

รายงานผลการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยาต้านไวรัส
ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก



รายงานผลการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ
ของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก

A cost-utility and budget impact analysis of darunavir-based regimens for
treatment-experienced patients with
multidrug-resistant HIV-1 infection in Thailand.

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ตุลาคม 2559

รายงานผลการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ

ของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก

รายชื่อนักวิจัย/คณะวิจัย

ภญ.พนิดา อยู่เพชร	โรงพยาบาลราชวิถี
ภญ.พัทธรา ลิขหรรค์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นางสาวชลิตา เขมวรานันท์	โรงพยาบาลราชวิถี
ดร.นภา สิงห์วีระธรรม	สถาบันพระบรมราชชนก

ที่ปรึกษาโครงการ (ถ้ามี)

ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ดร.นพ.วิวัฒน์ พิรพัฒน์โกศล	มูลนิธิวิจัยและพัฒนานโยบาย
พญ.อัจฉรา ธีรรัตน์กุล	ศูนย์ความร่วมมือไทย-สหรัฐด้านสาธารณสุข



งานนี้ได้รับอนุญาตภายใต้ครีเอทีฟคอมมอนส์ แสดงที่มา ไม่ใช่เพื่อการค้า ไม่ดัดแปลง



HITAP



HITAP THAI



HITAP THAI



HITAP.NET



www.hitap.net

คำนำ

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยด้วยยาต้านไวรัสพัฒนาขึ้นมาเป็นลำดับ ซึ่งส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีโอกาสเข้าถึงยาต้านไวรัสอย่างครอบคลุม อย่างไรก็ตามพบว่าการดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากมีโครงการเอดส์แห่งชาติในประเทศไทย ยาต้านไวรัสที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ได้แก่ยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc อย่างไรก็ตาม ยาต้านไวรัสเหล่านี้ยังไม่ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การเข้าถึงยายังมีข้อจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยต้องแบกรับภาระค่ายาทั้งหมด และยังมีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาเหล่านี้ในประเทศ ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสามในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์เพื่อประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะผู้วิจัย

ตุลาคม 2559

บทสรุปผู้บริหาร

1. ที่มา

การดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในประเทศไทย ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรแรกและสูตรทางเลือกแล้วล้มเหลว (virological failure) และตรวจพบว่าดื้อยา แพทย์จะพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสตัวใหม่ในการรักษาหากประวัติบ่งชี้ว่าไม่สามารถใช้ยาต้านไวรัสเดิมได้ อย่างไรก็ตามทางเลือกในการรักษามีราคาค่อนข้างสูง และยังไม่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ติดเชื้อที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาสูตรใหม่ได้

2. วัตถุประสงค์

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

3. วิธีการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกด้วยแนวทางการรักษา 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) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก และมีอายุ 17 ปีขึ้นไป โดยทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้มุมมองทางสังคมและมีการรอบระยะเวลาตลอดชีวิต ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทั้งโอกาสการเปลี่ยนสถานะ, ต้นทุน, ผลลัพธ์ทางสุขภาพ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ โดยต้นทุนที่เกิดขึ้นในอดีตจะถูกปรับให้เป็นมูลค่าในปี พ.ศ. 2558 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค ทั้งนี้มูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในอนาคตถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบันโดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 และทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี Probabilistic sensitivity analysis

4. 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 จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณ จำนวน 450,973,677 บาท ใน 5 ปี จากการใช้สูตรทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC

สรุปผล: จากผลการศึกษา หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ด้วยสูตรยาทุกทางเลือกไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตาม

พบว่าต้นทุนตลอดชีพของการรักษาด้วยสูตรทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC มีต้นทุนต่ำสุด จำนวน 5.7 ล้านบาท และเพิ่มปีสุขภาวะขึ้นประมาณ 10 ปี

5. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. เนื่องจากราคายา Raltegravir ค่อนข้างสูง หากสามารถต่อรองราคายาลง โดยลดราคายาเป็น 69.75 บาท ต่อเม็ด หรือ 50,921 บาทต่อปี (ลดราคาร้อยละ 59.6) ทางเลือก 3) DRV/r+RAL+TDF+3TC จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ และสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้นประมาณ 4 ปี ต่อราย ด้วยงบประมาณที่เพิ่มขึ้นประมาณ 451 ล้านบาทใน 5 ปี

2. หากสามารถต่อรองราคายา Raltegravir ได้ ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ควรพิจารณายา Raltegravir เข้าบัญชียาหลัก เนื่องจากยาต้านไวรัสในบัญชียาหลักปัจจุบัน ยังไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติติดยาต้านไวรัสหลายตัว (multidrug resistance)

Executive Summary

1. Background

HIV drug resistance (HIVDR) has significantly increased in Thailand. In patients who experience treatment failure on the first- and second-line antiretroviral therapies (ART), the following treatment regimen is to use at least two new active antiretroviral agents (ARVs). However, new ARVs have not yet been included in the country's National List of Essential Medicines (NLEM). Since these drugs are high in costs, an economic evaluation and budget impact analysis are needed to support the decision to introduce them into the NLEM.

2. Objective

This study aims to: 1) assess the cost-utility analysis of a regimen comprising Raltegravir (RAL) and Darunavir (DRV) for the treatment of patients resistant to the first- and second-line ARTs; 2) assess the cost-utility analysis of a regimen comprising Etravirine (ETR) and DRV for the treatment of patients resistant to the first- and second-line ARTs; 3) assess the cost-utility analysis of a regimen comprising Maraviroc (MVC) and DRV for the treatment of CCR5-tropic patients resistant to the first- and second-line ARTs; and 4) conduct a five-year budget impact analysis of treatment regimens utilizing RAL, ETR and MVC in combination with DRV for the treatment of patients with HIV drug resistance.

3. Method

A Markov model, which monitored a cohort of patients at least 17 years of age with first- and second-line ART resistance in Thailand, was developed to evaluate the cost-utility of alternative treatment regimens from a Thai societal perspective with a lifetime horizon as follows: 1) the current practice of DRV/r + Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC); 2) DRV/r + ETR + TDF + 3TC; 3) DRV/r + RAL + TDF + 3TC; 4). DRV/r + RAL + ETR; and 5) DRV/r + RAL + MVC. The model incorporated cost data adjusted for 2015 using the consumer price index, and effectiveness data from a review of published studies. Outcomes were measured in life years, quality-adjusted life-years (QALY), and incremental cost-effectiveness ratios (ICER), and future costs and outcomes were discounted at 3% per annum. Finally, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) was conducted to deal with uncertainties around the parameters.

4. Results

All alternative treatment regimens for HIV patients resistant to first- and second-line ARTs in Thailand were found to be not cost-effective at the willingness-to-pay (WTP) of 160,000 baht/QALY. However, the third regimen of DRV/r + RAL + TDF + 3TC had the lowest lifetime cost at 5.7 million baht while increasing QALY by approximately 10 QALYs.

5. Policy recommendations

1. The price of Raltegravir is relatively high and should be negotiated. If the price can be reduced to 69.75 baht/tablet or 50,921 baht/year (a reduction of 59.6%), the third regimen of DRV/r + RAL + TDF + 3TC will become cost-effective at the WTP of 160,000 baht/QALY. With this regimen, patients' life-years will increase by approximately 4 years. Finally, the budget impact for providing this regimen amounted to approximately 451 million baht over a period of 5 years.
2. If the price of Raltegravir can be negotiated to the WTP of 160,000 baht/QALY, it should be included in the NLEM because the ARVs currently available in Thailand are insufficient for patients who are multidrug-resistant.

