

## Drug used in viral hepatitis (B)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	บัญชี เงื่อนไข และเหตุผล
1	Lamivudine (3TC)	film-coated tab 100 mg, 150 mg	<b>บัญชี ง</b> 1. ใช้สำหรับโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg positive หรือ negative โดยต้องมีระดับ ALT สูงกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติ และมี HBV DNA มากกว่า 10,000 copies/ml (หรือ 2,000 IU/ml) และ/หรือมีผล liver histology แสดงว่าเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 2. ใช้สำหรับ compensated หรือ decompensated cirrhosis ที่ตรวจพบ HBV DNA 3. ใช้กับผู้ป่วย HBsAg positive ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน หมายเหตุ: ระดับ ALT ที่ผิดปกติต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่ทำให้ ALT สูงกว่าปกติ เช่น fatty liver, drug-induced hepatitis , autoimmune hepatitis
2	Tenofovir	Film-coated tab 300 mg	<b>บัญชี ง</b> 1. ใช้สำหรับโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเฉพาะกรณีดังต่อไปนี้ 1.1 ใช้ในกรณี rescue ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม nucleoside analog (NRTI) เช่น lamivudine โดยใช้ tenofovir เป็นการรักษาเสริมและไม่ให้ใช้เป็นยาเดี่ยว 1.2 ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมี HBV DNA มากกว่า 1,000 copies/ml (หรือ 200 IU/ml) หลังรักษาด้วยยาในกลุ่ม nucleoside analog (NRTI) เช่น lamivudine เป็นเวลา 24 สัปดาห์ 2. ให้ตรวจ HIV serology negative 2 ครั้ง ห่างกัน 3 เดือน และเป็นระยะตลอดเวลาการรักษา ยกเว้นในกรณีที่มีความจำเป็นเร่งด่วนต้องรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ให้มีผล HIV serology negative ในครั้งแรก
รายการยาที่ไม่เลือกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ			
3	Adefovir dipivoxil	Tab 10 mg	<b>เหตุผล</b> 1. ประสิทธิภาพของยาอยู่ระดับปานกลาง 2. ยามีราคาแพงกว่าเมื่อเทียบกับมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน 3. ไม่มียา generic จำหน่ายในประเทศไทย
4	Lamivudine	Film-coated tab 300 mg	<b>เหตุผล</b> มียารายการเดียวกัน ( lamivudine tablet 100 mg, 150 mg. ) ที่มีขนาดยาและประสิทธิภาพในการรักษาอยู่แล้ว

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	บัญชี เงื่อนไข และเหตุผล
5	Peginterferon alfa-2a	135 mcg/0.5 mL, 180 mcg/0.5 mL (sterile solution)	<b>เหตุผล</b> ไม่ผ่าน ISafE score (0.66; 50 percentile 0.69)
6	Peginterferon alfa-2b	Injection: 50 mcg vial/pen, 80mcg/vial, 80mcg pen, 100 mcg vial/pen	<b>เหตุผล</b> ไม่ผ่าน ISafE score (0.54; 50 percentile 0.69)
7	Interferon alfa-2b	Sterile sol	<b>เหตุผล</b> ยานี้ไม่ได้อยู่ในมาตรฐานในการรักษา เนื่องจากประสิทธิภาพในการรักษาต่ำกว่ายามาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน
8	Entenavir	Tab 0.5 mg, 1 mg	<b>เหตุผล</b> ยามีราคาแพง (มีความคุ้มค่าน้อยกว่า lamivudine และ tenofovir)
9	Telbivudine	Film-coated tab 600 mg	<b>เหตุผล</b> 1. ISAFE score ต่ำกว่ายา lamivudine (0.75 vs 0.80; 50 percentile 0.69) 2. ยามีราคาแพงกว่ายากลุ่มเดียวกันที่ผ่าน ISAFE score ราคาเฉลี่ยเม็ดละ 145.29 บาท (มีความคุ้มค่าน้อยกว่า lamivudine และ tenofovir)

