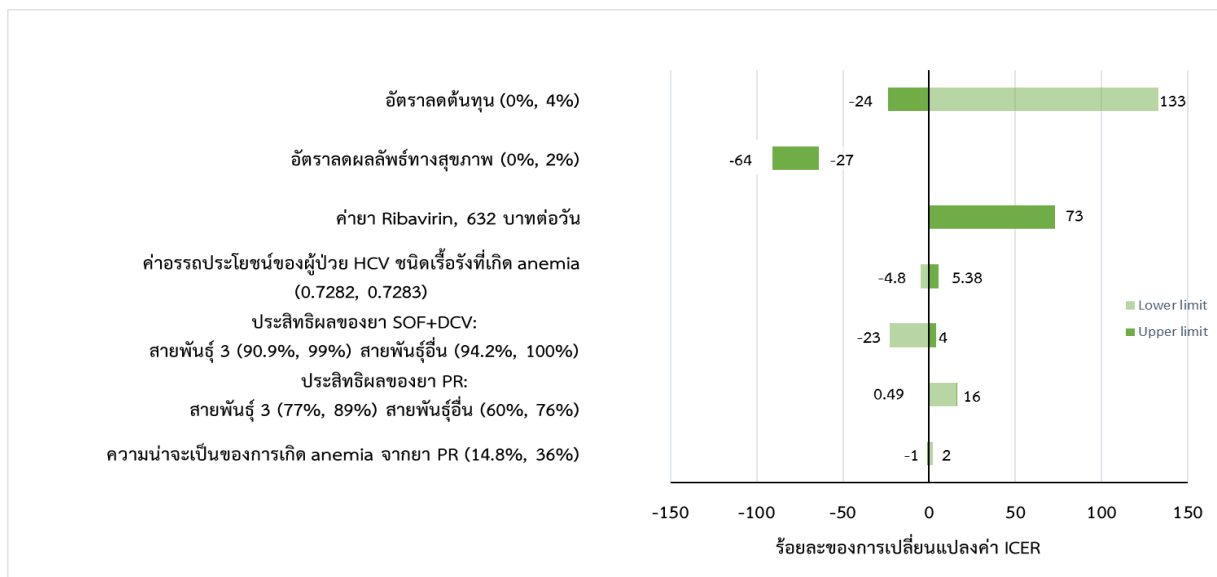
สำหรับผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของตัวแปรที่สำคัญในแบบจำลอง แสดงดังรูปที่ 5-7 จะเห็นว่าอิทธิพลของตัวแปรที่มีผลต่อความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimen ลำดับต้นๆ 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



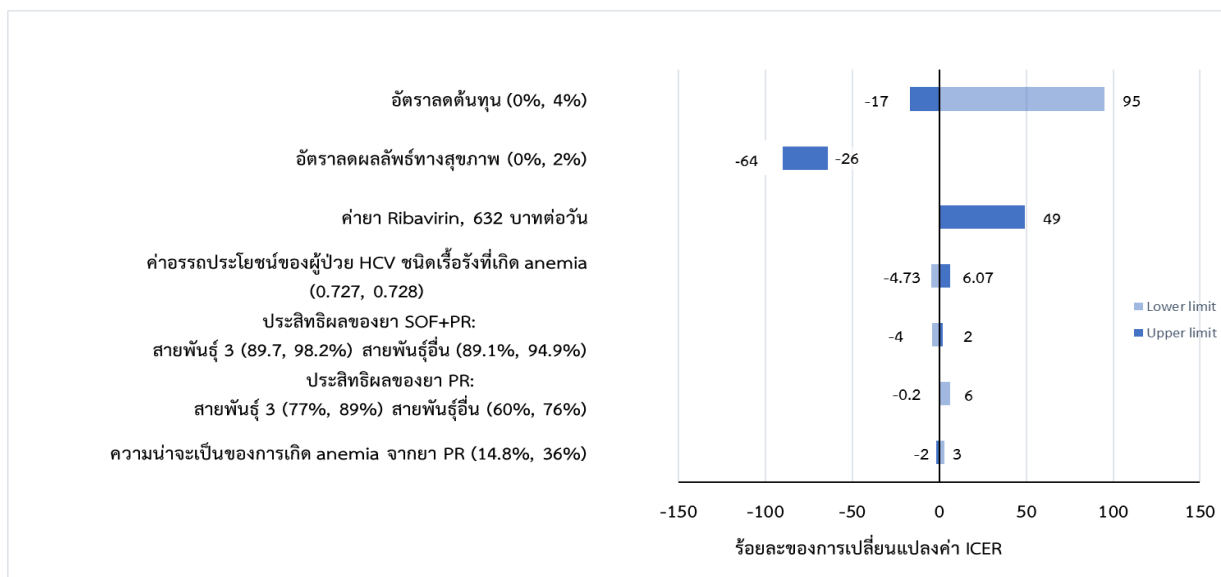
HCV, hepatitis c virus; PR, pegylated interferon-ribavirin; SOF, sofosbuvir

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. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

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

ตารางที่ 10 แสดงการประมาณการจำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่เข้าเกณฑ์การรักษา

|                                                                                             | ผู้ป่วย HCV<br>ชนิดเรื้อรังสาย<br>พันธุ์ 3<br>(ร้อยละ 48.12) | ผู้ป่วย HCV ชนิด<br>เรื้อรังสายพันธุ์อื่น<br>(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<br>(คิดเป็นร้อยละ 0.4 ของประชากร)          |
| จำนวนผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่<br>เข้าเกณฑ์การรักษา (significant<br>fibrosis, F $\geq$ 2) | 35,854 ราย                                                   | 38,656 ราย                                                  | 74,510 ราย<br>(คิดเป็นร้อยละ 43 ของผู้ป่วย<br>ทั้งหมด) |
| การเข้าถึงการรักษา (coverage) ร้อยละ<br>5                                                   | 1,793 ราย                                                    | 1,933 ราย                                                   | 3,726 ราย<br>(คิดเป็นร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด)       |

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

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

อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณรวมการรักษาผู้ป่วยที่เข้าไม่ถึงการรักษาอีกจำนวนร้อยละ 95 ที่มีโอกาสพัฒนาจากผู้ป่วย HCV ไปเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับ เนื่องจากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสม ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ได้รับการรักษาด้วยวิธีแบบประคับประคอง ซึ่งคิดเป็นภาระงบประมาณต่อกองทุนประกันสุขภาพถึงปีละกว่าพันล้านบาท และมีภาระงบประมาณรวม 107.73 พันล้านบาท ในรอบระยะเวลา 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 <sup>b</sup> (ล้านบาท) |
|-----|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
|     | ยา                                  | ตรวจทางห้องปฏิบัติการ | รักษาโรค <sup>a</sup> | ยา                                    | ตรวจทางห้องปฏิบัติการ | รักษาโรค <sup>a</sup> | ยา                                     | ตรวจทางห้องปฏิบัติการ | รักษาโรค <sup>a</sup> | ยา                                                                        | ตรวจทางห้องปฏิบัติการ | รักษาโรค <sup>a</sup> |                                                 |
| 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                                         |

<sup>a</sup>ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษา ทำให้มีการพัฒนาของโรคไปสู่สถานะทางสุขภาพที่แย่ลง ได้แก่ ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ

<sup>b</sup>การรักษาผู้ป่วยที่เข้าไม่ถึงการรักษาอีกจำนวนร้อยละ 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 มีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิภาพในแง่เพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพมากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา 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 เมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานด้วยยา PR

แม้ว่าสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens จะสามารถใช้รักษาผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังในทุกสายพันธุ์ได้ แต่ประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วย 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 (66) สหรัฐอเมริกา (67-69) และอิตาลี (70) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม งานวิจัยมีความหลากหลายด้านระเบียบวิธีวิจัย ได้แก่ สายพันธุ์ HCV ยาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens และตัวเปรียบเทียบ มุมมองของการศึกษา อัตราการลดรวมทั้ง ความแตกต่างด้านข้อมูลราคาและเกณฑ์ความคุ้มค่า จึงอาจทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาจากงานวิจัยต่างๆ มาเปรียบเทียบกันได้

การศึกษานี้ทำการประเมินทั้งในแง่ประสิทธิภาพ ความคุ้มค่า และผลกระทบด้านงบประมาณของสูตรการรักษาเสริม 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 ที่ไม่ได้อยู่ในการศึกษานี้ เช่น ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่ติดเชื้อไวรัส HIV (HIV/HCV co-infection)

นอกจากนี้ การคัดกรองการติดเชื้อ HCV ในประชากรทั่วไปมีความสำคัญในการค้นหาผู้ติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ ให้ได้รับการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาผู้ป่วย 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) ควรมีการต่อรองราคาทางเลือกต่างๆ ของสูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens เพื่อลดภาระงบประมาณของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ทั้งนี้ หากราคาทางเลือกต่างๆ 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 โอนทัยสินทวี และภญ.ฉันทิมา สุวรรณถาวรกุล เป็นผู้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณข้อมูลประสิทธิภาพของยา ภญ.วรัญญา รัตนวิภาพงษ์ วิเคราะห์การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ และภญ.ฉันทิมา สุวรรณถาวรกุล และนายทรงยศ พิลาสันต์ วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ นอกจากนี้ ดร.นพ.ยศ ศิริวัฒนานนท์ 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. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย; 2558.
10. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. แนวทางการกำกับใช้ยา Peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ร่วมกับ Ribavirin ขอบ่งใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง 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](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](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. Suwanhawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkestian 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](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 สุขสมบูรณ์, 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 "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง". 14 สิงหาคม 2558.
27. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นและรับฟังข้อเสนอแนะโครงการวิจัย "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง". 2 มีนาคม 2558.
28. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอานวย, ญัญญิญา คำผล, และ ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา Peginterferon และ Ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดสายพันธุ์ 1. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2557.
29. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอานวย, ญัญญิญา คำผล, และ ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา 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. พิศพรรณ วีระยิ่งยง และยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2554.
39. 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.
40. Chittmittrapap 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.
41. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
42. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. รายงานการประชุมนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นและรับฟังข้อเสนอแนะโครงการวิจัย “การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง”. 21 เมษายน พ.ศ.2558.
43. 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.
44. 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  $\alpha$ 2a and ribavirin. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(6):832-6.
45. 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.
46. 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.
47. 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-naïve 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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  $\alpha$ -2b plus ribavirin for genotype 1b infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver International*. 2006;26(1):73-81.
54. Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. Peginterferon  $\alpha$ -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.
55. 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.
56. 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.
57. Liu C-H, Liu C-J, Lin C-L, Liang C-C, Hsu S-J, Yang S-S, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ -2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: A multicenter, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(10):1260-9.
58. 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.

59. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol.* 2013 Apr;58(4):663-8.
60. 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.
61. 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.
62. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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 เป็นแพทย์อายุรกรรมที่ปฏิบัติงานด้านโรคระบบทางเดินอาหารไม่น้อยกว่า 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 ต้องมีคุณสมบัติ**ทุกข้อ**ต่อไปนี้

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/mm<sup>3</sup> และตรวจไม่พบ HIV RNA

4.4.2 ผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส ต้องมี CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 500 cell/mm<sup>3</sup>

4.5 ในกรณีมีโรคประจำตัวร่วมด้วย ผู้ป่วยต้องผ่านการรักษาเพื่อหายขาด (curative aim) และมีระยะเวลาปลอดโรคเกินกว่า 6 เดือน

## 5. ข้อห้ามในการรักษา

ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ดังนี้

5.1 มีประวัติแพ้ยา interferon และ ribavirin

5.2 ภาวะซึมเศร้ารุนแรง (major depressive) ที่ยังควบคุมไม่ได้

- 5.3 ตั้งครรภ์ หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- 5.4 ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ ไต, หัวใจ หรือ ปอด
- 5.5 มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาไม่ได้ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ฤๅลมโป่งพอง โรคไตรๅยต์เป็นพิษ
- 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 โรครๅวมเดิมที่เป็นอยู่กำเริบมากขึ้นจนไม่สามารถควบคุมได้
- 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. กรอ๑แบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี 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. ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด 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 ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 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 ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 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) ต้องประเมินผลการรักษาดังนี้

- 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                                                  |

## รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหัก  
ในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน  
Economic evaluation of drug treatment for fracture prevention  
in Thai postmenopausal osteoporosis women.

โดย

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| ภก.ผศ.ดร. สุรสิทธิ์ | ลัทธิจิตอำนาจ |
| ภญ.ผศ.ดร. ณัฐธิญา   | คำผล          |
| ดร.นพ.ยศ            | ศิริวัฒนานนท์ |
| ภญ. สาวีณี          | โชคเฉลิมวงศ์  |
| ภญ.เอมิกา           | วิรุฬห์พอจิต  |

ธันวาคม 2559

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่าน ศ.นพ.บุญส่ง องค์กรพัฒนกุล ศ.นพ.นิมิตร เตชไกรชนะ และ พ.อ.รศ.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการพัฒนาของเขตการวิจัยและให้ข้อมูลทางด้านคลินิก รวมถึงข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็น ขอขอบคุณ ภญ.ปฤษฎัพร กิ่งแก้ว และ ผศ.ภญ.ดร.ธนรรจ์ รัตนโชติพานิช ที่ให้ข้อมูลการวิจัยก่อนหน้าและข้อเสนอแนะ ซึ่งเป็นประโยชน์ยิ่งต่อคณะผู้วิจัยอย่างยิ่ง

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้

## บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีมวลกระดูกลดลงและโครงสร้างของกระดูกเสื่อมลงนำไปสู่ความเปราะบางของกระดูกและเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ง่ายโดยเฉพาะที่กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาด้านค่าใช้จ่ายที่สูงและคุณภาพชีวิตที่ลดลง กระดูกสะโพกหักนำไปสู่การเสียชีวิตร้อยละ 20 และความพิการร้อยละ 50 ปัจจุบันพบว่ายาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหักมีประสิทธิภาพสูงโดยสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ถึงร้อยละ 30-70 แต่เนื่องจากยามีราคาแพงและมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจึงต้องมีการประเมินความคุ้มค่าในการใช้ยา ซึ่งที่ผ่านมาเคยมีการศึกษาประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยด้วย โดยพบว่ายารักษาโรคกระดูกพรุนมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมา ยังไม่ได้รวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเข้าไว้ด้วยประกอบกับผลกระทบด้านงบประมาณด้านยาที่เกิดขึ้นมีมูลค่าสูง การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยารักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนทั้งผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในการให้ยาป้องกันกระดูกหัก

งานวิจัยนี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟทำการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิภาพตลอดอายุขัยของประชากรในมุมมองของสังคม การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุน(BMDT-score  $\leq$  -2.5) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน โดยการให้ยาทั้งหมด 5 ทางเลือก ได้แก่ 1) bisphosphonates ชนิดรับประทาน (alendronate, risedronate), 2) raloxifene, 3) strontium ranelate, 4) denosumab โดยให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปี และ 5) teriparatide เป็นทางเลือกเฉพาะในรายที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนและให้ระยะเวลา 2 ปีเท่านั้น โดยตัวยาที่ศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบจะได้รับ calcium และ vitamin D ซึ่งเป็นการรักษาตามปกติ (usual care) เหมือนกัน

ตัวแปรที่ใช้ในงานวิจัยนี้ได้แก่ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในการเกิดกระดูกหักและการเสียชีวิต ประสิทธิภาพของยาในการรักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ อรรถประโยชน์ด้านสุขภาพ และต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยใน (in-patient) กรณีกระดูกหัก รวมทั้งต้นทุนรักษาอาการข้างเคียงจากยา ได้แก่ atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw และ venous thromboembolism ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ต้นทุนราคาจากกราคาอ้างอิงการจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ นำมาจากการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย โดยกำหนดเกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาทและทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรใช้วิธีวิเคราะห์แบบแบบทางเดียวและแบบอาศัยความน่าจะเป็น และการวิเคราะห์ผลกระทบในการงบประมาณของประเทศ

ผลการศึกษา ในการป้องกันกระดูกหักสำหรับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนพบว่ายา bisphosphonates เริ่มมีความคุ้มค่าเมื่อให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีค่า BMD t-score  $\leq$  -2.5 โดยมีค่าปีสุขภาพส่วนเพิ่มหรือ ICER เท่ากับ 115,848 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น 1 ปีส่วนยาตัวอื่นไม่มีความคุ้มค่าในทุกช่วงอายุเมื่อเทียบกับยา bisphosphonates และสำหรับการป้องกันกระดูกหักซ้ำในผู้ที่เคยมี

ประวัติกระดูกหักมาก่อน พบว่ายา bisphosphonates เริ่มมีความคุ้มค่าเมื่อให้ยาดังกล่าวกับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปและมีค่า BMD t-score  $\leq -2.5$  โดยมีค่าสุขภาพส่วนเพิ่มหรือ ICER เท่ากับ 18,933.28 ต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น 1 ปี

การใช้ยา bisphosphonates มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักทั้งสำหรับผู้ที่ไม่เคยหรือเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีผลกระทบด้านงบประมาณสูงมาก โดยหากมีการนำผลการศึกษาไปใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย ควรมีการปรับลดราคา หรือกำหนดกลุ่มผู้ป่วยที่ควรได้รับยา รวมทั้งกำหนดแนวทางกำกับการใช้ยา โดยเกณฑ์การให้ยาอาจพิจารณาจากโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก (fracture risk assessment tool; FRAX)

## สารบัญ

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 1. บทนำ.....                                              | 1   |
| ข้อมูลพื้นฐานโรคกระดูกพรุน .....                          | 1   |
| 2. สำคัญ.....                                             | 6   |
| 3. คำถามงานวิจัย.....                                     | 6   |
| 4. วัตถุประสงค์.....                                      | 6   |
| 5. วิธีการศึกษา.....                                      | 7   |
| 5.1 รูปแบบการศึกษา .....                                  | 7   |
| 5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์.....                       | 7   |
| 5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....                         | 7   |
| 5.4 อัตราการปรับลด .....                                  | 7   |
| 5.5 การพัฒนาแบบจำลอง .....                                | 7   |
| 5.6 กลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายในแบบจำลอง .....                  | 9   |
| 5.7 กรอบการวิเคราะห์ .....                                | 10  |
| 5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง .....                          | 10  |
| 5.8.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ.....     | 10  |
| 5.8.2 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ .....                        | 21  |
| 5.8.3 ตัวแปรต้นทุน.....                                   | 23  |
| 5.9 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล.....                              | 26  |
| 6. ผลการศึกษา.....                                        | 27  |
| 6.1 ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก ..... | 27  |
| 6.2 ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหัก.....     | 34  |
| 7. สรุปและอภิปราย.....                                    | 37  |
| 7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....                           | 37  |
| 7.2 ข้อจำกัดของการศึกษา .....                             | 378 |
| 7.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น .....       | 39  |
| 7.4 ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ .....                          | 39  |
| 7.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต.....         | 39  |
| 8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย .....                             | 39  |
| 9. เอกสารอ้างอิง.....                                     | 40  |
| ภาคผนวกที่ 1 .....                                        | 45  |
| ภาคผนวกที่ 2 .....                                        | 48  |
| ภาคผนวกที่ 3 .....                                        | 52  |

## สารบัญรูป

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปที่ 1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพ.....                                                                                                     | 8  |
| รูปที่ 2 Cost-effectiveness plane ยาป้องกันกระดูกหักของหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน..... | 29 |
| รูปที่ 3 Acceptability curve ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....   | 29 |
| รูปที่ 4 Tornado diagram ของการใช้จ่ายเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....                  | 31 |
| รูปที่ 5 Cost-effectiveness plane ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....    | 35 |
| รูปที่ 6 Acceptability curve ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....         | 36 |
| รูปที่ 7 Tornado diagram ของการใช้จ่ายเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....                     | 37 |

## สารบัญตาราง

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดด้วยเครื่อง DXA .....                                                                                         | 3  |
| ตารางที่ 2 ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ National Institute for Health and Care Excellence 2014 (NICE 2014) ..... | 4  |
| ตารางที่ 3 โอกาสกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก.....                                                                                                 | 12 |
| ตารางที่ 4 โอกาสกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก .....                                                                                                   | 12 |
| ตารางที่ 5 โอกาสกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก.....                                                                                                 | 13 |
| ตารางที่ 6 โอกาสกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก.....                                                                                                    | 13 |
| ตารางที่ 7 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกคอสะโพกต่อปีในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ .....                                                                       | 14 |
| ตารางที่ 8 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกคอสะโพกต่อปีในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ .....                                                                          | 14 |
| ตารางที่ 9 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกสำคัญต่อปีในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ .....                                                                         | 15 |
| ตารางที่ 10 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกสำคัญต่อปีในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ .....                                                                           | 15 |
| ตารางที่ 11 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก.....                                                                                                                       | 16 |
| ตารางที่ 12 อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1,000 ราย .....                                                                                                       | 16 |
| ตารางที่ 13 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ.....                                                                                                                           | 17 |
| ตารางที่ 14 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักแบ่งตามช่วงอายุ .....                                                                                  | 17 |
| ตารางที่ 15 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสะโพกหัก แบ่งตามช่วงอายุและระยะเวลาหลังจากกระดูกหัก.....                                                               | 18 |
| ตารางที่ 16 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสันหลังหัก แบ่งตามช่วงอายุและระยะเวลาหลังจากกระดูกหัก.....                                                             | 18 |
| ตารางที่ 17 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR[95%CI]) ของยา 4 ทางเลือกในการป้องกันกระดูกหัก.....                                                                                              | 19 |
| ตารางที่ 18 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อปี .....                                                                                                                  | 21 |
| ตารางที่ 19 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....                                                                                        | 22 |
| ตารางที่ 20 ตัวแปรต้นทุน.....                                                                                                                                                         | 23 |
| ตารางที่ 21 ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน จำนวนคน และระยะเวลานอนโรงพยาบาลแบ่งตามสิทธิการรักษา.....                                                                                          | 25 |
| ตารางที่ 22 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก.....                                                                                       | 27 |
| ตารางที่ 23 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก compliance 50% .....                                                                       | 28 |
| ตารางที่ 24 ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score .....                                                                                                     | 28 |
| ตารางที่ 25 ประชากรเพศหญิงของประเทศไทย ข้อมูล สำนักงานสถิติแห่งชาติ พ.ศ. 2558 แบ่งตามช่วงอายุ อุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย และคาดการณ์จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ ..... | 31 |
| ตารางที่ 26 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนแบ่งตามช่วงอายุ .....                                                                                     | 32 |
| ตารางที่ 27 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน แบ่งตามช่วงอายุ (หน่วย: ล้านบาท).....                                                               | 32 |
| ตารางที่ 28 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ > 20% .....                                          | 33 |

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 29 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ > 20% (หน่วย: ล้านบาท).....                   | 33 |
| ตารางที่ 30 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก > 3%.....                                              | 33 |
| ตารางที่ 31 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก > 3% (หน่วย: ล้านบาท) .....                          | 34 |
| ตารางที่ 32 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน.....                              | 34 |
| ตารางที่ 33 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน โดยคิด compliance ของผู้ป่วย..... | 35 |

## การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหัก ในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

### 1. บทนำ

#### ข้อมูลพื้นฐานโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีมวลกระดูกลดลงและโครงสร้างของกระดูกเสื่อมลงนำไปสู่ความเปราะบางของกระดูกและเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ง่ายที่โดยเฉพาะกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ [1] โดยพบว่าคนผิวขาวอายุในช่วง 50-79 ปีจะป่วยเป็นโรคกระดูกพรุนร้อยละ 15 และเมื่ออายุมากกว่า 80 ปีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วพบสูงถึงร้อยละ 80 [1] ปีค.ศ.2013 โรคกระดูกพรุนและภาวะกระดูกบางในประเทศสหรัฐอเมริกามากถึง 54 ล้านคนในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป [2]

โรคกระดูกพรุนมักจะไม่แสดงอาการทำให้ผู้ป่วยขาดความตระหนักถึงอันตรายจนกระทั่งผู้ป่วยเกิดกระดูกหัก [3] ซึ่งกระดูกหักเป็นอาการแทรกซ้อนของโรคกระดูกพรุนที่สำคัญที่สุด เนื่องจากเป็นสาเหตุของความพิการและเสียชีวิต International Osteoporosis Foundation (IOF) คาดการณ์คนทั่วโลกป่วยเป็นโรคกระดูกพรุนถึง 200 ล้านคนและผู้ที่มียู่มากกว่า 50 ปีทั่วโลกจะเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนอย่างน้อย 1 ใน 3 ในเพศหญิง และ 1 ใน 5 ในเพศชาย ประเมินการว่าทั่วโลกจะพบการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในทุก 3 วินาที [4] พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาการกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก ในประเทศสหรัฐอเมริการายงานกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน 2 ล้านคน คิดเป็นค่าใช้จ่ายในการรักษาร้อยละ 80 ของโครงการประกันสุขภาพของรัฐบาล [5] ต้นทุนที่สูงที่สุดจากโรคกระดูกพรุนมาจากการรักษากระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกหักบริเวณสะโพกโดยพบว่าค่าใช้จ่ายจากกระดูกสะโพกหักคิดเป็นร้อยละ 72 ของค่าใช้จ่ายกระดูกหักทั้งหมด [5] ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยต้องเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากกระดูกสะโพกหัก ผู้ป่วยร้อยละ 20 จะเสียชีวิต ร้อยละ 50 จะเกิดความพิการตลอดชีวิตซึ่งต้องการผู้ดูแล มีเพียงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่สามารถกลับมาเป็นปกติ[1]ข้อมูลในปีค.ศ. 1990 ทั่วโลกพบกระดูกสะโพกหักจำนวน 1.7 ล้านคน [1] National Osteoporosis Foundation (NOF) รายงานว่ากระดูกสะโพกหักจะเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยในช่วง 1 ปีแรก ร้อยละ 8.4-36 และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในอนาคต 2.5 เท่า ส่วนกระดูกสันหลังหักทั้งที่แสดงอาการทางคลินิกและไม่แสดงอาการ จะเพิ่มความเสี่ยงกระดูกหักในอนาคต 5 เท่า [5] โดยคาดว่าปีค.ศ.2050 การเกิดกระดูกหักของประชากรในประเทศแถบเอเชียจะมากกว่า ร้อยละ 50 ของทั่วโลกเนื่องจากขาดการวินิจฉัยและการรักษาโรคกระดูกพรุน [3]

ในประเทศไทย ปีพ.ศ. 2544 การศึกษาความชุกของโรคกระดูกพรุนและการเกิดกระดูกหัก โดยทำการศึกษาใน 6 จังหวัด พบว่าหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนอายุ 40-80 ปีมีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังและกระดูกคอสะโพกหักร้อยละ 19.8 และ 13.6 ตามลำดับ โดยความชุกเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ เมื่ออายุ 70 ปีขึ้นไปจะมีความชุกมากกว่าร้อยละ 50 [6] และการศึกษาในช่วงปีพ.ศ.2554-2555 ผู้ป่วยสตรีอายุ 50 ปีขึ้นไปจำนวน 750 คน ในโรงพยาบาลราชวิถีพบว่าความชุกโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกคอสะโพกร้อยละ 21.6 นอกจากนี้ยังพบภาวะกระดูกบางร้อยละ 59.4 [7] ซึ่งภาวะกระดูกบางจะมีโอกาสกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นและการศึกษาในปีพ.ศ. 2549-2550 พบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในหญิงอายุมากกว่า 50 ปีขึ้น 368 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายต่อปีและจำนวนจะเพิ่มขึ้นตามอายุ [8]

สำหรับอัตราการตายจากกระดูกสะโพกหักจากการศึกษาย้อนหลังระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่หลังกระดูกสะโพกหักในช่วง 1 ปี พบร้อยละ 21 หรือ คิดเป็น 1 ใน 5 ของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจะเสียชีวิตในช่วงเวลา 1 ปี [9]

ข้อมูลด้านต้นทุนการรักษากระดูกสะโพกหักในประเทศไทยปีพ.ศ. 2548 พบว่าต้นทุนทั้งหมดของการรักษากระดูกสะโพกหักมีค่าเท่ากับ 116,459 บาทต่อปี [10]เป็นต้นทุนตรงทางการแพทย์ 65,941 บาท ระยะเวลาเฉลี่ยนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล 20.6วัน [8] ปีพ.ศ. 2554-2555 ต้นทุนของผู้ป่วยในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนของโรงพยาบาลมหาสารคามและโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นพบว่าผู้ป่วยในที่มา รักษาด้วยอาการกระดูกหักมีต้นทุนเท่ากับ  $2,902.7 \pm 4,625.6$  บาทต่อครั้ง โดยเป็นต้นทุนทางอ้อมร้อยละ 80 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งทำการศึกษาในปีพ.ศ. 2550 พบว่าต้นทุนสูงถึง 8,720 บาทต่อครั้ง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีค่าใช้จ่ายในการดัดแปลงที่อยู่อาศัยและค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย ซึ่งบริษัทได้เปลี่ยนแปลงไป [11] จากปัญหาดังกล่าวพบว่าโรคกระดูกพรุนส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย คุณภาพชีวิตลดลง เป็นภาระการดูแลของสังคมสำหรับผู้พิการจากภาวะแทรกซ้อนของโรคกระดูกพรุน ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายทั้งต่อผู้ป่วยเองและค่าใช้จ่ายของประเทศในการรักษากระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนจึงเล็งเห็นความสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันปัญหาที่จะเกิดขึ้น

### ข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพและเทคโนโลยีโดยสังเขป

โรคกระดูกพรุนมีพยาธิกำเนิดจากกระดูกภายในร่างกายมีการสลายมากกว่าการสร้างเนื้อกระดูกเมื่ออายุประมาณ 40-45 ปีขึ้นไป ทำให้มวลกระดูกที่เคยสะสมสูงที่สุดเมื่ออายุ 30-34 ปี ค่อยๆลดลง จนกระทั่งผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนในช่วง 10 ปีแรกจะมีการสลายของกระดูกอย่างรวดเร็ว ปีละ 3-5% อันเนื่องมาจากฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง [12] โรคกระดูกพรุน แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ เกิดจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ โรคทางต่อมไร้ท่อ ยาบางชนิด เช่น กลูโคคอร์ติคอยด์ ยากันชัก ยากดภูมิ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (heparin, warfarin) โรคทางอายุรกรรม ขาดสารอาหาร ฯลฯ และโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิซึ่งส่วนใหญ่พบในหญิงวัยหมดประจำเดือนและวัยสูงอายุ [12]

สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกและ National Osteoporosis Foundation คือ ค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone mass density, BMD) โดยเทคนิค Dual Energy X-ray Absorptionmetry (DXA) [13, 14] ซึ่งวินิจฉัยจากค่า T-score คือความหนาแน่นกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆ เช่น กระดูกสะโพก สันหลังและแขนท่อนล่าง [14]ปัจจุบันเปรียบเทียบกับความหนาแน่นกระดูกสูงสุดในวัยสาว หาก T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน ค่า T-score ระหว่าง -1 ถึง -2.5 เรียกว่ากระดูกบาง (osteopenia) เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนแสดงดังตารางที่ 1 โดยความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจะเพิ่มขึ้น 2.6 เท่าทุกๆค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ลดลง 1 หน่วย [12, 14] ประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้หญิงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปรวมทั้งหญิงที่อายุตั้งแต่ 60 ปีที่มีความเสี่ยงสำหรับโรคกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับการหักของกระดูกควรได้รับการคัดกรองกระดูกพรุน ซึ่งโครงการประกันสุขภาพของรัฐบาลสหรัฐอเมริกาครอบคลุมค่าตรวจความหนาแน่นของกระดูกและการติดตามทุก 2 ปี [15]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดด้วยเครื่อง DXA

| ความหนาแน่นกระดูกเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูก<br>สูงสุดในผู้หญิงวัยสาว (BMD T-score) | การวินิจฉัย                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| BMD T-score $\geq -1$                                                                         | ปกติ (normal)                                              |
| $-2.5 < \text{BMD T-score} < -1$                                                              | กระดูกบาง (osteopenia)                                     |
| BMD T-score $\leq -2.5$                                                                       | กระดูกพรุน (osteoporosis)                                  |
| BMD T-score $\leq -2.5$ ร่วมกับมีกระดูกหักจากความเปราะบาง                                     | กระดูกพรุนระดับรุนแรง<br>(severe/established osteoporosis) |

การคัดกรองผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญที่จะค้นหาผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัย รักษาและป้องกันการเกิดกระดูกหักได้สำหรับประเทศไทย การตรวจความหนาแน่นของมวลกระดูกโดยใช้เทคนิค DXA ยังมีอยู่น้อยมาก และราคาในการตรวจค่อนข้างสูงข้อมูลในปีพ.ศ. 2556 พบว่าการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก 1 ตำแหน่ง จะมีต้นทุน 1,385.91บาท [16] ดังนั้นมูลนิธิโรคกระดูกพรุนประเทศไทยจึงมีแนวทางการคัดกรองด้วย ดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) หรือ KhonKaen Osteoporosis study score (KKOS) ก่อนวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วย DXA [12] ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การคัดกรองผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไปด้วยวิธี KKOS มีความคุ้มค่ามากที่สุด รองลงมาคือ OSTA ส่วน KKOS ร่วมกับ Quantitative Ultrasound(QUS) หรือ OSTA ร่วมกับ QUS และการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนของ WHO; FRAX<sup>®</sup> มีความคุ้มค่าเมื่อใช้คัดกรองที่อายุ 70 ปีขึ้นไป โดยเรียงจากคุ้มค่ามากไปน้อยตามลำดับ [16]

การเริ่มต้นให้การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกาหากผู้ป่วยไม่มีกระดูกหัก (fracture) หรือ BMD ยังไม่ต่ำกว่า -2.5 จะใช้ค่า Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) ขององค์การอนามัยโลกเป็นเครื่องมือในการคำนวณโอกาสเสี่ยงของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก และที่กระดูกสำคัญอื่นๆในช่วงเวลา 10 ปี โดยจะเริ่มให้ยาเมื่อโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหักมากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกสำคัญอื่นหักมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ตามลำดับ แต่สำหรับในประเทศไทยยังไม่มี FRAX threshold ที่เหมาะสมสำหรับคนไทย

วัตถุประสงค์ของการป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน จะมี 2 ลักษณะคือ การป้องกันชนิดปฐมภูมิ จะเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนครั้งแรกในรายที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน และการป้องกันชนิดทุติยภูมิ จะมีวัตถุประสงค์ไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำในรายที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน [12] การรักษาแบ่งเป็น การรักษาแบบไม่ใช้ยา ได้แก่ hip protectors [12, 17] สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม การรับประทานอาหารที่มีโปรตีน แคลเซียมและการรับวิตามินดีอย่างเพียงพอ และการออกกำลังกายผ่านกิจกรรมทางกายที่เหมาะสม [17] และการรักษาแบบใช้ยา โดยการออกฤทธิ์ของยาแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ กลุ่มยับยั้งการสลายกระดูก (bisphosphonates, estrogen/progestin, selective estrogen receptor modulators (SERMs); raloxifene, calcitonin nasal spray) กลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูก (teriparatide) และออกฤทธิ์ทั้ง 2 ทาง(strontium ranelate), calcium+vitamin D, vitamin K2 (menatetrenone)

ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ National Institute for Health and Care Excellence 2014 (NICE 2014) แนะนำให้ใช้ยา alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene และ strontium ranelate โดยพิจารณาให้ใช้ alendronate เป็นอันดับแรก สำหรับการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก แนะนำ alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene strontium ranelate และ teriparatide [18] และแนะนำให้ใช้ denosumab สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการป้องกันกระดูกหักทั้งในผู้ที่เคยไม่มีประวัติกระดูกหักและมีประวัติกระดูกหัก แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ National Institute for Health and Care Excellence 2014 (NICE 2014)

| การป้องกันกระดูกหัก                             | ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักตามแนวทางของ NICE 2014                                             |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ชนิดปฐมภูมิ<br>(ผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก) | alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate และ denosumab              |
| ชนิดทุติยภูมิ<br>(ผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก)  | alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene strontium ranelate, teriparatide และ denosumab |