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) สำหรับทุนสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้เป็นแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความคิดเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ หัวหน้าโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และ ภญ.พัทธรา สีสหวงศ์ นักวิจัยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ ที่เป็นพี่ปรึกษาและผู้ตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ผลการศึกษาลดโครงการนี้ อีกทั้งขอขอบพระคุณ พญ.อัจฉรา อีรัตน์กุล ศูนย์ความร่วมมือไทย-สหรัฐด้านสาธารณสุข ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสในประเทศไทย และ ดร.นพ.วิวัฒน์ พิศพัฒนโกสิน มูลนิธิวิจัยและพัฒนานโยบาย ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีจาก Spectrum Software version 5.4 ตลอดจนให้ข้อเสนอแนะที่สำคัญในงานวิจัย

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

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

ที่มาของปัญหา.....	3
การทบทวนวรรณกรรม.....	4
วัตถุประสงค์การศึกษา.....	7
วิธีการศึกษา.....	7
วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	17
ผลการศึกษา	18
อภิปรายและสรุป	24
ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	26
เอกสารอ้างอิง.....	27
ภาคผนวก	30

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 สูตรยาต้านไวรัสภายใต้การดื้อยาสูตรแรกและการดื้อยาหลายสูตร.....	4
ตารางที่ 2 การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc.....	6
ตารางที่ 3 สูตรยาที่ใช้ในการศึกษา.....	8
ตารางที่ 4 ตัวแปรที่น่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง	11
ตารางที่ 5 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก	13
ตารางที่ 6 ค่าตัวแปรผลทางคลินิกของการใช้ยา.....	14
ตารางที่ 7 ค่าตัวแปรอรรถประโยชน์ในแบบจำลอง	14
ตารางที่ 8 รูปแบบ ขนาด และราคาที่ใช้ในแบบจำลอง	15
ตารางที่ 9 ตัวแปรต้นทุนค่ายาที่ใช้ในแบบจำลอง	16
ตารางที่ 10 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละสูตรทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก	19
ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ความไวของราคา Raltegravir.....	23
ตารางที่ 12 การวิเคราะห์ความไวของราคา Raltegravir และ Darunavir	23

ตารางที่ 13 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปีข้างหน้า สำหรับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกด้วยสูตรยามาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) เปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 ณ ราคายา ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1	24
---	----

สารบัญภาพ

รูปที่ 1 แสดงแบบจำลองการดำเนินไปของโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก	9
รูปที่ 2 PRISMA Flowchart แสดงการคัดกรองวรรณกรรม	12
รูปที่ 3 ปีชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก วิเคราะห์จากแบบจำลอง Markov เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง	17
รูปที่ 4 Cost-effectiveness plane ของการใช้สูตรยาทางเลือก	19
รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือกที่ 2; DRV/r+ETR+TDF+3TC	20
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	21
รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+MVC	21
รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาระหว่างสูตรยามาตรฐานกับสูตรยาทางเลือก	22

รายงานผลการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ ของยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก

1. ที่มาของปัญหา

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ จากรายงานสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ได้รับรายงานผู้ป่วยเอดส์ จากสถานบริการทั้งภาครัฐและเอกชน ตั้งแต่ พ.ศ. 2527 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2557 รวมทั้งสิ้น 388,621 ราย และมีผู้เสียชีวิต 100,617 ราย [1] ในประเทศไทยการให้บริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสมีการพัฒนาเป็นลำดับ ซึ่งส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อฯ มีโอกาสเข้าถึงยาต้านไวรัสอย่างครอบคลุม อย่างไรก็ตามพบว่าการดื้อยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากมีโครงการเอดส์แห่งชาติ (National AIDS Program; NAP) ในประเทศไทย [2] โดยในปี พ.ศ. 2553 พบว่าความชุกของผู้ป่วยที่ดื้อยาทุติยภูมิเท่ากับร้อยละ 15.6 โดยพบการดื้อยาสูตรแรก สูตรสอง และสูตรสามเป็นร้อยละ 26.8 ร้อยละ 24.5 และร้อยละ 20.5 ตามลำดับ [3]

จากแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยปี พ.ศ. 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) แทนได้แก่ 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 สูตรยาด้านไวรัสที่ใช้ควรประกอบด้วยยาใหม่ที่ยังไม่ดื้อยาทั้ง 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)

อย่างไรก็ตามยาต้านไวรัสที่แนะนำให้ใช้ในกรณีดื้อยาต้านไวรัสสูตรแรกและสูตรทางเลือก ได้แก่ Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ยังไม่ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การเข้าถึงยายังมี

ข้อจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยต้องแบกรับภาระค่ายาทั้งหมด และยังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาเหล่านี้ในประเทศไทย แม้ว่าจะมีข้อมูลความคุ้มค่าในต่างประเทศ แต่การนำข้อมูลเหล่านั้นมาใช้อาจมีข้อจำกัด เนื่องจากบริบทของแต่ละประเทศแตกต่างกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสามในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์ เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุยาต้านไวรัสที่เสนอในบัญชียาหลักแห่งชาติ พร้อมทั้งคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้น เพื่อให้ประชาชนได้เข้าถึงยาที่จำเป็น โดยไม่ก่อให้เกิดปัญหาต่อความมั่นคงทางการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

2. การทบทวนวรรณกรรม

2.1. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

USDHHS 2014 ของสหรัฐอเมริกา [4] และ EACS 2014 ของยุโรป [5] ต่างแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม INSTIs ได้แก่ยา Raltegravir และ Dolutegravir เป็นตัวที่สามร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม NRTIs ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ไม่เคยรับยาต้านไวรัสมาก่อน (naïve) ในส่วนของแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557 แนะนำให้ใช้ยากลุ่มดังกล่าวเป็นสูตรทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาสูตรแรกและดื้อยาหลายสูตร [6] ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรยาต้านไวรัสภายหลังการดื้อยาสูตรแรกและการดื้อยาหลายสูตร

NRTIs ในสูตรที่ดื้อยา	ตัวเลือก NRTIs	ยาต้านไวรัสสูตรที่สาม
ดื้อยา Tenofovir	เลือกตามผลตรวจเชื้อดื้อยา หรือพิจารณาใช้สูตร Zidovudine / Lamivudine	สูตรแนะนำ Lopinavir + Ritonavir
ดื้อยา Zidovudine, Stavudine หรือ Abacavir	เลือกตามผลตรวจเชื้อดื้อยาหรือพิจารณาใช้สูตร Tenofovir/Emtricitabine หรือ Tenofovir + Lamivudine	สูตรทางเลือก Atazanavir + Ritonavir สูตรทางเลือกอื่นๆ Darunavir + Ritonavir Raltegravir Dolutegravir

ที่มา: แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557

ในประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและยาสูตรทางเลือก ในการรักษา 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 นั้นให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก [6] ซึ่งมีข้อมูลดังนี้

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

2. Etravirine (ชื่อการค้า Intelence®) เป็นยาต้านเชื้อไวรัส HIV-1 ที่อยู่ในกลุ่ม NNRTIs (Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors) ซึ่งออกฤทธิ์โดยจับโดยตรงกับเอนไซม์ reverse transcriptase ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2551 นำเข้าโดย บริษัท แจน เซน-ซีแลก จำกัด มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HIV-1 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีประสบการณ์ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอ็ดส์มาก่อน และรวมถึงผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs 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 มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีมาก่อนแล้วเกิดการดื้อยา เฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งตรวจได้เป็นชนิด CCR5- tropic โดยให้ร่วมกับยาต้านเชื้อเอชไอวีตัวอื่น ขนาดยาปกติ รับประทานครั้งละ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี [7,10]

2.2. การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า

การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่าของ Etravirine, Raltegravir และ Maraviroc ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว 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 5 ปี และใช้ยา Raltegravir ในการรักษา 5 ปี พบว่าค่า ICER เท่ากับ € 31,431 per QALY แสดงถึงว่ายานั้นคุ้มค่าในบริบทของประเทศสเปน 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 จะเห็นได้ว่ายา ทั้ง 2 ชนิดระยะเวลาใช้ยาที่ยังไม่ยาวนานเพียงพอที่จะครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ต้องใช้ยาตลอดชีวิต อีกทั้งการใช้อัตราลดที่แตกต่างกัน ในมุมมองของประเทศเดียวกันก็ส่งผลต่อค่า ICER ที่ได้ ซึ่งการปรับลดมีแนวโน้มจะทำให้ค่า ICER สูงขึ้นกว่าเมื่อเทียบกับไม่ได้ปรับลด อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้ยา 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) 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 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้ว อายุ 18 ปีขึ้นไป	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีชนิด R5 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้ว อายุ 21 ปีขึ้นไป	ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้ว อายุ 16 ปีขึ้นไป
มุมมอง	ผู้ให้บริการ	ผู้ให้บริการ	ผู้ให้บริการ
แบบจำลอง	Markov (3-month cycle)	Markov (1-month cycle)	Markov (1-month cycle)
กรอบระยะเวลา	CEA = 1 ปี CUA = ตลอดชีวิต	ตลอดชีวิต	50 ปี
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	CEA = ผู้ป่วยที่ VL < 50 copies/ml CUA = ปีสุขภาวะ (QALY)	ปีสุขภาวะ (QALY)	ปีสุขภาวะ (QALY)