## ข้อมูลโดยสรุป

การพิจารณาสำหรับตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง อ้างอิงการศึกษาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (หน้า 3-6) และ ISafE score (ตารางที่ 7 หน้า 14-15) ซึ่งพบว่ายา lamivudine เป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษา แต่การให้ยาไปในระยะเวลาหนึ่งอาจเกิดการดื้อยาขึ้น แนวทางการรักษาที่นำมาเปรียบเทียบกับ 29 ทางเลือก พบว่า การเริ่มรักษาด้วยยา lamivudine แล้วให้ tenofovir กรณีที่เกิดการดื้อยา มีความคุ้มค่าสูงที่สุด และจะช่วยประหยัดงบประมาณในระยะยาว (cost saving) โดยมีเงื่อนไข ใช้ในผู้ป่วยตับอักเสบชนิดบีเรื้อรังที่ดื้อต่อ lamivudine

## รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

### 1. การประเมินด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์กลุ่มยาสำหรับรักษาตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ทำการศึกษาวิจัยโดย ญ.นริสา ตันตัยย์, ผศ.ดร.ญ.อุษา ฉายเกิ้ล็ดแก้ว ญ.พิศพรรณ วีระยิ่งยง และ ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- 1) เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังในบริบทของประเทศไทย
- 2) เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) หากยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังมีความคุ้มค่าทางการแพทย์และนำมาบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

#### ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย: การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ

ประชากรกลุ่มเป้าหมาย: ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นบวก ที่มีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป และเข้าเกณฑ์ควรได้รับการรักษา

- ตรวจพบ HBsAg อย่างน้อย 6 เดือน
- ตรวจพบระดับ ALT มีค่า 1.5 -10 เท่าของค่าปกติระดับสูงอย่างน้อย 3 เดือน
- ตรวจพบระดับ HBV DNA มากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/ml
- และ/หรือ มีหลักฐานของการเกิดโรคจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ

#### ทางเลือกที่เป็นตัวเปรียบเทียบ:

- |                                       |                      |
|---------------------------------------|----------------------|
| - ยาต้นแบบ Lamivudine 100 mg          | - Telbivudine 600 mg |
| - ยาชื่อสามัญ Lamivudine (GPO) 100 mg | - Tenofovir 300 mg   |
| - Adefovir 10 mg                      | - PEG 2a             |
| - Entecavir 0.5 mg                    |                      |

โดยทางเลือกทั้งหมดจะนำมาเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care)

แบ่งตามแนวทางการจัดการกับเชื้อดื้อยาสามารถแบ่งออกเป็น 2 สถานการณ์ การให้ยาตัวที่สอง เมื่อตรวจพบการดื้อยา และการให้ยาตัวที่สอง เมื่อตรวจพบปริมาณไวรัส (HBV DNA) มากกว่า 60 IU/ml หรือที่เรียกกันว่าการรักษาตามแนวทาง Road map โดยทางเลือกที่นำมาศึกษามีทั้งหมด 29 ทางเลือก

ตารางที่ 1 ตัวเปรียบเทียบที่เป็นทางเลือกในการรักษาตัวอีกเสบปีชนิดเรื้อรัง

ยาตัวแรก	ยาตัวที่สอง						ยาตัวที่สาม				กรณีที่เพิ่มยา	
	LMV	LMV (GPO)	ADV	TVD	ETV	TNV	LMV	LMV (GPO)	ADV	TNV	ดื้อยา	Road map
LMV	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓	✓
LMV(GPO)	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓	✓
ADV	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
TVD	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓	✓
ETV	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-
TNV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	-
PEG	-	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	-	✓	-
PEG	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-

กรอบเวลา: ตลอดอายุขัยของผู้ป่วย

มุมมองของการวิเคราะห์: มุมมองของรัฐบาล

ข้อมูลต้นทุน: จากงานวิจัยในประเทศไทย

ข้อมูลประสิทธิผล/อรรถประโยชน์ของยา: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) จากการศึกษาทั้งในและต่างประเทศ