การประเมินการตอบสนองต่อยาของการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยประเมินได้ 2 วิธี ได้แก่ การตรวจวัด BMD โดยเครื่อง axial DXA ระยะทางการตรวจประเมิน 2 ครั้งจะต้องไม่น้อยกว่า 1 ปี ค่า BMD จะต้องเพิ่มขึ้นหรืออย่างน้อยก็คงที่ [12, 17] หากค่า Lumbar spine BMD หรือ total hip/femoral neck BMD ลดลงปีละ  $\geq 3\%$  และ  $5\%$  ตามลำดับภายหลังได้รับการรักษานานกว่า 1 ปี ถือว่ามีการลดลงของ BMD เกิดขึ้นจริงและผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยานั้น และการตรวจประเมินด้วย bone turnover maker ตรวจวัดก่อนให้ยาและหลังให้ยาไม่น้อยกว่า 3 เดือน การเปลี่ยนแปลง 30-40% จึงจะถือว่าการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น หากเกิดกระดูกหักเพียงอย่างเดียวจะไม่ถือว่าการรักษาล้มเหลว [12]

การศึกษาประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยที่ผ่านมา พบว่ามีการศึกษาแล้วดังนี้ อุซาวดี มาลีวงศ์และคณะ ศึกษายาป้องกันกระดูกหักจำนวน 4 รายการ เปรียบเทียบกับไม่ให้การรักษา ในปีพ.ศ. 2552 ผลการศึกษา พบว่าไม่มียาตัวใดที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดย alendronate (ยาต้นแบบ) มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุด (คื้ค่ามากที่สุด) ในมุมมองรัฐบาลและมุมมองสังคม โดยมีค่าเท่ากับ 517,633 และ 507,830 บาทต่อปีสุขภาพ ตามลำดับเมื่อเริ่มให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุ 45 ปี โดยจะลดลงต่ำสุดเป็น 267,012 และ 269,964 บาทหากเริ่มยาที่อายุ 70 ปี รองลงมาเป็น risedronate, raloxifene และ calcitonin พ้นจากตามลำดับ [19] ต่อมาปี พ.ศ. 2554 สุรศักดิ์ ไชยสงค์และคณะ ได้ประเมินต้นทุนประสิทธิผลของยา alendronate ยาชื่อสามัญและยา risedronate ยาต้นแบบ ซึ่งผลการศึกษาพบว่าไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกช่วงอายุในมุมมองผู้ให้บริการสำหรับป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนโดยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาทั้ง 2 ตัวอยู่ระหว่าง 801,353 - 7,012,743 บาทต่อปีสุขภาพ และ 1,727,023 - 13,967,461 บาทต่อปีสุขภาพตามลำดับ [20]

ต่อมาปี พ.ศ. 2556 ปฎิษฐพร กิ่งแก้ว ได้ทำศึกษาความคุ้มค่าของยาทั้งหมด 9 ตัวเนื่องจากมียา alendronate ที่เป็นยาสามัญในท้องตลาดและเพิ่มเติมสภาวะของโรคคือ กระดูกข้อมือหักโดยเปรียบเทียบกับ การใช้แคลเซียมและวิตามินดี ในผู้หญิงหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไป ทำการศึกษาในมุมมองทางสังคม พบว่า alendronate เป็นยาตัวเดียวที่มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิ โดยที่ต้นทุน ประสิทธิภาพส่วนเพิ่มเท่ากับ 113,000 บาทต่อปีสภาวะที่เพิ่มขึ้น โดยหากเริ่มให้ยาในอายุที่เพิ่มขึ้นความคุ้มค่า จะเพิ่มขึ้นรองลงมาคือ tibolone, raloxifene และ risedronate มีต้นทุนประสิทธิภาพส่วนเพิ่มเท่ากับ 537,000, 882,000 และ 3,542,000 บาทต่อปีสภาวะที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ ซึ่งยังไม่มีค่าความคุ้มค่าในหญิงวัย หมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไป สำหรับการป้องกันชนิดทุติยภูมิ (กระดูกหักซ้ำ) โดยยา alendronate มี ต้นทุนประสิทธิภาพส่วนเพิ่มต่ำที่สุด รองลงมาเป็น zeledronic acid โดยมีค่าเท่ากับ 336,000 และ 344,000 บาทต่อปีสภาวะที่เพิ่มขึ้น [16]

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการให้ยา alendronate มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการป้องกัน กระดูกหักปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมา ยัง ไม่มีการศึกษาใดที่รวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse event) ที่สำคัญ ซึ่งให้ผลต่างจากกลุ่ม ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยาได้แก่ Atypical Femoral Fractures (AFF) กระดูกต้นขาเกิดการแตกหักผิดปกติ (ส่วน subtrochanteric และ diaphysis/Femoral shaft ซึ่งเป็น ส่วนของ femur ที่ต่อลงมาจากข้อต่อของสะโพก) [21-24], Osteonecrosis of the jaw (ONJ) จากยาในกลุ่ม bisphosphonates และ denosumab [25] และการเกิด Venous Thromboembolism Event (VTE) จาก ยา raloxifene และ strontium ranelate [26-28] นอกจากนี้จากผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ายังไม่มี ความ คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการป้องกันกระดูกหักชนิดทุติยภูมิแต่เนื่องจากในทางปฏิบัติผู้ที่เคยมีกระดูกหัก จะมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักซ้ำได้มากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน แพทย์จึงให้ความสำคัญกับการ ป้องกันกระดูกหักชนิดทุติยภูมิการศึกษานี้จึงได้รวมการป้องกันกระดูกหักชนิดทุติยภูมิด้วย รวมทั้งการระ งบประมาณที่สูงหากให้ในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งมีภาระ งบประมาณเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาท (1.18 ล้านบาท) นอกจากนี้มีประเด็นข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญให้ พิจารณายากลุ่ม bisphosphonates ชนิดรับประทาน ได้แก่ alendronate และ risedronate แทนการ พิจารณาเฉพาะยา alendronate ตัวเดียว เนื่องจากมีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกัน และ แนะนำให้พิจารณายา denosumab ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งให้ยาเพียงปีละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นยาที่มี ประสิทธิภาพดีและยังไม่เคยมีการประเมินความคุ้มค่าของยานี้ในประเทศไทยมาก่อน

ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าในครั้งนี้จึงทำการศึกษาโดยเปรียบเทียบทางเลือกของการให้ยาทั้งหมด 5 ทางเลือก ได้แก่ 1) bisphosphonates ชนิดรับประทาน (alendronate, risedronate), 2) raloxifene, 3) strontium ranelate, 4) denosumab โดยให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปีร่วมกับได้รับ calcium และ vitamin D ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน และ 5) teriparatide เป็นทางเลือกเฉพาะในรายที่ เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนและให้ระยะเวลา 2 ปีเท่านั้น เปรียบเทียบกับการได้รับ calcium และ vitamin D ตามปกติโดยนำอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของยาแต่ละรายการเข้าไปในการศึกษาด้วย รวมถึง ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาด้วยยา เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าและอยู่ในกรอบงบประมาณที่ รัฐบาลสามารถจ่ายได้

## 2. สารสำคัญ

โรคกระดูกพรุนส่วนใหญ่พบในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนเนื่องจากการลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วเนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้กระดูกเปราะบางและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่สำคัญ ได้แก่ กระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือ ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาด้านค่าใช้จ่ายจากการเกิดกระดูกหักและเป็นสาเหตุของความพิการและเสียชีวิตโดยเฉพาะในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก ซึ่งเป็นปัญหาโดยตรงต่อผู้ป่วย ครอบครัวและประเทศ

ปัจจุบันเป้าหมายในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักซึ่งยามีประสิทธิภาพดี แต่ราคาแพงและยังไม่ได้บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในปีพ.ศ. 2556 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้มีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์พบว่ายา alendronate มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่ไม่ได้ประเมินผลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาและพบว่าก่อให้เกิดภาระงบประมาณจากการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate สูงถึง 12,866 ล้านบาท คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้มีการพิจารณาถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยยา โดยให้ประเมินความคุ้มค่าของยา โดยเพิ่มเติมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ Atypical Femur Fractures (AFF) และ Osteonecrosis of the jaw (ONJ) ของยากลุ่ม bisphosphonates รวมด้วย รวมถึงพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาทุกตัวที่นำมาพิจารณาในการศึกษาครั้งนี้ด้วย ได้แก่ เหตุการณ์ Venous Thromboembolism Event (VTE) ทั้งจากยา raloxifene และ strontium ranelate และเหตุการณ์ AFF และ ONJ ของยา denosumab นอกจากนี้จะพิจารณาหา FRAX threshold ในการเริ่มต้นให้ยาสำหรับคนไทย และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ จึงต้องมีการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (ได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดี) หากมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์คณะอนุกรรมการฯจะได้มีการพิจารณาใช้ในการรักษา เพื่อคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

## 3. คำถามงานวิจัย

- 3.1 ยารักษาโรคกระดูกพรุนในการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์หรือไม่ เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ
- 3.2 หากจะมีการตัดสินใจนำยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าควรเป็นเท่าใดสำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันการกระดูกหักทั้งในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือน
- 3.3 หากมีความคุ้มค่าในการรักษากระดูกพรุนเพื่อป้องกันการกระดูกหักจะมีผลกระทบต่องบประมาณของประเทศจำนวนเท่าใด

## 4. วัตถุประสงค์

- 4.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันการกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน เมื่อเพิ่มเติมข้อมูลผลข้างเคียงของยา
- 4.2 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในการให้ยาเพื่อป้องกันการกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

## 5. วิธีการศึกษา

### 5.1 รูปแบบการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) ของการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนร่วมกับ calcium และ vitamin D เพื่อป้องกันกระดูกหัก เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (usual care) คือได้รับ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว

### 5.2 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

งานวิจัยนี้ใช้มุมมองของสังคม (societal perspective) ในการวิเคราะห์ ซึ่งจะมีการพิจารณาต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (non-direct medical care cost)

### 5.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

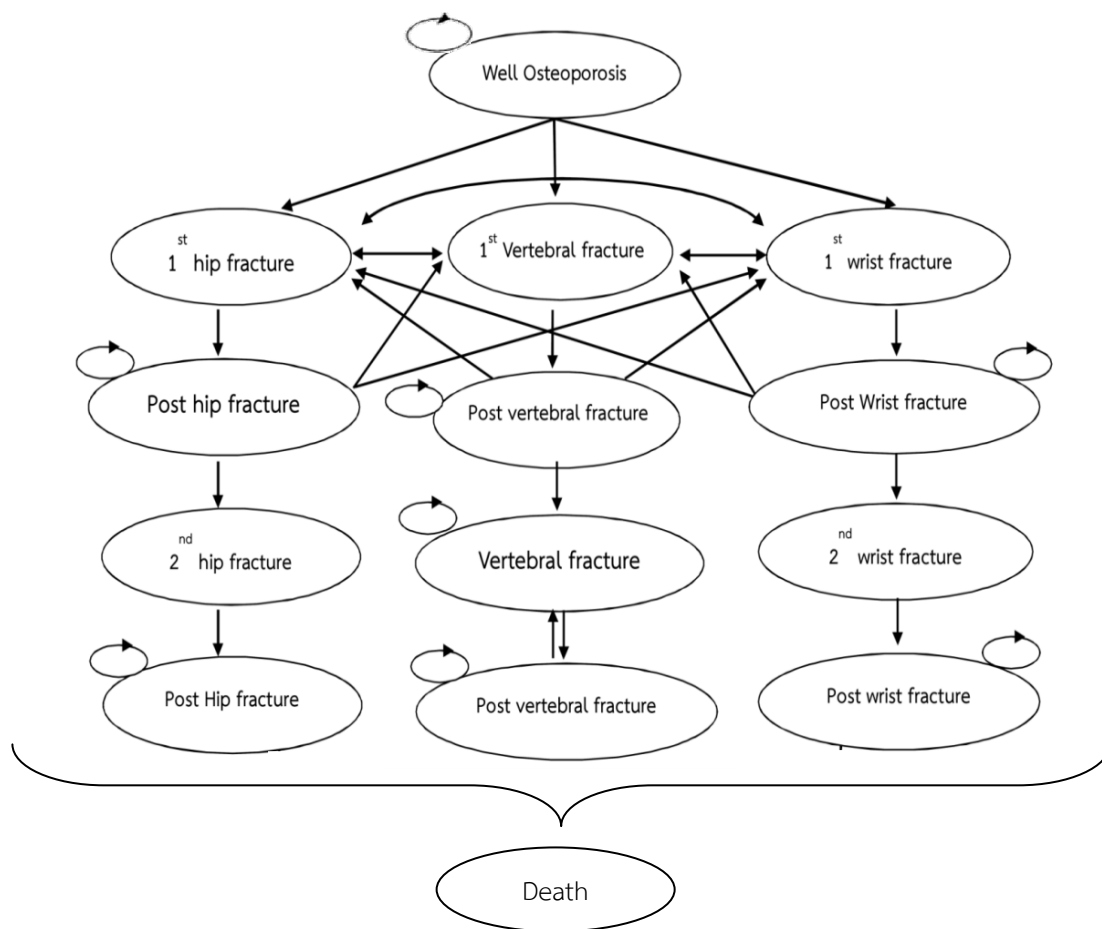
การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้ มีการกำหนดกรอบเวลา (time horizon) ให้มีระยะที่ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษา โดยจำลองสถานการณ์ตลอดชีพ (lifetime) ของผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลอง และรอบในการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสถานะสุขภาพ (Cycle length) มีระยะเวลา 1 ปี

### 5.4 อัตราการปรับลด

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จำเป็นต้องมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน เพื่อให้ค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกันสามารถเปรียบเทียบกันได้ งานวิจัยนี้ใช้อัตราลดที่ค่าอ้างอิง (reference case) 3% ต่อปี ตามค่าที่แนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2552

### 5.5 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลอง Markov ที่ใช้ในงานวิจัยจะวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดชีพของผู้ป่วยโดยการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เข้ายา (ยาทั้งหมด 5 ตัว เป็น 5 ทางเลือก) ร่วมกับการได้รับ calcium และ vitamin D เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการรักษาตามปกติคือได้รับ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว โดยงานวิจัยนี้ใช้การจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั้งในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกมาก่อน ซึ่งเป็นผลสรุปมาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเมื่อวันที่ 26 ตุลาคม 2558 แสดงดัง รูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพ

โครงสร้างของแบบจำลองนี้ดัดแปลงมาจากแบบจำลองของปฤษฎพร กิ่งแก้ว 2556 [16] และได้รับความเห็นชอบจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญโรคกระดูกพรุน ซึ่ง ประกอบด้วย 14 สถานะทางสุขภาพ (health state) คือ 1) well osteoporosis คือ ภาวะเริ่มต้นของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน 2) 1<sup>st</sup> hip fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสะโพก 3) 1<sup>st</sup> vertebral fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสันหลัง 4) 1<sup>st</sup> wrist fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกข้อมือ 5) Post hip fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก 6) Post vertebral fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสันหลังหัก 7) Post wrist fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกข้อมือหัก 8) 2<sup>nd</sup> hip fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 2 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสะโพก 9) n vertebral fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 2 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสันหลัง 10) 2<sup>nd</sup> wrist fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 2 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกข้อมือ 11) Post hip fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก 12) Post vertebral fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสันหลังหัก 13) Post wrist fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกข้อมือหัก 14) Death คือ สภาวะการเสียชีวิต

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยและเคยมีกระดูกหักมาก่อนจะใช้แบบจำลองมาร์คอฟเดียวกัน แต่แตกต่างกันที่จุดเริ่มต้นการเข้ามาของผู้ป่วยในแบบจำลอง โดยผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนจะเริ่มเข้าว่าที่สถานะ well osteoporosis และผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหักจะเข้ามาในแบบจำลองหลังจากเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ได้ทั้ง 3 สถานะ ได้แก่ post hip fracture, post vertebral fracture หรือ post wrist fracture

ผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปทุกคนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ( $BMD \leq -2.5$ ) และไม่มีประวัติกระดูกหัก เริ่มเข้ามาในแบบจำลองอยู่ในสถานะ Well osteoporosis ในแต่ละรอบระยะเวลา (cycle length) 1 ปีผู้ป่วยมีโอกาสอยู่ในสถานะเดิม Well osteoporosis หรือกระดูกหักเป็นครั้งแรก ได้แก่ 1st Hip fracture, 1st Vertebral fracture หรือ 1st Wrist fracture หรือเสียชีวิต เมื่อกระดูกหักครบ 1 ปี ผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่จะไปสู่สถานะหลังกระดูกหักในแต่ละตำแหน่งนั้นๆ ได้แก่ Post hip fracture, Post vertebral fracture, Post wrist fracture หรือกระดูกหักใหม่ที่ตำแหน่งอื่นหรือเสียชีวิต จากสถานะหลังกระดูกหัก (post fracture) ครั้งที่ 1 ผู้ป่วยมีโอกาสจะไปสู่สถานะกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นหรือกระดูกหักที่ตำแหน่งเดิมซ้ำ ครั้งที่ 2 ได้แก่ 2nd Hip fracture, n Vertebral fracture หรือ 2nd Wrist fracture เมื่อเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งใดเป็นครั้งที่ 2 จะไม่เกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นอีกแล้ว โดยผู้ป่วยจะย้ายไปอยู่ที่สถานะหลังกระดูกหัก ได้แก่ Post hip fracture, Post vertebral fracture หรือ Post wrist fracture หรือเสียชีวิต สำหรับ Post hip fracture และ Post vertebral fracture

ส่วน Post vertebral fracture หลังจากหักที่กระดูกสันหลัง 2 ครั้งแล้วสามารถหักซ้ำที่กระดูกสันหลัง n vertebral fracture ได้มากกว่า 2 ครั้งหรือ อยู่ที่สถานะเดิม Post vertebral fracture หรือเสียชีวิต (จะไม่ไปหักที่กระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือได้อีก) ในทุกสถานะทางสุขภาพจะมีโอกาสไปเสียชีวิตตามชนิดกระดูกหักและจากสาเหตุอื่นๆ ยกเว้นกระดูกข้อมือหักและภายหลังกระดูกข้อมือหักอัตราการเสียชีวิตจะเท่ากับ well osteoporosis ในทุกสถานะทางสุขภาพจะไปเสียชีวิตได้ การเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนแสดงดังรูปที่ 1 แบบจำลองสถานะสุขภาพ

สมมุติฐานของแบบจำลอง คือ

- 1) ผู้ป่วยในแบบจำลองเริ่มต้นที่อายุ 50 ปี
- 2) ผู้ป่วยไม่มีการออกจากการศึกษาการหักที่กระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือจะสามารถเกิดขึ้นได้มากที่สุดจำนวน 2 ครั้ง และกระดูกสันหลังสามารถหักได้มากกว่า 2 ครั้งตลอดช่วงชีวิต
- 3) ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates จะคงอยู่ได้อีก 5 ปีหลังจากหยุดยา แต่ยาตัวอื่นประสิทธิภาพของยาจะหมดไปหลังจากหยุดยา
- 4) เมื่อเกิด Adverse event จะหยุดยาและประสิทธิภาพของยาจะหมดไป
- 5) ผู้ป่วย 1 คนจะเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้มากที่สุดเพียง 1 ชนิด
- 6) การเกิดอาการข้างเคียงไม่มีผลต่ออัตราการตาย

## 5.6 กลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายในแบบจำลอง

ผู้หญิงไทย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปป่วยด้วยโรคกระดูกพรุนมีค่า  $BMD \leq -2.5$  ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติการหักของกระดูกมาก่อน

## 5.7 กรอบการวิเคราะห์

สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหัก ดังนี้

### 5.7.1 ตัวเปรียบเทียบ

การรักษาตามปกติ (usual care) แคลเซียม 1,500 mg ทุกวันร่วมกับวิตามินดี 0.2M IU ต่อสัปดาห์

5.7.2 ทางเลือกในการให้การรักษาคือการให้ยาาร่วมกันกับได้รับ แคลเซียม 1,500 mg ทุกวันร่วมกับวิตามินดี 0.2M IU ต่อสัปดาห์ ดังนี้

#### 1) Bisphosphonate ชนิดรับประทาน

โดยรวมประสิทธิภาพของยา alendronate และยา risedronate ส่วนต้นทุนค่ายาจะนำต้นทุนของยา alendronate 70 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้งมาเป็นตัวแทนของกลุ่ม bisphosphonate เนื่องจากราคาต่ำกว่า ซึ่งหากผลการศึกษามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเสนอยาทั้ง 2 ชนิดเข้าบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งจะทำให้มีการแข่งขันด้านราคา ซึ่งเป็นไปตามข้อเสนอจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ

2) Raloxifene 60 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง

3) Strontium ranelate รับประทานวันละ 1 ครั้ง

4) Denosumab 60 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน

5) Teriparatide 20 mcg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง (เฉพาะผู้ที่มีประวัติกระดูกหักเท่านั้น)

ผู้ป่วยในแบบจำลองจะได้รับยาแต่ละชนิดเป็นระยะเวลา 5 ปี และประสิทธิภาพของยาหมดไปหลังจากหยุดยา ยกเว้น teriparatide ที่ให้ยาเป็นระยะเวลา 2 ปีเท่านั้น เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาหากใช้ยามากกว่า 2 ปี สำหรับยาในกลุ่ม bisphosphonates เมื่อใช้ยา 5 ปี ประสิทธิภาพของยาจะคงที่ต่อไปอีก 5 ปี เนื่องจากการศึกษาแบบ randomize control trial ในประชากรที่ได้รับยา bisphosphonates โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาต่อไปจนครบ 10 ปีและกลุ่มที่หยุดยาลงจาก 5 ปีจนถึงปีที่ 10 พบว่าการเกิดกระดูกหักไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งกระดูกสันหลังชนิด clinical และ Morphometric vertebral fracture และกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก [29, 30]

สำหรับยาทุกชนิดจะหยุดยาเมื่อผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาและประสิทธิภาพของยาจะหมดไปหลังจากที่หยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

## 5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

### 5.8.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

#### ความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหัก

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนคือโอกาสการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ

โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักและโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหัก เป็นข้อมูลมาจากแผนภูมิสำหรับดาวโหลด FRAX<sup>®</sup> องค์การอนามัยโลก ซึ่งจะจำเพาะในแต่ละประเทศขึ้นกับระบาดวิทยา แผนภูมินี้ใช้สำหรับผู้ชายและผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป แสดงผลเป็นโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญหัก (ได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) ที่

ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporotic fracture) และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10 year probability of hip fracture) คิดได้โดยวิธีใช้ค่า BMD T-score ที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก(femoral neck BMD) มาคำนวณด้วยซึ่งจะให้ค่าโอกาสเสี่ยงที่แม่นยำมากกว่าแบบไม่ใช้ BMD T-score

การศึกษานี้ได้มาจากค่า FRAX<sup>®</sup> ของคนไทย เป็นข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทยซึ่งดำเนินการโดย ศ.นพ.ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล และมีการทำเป็นแผนภูมิสำหรับดาวโหลด FRAX<sup>®</sup> ขององค์การอนามัยโลกให้ใช้สำหรับประเทศไทยแสดงผลเป็นตารางโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปีและโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปีซึ่งกำหนดให้โอกาสการเกิดกระดูกหักแปรผันตาม 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุ BMD T-score และประวัติกระดูกหัก โดยกำหนดให้ค่า BMI คงที่เท่ากับ 24 กิโลกรัมต่อตารางเมตร [31] นอกจากนี้โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหักยังสัมพันธ์กับจำนวน Clinical risk factor

สำหรับการวิจัยนี้กำหนดให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมี CRF เท่ากับ 0 และผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนมี CRF เท่ากับ 1 โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี สำหรับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักและผู้ที่มีประวัติกระดูกหักแสดงดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4 และโอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี สำหรับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักและผู้ที่มีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 5 และตารางที่ 6 ซึ่งพบว่าแนวโน้มอายุที่มากขึ้นและค่า BMD T-score ที่ลดลงเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมีโอกาสเสี่ยงเกิดกระดูกหักมากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

โดยนักวิจัยคำนวณโอกาสกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีเป็นอัตราการเกิดกระดูกหักแต่ละปี และแปลงเป็นโอกาสการเกิดกระดูกหักต่อปี ดังสมการนี้

- เปลี่ยนค่าความน่าจะเป็นการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีเป็นอัตราการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี จาก
$$r = [\ln(1-p)]/t$$

- เปลี่ยนอัตราการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี เป็นความน่าจะเป็นการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี จาก
$$p = 1 - \exp(-rt)$$

โดย r=อัตรา, p=ความน่าจะเป็น, t=เวลา

ค่าความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหักใน 1 ปีจะขึ้นอยู่กับอายุและค่า BMD T-score

หลังจากการคำนวณจะได้ตารางความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสะโพกหักต่อปีในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักแสดงดัง

ตารางที่ 7 และ ตารางที่ 8 ตามลำดับ ตารางความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสำคัญหัก (clinical vertebral, กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก)ต่อปีในผู้ที่ไม่เคยและเคยมีประวัติกระดูกหักแสดงดังตารางที่ 9 และตารางที่ 10 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 โอกาสกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

| primary prevention                             |                             |       |       |       |
|------------------------------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Probability of <b>hip</b> fracture at 10 years |                             |       |       |       |
| No CRF                                         | BMD T-score of femoral neck |       |       |       |
| Age                                            | -4                          | -3.5  | -3    | -2.5  |
| 50                                             | 8.20%                       | 4.30% | 2.20% | 1.10% |
| 55                                             | 9.10%                       | 5.00% | 2.70% | 1.50% |
| 60                                             | 10.00%                      | 6.00% | 3.40% | 1.90% |
| 65                                             | 11.00%                      | 6.90% | 4.00% | 2.40% |
| 70                                             | 13.00%                      | 7.90% | 4.90% | 3.00% |
| 75                                             | 14.00%                      | 9.10% | 5.90% | 3.80% |
| 80                                             | 12.00%                      | 8.60% | 5.90% | 4.00% |
| 85                                             | 9.10%                       | 6.60% | 4.70% | 3.40% |
| 90                                             | 5.80%                       | 4.30% | 3.30% | 2.50% |

ตารางที่ 4 โอกาสกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก

| secondary prevention                           |                             |        |        |        |
|------------------------------------------------|-----------------------------|--------|--------|--------|
| Probability of <b>hip</b> fracture at 10 years |                             |        |        |        |
| 1 CRF                                          | BMD T-score of femoral neck |        |        |        |
| Age                                            | -4                          | -3.5   | -3     | -2.5   |
| 50                                             | 17.00%                      | 8.90%  | 4.70%  | 2.40%  |
| 55                                             | 17.00%                      | 9.60%  | 5.30%  | 2.90%  |
| 60                                             | 18.00%                      | 11.00% | 6.10%  | 3.50%  |
| 65                                             | 19.00%                      | 12.00% | 7.20%  | 4.30%  |
| 70                                             | 25.00%                      | 16.00% | 10.00% | 6.40%  |
| 75                                             | 44.00%                      | 32.00% | 23.00% | 15.00% |
| 80                                             | 41.00%                      | 31.00% | 23.00% | 16.00% |
| 85                                             | 32.00%                      | 24.00% | 18.00% | 14.00% |
| 90                                             | 22.00%                      | 17.00% | 13.00% | 10.00% |

ตารางที่ 5 โอกาสกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

| primary prevention                                            |                                   |        |        |        |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| Probability of <b>major osteoporotic</b> fracture at 10 years |                                   |        |        |        |
| No CRF                                                        | BMD T-score of major osteoporotic |        |        |        |
| Age                                                           | -4                                | -3.5   | -3     | -2.5   |
| 50                                                            | 11.00%                            | 7.30%  | 4.90%  | 3.60%  |
| 55                                                            | 13.00%                            | 8.80%  | 6.20%  | 4.60%  |
| 60                                                            | 16.00%                            | 11.00% | 7.90%  | 6.00%  |
| 65                                                            | 18.00%                            | 13.00% | 9.80%  | 7.40%  |
| 70                                                            | 21.00%                            | 16.00% | 12.00% | 9.10%  |
| 75                                                            | 22.00%                            | 17.00% | 13.00% | 10.00% |
| 80                                                            | 20.00%                            | 16.00% | 12.00% | 9.30%  |
| 85                                                            | 17.00%                            | 13.00% | 10.00% | 8.30%  |
| 90                                                            | 12.00%                            | 9.80%  | 7.80%  | 6.30%  |

ตารางที่ 6 โอกาสกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก

| secondary prevention                                          |                                   |        |        |        |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| Probability of <b>major osteoporotic</b> fracture at 10 years |                                   |        |        |        |
| 1 CRF                                                         | BMD T-score of major osteoporotic |        |        |        |
| Age                                                           | -4                                | -3.5   | -3     | -2.5   |
| 50                                                            | 22.00%                            | 14.00% | 9.60%  | 6.90%  |
| 55                                                            | 24.00%                            | 16.00% | 11.00% | 8.40%  |
| 60                                                            | 27.00%                            | 19.00% | 14.00% | 10.00% |
| 65                                                            | 29.00%                            | 21.00% | 16.00% | 13.00% |
| 70                                                            | 35.00%                            | 27.00% | 20.00% | 15.00% |
| 75                                                            | 49.00%                            | 38.00% | 29.00% | 21.00% |
| 80                                                            | 45.00%                            | 36.00% | 28.00% | 21.00% |
| 85                                                            | 37.00%                            | 30.00% | 23.00% | 18.00% |
| 90                                                            | 27.00%                            | 22.00% | 18.00% | 14.00% |

ตารางที่ 7 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกคอสะโพกต่อปีในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ

| Yearly probability of hip fracture without fracture history |                             |         |         |         |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| No CRF                                                      | BMD T-score of femoral neck |         |         |         |
| Age                                                         | -4                          | -3.5    | -3      | -2.5    |
| 50                                                          | 0.00852                     | 0.00439 | 0.00222 | 0.00111 |
| 55                                                          | 0.00950                     | 0.00512 | 0.00273 | 0.00151 |
| 60                                                          | 0.01048                     | 0.00617 | 0.00345 | 0.00192 |
| 65                                                          | 0.01159                     | 0.00712 | 0.00407 | 0.00243 |
| 70                                                          | 0.01383                     | 0.00820 | 0.00501 | 0.00304 |
| 75                                                          | 0.01497                     | 0.00950 | 0.00606 | 0.00387 |
| 80                                                          | 0.01270                     | 0.00895 | 0.00606 | 0.00407 |
| 85                                                          | 0.00950                     | 0.00680 | 0.00480 | 0.00345 |
| 90                                                          | 0.00596                     | 0.00439 | 0.00335 | 0.00253 |

ตารางที่ 8 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกคอสะโพกต่อปีในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ

| secondary prevention               |                             |         |         |         |
|------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| Yearly probability of hip fracture |                             |         |         |         |
| 1 CRF                              | BMD T-score of femoral neck |         |         |         |
| Age                                | -4                          | -3.5    | -3      | -2.5    |
| 50                                 | 0.01846                     | 0.00928 | 0.00480 | 0.00243 |
| 55                                 | 0.01846                     | 0.01004 | 0.00543 | 0.00294 |
| 60                                 | 0.01965                     | 0.01159 | 0.00627 | 0.00356 |
| 65                                 | 0.02085                     | 0.01270 | 0.00744 | 0.00439 |
| 70                                 | 0.02836                     | 0.01728 | 0.01048 | 0.00659 |
| 75                                 | 0.05633                     | 0.03783 | 0.02580 | 0.01612 |
| 80                                 | 0.05140                     | 0.03643 | 0.02580 | 0.01728 |
| 85                                 | 0.03783                     | 0.02707 | 0.01965 | 0.01497 |
| 90                                 | 0.02454                     | 0.01846 | 0.01383 | 0.01048 |

ตารางที่ 9 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกสำคัญต่อปีในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ

| Primary prevention                                |                             |         |         |         |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| Yearly probability of major osteoporotic fracture |                             |         |         |         |
| No CRF                                            | BMD T-score of femoral neck |         |         |         |
| Age                                               | -4                          | -3.5    | -3      | -2.5    |
| 50                                                | 0.01159                     | 0.00755 | 0.00501 | 0.00366 |
| 55                                                | 0.01383                     | 0.00917 | 0.00638 | 0.00470 |
| 60                                                | 0.01728                     | 0.01159 | 0.00820 | 0.00617 |
| 65                                                | 0.01965                     | 0.01383 | 0.01026 | 0.00766 |
| 70                                                | 0.02330                     | 0.01728 | 0.01270 | 0.00950 |
| 75                                                | 0.02454                     | 0.01846 | 0.01383 | 0.01048 |
| 80                                                | 0.02207                     | 0.01728 | 0.01270 | 0.00971 |
| 85                                                | 0.01846                     | 0.01383 | 0.01048 | 0.00863 |
| 90                                                | 0.01270                     | 0.01026 | 0.00809 | 0.00649 |

ตารางที่ 10 ความน่าจะเป็นในการหักของกระดูกสำคัญต่อปีในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ที่อายุและ BMD ต่างๆ

| Secondary prevention                              |                             |         |         |         |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| Yearly probability of major osteoporotic fracture |                             |         |         |         |
| 1 CRF                                             | BMD T-score of femoral neck |         |         |         |
| Age                                               | -4                          | -3.5    | -3      | -2.5    |
| 50                                                | 0.02454                     | 0.01497 | 0.01004 | 0.00712 |
| 55                                                | 0.02707                     | 0.01728 | 0.01159 | 0.00874 |
| 60                                                | 0.03098                     | 0.02085 | 0.01497 | 0.01048 |
| 65                                                | 0.03367                     | 0.02330 | 0.01728 | 0.01383 |
| 70                                                | 0.04216                     | 0.03098 | 0.02207 | 0.01612 |
| 75                                                | 0.06512                     | 0.04668 | 0.03367 | 0.02330 |
| 80                                                | 0.05803                     | 0.04365 | 0.03232 | 0.02330 |
| 85                                                | 0.04515                     | 0.03504 | 0.02580 | 0.01965 |
| 90                                                | 0.03098                     | 0.02454 | 0.01965 | 0.01497 |

สำหรับโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ประกอบด้วย clinical vertebral fracture และ morphometric vertebral fracture (กระดูกสันหลังหักจากการตรวจเอกซเรย์) งานวิจัยนี้คำนวณทั้ง clinical และ morphometric vertebral fracture โดย clinical vertebral fracture ได้ข้อมูลจากตารางอัตราการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral fracture) กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) ที่ระยะเวลา 10 ปี (clinical vertebral fracture) นำมาคำนวณเป็น probability ต่อปีและนำมาปรับค่าโดยคุณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิด vertebral fracture ของต่างประเทศ Strom O 2010 [31] ซึ่งแบ่งตามช่วงอายุเมื่ออายุเพิ่มขึ้นความเสี่ยงกระดูกหักก็เพิ่มขึ้นด้วยแสดงค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิด vertebral fracture ของต่างประเทศแสดงดังตารางที่ 11 และนำ clinical vertebral fracture มารวมกับ morphometric vertebral fracture จากการศึกษาการเกิดกระดูกหักจากฟิล์มเอกซเรย์ในประเทศไทยของ Jitapunkul S [32] แสดงดังตารางที่ 12 สำหรับตาราง FRAX 10 year probability of major osteoporosis ไม่มีข้อมูล 95%CI จึงไม่ได้นำมาวิเคราะห์ความไวของตัวแปร

ตารางที่ 11 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก

| อายุ      | ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก |
|-----------|------------------------------------------------|
| 50-59     | 0.660                                          |
| 60-69     | 0.590                                          |
| 70-79     | 0.520                                          |
| 80 ขึ้นไป | 0.460                                          |

ตารางที่ 12 อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1,000 ราย

| อายุ (ปี) | อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1,000 ราย |
|-----------|---------------------------------------------------------------|
| 50-59     | 21.6                                                          |
| 60-69     | 30.2                                                          |
| 70 ขึ้นไป | 57.1                                                          |

โอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหัก เนื่องจากไม่พบการศึกษาในประเทศไทย จึงได้จากการทบทวนวรรณกรรมประเทศญี่ปุ่นของ Hagino H 1999 [33] ซึ่งแบ่งตามช่วงอายุและไม่มีข้อมูลแบ่งแยกผู้ที่ไม่ได้และมีประวัติกระดูกหัก ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจึงใช้ข้อมูลโอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหักค่าเดียวกันจากข้อมูลพบว่าโอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหักเพิ่มขึ้นตามช่วงอายุที่มากขึ้น แสดงดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ

| อายุ(ปี)  | โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักต่อปี |
|-----------|-------------------------------|
| 50-54     | 0.0018                        |
| 55-59     | 0.0032                        |
| 60-64     | 0.0033                        |
| 65-69     | 0.0034                        |
| 70-74     | 0.0036                        |
| 75-79     | 0.0033                        |
| 80-84     | 0.0038                        |
| 85 ขึ้นไป | 0.0042                        |

