

SE



รายงานผลการศึกษา

เรื่อง

“การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่องบประมาณของการใช้ยา peg-interferon และ ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย (HIV/HCV co-infection)”

เสนอ คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

จัดทำโดย

- | | |
|---------------------------|--|
| 1. ญ.กฤษฏีกา ดำรงปราชญ์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 2. ญ.ปฤษฎัฏพร กิ่งแก้ว | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 3. ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) ขอขอบพระคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) สำหรับทุนสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้เป็นแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล และพญ.อัญชลี อวิหิงสานนท์ ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ที่ได้ให้คำปรึกษาอันเป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่างๆ ที่มีได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ ในการเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัยและการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น และกรุณาให้ข้อมูล รวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

1. บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นการอักเสบของตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus หรือ HCV) โรคนี้เป็นโรคติดต่อซึ่งมีช่องทางการติดต่อผ่านการสัมผัสเลือดหรือสารคัดหลั่งที่มีเชื้อไวรัสนี้อยู่ เช่น การติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การรับเลือดบริจาคในอดีต การใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ร่วมกับผู้ติดเชื้อ เช่น การใช้เข็มฉีดยาหรือการใช้เข็มสักร่วมกัน เป็นต้น ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจะมีอาการและความรุนแรงของโรคที่หลากหลายตั้งแต่การอักเสบของตับเป็นระยะเวลายาวนานโดยไม่ก็สัปดาห์หรือบางครั้งอาจยาวนานหลายปี หรือที่เรียกว่าโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง (chronic hepatitis C หรือ CHC) พบว่าผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีร้อยละ 70 จะพัฒนาไปเป็นโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง (1) ผู้ป่วยส่วนมากไม่แสดงอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะต่อโรค เช่น อาการอ่อนเพลีย ในระยะเริ่มต้น หากเกิดการอักเสบบริเวณตับเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) ที่บริเวณตับ ส่งผลให้พัฒนาไปเป็นตับแข็งได้ ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการที่ชัดเจนมากขึ้น เช่น อาการดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) และสุดท้ายอาจนำไปสู่โรคมะเร็งตับ ซึ่งนำไปสู่การสูญเสียคุณภาพชีวิตและการเสียชีวิตได้ในที่สุด อีกทั้งยังก่อให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายต่อภาครัฐในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับโดยเฉลี่ยถึง 170,000 – 600,000 บาท ต่อคนต่อปี (2) จึงทำให้โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอีกโรคหนึ่ง ทั้งนี้ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจะทำให้การดำเนินไปของโรคตับที่กล่าวข้างต้นเร็วกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีถึง 3 เท่า (3)

ความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบซีทั่วโลกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 2.2 ถึง 3.0 (1) สำหรับในประเทศไทย ได้มีการศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในประชากรทั่วไปพบว่ามีความชุกต่ำกว่าร้อยละ 2 (4) ทั้งนี้ความชุกของโรคนี้นพบมากในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากมีช่องทางการติดเชื้อที่เหมือนกัน ในประเทศไทยพบความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบซีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ที่ร้อยละ 7.19 ถึง 7.8 (5, 6) ซึ่งกลุ่มเสี่ยงหลักได้แก่ กลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย (men who have sex with men หรือ MSM) และ กลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดด้วยวิธีการฉีด (injection drug users หรือ IDUs) โดยมีรายงานในต่างประเทศที่ระบุว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (HIV/HCV co-infection) กว่าร้อยละ 82 ถึง 93 มีประวัติการใช้ยาเสพติดด้วยวิธีการฉีด (7)

ถึงแม้ว่าแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์จะแนะนำให้ทำการตรวจเลือดเพื่อหา anti-HCV ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง (8) แต่จากแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยแนะนำให้ตรวจ anti-HCV ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย (9) โดยการตรวจเลือดเพื่อหา anti-HCV เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาเพื่อหา antibody ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ซึ่งเป็นการคัดกรองในเบื้องต้น หากผลตรวจเป็นบวกให้ทำการตรวจ HCV RNA ซึ่งเป็นการตรวจปริมาณไวรัสตับอักเสบซี เพื่อเป็นการยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ทั้งนี้แนวทางจากสมาคมโรคตับแห่ง

ประเทศไทยได้แนะนำให้ตรวจ HCV RNA ในผู้ที่ให้ผลตรวจ anti-HCV เป็นลบที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติด้วย (9)

ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีที่ใช้ในปัจจุบัน คือ ยา pegylated interferon (peginterferon) ร่วมกับยา ribavirin สำหรับในประเทศไทยมียา peginterferon จำหน่ายอยู่ 2 ชนิด คือ peginterferon alfa-2a (Pegasys[®], Roche) และ peginterferon alfa-2b (Pegintron[®], MSD) โดยยาทั้ง 2 ชนิดบริหารยาแตกต่างกันตามตารางที่ 1

ตาราง 1 การบริหารยา peginterferon และยา ribavirin

ยา	การบริหารยา	
	Peginterferon	Ribavirin
Peginterferon alfa -2a + Ribavirin	180 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง	1,000 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 75 กิโลกรัม 1,200 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 75 กิโลกรัม
Peginterferon alfa -2b + Ribavirin	1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง	800 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 65 กิโลกรัม 1,000 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว 65 – 80 กิโลกรัม 1,200 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว 80 – 105 กิโลกรัม 1,400 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวมากกว่า 105 กิโลกรัม

แนวทางจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้ระบุให้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยา pegylated interferon ร่วมกับยา ribavirin เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ (9) โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ HCV RNA เมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยา (สัปดาห์ที่ 0) เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงในการวัดประสิทธิภาพการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ HCV RNA อีกครั้งในสัปดาห์ที่ 12 หากปริมาณเชื้อไวรัสไม่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ log 2 คือ ไม่ถึงระดับ early virologic response (EVR) หมายความว่า ผู้ป่วยไม่สามารถตอบสนองต่อยาได้ ดังนั้น แพทย์จะหยุดการรักษาด้วยยา สุดท้ายผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาจะได้รับการรักษาไปจนถึงสัปดาห์ที่ 48 สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีทุกสายพันธุ์ ทั้งนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อไปนี้ คือ ยา zidovudine (AZT) ยา didanosine (ddi) และ ยา stavudine ควรเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ออกฤทธิ์คล้ายกัน เนื่องจากยาดังกล่าวเกิดอันตรกิริยาต่อยา ribavirin ส่งผลให้เกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจการทำงานของตับ ได้แก่ AST และ ALT หลังการเริ่มการรักษาด้วยยาในสัปดาห์ที่ 4 เพื่อสังเกตการณ์การทำงานของตับด้วย (9)

การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยา pegylated interferon ร่วมกับยา ribavirin มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย (10) และในปัจจุบันยา pegylated interferon และยา ribavirin ได้บรรจุอยู่

ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม ผู้ติดเชื้อเอชไอวียังไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มนี้ได้เนื่องจากข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักไม่ได้กล่าวถึงผู้ที่ติดเชื้อร่วม อีกทั้งการคัดกรองโรคด้วยการตรวจ anti-HCV ยังไม่ได้ถูกบรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ จึงทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวียังไม่ได้รับการคัดกรองเท่าที่ควร จากการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในกรุงเทพฯ ระหว่างปี พ.ศ. 2547-2550 พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีเพียงร้อยละ 43 ที่เข้าถึงการตรวจ anti-HCV (11) ดังนั้นหากผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถเข้าถึงการคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจจะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตและยืดชีวิตผู้ป่วยเหล่านี้ได้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เป็นการศึกษาเชิงอภิมาน (systematic review) ของการศึกษาคุ่มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี พบว่าไม่เคยมีการศึกษาใดที่ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้านการคัดกรองพร้อมทั้งรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (12, 13) พบเพียงการศึกษาความคุ้มค่าของการคัดกรองโรคไวรัสตับอักเสบบีในประชากรทั่วไป ประชากรกลุ่มอื่นๆ หรือประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ใช้ยาเสพติดชนิดฉีด ชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย (12) ซึ่งผลการศึกษาคุ่มค่าของการคัดกรองค่อนข้างหลากหลาย ทั้งนี้ความคุ้มค่ายังขึ้นอยู่กับความถี่ในการคัดกรองอีกด้วย หากมีการคัดกรองบ่อยจะทำให้ไม่มีความคุ้มค่าได้ สำหรับการศึกษาคุ่มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา peginterferon และ ribavirin ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าทุกการศึกษาระบุว่าการรักษามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกณฑ์ตัดสินใจที่แตกต่างกัน โดยแนวโน้มจะมีความคุ้มค่ามากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 2 และ 3 และความคุ้มค่าจะลดลงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์อื่นๆ (14-17)