สมมติฐานของแบบจำลอง

- การรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทานสามารถหยุดยาได้หลังจากเกิด HBeAg seroconversion 6 เดือน
- ระยะเวลาของการรักษาด้วย PEG คือ 1 ปี แต่ถ้าการรักษาล้มเหลวจะให้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานในปีที่ 3 หลังจากให้ยา
- ประสิทธิภาพในการรักษาของยาชื่อสามัญ lamivudine มีค่าเท่ากับยาต้นแบบ
- แต่ละสูตรยาจะมีประสิทธิผลที่แตกต่างกันในอัตราการผลิตเชื้อและอัตราการผลิต seroconversion

ผลการศึกษา

ตารางที่ 2 ผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนรวม (บาท)	อายุขัย (LYs)		ปีสุขภาวะ รวม(QALYs)
		ก่อนปรับลด	หลังปรับลด	
ยาชื่อสามัญ LMV (+TNV)	410,000	36.59	20.91	13.70
ยาชื่อสามัญ LMV (+TNV ตาม Road map)	442,000	36.59	20.91	13.70
TNV	456,000	36.66	20.95	13.73
การรักษาแบบประคับประคอง	501,000	18.15	12.99	8.54
ยาดันแบบ LMV (+TNV)	898,000	36.59	20.91	13.70

↓

**ต้นทุนการรักษามีมูลค่าสูงขึ้นเรื่อยๆ**

↓

(+ยาดันแบบ LMV หากดี้อย่า)	1,777,000	36.62	20.92	13.71
----------------------------	-----------	-------	-------	-------

ตารางที่ 3 ผลกระทบด้านงบประมาณจากการรักษาตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังด้วยยา lamivudine และ tenofovir

ปี	ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)				
	ยาชื่อสามัญ Lamivudine (+ Tenofovir)	Tenofovir	แบบ ประคับประคอง	ผลต่างของงบประมาณเมื่อเทียบกับ การรักษาแบบประคับประคอง	
				ยาชื่อสามัญ Lamivudine (+ Tenofovir)	Tenofovir
2553	149	490	104	45	386
2554	276	493	207	69	286
2555	355	487	306	49	181
2556	410	505	396	14	109
2557	453	525	476	-23	49
2558	488	547	541	-53	6
2559	488	536	711	-223	-175
2560	486	525	829	-343	-304
2561	483	516	912	-429	-396
2562	479	507	1,127	-648	-620

### ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายสำหรับผู้บริหาร

- ยา Lamivudine อาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดการดื้อยาได้ และในขณะนี้ยังไม่มียาที่จะมาจัดการกับการดื้อยาถูกรับรองในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นควรพิจารณาให้ยา Tenofovir เข้ามาสู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือหากพิจารณาให้ยา Tenofovir เป็นยาตัวแรกในการรักษา ก็ยังส่งผลให้เกิดความคุ้มค่าทางการแพทย์
- ในปัจจุบันยา Tenofovir เป็นยาที่ยังไม่ได้ถูกขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี ดังนั้นผู้บริหารจึงควรพิจารณาสันับสนุนหรือศึกษาแนวทางในการขึ้นทะเบียนยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าว เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและประหยัดงบประมาณของประเทศชาติ
- ขณะนี้บริษัทผลิตยา Tenofovir ได้ประกาศลดราคาให้กับประเทศยากจนต่างๆ ซึ่งราคาที่เสนอขายให้ประเทศไทยมีแค่ 43 บาท ดังนั้นจึงมีราคาค่อนข้างถูก ทว่าหากราคาเพิ่มสูงขึ้นในอนาคต จะส่งผลต่อความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยา Tenofovir
- ควรเพิ่มศักยภาพของโรงพยาบาลศูนย์/ทั่วไปที่มีอายุแพทย์ทางเดินอาหารให้สามารถรักษาและตรวจติดตามผู้ป่วย มีระบบส่งต่อที่ดีกับโรงพยาบาลชุมชน รวมทั้งสร้างแนวทางการรักษาระดับชาติ (national guidelines) มีระบบสนับสนุนและแรงจูงใจที่ดีและมีการประเมินผลสัมฤทธิ์อย่างจริงจังเพื่อลดอุบัติเหตุการณและค่ารักษาพยาบาลโรคตับแข็งและมะเร็งตับ
- ต้นทุนในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดนี้มีมูลค่าสูง ดังนั้นจึงควรเพิ่มมาตรการในการคัดกรองผู้ที่ไม่มียาต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบีและสนับสนุนให้มีการฉีดวัคซีนโดยเฉพาะผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนซึ่งเพิ่งบรรจุใน EPI ตั้งแต่ปี 2535 เพื่อป้องกันการติดเชื้อและแพร่กระจายของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ใหญ่