#### อัตราการเสียชีวิต

โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกข้อมือหัก กำหนดให้มีโอกาสการเสียชีวิตเท่ากับประชากรไทยทั่วไป ซึ่งเป็นโอกาสการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งเป็นโอกาสการเสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ โดยแบ่งตามช่วงอายุเป็นข้อมูลของ Ministry of Public Health, Health Information Group, Bureau of Policy and Strategy, Public Health Statistics ปีพ.ศ. 2552 ซึ่งได้จากการศึกษาภาระโรคของประชากรไทย[34]แสดงดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักแบ่งตามช่วงอายุ

| อายุ (ปี) | เพศหญิง |
|-----------|---------|
| 50-54     | 0.00465 |
| 55-59     | 0.00719 |
| 60-64     | 0.01086 |
| 65-69     | 0.01677 |
| 70-74     | 0.02635 |
| 75-79     | 0.04365 |
| 80-84     | 0.07200 |
| 85 ขึ้นไป | 0.13469 |

โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหักส่งผลให้มีโอกาสการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น โอกาสการเสียชีวิตภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหักได้จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า ระยะเวลา 10 ปีในผู้ป่วยจังหวัดเชียงใหม่ที่เป็นผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและมีกระดูกสะโพกหัก จำนวน 367 คน [35]โดยมีการคำนวณเป็นโอกาสการเสียชีวิตในปีแรกและโอกาสเสียชีวิตในปีถัดๆไป พบว่าเมื่ออายุมากขึ้นอัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้น และอัตราการตายจากกระดูกสะโพกหักจะสูงที่สุดในปีแรก (first year) และอัตราการตายจะลดลงในปีถัดไป (subsequent year) แสดงดัง ตารางที่ 15 ตัวอย่างการนำข้อมูลในตารางไปใช้ในแบบจำลอง หากผู้ป่วยมีกระดูกสะโพกหักครั้งแรกเมื่ออายุ 62 ปีโอกาสการเสียชีวิตในปีแรกจะเท่ากับ 0.1261 และในปีถัดไปโอกาสการเสียชีวิตจะลดลงเหลือ 0.0334 นั่นหมายถึงที่อายุ 63 ถึงอายุ 69 ปีโอกาสการเสียชีวิตเท่ากับ 0.0334 เมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้นเป็น 70 ปีโอกาสการเสียชีวิตจะเพิ่มเป็น 0.0381

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักส่งผลให้มีโอกาสการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เป็นข้อมูลการศึกษาที่ได้จากประเทศเกาหลีใต้[36] เนื่องจากไม่พบการศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดกระดูกสันหลังหักในประเทศไทย โดยข้อมูลมีการจำแนกตามกลุ่มอายุและระยะเวลาภายหลังกระดูกหักเป็นโอกาสการเสียชีวิตในปีแรก (first year) และโอกาสการตายปีถัดไป (subsequent year) แสดงดังตารางที่ 16

ตารางที่ 15 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสะโพกหัก แบ่งตามช่วงอายุและระยะเวลาหลังจากกระดูกหัก

| อายุ(ปี)  | ปีแรก  | ปีถัดไป |
|-----------|--------|---------|
| 50-59     | 0.0363 | 0.0334  |
| 60-69     | 0.1261 | 0.0334  |
| 70-79     | 0.2237 | 0.0381  |
| 80 ขึ้นไป | 0.3836 | 0.0492  |

ตารางที่ 16 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสันหลังหัก แบ่งตามช่วงอายุและระยะเวลาหลังจากกระดูกหัก

| อายุ(ปี) | ปีแรก  | ปีถัดไป |
|----------|--------|---------|
| 50-54    | 0.0189 | 0.0047  |
| 55-59    | 0.0204 | 0.0075  |
| 60-64    | 0.023  | 0.0099  |
| 65-69    | 0.0334 | 0.0139  |
| 70-74    | 0.0484 | 0.0238  |
| 75-79    | 0.0781 | 0.0411  |
| 80-84    | 0.124  | 0.0629  |
| 85-89    | 0.1801 | 0.093   |
| 90-94    | 0.2522 | 0.1417  |
| 95-100   | 0.3431 | 0.1507  |

### ประสิทธิภาพของยา

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม bisphosphonates จากข้อมูลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ทำไว้เมื่อปี พ.ศ. 2556 ของปญชฐพร กิ่งแก้วและคณะ [16] โดยประสิทธิผลของยา bisphosphonates รวมประสิทธิภาพของยา alendronate และยา residronate เข้าไว้ด้วยกัน ประสิทธิภาพของยา Raloxifene, Strontium ranelate ใช้ข้อมูลจากการศึกษาของของปญชฐพร กิ่งแก้วและคณะ [16] ส่วนยา Denosumab ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ซึ่งมีการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 1 การศึกษาของ McClung MR 2012 [37] ขั้นตอนการคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ฐานข้อมูลและเกณฑ์การคัดเข้า ออกแสดงดังภาคผนวกที่ 1

ประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุนแสดงผลเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) ของการป้องกันกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกข้อมือหัก เปรียบเทียบกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีหรือการให้ยาหลอก โดยยาหลอกหมายถึงผู้ที่ได้รับปริมาณแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ จำแนกตามประวัติกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) และในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก (secondary prevention) แสดงดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR[95%CI]) ของยา 4 ทางเลือกในการป้องกันกระดูกหัก

| ยา                 | ประสิทธิภาพในการป้องกัน                                              |                                                                      |                                                                      | ที่มา |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------|
|                    | กระดูกสะโพกหัก                                                       | กระดูกสันหลังหัก                                                     | กระดูกข้อมือหัก                                                      |       |
| Bisphosphonates    | 1 <sup>st</sup> 0.79[0.44, 1.44]<br>2 <sup>nd</sup> 0.70[0.56, 0.87] | 1 <sup>st</sup> 0.64[0.39, 1.04]<br>2 <sup>nd</sup> 0.57[0.49, 0.68] | 1 <sup>st</sup> 1.19[0.87, 1.62]<br>2 <sup>nd</sup> 0.61[0.45, 0.83] | [16]  |
| Raloxifene         | -                                                                    | 1 <sup>st</sup> 0.53[0.35, 0.79]<br>2 <sup>nd</sup> 0.78[0.44, 1.38] | -                                                                    | [16]  |
| Strontium ranelate | 0.89[0.67, 1.18]                                                     | 1 <sup>st</sup> -<br>2 <sup>nd</sup> 0.73[0.63, 0.85]                | 0.98 [0.73, 1.31]                                                    | [16]  |
| Denosumab          | 1 <sup>st</sup> 0.71[0.58, 0.88]<br>2 <sup>nd</sup> 0.84[0.65, 1.09] | 1 <sup>st</sup> 0.29[0.21, 0.40]<br>2 <sup>nd</sup> 0.34[0.24, 0.48] | 1 <sup>st</sup> 0.71[0.58, 0.88]<br>2 <sup>nd</sup> 0.84[0.65, 1.09] | [37]  |
| Teriparatide       | 2 <sup>nd</sup> 0.50[0.09, 2.75]                                     | 2 <sup>nd</sup> 0.31[0.19, 0.52]                                     | 2 <sup>nd</sup> 0.54[0.21, 1.35]                                     | [16]  |

### อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

#### อาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม Bisphosphonates

##### Atypical femur fracture (AFF)

การศึกษาแบบ Randomize Control Trial (RCT) ไม่พบการเพิ่มโอกาสในการเกิด atypical femur fracture (AFF) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักจากการศึกษา cohort study และ case control ที่มีการติดตามนานกว่าและกลุ่มประชากรกลุ่มใหญ่ พบว่าเพิ่มเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ยาระยะเวลายาวตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป OR=2.74 (1.25-6.02) และไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้รับยาน้อยกว่า 5 ปี [23] การศึกษานี้จึงนำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก AFF หลังจากได้รับยา bisphosphonates มาคิดเฉพาะในปีที่ 5 เพราะการศึกษานี้ให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปีเท่านั้น โดยในช่วงที่ได้รับยาปีที่ 0 ถึงปีที่ 4 จะไม่คิด AFF ที่เกิดขึ้น

อุบัติการณ์เกิด AFF จากยา bisphosphonates ได้มาจากการศึกษาของ Dell และคณะ (2012) [38] เป็นการศึกษาแบบ cohort study ที่ศึกษาในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปในแคลิฟอร์เนียจำนวน 1,835,116 คน ศึกษาเป็นเวลา 5 ปีตั้งแต่ 2007-2012 ข้อมูลผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการเคยใช้หรือไม่เคยใช้ยากลุ่ม bisphosphonate สมอง BMI BMD T-score และระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม bisphosphonates ในกรณีกลุ่มที่เกิด AFF จะบันทึกระยะเวลาถึง ณ ที่เกิด AFF ขึ้น หากเกิด AFF ขึ้น 2 ครั้งจะคิดเพียงครั้งแรก ซึ่งในการบ่งชี้ว่าผู้ใดเกิด AFF นั้นดูจากระเบียนประวัติการรักษาของผู้ป่วย อันได้แก่ การเข้านอนโรงพยาบาล ประวัติการผ่าตัด ค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล การถ่ายภาพรังสี และประวัติการใช้ยา ร่วมกับการใช้รหัสโรค (ICD code) ที่บ่งชี้ถึงผู้ที่เกิด AFF จากการได้รับยากลุ่ม bisphosphonates

ได้แก่ 820.X, 821.X, และ 733.1 และการถ่ายภาพรังสีกระทำในผู้ที่ระเบียนประวัติบ่งบอกว่าเป็นผู้ที่เกิดการหักที่ตำแหน่ง subtrochanteric หรือ shaft เพื่อดูตำแหน่งการหัก subtrochanteric หรือ shaft การวางตัวของกระดูกในแนวขวาง และการหนาตัวของ lateral cortex ที่ตำแหน่งที่เกิดการหัก โดย investigator 1 คน จากนั้นจะมี investigator อีก 2 คนดูจากที่คนที่ 1 เลือกออกมาอีกครั้ง

ผลการศึกษา พบว่ามีผู้ที่เกิด AFF จำนวน 142 คน ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ  $69.3 \pm 8.6$  ปี เป็นเพศชาย 5 ราย เป็นคนเอเชีย 49.3% รองลงมาคือคนผิวขาว 41.5% ค่าเฉลี่ย BMI เท่ากับ  $26.5 \pm 5.2$  ค่าเฉลี่ย BMD T-score  $-2.1 \pm 1.0$  90% ของกลุ่มที่เกิด AFF ได้รับยาในกลุ่ม bisphosphonates เป็นเวลาเฉลี่ย  $5.5 \pm 3.4$  ปี (1 เดือน – 13 ปี) ในผู้ที่เกิด AFF มี 6 รายที่หยุดยา bisphosphonates ไปแล้ว 1 ปีมี 4 รายที่ได้รับยาน้อยกว่า 1 ปี ที่เหลือได้รับยาตลอดจนเกิด AFF มี 14 คนที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม bisphosphonates และรายงานอุบัติการณ์เกิด AFF แบ่งเป็นช่วงเวลาที่ได้รับยา bisphosphonates พบว่าที่ระยะเวลา 5 ปี อุบัติการณ์เท่ากับ  $16.1/100,000$  คนต่อปี (95% CI 14.7-17.6) และพบอุบัติการณ์ในประชากรอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไปตั้งแต่ปี ค.ศ.2007 ถึง ค.ศ.2011 ที่ไม่ได้ใช้ยา  $3/100,000$  คนต่อปี การศึกษานี้จึงกำหนดอุบัติการณ์ AFF จากยา (attributable from bisphosphonates) เท่ากับ  $13.1/100,000$  คนต่อปี (95% CI 11.7-14.6) ตารางที่ 18

### **Osteonecrosis of the jaws**

จากการศึกษาของ Fellow (2011) [39] เป็นการศึกษา retrospective cohort study ศึกษาในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยามาอย่างน้อย 1 ปี วิธีการคัดเลือกผู้ที่เป็น ONJ ทำโดยใช้รหัสโรค (ICD-9) หรือรหัสการรักษา (CPT-4) ดึงระเบียนประวัติผู้ป่วยที่มีรหัสดังกล่าวออกมาและคัดแยกผู้ที่เป็น ONJ ออกมาอีกครั้งโดย reviewer ซึ่งดูปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิด ONJ เช่น ยาที่มีผลทำให้เกิด ONJ พบว่ามีผู้ที่เข้าเกณฑ์การพิจารณาว่าเป็น ONJ จำนวน 572,606 คน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 50 ปี เป็นเพศหญิงมากกว่าครึ่งหนึ่ง พบว่ามีผู้ที่เกิด ONJ จำนวน 23 คน คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ  $4.1/100,000$  คนต่อปี (95%CI 3.0-6.3) และ ONJ ที่พบได้ในคนทั่วไปอุบัติการณ์  $0.63/100,000$  คนต่อปี จึงคิดเป็นอุบัติการณ์ ONJ จากยา bisphosphonates เท่ากับ  $3.47/100,000$  คนต่อปี (95%CI 2.37-5.67) ตารางที่ 18

### **อาการไม่พึงประสงค์จากยา Denosumab**

จากการศึกษา FREEDOM [40] ที่ศึกษาในผู้ที่ได้รับยา denosumab และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา หนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่ติดตาม ได้แก่ osteonecrosis of the jaws (ONJ) และ atypical femur fracture (AFF) ทำการศึกษาระยะเวลา 3 ปี (FREEDOM) และศึกษาต่ออีก 5 ปี (FREEDOM Extension) รวมระยะเวลาศึกษา 8 ปี การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1.แบบ long term โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยา denosumab เป็นระยะเวลานาน 8 ปี และศึกษาแบบ cross-over โดยผู้ป่วยจะได้รับ placebo เป็นระยะเวลา 3 ปี และได้รับ denosumab ต่ออีก 5 ปี จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่ม long term อาการไม่พึงประสงค์ ONJ เริ่มต้นเกิดเมื่อปีที่ 6 ของการได้รับยา และ AFF เกิดในปีที่ 7 ของการได้รับยา ไม่พบการเกิด ONJ และ AFF หลังได้รับยาในระยะเวลา 5 ปีแรก ในขณะที่กลุ่ม cross over อาการไม่พึงประสงค์ ONJ จะเกิดในปีที่ 2 ของการได้รับยา และ AFF จะเกิดในปีที่ 3 ของการได้รับยาจึงใช้อุบัติการณ์การเกิด ONJ และ AFF จาก Extension (ปีที่ 1-5) ของทั้งกลุ่ม long term และ cross over เท่ากับ  $4.2/10,000$  และ  $1.0/10,000$  คนต่อปีตามลำดับ เนื่องจากการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในครั้งนี้ให้ยา denosumab เป็นระยะเวลา 5 ปีและผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้หาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา denosumab ได้แก่ AFF และ ONJ มาพิจารณาด้วยและการศึกษานี้ในกลุ่ม placebo ซึ่งให้ระยะเวลานาน

ที่สุด 3 ปี(ในกลุ่ม cross over) ไม่พบเหตุการณ์ AFF และ ONJ จึงใช้อุบัติการณ์ดังกล่าวเป็นตัวแทนที่เกิดจากยา denosumab ตามค่าดังกล่าว

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา Raloxifene

#### Venous thromboembolism

การศึกษาของ Adomaityte และคณะ (2008) [41] ได้วิเคราะห์ห้ปริมาณอย่างเป็นระบบ โดยเลือกเฉพาะบทความที่เป็นการศึกษา randomized double blind placebo-controlled trials ที่ศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา raloxifene ขนาด 60 mg วันละ 1 ครั้งตามที่ใช้ในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนเทียบกับ placebo หรือการไม่ได้รับยานั่นเอง ค่าเฉลี่ยอายุผู้ป่วยใน RCT ที่เลือกมาเท่ากับ 59.4 ปี (55-67 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 24 เดือน (3-67 เดือน) จากผลการศึกษาพบว่าหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา raloxifene มีโอกาสเกิด VTE ได้มากกว่ากลุ่ม placebo 1.62 เท่า (OR เท่ากับ 1.62 95%CI 1.25-2.09) ในการศึกษาครั้งนี้ก็วิจัยได้นำข้อมูลมาคำนวณหา RR ของผู้ที่ทานยาและเกิด VTE ได้เท่ากับ 1.44 เพื่อนำมาปรับค่าหาอุบัติการณ์เกิด VTE ซึ่งอุบัติการณ์การเกิด VTE เมื่อปรับค่าแล้วได้และคิดเป็น attributable จากยา raloxifene เท่ากับ 0.00187 คนต่อปี (95%CI 0.00114-0.00498) ตารางที่ 18

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา Strontium ranelate

#### Venous thromboembolism

จากการศึกษา randomized controlled trial ของ SOTI และ TROPOS trial [42] ที่ศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 6,696 คน ได้รับยา strontium ranelate 2 g/day 3,352 คน และได้รับ placebo 3,317 คน อายุเฉลี่ย 75±6.4 ปี ศึกษา 5 ปี ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิด VTE ในคนที่ได้รับ strontium ranelate และ placebo เท่ากับ 8.5 และ 5.9 /1,000คน/ปี ตามลำดับ โดย RR เท่ากับ 1.4 (95%CI 1.0-2.0) ค่า attributable จากยา strontium ranelate คิดเป็น 2.6/1,000 คนต่อปี [95%CI 1-2] อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละชนิดแสดงดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อปี

| เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา       | ยา                 | อุบัติการณ์/ปี | ที่มา |
|-----------------------------------|--------------------|----------------|-------|
| Atypical femur fracture(AFF)      | bisphosphonates    | 13.1/100,000   | [38]  |
|                                   | denosumab          | 1.0/10,000     | [43]  |
| Osteonecrosis of the jaw(ONJ)     | bisphosphonate     | 3.47/100,000   | [39]  |
|                                   | denosumab          | 4.2/10,000     | [43]  |
| Venous thromboembolism event(VTE) | raloxifene         | 0.00187        | [41]  |
|                                   | strontium ranelate | 2.6/1,000      | [42]  |

### 5.8.2 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ผลลัพธ์ทางสุขภาพของงานวิจัยนี้ใช้ค่าจำนวนปีสุขภาพ (Quality adjusted life years: QALYs) ซึ่งคำนวณจากจำนวนปีชีวิต (life years) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility score) ที่มีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึง การเสียชีวิต) ถึง 1 (หมายถึง สุขภาพสมบูรณ์) ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนพบว่ามีค่าอรรถประโยชน์ไม่แตกต่างกันกับคนทั่วไป [44]

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยทั่วไปอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป ให้ค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 0.834 [45] และเนื่องจากข้อจำกัดในข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยกระดูกหักชนิดต่างๆในประเทศไทย งานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลตัวคูณอ้างอิงของค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีภาวะกระดูกหักและภายหลังกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือจากการทบทวนวรรณกรรมของ Peasgood T และคณะ 2009 [44] และที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังทั้งชนิด morphometric และ clinical vertebral fracture จากการทบทวนวรรณกรรมของ Hiligsman M 2008 [46] มาใช้ในการคูณกับอรรถประโยชน์ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักเมื่อเกิดจากการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาทำให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลง ได้จากการทบทวนวรรณกรรม เมื่อเกิด atypical femoral fracture [47], Osteonecrosis of the jaw [48] ทำให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลงเท่ากับ 0.200, 0.196 ตามลำดับ และตัวคูณอ้างอิงเมื่อเกิด Venous thromboembolism เท่ากับ 0.9 [49, 50] ค่าอรรถประโยชน์แสดงดังตารางที่ 19 และสำหรับผู้ป่วยที่มีกระดูกหักมากกว่า 1 ครั้งจะใช้ค่า reference ของการหักแต่ละชนิดคูณกับค่า utility ของสภาวะการหักนั้นๆ ซึ่งจะส่งผลให้ utility ของผู้ป่วยมีค่า utility ลดลง

ตารางที่ 19 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

| สถานะสุขภาพ                                                                                | ค่าเฉลี่ย | การกระจาย | อ้างอิง  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Utility of well osteoporosis                                                               | 0.834     | Beta      | [45]     |
| Reference case multipliers for all vertebral fracture - year 1                             | 0.860     | Beta      | [46]     |
| Reference case multipliers for all vertebral fracture – subsequent year                    | 0.965     | Beta      | [46]     |
| Reference case multipliers for hip fracture - year 1                                       | 0.700     | Beta      | [44]     |
| Reference case multipliers for hip fracture –subsequent year                               | 0.800     | Beta      | [44]     |
| Reference case multipliers for wrist fracture - year 1                                     | 0.965     | Beta      | [44]     |
| Utility of osteoporosis patients with vertebral fractures - 1st year                       | 0.717     | Beta      | [46]     |
| Utility of osteoporosis patients with vertebral fractures - subsequence year               | 0.805     | Beta      | [46]     |
| Utility of osteoporosis patients with hip fractures - 1st year                             | 0.584     | Beta      | [44]     |
| Utility of osteoporosis patients with hip fractures - subsequence year                     | 0.667     | Beta      | [44]     |
| Utility of osteoporosis patients with wrist fractures - 1st year (Distal forearm fracture) | 0.797     | Beta      | [44]     |
| Utility of osteoporosis patients with wrist fractures - subsequence year                   | 0.834     | Beta      | [44]     |
| Utility of atypical femoral fracture(AFF) decrease                                         | 0.200     | Beta      | [47]     |
| Utility of osteonecrosis of the jaw(ONJ) decrease                                          | 0.196     | Beta      | [48]     |
| Reference case multipliers for VTE decrease at 1 year                                      | 0.900     | Beta      | [49, 50] |

โดยค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสถานะสุขภาพจะถูกคำนวณด้วยการคูณกับจำนวนผู้ป่วยที่คงอยู่ในสถานะสุขภาพนั้นๆ ในรอบระยะเวลาทุก 1 ปี ไปจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตหมดและรวมเป็นปีสุขภาพที่ได้ทั้งหมด

### 5.8.3 ตัวแปรต้นทุน

งานวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ในมุมมองของสังคม ดังนั้น ต้นทุนรวม (total cost) ที่ใช้ในการวิเคราะห์ ประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) โดยต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันคือ พ.ศ. 2558 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) หยอดค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหยอดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ตัวแปรต้นทุนแสดงแสดงดัง ตารางที่ 20 และสำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ในแบบจำลองกรณีผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนจะนำต้นทุนการจ้างผู้ดูแลและชั่วโมงการดูแลผู้ป่วยของญาติ ซึ่งจะนำมาบวกในปีถัดไปในการดูแลด้วย และค่าเดินทางและค่าอาหารซึ่งขึ้นกับความถี่ในการมารับบริการ จะนำค่าที่สูงกว่ามาคิดในแบบจำลอง เช่น ผู้ป่วยเคยมีกระดูกสันหลังหัก และปัจจุบันกระดูกข้อมือหัก จะใช้ค่าเดินทางและค่าอาหารของผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อนเนื่องจากมีค่าสูงกว่า

ตารางที่ 20 ตัวแปรต้นทุน

| ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์(direct medical care cost)                      | ค่าเฉลี่ย  | การกระจาย | ที่มา |
|------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-------|
| <b>ต้นทุนค่ายา</b>                                                     |            |           |       |
| Cost of Bisphosphonate(alendronate) per year (70mg/week)               | 10,510.18  | gamma     | [51]  |
| Cost of Raloxifene per year (60mg/day)                                 | 20,252.68  | gamma     | [51]  |
| Cost of Strontium ranelate per year (2g/day)                           | 26,814.07  | gamma     | [51]  |
| Cost of Denosumab prefill Syringe per year (60mg/6mo)                  | 23,126.22  | gamma     | [51]  |
| Cost of Teriparatideper year (20mcg/day) SC                            | 224,477.19 | gamma     | [51]  |
| Cost of Calcium carbonate tab per year (1500mg/day)                    | 199.80     | gamma     | [51]  |
| Cost of Vitamin D2 (Ergocalciferol) per year (0.02 M/wk)               | 77.55      | gamma     | [51]  |
| <b>ต้นทุนในการรักษากระดูกหัก</b>                                       |            |           |       |
| Cost per visit in out-patient department                               | 299.37     |           | [52]  |
| Cost per visit in IPD for osteoporosis patient with hip fracture       | 27,983.51  | Gamma     | *     |
| Cost per visit in IPD for osteoporosis patient with vertebral fracture | 13,635.29  | Gamma     | *     |
| Cost per visit in IPD for osteoporosis patient with wrist fracture     | 9,020.02   | Gamma     | *     |
| <b>ต้นทุนในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา</b>                  |            |           |       |
| Cost of treatment atypical femoral fracture                            | 26,827.27  | Gamma     | *     |
| Cost of treatment osteonecrosis of the jaw                             | 12,657.52  | Gamma     | *     |

| ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์(direct medical care cost)   | ค่าเฉลี่ย | การกระจาย | ที่มา |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Cost of treatment venous thromboembolism            | 21,007.17 | Gamma     | *     |
| <b>ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์</b>          |           |           |       |
| Medical device for Hip fracture patient - one off   | 3,906.66  | Gamma     | **    |
| Home improvement for Hip fracture patient - one off | 3,392.22  | Gamma     | **    |
| Care per month for Hip fracture patient             | 6,024.81  | Gamma     | **    |
| Care per month for Vertebral fracture patient       | 4,254.36  | Gamma     | **    |

\* วิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) 2558และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) 2558

\*\* เก็บข้อมูลและวิเคราะห์ Bootstrapping

ต้นทุนการรักษาระดุกหักในแผนกผู้ป่วยในและต้นทุนในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาในแผนกผู้ป่วยในได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) 2558 และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) 2558 ซึ่งเป็นสิทธิเบิกจ่ายของข้าราชการและสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติตามลำดับ โดยใช้รหัส ICD-10 ในการดึงข้อมูลในปีงบประมาณ 2558 ICD-10 ที่ใช้ในการดึงข้อมูลต้นทุนเฉพาะที่โรคที่สนใจเหล่านี้เป็นโรคหลัก(จะไม่นำรหัสที่สนใจเหล่านี้ที่เป็นโรคร่วม) โดยกระดูกหักในแผนกผู้ป่วยในกระดูกสะโพกหัก กระดูกสันหลังหัก และกระดูกข้อมือหัก ได้แก่ S72, S32 และ S62 ตามลำดับ และต้นทุนในการรักษาโรคที่เกิดจากยาจะดึงข้อมูลโดยให้โรคเหล่านี้เป็นโรคหลักของ atypical femoral fracture (AFF) ได้แก่ S72.2 และ S72.3 ICD-10 สำหรับ osteonecrosis of the jaw (ONJ) ได้แก่ K10.2 และ M87.180 และ ICD-10 สำหรับ venous thromboembolism (VTE) ได้แก่ I26 (I26.0, I26.9) และ I80.2 รายละเอียด ICD-10 แสดงรายละเอียดดังภาคผนวก 3สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลของ 2 แหล่งมีความแตกต่างกันดังนี้

1. ต้นทุนของสกส. นำค่ารักษาพยาบาลที่กรมบัญชีกลางจ่าย(เฉพาะระบบสวัสดิการข้าราชการ) ได้แก่ ค่าห้อง ค่าอาหาร ค่าอวัยวะเทียม(PAMLIM) และค่ารักษาพยาบาลที่จ่ายตามจริงตาม DRG(PAMREIM) มารวมกันและหารด้วยจำนวน(คน) จะเป็นค่ารักษาเฉลี่ยต่อคน

2. ต้นทุนของสปสช. คำนวณจากค่าชดเชยที่กองทุนจ่ายให้กับโรงพยาบาล ได้มาจาก

$$\text{Cost} = \text{adjustRW} * \text{Base Rate}$$

adjustRW เป็นค่าสัมพัทธ์ซึ่งก็คือค่าเฉลี่ยของการใช้ทรัพยากรในการรักษาผู้ป่วยตาม DRG (Diagnostic related group อาศัยข้อมูลเกี่ยวกับโรคหลัก โรคร่วม และภาวะแทรกซ้อนมาจัดกลุ่มผู้ป่วย) เป็นการเปรียบเทียบกับต้นทุนของการรักษาผู้ป่วยทั้งหมดที่ปรับตามวันนอนในโรงพยาบาล และBase Rate คืออัตราฐานโดยกองทุนเป็นผู้กำหนดค่าชดเชยสปสช.ดึงข้อมูล 29 กรกฎาคม 2559 พบว่า base rate ปีงบประมาณ 2558 ใน 13 เขตให้ค่าในช่วง 7,800-8,690 บาท การศึกษานี้ใช้ base rate ค่าเฉลี่ยที่ 8,100 บาท

การศึกษานี้ใช้ค่าเฉลี่ยรวมของทั้ง สกส.และ สปสช. กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ใช้สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ และต้นทุนสิทธิสวัสดิการข้าราชการจาก สกส.จะสูงกว่าของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ แสดงดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน จำนวนคน และระยะเวลานอนโรงพยาบาลแบ่งตามสิทธิการรักษา

| ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน     | สิทธิข้าราชการ | สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ | รวม    |
|-----------------------------|----------------|-------------------------------|--------|
| 1.กระดูกสะโพกหัก            |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)   | 62,083         | 22,576                        | 27,984 |
| จำนวน(คน)                   | 3,509          | 22,130                        | 25,653 |
| ระยะเวลานอนรพ.(วัน)         | 15             | 11                            | 11     |
| 2.กระดูกสันหลังหัก          |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย        | 24,726         | 11,962                        | 13,635 |
| จำนวน(คน)                   | 644            | 4,269                         | 4,913  |
| ระยะเวลานอนรพ.              | 9              | 7                             | 7      |
| 3.กระดูกข้อมือหัก           |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)   | 12,577         | 8,698                         | 9020   |
| จำนวน(คน)                   | 236            | 2,605                         | 2,841  |
| ระยะเวลานอนรพ.(วัน)         | 3              | 2                             | 3      |
| 4.atypical femoral fracture |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย        | 89,188         | 26,666                        | 26,827 |
| จำนวน(คน)                   | 4              | 1549                          | 1,553  |
| ระยะเวลานอนรพ.              | 15             | 13                            | 13     |
| 5.Osteonecrosis of the jaw  |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)   | 16,664         | 12,610                        | 12,658 |
| จำนวน(คน)                   | 1              | 84                            | 85     |
| ระยะเวลานอนรพ.(วัน)         | 2              | 8                             | 8      |
| 6.Venous thromboembolism    |                |                               |        |
| ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย        | 20,810         | 21,013                        | 21,007 |
| จำนวน(คน)                   | 100            | 3,488                         | 3,588  |
| ระยะเวลานอนรพ.              | 6              | 8                             | 8      |

## 5.9. วิเคราะห์ข้อมูล

### 5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของทางเลือกในการรักษาด้วยยา 5 ทางเลือก เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (ได้รับ calcium และวิตามินดี) แสดงด้วยอัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา 5 ทางเลือกเปรียบเทียบกับการใช้ยาตามปกติ (ได้รับ calcium และวิตามินดี) โดยใช้สมการ

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนการรักษาด้วยยา} - \text{ต้นทุนการรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี}}{\text{ปีสุขภาวะการรักษาด้วยยา} - \text{ปีสุขภาวะการรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี}}$$

### 5.9.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการศึกษานี้ ซึ่งเกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษา ใช้วิธีวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) แสดงในรูปทอร์นาโด (Tornado diagram) และแบบความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis, PSA) สำหรับ PSA ใช้ Monte Carlo simulation ทำการสุ่มตัวแปรจำนวน 1,000 ครั้งด้วยโปรแกรม Microsoft Excel ตามรูปแบบการกระจายข้อมูล โดยการวิจัยนี้ได้กำหนดรูปแบบการกระจายของตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็น beta distribution ตัวแปรต้นทุนเป็นการกระจายแบบ gamma distribution และตัวแปรด้านผลลัพธ์ด้านสุขภาพ หรือค่าอรรถประโยชน์เป็นการกระจายแบบ beta distribution และนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยกราฟความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่จะคุ้มค่าของยากับต้นทุนของการใช้ยาที่ระดับต่างๆ (cost-effectiveness acceptability curve)

### 5.9.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณของประเทศ เป็นการพิจารณาต้นทุนในแต่ละปีของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุน ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) การคำนวณจะใช้ต้นทุนการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนทุกคน โดยพิจารณาจากความชุกและอุบัติการณ์ของการมีภาวะดังกล่าว วิเคราะห์ภาระงบประมาณเป็น 3 กรณี ได้แก่

- 1) มีการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนทุกคน
- 2) มีการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ
- 3) มีการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก

### 5.9.4 การวิเคราะห์รายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

หากผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์แสดงความน่าจะเป็นในความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยากับค่าความเต็มใจจ่ายมากกว่าค่า 1 เท่าของ GNI (Gross national income) จะมีการคำนวณหารายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 1 เท่าของ GNI ปัจจุบันอยู่ที่ 160,000 บาท

## 6. ผลการศึกษา

งานวิจัยนี้มีการนำเสนอผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 กรณีคือ ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก และ ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหัก

### 6.1 ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

#### 6.1.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิผล และ ICER จากการวิเคราะห์กรณีอ้างอิง (base case) คือเมื่อเริ่มให้ยาที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และ BMD T-score  $\leq -2.5$  ในมุมมองของสังคมพบว่า การใช้ยา 4 ทางเลือกพร้อมกับแคลเซียมและวิตามินดี เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ(ได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดี) พบว่าการใช้ยา bisphosphonates, raloxifene และ strontium ranelate และ denosumab มีปีชีวิต(life year; LYs) สูงกว่าการให้แคลเซียมและวิตามินดีอย่างเดียว ส่วนปีสุขภาพ (Quality Adjusted life year; QALYs) พบว่ายาทุกตัวจะมีค่า QALYs สูงกว่าการให้แคลเซียมและวิตามินดีอย่างเดียว ยกเว้นยา strontium ranelate ที่พบว่ามีค่า QALYs ต่ำกว่า

เมื่อพิจารณาต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มหรือ ICER พบว่ายา bisphosphonates มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยที่สุดในการทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาพเพิ่มขึ้น 1 ปี (ICER ต่ำสุด) หรือคุ้มค่ามากที่สุด โดยมีค่า ICER เท่ากับ 115,848 บาท/ปีสุขภาพ สำหรับยา raloxifene ยา denosumab และยา strontium ranelate พบว่ามีต้นทุนสูงกว่าแต่มีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยา bisphosphonates แสดงดังตารางที่ 22

ตารางที่ 22 ต้นทุนรวม ประสิทธิผล และ ICER ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

| Treatment          | Cost(bath) | LYs   | QALYs  | ICER per QALY |
|--------------------|------------|-------|--------|---------------|
| Calcium+Vitamin D  | 151,671    | 11.85 | 9.6518 |               |
| Bisphosphonates    | 178,007    | 12.08 | 9.8792 | 115,848       |
| Raloxifene         | 230,545    | 11.97 | 9.7650 | Dominated     |
| Denosumab          | 234,878    | 12.04 | 9.8454 | Dominated     |
| Strontium ranelate | 272,094    | 11.85 | 9.6506 | Dominated     |

หากความร่วมมือในการใช้ยาที่ทำการศึกษา หรือ compliance ของผู้ป่วยลดลงร้อยละ 50 ผลการศึกษาพบว่ายา bisphosphonates ให้ค่า ICER เท่ากับ 127,406 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ส่วนยาตัวอื่นๆ พบว่ายังคงมีต้นทุนที่สูงกว่าแต่ให้ผลลัพธ์ในรูปปีสุขภาพที่ต่ำกว่ายา bisphosphonates เช่นเดิมแสดงดัง ตารางที่ 23

ตารางที่ 23 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก compliance 50%

| Treatment          | Cost(bath) | LYs   | QALYs  | ICER per QALY |
|--------------------|------------|-------|--------|---------------|
| Calcium+Vitamin D  | 151,671    | 11.85 | 9.6518 |               |
| Bisphosphonates    | 166,152    | 11.96 | 9.7655 | 127,406       |
| Raloxifene         | 193,639    | 11.91 | 9.7084 | Dominated     |
| Denosumab          | 196,165    | 11.95 | 9.7486 | Dominated     |
| Strontium ranelate | 215,234    | 11.85 | 9.6512 | Dominated     |