	การศึกษาที่ 1 [11]	การศึกษาที่ 2 [12]	การศึกษาที่ 3 [13]
ต้นทุน	Canadian dollars ปี ค.ศ. 2009	Euros ปี ค.ศ. 2009	Euros ปี ค.ศ. 2007
การปรับลด	ร้อยละ 5 ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทาง สุขภาพ	ร้อยละ 3 ต่อปีสำหรับต้นทุน และผลลัพธ์ทางสุขภาพ	ร้อยละ 6 ต่อปี สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทาง สุขภาพ
การวิเคราะห์ ความแปรปรวน	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 ICER = \$ 49,120 per QALY gained	ICER = € 23,457 (1-year)	ICER = € 31,431 (5-year use)
เกณฑ์ตัดสิน ความคุ้มค่า	\$ 50,000 – 100,000 per QALY gained	€ 30,000 – 45,000 per QALY gained	€ 25,102 – 37,652 per QALY gained
มีความคุ้มค่าหรือไม่	Etravirine คุ้มค่า	Maraviroc คุ้มค่า (1-year)	Raltegravir คุ้มค่า (5-year use)

3. วัตถุประสงค์การศึกษา

- 3.1. เพื่อหาความคุ้มค่าของการใช้ยา Raltegravir และ Etravirine ร่วมกับยา Darunavir/r ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก
- 3.2. เพื่อหาความคุ้มค่าของการใช้ยา Maraviroc ร่วมกับยา Darunavir/r ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก และตรวจเชื้อได้เป็นชนิด CCR5-tropic
- 3.3. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ใน 5 ปี

4. วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้ดำเนินการศึกษาตามคู่มือการดำเนินงานวิจัยด้านการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ โดยจากการประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้องกับโรคและยาที่ต้องการศึกษาได้มีการกำหนดกรอบการศึกษาดังนี้

4.1. รูปแบบการศึกษา

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

4.1.1 ประชากรในการศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก และต้องใช้ยาสูตรใหม่ในการรักษา

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) เป็นการใช้สูตรยาจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญตามบริบทของประเทศไทย รายละเอียดสูตรยาที่ใช้ในการศึกษาแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สูตรยาที่ใช้ในการศึกษา

ทางเลือก	สูตรยา
สูตรการรักษามาตรฐาน (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) ในรูปของปีสุขภาพ (Quality adjusted life year; QALY)

4.1.4 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ พิจารณาโดยใช้กรอบเวลาตลอดชีวิต (life time) คือผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองนั้นจะดำเนินไปในแต่ละสถานะทางสุขภาพ (Health state) และสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต (Lifetime) หรือผู้ป่วยอายุ 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

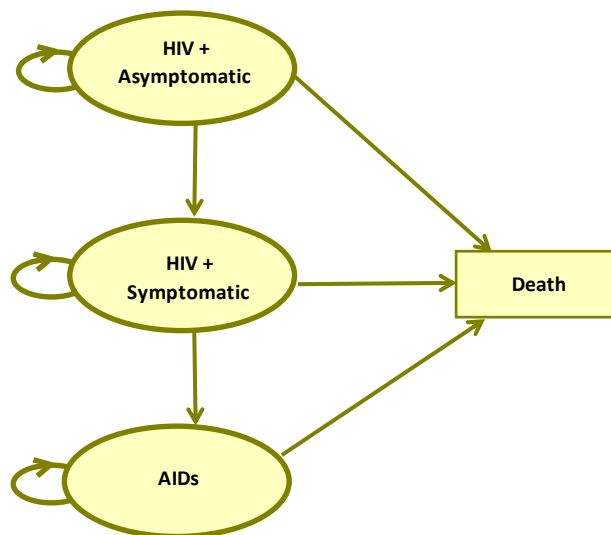
$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์} / (1 + \text{อัตราส่วนลด})^t$$

t = จำนวนปีที่แตกต่างจากปี พ.ศ. 2558

4.2. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

จากรูปที่ 1 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ซึ่งใช้วิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก และต้องใช้สูตรยาใหม่ในการรักษา เปรียบเทียบระหว่างการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน (Current practice) กับอีก 4 ทางเลือกในการรักษา ดังกล่าวข้างต้น แบบจำลองนี้ประกอบด้วยสถานะทางสุขภาพ (Health states) 4 สถานะหลัก ซึ่งมีองค์ประกอบของต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ต่างกัน ได้แก่ ระยะเวลาที่ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic state) ระยะเวลาที่มีอาการแสดง (Symptomatic state) ระยะเวลาเป็นเอดส์ (AIDs state) และผู้ป่วยเสียชีวิต (Death state) ซึ่งสอดคล้องกับการจำแนกระยะของโรคในผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี ของศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC Classification) [16] ส่วนลูกศรที่แสดงในแบบจำลอง คือ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจากสถานะหนึ่งไปยังอีกสถานะหนึ่ง (Transitional probability) ในรอบระยะเวลา 1 ปี

รูปที่ 1 แสดงแบบจำลองการดำเนินไปของโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก



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

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/ μ L
- กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ใน Symptomatic state มีสถานะเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับ $CD4$ 200 – 499 cells/ μ L
- กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ใน AIDs state มีสถานะเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับ $CD4 < 200$ cells

4.3 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยตัวแปรหลัก 4 ส่วน คือ ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ตัวแปรประสิทธิภาพของยา 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]
อัตราส่วนการตายเมื่อติดต่อด้านไวรัส (Mortality rate ratio, MRR)	3.00	0.50	LogNormal	[21]

4.3.2 ประสิทธิภาพของยา

ข้อมูลประสิทธิภาพของยาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ โดยทำการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นตามภาคผนวก ก ในวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2559

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

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

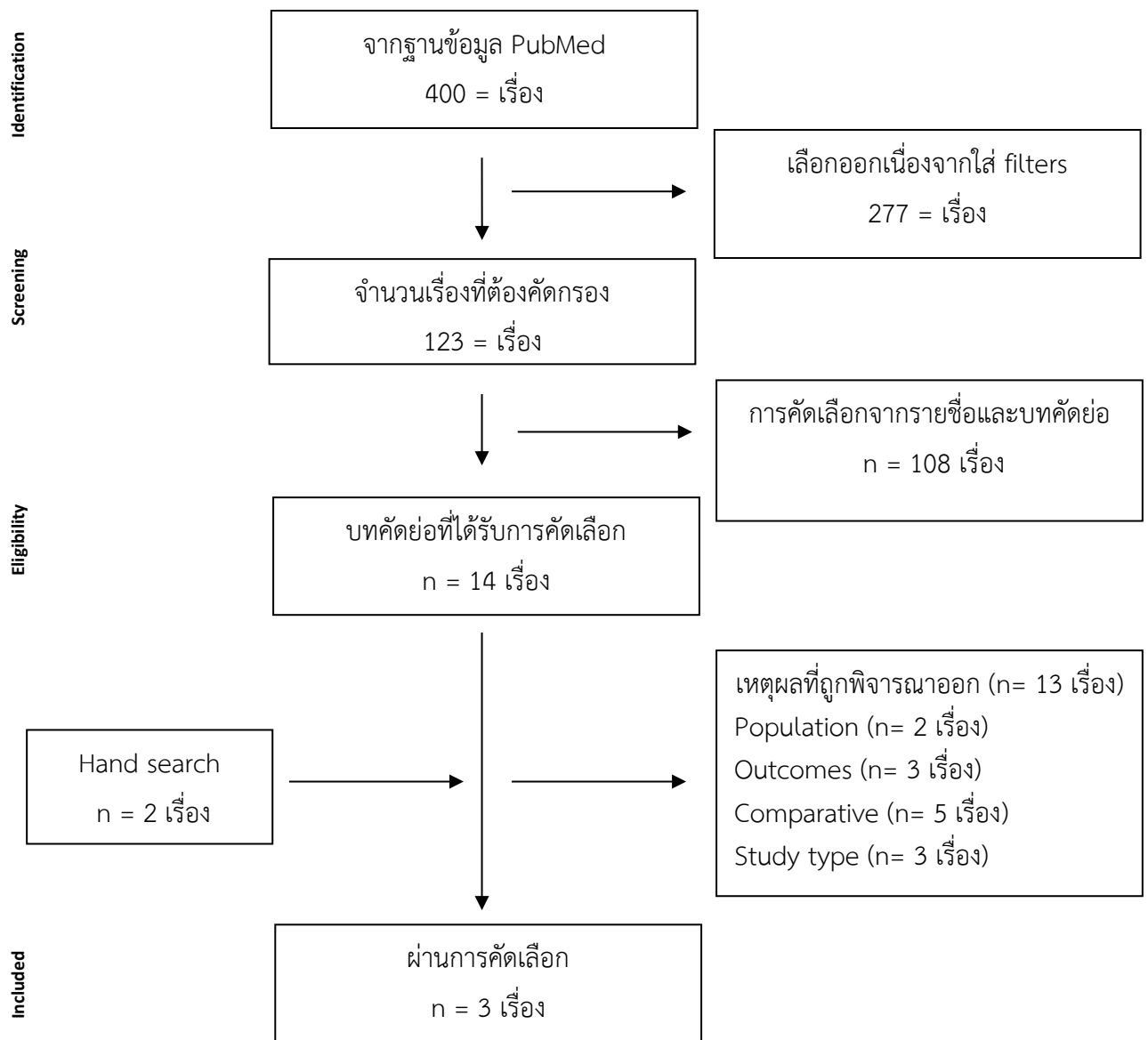
เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. งานวิจัยที่ไม่มีรายงานฉบับเต็มที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
2. มีระยะเวลาในการประเมินประสิทธิภาพของยาน้อยกว่า 48 สัปดาห์