## 2. การอภิปรายต่อรายงานวิจัย

คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ครั้งที่ 2/2554 วันที่ 10 กุมภาพันธ์ 2554) ร่วมกับ นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ ผู้แทนคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร มีความเห็นต่องานวิจัยดังต่อไปนี้

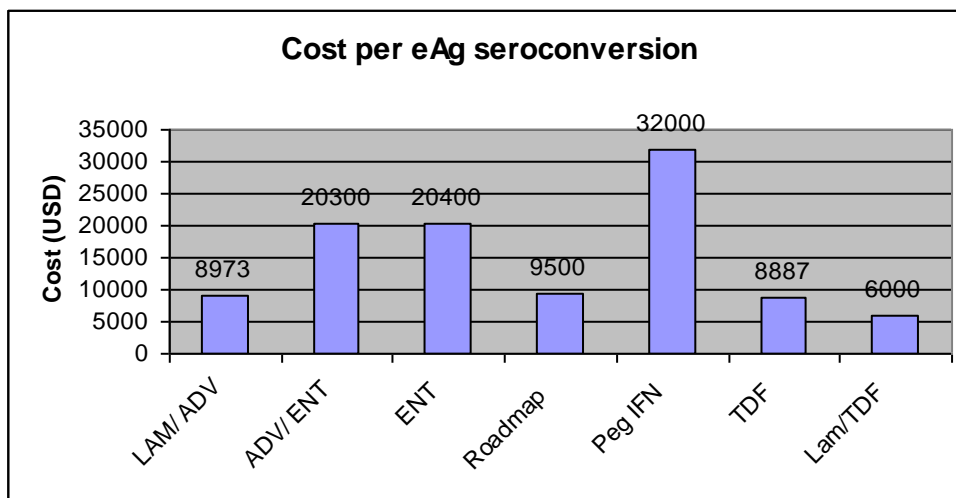
- 1) Road map ควรระบุให้ละเอียดว่าในสัปดาห์ที่ 14 เนื่องจากในโมเดลไม่ได้ระบุว่าการกินยาที่สัปดาห์นี้จะให้ยาตัวที่ 2 ปกติจะกินยาไป 24 สัปดาห์แล้วตรวจไวรัสเจอจึงจะให้ยาตัวที่ 2
- 2) การตั้งสมมติฐานว่ายา Tenofovir ไม่ดื้อยาไม่เหมาะสม เนื่องจากหากกิน Tenofovir ไป 72 สัปดาห์แล้วตรวจพบไวรัสจะมีการให้ยา Emetricitabine เพิ่ม ฉะนั้นการไม่ดื้อยา Tenofovir เกิดจากการให้ยา Emetricitabine ในสัปดาห์ที่ 72 และถ้ามองว่าที่ 3 ปี จึงกินยาตัวที่ 2 และป้องกันไปได้ 30-40 ปี อาจทำให้เกิดข้อมูลผิดพลาด
- 3) Tenofovir ไม่ได้ขึ้นทะเบียนไวรัสตับอักเสบบี แต่ประสิทธิภาพดีกว่า Adefovir dipivoxil ซึ่งขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ไวรัสตับอักเสบบี และ Tenofovir มีความคุ้มค่ากว่า Adefovir dipivoxil ดื้อยาน้อยกว่า nephrotoxicity น้อยกว่า