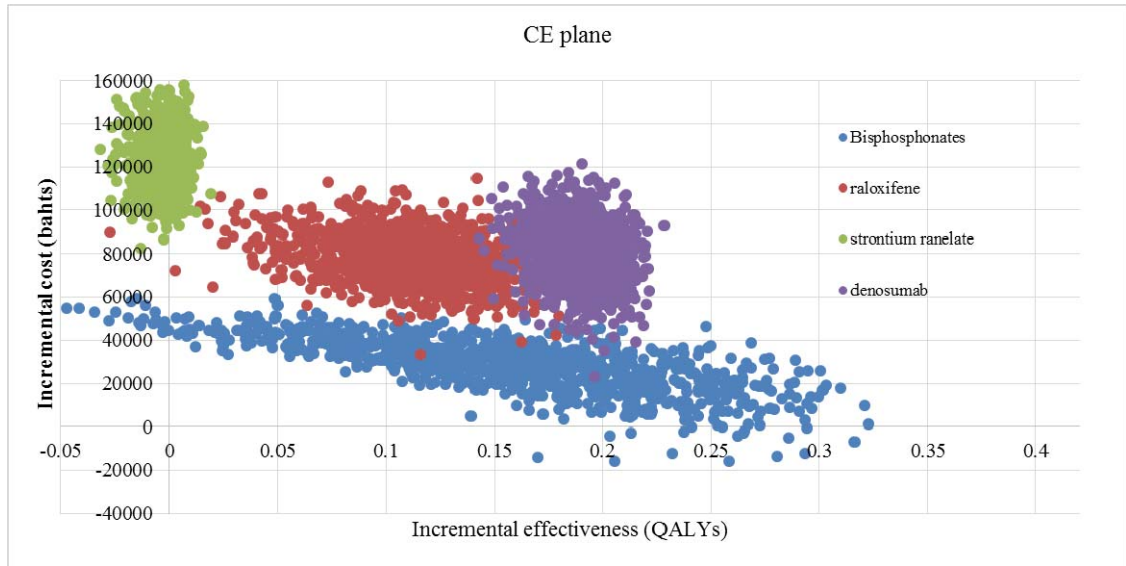
เมื่อนำยา bisphosphonates มาพิจารณาตามช่วงอายุที่เริ่มให้ยาและ BMD T-score โดยใช้เกณฑ์ความพอใจจ่ายที่ 160,000 บาท/ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเป็นเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่า พบว่าการเริ่มให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีค่า BMD T-score  $\leq -2.5$  จะมีความคุ้มค่าในทุกช่วงอายุ แต่หากเริ่มให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปจะคุ้มค่าต่อเมื่อมีค่า BMD T-score เท่ากับ  $-3.5$  และหากเริ่มให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุ 55 ปีขึ้นไป จะคุ้มค่าต่อเมื่อมีค่า BMD T-score เท่ากับ  $-3.0$  โดยพบว่าหากเริ่มให้ยากับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปและมีค่า BMD T-score  $\leq -4$  จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุด (ICER ต่ำสุด) แสดงดังตารางที่ 24

ตารางที่ 24 ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score

| ICER bis | 50      | 55      | 60      | 65      | 70     | 75     | 80     |
|----------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| -2.5     | 201,471 | 177,769 | 155,804 | 115,848 | 73,347 | 68,670 | 72,209 |
| -3       | 174,534 | 155,625 | 137,705 | 104,824 | 65,432 | 61,604 | 67,154 |
| -3.5     | 132,934 | 121,849 | 111,325 | 89,468  | 56,332 | 53,864 | 60,786 |
| -4       | 80,546  | 81,029  | 81,366  | 71,183  | 45,100 | 45,122 | 54,106 |

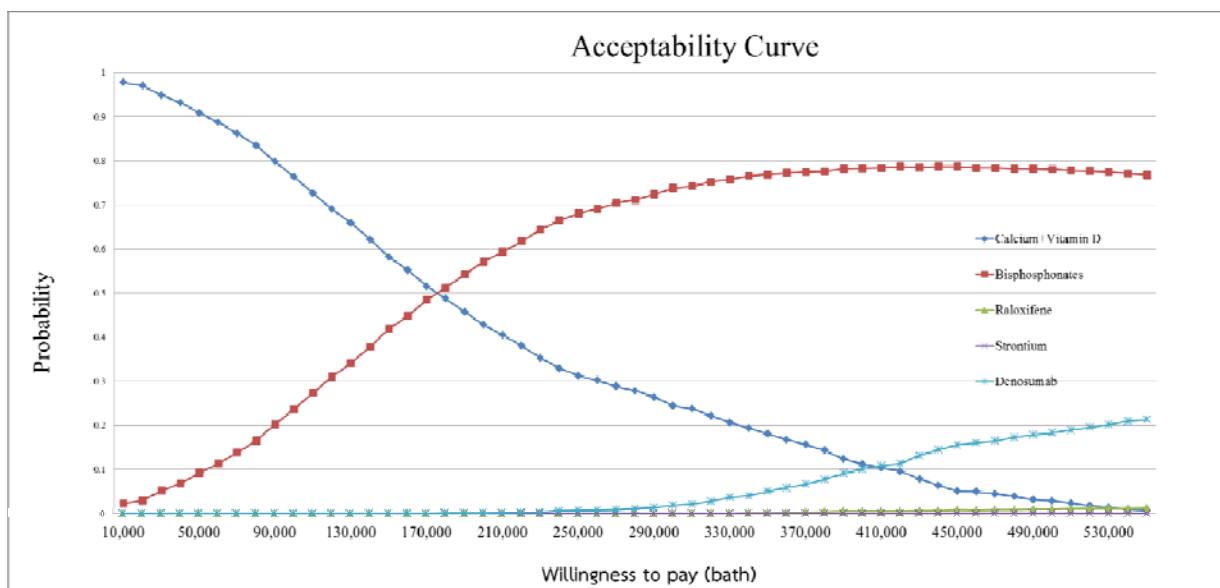
#### 6.1.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของต้นทุน ประสิทธิภาพรวมที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกโดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพ และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยา 4 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates, denosumab raloxifene และ strontium ranelate เปรียบเทียบกับการให้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว พบว่ายา 3 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates, denosumab และ raloxifene มีประสิทธิภาพและต้นทุนสูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ โดย bisphosphonate ให้ต้นทุนส่วนเพิ่มต่ำที่สุด ส่วนยา strontium ranelate ให้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับกลุ่มเปรียบเทียบแต่มีต้นทุนส่วนเพิ่มที่สูงกว่า แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 Cost-effectiveness plane ยาป้องกันกระดูกหักของหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

จากผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการรักษากับโอกาสเกิดความคุ้มค่าของการรักษาด้วยยา 4 ทางเลือก และผู้ที่ได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดีเพียงอย่างเดียวเมื่อเริ่มให้ยา bisphosphonates ที่อายุ 60 ปีขึ้นไป BMD T-score  $\leq -2.5$  พบว่ายา bisphosphonates มีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 44.8 ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น 1 ปี หรือมีโอกาสดังกล่าวร้อยละ 50 ที่ความเต็มใจที่จ่ายประมาณ 180,000 บาท แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 Acceptability curve ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

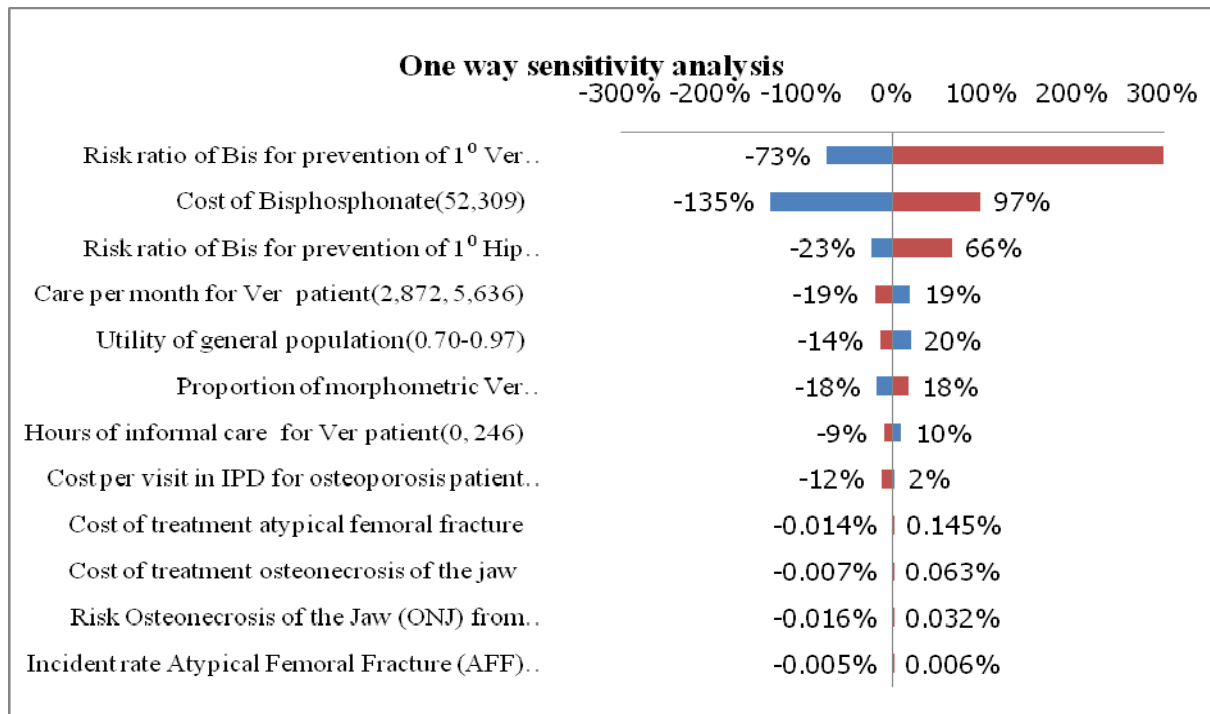
### 6.1.3 ผลการวิเคราะห์ความไวของตัวแปร

การวิเคราะห์ความไวของตัวแปร one way sensitivity ด้วย Tornado diagram ที่อายุ 65 ปี ขึ้นไป BMD T-score  $\leq -2.5$  พบว่าตัวแปรที่มีความไวจะทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงไปมากที่สุดส่งผลให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงได้โดยพบว่าตัวแปรที่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงมากที่สุด ได้แก่ ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน ค่ายา bisphosphonates ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกสะโพกหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน ค่าดูแลรายเดือนสำหรับผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก และค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงไปมากที่สุดตามลำดับ

หากราคายา bisphosphonates ต่ำสุดเป็น 52 บาทต่อเม็ดยา ผลการศึกษาจะเกิด cost saving คือต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิภาพสูงกว่าตัวเปรียบเทียบแต่หากเป็นยาต้นแบบค่ายาสูงที่สุด 309 บาทต่อเม็ดจะทำให้ ICER เพิ่มขึ้น 306,606 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ซึ่งมากกว่าความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น 1 ปีทำให้ยาไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และหากประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกสะโพกหักในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักหักลดลงจะทำให้ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยให้ค่า ICER เท่ากับ 257,933 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น 1 ปีตามลำดับ

ค่าดูแลผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักรายเดือนหากลดลงต่ำสุดเหลือ 2,872 บาท จะให้ค่า ICER 185,997 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ค่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีกระดูกหักหักลดลงเหลือ 0.7 จะให้ค่า ICER 186,827 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงเป็นไม่คุ้มค่าได้ ส่วนตัวแปรอื่นๆที่เปลี่ยนไปไม่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลง

สำหรับผลการศึกษาแสดงเป็น Tornado diagram แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า ICER เรียงบนไปล่างจากตัวแปรที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดไปจนถึงตัวแปรที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงน้อยสุด 8 ตัวแปรแรกจากตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองที่เกี่ยวข้อง และตัวแปรเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เปลี่ยนแปลงมากที่สุด 4 ตัวแปร โดยเมื่อตัวแปรเปลี่ยนแปลงเป็นค่าที่ต่ำที่สุด(แสดงด้วยกราฟแท่งสีน้ำเงิน)หรือค่าที่สูงที่สุด(แสดงด้วยกราฟแท่งสีแดง) แสดงดังError! Reference source not found. พบว่าตัวแปรเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีผลน้อยมาก ไม่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงให้ค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ในช่วง 127,320-127,467 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น คิดเป็นเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า ICER อยู่ที่ 0.005-0.145% แสดงTornado diagram ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 Tornado diagram ของการใช้จ่ายเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

#### 6.1.4 ผลการวิเคราะห์การงบประมาณ

กรณีที่มีการพิจารณาว่า bisphosphonates เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะส่งผลกระทบต่องบประมาณของรัฐ ซึ่งการวิเคราะห์จะใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) โดยค่าใช้จ่ายที่รัฐต้องสนับสนุนเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการให้ยา bisphosphonates งบประมาณจะขึ้นอยู่กับความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

จากข้อมูลสถิติจำนวนประชากรของประเทศไทยปีพ.ศ. 2558 แบ่งตามเพศ และอายุ เพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีจำนวนทั้งสิ้น 1,510,381 คน (สำนักงานสถิติแห่งชาติ) แสดงตารางที่ 25 ประมาณความชุกของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนผู้หญิงไทยแบ่งตามช่วงอายุ พบว่าเมื่ออายุสูงขึ้นอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นของ Limpaphyom KK 2001[53] แสดงดังตารางที่ 25

ตารางที่ 25 ประชากรเพศหญิงของประเทศไทย ข้อมูล สำนักงานสถิติแห่งชาติ พ.ศ. 2558 แบ่งตามช่วงอายุ อุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย และคาดการณ์จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ

| Age   | Female    | Prevalence | Expected osteoporosis patient |
|-------|-----------|------------|-------------------------------|
| 65-69 | 1,251,541 | 0.3260     | 408,002                       |
| 70-74 | 855,106   | 0.4960     | 424,133                       |
| 75-79 | 681,261   | 0.5920     | 403,307                       |
| 80-84 | 464,425   | 0.5920     | 274,940                       |

การให้ยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน เริ่มมีความคุ้มค่าที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป BMD t-scores $\leq$ -2.5 และเนื่องจากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยทราบเพียงความชุกของโรคกระดูกพรุน(BMD T-score $\leq$ -2.5) ในประชากรเพศหญิงแต่ละช่วงอายุทำให้ไม่ทราบจำนวนประชากรที่มีค่า BMD T-score ในช่วงต่างๆเช่น BMD T-score $\leq$ -2.5, $\leq$ -3.0,  $\leq$ -3.5,  $\leq$ -4.0 ทำให้เป็นข้อจำกัดในการการศึกษาผลกระทบด้านงบประมาณ

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรการคัดกรองเพื่อทำการรักษาโรคกระดูกพรุน แต่หากจะทำการรักษา ต้องมีการคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่สมควรได้รับการรักษาได้ ซึ่งการศึกษาค้างนี้จะนำเสนอการคัดกรองเพื่อตรวจรักษาใน 2 กรณี ได้แก่ ทางเลือกที่ 1 การวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วย DXA เป็นข้อมูลจากการศึกษาความชุกโรคกระดูกพรุนของ Limpaphyom KK 2001[53] และ ทางเลือกที่ 2 เริ่มให้ยาโดยดูจากโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสะโพกหักหรือกระดูกสำคัญหักนั้นก็คือ FRAX จากการศึกษาของฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล [54] กำหนดให้เริ่มการรักษาได้เมื่อโอกาสเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีที่ตำแหน่งกระดูกสะโพกและกระดูกสำคัญมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และ 20 ตามลำดับ ซึ่งใช้เกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย

ทางเลือกที่ 1 การให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนทุกคน อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป โดยพิจารณาจากความชุกและอุบัติการณ์ของการมีภาวะดังกล่าว ให้ยาจะให้ทั้งผู้ป่วยรายเก่า และผู้ป่วยรายใหม่ที่เพิ่มขึ้นมาในแต่ละปี จะต้องให้ยาเฉลี่ยปีละ 1,606,682 รายต่อปี เป็นระยะเวลา 5 ปี คิดเป็นค่ายาเฉลี่ยปีละ 18,485 ล้านบาทและหากเริ่มให้ที่อายุมากขึ้นประชากรเฉลี่ยต่อปีจะลดลงเป็น 1,231,994, 797,951 และ 389,055 ราย/ปี จำนวนประชากรเป้าหมายและการงบประมาณแสดงดังตารางที่ 26 และตารางที่ 27 ตามลำดับ

ตารางที่ 26 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนแบ่งตามช่วงอายุ

|             | ปีที่ 1   | ปีที่ 2   | ปีที่ 3   | ปีที่ 4   | ปีที่ 5   | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 1,510,381 | 1,553,409 | 1,602,466 | 1,653,773 | 1,713,383 | 1,606,682 |
| 70 ปีขึ้นไป | 1,102,379 | 1,156,896 | 1,220,276 | 1,294,901 | 1,385,519 | 1,231,994 |
| 75 ปีขึ้นไป | 678,246   | 736,621   | 794,554   | 856,356   | 923,976   | 797,951   |
| 80 ปีขึ้นไป | 274,940   | 326,536   | 383,370   | 446,907   | 513,521   | 389,055   |

ตารางที่ 27 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน แบ่งตามช่วงอายุ (หน่วย: ล้านบาท)

|             | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 15,874  | 17,086  | 18,387  | 19,727  | 21,350  | 18,485    |
| 70 ปีขึ้นไป | 11,586  | 13,038  | 14,633  | 16,420  | 18,488  | 14,833    |
| 75 ปีขึ้นไป | 7,128   | 8,618   | 10,059  | 11,545  | 13,113  | 10,093    |
| 80 ปีขึ้นไป | 2,889   | 4,124   | 5,436   | 6,852   | 8,295   | 5,519     |

ทางเลือกที่ 2 หากให้ยาในผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุน อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

2.1 ที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ  $\geq 20\%$  จะต้องให้ยาเฉลี่ยปีละ 236,964 รายต่อปี เป็นระยะเวลา 5 ปี คิดเป็นค่ายาเฉลี่ยปีละ 2,563 ล้านบาท แสดงถึงจำนวนประชากรเป้าหมายและภาระงบประมาณดังตารางที่ 288 และ ตารางที่ 299 ตามลำดับ

ตารางที่ 28 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ  $\geq 20\%$

|             | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 237,420 | 236,818 | 236,656 | 236,658 | 237,267 | 236,964   |
| 70 ปีขึ้นไป | 146,058 | 147,327 | 149,243 | 151,980 | 155,884 | 150,098   |
| 75 ปีขึ้นไป | 83,635  | 86,015  | 88,362  | 90,992  | 94,047  | 88,610    |
| 80 ปีขึ้นไป | 33,903  | 36,674  | 39,827  | 43,469  | 47,336  | 40,242    |

ตารางที่ 29 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ  $\geq 20\%$  (หน่วย: ล้านบาท)

|             | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 2,495   | 2,522   | 2,557   | 2,595   | 2,644   | 2,563     |
| 70 ปีขึ้นไป | 1,535   | 1,601   | 1,679   | 1,771   | 1,886   | 1,694     |
| 75 ปีขึ้นไป | 879     | 962     | 1,042   | 1,127   | 1,218   | 1,045     |
| 80 ปีขึ้นไป | 356     | 433     | 517     | 608     | 702     | 523       |

2.2 ที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก  $\geq 3\%$  จะต้องให้ยาเฉลี่ยปีละ 509,635 รายต่อปี เป็นระยะเวลา 5 ปี คิดเป็นค่ายาเฉลี่ยปีละ 5,512 ล้านบาท แสดงถึงประชากรเป้าหมายและภาระงบประมาณดังตารางที่ 30 และ ตารางที่ 31 ตามลำดับ

ตารางที่ 30 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก  $\geq 3\%$

|             | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 510,616 | 509,321 | 508,973 | 508,978 | 510,286 | 509,635   |
| 70 ปีขึ้นไป | 314,124 | 316,854 | 320,974 | 326,861 | 335,258 | 322,814   |
| 75 ปีขึ้นไป | 179,873 | 184,991 | 190,039 | 195,696 | 202,265 | 190,573   |
| 80 ปีขึ้นไป | 72,915  | 78,873  | 85,655  | 93,488  | 101,804 | 86,547    |

ตารางที่ 31 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก  $\geq 3\%$  (หน่วย: ล้านบาท)

|             | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | เฉลี่ย/ปี |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 65 ปีขึ้นไป | 5,366   | 5,425   | 5,500   | 5,581   | 5,687   | 5,512     |
| 70 ปีขึ้นไป | 3,301   | 3,444   | 3,611   | 3,811   | 4,057   | 3,645     |
| 75 ปีขึ้นไป | 1,890   | 2,069   | 2,242   | 2,423   | 2,619   | 2,249     |
| 80 ปีขึ้นไป | 766     | 932     | 1,112   | 1,308   | 1,510   | 1,125     |

## 6.2 ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหัก

### 6.2.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER แสดงในตารางที่ 32 ซึ่งผลการวิเคราะห์พบว่า การใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับ calcium และ vitamin D มีต้นทุนสูงกว่า การใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว ในมุมมองของสังคม และมี life year และปีสุขภาวะสูงกว่าการใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียวเช่นกัน หากประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นพบว่า การใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับ calcium และ vitamin D แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 19,157 บาท

การใช้ยา denosumab ร่วมกับ calcium และ vitamin D มีต้นทุนสูงกว่า การใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว 103,360 บาทในมุมมองของสังคม และมี life year และ ปีสุขภาวะสูงกว่า การใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียวเช่นกัน หากประเมินต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นพบว่า การใช้ยา denosumab ร่วมกับ calcium และ vitamin D แล้วทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปีจะมีค่าใช้จ่าย 45,501 บาทแต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา bisphosphonates จะพบว่าการใช้ยา Denosumab จะให้ปีสุขภาวะที่ต่ำกว่าแต่มีต้นทุนที่สูงกว่า

ส่วนการใช้ยาตัวอื่นๆ จะให้ปีสุขภาวะที่ต่ำกว่าแต่มีต้นทุนที่สูงกว่ายา bisphosphonates เช่นเดียวกัน สำหรับกรณีที่กำหนดให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ลดลง โดยกำหนดให้ compliance ลดลงร้อยละ 50 พบว่าจะมีผลต่อต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการใช้ยา bisphosphonates เล็กน้อย แสดงดังตารางที่ 33

ตารางที่ 32 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน

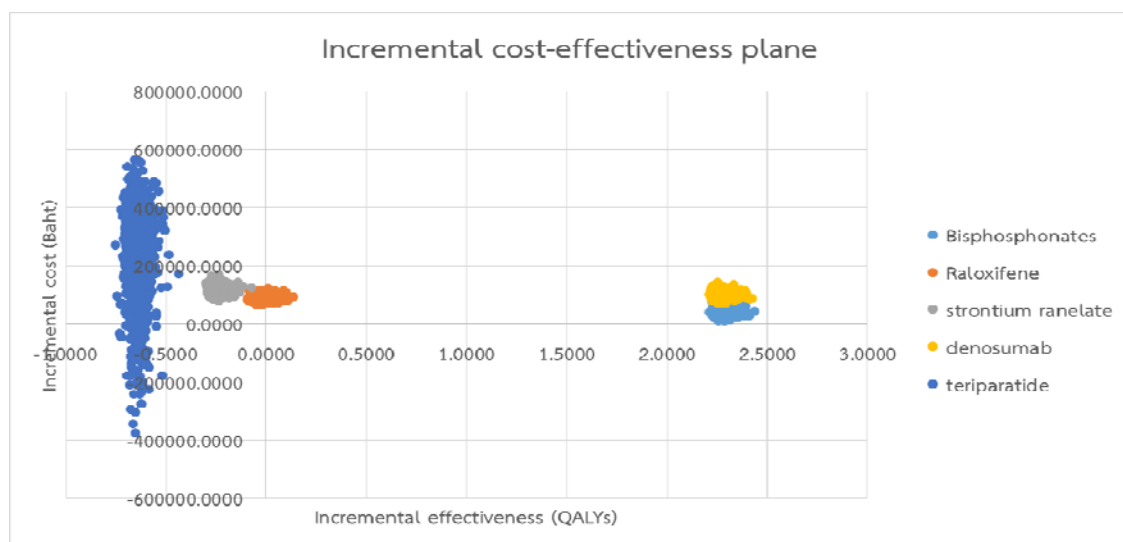
| ยา                 | ต้นทุนตลอดชีพ (บาท) | ปีชีวิต: life year (ปี) | ปีสุขภาวะ: QALYs (ปี) | ICER per QALYs |
|--------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| calcium+vitamin D  | 967,845             | 16.293                  | 12.849                |                |
| Bisphosphonates    | 1,010,985           | 16.311                  | 15.128                | 18,933         |
| denosumab          | 1,071,299           | 16.308                  | 15.120                | dominated      |
| Raloxifene         | 1,060,512           | 16.296                  | 12.837                | dominated      |
| strontium ranelate | 1,089,455           | 16.302                  | 12.847                | dominated      |
| teriparatide       | 1,405,959           | 16.300                  | 12.868                | dominated      |

ตารางที่ 33 ต้นทุนรวม ประสิทธิภาพ และ ICER ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน โดยคิด compliance ของผู้ป่วย

| ยา                 | ต้นทุนตลอดชีพ<br>(บาท) | ปีชีวิต: life<br>year (ปี) | ปีสุขภาพ:<br>QALYs (ปี) | ICER per QALYs |
|--------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------|
| calcium+vitamin D  | 971,703                | 16.293                     | 12.854                  |                |
| Bisphosphonates    | 1,014,863              | 16.311                     | 15.134                  | 18,933         |
| denosumab          | 1,074,818              | 16.308                     | 15.126                  | dominated      |
| raloxifene         | 1,064,319              | 16.296                     | 12.841                  | dominated      |
| strontium ranelate | 1,093,501              | 16.302                     | 12.607                  | dominated      |
| teriparatide       | 1,194,984              | 16.407                     | 12.216                  | dominated      |

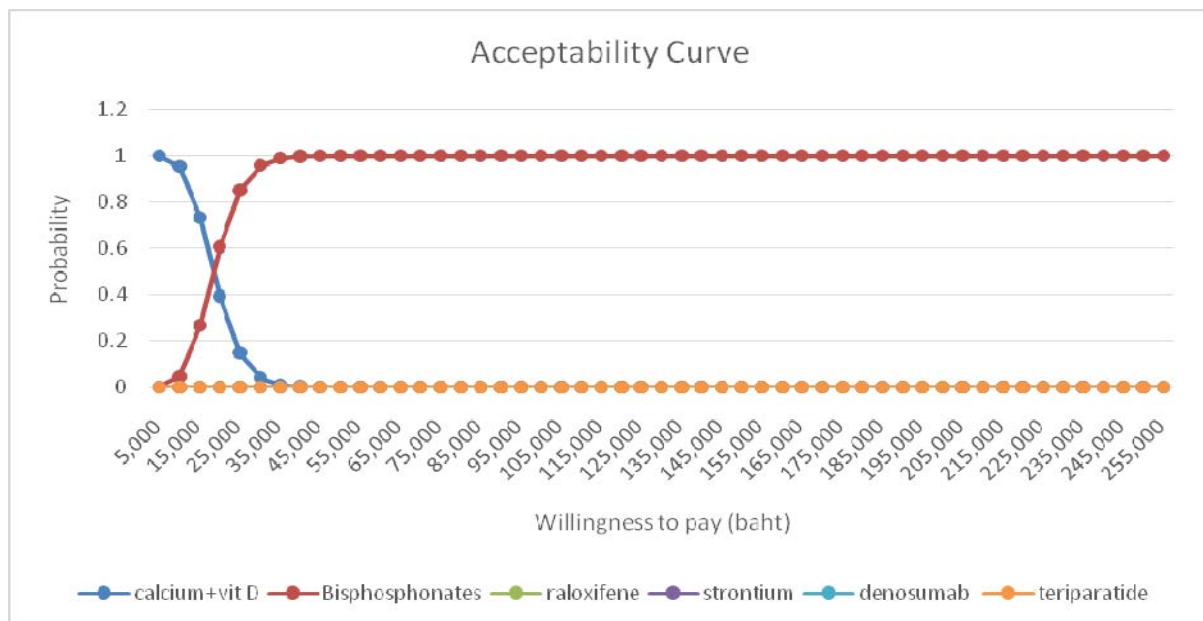
## 6.2.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของต้นทุน ประสิทธิภาพรวมที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกโดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพ และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยาต่างๆร่วมกับ calcium และ vitamin D เทียบกับการใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates, denosumab ร่วมกับ calcium และ vitamin D มีประสิทธิภาพดีกว่าและมีต้นทุนสูงกว่าการใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว ในขณะที่ยาอื่นๆซึ่งได้แก่ raloxifene, strontium ranelate และ teriparatide มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงหรือด้อยกว่าแต่กลับมีต้นทุนสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ calcium และ vitamin D เพียงอย่างเดียว แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 Cost-effectiveness plane ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

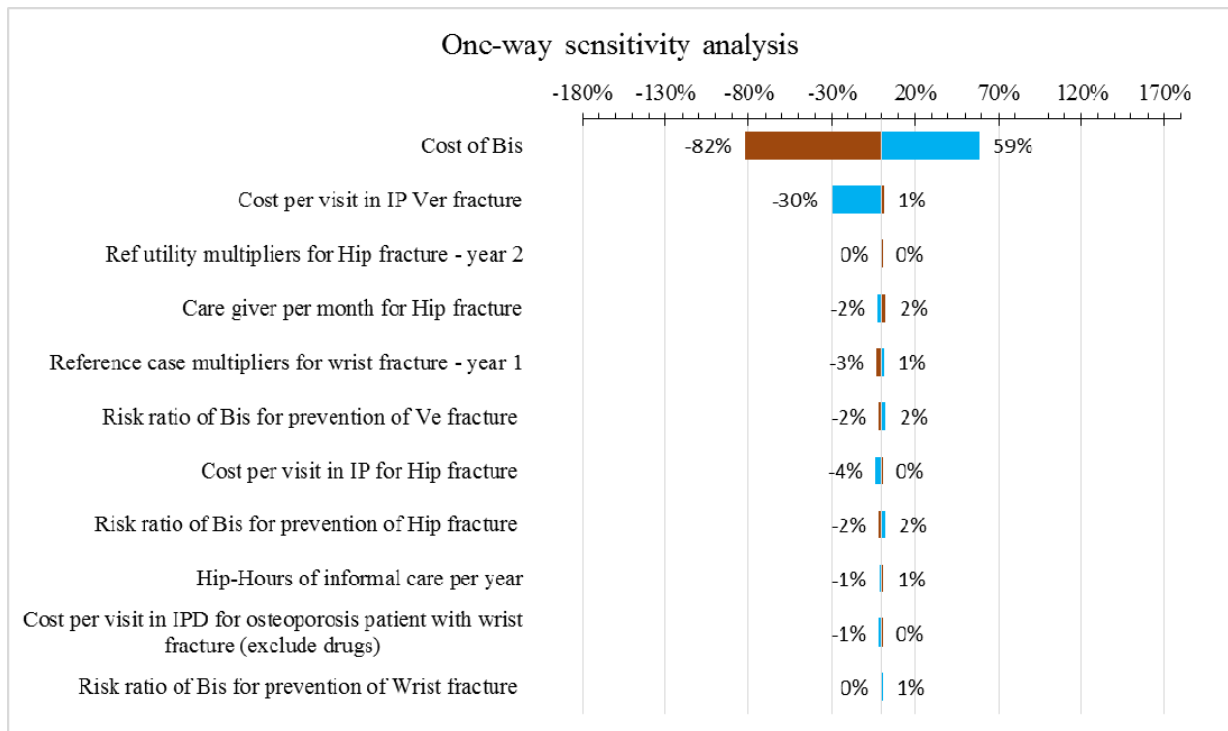
จากผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปกราฟความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการรักษา กับโอกาสเกิดความคุ้มค่าของการรักษาด้วยยาพบว่า การใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับ calcium และ vitamin D พบว่าโอกาสที่จะเกิดความคุ้มค่าที่ 50 % จะมีความเต็มใจที่จะจ่ายประมาณ 15,000 บาท ซึ่งเป็นค่าที่ต่ำกว่า 1 เท่าของ GNI ของประเทศไทย แสดงดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 Acceptability curve ของการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน และมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

### 6.2.3 ผลการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรโดยวิธี One-way sensitivity analysis

จากผลการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรที่ละ 1 ตัวแปรในผู้ที่มีอายุ 50 ปี BMD T score เท่ากับ -2.5 ซึ่งเป็นช่วงอายุและ BMD T-score ฐาน พบว่าตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER มากที่สุด ได้แก่ ค่ายา Bisphosphonates ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในกระดูกสันหลังหัก คุณภาพชีวิตของผู้ที่กระดูกสะโพกหัก และค่าใช้จ่ายของผู้ดูแลผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักแสดงดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 Tornado diagram ของการใช้จ่ายเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน

## 7. สรุปและอภิปราย

### 7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ตามแนวทางการรักษาของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย และแนวทางตาม NICE guideline แนะนำ ด้วยการเปรียบเทียบการให้ยา 5 ทางเลือก ซึ่งเป็นตัวแทนของยาแต่ละกลุ่ม ได้แก่ bisphosphonates, raloxifene, strontium ranelate และ denosumab สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยและเคยมีกระดูกหักมาก่อน และพิจารณา Teriparatide เพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหัก เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ ซึ่งกำหนดให้ทุกคนได้รับ calcium และ vitamin D (usual care)

ผลการศึกษาสำหรับการรักษาด้วยการให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่อายุ 60 ปี BMD T-score  $\leq -2.5$  ติดตามผู้ป่วยตลอดช่วงชีวิต (พิจารณาจนถึงอายุ 100 ปี) ซึ่งเป็นค่าอ้างอิง (Reference case) โดยใช้มุมมองทางสังคม พบว่ายาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดคือ bisphosphonates ส่วนยาตัวอื่นซึ่งได้แก่ denosumab และ strontium ranelate มีต้นทุนสูงกว่า แต่ประสิทธิภาพแยกว่ายา bisphosphonates โดยพบว่าการรักษาแบบปกติ (แคลเซียมและวิตามินดี) และการให้ยา bisphosphonates ให้ปีชีวิต (Life year) เท่ากับ 11.85 และ 12.08 ปีตามลำดับและให้ปีสุขภาพ (QALYs) เท่ากับ 9.6518 และ 9.8792 ตามลำดับ โดยยา bisphosphonate ให้ค่า LYs และ QALY สูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเท่ากับ 0.23 ปีชีวิตและ 0.227 ปีสุขภาพตามลำดับ โดยมีต้นทุนในกลุ่มที่ได้รับยาสูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 26,336 บาท ให้ค่า ICER เท่ากับ 115,848 ซึ่งหากใช้เกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 เท่าของ

รายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita) ซึ่งประเทศไทยนั้นมีรายได้ต่อหัวประชาชาติเท่ากับ 160,000 บาท พบว่ายา bisphosphonates เป็นยาที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

สำหรับการป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกหัก เมื่อให้ยาแก่ผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปี และมีค่า BMD T-score เท่ากับ -2.5 ซึ่งเป็นค่าอ้างอิง (Reference case) ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา bisphosphonates กับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีความคุ้มค่าในการรักษา โดยมีค่า ICER เท่ากับ 19,157 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยา bisphosphonates กับผู้ป่วยทุกช่วงอายุที่ทำการศึกษา (50-85 ปี) และมีค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เป็นต้นไปจะมีความคุ้มค่าในการรักษาเช่นเดียวกัน ในขณะที่ยา denosumab และยา teriparatide ซึ่งมีประสิทธิผลที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาปกติที่กำหนดให้ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดี แต่ก็ยังมีประสิทธิผลที่ต่ำกว่าและมีต้นทุนที่สูงกว่าการให้ยา bisphosphonates ส่วนยาอื่นที่เปรียบเทียบได้แก่ Raloxifene strontium ranelate พบว่า ให้ประสิทธิผลที่ต่ำกว่า และมีราคาสูงกว่าการได้รับการรักษาปกติ