การสืบค้นวรรณกรรมของประสิทธิภาพของยาทางเลือกที่เกี่ยวข้อง โดยใช้ PubMed ในการสืบค้น โดยใช้ search strategies ตามภาคผนวก ก พบวรรณกรรมจากการสืบค้นในวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 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 สรุปงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านคลินิก

	การศึกษาที่ 1 Etravirine [14]	การศึกษาที่ 2 Raltegravir [22]	การศึกษาที่ 3 Maraviroc [23]
ประชากรที่ศึกษา	- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ - พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา NNRTIs - พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา Pls	- ผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไป - พบการดื้อยาทั้ง 3 กลุ่ม (NRTIs, NNRTIs, Pls) กลุ่มละอย่างน้อย 1 ชนิด	- ผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไป ซึ่งติดเชื้อเอชไอวีชนิด R5 - พบการดื้อยาทั้ง 3 กลุ่ม (NRTIs, NNRTIs, Pls)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	891	699	1,049
สถานที่ทำวิจัย	185 centers 19 countries	Europe, Asia, Australia, Peru North and South America	Canada, the United States, Australia, Europe
รูปแบบงานวิจัย	RCT	RCT	RCT
ยาที่ศึกษา	ETR + OBT	RAL + OBT	MVC (once daily) + OBT 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 background therapy (OBT) ในการศึกษา	DRV/r + 2NRTIs (ไม่ใช่ Enfuvirtide)	DRV/r (ไม่ใช่ Enfuvirtide)	NRTIs, NNRTIs, Pls, fusion inh, TPV (ไม่ใช่ DRV, ETR, MVC)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสต่ำกว่า 50 copies/ml	ร้อยละ 57	ร้อยละ 71	MVC (once daily) = ร้อยละ 43 MVC (twice daily) = ร้อยละ 46
คะแนนการประเมินงานวิจัย (JADAD)	3	4	3

ประสิทธิภาพของยาคำนวณจากค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ที่ได้จากการศึกษาของ Steigbigel และคณะ [22], Katlama และคณะ [14] และ Gulick และคณะ [23] เพื่อคำนวณประสิทธิภาพของยา 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) คูณปรับด้วยค่าความเสี่ยง

สัมพัทธ์ทั้งของยา Raltegravir และยา Etravirine สูตรทางเลือกที่ 5 (DRV/r + RAL + MVC) คุณปรับด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ทั้งของยา 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 ยวดี [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) ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วย 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 พ.ศ. 2555 จากภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากไวรัสเอชไอวี) โดยแบ่งเป็น Symptomatic state 6 วันนอน และ AIDs state 6 วันนอน ราคาค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้มาจากรฐานข้อมูลของอัตราค่าบริการสาธารณสุข ตามประกาศกระทรวงการคลัง ราคาต้านไวรัสที่เป็นยาในบัญชียาหลักได้มาจากองค์การเภสัชกรรม ราคายา Raltegravir Etravirine และ Maraviroc ใช้ราคายาที่ทางบริษัทขายเสนอต่อคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลัก รูปแบบ ขนาด และราคาที่ใช้ในแบบจำลองแสดงในตารางที่ 8

ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์

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

ตารางที่ 8 รูปแบบ ขนาด และราคาที่ใช้ในแบบจำลอง

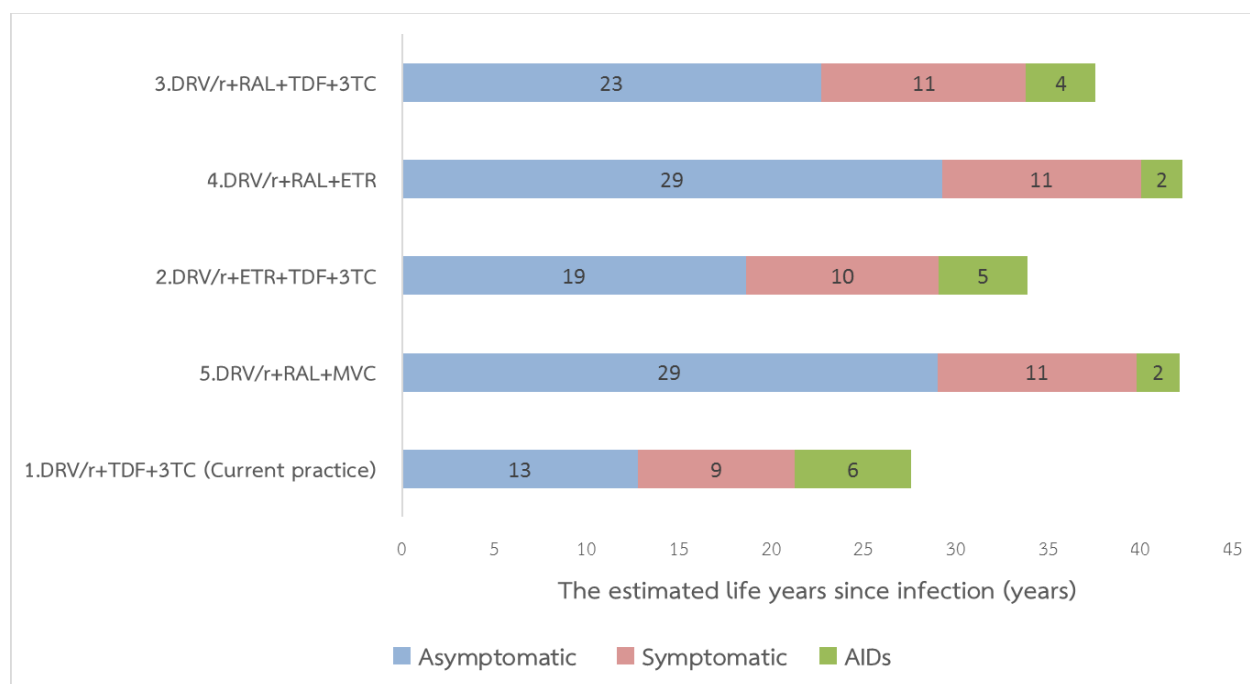
ยา	ความแรงและรูปแบบ	ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่	อ้างอิง
Tenofovir (TDF)	300 mg/tab.	1 tab ทุก 24 ชม.	องค์การเภสัชกรรม
Lamivudine (3TC)	150 mg/tab.	2 tab ทุก 24 ชม.	องค์การเภสัชกรรม
Darunavir (DRV)	300 mg/tab.	2 tab ทุก 12 ชม.	องค์การเภสัชกรรม
Ritonavir (RTV)*	100 mg/tab.	1 tab ทุก 12 ชม.	องค์การเภสัชกรรม
Raltegravir (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
ตัวแปรด้านต้นทุน (ปรับให้เป็น ปี พ.ศ. 2558)			
1. ต้นทุนยาต้านไวรัส			
Maraviroc (MVC) ; 300 mg q 12 h		฿ 128,272	บริษัทยาเสนอ
Etravirine (ETR) ; 100 mg 2 tab q 12 h		฿ 116,716	บริษัทยาเสนอ
Raltegravir (RAL) ; 400 mg q 12 h		฿ 126,192	บริษัทยาเสนอ
Darunavir (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
2. ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (บาท)			
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]
2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (บาท)			
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) การศึกษาจึงวิเคราะห์ปฏิกิริยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ซึ่งได้รับการรักษาโดยสูตรยามาตรฐานในปัจจุบันและสูตรยาทางเลือก โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก เมื่อได้รับยามาตรฐานในปัจจุบันและสูตรยาทางเลือกที่ 2 ถึง 5 มีอายุเฉลี่ยในระยะ Asymptomatic state เท่ากับ 13, 19, 23, 29 และ 29 ปี ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3 ตามคำแนะนำของการประชุมผู้เชี่ยวชาญวันที่ 8 สิงหาคม พ.ศ. 2559