- 4) การประเมินค่าใช้จ่ายในภาคพื้นเอเชียมีความสำคัญมากในอเมริกา หรือยุโรป จะใช้ Entenavir และ Tenofovir ซึ่งมีราคาแพงมาก ในไทยใช้ Tenofovir ในราคาเม็ดละ 43 บาท เฉพาะผู้ป่วย HIV แต่ราคาจริงอยู่ที่ประมาณเม็ดละ 700 กว่าบาท จึงเกิดการดำเนินงานโดยตัวแทนจากเอเชียแปซิฟิก 18 ประเทศ และมีสาธารณสุขจาก National Institutes of Health (NIH) ของอเมริกามาร่วมกันทำ

สำหรับประเทศไทยใน 3 ปี ที่ผ่านมาพบว่าโมเดล C/E ของไวรัสตับอักเสบนชนิดบีมีความซับซ้อนมาก ถ้าโมเดลผิดพลาดไหนทำข้อมูลยาตัวนั้นก็คุ้มค่าได้ ซึ่งการทำโมเดลของไทยได้แก้ไขข้อผิดพลาดบางประการ เช่น eAg seroconversion จะยังไม่หยุดยาแต่จะต้องตามไปอีก 5 ปี และพบว่า 40 % โรคกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นผู้ป่วย 40% นี้ต้องกลับไปกินยาใหม่ค่ายาาก็จะเพิ่มขึ้น และกรณีผู้ป่วยตับแข็งและกินยานานถึง 8 ปี จะพบว่า 60 % โดยการตรวจขึ้นเนื้อหายจากการเป็นตับแข็ง แต่ตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบนชนิดบีจะ reverse ได้ และคนที่เป็ตับวายกินยาไปก็หายจากการเป็นตับวาย และจากการศึกษาพบว่าหลังจากกินยาไป 40 % พบว่าผู้ป่วยไม่ต้องเปลี่ยนตับซึ่งการเปลี่ยนตับก็มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างมาก

- 5) ข้อมูลจากปี 2009 ในประชากรไทย 60 ล้านคน พบว่ามีค่า GNI \$7640 US ค่า Prevalence ไวรัสตับอักเสบนชนิดบีในประเทศไทยประมาณ 5%

ค่ายาในผู้ป่วยที่เป็น eAg positive กินยาแล้วจะเกิด eAg seroconversion ซึ่งหมายถึงกินแล้วจะหยุดยาได้ ซึ่งจะต้องกิน 1 ปี จึงจะหยุดยาซึ่งซึ่งต่างจากข้อมูลของ HITAP ที่กินเพียง 6 เดือนแล้วหยุดยา จะเห็นว่าเริ่มด้วย Lamivudine ซึ่ง 4 ปีจะดี้อย่า 70% จึงต้องมี Adefovir dipivoxil ใช้เงินประมาณ 8973 US ซึ่ง Lamivudine เป็นยาที่มีค่าใช้จ่ายน้อยสุด แต่หากดี้อย่าก็เพิ่ม Tenofovir หรือเปลี่ยนไปเป็น Tenofovir แต่ Tenofovir เป็นยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ในไวรัสตับอักเสบนชนิดบี ดังนั้นหากเป็นไปได้ที่ Tenofovir จะใช้ในข้อบ่งใช้ไวรัสตับอักเสบนชนิดบีก็จะเกิดการใช้จ่ายที่คุ้มค่าที่สุด แต่หากไม่ใช้ Tenofovir ทางเลือกอีกทางก็คือ Lamivudine และตามด้วย Adefovir dipivoxil