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าเมื่อทำการประเมินความคุ้มค่าของการให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน สำหรับผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักเมื่อรวมอาการไม่พึงประสงค์จากยาร่วมด้วยแล้ว การให้ยาในกลุ่ม bisphosphonates มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของปฤษฎพร กิ่งแก้ว 2556 แสดงให้เห็นว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาไม่ส่งผลหรือส่งผลเพียงเล็กน้อยต่อการประเมินความคุ้มค่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่ทำการศึกษามีอุบัติการณ์ไม่สูงและค่ารักษาที่เกิดขึ้นจากการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ก็มีต้นทุนไม่สูงมาก

สำหรับผลการศึกษาการป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกหักในการศึกษานี้พบว่า การใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เช่นเดียวกัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ทำการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมา ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ได้มีการปรับค่าอรรถประโยชน์ (utility) และต้นทุนให้สอดคล้องกับความเป็นจริงให้มากที่สุด โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีการหักของกระดูกซ้ำจะมีค่าอรรถประโยชน์ (utility) ลดลงไปอีกเช่นเดียวกับต้นทุนของการรักษาผู้ป่วยกรณีที่มีการหักของกระดูกซ้ำ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งพบว่าการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เพื่อป้องกันกระดูกหักซ้ำมีความคุ้มค่า

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มิได้รวมค่าใช้จ่ายในการคัดกรองผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามสามารถประมาณการณค่าใช้จ่ายในการคัดกรองได้จากอุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนและประชากรหญิงไทย

## 7.2 ข้อจำกัดของการศึกษา

7.2.1 เนื่องจากขาดข้อมูลการศึกษาด้านระบาดวิทยาที่แบ่งตามค่า FRAX ค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเมื่อมีกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆในประเทศไทย งานวิจัยนี้จึงใช้ข้อมูลงานวิจัยจากต่างประเทศ

7.2.2 การคิดค่าใช้จ่ายในงานวิจัยนี้คิดเฉพาะค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น ค่าอาหาร ค่าเดินทาง และค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วย ไม่ได้คิดค่าใช้จ่ายของญาติผู้ป่วยหากผู้ที่น่าผลไปใช้อาจต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายส่วนนี้เพิ่มเติม

7.2.3 ไม่ได้คิดค่าตรวจความหนาแน่นของกระดูกเพื่อติดตามผลการรักษา

7.2.4 เนื่องจากประสิทธิภาพของยาในการป้องกันกระดูกหักของยาหลายตัวไม่แตกต่างจากยาการให้ calcium และ vitamin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ซึ่งการศึกษานี้ได้นำข้อจำกัดดังกล่าวมาวิเคราะห์ probabilistic sensitivity พบว่ายังให้ผลคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ส่วนการวิเคราะห์ความไวตัวแปรทางเดียว (one way sensitivity) พบว่าอาจทำให้ผลการศึกษาย้อนกลับเป็นไม่คุ้มค่า หากประสิทธิภาพของยาต่ำสุด จึงควรนำข้อมูลไปใช้ด้วยความระมัดระวัง

### 7.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

การวิเคราะห์ต้นทุน อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา bisphosphonate นี้สามารถนำไปใช้ในการพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติได้ แม้ว่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองส่วนใหญ่จะใช้ข้อมูลจากงานวิจัยต่างประเทศ แต่ค่าที่วิเคราะห์ได้เมื่อทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแล้วมีความชัดเจนเปลี่ยนแปลงไม่มาก สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณาดังกล่าวเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ นอกเหนือจากเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา เพราะการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับผู้บริหารสาธารณสุขในการใช้งบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ

### 7.4 ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ

หากมีการพิจารณายา bisphosphonate เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนโดยยา bisphosphonate สามารถทำให้ผู้ป่วยมีปีชีวิตและปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น โดยสามารถให้ยาเพียงแค่ 5 ปีและหยุดการให้ยา 5 ปี แต่อย่างไรก็ตามการงบประมาณที่สูงอาจส่งผลกระทบต่อบริการสุขภาพได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณากำหนดหลักเกณฑ์ สำหรับผู้ที่มีความเหมาะสมในการเข้าถึงยา bisphosphonates โดยอาจพิจารณาให้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการหักของกระดูกมาก่อนเป็นสำคัญ รวมทั้งควรพิจารณาเพื่อการต่อรองราคาของยาในกลุ่ม bisphosphonates ประกอบด้วย

### 7.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้เป็นการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการรักษาทางการแพทย์ ที่ต้องใช้ตัวแปรหลายชนิด ข้อมูลที่ได้ในแบบจำลองหากมีการใช้ข้อมูลที่เป็นบริบทของประเทศไทย ก็จะทำให้การนำผลประเมินไปใช้เกิดประโยชน์มากยิ่งขึ้น

## 8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

แม้ว่าการให้ยากลับ bisphosphonates ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดี จะมีความคุ้มค่าเมื่อให้ยาที่อายุ 50 ปีขึ้นไปและมีค่า BMD t score  $\leq -2.5$  เพื่อป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและเคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน รวมถึงการให้ยากับผู้ที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่มีค่า BMD t score  $\leq -2.5$  เพื่อป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก แต่ความชุกและอุบัติการณ์เกิดโรคดังกล่าวสูง ก่อให้เกิดภาระงบประมาณในการรักษาสูงมากเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีเป็นจำนวนมาก

ดังนั้นจึงต้องมีการพิจารณาปรับลดราคายาลงเพื่อให้รัฐสามารถพิจารณาสนับสนุนงบประมาณได้ นอกจากนี้ อาจมีการกำหนดการใช้ยาในกลุ่มประชากรที่ควรได้รับยาและทำให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุดโดยพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน หรือหากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน อาจพิจารณาจากโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สำคัญ  $\geq 20\%$  หรือ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก  $\geq 3\%$

## 9. เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. *Osteoporosis*. 2015 [cited 2015 Sep 17 ]; Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
2. National Osteoporosis Foundation, *54 Million Americans Affected by Osteoporosis and Low Bone Mass*. 2014.
3. International Osteoporosis Foundation, *THE ASIA-PACIFIC REGIONAL AUDIT*. 2013.
4. International Osteoporosis Foundation. *Osteoporotic fracture*. 2015 [cited 2015 Sep 17 ]; Available from: <http://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>.
5. National Osteoporosis Foundation, *CLINICIAN'S GUIDE TO PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS*. 2014.
6. Limpaphayom KK, et al., *Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women*. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 2544. 8: p. 65-69.
7. สุรรัตน์แสงสุตา, ความชุกภาวะกระดูกพรุนและกระดูกบางในสตรีที่ตรวจมวลกระดูกในโรงพยาบาลราชวิถี.วารสารวิชาการสาธารณสุข, 2556. 22: p. 242-250.
8. International Osteoporosis Foundation, *FRACTURE RATES IN THAILAND*. 2013.
9. Chaysri R, et al., *Factors related to mortality after osteoporotic hip fracture treatment at Chiang Mai University Hospital, Thailand, during 2006 and 2007*. J Med Assoc Thai, 2015. 98(1): p. 59-64.
10. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, and Taechakraichana N, *Burden of Osteoporosis in Thailand*. J Med Assoc Thai, 2008. 91(2): p. 261-267.
11. สุรศักดิ์ไชยสงค์, et al., *ต้นทุนของผู้ป่วยในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน.การประชุมวิชาการและนำเสนอผลงานระดับชาติครั้งที่ 5*, 2556: p. 90-94.
12. มุลินธิโรคกระดูกพรุนประเทศไทย, *แนวทางปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน 2553 ฉบับสมบูรณ์*. 2553.
13. National Osteoporosis Foundation. *Making a Diagnosis*. 2015 [29 Sep 2015]; Available from: <http://nof.org/articles/8>.
14. World Health Organization, *WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level*. 2004.
15. National Institutes of Health, *Diagnosis Osteoporosis*,. 2013.
16. ปฤษฎรรักษ์แก้ว, *การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน*. 2556: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ.
17. AACE, *American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis*. Endocrine practice, 2010. 16(Suppl3): p. 1-37.
18. National Institute for Health and Care Excellence(NICE), *Osteoporosis overview*. 2014, NICE pathway.

19. อุซาวดีมาลีวงศ์, et al., การประเมินต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ของการคัดกรองและการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน. 2550: HITAP.
20. สุรศักดิ์ไชยสงค์, et al., ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate และ Risedronate สำหรับป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือน. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน, 2556. 9(2): p. 23-36.
21. Gedmintas L, Solomon DH, and SKim SC, *Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft and Atypical Femur Fracture: A systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Bone and Mineral Research, 2013. 28(8): p. 1729-1737.
22. Liu L, et al., *Association between alendronate and atypical femur fracture: a meta-analysis*. Endocrine connections, 2015. 4: p. 58-64.
23. Park-Wyllie LY, et al., *Bisphosphonate Use of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women*. JAMA, 2011. 305(8): p. 783-789.
24. U.S.FDA, *BISPHOSPHONATES : คำเตือนล่าสุดจาก U.S.FDA*. 2010.
25. Malden N and Lopes V, *An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence*. J Bone Miner Metab, 2012. 30(2): p. 171-182.
26. Connor EB, et al., *Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women*. N Engl J Med 2006. 355: p. 125-137.
27. Cuzick, J. and Sestak I, *Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data*. Lancet, 2013. 381(9880): p. 1827-1834.
28. Bolland MJ and Grey A, *A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record*. BMJ open, 2014. 4: p. 1-8.
29. Fraser LA, et al., *Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2011. 7: p. 157-166.
30. Black DM, et al., *Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial*. JAMA, 2006. 294(24): p. 2927-2938.
31. Ström O, et al., *FRAX® and its applications in health economics—Cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example*. Bone, 2010. 47(2): p. 430-437.
32. Jitapunkul S, et al., *Incidence of vertebral fractures in Thai women and men: a prospective population-based study*. Geriatr Gerontol Int, 2008. 8(4): p. 251-258.

33. Hagino H, et al., *Changing incidence of hip distal radius and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture Japan*. Bone, 1999. 24(3): p. 265-270.
34. กนิษฐาบุญธรรมเจริญ and สุชัยญ์อังกุลานนท์, *ภาระโรคของประชากรไทยปี 2552*, in *งานสัมมนาภาระโรคและสุขภาพของประชากรไทยเพื่อก้าวใหม่กับการพัฒนาระบบสุขภาพ 15 สิงหาคม 2555*. 2552: โรงแรมมิราเคิลแกรนด์คอนเวนชั่นกรุงเทพมหานคร.
35. Vaseenon T, et al., *Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand*. J Clin Densitom, 2010. 13(1): p. 63-67.
36. lee YK, et al., *Mortality after vertebral fracture in Korea: analysis of the National Claim Registry*. Osteoporosis Int, 2012. 23(7): p. 1859-65.
37. McClung MR, et al., *Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis*. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. 27(1): p. 211-218.
38. Dell, R.M., et al., *Incidence of Atypical Nontraumatic Diaphyseal Fractures of the Femur*. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. 27(12): p. 2554-2550.
39. Fellow JL, et al., *ONJ in two dental practice-based research network regions*. J Dent Res, 2011. 90(4): p. 433-438.
40. Papapoulos, S., et al., *The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study*. Osteoporosis Int, 2015. 26(12): p. 2773-83.
41. Adomaityte J, Farooq M, and Qayyum R, *Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: A meta-analysis*. Thromb Haemost, 2008. **Feb**;99(2): p. 338-42.
42. Agency, E.M. *Assessment Report-Periodic safety update report*. 2013; Available from: [http:// www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_-)
43. Papapoulos S, et al., *The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study*. Osteoporosis Int, 2015. 26: p. 2773-2783.
44. Peasgood T, et al., *An updated systematic review of health state utility values for osteoporosis related conditions*. Osteoporosis Int, 2009. **Jun**;20(6): p. 853-68.
45. Kimman M, et al., *Validity of the Thai EQ-5D in an occupational population in Thailand*. Qual Life Res, 2012. **Aug**25.
46. Hilgsmann M, et al., *Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature* Calcit Tissue Int, 2008. 82: p. 288-292.
47. Ektrom W, et al., *Quality of life after a subtrochanteric fracture a prospective cohort study on 87 Injury*, Int.J. Care Injured, 2009. 40(2009): p. 371-376.
48. Miksad RA, et al., *Quality of life implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw*. The Oncologist, 2011. 16: p. 121-132.

49. Hiligsmann M, Sedrine WB, and Reginster JY, *Cost-Effectiveness of Bazedoxifene compared with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporotic women*. Bone and mineral research, 2013. 28(4): p. 807-815.
50. Kim K, et al., *Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm*. Osteoporos Int, 2014. 25(2014): p. 325-337.
51. Drug Medical Supply Information Center (DMSIC), *Prices of drugs and medical devices*.2001.
52. Riewpaiboon A., *Standard Cost Lists for Health Technology Assessment*.2011.
53. Limpaphayom KK, et al., *Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women*. Menopause, 2001. 8(1): p. 65-69.
54. Pongchaiyakul C, et al., *Value and validation of RCOST and TOPE clinical practice guideline for osteoporosis treatment* J Med Assoc Thai, 2012. 95(12): p. 1528-1535.



## ภาคผนวกที่ 1

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยา denosumab (ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ไม่ใช่กลุ่ม bisphosphonates)

### ฐานข้อมูล

ฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ ได้แก่ Medline, The Cochrane Library และฐานข้อมูลงานวิจัยภาษาไทย ได้แก่ ฐานข้อมูลวิจัยThaiLis, ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์อิเล็กทรอนิกส์ (e-Theses) ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัย

#### เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. เป็นงานวิจัยชนิด Randomized Controlled Trial
2. เป็นงานวิจัยที่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
3. เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน
4. ยาที่ใช้ในกลุ่มทดลอง (intervention) ได้แก่ยา Denosumab, Raloxifene, Teriparatide, Tibolone และ Strontium
5. ยาที่ใช้ในกลุ่มควบคุม คือ Calcium ร่วมกับ Vitamin D และ/หรือ ยาหลอก
6. วัดผลลัพธ์ของการศึกษาเป็น การวัดการหักของกระดูก และ/หรือการวัดความหนาแน่นของกระดูกที่เปลี่ยนแปลงบริเวณต่างๆ เช่น กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือและ/หรือวัดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

#### เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. เป็นบทบรรณาธิการ จดหมายข่าว
2. เป็นงานวิจัยที่ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา Denosumab, Raloxifene, Teriparatide, Tibolone และ Strontium ในการรักษาโรคกระดูกพรุน
3. ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้

### การคัดเลือกและประเมินคุณภาพของงานวิจัย

รายงานวิจัยที่สืบค้นได้จะถูกคัดเลือกและประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้ประเมิน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกนั้นจะถูกประเมินคุณภาพโดยใช้เกณฑ์ของ Maastricht Amsterdam scale ซึ่งประกอบไปด้วย 11 หัวข้อในการประเมินความถูกต้องภายใน (internal validity) ของงานวิจัย งานวิจัยที่ได้ 6 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติต่ำ

## คำสำคัญที่ใช้ในการค้นหาจากฐานข้อมูล

### - Denosumab

Search (((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "denosumab" [Supplementary Concept] Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English

### - Raloxifene

Search (((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND (("Selective Estrogen Receptor Modulators"[Mesh]) OR "Raloxifene"[Mesh]) Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English

### - Teriparatide

Search (((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "Teriparatide"[Mesh] Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English

### - Tibolone

Search (((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "tibolone" [Supplementary Concept] Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English

### - Strontium

Search (((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "Strontium"[Mesh] Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English

## ขั้นตอนการคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ไม่ใช่กลุ่ม bisphosphonates

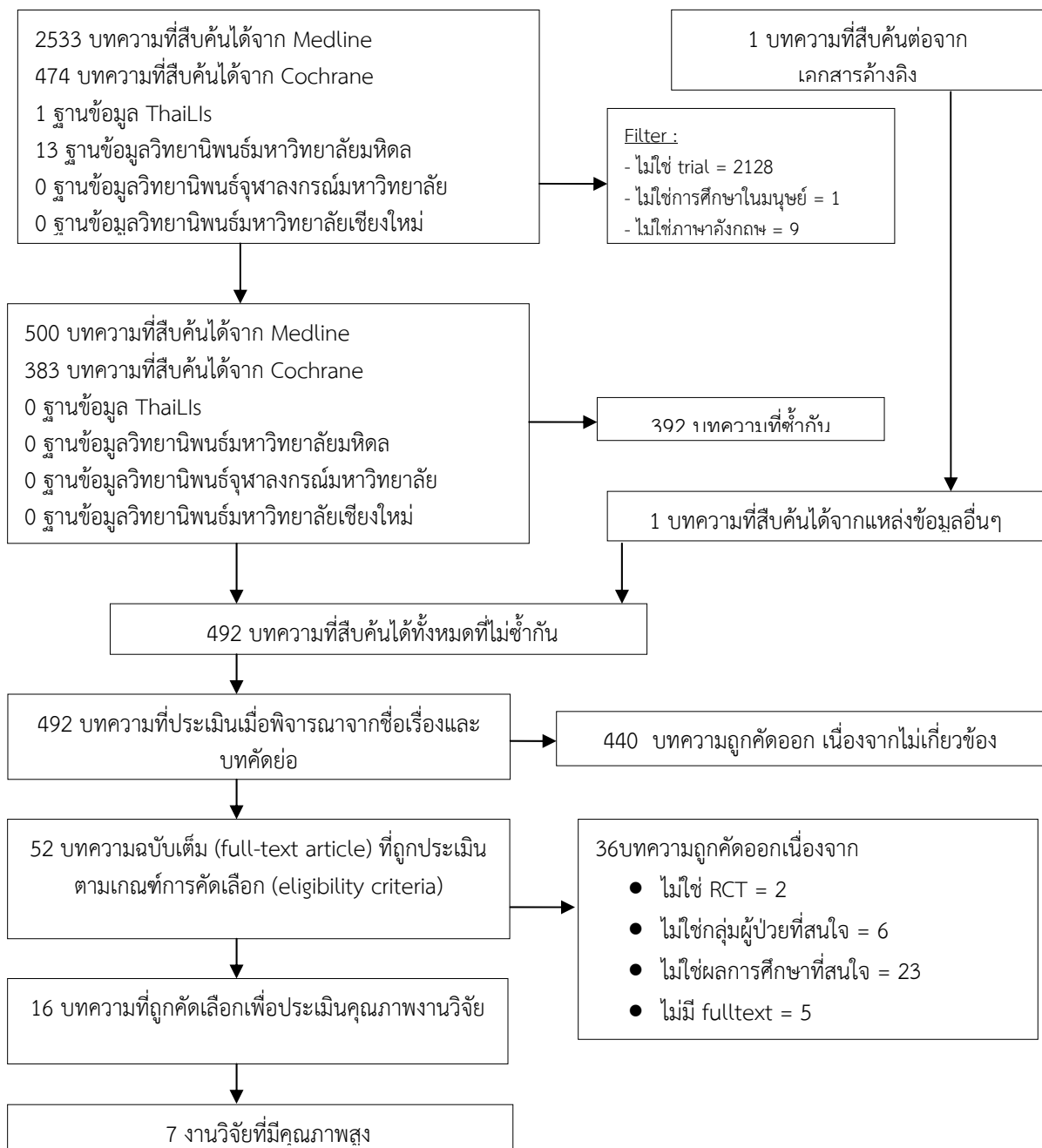
เมื่อพิจารณาโดยใช้เกณฑ์คัดเข้าและคัดออก จากฐานข้อมูล 3,021 บทความและบทความที่เกี่ยวข้องจากเอกสารอ้างอิง 1 บทความ ได้บทความที่เกี่ยวข้องและไม่ซ้ำกันและเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง 7 งานวิจัย โดยเป็นงานวิจัยที่เกี่ยวกับยา denosumab 1 งานวิจัย คือ effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis ของ Michael R McClung, 2012

## ผลการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ประชากรเพศหญิงอายุ 60-69 ปีมี BMD T-score<-2.5 ในการศึกษา FREEDOM randomized, double-blind, placebo-control phase 3 แบ่งประชากรแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม 1.ได้รับยา denosumab 60mg ทุก 6 เดือน จำนวน 3,902 คน 2. ได้รับยาหลอก จำนวน 3,906 คน เป็นเวลา 3 ปี โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับแคลเซียม ( $\geq 1g$ ) และวิตามินดี ( $\geq 400IU$ ) อย่างเพียงพอต่อวัน ผลการศึกษาแสดงดังตารางดังนี้

| Effect of denosumab                                      | Risk Ratio (95%CI) |
|----------------------------------------------------------|--------------------|
| ประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกสันหลังหัก                  |                    |
| - ผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน                          | 0.29 (0.21, 0.40)  |
| - ผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน                             | 0.34 (0.24, 0.48)  |
| - ประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก | -                  |
| - ผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน                          | 0.71 (0.58, 0.88)  |
| - ผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน                             | 0.84 (0.65, 1.09)  |

### ภาพขั้นตอนการคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ไม่ใช่กลุ่ม bisphosphonates

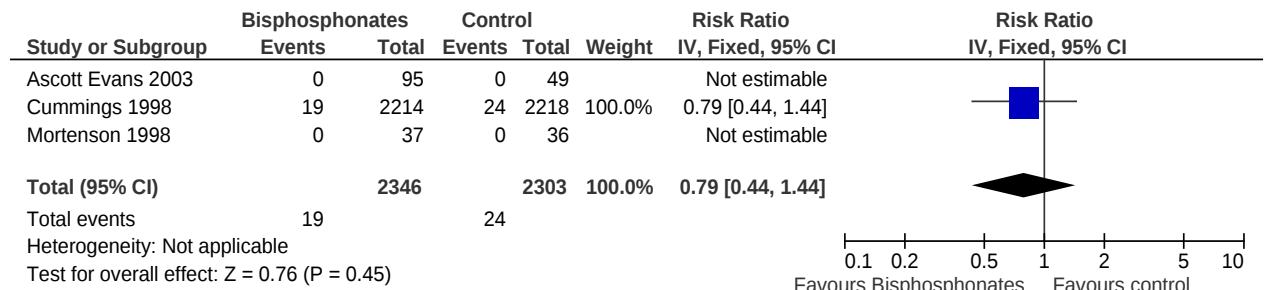


## ภาคผนวกที่ 2

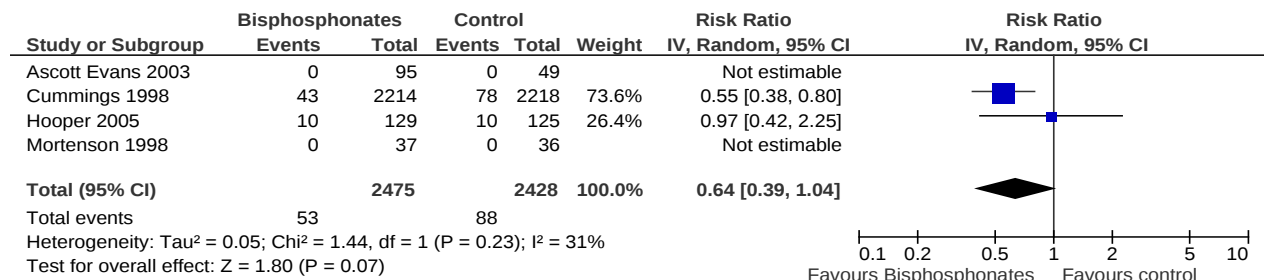
### ผลการวิเคราะห์ห่อถัก

#### Bisphosphonates (Alendronate+Risedronate)

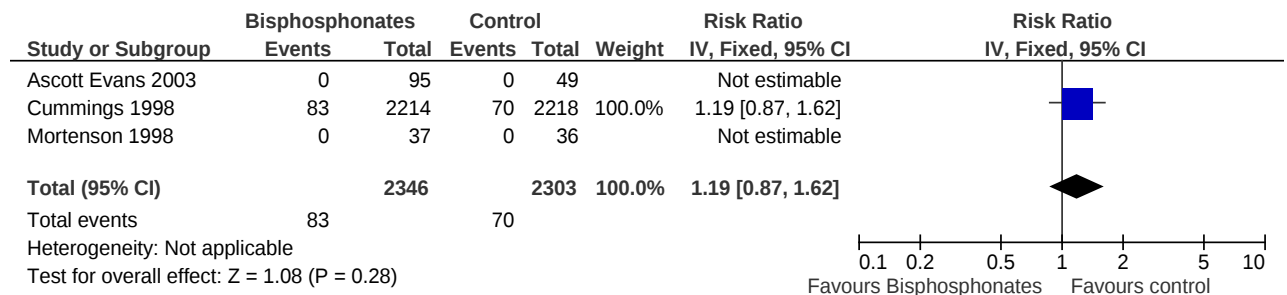
##### Outcome: No previous fracture Hip Fracture



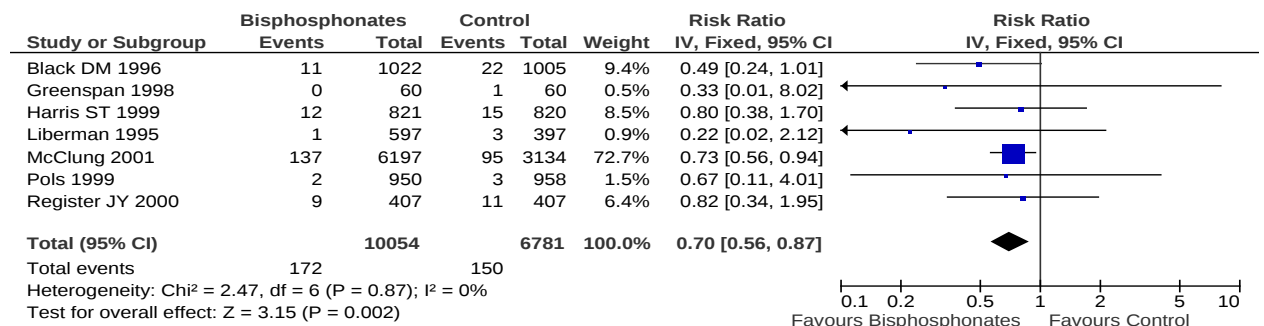
##### Outcome: No previous fracture Vertebral Fracture



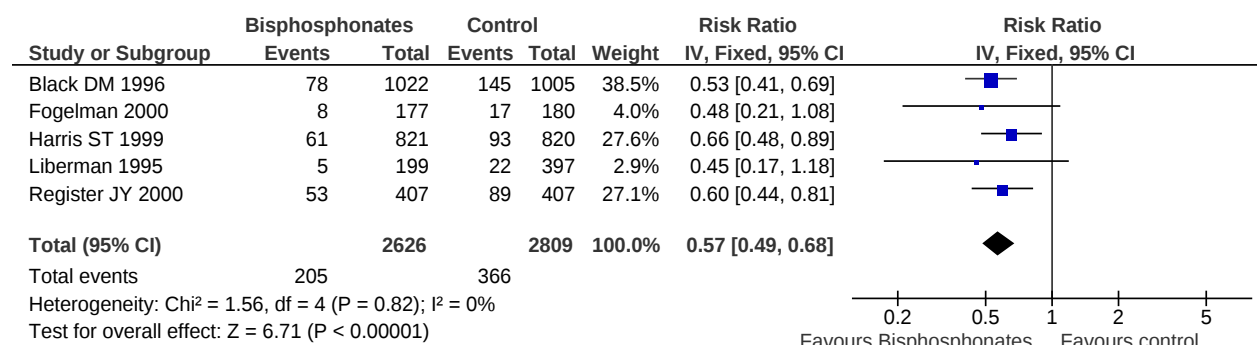
##### Outcome: No previous fracture Wrist Fracture



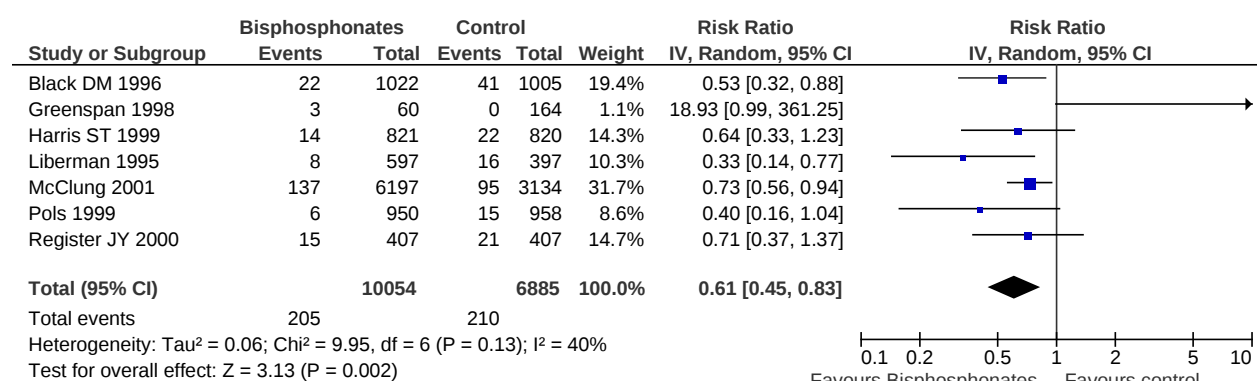
##### Outcome: Previous fracture Hip Fracture



## Outcome: Previous fracture Vertebral Fracture

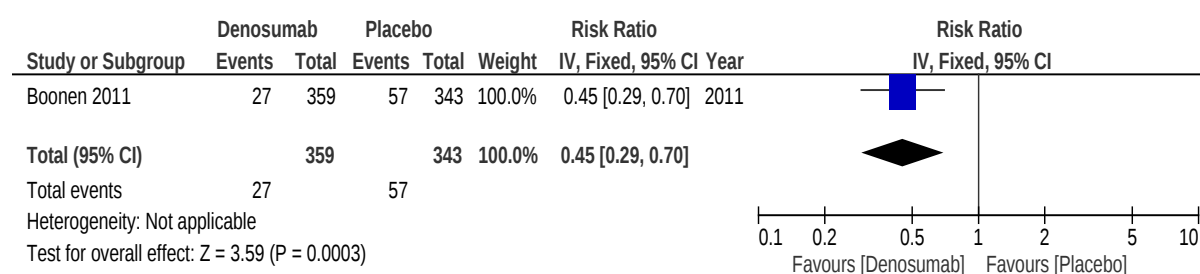


## Outcome: Previous fracture Wrist Fracture

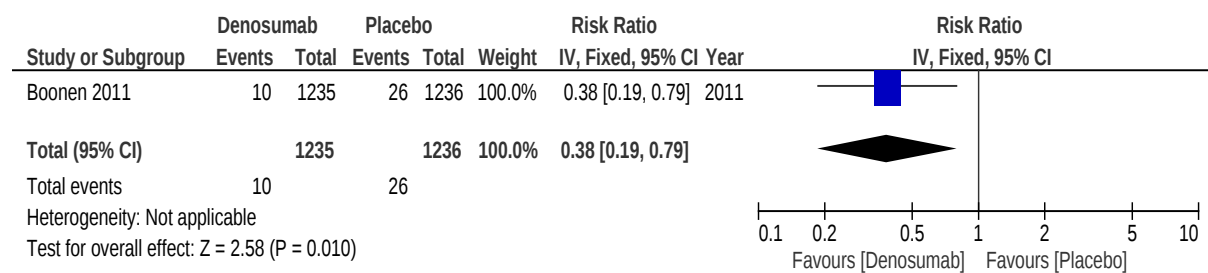


## Denosumab

### Outcome: Previous fracture New vertebral fracture in higher risk fracture group (3 years)

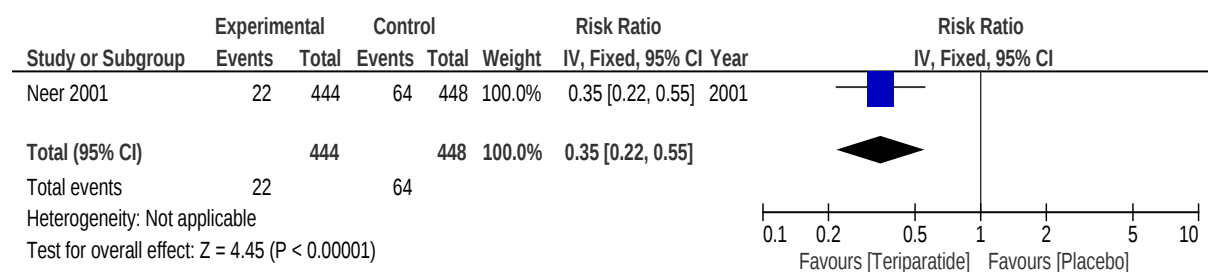


Outcome: Previous fracture Non vertebral fracture in higher risk fracture group (3 years)

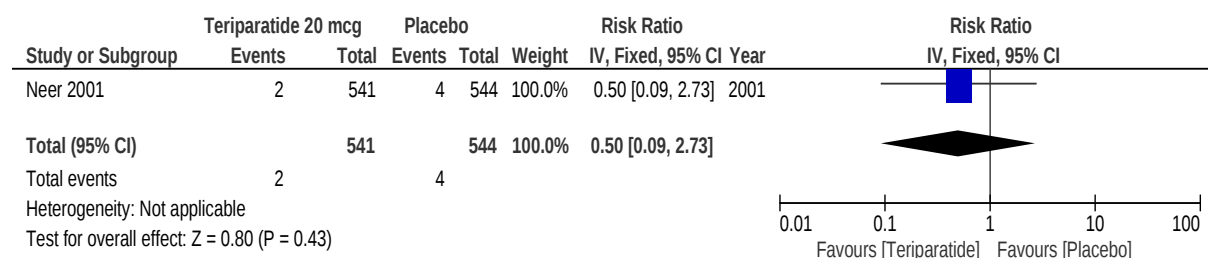


Teriparatide (20 µg)

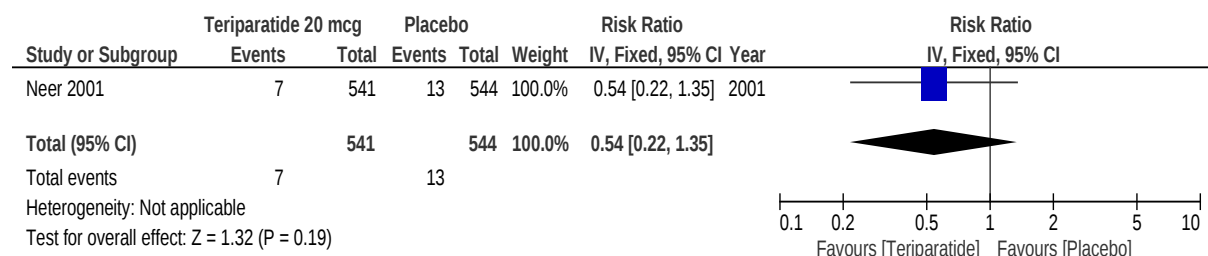
Outcome: Previous fracture New vertebral fracture



Outcome: Previous fracture Hip fracture

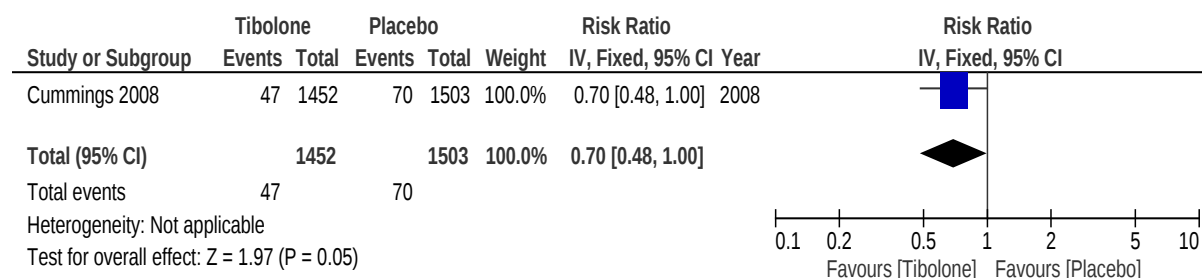


Outcome: Previous fracture Wrist fracture

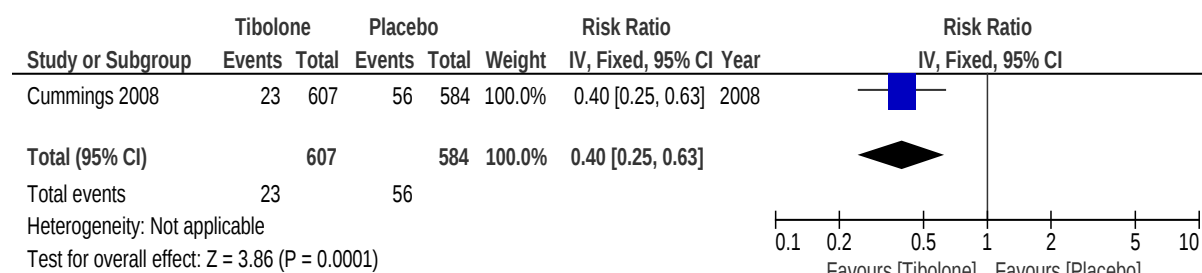


## Tibolone

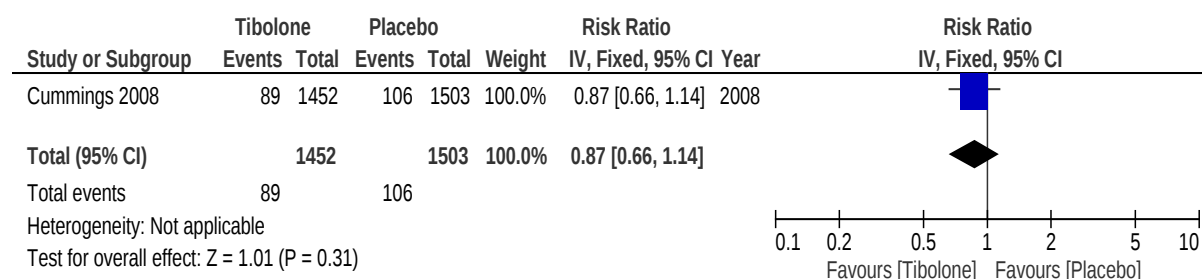
### Outcome: No Previous fracture New vertebral fracture