เพื่อให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถเข้าถึงการคัดกรองและการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง การศึกษาคุ่มค่าทางเศรษฐศาสตร์ภายใต้บริบทของประเทศไทย จะเป็นเครื่องมือหนึ่งที่จะช่วยให้ผู้กำหนดนโยบายไม่ว่าจะเป็น คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะอนุกรรมการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และระบบบริการ ใช้ในการตัดสินใจ เพื่อเป็นการจัดสรรงบประมาณของประเทศที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด

2. วัตถุประสงค์การศึกษา

- 2.1 ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พร้อมทั้งให้การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา peginterferon ร่วมกับยา ribavirin ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
- 2.2 ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พร้อมทั้งให้การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา peginterferon ร่วมกับยา ribavirin ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

3. วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เป็นการศึกษาต้นทุนและประสิทธิผลในรูปแบบปีสุขภาวะ (quality-adjusted life-year หรือ QALY) ของสถานการณ์ที่ไม่มีการคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแบบประคับประคอง (palliative care) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับทางเลือกดังต่อไปนี้

- 1) โปรแกรมการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและรักษาด้วยยา peginterferon alfa-2a ร่วมกับยา ribavirin (Peg2a+RBV) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
- 2) โปรแกรมการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและรักษาด้วยยา peginterferon alfa-2b ร่วมกับยา ribavirin (Peg2b+RBV) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

สำหรับการรักษาด้วยยา peginterferon ร่วมกับยา ribavirin นี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ 1 2 3 และ 6 เท่านั้น โดยทางเลือกและขอบเขตของสายพันธุ์ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดกรอบการวิจัย การศึกษานี้ได้ดำเนินการตามคำแนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และ 2 (18, 19) และวิธีการจัดทำข้อมูลทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ดำเนินการตามแนวทางวิจัยด้านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.2 มุมมอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ใช้มุมมองทางสังคม (18, 19) ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่ ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ เช่น ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พักที่เกิดจากการเดินทางมารักษา สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองผู้ให้บริการ คือ วิเคราะห์จากต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เท่านั้น (19)

3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

ตามคำแนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ พิจารณาโดยใช้กรอบเวลาตลอดชีวิต (life time horizon) คือ การกำหนดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นได้ตามลักษณะการดำเนินไปของโรคในแบบจำลองในเวลาต่างๆ จนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตลง ในขณะที่การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณทำการวิเคราะห์ภายในกรอบเวลา 5 ปี (18, 19)

3.4 อัตราการปรับลด

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีกรอบเวลามากกว่า 1 ปี ดังนั้นมูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตในช่วงเวลาแตกต่างกันได้ถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน (ปีพ.ศ. 2556) โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3 และมีการวิเคราะห์ความไวของอัตราลดร้อยละ 0 และร้อยละ 6 สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณไม่ทำการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ (19) สูตรคำนวณอัตราการปรับลดมีดังนี้

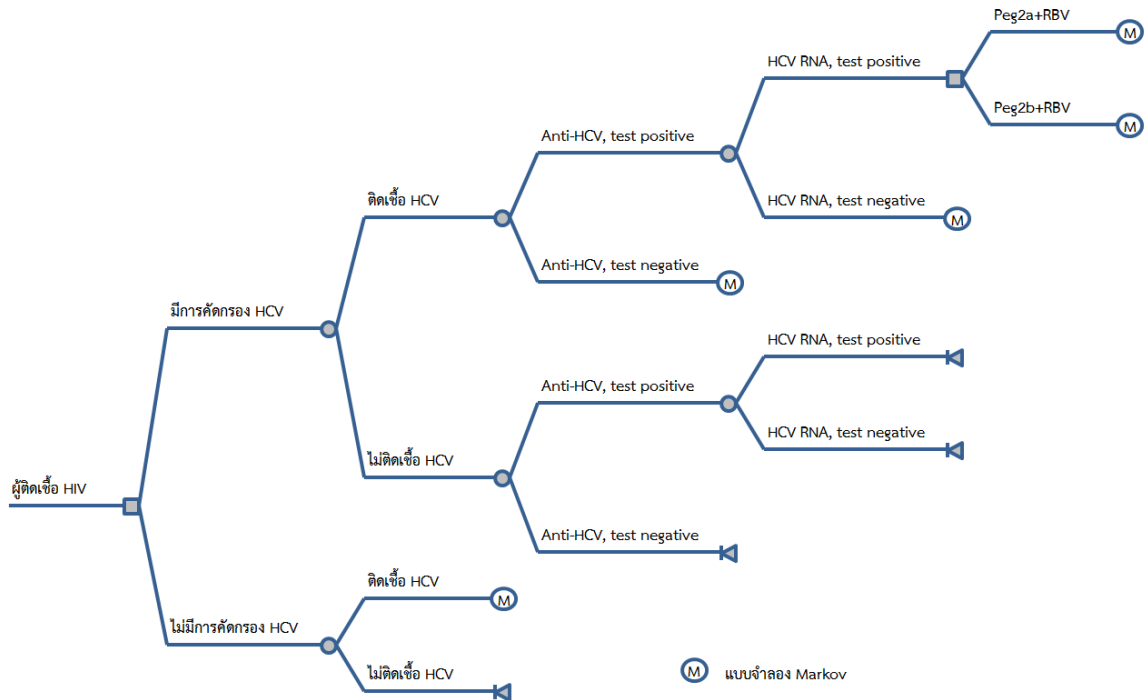
$$\text{มูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์ ที่เวลา } t}{(1+\text{อัตราลด})^t}$$

t คือจำนวนปีที่แตกต่างจากปีพ.ศ. 2556 (ปีฐาน)

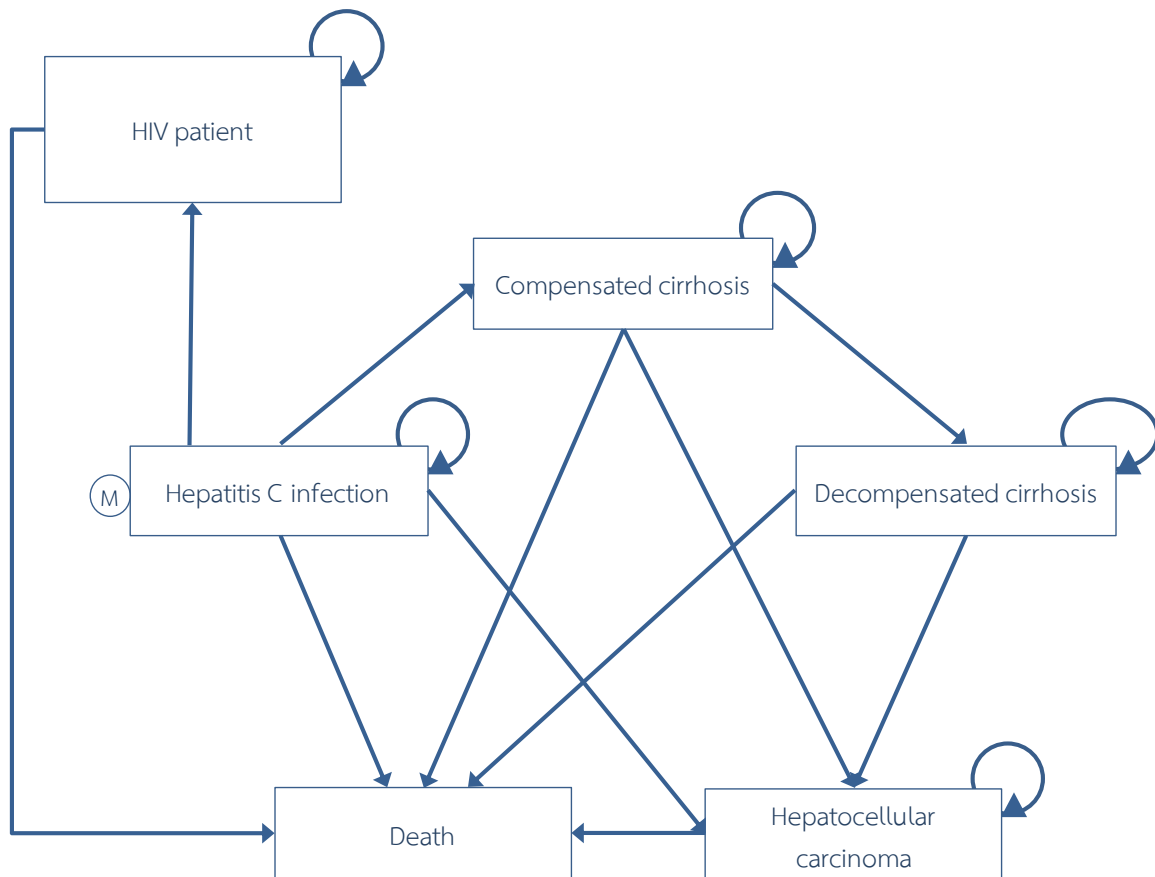
3.5 การพัฒนาแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง decision tree (รูปที่ 1) ในการจำลองแนวทางการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับไม่มีการคัดกรอง สำหรับโปรแกรมการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เริ่มต้นจากการคัดกรองด้วยการตรวจเลือดหา anti-HCV จากนั้นยืนยันผลตรวจด้วยการตรวจปริมาณ HCV RNA หากผู้ที่มีผลการตรวจยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จะได้รับการรักษาด้วยยา Peg2a+RBV หรือ Peg2b+RBV เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่ได้รับการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะทำการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและโรคแทรกซ้อนที่ตามมาแบบประคับประคองไปตลอดชีวิต

สำหรับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี แสดงตามแบบจำลอง markov (รูปที่ 2) โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย จะมีโอกาสพัฒนาเป็นภาวะตับแข็งระยะต้น (compensated cirrhosis) ระยะท้าย (decompensated cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ ซึ่งผู้ป่วยอาจจะเสียชีวิตจากภาวะตับแข็ง มะเร็งตับ การติดเชื้อเอชไอวีหรือสาเหตุอื่นๆ ได้ ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Peg2a+RBV หรือ Peg2b+RBV มีโอกาสหายจากโรคไวรัสตับอักเสบบีและกลับมาเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวได้



รูปที่ 1 แบบจำลอง decision tree แสดงทางเลือกในการคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง



รูปที่ 2 แบบจำลอง markov แสดงการดำเนินไปของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

3.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

สำหรับตัวแปรที่วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ 1) ประสิทธิภาพของยา відความสามารภในการขจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพื่อดูการตอบสนองต่อ ยา ได้แก่ early viologic response (EVR) หมายถึง ปริมาณไวรัสในสัปดาห์ที่ 12 ลดลงจากปริมาณไวรัส ก่อนการรักษามากกว่า log 2 และ sustained viologic response (SVR) คือ ไม่พบปริมาณไวรัสใน สัปดาห์ที่ 72 (9) และ 2) ค่ารรถประโยชน์ (utility) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากการสืบค้นวรรณกรรมในฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane เมื่อวันที่ 24 มิถุนายน พ.ศ. 2556 โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นดังตารางที่ 2 และสืบค้นจากเอกสารอ้างอิง โดยมีเกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ประเภทการศึกษาแบบ randomized controlled trial
2. ประชากรในการศึกษา คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับด้วย

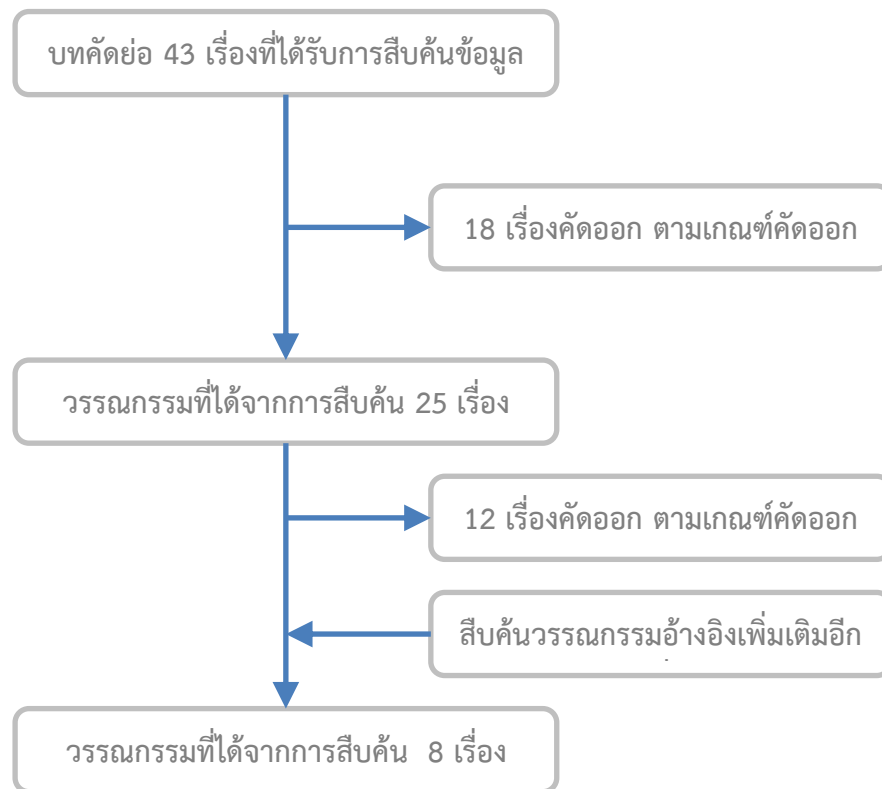
เกณฑ์การคัดออก

1. งานวิจัยไม่มีรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
2. งานวิจัยไม่มีรายงานฉบับสมบูรณ์เป็นภาษาอังกฤษ
3. งานวิจัยไม่มีการศึกษาด้วยวิธีการศึกษาที่กำหนด
4. ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่มีการนำเสนอประสิทธิผลที่กำหนด ได้แก่ EVR SVR หรือ ค่ารรถประโยชน์

ตารางที่ 2 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นวรรณกรรมในฐานข้อมูล

Boolean operation	คำสำคัญ
1. ประชากร	
	<i>HIV[MeSH Terms]</i>
AND	<i>hepatitis c[MeSH Terms]</i>
2. การรักษา	
	<i>Peginterferon</i>
AND	<i>Ribavirin</i>
OR	<i>Palliative care</i>
OR	<i>Best supportive care</i>
Limits	Randomized Controlled Trial, English language, 10 years[PDat]
1 AND 2	Pubmed-8 Cochrane-35

จากการสืบค้นวรรณกรรมพบบทความที่เกี่ยวข้อง 43 เรื่อง จากวรรณกรรมทั้งหมดที่นักวิจัยได้ ทบทวนและคัดเลือกบทความที่เกี่ยวข้องตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดออก พบว่าการศึกษานี้มี จำนวน 25 เรื่อง จากนั้น ทบทวนและคัดเลือกตามเกณฑ์จากการอ่านนิพนธ์ต้นฉบับ พบการศึกษาที่ เข้าเกณฑ์การคัดเลือก 3 เรื่อง และสืบค้นวรรณกรรมอ้างอิงเพิ่มเติมอีก 5 เรื่อง เหลือวรรณกรรมสุดท้าย จำนวน 8 เรื่อง รายละเอียดการคัดกรองงานวิจัยดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 การสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

นักวิจัยได้สืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและคัดเลือกค่าอรรถประโยชน์ที่สอดคล้องกับ ลักษณะและการดำเนินไปของโรคที่สอดคล้องกับการศึกษา คือ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคไวรัสตับ อักเสบซีเรื้อรังและโรคตับในระยะต่างๆ ค่าอรรถประโยชน์ทั้งหมดได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งสิ้น

ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร

ค่าต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ได้แก่ ราคายาที่ได้มาจากการต่อรองราคาของคณะอนุกรรมการ พัฒนาบัญชียาหลัก ซึ่งกำหนดให้ราคายาต่อสัปดาห์เท่ากับ 3,150 บาท ต้นทุนการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการได้มาจากรายการต้นทุนมาตรฐาน ต้นทุนทางตรงที่มีใช้การแพทย์ได้มาจากการสืบค้น วรรณกรรมและคำนวณต้นทุนจากรายการต้นทุนมาตรฐาน โดยค่าเสียเวลาของญาติรายชั่วโมง คำนวณ

