

โครงงานวิจัย

เรื่อง "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรค
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง"

เสนอ

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะกรรมการพัฒนาปัญญาหลัก

แห่งชาติ พ.ศ. 2555-2558

โดย

ภญ.วรัญญา รัตนวิภาพงษ์

ภญ.ธันธิมา สุวรรณถาวรกุล

ผศ.ดร.พญ.ธัญญรัตน์ อโนทัยสินทวี

นายทรงยศ พิลาสันต์

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ตุลาคม 2558

1. บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus หรือ HCV) จำแนกได้เป็น 2 ชนิด ตามระยะเวลาของการเป็นโรค คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) โดยผู้ติดเชื้อส่วนมาก (ร้อยละ 75-85) จะพัฒนาไปเป็นผู้ติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง และสามารถพัฒนาไปเป็นโรคตับแข็ง (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 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนมากอาจไม่มีอาการแสดงดังกล่าว (2)

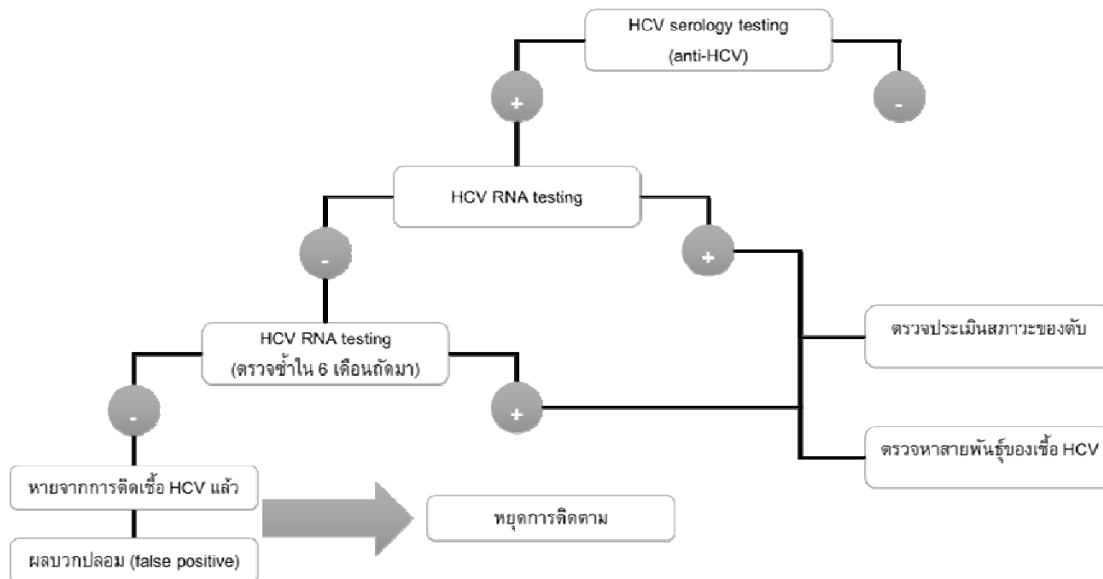
ในปัจจุบันเชื้อ HCV สามารถจำแนกได้เป็น 7 สายพันธุ์ (genotype) คือ สายพันธุ์ 1-7 แต่ละสายพันธุ์มีความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน รวมถึงมีการกระจายตัวที่หลากหลายตามภูมิภาคของโลก เช่น สายพันธุ์ 1-3 เป็นสายพันธุ์ที่สามารถพบได้ทั่วโลก ในขณะที่สายพันธุ์อื่นสามารถพบได้เพียงบางภูมิภาคของโลกเท่านั้น 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 พบความชุกของการติดเชื้อร้อยละ 2.15 ในประชากรอายุ 2-60 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.8 ในประชากรอายุ 21-60 ปี (6) นอกจากนี้พบว่า ความชุกของการติดเชื้อ HCV เพิ่มขึ้นในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ร้อยละ 8.4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus, HIV) (7) และความชุกของผลการตรวจ anti-HCV ที่เป็นบวกมากกว่าร้อยละ 80 ในกลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดด้วยวิธีฉีด (injection drug users, IDU) (8)

ดังนั้นการคัดกรองการติดเชื้อ HCV ในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่ประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อการวินิจฉัยโรคและการรักษาอย่างทันท่วงที ตลอดจนลดการแพร่กระจายของโรคไปยังผู้อื่นได้ โดยองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้พิจารณาในประชากรกลุ่มต่อไปนี้ (9)