รูปที่ 3 ปฏิกิริยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก วิเคราะห์จากแบบจำลอง Markov เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง



5. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

5.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

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

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

5.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลลัพธ์ (Sensitivity analysis)

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธีการวิเคราะห์ความอ่อนไหวแบบทางเดียว (One-way Sensitivity Analysis) ซึ่งจะนำเสนอเฉพาะพารามิเตอร์ที่สำคัญ และมีความอ่อนไหวต่อค่า ICER โดยแสดงในรูปของแผนผังทอร์นาโด (Tornado diagram) และวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) เพื่อประเมินความไม่แน่นอนของตัวแปรที่เกี่ยวข้องทุกตัว โดยการสุ่มค่าที่เป็นไปได้ของตัวแปรที่เกี่ยวข้องจำนวน 1,000 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ยจากการสุ่มมาเป็นค่ากลางของ ICER ที่คาดว่าจะเป็นไปได้จากการรักษา

5.3 การวิเคราะห์ความไวของราคายา

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

5.4 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (5 ปี)

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ (Budget impact) คำนวณจากความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกกับต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล 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 เนื่องจากมีต้นทุนสูงกว่าในขณะที่มีปีสุขภาวะนั้นน้อยกว่า (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

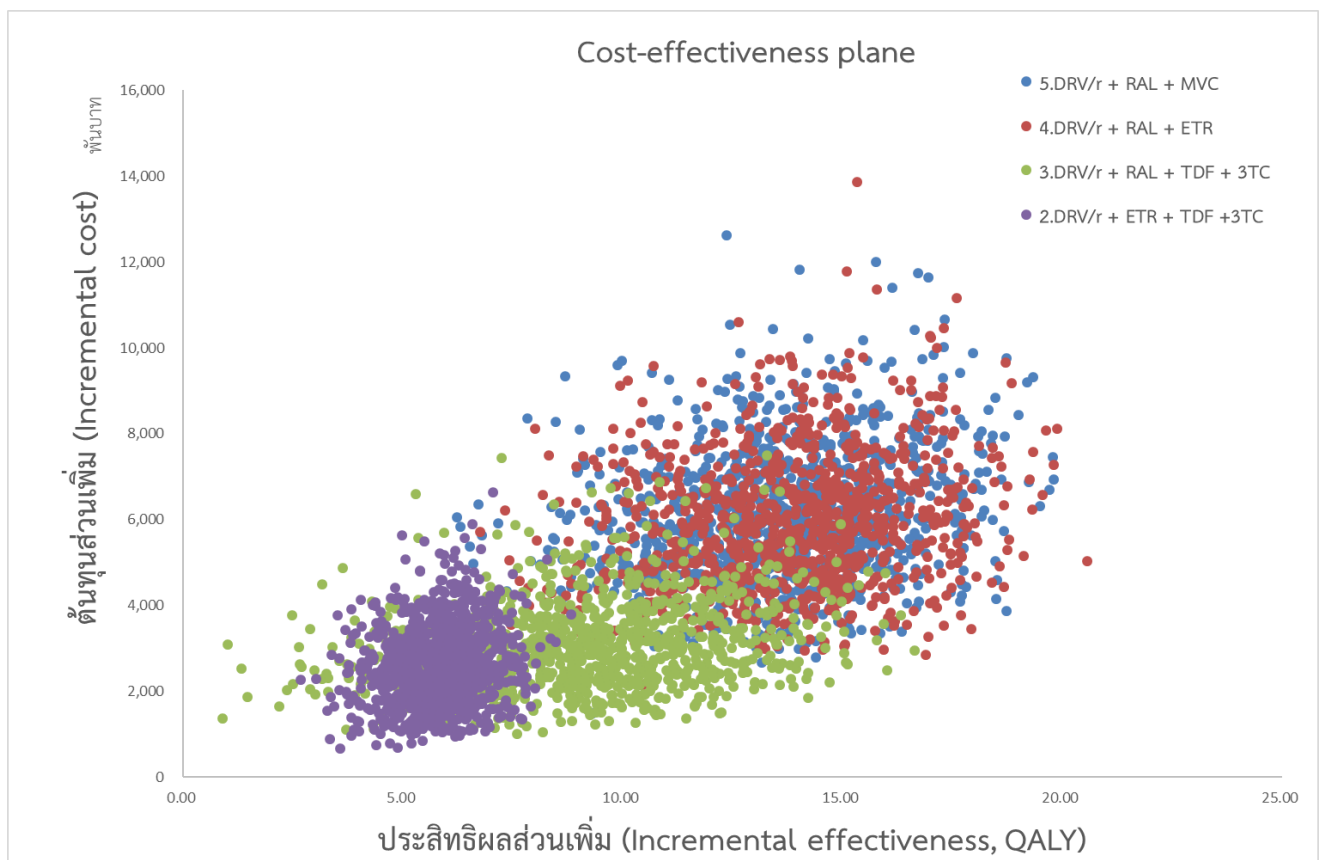
ค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 3 ($DRV/r + RAL + TDF + 3TC$) เมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐาน หรือสูตรทางเลือกที่ 1 ($DRV/r + TDF + 3TC$) มีค่า 332,227 บาทต่อปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของสูตรทางเลือกที่ 4 ($DRV/r + RAL + ETR$) เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่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

ตารางที่ 10 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิตรวม ปีสุขภาวะรวม และอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละสูตรทางเลือก ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก

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) ที่แสดงว่า สูตรยาใหม่มีราคาแพงกว่ายาสูตรมาตรฐาน แต่มีประสิทธิภาพดีกว่า รายละเอียดดังรูปที่ 4

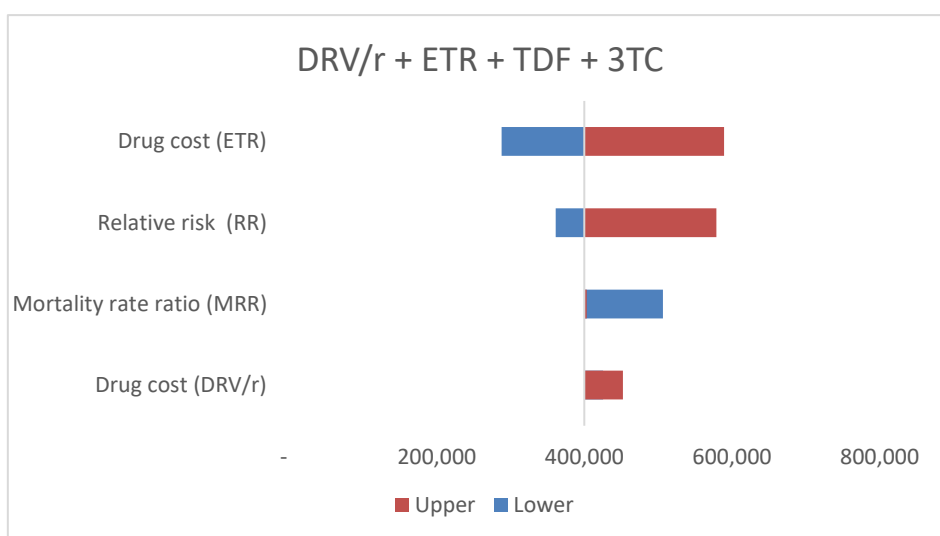
รูปที่ 4 Cost-effectiveness plane ของการใช้สูตรยาทางเลือก