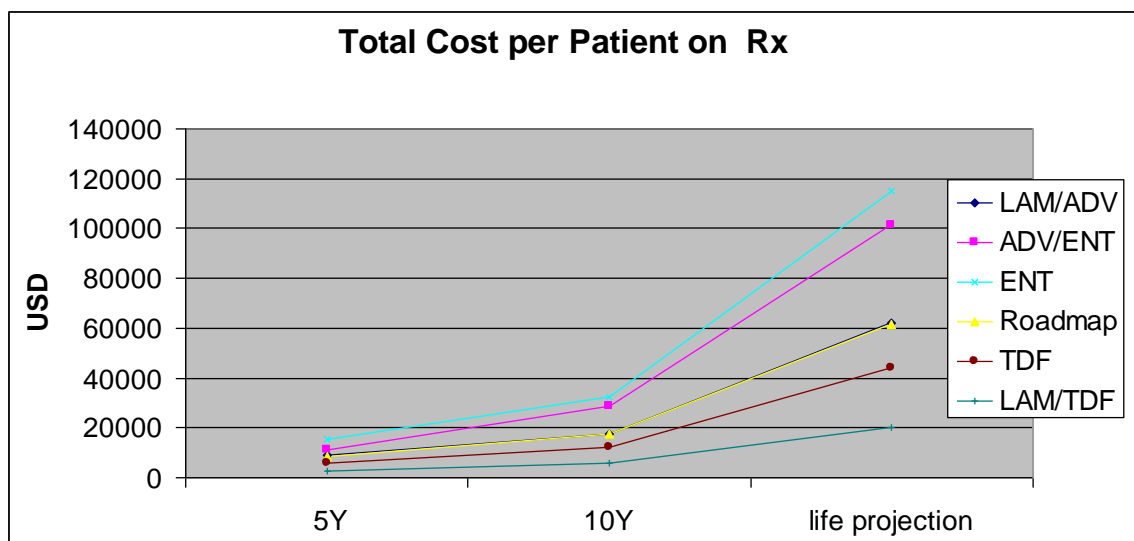


รูปที่ 1 ค่าใช้จ่ายด้านยา 5 ปีต่อ seroconversion ในกรณี eAg positive

Peg interferon is the most expensive at 5 years due to the high cost of Peg IFN. The low cost of LAM at 0.30 cents make LAM strategies highly cost effective.

If only registered drugs are considered, LAM/ADV is the cheapest per seroconversion but if off-label drugs are taken into account, LAM with TDF switch will be the cheapest.

ในผู้ป่วยตับอักเสบนานปีเรื้อรังที่ eAg negative มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ eAg positive ซึ่งไม่มีการหยุดยา จะเห็นว่ายิ่งระยะเวลาจะเห็นว่าความต่างของราคายิ่งกระจายห่างออกไป ถ้าใช้ยาที่แพงเหมือนอเมริกา ยี่สิบปียิ่งแพงขึ้นไปอีกหลายเท่า ซึ่งความคุ้มค่าก็มีแนวทางเหมือน eAg positive คือ เริ่มที่ Lamivudine แต่หากดื้อยากก็เพิ่ม Tenofovir หรือเปลี่ยนไปเป็น Tenofovir แต่หากไม่ได้ก็ขยับไปที่ road map คือ เริ่มที่ Lamivudine แล้วหากตรวจหาไวรัสที่ 24 สัปดาห์ ก็เพิ่มด้วย Adefovir dipivoxil ก็จะเป็นตัวที่ถูกลงมา



รูปที่ 2 ค่าใช้จ่ายด้านยา 5 ปี ในกรณี eAg negative

Owing to the low cost of LAM and the high cost of ENT, LAM based strategies are less costly even with dual therapy when resistance occurs. The cost difference widens further over time even when treatment failures are taken into account in low resistance threshold strategies