- ผู้ใช้หรือเคยใช้ยาเสพติดด้วยวิธีฉีด
- ผู้ใช้หรือเคยใช้ยาเสพติดทางการสูดดม เช่น ในผู้ใช้อุปกรณ์การเสพแบบสูดดมโคเคนร่วมกับผู้อื่น
- ผู้ได้รับการถ่ายเลือดในช่วงก่อนมีการตรวจซีรัม (serological testing) ในผู้บริจาคเลือดหรือผู้ที่ได้รับการบริจาคเลือดในประเทศที่การตรวจซีรัมในผู้บริจาคเลือดไม่ได้มีการปฏิบัติเป็นปกติ
- ผู้ที่มีการสักหรือการเจาะตามร่างกาย

- ผู้ติดเชื้อ HIV
- ผู้ที่มีคู่นอนติดเชื้อ HCV
- ผู้ต้องขังและอดีตผู้ต้องขัง
- เด็กที่คลอดจากมารดาที่มีการติดเชื้อ HCV

สำหรับแนวทางการคัดกรองการติดเชื้อ HCV ที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก (9) และสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (10) คือ การตรวจภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี (HCV serology testing) เพื่อหาซีรัม anti-HCV และการตรวจ HCV ribonucleic acid (HCV RNA) ในกรณีที่ผลตรวจซีรัม anti-HCV ให้ผลบวก สำหรับแนวทางของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้แนะนำเพิ่มเติมให้มีการตรวจ HCV RNA ซ้ำอีกครั้งหนึ่ง ภายใน 6 เดือนในกรณีที่ผลตรวจซีรัม anti-HCV ให้ผลลบ โดยผู้ที่มีผลตรวจ HCV RNA เป็นบวกจะได้รับการตรวจประเมินสถานะของตับและตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อ HCV เพื่อพิจารณาแนวทางการรักษาต่อไป ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แนวทางการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 (10) ระบุแนวทางการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (สูตร PR) แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งมีระยะเวลาการรักษาที่แตกต่างกันตามสายพันธุ์ของโรคและโรคร่วมอื่นๆ ยาสูตรมาตรฐานได้บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 ในบัญชี จ(2) โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ HCV เรื้อรังสายพันธุ์ 1, 2, 3 และ 6 ในผู้ติดเชื้อที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปี ที่ไม่ได้เคยได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดร่วมกันมาก่อน และได้รับการตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) รวมถึงไม่มีข้อห้ามในการรักษา (ดูภาคผนวก 1) (11, 12)

ตารางที่ 1 ตารางบริหารยาสูตรมาตรฐานด้วยยา peginterferon และยา ribavirin

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

แม้ว่ายาสูตร PR จะเป็นสูตรยามาตรฐานที่หลายๆ ประเทศแนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HCV (2, 10, 13, 14) แต่ยังคงมีข้อจำกัดในการรักษาบางประการ กล่าวคือ peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b เป็นยาฉีด มีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างต่ำ และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาก่อนข้างมาก เช่น ปวดข้อ คลื่นไส้ ระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่ฉีดยา ก่อให้เกิดอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptom) และในบางกรณีอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต (life-threatening adverse reaction) เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (neutropenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำแบบทุติยภูมิ (thrombocytopenia) ภาวะโลหิตจาง (anemia) รวมถึงอาการทางจิตเวช (psychiatric disorder) ที่อาจนำไปสู่การฆ่าตัวตายได้ (13, 15) ด้วยเหตุนี้ จึงมีการแนะนำให้รักษาโรคติดเชื้อ HCV ด้วยยาใหม่ sofosbuvir (SOF) ที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าและเกิดอาการข้างเคียงได้น้อยกว่าสูตรยามาตรฐาน

ยา sofosbuvir เป็นยาชนิดเม็ดในกลุ่ม direct-acting antiviral agents (DAAs) ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ HCV RNA แบบจำเพาะ ทำให้มีคุณสมบัติการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ HCV ดีขึ้น ระยะเวลาการรักษาและการดื้อยาน้อยลง ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยลงเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐาน (16) ปัจจุบันยา sofosbuvir ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (17) องค์การแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency หรือ EMA) (18) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย (19) โดยมีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมสำหรับรักษาโรคติดเชื้อ HCV สายพันธุ์ 1, 2, 3 และ 4 ที่จำเป็นต้องให้การรักษาร่วมกับ peginterferon และ/หรือ ribavirin ระยะเวลาการรักษานาน 12 หรือ 24 สัปดาห์ ขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อ HCV และโรคร่วมอื่นๆ

การรักษาโรคติดเชื้อ HCV ด้วยสูตร sofosbuvir-based regimens สามารถจำแนกได้เป็นหลายสูตร การรักษาร่วมกับสายพันธุ์ของเชื้อ HCV และโรคร่วมอื่นๆ องค์การอนามัยโลก (9) ระบุแนวทางการรักษาดังนี้