6.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

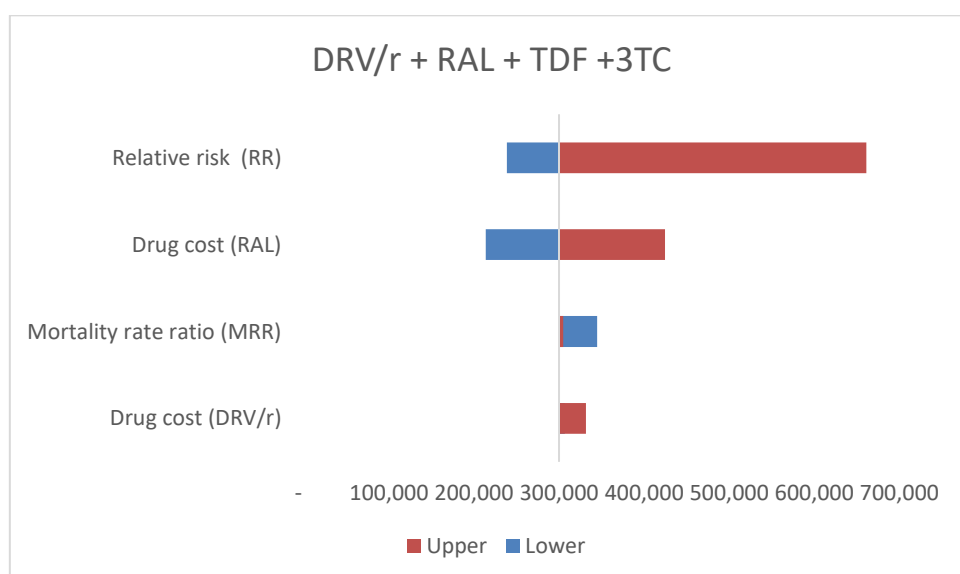
การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่วิเคราะห์ความอ่อนไหวแบบทางเดียว (One-way Sensitivity Analysis) ด้วยการเปลี่ยนตัวแปรทีละตัวแล้วดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่า ICER พบว่าในสูตรทางเลือกที่ 2 (DRV/r+ETR+TDF+3TC) ตัวแปรหลักที่ส่งผลมากที่สุดคือ ราคายา Etravirine ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา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

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



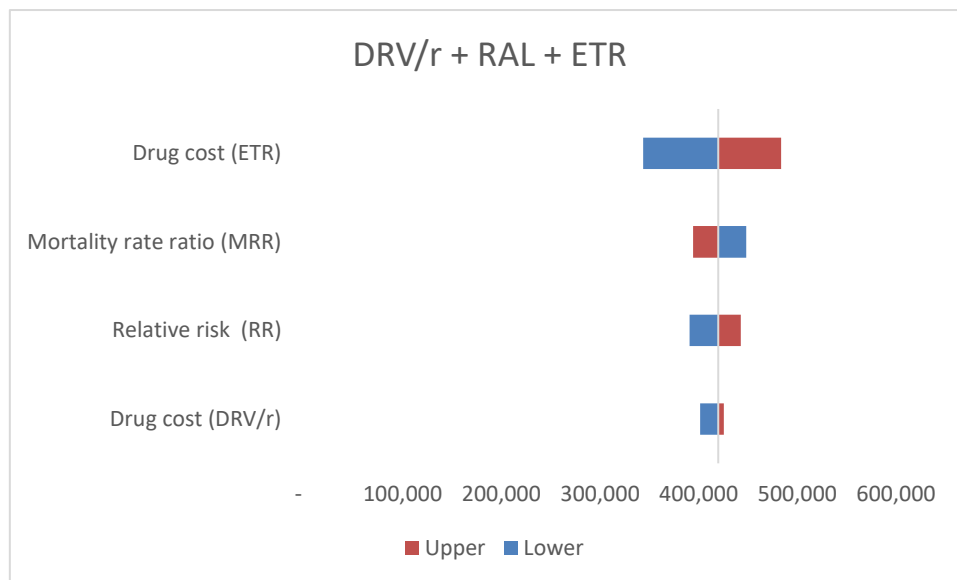
ในสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r+RAL+TDF+3TC) ตัวแปรหลักที่ส่งผลมากที่สุดคือ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Raltegravir ราคายา Raltegravir และ Mortality rate ratio (MRR) ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 6

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



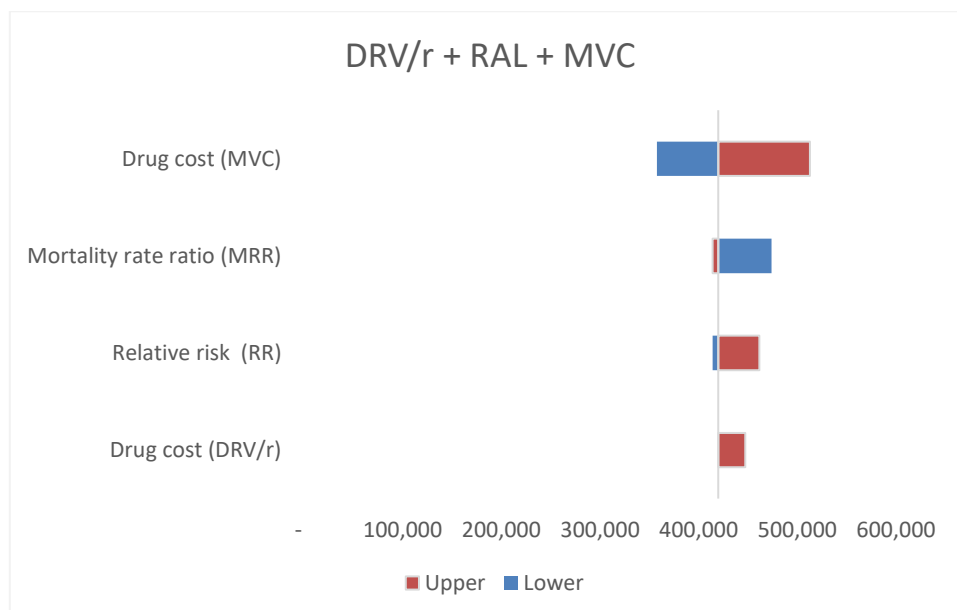
ในสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r+RAL+ETR) ตัวแปรหลักที่ส่งผลกระทบมากที่สุดคือ ราคายา Etravirine ค่า Mortality rate ratio (MRR) และความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) ของยา Etravirine ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 7

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



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

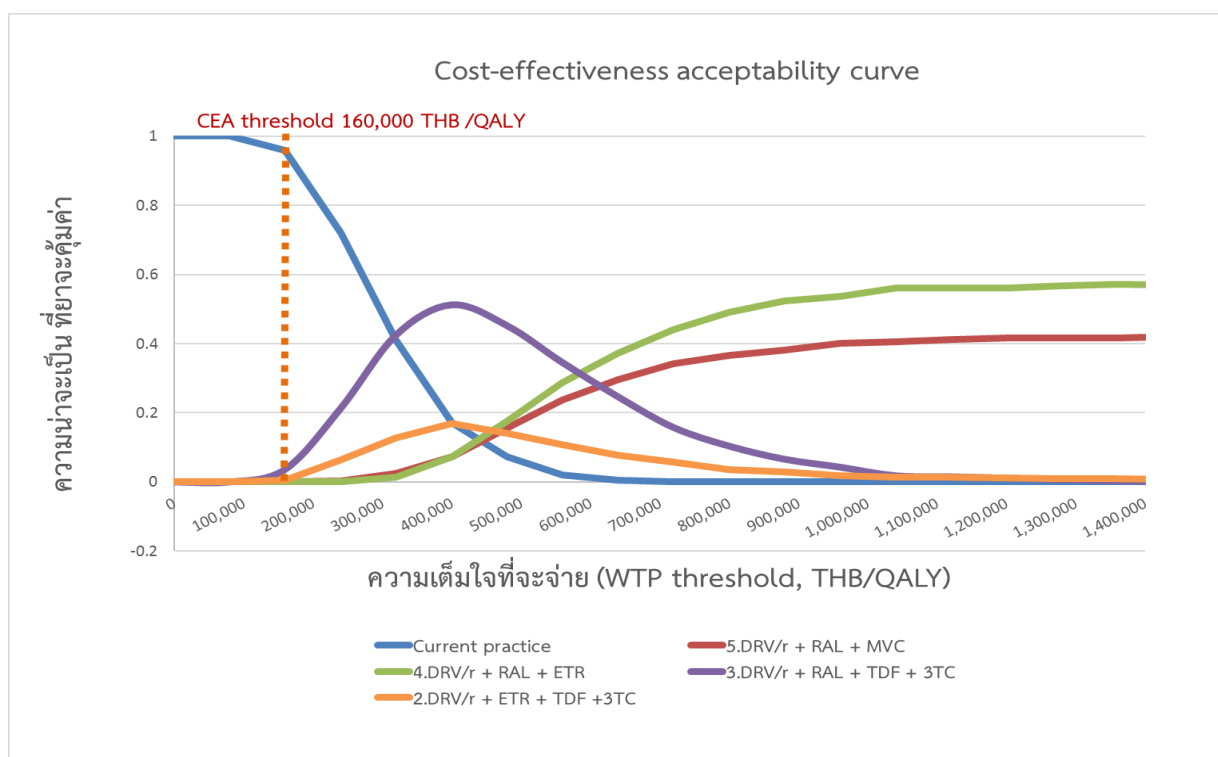
รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ One-way Sensitivity Analysis ของทางเลือก DRV/r+RAL+MVC