จากรายได้ประชาชาติต่อหัวประชากรต่อปีหาร 52 สัปดาห์ ต่อปี และหาร 48 ชั่วโมงต่อสัปดาห์
รายละเอียดต้นทุนและการใช้ทรัพยากรแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
1. ความน่าจะเป็น			
ความชุกของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อเอชไอวี	0.0719 (0.0001)	เบต้า	(20)
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเป็นตับแข็งในผู้ติดเชื้อเอชไอวี	2.92 เท่า	แกมมา	(3)
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ fibrosis progression ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี	2.92 เท่า	แกมมา	
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากไวรัสตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อเอชไอวี	1 เท่า		
โอกาสการพัฒนาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสู่ตับแข็งชนิด compensated			
ในรอบปีที่ 1-10	0.0115 (0.0057)	เบต้า	(21)
ในรอบปีที่ 11-20	0.0286 (0.0143)	เบต้า	
ในรอบปีที่ 20 ขึ้นไป	0.0415 (0.0207)	เบต้า	
โอกาสการพัฒนาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสู่มะเร็งตับ			
ในรอบปีที่ 1-10	0.0007 (0.0007)	เบต้า	(21)
ในรอบปีที่ 11-20	0.0032 (0.0032)	เบต้า	
ในรอบปีที่ 20 ขึ้นไป	0.0063 (0.0063)	เบต้า	
โอกาสการพัฒนาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสู่ตับแข็งชนิด decompensated			
ในรอบปีที่ 1-3	0.0416 (0.0003)	ปกติ	(21)
ในรอบปีที่ 4-5	0.0942 (0.0005)	ปกติ	
ในรอบปีที่ 6 ขึ้นไป	0.0664 (0.0003)	ปกติ	
โอกาสการพัฒนาจากตับแข็งชนิด compensated สู่มะเร็งตับ			
ในรอบปีที่ 1-3	0.0136 (0.0002)	ปกติ	(21)
ในรอบปีที่ 4-5	0.0358 (0.0003)	ปกติ	
ในรอบปีที่ 6 ขึ้นไป	0.0297 (0.0002)	ปกติ	
โอกาสการพัฒนาจากตับแข็งชนิด decompensated สู่มะเร็งตับ			
ในรอบปีที่ 1 ขึ้นไป	0.0681 (0.0004)	ปกติ	(21)
โอกาสการเสียชีวิต			
จากโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง	0.0070 (0.000023)	ปกติ	(21)
จากตับแข็งชนิด compensated ในรอบปีที่ 1-3	0.0135 (0.0000)	ปกติ	
จากตับแข็งชนิด compensated ในรอบปีที่ 4-5	0.0461 (0.0001)	ปกติ	
จากตับแข็งชนิด compensated ในรอบปีที่ 6 ขึ้นไป	0.0461 (0.0001)	ปกติ	
จากตับแข็งชนิด decompensated ในรอบปีที่ 1	0.2598 (0.0004)	ปกติ	
จากตับแข็งชนิด decompensated ในรอบปีที่ 2	0.3897 (0.0005)	ปกติ	
จากตับแข็งชนิด decompensated ในรอบปีที่ 3 ขึ้นไป	0.2401 (0.0003)	ปกติ	
จากมะเร็งตับในรอบปีที่ 1	0.8482 (0.0011)	ปกติ	

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
จากมะเร็งตับในรอบปีที่ 2	0.9201 (0.0009)	เบต้า	
จากโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่รักษาหาย	0.0025 (0.0000)	ปกติ	
โอกาสการเสียชีวิตจากการติดเชื้อเอชไอวี			
Constant value for baseline hazard	3.9566 (0.1118)	Lognormal	(22)
Age coefficient for baseline hazard	-0.0175 (0.0030)	Lognormal	
CD4 coefficient for baseline hazard	0.0147 (0.0005)	Lognormal	
γ (shape parameter)	0.5365 (48.5437)		
ค่าเฉลี่ย CD 4	350		
2. ต้นทุน			
2.1 ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (บาท)			
ต้นทุนการคัดกรอง anti-HCV*	415 (5)	ปกติ	(23)
ต้นทุนการตรวจ HCV RNA*	2,352 (235)	แกมมา	
ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา*	10,580	ปกติ	
ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 0-12*	3,466	ปกติ	
ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 13-48*	10,027	ปกติ	
ราคายา Peginterferon alfa-2a <i>Pegasys (pre-filled syringe 135 mcg/0.5ml)</i> <i>Pegasys (pre-filled syringe 180 mcg/0.5ml)</i> และยา Ribavirin film coated tablet 200 mg	3,150		(24)
ราคายา Peginterferon alfa-2b <i>PegIntron (100 mcg/vial)</i> <i>PegIntron (Redipen 100 mcg)</i> และยา Ribavirin capsule 200 mg	3,150		
ต้นทุนการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังต่อปี*	65,640 (20,303) บาท	แกมมา	(2)
ต้นทุนการรักษาภาวะตับแข็งชนิด compensated ต่อปี*	73,532 (19,152) บาท	แกมมา	
ต้นทุนการรักษาภาวะตับแข็งชนิด decompensated ต่อปี*	138,141 (19,555) บาท	แกมมา	
ต้นทุนการรักษาโรคมะเร็งตับต่อปี*	168,899 (11,943) บาท	แกมมา	
2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (บาท)			
ค่าเดินทางต่อคนต่อครั้ง	146 (12)	ปกติ	(23)
ค่าอาหารต่อคนต่อครั้ง	54 (5)	ปกติ	(23)
รายได้ประชาชนต่อหัวประชากรต่อปี	164,512		
รวมค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าเสียเวลาในการมารับการ	597	ปกติ	การคำนวณ

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
รักษาที่โรงพยาบาล (ต่อครั้ง)			
3. การใช้ทรัพยากร			
เวลาที่เสียไปในการพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล	361 (7.91) นาที	ปกติ	(23)
จำนวนที่รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในแผนกผู้ป่วยนอกต่อปี	6.56 (0.14)	ปกติ	(2)
จำนวนที่รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในแผนกผู้ป่วยในต่อปี	0.10 (0.01)	แกมมา	(2)
จำนวนที่รับการรักษาภาวะตับแข็งชนิด compensated ในแผนกผู้ป่วยนอกต่อปี	6.33 (0.21)	ปกติ	(2)
จำนวนที่รับการรักษาภาวะตับแข็งชนิด compensated ในแผนกผู้ป่วยในต่อปี	0.08 (0.02)	แกมมา	(2)
จำนวนที่รับการรักษาภาวะตับแข็งชนิด decompensated ในแผนกผู้ป่วยนอกต่อปี	6.21 (0.28)	ปกติ	(2)
จำนวนที่รับการรักษาภาวะตับแข็งชนิด decompensated ในแผนกผู้ป่วยในต่อปี	0.35 (0.09)	แกมมา	(2)
จำนวนที่รับการรักษาโรคมะเร็งตับในแผนกผู้ป่วยนอกต่อปี	7.07 (0.59)	ปกติ	(2)
จำนวนที่รับการรักษาโรคมะเร็งตับในแผนกผู้ป่วยในต่อปี	1.34 (0.24)	แกมมา	(2)
4. สมรรถภาพของเครื่องมือคัดกรอง			
ความไวของการตรวจคัดกรองด้วย anti-HCV	0.8616 (0.0280)	เบต้า	(25)
ความจำเพาะของการตรวจคัดกรองด้วย anti-HCV	1		
5. ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา			
ยา peginterferon alfa-2a และยา ribavirin			
Sustained virologic response	0.4126 (0.0443)	เบต้า	(26-30)
Early virologic response	0.7493 (0.0491)	เบต้า	(26, 29, 30)
ยา peginterferon alfa-2b และยา ribavirin			
Sustained virologic response	0.3680 (0.0601)	เบต้า	(29-32)
Early virologic response	0.6901 (0.0030)	เบต้า	(29, 30)
6. ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีอาการร่วม			
ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี remission	0.87 (0.07)	เบต้า	(15)
เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย	0.81 (0.06)	เบต้า	
เป็นโรคตับแข็งชนิด compensated ร่วมด้วย	0.68 (0.05)	เบต้า	
เป็นโรคตับแข็งชนิด decompensated ร่วมด้วย	0.48 (0.04)	เบต้า	
เป็นโรคมะเร็งตับร่วมด้วย	0.23 (0.02)	เบต้า	
เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	0.93 (0.01)	เบต้า	

* ปรับมูลค่าเป็นปีพ.ศ. 2556

ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณ

สำหรับต้นทุนที่นำมาคำนวณผลกระทบงบประมาณ ได้แก่ ค่ายา ต้นทุนการคัดกรอง anti-HCV ต้นทุนการตรวจ HCV RNA ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามผลการรักษา และต้นทุนการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทุกระยะโรค ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้จากฐานข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี ของกรมควบคุมโรค สำหรับความชุกของไวรัสตับอักเสบซีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้จากการทบทวนวรรณกรรม