การรักษาด้วยยา sofosbuvir ร่วมกับยา ribavirin (SOF+ribavirin) ในผู้ติดเชื้อ HCV สายพันธุ์ 2 และ 3 และยา sofosbuvir ร่วมกับยา ribavirin และยา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b (SOF+PR) ในผู้ติดเชื้อ HCV สายพันธุ์ 1, 3 และ 4 สำหรับแนวทางปฏิบัติของประเทศไทย (20) สูตรการรักษา sofosbuvir-based regimens ได้แก่ สูตร SOF+PR, ยา sofosbuvir ร่วมกับยา daclatasvir (SOF+DCV) และยา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV) สามารถครอบคลุมการรักษาได้ทุกสายพันธุ์ ดังนั้น ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีก่อนพิจารณาทางเลือกในการรักษา

จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อนด้วยสูตรการรักษา PR เทียบกับการรักษาด้วยสูตร sofosbuvir-based regimens (21) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร 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 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร sofosbuvir-based regimens ที่ไม่มี PR ร่วมด้วย มีโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางลดลงเหลือเพียงร้อยละ 0.9 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยสูตร SOF+PR และสูตร PR เพียงอย่างเดียว ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวร้อยละ 17.7 และร้อยละ 25.4 ตามลำดับ

หลักฐานเรื่องประสิทธิภาพของการรักษาที่ดีขึ้นและอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ลดลง ส่งผลให้ยา sofosbuvir ถูกบรรจุไว้ใน WHO Model List of Essential Medicine (22) และเป็นยาที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (10) และองค์การอนามัยโลก (9) แนะนำให้ใช้ อย่างไรก็ตาม ยา sofosbuvir มีราคาสูงมากเมื่อเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐานในปัจจุบัน จากการรายงานในต่างประเทศพบว่า ราคายา sofosbuvir ในประเทศสหราชอาณาจักรอยู่ที่ 35,000 ปอนด์ต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 1.9 ล้านบาท¹ (23) และ 84,400 เหรียญสหรัฐต่อระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์ หรือประมาณ 3 ล้านบาท² ในประเทศสหรัฐอเมริกา (24) ดังนั้น การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir จึงเป็นข้อมูลสำคัญในการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาแก่ผู้ป่วยของระบบประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน และไม่เป็นภาระด้านงบประมาณต่อผู้ให้บริการและ/หรือกองทุนประกันสุขภาพ

ในการนี้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2558 จึงได้มีมติมอบหมายให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจัดทำข้อมูลเภสัชเศรษฐศาสตร์ได้แก่ การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกยา sofosbuvir เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในบัญชียา จ(2) ตามข้อบ่งใช้ที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้เสนอ คือ ใช้เป็นยาเสริม

¹ เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

² เทียบกับค่าเงินปี พ.ศ. 2558

ร่วมกับยา peginterferon และ ribavirin สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง โดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) เป็นผู้ดำเนินการจัดทำข้อมูลดังกล่าว

2. คำถามงานวิจัย

การรักษาด้วยยา sofosbuvir โดยใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาอื่นๆ ในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรังมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยหรือไม่

3. วัตถุประสงค์การศึกษา

- 3.1. ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม DAAs สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง
- 3.2. เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon alpha ร่วมกับยา ribavirin
- 3.3. เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคติดเชื้อ HCV ชนิดเรื้อรัง

4. วิธีการศึกษา

4.1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (meta-analysis)

4.1.1. ขั้นตอนในการสืบค้นข้อมูล (Search strategy)

ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ 2 ฐานข้อมูลคือ Medline และ Scopus โดยดำเนินการสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 มีการกำหนดคำถามวิจัยตามหลัก PICO ดังนี้

- 1) ประชากร (Population): ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังทุกสายพันธุ์ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และ/หรือที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR) โดยมี/หรือไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection)
- 2) การรักษา (Intervention): การรักษาสูตร sofosbuvir-based regimens โดยมีนิยามครอบคลุม 3 สูตรการรักษา คือ สูตรการรักษา sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b และ ribavirin (SOF+PR) สูตรการรักษา sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir (SOF+DCV) และสูตรการรักษา sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV)

- 3) การรักษาเปรียบเทียบ (Comparison): การรักษาสูตรมาตรฐาน คือ สูตรการรักษา peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR)
- 4) ผลลัพธ์ (Outcome): การตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 12; SVR12)

ทั้งนี้ มีคำค้น (search terms) ที่ใช้ในฐานข้อมูล Medline และ Scopus ดังนี้

4.1.2. 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 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))))

4.1.3. การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาทบทวน (Study selection)

ใช้ผู้วิจัย 2 คน ทำการคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่สืบค้นได้จากขั้นตอนดังกล่าวข้างต้น โดยในขั้นแรกผู้วิจัยทำการคัดเลือกโดยดูจากหัวข้อ (title) และบทคัดย่อ (abstract) จากนั้นทำการคัดเลือกจากนิพนธ์ฉบับเต็ม (full text) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้า (inclusion criteria) ดังนี้