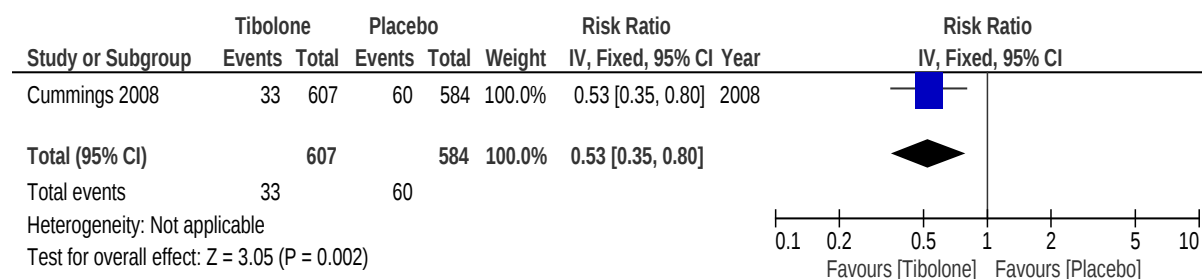
### Outcome: Previous fracture New vertebral fracture



### Outcome: No Previous fracture Nonvertebral fracture



### Outcome: Previous fracture Nonvertebral fracture



### ภาคผนวกที่ 3

ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยใน กระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือ AFF, ONJ, VTE ตามรหัส ICD-10

| โรค                             | รหัส ICD-10                          | ความหมายของรหัส ICD-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| กระดูกสะโพกหัก                  | S72,S72.0,<br>S72.1, S72.4,<br>S72.8 | S72 Fracture of femur<br>S72.0 Fracture of head and neck of femur<br>S72.1 Pertrochanteric fracture<br>S72.4 Fracture of lower end of femur<br>S72.8 Other fracture of femur<br>S72.9 Unspecified fracture of femur                                                                                                                                                                          |
| กระดูกสันหลังหัก                | S32                                  | S32 Fracture of lumbar spine and pelvis<br>S32.0 Fracture of lumbar vertebra<br>S32.1 Fracture of sacrum<br>S32.2 Fracture of coccyx<br>S32.3 Fracture of ilium<br>S32.4 Fracture of acetabulum<br>S32.5 Fracture of pubis<br>S32.6 Fracture of ischium<br>S32.8 Fracture of other parts of pelvis<br>S32.9 Fracture of unspecified parts of lumbosacral spine and pelvis                    |
| กระดูกข้อมือหัก                 | S62                                  | S62 Fracture at wrist and hand level<br>S62.0 Fracture of navicular [scaphoid] bone of wrist<br>S62.1 Fracture of other and unspecified carpal bone(s)<br>S62.2 Fracture of first metacarpal bone<br>S62.3 Fracture of other and unspecified metacarpal bone<br>S62.5 Fracture of thumb<br>S62.6 Fracture of other and unspecified finger(s)<br>S62.9 Unspecified fracture of wrist and hand |
| Atypical Femoral Fracture (AFF) | S72.2,S72.3                          | S72.2 Subtrochanteric fracture of femur<br>S72.3 Fracture of shaft of femur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Osteonecrosis of the jaw (ONJ)  | K10.2,<br>M87.180                    | K10.2 Inflammatory conditions of jaws<br>M87.180 osteonecrosis secondary NEC due to drugs of jaw.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Venous thromboembolism (VTE)    | I26(I26.0,<br>I26.9), I80.2,<br>I81  | I26 Pulmonary embolism<br>I26.0 Pulmonary embolism with acute cor pulmonale<br>I26.9 Pulmonary embolism without acute cor pulmonale                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                 |                                      | I80 Phlebitis and thrombophlebitis<br>I80.2 Phlebitis and thrombophlebitis of other and unspecified deep vessels of lower extremities<br>I81 Portal vein thrombosis                                                                                                                                                                                                                          |

## รายงานวิจัยเรื่อง

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ  
ของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ด้อยมาตรฐาน

ผู้วิจัย

ภญ.พนิดา อยู่เพชร

นางสาวชลิตา เขมวรานันท์

ดร.นภชา สิงห์วีรธรรม

งานประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

โรงพยาบาลราชวิถี

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก  
สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

คำนำ

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยด้วยยาต้านไวรัสพัฒนาขึ้นมาเป็นลำดับ ซึ่งส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีโอกาสเข้าถึงยาต้านไวรัสอย่างครอบคลุม อย่างไรก็ตามการดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากมีโครงการเอดส์แห่งชาติในประเทศไทย ยาต้านไวรัสที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ดื้อยาต้านไวรัสในสูตรพื้นฐาน ซึ่งได้แก่ Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ยังไม่ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การเข้าถึงยายังมีข้อจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยต้องแบกรับภาระค่ายาทั้งหมด และยังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาเหล่านี้ในประเทศ ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสามในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานเพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์เพื่อประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะผู้วิจัย

ตุลาคม 2559

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) สำหรับทุนสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้เป็นแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความคิดเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ หัวหน้าโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และ ภญ.พัทธรา ลิขหวัรงค์ นักวิจัยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ที่เป็นที่ปรึกษาและผู้ตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ผลการศึกษาดังกล่าว นอกจากนี้ยังขอขอบพระคุณ พญ.อจธรา อีรัตน์กุล ศูนย์ความร่วมมือไทย-สหรัฐด้านสาธารณสุข ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสในประเทศไทย และ ดร.นพ.วิวัฒน์ พิรพัฒน์โกศล มูลนิธิวิจัยและพัฒนานโยบาย ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีจาก Spectrum Software version 5.4 ตลอดจนให้ข้อเสนอแนะที่สำคัญในงานวิจัย

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ พญ.อัญชลี อวิหิงสานนท์ HIV-NAT, นพ.วีรวัฒน์ มโนสุทธิ สถาบันบำราศนราดูร, รศ.นพ.เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, นพ.โอภาส พุทธเจริญ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, นพ.วินัย รัตนสุวรรณ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล, รศ.พญ.ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, นพ.พจน์ อินทลาภาพร โรงพยาบาลราชวิถี, นพ.ภาณุวัฒน์ วงษ์กุหลาบ โรงพยาบาลราชวิถี และ พญ.สุพรรณิ จิรจรรยาเวช โรงพยาบาลตากสิน ในการเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัย และการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น อีกทั้งกรุณาให้ข้อมูลและข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

ตุลาคม 2559

## บทสรุปผู้บริหาร

**ที่มา:** การดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในประเทศไทย ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานแล้วล้มเหลว (virological failure) และตรวจพบว่าดื้อยา แพทย์จะพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสตัวใหม่ในการรักษาหากประวัตินี้บ่งชี้ว่าไม่สามารถใช้ยาต้านไวรัสเดิมได้ อย่างไรก็ตามทางเลือกในการรักษามีราคาค่อนข้างสูง และยังไม่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ติดเชื้อที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาสูตรทางเลือกได้

**วัตถุประสงค์:** 1) ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา Raltegravir (RAL) และ Etravirine (ETR) ร่วมกับยา Darunavir/r (DRV/r) ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน 2) ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา Maraviroc (MVC) ร่วมกับยา DRV/r ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อสูตรพื้นฐาน และตรวจเชื้อได้เป็นชนิด CCR5-tropic 3) ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา RAL, ETR และ MVC ใน 5 ปี

**วิธีการศึกษา:** การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อสูตรพื้นฐานด้วยแนวทางการรักษา 5 ทางเลือก ได้แก่ 1) DRV/r+Tenofovir (TDF)+Lamivudine (3TC) ซึ่งเป็นสูตรการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับ 2) DRV/r+ETR+TDF+3TC 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC 4) DRV/r+RAL+ETR และ 5) DRV/r+RAL+MVC การศึกษาใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อสูตรพื้นฐานและมีอายุ 17 ปีขึ้นไป โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้มุมมองทางสังคม และมีกรอบระยะเวลาตลอดชีวิต ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทั้งโอกาสการเปลี่ยนสถานะ, ต้นทุน, ผลลัพธ์ทางสุขภาพ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ โดยต้นทุนที่เกิดขึ้นในอดีตจะถูกปรับให้เป็นมูลค่าในปี พ.ศ. 2558 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค ทั้งนี้มูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในอนาคตถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 และทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี Probabilistic sensitivity analysis

**ผลการศึกษา:** อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC และทางเลือก 4) DRV/r+RAL+ETR เท่ากับ 332,227 และ 620,599 บาทต่อปีสุขภาวะ ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาที่ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณจำนวน 36,873,631 บาท ใน 5 ปี จากการใช้สูตรทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC

**สรุปผล:** จากผลการศึกษา หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยสูตรยาทุกทางเลือกไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตามพบว่าต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยสูตรทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC มีต้นทุนต่ำสุด จำนวน 5.7 ล้านบาท และเพิ่มปีสุขภาวะขึ้นประมาณ 10 ปี

### ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. ควรพิจารณา Raltegravir เข้าบัญชียาหลัก เนื่องจากสามารถเป็นยาหลักในทุกทางเลือก แม้ว่าปัจจุบัน ยา Darunavir จะบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วก็ตาม แต่การใช้เป็นตัวหลักเพียงตัวเดียวไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติดื้อยาด้านไวรัสหลายตัว (multidrug resistance)
2. เนื่องจากราคา ยา Darunavir และ Raltegravir ค่อนข้างสูง หากสามารถต่อรองราคายาลง โดยลดราคา ยา Raltegravir เป็น 70.48 บาทต่อเม็ด หรือ 51,451 บาทต่อปี (ลดราคาร้อยละ 59) หรือ ลดราคาทั้ง Raltegravir และ Darunavir เป็น 74.59 บาท/เม็ด (ลดราคาร้อยละ 57) และ 49 บาท/เม็ด (ลดราคาร้อยละ 20) ตามลำดับ ทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปี สุขภาวะ และสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้นประมาณ 4 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณที่เพิ่มขึ้นประมาณ 37 ล้านบาทใน 5 ปี

## สารบัญ

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| คำนำ                                                       | II   |
| กิตติกรรมประกาศ                                            | III  |
| บทสรุปผู้บริหาร                                            | IV   |
| สารบัญ                                                     | VI   |
| สารบัญตาราง                                                | VIII |
| สารบัญรูปภาพ                                               | IX   |
| 1. ที่มาของปัญหา                                           | 1    |
| 2. การทบทวนวรรณกรรม                                        | 2    |
| 2.1 แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี | 2    |
| 2.2 การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า                  | 3    |
| 3. วัตถุประสงค์การศึกษา                                    | 6    |
| 4. วิธีการศึกษา                                            | 6    |
| 4.1 รูปแบบการศึกษา                                         | 6    |
| 4.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์                                 | 7    |
| 4.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง                                 | 9    |
| 5. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล                                  | 16   |
| 5.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล                           | 16   |
| 5.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์                    | 16   |
| 5.3 การวิเคราะห์ความไวของราคายา                            | 17   |
| 5.4 การวิเคราะห์การงบประมาณ (5 ปี)                         | 17   |
| 6. ผลการศึกษา                                              |      |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 6.1 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)                  | 17 |
| 6.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร                          | 19 |
| 6.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในการตัดสินใจ (Decision uncertainty) | 21 |
| 6.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของยา                                     | 22 |
| 6.5 ผลกระทบด้านงบประมาณ                                           | 23 |
| 7. อภิปรายและสรุป                                                 | 24 |
| 7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ                                        | 24 |
| 7.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น                                    | 24 |
| 7.3 เปรียบเทียบกับยา Dolutegravir (DTG)                           | 25 |
| 7.4 ข้อจำกัดในการศึกษา                                            | 25 |
| 8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย                                           | 26 |
| เอกสารอ้างอิง                                                     | 27 |
| ภาคผนวก ก                                                         | 30 |
| ภาคผนวก ข                                                         | 33 |
| ภาคผนวก ค                                                         | 35 |
| ภาคผนวก ง                                                         | 37 |
| ภาคผนวก จ                                                         | 38 |

## สารบัญตาราง

|             |                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1  | สูตรยาต้านไวรัสภายใต้การดื้อยาสูตรแรกและการดื้อยาหลายสูตร                                                                                                                                                                                                   | 2  |
| ตารางที่ 2  | การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc                                                                                                                                                                                          | 5  |
| ตารางที่ 3  | สูตรยาที่ใช้ในการศึกษา                                                                                                                                                                                                                                      | 7  |
| ตารางที่ 4  | ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง                                                                                                                                                                                                 | 10 |
| ตารางที่ 5  | สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก                                                                                                                                                                                                          | 12 |
| ตารางที่ 6  | ค่าตัวแปรผลทางคลินิกของการใช้ยา                                                                                                                                                                                                                             | 13 |
| ตารางที่ 7  | ค่าตัวแปรอรรถประโยชน์ในแบบจำลอง                                                                                                                                                                                                                             | 13 |
| ตารางที่ 8  | รูปแบบ ขนาด และราคายาที่ใช้ในแบบจำลอง                                                                                                                                                                                                                       | 14 |
| ตารางที่ 9  | ตัวแปรต้นทุนค่ายาที่ใช้ในแบบจำลอง                                                                                                                                                                                                                           | 15 |
| ตารางที่ 10 | ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละสูตรทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน                                                                                                          | 18 |
| ตารางที่ 11 | การวิเคราะห์ความไวของราคายา Raltegravir                                                                                                                                                                                                                     | 22 |
| ตารางที่ 12 | การวิเคราะห์ความไวของราคายา Raltegravir และ Darunavir                                                                                                                                                                                                       | 23 |
| ตารางที่ 13 | ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปีข้างหน้า สำหรับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยสูตรยามาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) เปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 ณ ราคายาที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาท | 23 |

## สารบัญรูปภาพ

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปที่ 1 แสดงแบบจำลองการดำเนินไปของโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน                                          | 8  |
| รูปที่ 2 PRISMA Flowchart แสดงการคัดกรองวรรณกรรม                                                                            | 11 |
| รูปที่ 3 ปีชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน วิเคราะห์จากแบบจำลอง Markov เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง | 16 |
| รูปที่ 4 Cost-effectiveness plane ของการใช้สูตรยาทางเลือก                                                                   | 18 |
| รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือกที่ 2; DRV/r+ETR+TDF+3TC                                    | 19 |
| รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+TDF+3TC                                          | 20 |
| รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+ETR                                              | 20 |
| รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+MVC                                              | 21 |
| รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาระหว่างสูตรยามาตรฐานกับสูตรยาทางเลือก      | 22 |

## รายงานผลการศึกษา

### การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ ของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน

#### 1. ที่มาของปัญหา

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ จากรายงานสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ได้รับรายงานผู้ป่วยเอดส์ จากสถานบริการทั้งภาครัฐและเอกชน ตั้งแต่ พ.ศ. 2527 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2557 รวมทั้งสิ้น 388,621 ราย และมีผู้เสียชีวิต 100,617 ราย [1] ในประเทศไทยการให้บริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสมีการพัฒนามาเป็นลำดับ ซึ่งส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อฯ มีโอกาสเข้าถึงยาต้านไวรัสอย่างครอบคลุม อย่างไรก็ตามพบว่าการดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากมีโครงการเอดส์แห่งชาติ (National AIDS Program; NAP) ในประเทศไทย [2] โดยในปี พ.ศ. 2553 พบว่าความชุกของผู้ป่วยที่ดื้อยาทุติยภูมิเท่ากับ 15.6% โดยพบการดื้อต่อยาสูตรแรก, สูตรสอง และสูตรสามเป็น 26.8%, 24.5% และ 20.5% ตามลำดับ [3]

จากแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี 2557 การรักษาผู้ป่วยต้องใช้ยาต้านไวรัสอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกัน ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรกคือ Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) + Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ Tenofovir + Lamivudine หรือ Tenofovir/Emtricitabine ร่วมกับ Efavirenz ถ้าไม่สามารถใช้ยาต้านไวรัสสูตรแรกได้ เนื่องจากมีข้อห้าม หรือทนยาสูตรแรกไม่ได้ให้พิจารณาใช้สูตรทางเลือกคือ NRTIs + Protease inhibitors (PIs) แทน ได้แก่ Lopinavir/Ritonavir หรือ Atazanavir

ในกรณีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแล้วล้มเหลว (virological failure) คือ มีปริมาณ HIV RNA ในเลือด (VL) มากกว่า 200 copies/mL ในขณะที่กินยาต้านไวรัสอยู่อย่างน้อย 6 เดือน และเมื่อตรวจ HIV drug resistance genotypic testing แล้วพบว่าดื้อยาจริง ปริมาณไวรัสจะค่อยๆ สูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการลดลงของจำนวน CD4 ทำให้ภูมิคุ้มกันลดต่ำลง เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ทำให้เจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยา เป้าหมายก็เพื่อลด VL ให้น้อยกว่า 50 copies/mL ซึ่งจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้ควรประกอบด้วยยาใหม่ที่ยังไม่ดื้อยาทั้ง 3 ชนิด หรือมียาที่ยังมีฤทธิ์อย่างน้อย 2 ชนิด ยาในกลุ่มที่ควรพิจารณา ได้แก่ 1).กลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ได้แก่ Raltegravir (RAL) และ Dolutegravir (DTG) 2).กลุ่ม Protease inhibitors ได้แก่ Darunavir (DRV) 3).กลุ่ม NNRTIs ได้แก่ Etravirine (ETR) 4).กลุ่ม CCR5 antagonist ได้แก่ Maraviroc (MVC)

อย่างไรก็ดียาต้านไวรัสที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ดื้อยาต้านไวรัสในสูตรพื้นฐาน ซึ่งได้แก่ Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ยังไม่ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การเข้าถึงยายังมีข้อจำกัดเนื่องจากผู้ป่วยต้องแบกรับภาระค่ายาทั้งหมด และยังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาเหล่านี้ในประเทศไทย แม้ว่าจะมีข้อมูลความคุ้มค่าในต่างประเทศ แต่การนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากบริบทของแต่ละประเทศแตกต่างกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสามในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์ เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุยาต้านไวรัสที่เสนอในบัญชียาหลักแห่งชาติ พร้อมทั้งคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อให้ประชาชนได้เข้าถึงยาที่จำเป็น โดยไม่ก่อให้เกิดปัญหาต่อความมั่นคงทางการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

## 2. การทบทวนวรรณกรรม

### 2.1 แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

USDHHS 2014 ของสหรัฐอเมริกา [4] และ EACS 2014 ของยุโรป [5] ต่างแนะนำให้ใช้ ยาในกลุ่ม INSTIs ได้แก่ยา Raltegravir และ Dolutegravir เป็นตัวที่สามร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม NRTIs ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ไม่เคยรับยาต้านไวรัสมาก่อน (naïve) ในส่วนของแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2557 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวเป็นสูตรทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานและดื้อยาหลายสูตร [6] ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรยาต้านไวรัสภายหลังการดื้อยาสูตรแรกและการดื้อยาหลายสูตร

| NRTI ในสูตรที่ดื้อยา                       | ตัวเลือก NRTI                                                                                             | ยาต้านไวรัสสูตรที่สาม                                                                                               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ดื้อยา Tenofovir                           | เลือกตามผลตรวจเชื้อดื้อยา หรือพิจารณาใช้สูตร Zidovudine / Lamivudine                                      | สูตรแนะนำ<br>Lopinavir + Ritonavir                                                                                  |
| ดื้อยา Zidovudine, Stavudine หรือ Abacavir | เลือกตามผลตรวจเชื้อดื้อยาหรือพิจารณาใช้สูตร<br><br>Tenofovir/Emtricitabine หรือ<br>Tenofovir + Lamivudine | สูตรทางเลือก<br>Atazanavir + Ritonavir<br>สูตรทางเลือกอื่นๆ<br>Darunavir + Ritonavir<br>Raltegravir<br>Dolutegravir |

ที่มา: แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2557

ในประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน และต้องใช้ยาสูตรทางเลือกในการรักษา การเลือกสูตรยาใหม่จะประกอบด้วยยาใหม่ที่ยังไม่ดื้อยาทั้ง 3 ชนิด คือเลือกใช้ยาในกลุ่มที่ไม่เคยใช้มาก่อน ได้แก่ กลุ่ม INSTIs ได้แก่ Raltegravir และ กลุ่ม CCR5 antagonist ได้แก่ Maraviroc หรือ พิจารณาใช้ Darunavir หรือ Etravirine ร่วมกับยาในกลุ่มเดิมที่เคยใช้ หากผลตรวจดื้อยาและประวัติบ่งว่าใช้ได้ ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc นั้นให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน [6] ซึ่งมีข้อมูลดังนี้

1. Raltegravir (ชื่อการค้า Isentress®) เป็นยาด้านเชื้อไวรัส HIV-1 ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เอนไซม์อินทิเกรส (integrase) ของเชื้อไวรัส HIV ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2550 นำเข้าโดย บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด มีข้อบ่งใช้ในการใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่นในการรักษาการติดเชื้อ HIV-1 ขนาดยาปกติ รับประทานครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี [7-8]

2. Etravirine (ชื่อการค้า Intelence®) เป็นยาด้านเชื้อไวรัส HIV-1 ที่อยู่ในกลุ่ม NNRTI (Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors) ซึ่งออกฤทธิ์โดยจับโดยตรงกับเอนไซม์ reverse transcriptase ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2551 นำเข้าโดย บริษัท เจนเซน-ซีแลก จำกัด มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HIV-1 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีประสบการณ์ การรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน และรวมถึงผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม NNRTI ขนาดยาปกติ รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 17 ปี [7,9]

3. Maraviroc (ชื่อการค้า Celsentri®) เป็นยาในกลุ่ม CCR5 antagonist ซึ่งออกฤทธิ์ โดยจับกับ CCR5 receptor บน CD4+ cell ทำให้เชื้อ HIV ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2550 นำเข้าโดย บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับยาด้านเชื้อเอชไอวีมาก่อนแล้วเกิดการดื้อยา เฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งตรวจ ได้เป็นชนิด CCR5- tropic โดยให้ร่วมกับยาด้านเชื้อเอชไอวีตัวอื่น ขนาดยาปกติ รับประทานครั้งละ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี [7,10]

## 2.2 การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า

การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่าของ Etravirine, Raltegravir และ Maraviroc ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสมาก่อนแล้ว พบว่ามีอย่างน้อย 3 การศึกษา โดยการศึกษายา Etravirine ที่ประเทศแคนาดาซึ่งใช้กรอบการศึกษาตลอดชีวิตผู้ป่วย พบว่ายา Etravirine มีค่า Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) เท่ากับ \$ 49,120 per QALY gained แสดงถึงว่าการใช้ยา Etravirine นั้นคุ้มค่า

การศึกษายา Raltegravir ซึ่งใช้กรอบระยะเวลาการศึกษาที่ 50 ปี และใช้ยา Raltegravir ในการรักษา 5 ปี พบว่าค่า ICER เท่ากับ € 31,431 per QALY แสดงถึงว่ายานี้คุ้มค่าในบริบทของประเทศสเปน และพบว่าหากใช้อัตราลดที่ร้อยละ 3 (เดิมใช้อัตราลดร้อยละ 6) ทั้งต้นทุนและคุณภาพชีวิต, ระยะเวลาใช้ยา Raltegravir 3 ปี (เดิมระยะเวลาใช้ยา 5 ปี) และลดราคายาลงมาอีกร้อยละ 20 ตัวแปรเหล่านี้จะมีผลทำให้ค่า ICER ลดลง

การศึกษายา Maraviroc ซึ่งใช้กรอบระยะเวลาการศึกษาที่ 1 ปี และใช้อัตราลดร้อยละ 3 พบว่าค่า ICER เท่ากับ € 23,457 per QALY gained แสดงถึงว่ายานี้คุ้มค่าในบริบทของประเทศสเปน

อย่างไรก็ดีการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของยา Raltegravir ที่กรอบระยะเวลาการศึกษาที่ 50 ปี และใช้ยา Raltegravir เป็นเวลา 5 ปี และยา Maraviroc ประเมินความคุ้มค่าที่กรอบเวลา 1 ปี จะเห็นได้ว่ายาทั้ง 2 ชนิดระยะเวลาใช้ยายังไม่ยาวนานเพียงพอที่จะครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ต้องใช้ยาตลอดชีวิต อีกทั้งการใช้อัตราลดที่แตกต่างกัน ในมุมมองของประเทศเดียวกันก็ส่งผลต่อค่า ICER ที่ได้ ซึ่งการปรับลดมีแนวโน้มจะทำให้ค่า ICER สูงขึ้นกว่าเมื่อเทียบกับไม่ได้ปรับลด อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้ยา Raltegravir และ Maraviroc นั้นจะคุ้มค่าที่กรอบระยะเวลาตลอดชีวิตหรือไม่ในบริบทของประเทศสเปน รายละเอียดวรรณกรรมการศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc

|                         | การศึกษาที่ 1 [11]                                                                              | การศึกษาที่ 2 [12]                                                                          | การศึกษาที่ 3 [13]                                                                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| วารสาร                  | AIDS                                                                                            | Clinical Therapeutics                                                                       | AIDS Research and Human Retroviruses                                                |
| ปีที่พิมพ์ (ค.ศ.)       | 2012                                                                                            | 2010                                                                                        | 2009                                                                                |
| ชื่อผู้แต่ง             | Josephine Mauskopf                                                                              | Santiago Moreno                                                                             | Mohammad A. Chaudhary                                                               |
| ประเทศ                  | แคนาดา                                                                                          | สเปน                                                                                        | สเปน                                                                                |
| วิธีที่ใช้ประเมิน       | Cost-effectiveness analysis (CEA)<br>Cost-utility analysis (CUA)                                | Cost-utility analysis (CUA)                                                                 | Cost-utility analysis (CUA)                                                         |
| ยาที่ทำการศึกษา         | Etravirine + DRV/r + NRTIs +/- FI                                                               | Maraviroc + OBT                                                                             | Raltegravir + OBT                                                                   |
| ตัวเปรียบเทียบ          | DRV/r + NRTIs +/- FI                                                                            | Placebo + OBT                                                                               | Placebo + OBT                                                                       |
| ประชากร                 | ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว<br>อายุ 18 ปีขึ้นไป             | ผู้ติดเชื้อเอชไอวีชนิด R5 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว<br>อายุ 21 ปีขึ้นไป | ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว<br>อายุ 16 ปีขึ้นไป |
| มุมมอง                  | ผู้ให้บริการ                                                                                    | ผู้ให้บริการ                                                                                | ผู้ให้บริการ                                                                        |
| แบบจำลอง                | Markov (3-month cycle)                                                                          | Markov (1-month cycle)                                                                      | Markov (1-month cycle)                                                              |
| กรอบระยะเวลา            | CEA = 1 ปี<br>CUA = ตลอดชีวิต                                                                   | ตลอดชีวิต                                                                                   | 50 ปี                                                                               |
| ผลลัพธ์ทางสุขภาพ        | CEA = ผู้ป่วยที่<br>VL < 50 copies/ml<br>CUA = ปีสุขภาวะ (QALY)                                 | ปีสุขภาวะ (QALY)                                                                            | ปีสุขภาวะ (QALY)                                                                    |
| ต้นทุน                  | Canadian dollars<br>ปี 2009                                                                     | Euros ปี 2009                                                                               | Euros ปี 2007                                                                       |
| การปรับลด               | 5% ต่อปี<br>สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ                                                     | 3% ต่อปีสำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ                                                     | 6% ต่อปี<br>สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ                                         |
| การวิเคราะห์ความแปรปรวน | Probabilistic and one-way sensitivity analysis                                                  | Probabilistic and one-way sensitivity analysis                                              | one-way sensitivity analysis                                                        |
| ผลการศึกษา              | ICER = \$ 23,862 per additional person with VL<50 copies/ml<br>ICER = \$ 49,120 per QALY gained | ICER = € 23,457 (1-year)                                                                    | ICER = € 31,431 (5-year use)                                                        |
| เกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า  | \$ 50,000 – 100,000 per QALY gained                                                             | € 30,000 – 45,000 per QALY gained                                                           | € 25,102 – 37,652/QALY                                                              |
| มีความคุ้มค่าหรือไม่    | Etravirine คุ้มค่า                                                                              | Maraviroc คุ้มค่า (1-year)                                                                  | Raltegravir คุ้มค่า (5-year use)                                                    |

### 3. วัตถุประสงค์การศึกษา

3.1 เพื่อหาความคุ้มค่าของการใช้ยา Raltegravir และ Etravirine ร่วมกับยา Darunavir/r ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน

3.2 เพื่อหาความคุ้มค่าของการใช้ยา Maraviroc ร่วมกับยา Darunavir/r ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ ดื้อต่อสูตรพื้นฐาน และตรวจเชื้อได้เป็นชนิด CCR5-tropic

3.3 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ใน 5 ปี

### 4. วิธีการศึกษา

การศึกษาค้นคว้านี้ได้ดำเนินการศึกษาตามคู่มือการดำเนินงานวิจัยด้านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ โดยจากการประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องกับโรคและยาที่ต้องการศึกษาได้มีการกำหนดกรอบการศึกษาดังนี้

#### 4.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษาค้นคว้านี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์บนพื้นฐานการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Model-base economic evaluation) การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA) โดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) มีรายละเอียดดังนี้

##### 4.1.1 ประชากรในการศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน และต้องใช้อยาสูตรใหม่ในการรักษา

##### 4.1.2 ตัวเปรียบเทียบ

เพื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน (Current practice) กับอีก 4 ทางเลือกในการรักษา ดังแสดงทางเลือกในการรักษาในตารางที่ 3 โดยข้อมูลจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ บ่งชี้ว่าสูตรยา DRV/r + TDF + 3TC นั้นเป็นสูตรการรักษามาตรฐานในปัจจุบันที่ผู้ป่วยใช้มากที่สุด ประมาณร้อยละ 46 ส่วนสูตรทางเลือกที่ 2 ถึงทางเลือกที่ 5 ได้มาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ โดยสูตรทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) เป็นสูตรยาจากการศึกษาของ Katlama และคณะ [14] ที่ปรับให้เข้ากับบริบทของประเทศไทย สูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) เป็นการเพิ่มยา Raltegravir เข้าไปจากสูตรการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน สูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) เป็นสูตรยาเดียวกันกับการศึกษาของ Fagard และคณะ [15] สูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) เป็นการใช้อยาสูตรจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญตามบริบทของประเทศไทย รายละเอียดสูตรยาที่ใช้ในการศึกษาแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สูตรยาที่ใช้ในการศึกษา

| ทางเลือก                                  | สูตรยา                 |
|-------------------------------------------|------------------------|
| สูตรการรักษามาตรฐาน<br>(Current practice) | DRV/r + TDF +3TC       |
| สูตรยาทางเลือกที่ 2                       | DRV/r + ETR + TDF +3TC |
| สูตรยาทางเลือกที่ 3                       | DRV/r + RAL + TDF +3TC |
| สูตรยาทางเลือกที่ 4                       | DRV/r + RAL + ETR      |
| สูตรยาทางเลือกที่ 5                       | DRV/r + RAL + MVC      |

#### 4.1.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในรูปของ 1) ประสิทธิภาพของยา โดยคำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) และ 2) คุณภาพชีวิต โดยคำนวณค่า อรรถประโยชน์ (Utility) ในรูปของปีสุขภาวะ (Quality adjusted life year; QALY)

#### 4.1.4 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ พิจารณาโดยใช้กรอบเวลาตลอดชีวิต (life time) คือผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองนั้นจะดำเนินไปในแต่ละสถานะทางสุขภาพ (Health state) และสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต (Lifetime) หรือ ผู้ป่วยอายุ 70 ปี ส่วนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณคำนวณโดยกรอบเวลา 5 ปี

#### 4.1.5 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกัน ถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน (ปี พ.ศ. 2558) โดยใช้อัตราการปรับลด (Discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี คำนวณได้จากสูตร

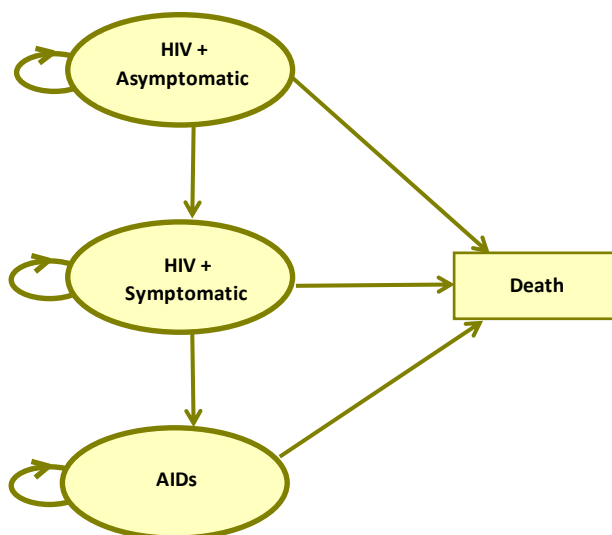
$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์} / (1 + \text{อัตราส่วนลด})^t$$

$$t = \text{จำนวนปีที่แตกต่างจากปี พ.ศ. 2558}$$

#### 4.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

จากรูปที่ 1 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ซึ่งใช้วิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ติดต่อยาสูตรพื้นฐาน และต้องใช้สูตรยาทางเลือกในการรักษา เปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน (Current practice) กับอีก 4 ทางเลือกในการรักษาดังกล่าวข้างต้น แบบจำลองนี้ประกอบด้วยสถานะทางสุขภาพ (Health states) 4 สถานะหลัก ซึ่งมีองค์ประกอบของต้นทุน

และผลลัพธ์ทางสุขภาพที่แตกต่างกัน ได้แก่ ภาวะที่ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic state) ภาวะที่มีอาการแสดง (Symptomatic state) ภาวะเป็นเอดส์ (AIDs state) และผู้ป่วยเสียชีวิต (Death state) ซึ่งสอดคล้องกับการจำแนกระยะของโรคในผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี ของศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC Classification) [16] ส่วนลูกศรที่แสดงในแบบจำลอง คือ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจากสถานะหนึ่งไปยังอีกสถานะหนึ่ง (Transitional probability) ในรอบระยะเวลา 1 ปี



ที่มา: ดัดแปลงจาก Leelahavarong et al. BMC Public Health 2011, 11:534 [17]

รูปที่ 1 แสดงแบบจำลองการดำเนินไปของโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน

### สมมติฐานที่สำคัญ

- ผู้ป่วยใช้สูตรยาเดิมตลอดชีวิต
- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้นกับการดำเนินไปของโรค (ตาม state) ไม่ขึ้นกับสูตรยาที่ใช้
- ผู้ป่วยที่อยู่ใน Symptomatic state จะไม่สามารถย้ายไปอยู่ใน Asymptomatic state
- ผู้ป่วยที่อยู่ใน AIDs state จะไม่สามารถย้ายไปอยู่ใน Asymptomatic state และ Symptomatic state ได้
- ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจาก Asymptomatic state, Symptomatic state และ AIDs state ได้รวมอัตราการตายรายอายุจากตารางชีพ (Life table) ของประชากรไทยเข้าด้วย
- กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ใน Asymptomatic state มีสถานะเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับ  $CD4 \geq 500$  cells/ $\mu$ L
- กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ใน Symptomatic state มีสถานะเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับ  $CD4$  200 – 499 cells/ $\mu$ L
- กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ใน AIDs state มีสถานะเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับ  $CD4 < 200$  cells