3.7 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

3.7.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เพื่อเปรียบเทียบทางเลือกทั้ง 3 ทางเลือก โดยใช้สูตรคำนวณดังนี้

ต้นทุนของการรักษาด้วยวิธีทางเลือก — ต้นทุนของการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

ประสิทธิผลของการรักษาด้วยวิธีทางเลือก — ประสิทธิผลของการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่กำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติคือ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต้องมีค่าไม่มากกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ

3.7.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การศึกษานี้ใช้ตัวแปรในการวิเคราะห์ ดังนั้นจึงมีการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร โดยใช้วิธี univariate sensitivity analysis ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์จากการเปลี่ยนค่าตัวแปรทีละตัวหรือทีละกลุ่ม และแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) ด้วยการทำ Monte Carlo simulation เป็นจำนวน 1,000 รอบ เพื่อหาโอกาสที่ทางเลือกในการรักษานั้นเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อหนึ่งหน่วยปีสุขภาพ (willingness to pay threshold) ต่างๆ การวิเคราะห์ด้วยวิธี univariate sensitivity analysis แสดงผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado และการวิเคราะห์ด้วยวิธี PSA แสดงผลอยู่ในรูปของ cost-effectiveness acceptability curve

3.7.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีคำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุระหว่าง 18-40 ปี สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังซึ่งแบ่งเป็น 1) ค่ายา 2) ค่าสังเกตการณ์ และ 3) ค่ารักษาโรคทุกระยะต่างๆ คำนวณจากความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวี และประมาณค่า

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีโดยคำนวณจากสัดส่วนของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีที่เพิ่มขึ้น แต่ละปีจากอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยต้นทุนทั้งหมดพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ แล้ว ประมาณการงบประมาณประมาณ 5 ปีข้างหน้า

3.8 สมมติฐานสำคัญ

การศึกษานี้มีสมมติฐานสำคัญในการวิเคราะห์ต้นทุนบรรลุประโยชน์ ได้แก่

1. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนในช่วงอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ให้การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังเมื่อพบว่ามีระดับ ALT สูงมากกว่าค่าปกติ 1.5 เท่า
3. กำหนดให้ผู้ป่วยที่รักษามีน้ำหนัก 60 กิโลกรัม เพื่อใช้ในการคำนวณราคายา peginterferon
4. หยุดการรักษาหากผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 สัปดาห์ และในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองจะไม่รักษาซ้ำ
5. ไม่มีการคำนวณต้นทุนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี เนื่องจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ไม่ว่าจะได้รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังหรือไม่ มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นมาตรฐานอยู่แล้ว

4. ผลการศึกษา

4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนบรรลประโยชน์

ต้นทุนการรักษาตลอดชีพ

สำหรับการรักษาตลอดชีพของโปรแกรมการรักษาประกอบด้วยการคัดกรองด้วย anti-HCV 1 ครั้งตลอดชีวิตและมีการยืนยันผลด้วย HCV RNA หากได้ผลว่าผู้ป่วยติดเชื้อ HCV จะได้รับการรักษาด้วยยา peginterferon และ ribavirin ซึ่งค่าใช้จ่ายตลอดชีพของโปรแกรมการรักษาขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของยา peginterferon แต่ละชนิดทำให้ต้นทุนตลอดชีพของโปรแกรมการคัดกรองและการรักษาด้วยยาและการรักษาแบบประคับประคองมีต้นทุนตลอดชีพดังนี้

1. โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์มีต้นทุนตลอดชีพคือ 67,970 บาท
2. โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2b+RBV เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์มีต้นทุนตลอดชีพคือ 70,535 บาท
3. ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการคัดกรองและรักษาแบบประคับประคองไปตลอดชีวิตมีต้นทุนตลอดชีพคือ 91,754 บาท

เมื่อเปรียบเทียบต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยโปรแกรมคัดกรองและยากับการรักษาแบบประคับประคองพบว่า การคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV และ Peg2b+RBV มีต้นทุนตลอดชีพที่น้อยกว่า 23,784 บาท และ 21,219 บาท ตามลำดับ แต่หากพิจารณาเปรียบเทียบต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยยา 2 ชนิดมีต้นทุนไม่ต่างกันมากนัก กล่าวคือ Peg2a+RBV มีต้นทุนที่น้อยกว่าการการรักษาด้วย Peg2b+RBV 2,565 บาท

ปีชีวิตและปีสุขภาวะ

ผลลัพธ์ของการคัดกรองและรักษาด้วยยาหรือการไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคองนั้นมีปีชีวิตที่ไม่แตกต่างกันมากนัก โดยโปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV ทำให้ผู้ป่วยมีปีชีวิตที่มากที่สุดคือ 25.95 ปี รองลงมาคือ โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2b+RBV ทำให้ผู้ป่วยมีปีชีวิตที่ 25.93 ปี และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองมีปีชีวิตที่ไม่ต่างกันมากนัก คือ 25.76 ปี หากพิจารณาปีสุขภาวะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการคัดกรองและยา Peg2a+RBV และ Peg2b+RBV มีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคอง 0.24 ปีสุขภาวะ และ 0.21 ปีสุขภาวะ

ตามลำดับ ยา Peg2a+RBV สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้ 0.03 ปีสุขภาวะเมื่อเทียบกับโปรแกรมคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2b+RBV

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ของโปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV และ Peg2b+RBV เมื่อเทียบกับการไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคองนั้นมีความคุ้มค่า หรือมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แบบ cost dominant หมายถึง การให้การคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและรักษาด้วยยามีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าและให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าการรักษาแบบประคับประคอง หากพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล ส่วนเพิ่มเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย Peg2a+RBV เทียบกับ Peg2b+RBV พบการรักษาด้วย Peg2a+RBV มีต้นทุนส่วนเพิ่มที่น้อยกว่า และมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบ cost dominant เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 4 ผลการคำนวณต้นทุนของการรักษาตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะและอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

ตัวแปรที่ทำการคำนวณ/ ทางเลือก	ต้นทุนของการ รักษาตลอดชีพ (บาท)	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ		Δ ต้นทุน	Δ ปีชีวิต	Δ ปีสุขภาวะ	ICER per life year gained	ICER per QALY gained
		ปีชีวิต	ปีสุข ภาวะ					
กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับการคัดกรองและรักษาแบบประคับประคอง	91,754	25.76	22.29					
โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV	67,970	25.95	22.54	-23,784	0.19	0.28	Dominant	Dominant
โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2b+RBV	70,535	25.93	22.51	-21,219	0.17	0.21	Dominant	Dominant
เปรียบเทียบโปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วย Peg 2a+RBV Vs Peg 2b +RBV				-2,565	0.02	0.03	Dominant	Dominant

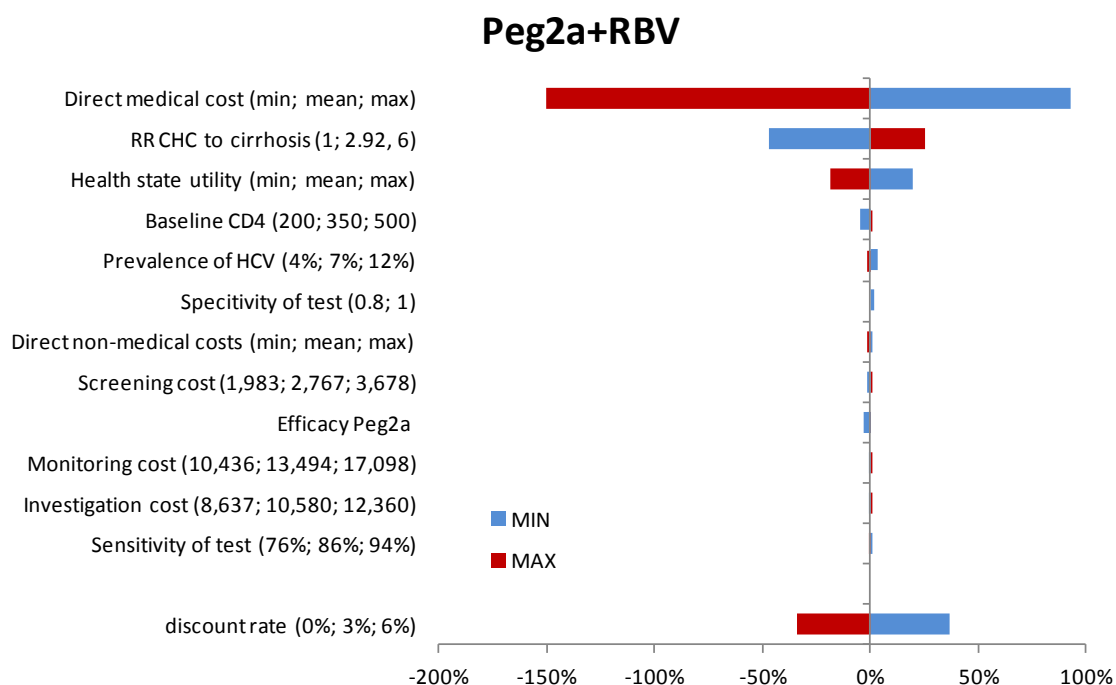
4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