- 1) เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ
- 2) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังใน
 - 2.1) ทุกสายพันธุ์ยกเว้นสายพันธุ์ 3 ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และ/หรือที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร PR โดยมี/หรือไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection)

- 2.2) สายพันธุ์ 3 ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และ/หรือที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตร PR โดยมี/หรือไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (HIV-HCV co-infection)
- 3) เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยเปรียบเทียบสูตรการรักษาต่อไปนี้
- a) peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin (PR)
 - b) sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa ชนิด 2a หรือ 2b และ ribavirin (SOF+PR)
 - c) sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir (SOF+DCV)
 - d) sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV)
- 4) มีการวัดผลการรักษาออกมาเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 12 หรือ SVR12)

ผู้วิจัยทั้ง 2 คน ทำการคัดเลือกงานวิจัยแบบเป็นอิสระต่อกัน เมื่อมีความเห็นไม่ตรงกันในการคัดเลือกงานวิจัยให้มีการจัดประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกัน

4.1.4. การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล (Data extraction)

ภายหลังคัดเลือกงานวิจัย ผู้วิจัยรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูลของแต่ละงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามา ดังนี้

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย ประกอบด้วย
 - ชื่อผู้นิพนธ์
 - ปีที่ตีพิมพ์
 - ลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษา ได้แก่ อายุเฉลี่ย ดัชนีมวลกาย ปริมาณ HCV RNA ในเลือด ร้อยละของเพศชายต่อเพศหญิง ภาวะพังผืดในตับ
- 2) ประสิทธิภาพของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ประกอบด้วย
 - การตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ โดยที่ตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 12 หรือ SVR12)

โดยนิยามของการตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด คือ การมีปริมาณ HCV RNA ในเลือดต่ำกว่าระดับที่สามารถตรวจวัดได้ (lower limit of detection หรือ LLOD)

- 3) อาการข้างเคียงของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ประกอบด้วย

- ภาวะโลหิตจาง (anemia)
- อาการอ่อนเพลีย (fatigue)
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง (serious adverse event; SAE)

โดยนิยามของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรง คือ เสียชีวิต ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น

4.2.การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-based economic evaluation) ได้แก่ แบบจำลอง Decision tree และ Markov ทั้งนี้ แนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และ 2 (25, 26)

4.2.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทุกสายพันธุ์ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ทั้งที่มีและไม่มีโรคติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบบีและเอชไอวี โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และผู้ป่วยที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตรมาตรฐาน ได้แก่ ยา peginterferon alfa ชนิด 2a ร่วมกับยา ribavirin ทั้งนี้ หากผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย จะพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในระยะเริ่มต้นที่ตับยังทำงานได้ดี (compensated cirrhosis) เนื่องจากไม่มีข้อห้ามของการรักษา

4.2.2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ใช้เปรียบเทียบ

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ ภายใต้สถานการณ์ดังต่อไปนี้

- 1) การรักษาด้วยสูตรยาดังต่อไปนี้
 - a) peginterferon alfa ชนิด 2a ร่วมกับ ribavirin (PR) ซึ่งเป็นการรักษาสูตรมาตรฐานในปัจจุบัน
 - b) sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon alfa ชนิด 2a และ ribavirin (SOF+PR)
 - c) sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir (SOF+DCV)
 - d) sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir (SOF+LDV)

- 2) การคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและรักษาด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้น ทั้งนี้ การคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะพิจารณาเฉพาะประชากรกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ที่ได้รับเลือดหรือสารประกอบของเลือดก่อนปี พ.ศ. 2535 ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่จำเป็นต้องได้รับฟอกเลือด ผู้ที่ฉีดยาเสพติดเข้าทางเส้นเลือด กลุ่มชายรักชาย และผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี เป็นต้น

4.2.3. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่สนใจในการศึกษานี้ได้แก่

- 1) การตอบสนองต่อการรักษา (sustained virological response, SVR) ที่ 12 สัปดาห์ ภายหลังหยุดการรักษา
- 2) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีชีวิต (life-years)
- 3) ประสิทธิภาพในรูปแบบจำนวนปีสุขภาวะ (quality adjusted life years, QALYs)

4.2.4. มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ (Budget holder perspective)