### 4.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยตัวแปรหลัก 4 ส่วน คือ ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ตัวแปรประสิทธิผลของยา ตัวแปรต้นทุน และตัวแปรค่าอรรถประโยชน์

#### 4.3.1 ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพประกอบด้วย 1) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก Asymptomatic state ไปเป็น Symptomatic state ได้จากการศึกษาของ Sirivichayakul และคณะ [18] 2) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก Symptomatic state ไปเป็น AIDs state ได้จากการศึกษาของ Ono และคณะ [19] 3) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก Asymptomatic state, Symptomatic state และ AIDs state ไปยัง Death state ได้ข้อมูลจาก Thailand Spectrum – AEM 11 April 2016 [20] ซึ่งเป็นอัตราการตายโดยเฉลี่ยจากกลุ่มประเทศแอฟริกาใต้และกลุ่มประเทศพัฒนาแล้ว และทุกสถานะที่ยัง Death state ได้รวมอัตราการตายรายอายุจากตารางชีพ (Life table) ของประชากรไทยเข้าด้วย 4) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนจาก AIDs state ไปยัง Death state ปรับด้วยการคูณเพื่อถ่วงน้ำหนักด้วยอัตราการตายจากการดื้อยาต้านไวรัส (Mortality rate ratio; MRR) ที่ได้จากการศึกษาของ Lohse และคณะ [21] รายละเอียดตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร                                                                    | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก Asymptomatic state ไปเป็น Symptomatic state | 0.066     | 0.0131                 | Beta            | [18]    |
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก Symptomatic state ไปเป็น AIDs state         | 0.087     | 0.0004                 | Beta            | [19]    |
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก Asymptomatic state ไปเป็น Death state       | 0.005     | 0.0009                 | Beta            | [20]    |
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก Symptomatic state ไปเป็น Death state        | 0.015     | 0.0030                 | Beta            | [20]    |
| ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจาก AIDs state ไปเป็น Death state               | 0.037     | 0.0073                 | Beta            | [20]    |
| อัตราส่วนการตายเมื่อติดเชื้อไวรัส (Mortality rate ratio, MRR)             | 3.00      | 0.50                   | LogNormal       | [21]    |

#### 4.3.2 ประสิทธิภาพของยา

ข้อมูลประสิทธิภาพของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยทำการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นตามภาคผนวก ก ในวันที่ 1 มิถุนายน 2559

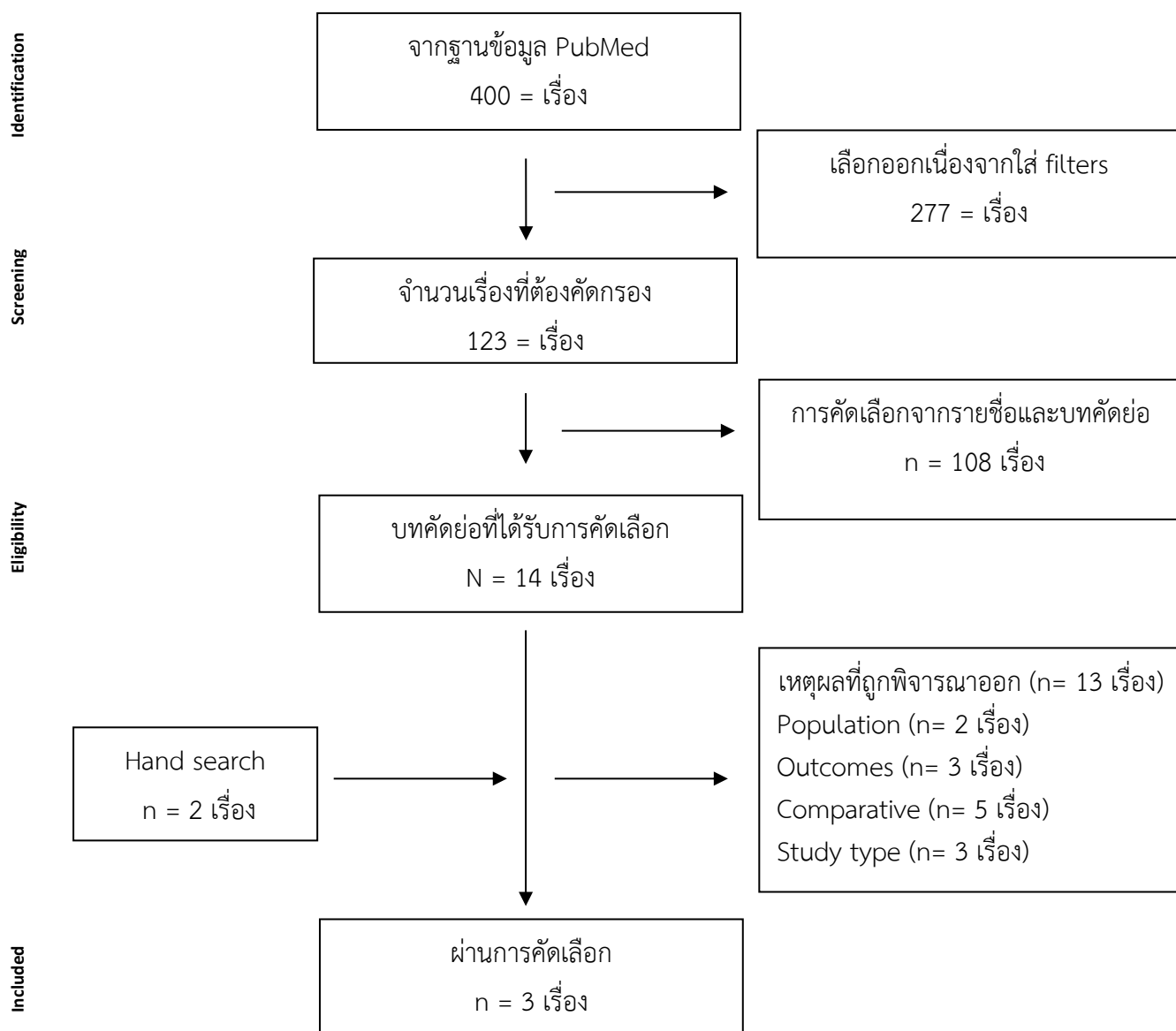
##### เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ประชากรเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่อายุมากกว่า 17 ปี ขึ้นไป ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน (Treatment-experienced patients) และมีประวัติดื้อยาต้านไวรัส (Drug resistance)
2. เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา Etravirine, Maraviroc หรือ Raltegravir
3. เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCT) หรือ การวิเคราะห์ห่อถักของ RCT

##### เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. งานวิจัยที่ไม่มีรายงานฉบับเต็มที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
2. มีระยะเวลาในการประเมินประสิทธิภาพของยาน้อยกว่า 48 สัปดาห์

การสืบค้นวรรณกรรมของประสิทธิภาพของยาทางเลือกที่เกี่ยวข้อง โดยใช้ PubMed ในการสืบค้น โดยใช้ search strategies ตามภาคผนวก ก พบวรรณกรรมจากการสืบค้นในวันที่ 1 มิถุนายน 2559 จำนวน 400 เรื่อง และใช้การกรองโดยใช้ human และ clinical trial เหลือวรรณกรรม 123 เรื่อง และคัดเลือกวรรณกรรมเหลือ 14 เรื่องจากบทคัดย่อ รวมกับการค้นด้วยมือ (Hand searching) อีก 2 เรื่อง พบวรรณกรรม 3 เรื่องตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า ดังนั้น ประสิทธิภาพของสูตรยาทางเลือกจึงนำมาจากวรรณกรรม 3 เรื่อง รายละเอียดการคัดเลือกวรรณกรรมแสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 PRISMA Flowchart แสดงการคัดกรองวรรณกรรม

รายละเอียดของวรรณกรรมทั้ง 3 เรื่องที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้า และประเมินคุณภาพของวรรณกรรมโดย Jadad score แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางคลินิก

|                                                              | การศึกษาที่ 1<br>Etravirine [14]                                                                    | การศึกษาที่ 2<br>Raltegravir [22]                                                                          | การศึกษาที่ 3<br>Maraviroc [23]                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ประชากรที่ศึกษา                                              | - ผู้ป่วยผู้ใหญ่<br>- พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ<br>ยา NNRTI<br>- พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ<br>ยา PI | - ผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไป<br>- พบการดื้อยาทั้ง 3 กลุ่ม<br>(NRTIs, NNRTIs, PIs) กลุ่ม<br>ละอย่างน้อย 1 ชนิด | - ผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไป ซึ่ง<br>ติดเชื้อเอชไอวีชนิด R5<br>- พบการดื้อยาทั้ง<br>3 กลุ่ม (NRTIs, NNRTIs,<br>PIs) |
| จำนวนกลุ่มตัวอย่าง                                           | 891                                                                                                 | 699                                                                                                        | 1049                                                                                                             |
| สถานที่ทำวิจัย                                               | 185 centers<br>19 countries                                                                         | Europe, Asia, Australia,<br>Peru<br>North and South<br>America                                             | Canada, the United<br>States, Australia,<br>Europe                                                               |
| รูปแบบงานวิจัย                                               | RCT                                                                                                 | RCT                                                                                                        | RCT                                                                                                              |
| ยาที่ศึกษา                                                   | ETR + OBT                                                                                           | RAL + OBT                                                                                                  | MVC (once daily) + OBT<br>MVC (twice daily) + OBT                                                                |
| ตัวเปรียบเทียบ                                               | Placebo + OBT                                                                                       | Placebo + OBT                                                                                              | Placebo + OBT                                                                                                    |
| ระยะเวลาการประเมิน                                           | 48 สัปดาห์                                                                                          | 96 สัปดาห์                                                                                                 | 48 สัปดาห์                                                                                                       |
| อายุเฉลี่ยของประชากร                                         | 46 ปี                                                                                               | 45 ปี                                                                                                      | 46 ปี                                                                                                            |
| Optimized<br>background therapy<br>(OBT)<br>ในการศึกษา       | DRV/r + 2NRTIs<br>(ไม่ใช่ Enfuvirtide)                                                              | DRV/r<br>(ไม่ใช่ Enfuvirtide)                                                                              | NRTI, NNRTI, PI,<br>fusion inh, TPV<br>(ไม่ใช่ DRV, ETR, MVC)                                                    |
| สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี<br>ปริมาณไวรัสต่ำกว่า 50<br>copies/ml | 57%                                                                                                 | 71%                                                                                                        | MVC (once daily) = 43%<br>MVC (twice daily) =<br>46%                                                             |
| คะแนนการประเมินงานวิจัย<br>(JADAD)                           | 3                                                                                                   | 4                                                                                                          | 3                                                                                                                |

ประสิทธิผลของยาคำนวณจากค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ที่ได้จากการศึกษาของ Steigbigel และคณะ [22], Katlama และคณะ [14] และ Gulick และคณะ [23] เพื่อคำนวณประสิทธิผลของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ตามลำดับ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ได้จะนำไปคูณเพื่อถ่วงน้ำหนักกับความน่าจะเป็นของการย้ายจาก Asymptomatic state ไปเป็น Symptomatic state และจาก Symptomatic state ไปเป็น AIDs state โดยสูตรทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) คูณปรับด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ทั้งของยา Etravirine สูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) คูณปรับด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของยา Raltegravir สูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) คูณปรับด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ทั้งของยา Raltegravir และยา Etravirine สูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) คูณปรับด้วยค่า

ความเสี่ยงสัมพัทธ์ทั้งของยา Raltegravir และยา Maraviroc รายละเอียดค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์แสดงดังตารางที่ 6 (แสดงการคำนวณในภาคผนวก ข)

ตารางที่ 6 ค่าตัวแปรผลทางคลินิกของการใช้ยา

| ตัวแปร                                                            | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ Raltegravir จะมี VL มากกว่า 50 copies/ml | 0.49      | 0.23                   | LogNormal       | [22]    |
| ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ Etravirine จะมี VL มากกว่า 50 copies/ml  | 0.64      | 0.06                   | LogNormal       | [14]    |
| ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ Maraviroc จะมี VL มากกว่า 50 copies/ml   | 0.65      | 0.05                   | LogNormal       | [23]    |

#### 4.3.3 คุณภาพชีวิต

ข้อมูลคุณภาพชีวิตในการศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในหน่วยของปีสุขภาวะ (Quality adjusted life year; QALY) ได้จากการศึกษาของ ยูวดี [24] ซึ่งสัมภาษณ์ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีจำนวน 1,277 รายในโรงพยาบาลชุมชน 16 แห่ง โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D และรายงานข้อมูลค่าอรรถประโยชน์โดยแบ่งตามระยะของโรค รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่าตัวแปรอรรถประโยชน์ในแบบจำลอง

| ตัวแปร                                                    | ค่าเฉลี่ย | ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน | รูปแบบการกระจาย | อ้างอิง |
|-----------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|---------|
| ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ติดเชื้อไวรัสระยะ Asymptomatic state | 0.86      | 0.01                   | Beta            | [24]    |
| ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ติดเชื้อไวรัสระยะ Symptomatic state  | 0.80      | 0.01                   | Beta            | [24]    |
| ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ติดเชื้อไวรัสระยะ AIDs state         | 0.76      | 0.01                   | Beta            | [24]    |

#### 4.3.4 ต้นทุน

การศึกษาครั้งนี้วิเคราะห์โดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษานี้ประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ โดยข้อมูลต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นปัจจุบัน ในปี พ.ศ. 2558 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer price index: CPI) หมวดการรักษาพยาบาล (Medical care) องค์ประกอบของต้นทุนมีรายละเอียดดังนี้

##### ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์

ข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ที่ไม่ใช่ค่ายา เช่น ค่าบริการทางการแพทย์ ได้จากการศึกษาของ Kitajima และคณะ [25] ซึ่งเป็นการศึกษาต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น และโรงพยาบาลโรคติดต่อภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งจำแนกต้นทุนตามระยะของโรค ได้แก่ ระยะที่ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic state), ระยะที่มีอาการแสดง (Symptomatic state) และระยะเป็นเอดส์ (AIDs state) โดยสมมติฐานให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมารับบริการแบบผู้ป่วยนอก 5 ครั้งต่อปี (ค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งที่มารับบริการแบบผู้ป่วยนอกจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ) และให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมารับบริการแบบผู้ป่วยใน 12 วันนอนต่อปี (ค่าเฉลี่ยจำนวนวันนอน ในปี 2555 จากภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากไวรัสเอชไอวี) โดยแบ่งเป็น Symptomatic state 6 วันนอน และ AIDs state 6 วันนอน ราคาค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้มาจากรฐานข้อมูลของอัตราค่าบริการสาธารณสุข ตามประกาศกระทรวงการคลัง, ราคายาต้านไวรัสที่เป็นยาในบัญชียาหลักได้มาจากองค์การเภสัชกรรม, ราคายา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ใช้ราคายาที่ทางบริษัท ยายื่นเสนอต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลัก รูปแบบ ขนาด และราคายาที่ใช้ในแบบจำลองแสดงในตารางที่ 8

##### ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์

ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทาง, ค่าอาหาร, ค่าเสียเวลาของผู้ป่วย และค่าเสียเวลาของญาติ ได้มาจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [26] ต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลองแสดงในตารางที่ 9

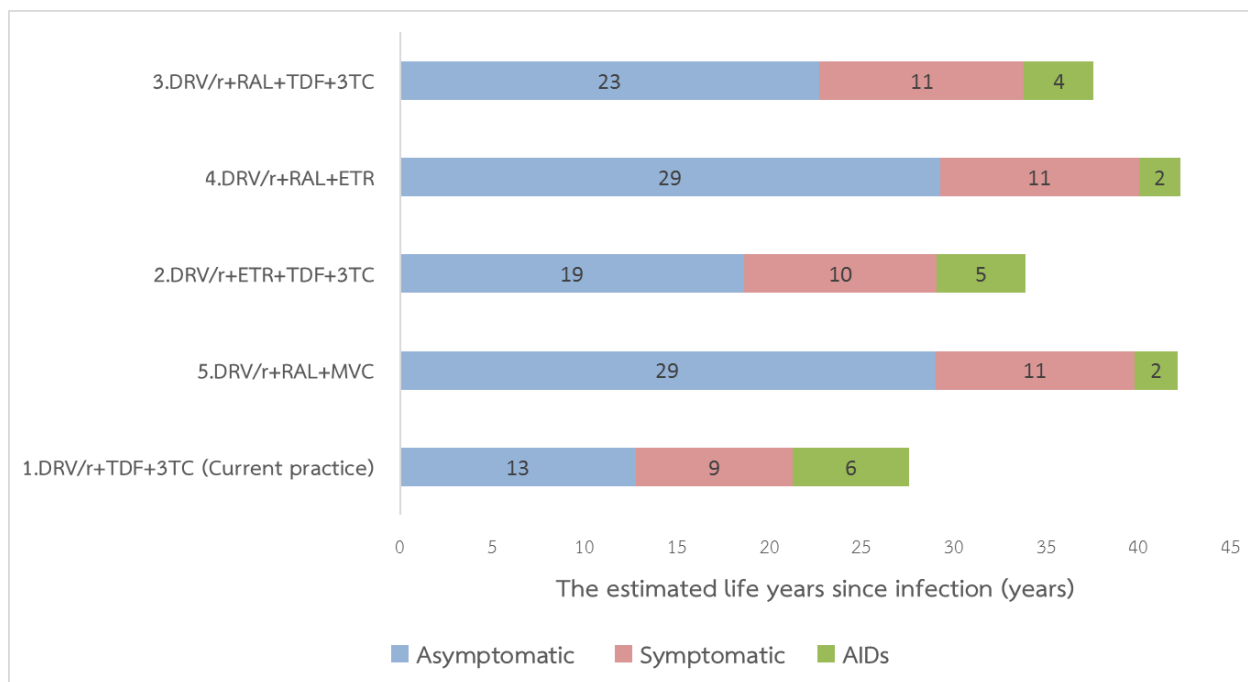
ตารางที่ 8 รูปแบบ ขนาด และราคายาที่ใช้ในแบบจำลอง

| ยา                | ความแรงและรูปแบบ | ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ | อ้างอิง          |
|-------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Tenofovir (TDF)   | 300 mg/tab.      | 1 tab ทุก 24 ชม.    | องค์การเภสัชกรรม |
| Lamivudine (3TC)  | 150 mg/tab.      | 2 tab ทุก 24 ชม.    | องค์การเภสัชกรรม |
| Darunavir (DRV)   | 300 mg/tab.      | 2 tab ทุก 12 ชม.    | องค์การเภสัชกรรม |
| Ritonavir (RTV)*  | 100 mg/tab.      | 1 tab ทุก 12 ชม.    | องค์การเภสัชกรรม |
| Raltegravir (RAL) | 400 mg/tab.      | 1 tab ทุก 12 ชม.    | บริษัทยาเสนอ     |
| Etravirine (ETR)  | 100 mg/tab.      | 2 tab ทุก 12 ชม.    | บริษัทยาเสนอ     |
| Maraviroc (MVC)   | 300 mg/tab.      | 1 tab ทุก 12 ชม.    | บริษัทยาเสนอ     |

ตารางที่ 9 ตัวแปรต้นทุนค่ายาที่ใช้ในแบบจำลอง

| ตัวแปร                                            | จำนวนครั้ง/ปี | ค่าเฉลี่ย/ปี | แหล่งข้อมูล      |
|---------------------------------------------------|---------------|--------------|------------------|
| <b>ตัวแปรต้นทุน (ปรับให้เป็น ปี พ.ศ. 2558)</b>    |               |              |                  |
| <b>1.ต้นทุนยาด้านไวรัส</b>                        |               |              |                  |
| Maraviroroc (MVC) ; 300 mg q 12 h                 |               | ฿ 128,272    | บริษัทยาเสนอ     |
| Etravirine (ETR) ; 100 mg 2 tab q 12 h            |               | ฿ 116,716    | บริษัทยาเสนอ     |
| Raltegaravir (RAL) ; 400 mg q 12 h                |               | ฿ 126,192    | บริษัทยาเสนอ     |
| Darunavia (DRV) ; 300 mg q 12 h                   |               | ฿ 89,425     | องค์การเภสัชกรรม |
| Ritonavir (RTV) ; 100 mg Boosted 100 mg q 12 h    |               | ฿ 25,068     | องค์การเภสัชกรรม |
| Tenofovir (TDF) ; 300 mg q 24 h                   |               | ฿ 4,161      | องค์การเภสัชกรรม |
| Lamivudine (3TC) ; 150 mg q 12 h                  |               | ฿ 2,278      | องค์การเภสัชกรรม |
| <b>2.ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (บาท)</b>           |               |              |                  |
| Viral load                                        | 1             | ฿ 2,000      | กระทรวงการคลัง   |
| CD4                                               | 2             | ฿ 1,000      | กระทรวงการคลัง   |
| HIV-1 drug resistance testing                     | 1             | ฿ 8,000      | กระทรวงการคลัง   |
| Viral tropism                                     | 1 / lifetime  | ฿ 4,300      | รพ.รามาธิบดี     |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก                         | 5             | ฿ 540        | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก ระยะ Asymptomatic state | 5             | ฿ 2,331      | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก ระยะ Symptomatic state  | 5             | ฿ 3,876      | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก ระยะ AIDs state         | 5             | ฿ 8,563      | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยใน                          | 12            | ฿ 12,365     | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยใน ระยะ Symptomatic state   | 6             | ฿ 5,771      | [25]             |
| ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยใน ระยะ AIDs state          | 6             | ฿ 7,213      | [25]             |
| <b>2.ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (บาท)</b>   |               |              |                  |
| ค่าเดินทาง (บาท)                                  | 5             | ฿ 264        | [26]             |
| ค่าอาหาร (บาท)                                    | 5             | ฿ 59         | [26]             |
| ผู้ป่วยขาดรายได้ (บาท)                            | 5             | ฿ 89         | [26]             |
| ญาติขาดรายได้ (บาท)                               | 5             | ฿ 106        | [26]             |

เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง Markov ที่ใช้ในการวิเคราะห์ (Model validation) การศึกษาจึงวิเคราะห์ปีชีวิต ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน ซึ่งได้รับการรักษาโดยสูตรยา มาตรฐานในปัจจุบัน และสูตรยาทางเลือก โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน เมื่อได้รับยามาตรฐานใน ปัจจุบัน และสูตรยาทางเลือกที่ 2 ถึง 5 มีอายุเฉลี่ยในระยะ Asymptomatic state เท่ากับ 13, 19, 23, 29 และ 29 ปี ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3 ตามคำแนะนำของการประชุมผู้เชี่ยวชาญวันที่ 8 สิงหาคม 2559



รูปที่ 3 ปีชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน วิเคราะห์จากแบบจำลอง Markov เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

## 5. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

### 5.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลเพื่อเปรียบเทียบทางเลือกในการรักษาด้วยยาที่เสนอกับการรักษา มาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (Current practice) ใช้สูตรคำนวณดังนี้ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เท่ากับ

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost จากการรักษาด้วยยาที่เสนอ} - \text{Cost จากการรักษามาตรฐาน}}{\text{QALY จากการรักษาด้วยยาที่เสนอ} - \text{QALY จากการรักษามาตรฐาน}}$$

### 5.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ (Sensitivity analysis)

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธีการวิเคราะห์ความอ่อนไหวแบบทางเดียว (One-way Sensitivity Analysis) ซึ่งจะนำเสนอเฉพาะพารามิเตอร์ที่สำคัญ และมีความอ่อนไหวต่อค่า ICER โดย

แสดงในรูปของแผนผังทอร์นาโด (Tornado diagram) และวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) เพื่อประเมินความไม่แน่นอนของตัวแปรที่เกี่ยวข้องทุกตัว โดยการสุ่มค่าที่เป็นไปได้ของตัวแปรที่เกี่ยวข้องจำนวน 1,000 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ยจากการสุ่มมาเป็นค่ากลางของ ICER ที่คาดว่าจะเป็นไปได้จากการรักษา

### 5.3 การวิเคราะห์ความไวของราคายา

กรณีที่พบว่าราคายา ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีความคุ้มค่า จะใช้การวิเคราะห์ Threshold analysis เพื่อหาระดับราคายาที่เกิดความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท/ปีสุขภาวะ

### 5.4 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (5 ปี)

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (Budget impact) คำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ต้องการรักษาด้วยยาสูตรพื้นฐานกับต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล แล้วทำการประมาณภาระงบประมาณใน 5 ปีข้างหน้า โดยต้นทุนที่ใช้ในการคำนวณครั้งนี้ ใช้เฉพาะต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์

## 6. ผลการศึกษา

### 6.1 ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

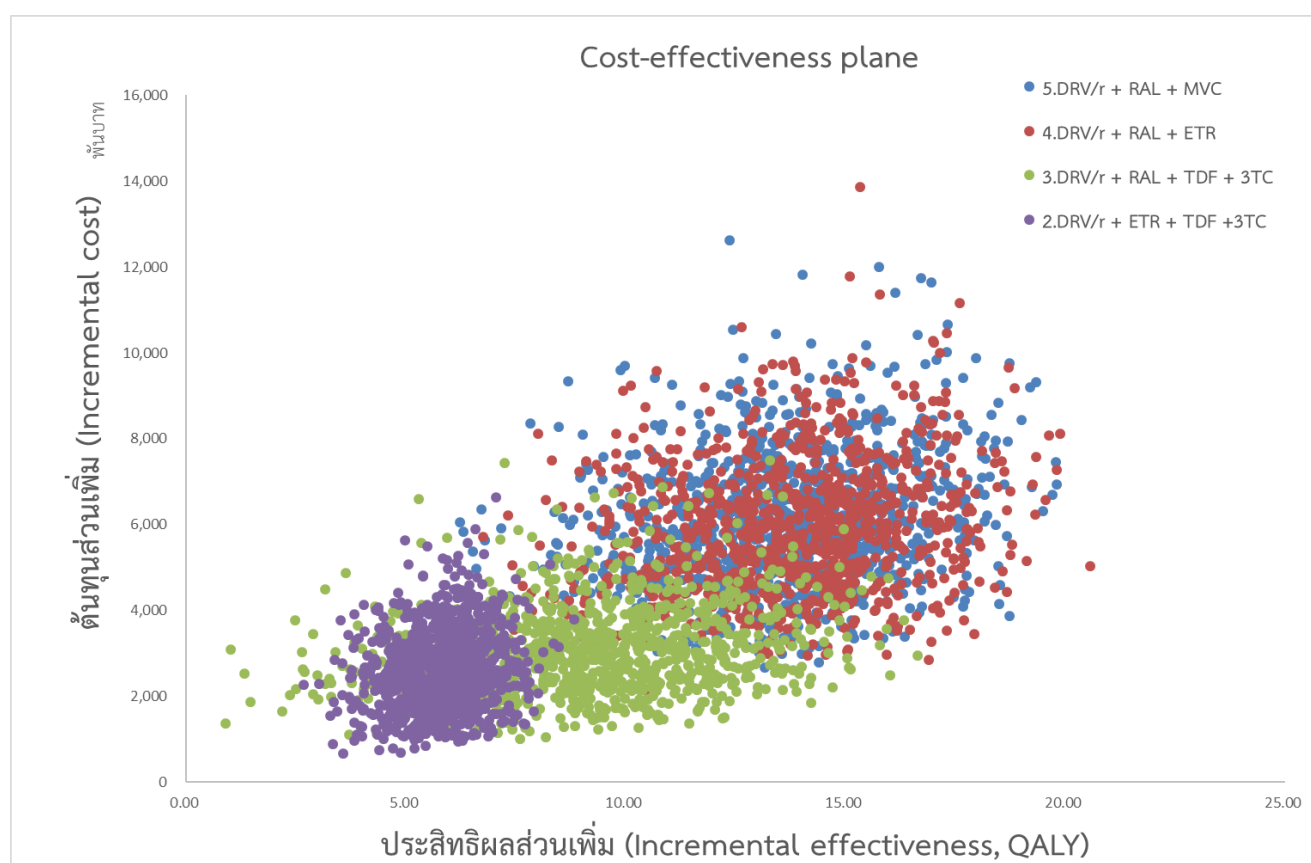
การประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม พบว่าสูตรทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) และสูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) เป็นสูตรทางเลือกที่ด้อยกว่าสูตรทางเลือกที่ 3 และสูตรทางเลือกที่ 4 เนื่องจากมีต้นทุนสูงกว่าในขณะที่มีปีสุขภาว่น้อยกว่า (แสดงการคำนวณในภาคผนวก ค) ดังนั้นจึงพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มเฉพาะสูตรทางเลือกที่ 3 และสูตรทางเลือกที่ 4 พบว่าสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 5.7 ล้านบาท ให้ปีสุขภาวะประมาณ 30 ปี และ สูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) มีต้นทุนตลอดชีพ 8.6 ล้านบาท ให้ปีสุขภาวะประมาณ 34 ปี ในขณะที่การรักษามาตรฐาน หรือ สูตรทางเลือกที่ 1 (DRV/r + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 2.7 ล้านบาท ให้ปีสุขภาวะประมาณ 20 ปี

ค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษามาตรฐาน หรือสูตรทางเลือกที่ 1 (DRV/r + TDF + 3TC) มีค่า 332,227 บาทต่อปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) มีค่า 620,599 บาทต่อปีสุขภาวะ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละสูตรทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน

| ทางเลือก                                | ต้นทุนตลอดชีพ (บาท) ปรับลด | ปีชีวิต (ปี) ปรับลด | ปีสุขภาวะ (ปี) ปรับลด | ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (บาท) | ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (ปี) | ICER    |
|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|---------|
| 1).DRV/r + TDF + 3TC (Current practice) | 2,674,614                  | 17.30               | 20.43                 | -                        | -                          | -       |
| 2).DRV/r + ETR + TDF + 3TC              | 5,259,078                  | 19.46               | 26.22                 | Extended dominated by 3. |                            |         |
| 3).DRV/r + RAL + TDF + 3TC              | 5,743,196                  | 20.50               | 29.67                 | 484,118                  | 3.45                       | 332,227 |
| 4).DRV/r + RAL + ETR                    | 8,607,218                  | 21.91               | 34.28                 | 2,864,021                | 4.61                       | 620,599 |
| 5).DRV/r + RAL + MVC                    | 8,802,239                  | 21.86               | 34.13                 | Dominated by 4).         |                            |         |

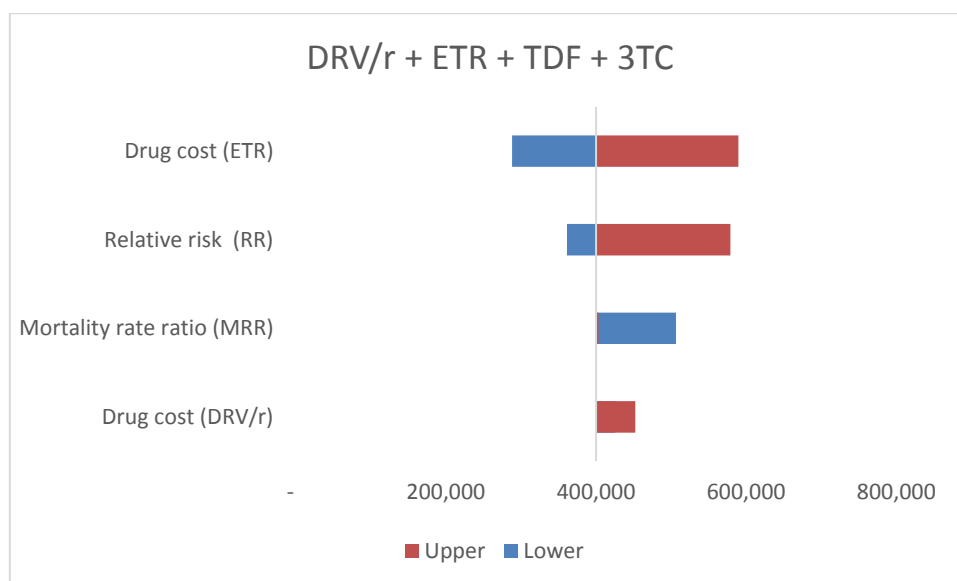
ผลจาก Probabilistic model พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของสูตรทางเลือกทั้ง 4 ทางเลือก (สูตรทางเลือกที่ 2 ถึง 5) เทียบกับสูตรมาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) อยู่ในส่วน (quadrant) ที่แสดงว่าสูตรยาใหม่มีราคาแพงกว่ายาสูตรมาตรฐาน แต่มีประสิทธิภาพดีกว่า รายละเอียดดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 Cost-effectiveness plane ของการใช้สูตรยาทางเลือก

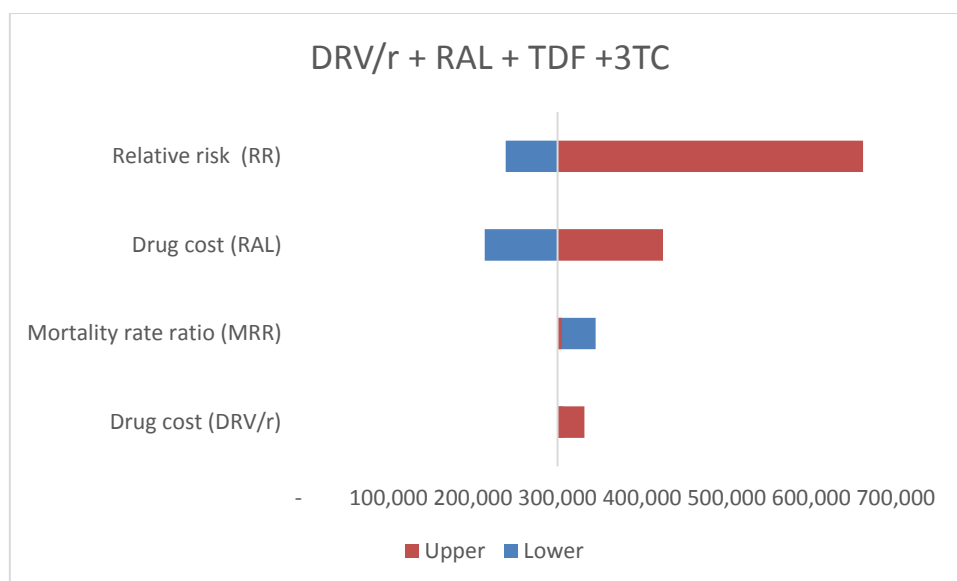
## 6.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่วิเคราะห์ความอ่อนไหวแบบทางเดียว (One-way Sensitivity Analysis) ด้วยการเปลี่ยนตัวแปรทีละตัวแล้วดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER พบว่าในสูตรทางเลือกที่ 2 (DRV/r+ETR+TDF+3TC) ตัวแปรหลักที่ส่งผลกระทบมากที่สุดคือ ราคายา Etravirine, ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Etravirine และ Mortality rate ratio (MRR) ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 5



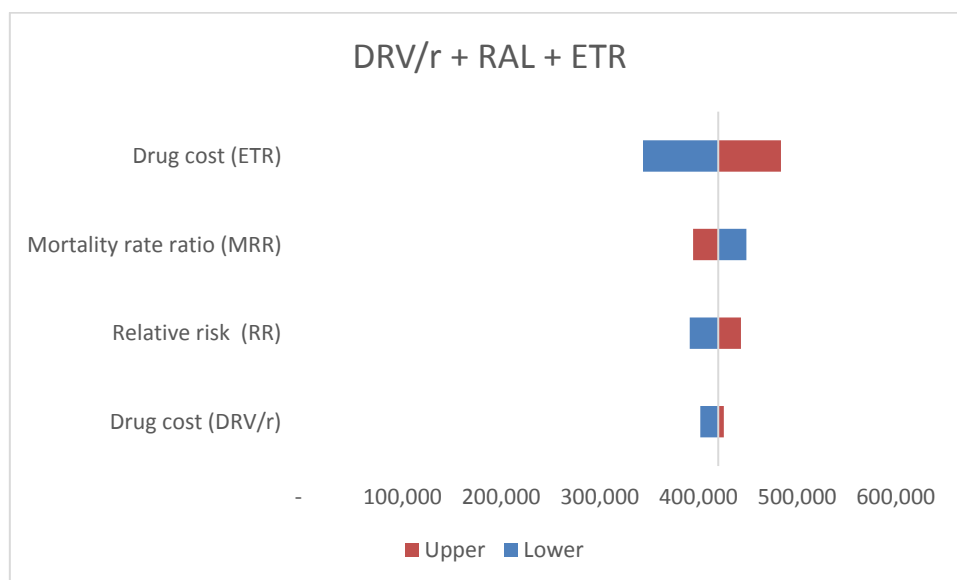
รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือกที่ 2; DRV/r+ETR+TDF+3TC

ในสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r+RAL+TDF+3TC) ตัวแปรหลักที่ส่งผลกระทบที่สุดคือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Raltegravir, ราคายา Raltegravir และ Mortality rate ratio (MRR) ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 6



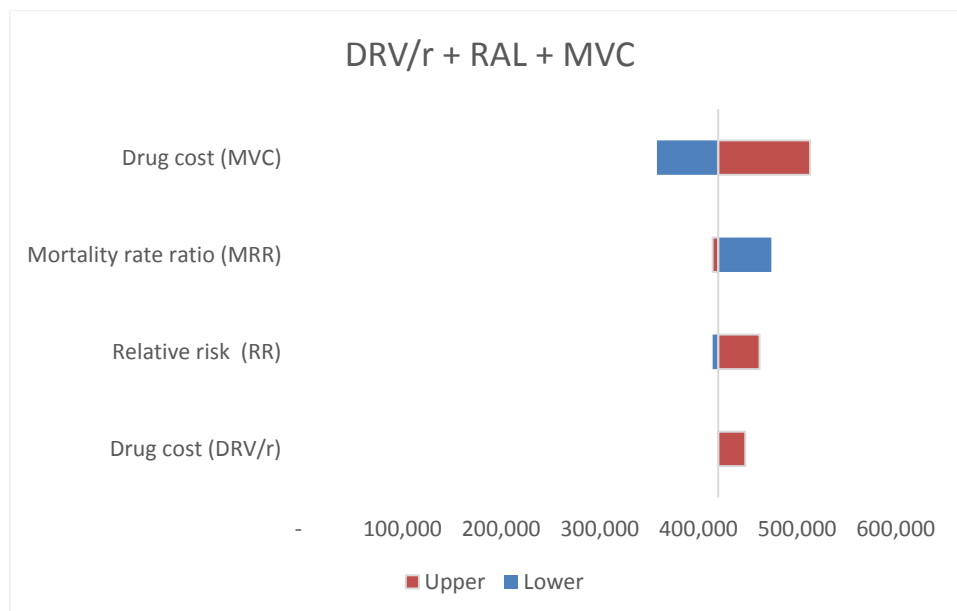
รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+TDF+3TC

ในสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r+RAL+ETR) ตัวแปรหลักที่ส่งผลมากที่สุดคือ ราคายา Etravirine, ค่า Mortality rate ratio (MRR) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Etravirine และ ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+ETR

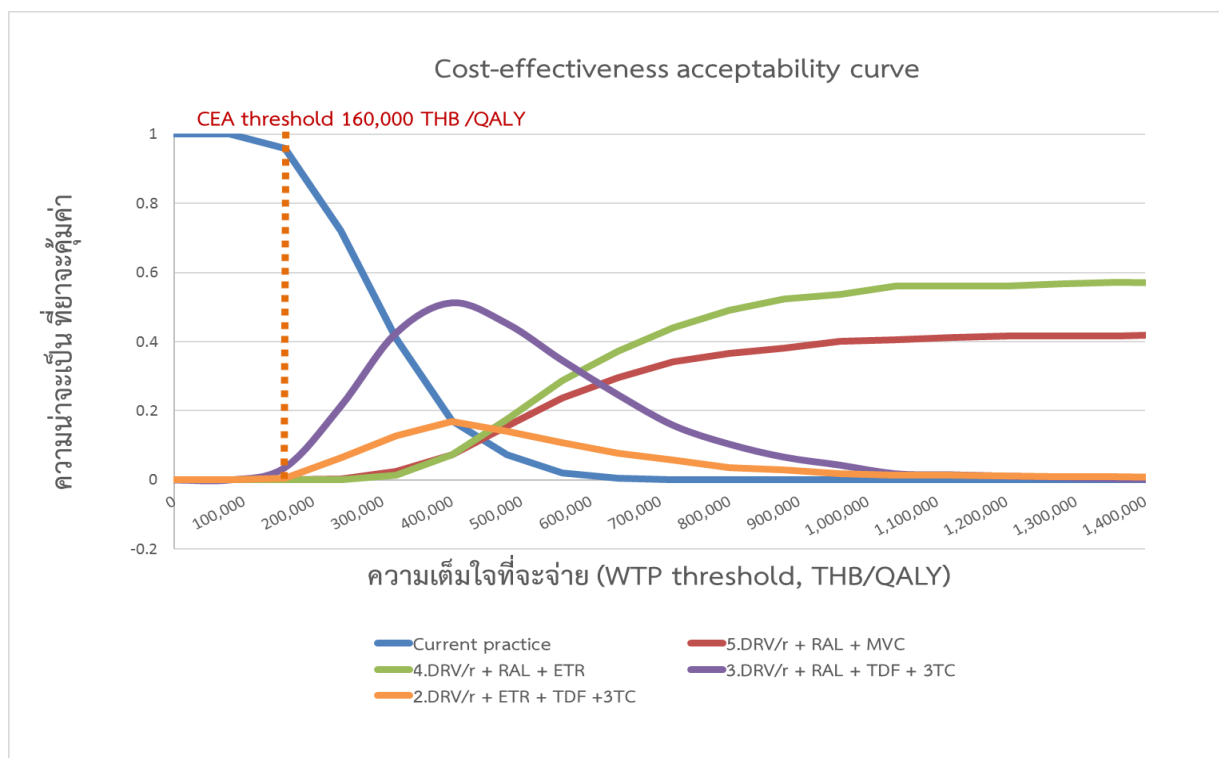
ในสูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r+RAL+MVC) ตัวแปรหลักที่ส่งผลมากที่สุดคือ ราคายา Maraviroc (MVC), ค่า Mortality rate ratio (MRR) และความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Maraviroc ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+MVC

### 6.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในการตัดสินใจ (Decision uncertainty)

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์โดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรพื้นฐาน ได้ถูกนำมาเสนอในรูปแบบของกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (Cost effectiveness acceptability curve) โดยเปรียบเทียบสูตรยาทางเลือกทั้ง 4 ทางเลือก (สูตรทางเลือกที่ 2 ถึง 5) เทียบกับสูตรยามาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) เพื่อหาโอกาสที่ทางเลือกในการรักษามีความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นในมุมมองทางสังคม พบว่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาท การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน ด้วยสูตรทางเลือกที่ 2 ถึงสูตรทางเลือกที่ 5 ไม่มีความคุ้มค่า หากระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 320,000 บาท พบว่าสูตรทางสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r+RAL+TDF+3TC) มีความคุ้มค่า (ร้อยละ 42 ที่จะตัดสินใจถูกต้อง)



รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาระหว่างสูตรยามาตรฐาน กับสูตรยาทางเลือก

#### 6.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของยา

เนื่องจากการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน ด้วยยาใหม่ที่เสนอเข้าบัญชียาหลักมีค่าใช้จ่ายสูง หากพิจารณาราคายาที่จะให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพเมื่อพิจารณาด้วยมุมมองทางสังคม พบว่า ราคายา Raltegravir ในสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) ควรลดลงจากเดิมเป็น 70.48 บาทต่อเม็ด หรือ 51,451 บาทต่อปี (ลดลงร้อยละ 59) โดยราคายา Darunavir, Tenofovir และ Lamivudine คงที่ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ความไวของราคา Raltegravir

| RAL ลดราคา | ราคา/ปี | บาท/เม็ด | ICER    |
|------------|---------|----------|---------|
| 59%        | 51,451  | 70.48    | 160,000 |
| 40%        | 75,715  | 103.72   | 211,686 |
| 30%        | 88,334  | 121.01   | 238,567 |

แต่หากราคา Raltegravir ควรลดลงจากเดิมเป็น 76.65 บาทต่อเม็ด หรือ 55,951 บาทต่อปี (ลดลงร้อยละ 56) และ ราคายา Darunavir ควรลดลงจากเดิมเป็น 42.88 บาทต่อเม็ด หรือ 62,598 บาทต่อปี

(ลดร้อยละ 30) โดยราคายา Tenofovir และ Lamivudine คงที่ ก็จะทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล ส่วนเพิ่มเท่ากับระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาด้วยมุมมองทางสังคม รายละเอียดแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์ความไวของราคายา Raltegravir และ Darunavir

| รายการยา | ลดราคา | ราคา/ปี | บาท/เม็ด | ICER    |
|----------|--------|---------|----------|---------|
| RAL      | 57%    | 54,451  | 74.59    | 160,000 |
| DRV      | 20%    | 71,540  | 49.00    |         |
| RAL      | 56%    | 55,951  | 76.65    | 160,000 |
| DRV      | 30%    | 62,598  | 42.88    |         |

#### 6.5. ผลกระทบด้านงบประมาณ

จากรายงานของโครงการเอดส์แห่งชาติ คาดการณ์ว่าจะมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยากลุ่ม Protease inhibitors (PIs) ในปี พ.ศ. 2559 จำนวน 139 คน โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นของการดื้อต่อยากลุ่ม PIs เท่ากับ 0.03 คนต่อปี ทำให้ทราบว่าหากบรรจยาที่เสนอในชุดสิทธิประโยชน์ ด้วยราคายา ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาท ภายใน 5 ปี แรกของการรักษาผู้ป่วย จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณที่รัฐบาลจำเป็นต้องแบกรับจำนวน 36,873,631 บาท จากการใช้สูตรยาทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปีข้างหน้า สำหรับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยสูตรยามาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) เปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 ณ ราคายา ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาท

|         | จำนวนผู้ป่วยดื้อยา PIs (คน)<br>(Rate 0.03 คน/ปี) | Current practice | ทางเลือกที่ 3 (ลด59%)<br>DRV/r+RAL+TDF+3TC | งบประมาณที่เพิ่มขึ้น |
|---------|--------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| ปีที่ 1 | 139                                              | 20,013,950       | 27,106,292                                 | 7,092,341            |
| ปีที่ 2 | 143                                              | 20,501,067       | 27,716,560                                 | 7,215,493            |
| ปีที่ 3 | 147                                              | 20,971,607       | 28,324,933                                 | 7,353,326            |
| ปีที่ 4 | 151                                              | 21,417,075       | 28,930,098                                 | 7,513,023            |
| ปีที่ 5 | 155                                              | 21,829,599       | 29,529,046                                 | 7,699,447            |
|         |                                                  | 104,733,298      | 141,606,929                                | 36,873,631           |

## 7. อภิปรายและสรุป

### 7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐาน ในมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ การพิจารณานี้เปรียบเทียบการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน กับทางเลือกในการรักษาอีก 4 ทางเลือก พบว่าทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) และ ทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) ด้อยกว่าทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) และทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) ดังนั้นจึงพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เฉพาะทางเลือกที่ 3 และทางเลือกที่ 4 เท่านั้น

ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยสูตรยาทางเลือกที่ 3 และ ทางเลือกที่ 4 ไม่มีความคุ้มค่า แต่หากสามารถต่อรองราคาให้ราคายา Raltegravir ลดลงเหลือ 51,451 บาทต่อปี (ลด 59%) แล้วทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ในขณะที่ทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) ยังคงไม่มีความคุ้มค่า

จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานและเข้าเกณฑ์ในการใช้ยาในปี พ.ศ. 2559 มีประมาณ 139 ราย อุบัติการณ์การดื้อยา 0.03 คนต่อปี หากมีการลดราคายา Raltegravir ลงเหลือ 51,451 บาทต่อปี จะเกิดผลกระทบทางงบประมาณเพิ่มขึ้นใน 5 ปีข้างหน้าประมาณ 37 ล้านบาท ที่ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ โดยการตัดสินใจเลือกทางเลือกการรักษาด้วยทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) จะเป็นการตัดสินใจที่ดีที่สุด

### 7.2 เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การทบทวนวรรณกรรมการศึกษาความคุ้มค่าของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนแล้วพบว่า การศึกษาความคุ้มค่าของยา Raltegravir และยา Maraviroc ในประเทศสเปนนั้นคุ้มค่าเมื่อคำนวณค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ระยะเวลา 5 ปี และระยะเวลา 1 ปี ตามลำดับ [12-13] ในส่วนของการศึกษาความคุ้มค่าของยา Etravirine ในประเทศแคนาดาก็พบว่าคุ้มค่าที่ระยะเวลาตลอดชีวิต [11] แม้ว่าการศึกษาความคุ้มค่าของยาทั้งต้านไวรัสทั้ง 3 รายการในประเทศไทย ยังไม่คุ้มค่าหากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ทั้งนี้เนื่องจากความเต็มใจจ่ายของทั้งประเทศสเปนและแคนาดาสูงกว่าประเทศไทย จึงทำให้ยาต้านไวรัสที่มีมูลค่าสูงยังคงมีความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายของทั้งสองประเทศ อย่างไรก็ตามการพิจารณาความคุ้มค่าของยาต้านไวรัสทั้ง 3 รายการ ก็ให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าเป็นบวก ซึ่งหมายถึงยาต้านไวรัสมีประสิทธิผลดีกว่าแต่ต้นทุนสูงกว่าตัวเปรียบเทียบ

### 7.3 เปรียบเทียบกับยา Dolutegravir (DTG)

ยา Dolutegravir เป็นยาในกลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) การศึกษาของ Cahn และคณะ [27] ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน เปรียบเทียบการใช้ยา Raltegravir ขนาด 400 mg ทุก 12 ชั่วโมง และยา Dolutegravir ขนาด 50 mg ทุก 24 ชั่วโมง พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Dolutegravir มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.8 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Raltegravir ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.65 – 0.99 ด้วยความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) (การคำนวณในภาคผนวก ง) และเมื่อคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของการใช้ยา Dolutegravir เปรียบเทียบกับการใช้ยา Raltegravir พบว่าการใช้ยา Dolutegravir มีต้นทุนและปฏิกิริยาน้อยกว่ายา Raltegravir (ณ ราคายา Raltegravir เท่ากับ 126,192 บาท ต่อปี) อย่างไรก็ตามหากราคา Raltegravir ลดลงเหลือ 51,451 บาทต่อปี ณ ระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ จะมีผลทำให้ยา Dolutegravir มีต้นทุนที่สูงกว่า แต่มีปฏิกิริยาน้อยกว่า (Dominated by Raltegravir) กล่าวคือยา Dolutegravir ต่ำกว่ายา Raltegravir โดย ณ ราคายา Raltegravir เท่ากับ 71,953 บาทต่อปี มีผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของการใช้ยา Dolutegravir เปลี่ยนจาก ยาที่มีต้นทุนและปฏิกิริยาน้อยกว่า เป็น ยาที่มีต้นทุนที่สูงกว่า แต่มีปฏิกิริยาน้อยกว่า

### 7.4 ข้อจำกัดในการศึกษา

ข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานในประเทศไทยได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลการศึกษาอัตราการตายของผู้ติดเชื้อเอชไอวี จาก Thailand Spectrum - AEM 11 April 2016 โดยใช้ข้อมูลอัตราการตายเฉลี่ยจากกลุ่มประเทศพัฒนาแล้วและกลุ่มประเทศแอฟริกาใต้ ซึ่งอาจจะทำให้โอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพสูงกว่าความเป็นจริง

ข้อมูลประสิทธิผลของยา เนื่องจากไม่มีข้อมูลประสิทธิผลของยาในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศ โดยการศึกษาประสิทธิผลของยา Etravirine และ Maraviroc ติดตามผู้ป่วยจนถึง 48 สัปดาห์ ในส่วนของการศึกษาประสิทธิผลของยา Raltegravir ติดตามผู้ป่วยจนถึง 96 สัปดาห์ ระยะเวลาการติดตามในการศึกษาที่สั้น ในขณะที่ข้อมูลประสิทธิผลถูกประยุกต์ใช้ให้เป็นประสิทธิผลของการใช้ยาตลอดชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้นข้อมูลที่ได้ยังอาจสะท้อนประสิทธิผลของยาที่มากกว่าความเป็นจริง

ข้อมูลประสิทธิผลของยา Maraviroc ยังไม่สะท้อนค่าที่แท้จริง เนื่องจากสูตร Optimized background therapy จากการศึกษาของ Gulick et al. (2008) เป็นกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้ใช้ยา Darunavir, Etravirine และ Maraviroc ในขณะที่ในแบบจำลองสมมติฐานให้ใช้ร่วมกับ Darunavir

ในแบบจำลองไม่อนุญาตให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีระดับ CD4 ที่ดีขึ้น ซึ่งอาจมีผลทำให้ค่า ICER ที่ได้จากงานวิจัยมีค่าสูงกว่าความเป็นจริง

## 8. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาข้างต้น การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้มุมมองทางสังคม ของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการดื้อยา ณ ราคายาปัจจุบัน การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานด้วยยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ไม่มีความคุ้มค่า หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ เนื่องจากราคาต้นทุนของยาที่เสนอขายค่อนข้างสูง และหากนำราคายาที่เสนอขายไปคำนวณผลกระทบทางงบประมาณ ยิ่งทำให้เห็นภาระที่รัฐบาลต้องแบกรับภาระงบประมาณที่จะเพิ่มขึ้นจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีอาการดื้อยา แม้ว่าในปัจจุบันจะบรรจุยา Darunavir ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วก็ตาม แต่จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาข้อมูลที่ใช้ศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ในปัจจุบัน Darunavir เพียงตัวอาจไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติดื้อยาต้านไวรัสหลายตัว (multidrug resistant) หากควบคุมไม่ได้อาจเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตและแพร่เชื้อที่ดื้อยาให้แก่ผู้อื่นต่อไปได้ จากการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าหากราคายา Raltegravir ลดลง การรักษาด้วยสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) โดยราคา Raltegravir เป็น 51,451 บาทต่อปี หรือ ลดราคาทั้ง Raltegravir และ Darunavir เป็น 55,951 บาทต่อปี และ 62,598 บาทต่อปี ตามลำดับ จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า และสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยเพิ่มได้ประมาณ 3 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณ 37 ล้านบาท ใน 5 ปี ดังนั้นจึงควรพิจารณาต่อรองราคายากับบริษัทผู้ผลิตยา หรือกำหนดนโยบายที่มีการจ่ายร่วมระหว่างบริษัทผู้ผลิตยาและรัฐบาล

## เอกสารอ้างอิง

1. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค
2. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, Kohreanudom S, Watitpun C, Pasomsub E, Piroj W, Tiensuwan M, Chantratita W. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. *Infection*. 2007 Apr 1;35(2):81-8.
3. สุรสฤษดิ์ ขาวละออ: ชุกของการดื้อยาต้านไวรัสและปัจจัยเกี่ยวข้องความในผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่อีฟ-แนท ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย 2553
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed [April 5, 2016] [F-1]
5. European AIDS Clinical Society. Available at [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_english\\_71\\_141204.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf) Section accessed [April 5, 2016]
6. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี. ประเทศไทย ปี 2557
7. FDA-Approved HIV Medicines (Last updated 3/15/2016; last reviewed 3/1/2016)
8. Isentress® [package insert]. Bangkok, Thailand: MSD (Thailand) Ltd; 2014
9. Intelence® [package insert]. Bangkok, Thailand: Janssen-Cilag Ltd; 2012
10. Celsentri® [package insert]. Bangkok, Thailand: GlaxoSmithKline (Thailand) Ltd; 2007
11. Mauskopf J, Brogan AJ, Talbird SE, Martin S. Cost-effectiveness of combination therapy with etravirine in treatment-experienced adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):355-64.
12. Moreno S, González J, Lekander I, Martí B, Oyagüez I, Sánchez-de la Rosa R, Casado MA. Cost-effectiveness of optimized background therapy plus maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection from the perspective of the Spanish health care system. *Clinical therapeutics*. 2010 Dec 31;32(13):2232-45.
13. Chaudhary MA, Moreno S, Kumar RN, Nocea G, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients in Spain. *AIDS research and human retroviruses*. 2009 Jul 1;25(7):679-89.
14. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, Schechter M, Peeters M, Picchio G, Vingerhoets J, Woodfall B. Efficacy and safety of etravirine in

- treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *Aids*. 2009 Nov 13;23(17):2289-300.
15. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, Vittecoq D, Katlama C, Molina JM, Descamps D, Chêne G. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Apr 15;59(5):489-93.
  16. US Department of Health and Human Services. HIV classification: CDC and WHO staging systems; 2011 [citado 7-05-2014].
  17. Leelahavarong P, Teerawattananon Y, Werayingyong P, Akaleephan C, Premisri N, Namwat C, Peerapatanapokin W, Tangcharoensathien V. Is a HIV vaccine a viable option and at what price? An economic evaluation of adding HIV vaccination into existing prevention programs in Thailand. *BMC public health*. 2011 Jul 5;11(1):1.
  18. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Hanvanich M, Ruxrungtham K, Panmoung W, Thanyanon W. Clinical correlation of the immunological markers of HIV infection in individuals from Thailand. *Aids*. 1992 Apr 1;6(4):393-8.
  19. Ono S, Kurotani T, Nakasone T, Honda M, Boon-Long J, Sawanpanyalert P, Kimura K. Cost-effectiveness analysis of antiretroviral drug treatment and HIV-1 vaccination in Thailand. *Japanese journal of infectious diseases*. 2006;59(3):168-73.
  20. Spectrum Software version 5.4 (Avenirhealth/UNAIDS). Available at <http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php> [August 8, 2016]
  21. Lohse N, Jorgensen LB, Kronborg G, Moller A, Kvinesdal B, Sorensen HT, Obel N, Gerstoft J. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure. *Antiviral therapy*. 2007 Jan 1;12(6):909.
  22. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, Rockstroh JK, Schechter M, Katlama C, Markowitz M, Yeni P. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Feb 15;50(4):605-12.
  23. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2008 Oct 2;359(14):1429-41.
  24. ยุติ ลีลคณาวิระ :การประเมินทางเศรษฐศาสตร์การบริการพื้นฐานการให้คำปรึกษาและตรวจคัดกรองการติดเชื้อเอชไอวี แก่ผู้มารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชุมชนในประเทศไทย.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, สาขาวิชาเวชศาสตร์ชุมชน ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม  
คณะแพทยศาสตร์; 2552

25. Kitajima T, Kobayashi Y, Chaipah W, Sato H, Chadbunchachai W, Thuennadee R. Costs of medical services for patients with HIV/AIDS in Khon Kaen, Thailand. *Aids*. 2003 Nov 7;17(16):2375-81.
26. Riewpaiboon A. Standard cost list for health technology assessment. Health Intervention and Technology Assessment Program, 2011.
27. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, Richmond G, Buendia CB, Fourie J, Ramgopal M, Hagins D. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013 Aug 30;382(9893):700-8.
28. Bundhamcharoen K, Aungkulanon S: Burden of Disease in Thai Population, 2009. In (ชื่องานสัมมนา\_Burden of Disease XXX): 15 August 2012; Miracle Grand
29. Buehler MD, Berkelman MR. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm. Rep.*. 1990.
30. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. OUP Oxford; 2006 Aug 17.

## ภาคผนวก ก

Search strategy ของประสิทธิภาพของยาทางเลือก Search date 1 June 2016

| PICO         | Search terms                                 | Results |
|--------------|----------------------------------------------|---------|
| Participants | 1. Adult [MeSH]                              | 5985753 |
|              | 2. AIDS [MeSH]                               | 73,936  |
|              | 3. acquired immunodeficiency syndrome [MeSH] | 73,936  |
|              | 4. HIV [MeSH]                                | 86,360  |
|              | 5. HIV INFECTIONS [MeSH]                     | 243,204 |
|              | 6. HIV-1 [MeSH]                              | 68,789  |
|              | 7. HIV ANTIBODIES [MeSH]                     | 9,962   |
|              | 8. ANTI-HIV AGENTS [MeSH]                    | 44,474  |
|              | 9. HIV seropositivity [MeSH]                 | 21,707  |
|              | 10. "HIV/AIDS"                               | 28,944  |
|              | 11. "Human Immunodeficiency virus"           | 83,525  |
|              | 12. "Human immune deficiency virus"          | 297     |
|              | 13. "Acquired Immune Deficiency Syndrome"    | 5,358   |
|              | 14. "HIV type I"                             | 3,698   |
|              | 15. OR/2-14                                  | 307,333 |
|              | 16. "Treatment-experienced patients"         | 784     |
|              | 18. "Drug resistance"                        | 210,092 |
|              | 19. drug-resistan*                           | 221,948 |
|              | 20. Multidrug-resistan*                      | 40,717  |
|              | 21. Drug resistan* mutat*                    | 35,752  |
|              | 22. "genotypic drug resistance mutations"    | 10      |

|               |                                                              |                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
|               | 23.OR/16-22                                                  | 37,092           |
| Interventions | 24.Etravirine                                                | 631              |
|               | 25.Maraviroc                                                 | 871              |
|               | 26.Raltegravir                                               | 1,414            |
|               | 27. “CCR5 receptor antagonists”                              | 1,254            |
| Comparative   | ยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐาน<br>3TC+RTV+TDF+DRV                    |                  |
|               | 28.Lamivudine                                                | 8,892            |
|               | 29.Ritonavir                                                 | 5,590            |
|               | 30.Tenofovir                                                 | 4,753            |
|               | 31.Darunavir                                                 | 1,130            |
|               | 32.OR/24-31                                                  | 19,840           |
| Outcomes      | 33.Treatment Outcome [MeSH]                                  | 750,367          |
|               | 34.Mortality [MeSH]                                          | 308,571          |
|               | 35.Morbidity [MeSH]                                          | 425,153          |
|               | 36.“Overall survival”                                        | 98,172           |
|               | 37.Survival Analysis [MeSH]                                  | 213,236          |
|               | 38.Survival Rate [MeSH]                                      | 137,956          |
|               | 39.Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions<br>[MeSH] | 97,142<br>51,897 |
|               | 40.Disease-Free Survival [MeSH]                              | 51,821           |
|               | 41.Risk [MeSH]                                               | 931,679          |
|               | 42.Odds Ratio [MeSH]                                         | 6,944            |
|               | 43.“Time to progression”                                     | 1,123            |
|               | 44.“Time to treatment failure”                               | 11,283           |

|  |                                       |           |
|--|---------------------------------------|-----------|
|  | 45. "Overall response rate"           | 3,664     |
|  | 46. "Duration of response"            | 24,921    |
|  | 47. Viral load [MeSH]                 | 2,291,398 |
|  | 48. OR/33-47                          | 400       |
|  | 49. AND/1, 15, 23, 32, 48             | 123       |
|  | 50. Filters 49/humans; clinical trial |           |

## ภาคผนวก ข

### 1.การคำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) เพื่อการวัดประสิทธิผลของยา Raltegravir Etravirine และ Maraviroc

1.1 คำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Raltegravir จาก Steigbigel และคณะ [22] ที่ระยะเวลา 96 สัปดาห์

|                   | RAL + OBT<br>(ใช้ DRV แต่ไม่ใช้<br>Enfuvirtide) | Placebo + OBT<br>(ใช้ DRV แต่ไม่ใช้<br>Enfuvirtide) | Total |
|-------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|
| VL < 50 copies/ml | 49                                              | 17                                                  | 66    |
| VL > 50 copies/ml | <b>20</b>                                       | <b>25</b>                                           | 45    |
| Total             | 69                                              | 42                                                  |       |

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา RAL มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.49 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.31 – 0.76 ด้วยความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ค่า SE เท่ากับ 0.23

1.2 คำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Etravirine จาก Katlama และคณะ [14] ที่ระยะเวลา 48 สัปดาห์

| ETR               | ETR + DRV/r +<br>2NRTIs (ไม่ใช้<br>Enfuvirtide) | Placebo + DRV/r +<br>2NRTIs (ไม่ใช้<br>Enfuvirtide) | Total |
|-------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|
| VL < 50 copies/ml | 254                                             | 147                                                 | 401   |
| VL > 50 copies/ml | <b>192</b>                                      | <b>298</b>                                          | 490   |
| Total             | 446                                             | 445                                                 |       |

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ETR มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.64 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.57 – 0.73 ด้วยความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ค่า SE เท่ากับ 0.06

1.3 คำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Maraviroc จาก Gulick และคณะ [23] ที่ระยะเวลา 48 สัปดาห์

| MVC               | MVC bid +<br>NRTI, NNRTI, PI,<br>fusion inh, TPV<br>(ไม่ใช่ DRV, ETR,<br>MVC) | Placebo +<br>NRTI, NNRTI, PI,<br>fusion inh, TPV<br>(ไม่ใช่ DRV, ETR,<br>MVC) | Total |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| VL < 50 copies/ml | 194                                                                           | 35                                                                            | 229   |
| VL > 50 copies/ml | <b>232</b>                                                                    | <b>174</b>                                                                    | 406   |
| Total             | 426                                                                           | 209                                                                           |       |

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MVC มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.65 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.59 – 0.73 ด้วยความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ค่า SE เท่ากับ 0.05

### ภาคผนวก ค

การประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

เมื่อเรียงลำดับสูตรทางเลือกการรักษาจากต้นทุนต่ำสุดไปทางเลือกที่มีต้นทุนสูงสุด พบว่าสูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) มีต้นทุนสูง แต่มีปฏิกิริยาต่ำกว่าสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) แสดงถึงสูตรทางเลือกที่ 5 ด้อยกว่าสูตรทางเลือกที่ 4 (Dominated by 4.) ดังนั้นสูตรทางเลือกที่ 5 จึงไม่นำมาพิจารณา รายละเอียดดังแสดงในตาราง

| ทางเลือก                                   | ต้นทุนตลอดชีพ<br>(บาท)<br>ปรับลด | ปีชีวิต<br>(ปี)<br>ปรับลด | ปฏิกิริยา (ปี)<br>ปรับลด |
|--------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1).DRV/r + TDF + 3TC<br>(Current practice) | 2,674,614                        | 17.30                     | 20.43                    |
| 2).DRV/r + ETR + TDF + 3TC                 | 5,259,078                        | 19.46                     | 26.22                    |
| 3).DRV/r + RAL + TDF + 3TC                 | 5,743,196                        | 20.50                     | 29.67                    |
| 4).DRV/r + RAL + ETR                       | 8,607,218                        | 21.91                     | 34.28                    |
| 5).DRV/r + RAL + MVC                       | 8,802,239                        | 21.86                     | 34.13                    |

เมื่อคำนวณค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของแต่ละสูตรทางเลือกเทียบกับสูตรทางเลือกก่อนหน้า พบว่าทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) มีค่า ICER สูงกว่าสูตรทางเลือกที่ 3 แต่ปฏิกิริยาต่ำกว่า แสดงถึงสูตรทางเลือกที่ 2 ด้อยกว่าทางเลือกที่ 3 (Extended dominated by 3.) ดังนั้นสูตรทางเลือกที่ 2 จึงไม่นำมาพิจารณา รายละเอียดดังแสดงในตาราง

| ทางเลือก                                   | ต้นทุน<br>ตลอดชีพ<br>(บาท)<br>ปรับลด | ปีชีวิต<br>(ปี)<br>ปรับลด | ปฏิกิริยา<br>(ปี)<br>ปรับลด | ต้นทุนที่<br>เพิ่มขึ้น<br>(บาท) | ปฏิกิริยา<br>ที่เพิ่มขึ้น<br>(ปี) | ICER    |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------|
| 1).DRV/r + TDF + 3TC<br>(Current practice) | 2,674,614                            | 17.30                     | 20.43                       | -                               | -                                 | -       |
| 2).DRV/r + ETR + TDF + 3TC                 | 5,259,078                            | 19.46                     | 26.22                       | 2,584,465                       | 5.79                              | 446,421 |
| 3).DRV/r + RAL + TDF + 3TC                 | 5,743,196                            | 20.50                     | 29.67                       | 484,118                         | 3.45                              | 332,227 |
| 4).DRV/r + RAL + ETR                       | 8,607,218                            | 21.91                     | 34.28                       | 2,864,021                       | 4.61                              | 620,599 |
| 5).DRV/r + RAL + MVC                       | 8,802,239                            | 21.86                     | 34.13                       | Dominated by 4).                |                                   |         |

และเมื่อคำนวณค่าอัตราส่วนทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของสูตรทางเลือกที่ 3 และสูตรทางเลือกที่ 4 อีกครั้ง พบว่าสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 5.7 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยภาวะประมาณ 30 ปี และ สูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) มีต้นทุนตลอดชีพ 8.6 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยภาวะประมาณ 34 ปี ในขณะที่การรักษามาตรฐาน หรือ สูตรทางเลือกที่ 1 (DRV/r + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 2.7 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยภาวะประมาณ 20 ปี อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน หรือสูตรทางเลือกที่ 1 (DRV/r + TDF + 3TC) มีค่า 332,227 บาทต่อปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) มีค่า 620,599 บาทต่อปีสุขภาวะ

| ทางเลือก                                   | ต้นทุนตลอดชีพ (บาท) ปรับลด | ปีชีวิต (ปี) ปรับลด | ปีสุขภาวะ (ปี) ปรับลด | ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (บาท) | ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (ปี) | ICER    |
|--------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|---------|
| 1).DRV/r + TDF + 3TC<br>(Current practice) | 2,674,614                  | 17.30               | 20.43                 | -                        | -                          | -       |
| 2).DRV/r + ETR + TDF + 3TC                 | 5,259,078                  | 19.46               | 26.22                 | Extended dominated by 3. |                            |         |
| 3).DRV/r + RAL + TDF + 3TC                 | 5,743,196                  | 20.50               | 29.67                 | 484,118                  | 3.45                       | 332,227 |
| 4).DRV/r + RAL + ETR                       | 8,607,218                  | 21.91               | 34.28                 | 2,864,021                | 4.61                       | 620,599 |
| 5).DRV/r + RAL + MVC                       | 8,802,239                  | 21.86               | 34.13                 | Dominated by 4).         |                            |         |

### ภาคผนวก ง

คำนวณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Dolutegravir เทียบกับ Raltegravir จาก Cahn และคณะ [27] ที่ระยะเวลา 48 สัปดาห์

|                   | DTG + OBT  | RAL + OBT  | Total |
|-------------------|------------|------------|-------|
| VL < 50 copies/ml | 251        | 230        | 481   |
| VL > 50 copies/ml | <b>103</b> | <b>131</b> | 234   |
| Total             | 354        | 361        |       |

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา DTG มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.80 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.65 – 0.99 ด้วยความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ค่า SE เท่ากับ 0.11

## ภาคผนวก จ

เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน



เอกสารรับรองโครงการวิจัยที่เกี่ยวกับการวิจัยในคน  
โรงพยาบาลราชวิถี

รหัสโครงการวิจัยที่ 59121

เอกสารเลขที่ 145/2559

## ชื่อโครงการ

“การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานในประเทศไทย”

## (ภาษาอังกฤษ)

“A cost-utility and budget impact analysis of antiretroviral therapy for multidrug-resistant HIV-1-infected patients in Thailand”

## ชื่อหัวหน้าโครงการ

นางสาวพนิดา

อยู่เพชร

ตำแหน่ง

เภสัชกรชำนาญการ

## สังกัดหน่วยงาน

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

## ผู้ร่วมวิจัย

นางสาวชลิดา

เขมวรนนท์

ตำแหน่ง

นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการ

## สังกัดหน่วยงาน

กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลราชวิถี

## ผู้ร่วมวิจัย

ดร.นภชา

สิงห์วีระธรรม

ตำแหน่ง

นักวิชาการสาธารณสุข

## สังกัดหน่วยงาน

สถาบันพระบรมราชชนก กระทรวงสาธารณสุข

## เอกสารรับรอง

1. โครงร่างการวิจัย ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 2 มิถุนายน 2559
2. แบบบันทึกข้อมูลแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์จากการทบทวนวรรณกรรม (Review) ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 27 มิถุนายน 2559
3. งบประมาณโครงการวิจัย ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 16 มิถุนายน 2559

โครงการวิจัยได้ผ่านการพิจารณาและรับรองโดยคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัย  
โรงพยาบาลราชวิถี เมื่อวันที่ 27 เดือน มิถุนายน พ.ศ.2559 และจะรับรองโครงการวิจัยเป็นระยะเวลา 2 ปี  
คือสิ้นสุดวันที่ 26 เดือน มิถุนายน พ.ศ.2561

ลงนาม.....

(นายแพทย์สุกรม ชีเจริญ)

ลงนาม.....

(นายแพทย์มานัส โพธาภรณ์)