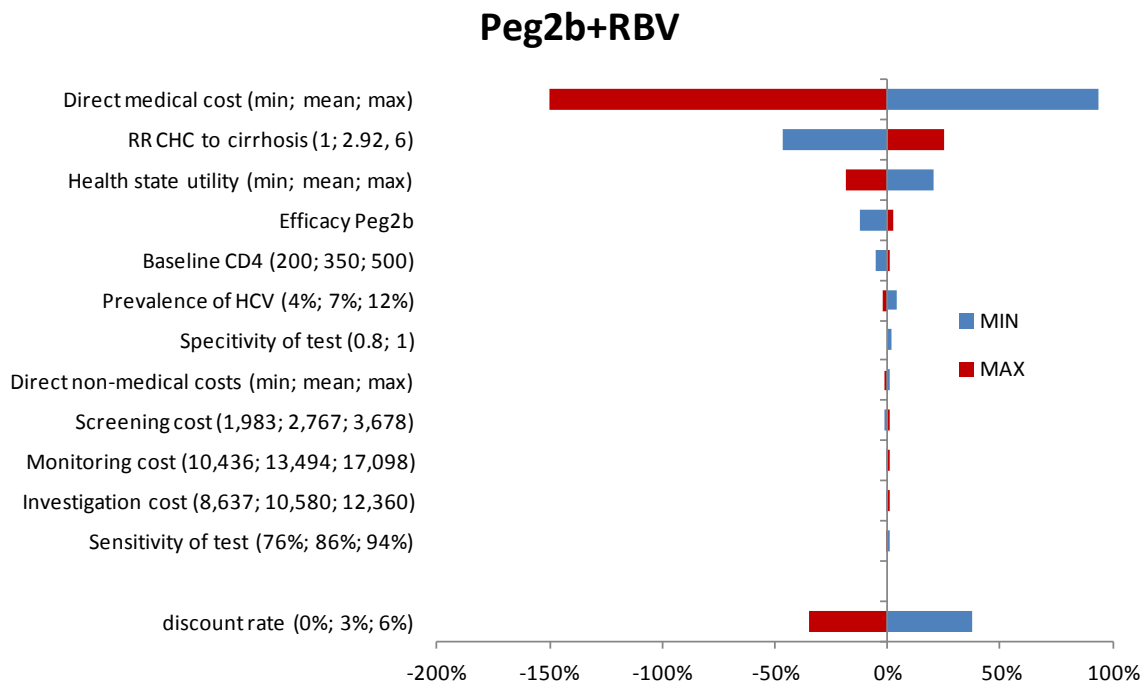
Univariate sensitivity analysis

การศึกษาได้ศึกษาถึงตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลเปลี่ยนแปลงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ได้แก่ ความไวของชุดตรวจ anti-HCV (sensitivity of test), ความจำเพาะของชุดตรวจ anti-HCV (specificity of

test), ความชุกของผู้ป่วย HIV/HCV co-infection (prevalence of HCV), ประสิทธิภาพของ ยา (efficacy Peg2a&2b), ค่ารรถประโยชน์ของผู้ป่วยในระยะต่างๆ (Health state utility), risk ratio เปรียบเทียบการดำเนินไปของโรคตับอักเสบสู่ระยะตับแข็งของผู้ป่วยในระยะที่ติดเชื้อ HIV/HCV ร่วมกันกับ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เพียงอย่างเดียว (RR CHC to cirrhosis), ต้นทุนรวมของการรักษา (treatment cost), ค่าคัดกรอง (screening cost), ต้นทุนการตรวจก่อนการรักษา (pre-monitoring cost), ต้นทุนการรักษาที่มีใช้ทางการแพทย์ (Non med cost), อัตราส่วนลด (discount rate)

ผลการวิเคราะห์พบว่าตัวแปรที่ทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีความเปลี่ยนแปลงไวมาก ได้แก่ 1) ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ในส่วนของค่ารักษาโรคตับในระยะต่างๆ 2) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เปรียบเทียบการดำเนินไปของโรคตับอักเสบสู่ระยะตับแข็งของผู้ป่วยในระยะที่ติดเชื้อ HIV/HCV ร่วมกันกับ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เพียงอย่างเดียว (RR CHC to cirrhosis) 3) ค่ารรถประโยชน์ของผู้ป่วยในระยะโรคตับต่างๆ 4) อัตราส่วนลด (discount rate) และ 5) ประสิทธิภาพของยา Peg2b ในทางกลับกัน อย่างไรก็ตามตัวแปรดังกล่าวไม่มีผลต่อผลการศึกษา กล่าวคือ การคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังยังคงมีความคุ้มค่า สำหรับตัวแปรที่มีผลน้อยหรือไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ได้แก่ ค่าความไวและความจำเพาะของการคัดกรองโรค ต้นทุนการคัดกรอง ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา ต้นทุนการติดตามผลการรักษา ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ ความชุกของผู้ป่วย HIV/HCV co-infection (prevalence of HCV) รายละเอียดดังรูปที่ 4

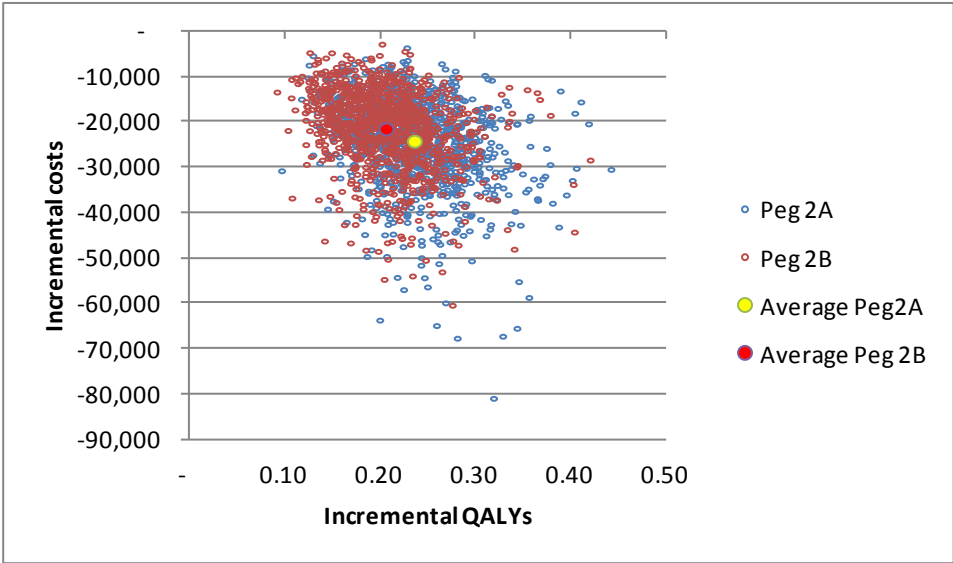




รูปที่ 4 กราฟ tornado แสดงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่เปลี่ยนแปลงไป (ร้อยละ) เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรที่กำหนด