4.2.5. กรอบเวลา

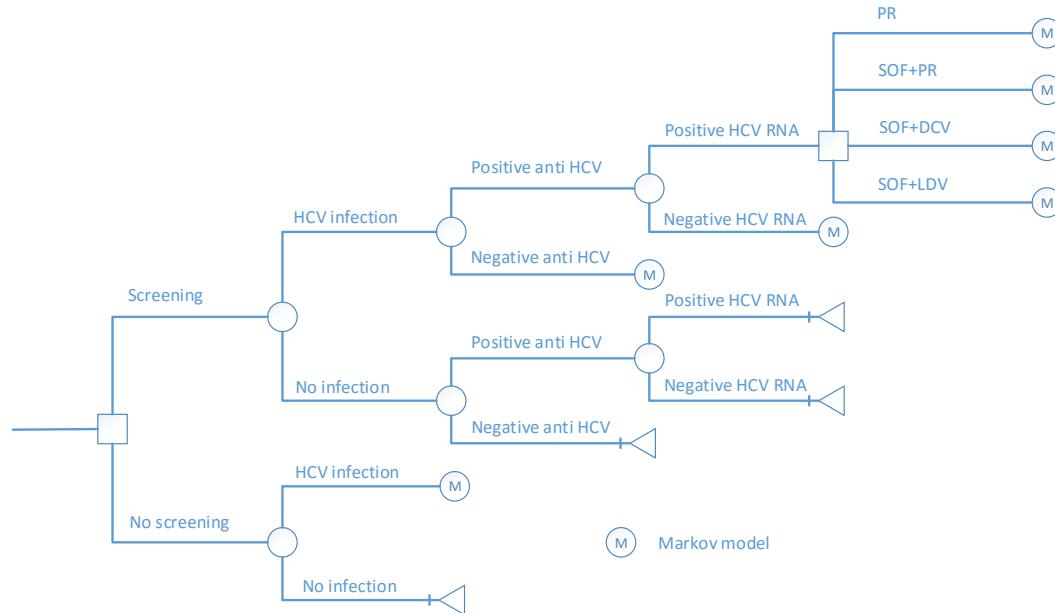
กำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมตลอดชีพของผู้ป่วย (life time) เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

4.2.6. อัตราส่วนลด

เนื่องจากกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี การศึกษานี้จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับ ร้อยละ 3 อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

4.2.7. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ แบบจำลอง Decision tree (ภาพที่ 2) และ Markov (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 แบบจำลอง decision tree แสดงสถานการณ์ในการคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบซีและรักษาด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ

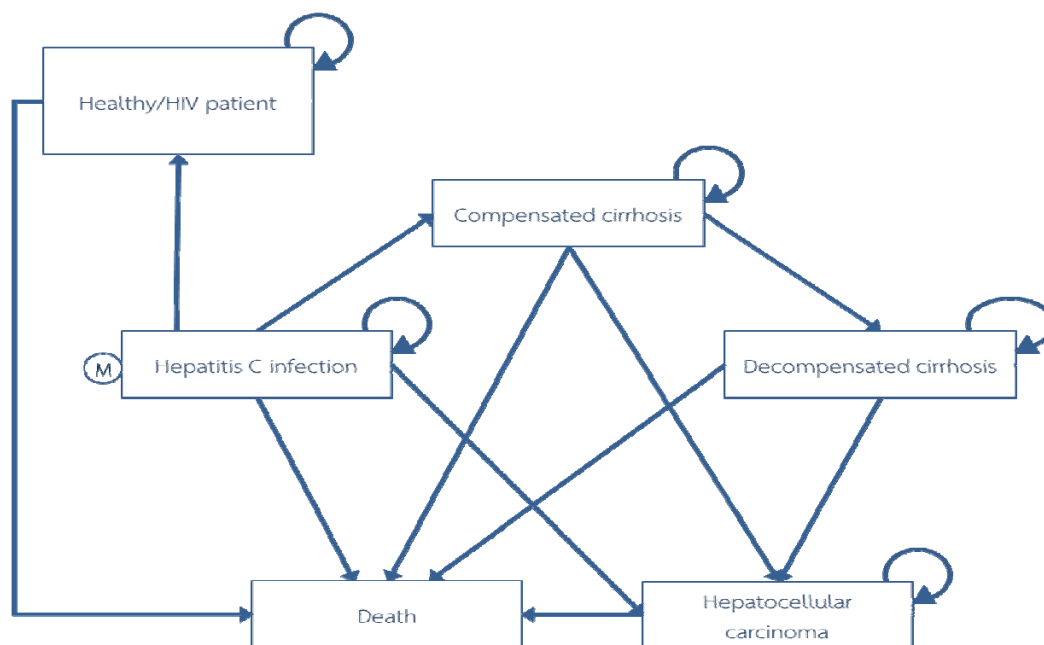
แบบจำลอง decision tree (ภาพที่ 2) แสดงสถานการณ์การคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบซีและรักษาสูตรยาในทางเลือกต่างๆ โดยเริ่มต้นจากการคัดกรองประชากรกลุ่มเสี่ยงด้วยการตรวจเลือดเพื่อหาแอนติบอดีของไวรัสตับอักเสบซี (anti-HCV) หลังจากนั้น ยืนยันผลด้วยการตรวจปริมาณไวรัสตับอักเสบซีในเลือด (HCV RNA) หากผู้ที่มีผลการตรวจยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง จะได้รับการรักษาด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ ดังนี้