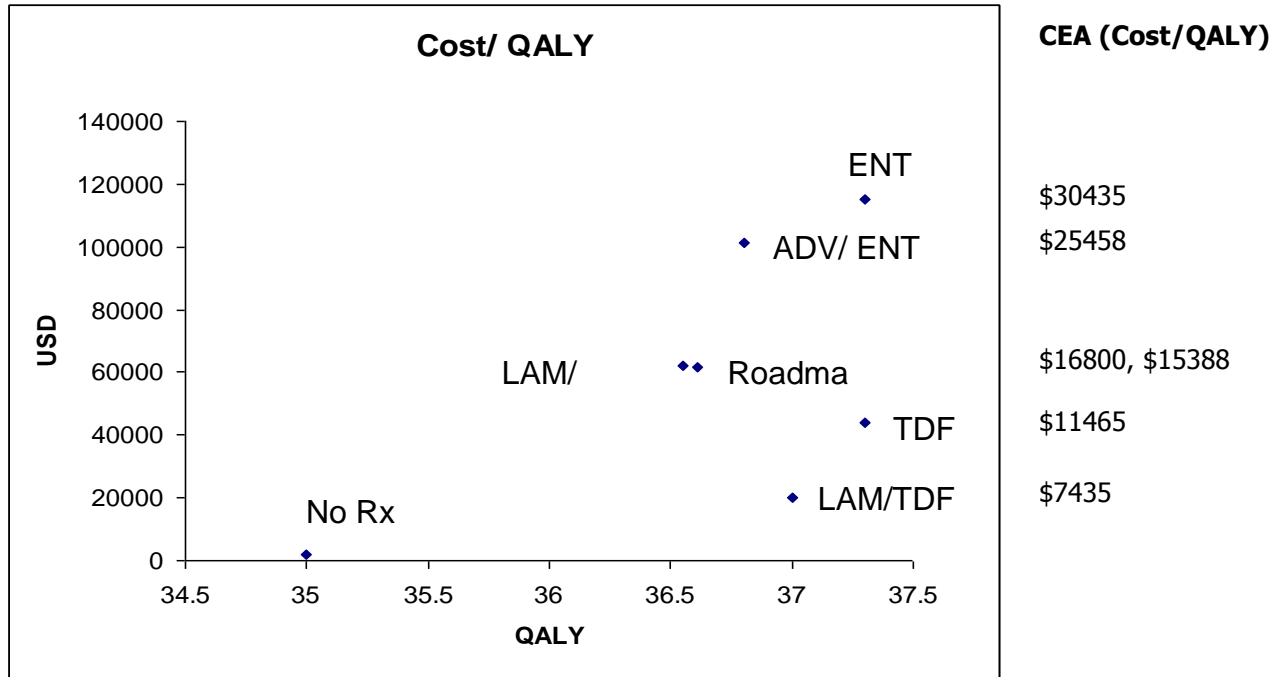
As TDF is available at very low cost in Thailand, this constitute theoretically, a very affordable first line drug when used off label. This is even cheaper when TDF is used as second line drug switch with LAM in a roadmap strategy.

สำหรับ life cycle นั้น เนื่องจาก eAg negative ไม่หยุดยาเพราะหากหยุดยาจะกลับเป็นซ้ำ และมักพบในผู้ป่วยอายุเกือบ 40 ปี จึงตั้งโมเดลในผู้ป่วยอายุ 40 ปี และ protect เป็น life time จะเห็นว่าอันแรก คือ ไม่รักษา และจะพบว่าถ้า เริ่มที่ Lamivudine แต่หากดื้อยากก็เพิ่ม Tenofovir หรือเปลี่ยนไปเป็น Tenofovir จะมีค่าใช้จ่ายน้อยที่สุดในการเพิ่มชีวิตที่มีคุณค่า 1 ปี ซึ่งมีผลต่างประมาณ 7435 US แต่หากต้องใช้ทางเลือก road map คือ เริ่มที่ Lamivudine แล้วหากตรวจหาไวรัสที่ 24 สัปดาห์ ก็เพิ่มด้วย Adefovir dipivoxil ก็จะเป็นตัวที่ถูกลงมา



หากดูค่า ICER เป็นการใช้จ่ายซื้อคุณภาพชีวิต ถึงแม้ว่าอันแรกจะไม่มีการรักษาแต่ก็มีค่าใช้จ่ายเกิดขึ้นเพราะเกิด cirrhosis ก็ต้องมีค่าใช้จ่ายจนกว่าจะเสียชีวิต แต่หากใช้ Lamivudine แต่หากดีดียาก็เพิ่ม Tenofovir หรือเปลี่ยนไปเป็น Tenofovir จะมีค่าใช้จ่ายที่ประมาณ 7000 US ซื้อชีวิตที่มีคุณค่า 1 ปี