6.3 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนในการตัดสินใจ (Decision uncertainty)

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

รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาระหว่างสูตรยามาตรฐานกับสูตรทางเลือก



6.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของยา

เนื่องจากการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ด้วยยาใหม่ที่เสนอเข้าบัญชียาหลักมีค่าใช้จ่ายสูง หากพิจารณาราคายาที่จะให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาด้วยมุมมองทางสังคม พบว่า ราคายา Raltegravir ในสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) ควรลดลงจากเดิมเป็น 69.75 บาทต่อเม็ด หรือ 50,921 บาทต่อ

ปี (ลดลงร้อยละ 59.6) โดยราคายา Darunavir, Ritonavir, Tenofovir และ Lamivudine คงที่ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ความไวของราคายา Raltegravir

ราคายา	ลดราคาลง (ร้อยละ)	ราคา/ปี	บาท/เม็ด	ICER
RAL	59.60	50,921	69.75	160,000
RAL	40.00	75,715	103.72	212,815
RAL	30.00	88,334	121.01	239,696

แต่หากราคายา Raltegravir ลดลงจากเดิมเป็น 80.03 บาทต่อเม็ด หรือ 58,421 บาทต่อปี (ลดลงร้อยละ 53.7) และ ราคายา Darunavir ควรลดลงจากเดิมเป็น 30.63 บาทต่อเม็ด หรือ 44,713 บาทต่อปี (ลดลงร้อยละ 50) โดยราคายา Tenofovir, Ritonavir และ Lamivudine คงที่ ก็จะทำให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพเมื่อพิจารณาด้วยมุมมองทางสังคม รายละเอียดแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์ความไวของราคายา Raltegravir และ Darunavir

ราคายา	ลดราคาลง (ร้อยละ)	ราคา/ปี	บาท/เม็ด
RAL	53.7	58,421	80.03
DRV	50.0	44,713	30.63

6.5. ผลกระทบด้านงบประมาณ

จากรายงานของโครงการเอดส์แห่งชาติ พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีสะสมที่ได้รับยา Darunavir ถึงปี พ.ศ. 2559 จำนวน 264 คน และคาดการณ์ว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของการดื้อยาในกลุ่ม Protease inhibitors (PIs) เท่ากับ 0.4 คนต่อปี [27] ทำให้ทราบว่าหากบรรจยารักษาที่เสนอในชุดสิทธิประโยชน์ ด้วยราคายาที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 160,000 บาท ภายใน 5 ปีแรกของการรักษาผู้ป่วย จะเกิดผลกระทบด้านงบประมาณที่รัฐบาลจำเป็นต้องแบกรับจำนวน 450,973,677 บาท จากการใช้สูตรยาทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ผลกระทบด้านงบประมาณที่คาดว่าจะเกิดขึ้นใน 5 ปีข้างหน้า สำหรับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกด้วยสูตรยามาตรฐาน (ทางเลือกที่ 1) เปรียบเทียบกับสูตรทางเลือกที่ 3 ณ ราคายา ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1

	จำนวนผู้ป่วยดื้อยา Pls (คน) (Rate 0.4 คน/ปี)	Current practice	ทางเลือกที่ 3 (RALลด60%) DRV/r+RAL+TDF+3TC	งบประมาณที่เพิ่มขึ้น
ปีที่ 1 (2560)	360	52,807,163	97,850,534	45,043,372
ปีที่ 2 (2561)	490	71,723,224	132,629,153	60,905,929
ปีที่ 3 (2562)	667	97,283,508	179,670,826	82,387,318
ปีที่ 4 (2563)	908	131,732,546	243,260,107	111,527,562
ปีที่ 5 (2564)	1237	178,035,059	329,144,555	151,109,496
		531,581,500	982,555,176	450,973,677

7. อภิปรายและสรุป

7.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ในมุมมองทางสังคม เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ การพิจารณาเปรียบเทียบการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน กับทางเลือกในการรักษาอีก 4 ทางเลือก พบว่าทางเลือกที่ 2 (DRV/r + ETR + TDF + 3TC) และทางเลือกที่ 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 บาทต่อปีสุขภาพะ การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกด้วยสูตรยามาตรฐานทางเลือกที่ 3 และทางเลือกที่ 4 ไม่มีความคุ้มค่า แต่หากสามารถต่อรองให้ราคายา Raltegravir ลดลงเหลือเป็น 69.75 บาทต่อเม็ด หรือ 50,921 บาทต่อปี (ลดลงร้อยละ 59.6) จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า ณ ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ในขณะที่ทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) ยังคงไม่มีความคุ้มค่า

คาดการณ์ว่าจะมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือก ที่เข้าเกณฑ์การให้ยาในปี พ.ศ. 2560 มีประมาณ 360 ราย อุบัติการณ์การดื้อยา 0.4 คนต่อปี หากมีการลดราคา Raltegravir ลงเหลือ 50,921 บาทต่อปี จะเกิดผลกระทบทางงบประมาณเพิ่มขึ้นใน 5 ปีข้างหน้าประมาณ 451 ล้านบาท ที่ระดับความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ โดยการตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยทางเลือกที่ 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] แม้ว่าการศึกษาความคุ้มค่าของยาต้านไวรัสทั้ง 3 รายการในประเทศไทย ยังไม่คุ้มค่าหากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ทั้งนี้เนื่องจากความเต็มใจจ่ายของทั้งประเทศสเปนและแคนาดาสูงกว่าประเทศไทย จึงทำให้ยาต้านไวรัสที่มีมูลค่าสูงยังมีความคุ้มค่า ณ ระดับความเต็มใจจ่ายของทั้งสองประเทศอย่างไรก็ดี ผลการศึกษาความคุ้มค่าของยาต้านไวรัสทั้ง 3 รายการ ก็ให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าเป็นบวก ซึ่งหมายถึงยาต้านไวรัสมีประสิทธิผลดีกว่าแต่ต้นทุนสูงกว่าตัวเปรียบเทียบ

7.3 เปรียบเทียบกับยา Dolutegravir (DTG)

ยา Dolutegravir เป็นยาในกลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) การศึกษาของ Cahn และคณะ [28] 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 ด้วยความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($P < 0.05$) (การคำนวณในภาคผนวก ง) และเมื่อคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของการใช้ยา Dolutegravir เปรียบเทียบกับการใช้ยา Raltegravir พบว่าการใช้ยา Dolutegravir มีต้นทุนและปีสุขภาพะน้อยกว่ายา Raltegravir (ณ ราคายา Raltegravir เท่ากับ 126,192 บาทต่อปี) อย่างไรก็ตามหากพิจารณาราคา Raltegravir ลดลงเหลือ 51,451 บาทต่อปี ณ ระดับความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ จะมีผลทำให้ยา Dolutegravir มีต้นทุนที่สูงกว่า แต่มีปีสุขภาพะน้อยกว่า (Dominated by Raltegravir) กล่าวคือยา Dolutegravir ต่ำกว่ายา Raltegravir โดย ณ ราคายา Raltegravir เท่ากับ 71,953 บาทต่อปี มีผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ของการใช้ยา Dolutegravir เปลี่ยนจากยาที่มีต้นทุนและปีสุขภาพะน้อยกว่า เป็นยาที่มีต้นทุนที่สูงกว่า แต่มีปีสุขภาพะน้อยกว่า