ยาสูตรมาตรฐาน PR คือการรักษาด้วยยา peginterferon alfa ชนิด 2a ร่วมกับยา ribavirin นาน 48 สัปดาห์

ยาสูตร PR based regimen (SOF+PR) คือ การรักษาด้วยยา sofosbuvir ร่วมกับยา peginterferon alfa ชนิด 2a และ ribavirin นาน 12 สัปดาห์

ยาสูตร non-PR based regimens (SOF+DCV) คือ การรักษาด้วยยา sofosbuvir ร่วมกับยา daclatasvir นาน 12 สัปดาห์

ยาสูตรผสม sofosbuvir และ ledipasvir (SOF+LDV) คือ การรักษาด้วยยาสูตรผสมในเม็ดเดียวกันระหว่าง sofosbuvir และ ledipasvir นาน 12 สัปดาห์



ภาพที่ 3 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง

แบบจำลอง Markov (ภาพที่ 3) แสดงการดำเนินไปของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง ประกอบด้วยสถานะสุขภาพ 6 สถานะ เริ่มจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C infection) หากมีสถานะปกติที่ตรวจไม่พบ HCV RNA จะกลับมาเป็นสถานะปกติ (healthy person) หรือเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว (HIV patient) ในกรณีการติดเชื้อร่วม HIV/HCV coinfection แต่หากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง จะมีโอกาสพัฒนาไปสู่ภาวะอักเสบของตับจนเกิดตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) ตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ซึ่งผู้ป่วยอาจเสียชีวิต (death) จากการดำเนินไปของโรคในแต่ละสถานะหรือจากสาเหตุอื่นๆ ได้ ในแบบจำลอง Markov กำหนดให้สถานะสุขภาพสามารถเปลี่ยนแปลงได้ภายใน 1 รอบปี (cycle length)

4.2.8. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ประสิทธิภาพของยา ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमान ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ต่างๆ (transitional probability) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับข้อมูลด้านระบาดวิทยาทั้งในและต่างประเทศ รวมทั้งข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจากกรมควบคุมโรค เพื่อนำมาคำนวณหาความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลด้านระบาดวิทยาจะแบ่งเป็นของผู้ป่วย 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน และ 2) ผู้ป่วยที่เคยล้มเหลวจากการได้รับยาสูตรมาตรฐาน PR

ต้นทุน การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่

- 1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ เช่น ค่าใช้จ่ายในการคัดกรอง การตรวจวินิจฉัย การรักษา และการติดตามผลจากการรักษา
- 2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าที่พักและค่าอาหารของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน

โดยต้นทุนต่างๆ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและฐานข้อมูลในประเทศ เช่น โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ฐานข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในจากสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ เป็นต้น สำหรับราคายาอ้างอิงจากราคาที่บริษัทเสนอสำหรับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยและ/หรือราคายาที่เสนอเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ค่าอรรถประโยชน์ ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่างๆ อ้างอิงจากการศึกษาของ พิศพรรณและคณะ (27) ซึ่งได้มาจากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน

ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ อ้างอิงข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของโรค จากกรมควบคุมโรค สำหรับต้นทุนจะรวมเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการคัดกรอง การตรวจวินิจฉัย การรักษา และการติดตามผลจากการรักษา

4.2.9. การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังด้วยสูตรยาในทางเลือกต่างๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ที่กำหนดโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ทำการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดย

- 1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นด้วยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian Interval method โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

(95% credible interval) ของตัวแปร ซึ่งจะช่วยให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram

- 2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพะ ที่เพิ่มขึ้น
- 3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (Threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เพื่อวิเคราะห์ว่าราคาของยาควรลดลงเหลือเท่าใด จึงจะทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

คาดการณ์ภาระด้านการเงินของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ หากมีการบรรจุยา sofosbuvir ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง เปรียบเทียบกับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังด้วยสูตรยามาตรฐาน PR

5. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล

นำเสนอผลการศึกษาและจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขและคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์เสนอต่อ รวมทั้งเผยแพร่ข้อมูลการศึกษาต่อสาธารณชนอย่างกว้างขวาง ทั้งนี้ รายงานผลการวิจัยและผลงานที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทั้งในและต่างประเทศจะระบุไว้ในกิตติกรรมประกาศว่า “สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขเป็นผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้ ซึ่งเป็นการศึกษาภายใต้โครงการวิจัยเพื่อการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา เพื่อจัดทำข้อมูลด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ”