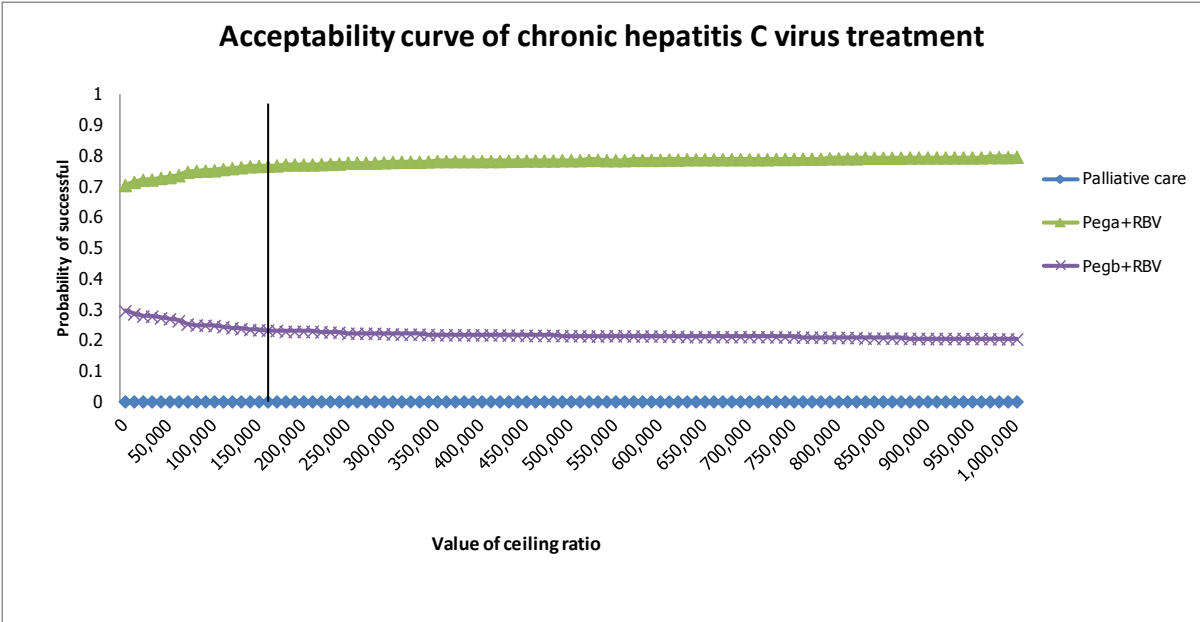
Probabilistic sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) ด้วยการทำ Monte Carlo simulation พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าที่มาจากกลุ่ม 1,000 ครั้งของทั้งสองทางเลือกมีค่าต่างกันไม่มากนักและความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ โดยตัวอย่างของค่าที่สุ่มมาจากทางเลือกการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV มีต้นทุนส่วนเพิ่มที่ต่ำกว่าและมีค่าปีสุขภาพส่วนเพิ่มที่มากกว่า (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 cost effectiveness plane

การวิเคราะห์ความเต็มใจจ่าย พบว่าโปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV พบว่า มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากกว่าทางเลือกอื่นๆ โดยที่เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2a+RBV มีโอกาสที่จะตัดสินใจถูกต้องประมาณ 77% ในขณะที่โปรแกรมการคัดกรองและรักษาด้วยยา Peg2b+RBV มีโอกาสที่จะตัดสินใจถูกต้องประมาณ 23%



รูปที่ 6 แสดงระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

4.3 ผลกระทบด้านงบประมาณ

หากพิจารณาผลกระทบงบประมาณที่เกิดขึ้นจากการไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคองที่เกิดขึ้นในสถานการณ์ปัจจุบัน พบว่า ในระยะเวลา 5 ปี มีงบประมาณที่ต้องใช้ไปเป็นจำนวน 6,392 ล้านบาท หรือประมาณปีละ 1,278 ล้านบาทต่อปี ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการรักษาโรคที่ระยะต่างๆ

ในขณะที่หากมีการบรรจุโปรแกรมการคัดกรองในชุดสิทธิประโยชน์ให้แก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย 1 ครั้ง ตลอดชีวิตจะมีผลกระทบงบประมาณเป็นค่าคัดกรอง anti-HCV จำนวน 155 ล้านบาท และหากเลือกยา Peg2a+RBV เพียงอย่างเดียว มีผลกระทบงบประมาณต่อ 5 ปีคือ 6,138 ล้านบาท โดยเป็นค่ายาจำนวน 2,385 ล้านบาทต่อ 5 ปี และแยกคิดเป็นงบประมาณรวมทั้งสิ้นในปีแรก 2,835 ล้านบาท และมีต้นทุนการรักษาโรคในปีที่ 2-5 โดยเฉลี่ยคือ 826 ล้านบาทต่อปีซึ่งประหยัดว่างงบประมาณที่ใช้ในปัจจุบัน 254 ล้านบาท

หากเลือกยา Peg2b+RBV เพียงอย่างเดียว มีผลกระทบงบประมาณต่อ 5 ปีคือ 6,013 ล้านบาท โดยจำแนกเป็นค่ายาจำนวน 2,151 ล้านบาทต่อ 5 ปี และแยกคิดเป็นงบประมาณรวมทั้งสิ้นในปีแรก 2,507 ล้านบาท และมีต้นทุนการรักษาโรคในปีที่ 2-5 โดยเฉลี่ยคือ 876 ล้านบาทต่อปีซึ่งประหยัดว่างงบประมาณที่ใช้ในปัจจุบัน 876 ล้านบาท และหากผู้มีอำนาจตัดสินใจต้องการบรรจุยาทั้ง 2 ชนิด คือ Peg2a+RBV และ Peg2b+RBV โดยมีอัตราการใช้เท่าๆ กัน จะมีผลต่อภาระงบประมาณของประเทศ 6,075 ล้านบาท เป็นค่ายา 2,268 ล้านบาทต่อ 5 ปี

ตารางที่ 5 ผลกระทบงบประมาณรายปีจำแนกตามแนวทางการรักษาและประเภทของงบประมาณ

ปีที่	ไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคอง					Program Peg2a+RBV					Program Peg2b+RBV				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ค่ายา	-	-	-	-	-	2,142	64	62	60	58	1,932	57	56	54	52
ค่าคัดกรอง	-	-	-	-	-	155	0.4	0.3	0.3	0.3	154	0.4	0.3	0.3	0.3
ค่าสังเกตการณ์	-	-	-	-	-	279	8.3	8.0	7.8	7.6	279	8.3	8.0	7.8	7.6
ค่ารักษาโรคระยะต่างๆ	1,303	1,290	1,279	1,267	1,253	260	767	760	753	746	142	824	817	810	802
รวม	1,303	1,290	1,279	1,267	1,253	2,835	839	830	821	812	2,507	890	881	872	862

ตารางที่ 6 ผลกระทบงบประมาณต่อ 5 ปี จำแนกตามแนวทางการรักษาและประเภทของงบประมาณ

ต้นทุน	ไม่คัดกรองและรักษาแบบประคับประคอง	Program Peg2a+RBV	Program Peg2b+RBV	Peg2a+RBV + Peg2b+RBV
ค่ายา		2,385	2,151	1,960
ค่าคัดกรอง		156	156	156
ค่าสังเกตการณ์		311	311	311
ค่ารักษาโรคระยะต่างๆ	6,392	3,286	3,395	3,341
รวม	6,392	6,138	6,013	6,075
ประหยัดได้		-254	-378	-

5. อภิปราย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของคัดกรอง anti-HCV แก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายและรักษาด้วยยา peginterferon และ ribavirin ในมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ผลการศึกษาพบว่า การคัดกรอง anti-HCV แก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายและรักษาด้วยยา peginterferon และ ribavirin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ การศึกษานี้ไม่ได้คำนวณการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) นั้นหมายถึงการคัดกรองและการรักษาไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่เคยคัดกรองมาแล้ว ในความเป็นจริงการติดเชื้อซ้ำยังมีโอกาสพบสูงมากในกลุ่ม HIV/HCV co-infection การคำนวณต้นทุนการรักษาไม่นำต้นทุนการรักษาเอช ไอวีรวมในการคำนวณต้นทุนทางการแพทย์ เนื่องจากหากนำค่ายาดังกล่าวมารวมคำนวณจะส่งผลให้ต้นทุนการรักษาเพิ่มสูงขึ้น แต่เนื่องจากการรักษาเอช ไอ วีเป็นการรักษามาตรฐานที่ผู้ป่วยต้องได้รับอยู่แล้วและเป็นต้นทุนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ใช้ยา peginterferon และกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง หากนำมาคำนวณอาจทำให้เกิดความไม่คุ้มค่าและผิดหลักจริยธรรม (paradox) ดังนั้น ต้นทุนที่เกิดจากการรักษาเอช ไอ วี จึงไม่นำต้นทุนดังกล่าวมารวมคำนวณ การคำนวณต้นทุนทางการแพทย์ ไม่ได้คำนวณต้นทุนการเปลี่ยนระดับ เพราะมีโอกาสเกิดน้อย (2) สมมติฐานของแบบจำลอง กำหนดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยคงที่ (60 กิโลกรัม) ดังนั้น การขนาดของยา peginterferon alfa 2b เป็นขนาดคงที่ ต่างกับการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งเป็นการคำนวณตามน้ำหนัก แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ติดเชื้อ เอช ไอ วีรวมด้วย กำหนดให้มีการรักษาด้วยยา peginterferon และ ribavirin เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ดังนั้นการแบบจำลองจึงไม่ได้แยกพิจารณาตามสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบี

จากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่พบการศึกษาการคัดกรองรวมกับการรักษาด้วยยาในกลุ่มผู้ป่วย HIV/HCV co-infection สำหรับการศึกษาเรื่องความคุ้มค่าในต่างประเทศของคัดกรองเชื้อ HCV ศึกษาในผู้ป่วย ที่ติดเชื้อ HIV ทุกราย และผลความคุ้มค่าขึ้นอยู่กับความถี่ในการคัดกรอง สำหรับประเทศไทยซึ่ง เป็นประเทศกำลังพัฒนาและมีทรัพยากรทางด้านสาธารณสุขที่จำกัด ดังนั้นเพื่อเป็นการจัดสรรทรัพยากร อย่างเป็นธรรมแก่โรคอื่นๆ นักวิจัยจึงได้กำหนดให้มีการคัดกรองเชื้อ HCV เพียง 1 ครั้งชีวิตเท่านั้น

สำหรับการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษาด้วยยา peginterferon นั้น ในประเทศไทยมีการศึกษาแต่ในกลุ่มประชากรทั่วไปและรายงานผลความคุ้มค่าในราคาที่สูงกว่าราคาปัจจุบัน (ราคา ก่อนที่คณะทำงานต่อรองราคา ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติดำเนินการต่อรอง ราคา) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาในประชากรที่ติดเชื้อ HCV/ HIV co-infection และผลการศึกษา นี้พบว่ามีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย หากเปรียบเทียบกับการศึกษาต่างประเทศ พบว่า Kuehne ในปี 2002 พบว่าการรักษาด้วยยา peginterferon และ ribavirin ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ใน

การศึกษา Kuehne ได้แยกกลุ่มผู้ป่วยตามปริมาณ CD4 และสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซี (16) ในขณะที่ Hornberger ในปี 2006 รายงานผลการศึกษาว่ามีความคุ้มค่าที่ 5,187 เหรียญสหรัฐต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นแต่เป็นการศึกษา ยา peginterferon alfa-2a และ ribavirin เท่านั้น (15)

การนำผลการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น มีข้อพึงระวังเกี่ยวกับบริบทของการนำไปใช้ เช่น หากศึกษาความคุ้มค่าในการรักษาภาคเอกชน จะมีการคิดราคาขายที่ต่างจากการศึกษานี้ หรือการนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในต่างประเทศ ผู้นำไปใช้ควรคำนึงบริบททางสาธารณสุขที่ต่างออกไปด้วย รวมทั้งราคาขายที่นำมาคำนวณในแบบจำลองเป็นราคาที่ได้มาจากผลการต่อรองราคาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ หากนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในบริบทอื่น เช่น การประยุกต์ใช้ในสถานพยาบาลเอกชน อาจต้องพิจารณาปรับเปลี่ยนค่ายาให้เหมาะสม

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาใกล้เคียงความเป็นจริงมากที่สุด อย่างไรก็ตาม การศึกษายังมีข้อจำกัดบางประการดังที่ได้กล่าวข้างต้น ดังนั้น หากนักวิจัยที่มีความสนใจทำการศึกษาเพื่อ ต่อยอดงานวิจัยชิ้นนี้ นักวิจัยจึงเสนอช่องว่างของการศึกษานี้ คือ ควรทำการศึกษาความเป็นไปได้ใน การนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในทางปฏิบัติการ (feasibility analysis) ที่ครอบคลุมถึงปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ศึกษาจำนวนการคัดกรองที่เหมาะสม เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้คำนวณการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) ซึ่งในความเป็นจริงการติดเชื้อซ้ำยังมีโอกาสพบสูงมากในกลุ่ม HIV/HCV co-infection การคัดกรองเพียงครั้งเดียว ตลอดชีพอาจไม่สะท้อนถึงความจริงในทางปฏิบัติมากนัก กล่าวคือ ใช้งบประมาณของประเทศให้เกิด ประโยชน์สูงสุด ในขณะที่สามารถคัดกรองผู้ป่วยได้จำนวนครั้งมาก หรือการศึกษามาตรการอื่นที่สามารถลดโอกาสการติดเชื้อซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เช่น มาตรการลดความอันตราย (harm reduction) เพื่อลดปัญหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีซ้ำ มาตรการการลดการติดเชื้อ HIV และปัญหายาเสพติด

6. เอกสารอ้างอิง

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:74-81.
2. 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.* 2013(In press).
3. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 15;33(4):562-9.
4. Ratanasuwan W, Sonji A, Tiengrim S, Techasathit W, Suwanagool S. Serological survey of viral hepatitis A, B, and C at Thai Central Region and Bangkok: a population base study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004 Jun;35(2):416-20.
5. Chanbancherd P, Paris RM, Torugsa K, de Souza M, Khin Saw Aye M, Chitpong A, et al. High frequency of HIV-1 and hepatitis C co-infection among young Thai men: evidence for a changing pattern of HIV transmission in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003 Sep;34(3):580-2.
6. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Atamasirikul K, Aumkhyan A, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai.* 2004 Nov;87(11):1349-54.
7. Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. *J Virol.* 2009 Aug;83(15):7366-74.
8. ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัส. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2553.
9. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2555: สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย; 2555. Available from: [http://www.thasf.org/files/24.HBV%20and%20HCV%20Guideline%202012%20\(update\).pdf](http://www.thasf.org/files/24.HBV%20and%20HCV%20Guideline%202012%20(update).pdf).
10. พิศพรธน์ วีระยิ่งยง, ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบงบประมาณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง. โครงการศึกษาเพื่อพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ฉบับที่ 1. 2554 2554:147-72.
11. Sungkanuparph S, Wongprasit P, Manosuthi W, Atamasirikul K. Compliance with hepatitis B and hepatitis C virus infection screening among HIV-1 infected patients in a resource-limited setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008 Sep;39(5):863-6.
12. Hahne SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis.* 2013;13:181.

13. John-Baptiste A, Yeung MW, Leung V, van der Velde G, Krahn M. Cost effectiveness of hepatitis C-related interventions targeting substance users and other high-risk groups: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):1015-34.
14. Campos NG, Salomon JA, Servoss JC, Nunes DP, Samet JH, Freedberg KA, et al. Cost-effectiveness of treatment for hepatitis C in an urban cohort co-infected with HIV. *Am J Med*. 2007 Mar;120(3):272-9.
15. Hornberger J, Torriani FJ, Dieterich DT, Brau N, Sulkowski MS, Torres MR, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. *J Clin Virol*. 2006 Aug;36(4):283-91.
16. Kuehne FC, Bethe U, Freedberg K, Goldie SJ. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2545-56.
17. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
18. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2552. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
19. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 2 พ.ศ. 2555.
20. Than NN, Sungkanuparph S, Maek ANW, Kaewkungwal J, Pitisuttithum P. Comparison of clinical outcomes between HIV-infected patients with and without HCV co-infection in a resource-limited setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012 May;43(3):646-51.
21. 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. *Med Decis Making*. 2004 Jan-Feb;24(1):20-9.
22. Chasombat S, McConnell MS, Siangphoe U, Yuktanont P, Jirawattanapisal T, Fox K, et al. National expansion of antiretroviral treatment in Thailand, 2000-2007: program scale-up and patient outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 15;50(5):506-12.
23. Riewpaiboon A. Standard Cost Lists for Health Technology Assessment. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP); 2011.
24. งานระบบยาแห่งชาติและสารสนเทศ กลุ่มงานพัฒนาระบบ สำนักงาน. ราคายาที่ผู้ประกอบการเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine-price/quotations>.
25. Yang R, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. Performance evaluation and comparison of the newly developed Elecsys anti-HCV II assay with other widely used assays. *Clin Chim Acta*. 2013 Nov 15;426:95-101.

26. Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, Schrenk UM, Clauson M, Pacheco DM, et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis.* 2003 Nov 15;188(10):1498-507.
27. Nunez M, Camino N, Ramos B, Berdun MA, Barreiro P, Losada E, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2005;10(5):657-62.
28. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004 Jul 29;351(5):451-9.
29. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology.* 2009 Jan;49(1):22-31.
30. Berenguer J, Gonzalez-Garcia J, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Hernando A, et al. Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1256-63.
31. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
32. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Dec 15;292(23):2839-48.