7.4 ข้อจำกัดในการศึกษา

ข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกในประเทศไทยได้ 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 ดังนั้นข้อมูลที่ได้อาจสะท้อนประสิทธิผลของยาที่มากกว่าความเป็นจริง

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 ของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย ณ ราคาขายปัจจุบัน การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูตรแรกและสูตรทางเลือกด้วยยา Raltegravir, Etravirine และ Maraviroc ไม่มีความคุ้มค่า หากการตัดสินใจอยู่บนพื้นฐานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ เนื่องจากราคาต้นทุนของยาที่เสนอขายค่อนข้างสูง และหากนำราคาขายที่เสนอขายไปคำนวณผลกระทบทางงบประมาณ ยิ่งทำให้เห็นภาระที่รัฐบาลต้องแบกรับภาระงบประมาณที่จะเพิ่มขึ้นจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่ดื้อยา จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาข้อมูลที่ใช้ศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย พบว่ายาต้านไวรัสในบัญชียาหลักปัจจุบัน ยังไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติดื้อยาต้านไวรัสหลายตัว (multidrug resistance) หากควบคุมไม่ได้อาจเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตและแพร่เชื้อที่ดื้อยาให้แก่ผู้อื่นต่อไปได้ จากการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่า หากราคาขาย Raltegravir ลดลงเป็น 50,921 บาทต่อปี การรักษาด้วยสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่า และสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยเพิ่มได้ประมาณ 3 ปีต่อราย ด้วยงบประมาณ 451 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 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. 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.
28. 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.
29. Bundhamcharoen K, Aungkulanon S: Burden of Disease in Thai Population, 2009. In (ชื่องานสัมมนา_Burden of Disease XXX): 15 August 2012; Miracle Grand
30. 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.
31. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. OUP Oxford; 2006 Aug 17.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

Search strategy ของประสิทธิผลของยาทางเลือก Search date 1 June 2016

PICO	Search terms	Results
Participants	1. Adult [MeSH]	5,985,753
	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
	17. "Drug resistance"	210,092
	18. drug-resistan*	221,948
	19. Multidrug-resistan*	40,717

	20. Drug resistanc* mutat*	35,752
	21. “genotypic drug resistance mutations”	10
	22. OR/16-22	37,092
Interventions	23. Etravirine	631
	24. Maraviroc	871
	25. Raltegravir	1,414
	26. “CCR5 receptor antagonists”	1,254
Comparative	ยาด้านไวรัสสูตรพื้นฐาน 3TC+RTV+TDF+DRV	
	27. Lamivudine	8,892
	28. Ritonavir	5,590
	29. Tenofovir	4,753
	30. Darunavir	1,130
	31. OR/24-31	19,840
Outcomes	32. Treatment Outcome [MeSH]	750,367
	33. Mortality [MeSH]	308,571
	34. Morbidity [MeSH]	425,153
	35. “Overall survival”	98,172
	36. Survival Analysis [MeSH]	213,236
	37. Survival Rate [MeSH]	137,956
	38. Related Side Effects and Adverse Reactions [MeSH]	97,142
	39. Disease-Free Survival [MeSH]	51,897
	40. Risk [MeSH]	51,821
	41. Odds Ratio [MeSH]	931,679
	42. “Time to progression”	6,944

	43. "Time to treatment failure"	1,123
	44. "Overall response rate"	11,283
	45. "Duration of response"	3,664
	46. Viral load [MeSH]	24,921
	47. OR/33-47	2,291,398
	48. AND/1, 15, 23, 32, 48	400
	49. Filters 49/humans; clinical trial	123

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 (ใช้ DRV แต่ไม่ใช่ Enfuvirtide)	Placebo + OBT (ใช้ DRV แต่ไม่ใช่ Enfuvirtide)	Total
VL < 50 copies/ml	49	17	66
VL > 50 copies/ml	20	25	45
Total	69	42	

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา RAL มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.49 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.31 – 0.76 ด้วยความเชื่อมั่นร้อยละ 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 + 2NRTIs (ไม่ใช่ Enfuvirtide)	Placebo + DRV/r + 2NRTIs (ไม่ใช่ Enfuvirtide)	Total
VL < 50 copies/ml	254	147	401
VL > 50 copies/ml	192	298	490
Total	446	445	

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ETR มีโอกาสเสี่ยงที่ VL > 50 copies/ml เป็น 0.64 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ระหว่าง 0.57 – 0.73 ด้วยความเชื่อมั่นร้อยละ 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 + NRTIs, NNRTIs, PIs, fusion inh, TPV (ไม่ใช่ DRV, ETR, MVC)	Placebo + NRTIs, NNRTIs, PIs, fusion inh, TPV (ไม่ใช่ DRV, ETR, MVC)	Total
VL < 50 copies/ml	194	35	229
VL > 50 copies/ml	232	174	406
Total	426	209	

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

ภาคผนวก ค

การประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

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

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ (บาท) ปรับลด	ปีชีวิต (ปี) ปรับลด	ประสิทธิภาพ (ปี) ปรับลด
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
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 แต่ประสิทธิภาพต่ำกว่า แสดงถึงสูตรทางเลือกที่ 2 ด้อยกว่าทางเลือกที่ 3 (Extended dominated by 3.) ดังนั้นสูตรทางเลือกที่ 2 จึงไม่นำมาพิจารณา รายละเอียดดังแสดงในตาราง

ทางเลือก	ต้นทุน ตลอดชีพ (บาท) ปรับลด	ปีชีวิต (ปี) ปรับลด	ประสิทธิภาพ (ปี) ปรับลด	ต้นทุนที่ เพิ่มขึ้น (บาท)	ประสิทธิภาพ ที่เพิ่มขึ้น (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	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).		

และเมื่อคำนวณค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของสูตรทางเลือกที่ 3 และสูตรทางเลือกที่ 4 อีกครั้ง พบว่าสูตรทางเลือกที่ 3 (DRV/r + RAL + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 5.7 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยประมาณ 30 ปี และสูตรทางเลือกที่ 4 (DRV/r + RAL + ETR) มีต้นทุนตลอดชีพ 8.6 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยประมาณ 34 ปี ในขณะที่การรักษามาตรฐาน หรือสูตรทางเลือกที่ 1 (DRV/r + TDF + 3TC) มีต้นทุนตลอดชีพ 2.7 ล้านบาท ให้ผู้ป่วยประมาณ 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 (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	103	131	234
Total	354	361	

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

ภาคผนวก จ

เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

			
เอกสารรับรองโครงการวิจัยที่เกี่ยวกับการวิจัยในคน โรงพยาบาลราชวิถี			
			รหัสโครงการวิจัยที่ 59121 เอกสารเลขที่ 145/2559
ชื่อโครงการ	“การประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของยารักษาไวรัสใน การรักษามัลติดรุคเอดส์ที่ดื้อยาสูตรพื้นฐานในประเทศไทย..”		
(ภาษาอังกฤษ)	“A..cost-utility..and..budget..impact..analysis..of..antiretroviral therapy..for..multidrug-resistant..HIV-1-infected..patients..in..Thailand..”		
ชื่อหัวหน้าโครงการ	นางสาวพนิดา	อยู่เพชร	ตำแหน่ง เกษัชกรชำนาญการ
สังกัดหน่วยงาน	กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี		
ผู้ร่วมวิจัย	นางสาวลลิตา	เขมวราพันธ์	ตำแหน่ง นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการ
สังกัดหน่วยงาน	กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลราชวิถี		
ผู้ร่วมวิจัย	ดร.นภชา	สิงห์วีระธรรม	ตำแหน่ง นักวิชาการสาธารณสุข
สังกัดหน่วยงาน	สถาบันพระบรมราชชนก กระทรวงสาธารณสุข		
เอกสารรับรอง	1. โครงร่างการวิจัย ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 27 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.....	ลงนาม.....		
(นายแพทย์สุกรม ชีเจริญ)	(นายแพทย์มานัส โพธารมณ์)		