6. แผนการดำเนินงาน

การดำเนินงาน	กรอบระยะเวลา (เดือนที่)									
	ปี พ.ศ. 2558					ปี พ.ศ. 2558				
	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.
ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำโครงร่างงานวิจัย	↔									
ประชุมผู้เชี่ยวชาญและพัฒนาโครงร่างงานวิจัย	↔	↔								
ติดต่อขอข้อมูล		↔	↔	↔	↔					
วิเคราะห์ข้อมูล		↔	↔	↔	↔					
จัดทำรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น						↔				
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย							↔			
นำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข และปรับปรุงงานวิจัยตามข้อเสนอแนะ								↔		
จัดทำรายงานผลการศึกษาระดับสมบูรณ์									↔	
นำเสนอผลการศึกษาผลการศึกษาระดับสมบูรณ์ต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข										↔
นำเสนอผลการศึกษาผลการศึกษาระดับสมบูรณ์ต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ										↔

7. ทีมวิจัย

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 1. ญญ.วรัญญา รัตนวิภาพงษ์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 2. ญญ.ธันธิมา สุวรรณถาวรกุล | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 3. ผศ.ดร.พญ.ธัญญรัตน์ โนทัยสินทวี | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 4. นายทรงยศ พิลาสันต์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| 5. ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

8. แผนงบประมาณ

กิจกรรม	รายละเอียด	งบประมาณ (บาท)	รวม (บาท)
1. ค่าตอบแทน			420,000
1.1. นักวิจัย	3 คน x 4 เดือน x 25,000 บาท	276,000	
1.2. ผู้ช่วยนักวิจัย	2 คน x 4 เดือน x 18,000 บาท	144,000	
2. ค่าดำเนินการ			68,000
2.1. ค่าจัดประชุมทีมวิจัย (ค่าเครื่องดื่มอาหารว่างและจัดเตรียมเอกสาร)	3 ครั้ง x 1,000 บาท	3,000	
2.2. ค่าจัดการประชุมผู้เชี่ยวชาญและ นักวิชาการ	2 ครั้ง x 30,000 บาท	60,000	
2.3. ค่าจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และ สื่อสิ่งพิมพ์อื่นๆ	5,000 บาท	5,000	
งบประมาณรวมทั้งสิ้น			488,000

9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจคัดเลือกยา sofosbuvir เพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติและคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้งสามารถนำไปใช้ในการต่อรองราคายากับบริษัทผู้ผลิตหรือจำหน่าย

10. เอกสารอ้างอิง

1. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS VH, and TB Prevention. Hepatitis C information. Overview and Statistics [Internet]. 21 September, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>.
2. World Health Organization. Hepatitis C Fact sheet. Symptoms [Internet]. 1 September, 2015. 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. PubMed PMID: 25069599. Pubmed Central PMCID: 4303918.

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. PubMed PMID: 25962112. Pubmed Central PMCID: 4427325.
5. Global Burden Of Hepatitis CWG. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. Journal of clinical pharmacology. 2004 Jan;44(1):20-9. PubMed PMID: 14681338.
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. PubMed PMID: 18035806.
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. PubMed PMID: 20682895. Pubmed Central PMCID: 2911198.
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. PubMed PMID: 21802134. Pubmed Central PMCID: 3285467.
9. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014. 122 p. p.
10. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย; 2558.
11. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. แนวทางการกำกับใช้ยา Peginterferon alfa (ชนิด 2a หรือ 2b) ร่วมกับ Ribavirin ขอบ่งใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง genotype 1, 2, 3, 6.
12. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
13. 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:CD005441. PubMed PMID: 24585509.
14. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014.
15. 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. PubMed PMID: 20308722.

16. 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. p. 289-320.
17. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 2013 [cited 2015 3 September]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=204671&TABLE1=OB_Rx.
18. European Medicine Agency. Sovaldi 2014 [cited 2015 3 September]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
19. สืบค้นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต [Internet]. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. [cited 8 October, 2015]. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
20. ฉันทิมา สุวรรณถาวรกุล, ทรงยศ พิลาสันต์, วรัญญา รัตนวิภาพงษ์. รายงานการประชุมให้ข้อคิดเห็นต่อโครงร่างวิจัยเรื่อง "การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของยา sofosbuvir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง". โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2015 14 August, 2015. Report No.
21. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstant A, and Teerawattananon Y. Efficacy of direct-acting antiviral agents for treatment naïve Hepatitis C genotype 1: A systematic review and network meta-analysis. 2015.
22. 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. 55 p. p.
23. Freeman H. Miracle three-month course drug heralds the end of hepatitis C in Britain: DailyMail.com; 2014 [cited 2015 3 September]. Available from: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2550029/Miracle-three-month-course-drug-heralds-end-hepatitis-C-Britain.html>.
24. Harris G. Maker of Costly Hepatitis C Drug Sovaldi Strikes Deal on Generics for Poor Countries: The New York Times;; 2015 [cited 2015 3 September]. 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.
25. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระพัฒน์นันท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบูรณ์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: กราฟิโก ซิสเต็มส์; 2550.
26. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระพัฒน์นันท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: วชรินทร์ พี.พี.; 2556.

27. พิศพรรณ วีระยิ่งยง ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ, 2554.

ภาคผนวก 1

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

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

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

1.2 ก่อนการรักษา แพทย์ผู้ทำการรักษา ต้องกรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดและต้องกรอกแบบฟอร์มในการรักษาต่อเนื่องในเดือนที่ 5 และทุก 3 เดือนในครั้งต่อไป

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคคือ

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

2.2 สามารถยืนยันภาวะพังผืดในตับด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังต่อไปนี้

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

2.2.2 ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness) โดยเครื่อง transient elastography หรือ ultrasound

elastography หรือ MRI elastography

2.3 ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ต้องสามารถตรวจหรือส่งตรวจ HIV RNA และ CD4 ได้ โดยมีแพทย์ร่วมดูแลรักษาโรคติดเชื้อ HIV

2.4 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้รับหนังสืออนุมัติบัตร หรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาผู้เชี่ยวชาญทางระบบทางเดินอาหาร หรือ

3.2 เป็นแพทย์อายุรกรรมที่ปฏิบัติงานด้านโรกระบบทางเดินอาหารไม่น้อยกว่า 5 ปี โดยได้รับการรับรองจากผู้อำนวยการ

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

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

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

4.2 ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่สมควรได้รับการรักษา ต้องมีคุณสมบัติทุกข้อต่อไปนี้

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

4.2.2 มีความเข้าใจและพร้อมที่จะรับการรักษา พร้อมทั้งต้องมีการลงลายมือชื่อในใบแนะนำการปฏิบัติตนในการใช้ยา

4.2.3 มีอายุ 18-65 ปี

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

4.2.5 ตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะพังผืดในตับด้วยวิธีการใดวิธีการหนึ่งดังต่อไปนี้

1) ผลการเจาะตับพบว่ามี significant fibrosis (F2)

(ค่า fibrosis score จาก Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ F2)

2) มีผล liver stiffness measurement ดังนี้

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

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

4.2.6 เป็นตับแข็งระยะเริ่มต้น ที่ตับยังทำงานได้ดี โดยมีค่า Child-Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6

4.3 ต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน

4.4 ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ต้องมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง คือ

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

4.4.2 ผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส ต้องมี CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 500 cell/mm³

4.5 ในกรณีมีโรคมาเรียมาร่วมด้วย 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 โรคไตเรื้อรังเป็นพิษ

5.6 เป็นโรคพิษสุราเรื้อรัง

5.7 ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด

5.8 ผู้ป่วยที่ยังใช้สารเสพติด

6. เกณฑ์การหยุดยา

6.1 ระยะเวลาของการรักษา

6.1.1 ผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 2, 3 ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบเป็นเวลา 24 สัปดาห์

6.1.2 ผู้ป่วยติดเชื้อชนิด genotype 1, 6 ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบเป็นเวลา 48 สัปดาห์

6.1.3 ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-HCV genotype 1, 2, 3, 6 ได้รับการรักษาไม่เกิน 48 สัปดาห์

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

6.3 โรคร่วมเดิมที่เป็นอยู่กำเริบมากขึ้นจนไม่สามารถควบคุมได้

6.4 ไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ยาที่ได้ลงลายมือชื่อไว้แล้ว และแพทย์ผู้รักษาเห็นสมควร

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

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

6.7 ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างรับการรักษา

7. กรอบแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด

8. ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาที่แนะนำ

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

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

หมายเหตุ

1. ห้ามเปลี่ยนชนิดยาระหว่าง peginterferon alfa ชนิด 2a กับ peginterferon alfa ชนิด 2b ในการรักษาผู้ป่วยรายเดียวกัน

2. ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีชนิด genotype 1, 6 ต้องมีการปรับขนาดยา ribavirin ตามน้ำหนักร่างกาย (ขนาดที่ใช้ 11-16 mg/kg/day)

3. ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ได้ยาด้านไวรัส (HAART) ห้ามใช้ didanosine (DDI) ในระหว่างการรักษาด้วย peginterferon + ribavirin หากผู้ป่วยได้รับ zidovudine (AZT) และ stavudine ควรเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นก่อนการรักษาเพื่อลดอันตรกิริยาที่ยา ribavirin มีต่อยาเหล่านี้

9. การประเมินผลการรักษา

ให้ประเมินผลการรักษาด้วยการตรวจ HCV RNA ด้วยวิธี quantitative ดังนี้

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

ดังนี้

- ตรวจ HCV RNA ในวันที่สิ้นสุดการรักษา (End-of-treatment response; ETR)

- ตรวจ HCV RNA ที่ 24 หรือ 48 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา (Sustained virological response; SVR)

9.2 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