ถ้าดู GNI ของไทยที่ 7640 US ตาม WHO 1-3 เท่าของ GNI ในประเทศที่ด้อยหรือกำลังพัฒนาถือว่ามีความคุ้มค่า ดังนั้นจะพบว่าการรักษาไวรัสตับอักเสบนิดปีทั้ง eAg positive และ eAg negative ในประเทศไทยถือว่ามีความคุ้มค่า



รูปที่ 3 Cost Effectiveness Life cycle modeling for eAg negative 40 year old

- ENT and TDF are the most effective strategy
- All strategies are still cost-effective when compared to no treatment (falling below USD50K/QALY)
- LAM/ADV or Roadmap is more cost-effective than ENT due to the low cost of LAM.
- When TDF is used off label, the most cost-effective strategy is the roadmap strategy of LAM/ TDF switch.

#### Ranking Strategies by ICER?

If TDF use is not considered, the lowest ICER is the conventional roadmap strategy. Optimisation of the low cost LAM for those at low risk and more efficacious drugs for those at risk of resistance maximises the outcome for the lowest additional cost.

If LAM/ TDF roadmap were to be considered, it would dominate all the other strategies and make the ICER of ENT very high (steep gradient). i.e. not cost-effective.

คณะกรรมการประสานผลฯ ได้อภิปรายเพิ่มเติมในการประชุม ครั้งที่ 3/2554 (วันที่ 7 มีนาคม 2554) ในประเด็นดังต่อไปนี้

1. การตรวจ HIV ควรตรวจเป็นระยะ เนื่องจากไม่สามารถแน่ใจได้ว่าผู้ป่วยจะมีค่า HIV positive ระหว่างการรักษาเมื่อไหร่ เพราะการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบนิดบีเป็นการรักษาตลอดชีวิต การตรวจเพียง 2 ครั้ง ไม่สามารถครอบคลุมให้เป็นไปตามเงื่อนไขได้ตลอด อย่างไรก็ตามการตรวจ HIV เป็นความสมัครใจของผู้ป่วย
2. ถ้าการใช้ยาเป็นไปตามเกณฑ์จะมีผู้ป่วยประมาณ 2.3 แสนคน และถ้าเป็น eAg positive จะรักษาจนเมื่อมี seroconversion แต่ถ้าเป็น eAg negative จะรักษาตลอดชีวิต
3. ราคายาที่ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ต่อรองราคาและจัดซื้อซึ่งเป็นขององค์การเภสัชกรรม ราคา 540 บาทต่อ 30 เม็ด
4. ยา Tenofovir เป็นยาสำหรับผู้ป่วยที่ดื้อยาตัวสุดท้ายแล้ว หากไม่ควบคุมการใช้ให้รัดกุมจะก่อให้เกิดการดื้อยาในผู้ป่วย HIV อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เข้าข่ายต้องรับการรักษา มีจำนวนมากประมาณ 100,000 คน จึงไม่เข้าข่ายเป็นยาในบัญชี ๑(2) เนื่องจากไม่มีคุณสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์เฉพาะที่กำหนดว่า “เป็นยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากและยามีค่าใช้จ่ายสูงที่ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการจ่ายของรัฐ ซึ่งค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น รัฐสามารถรับภาระค่าใช้จ่ายได้ โดยจัดระบบบริหารจัดการยาที่เหมาะสม”
5. อย่างไรก็ตาม ที่ประชุมเห็นความสำคัญของการควบคุมการใช้ไม่ให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา ในทางปฏิบัติขณะนี้ยาบัญชี ๑ มีปัญหากระบวนการควบคุมการใช้ยา และควรได้ยาอย่างสมเหตุผล ซึ่งอาจต้องมีการพัฒนาการควบคุมการสั่งใช้ยาบัญชี ๑ โดยควรมอบคณะกรรมการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี ๑(2) และยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้ สร้างกลไกการควบคุมการใช้ยาอย่างเข้มงวดเพิ่มเติมในบัญชี ๑

### 3. ข้อมูลด้านราคา ยา tenofovir

ตารางที่ 4 ข้อมูลราคา ยา tenofovir และคำนวณค่าใช้จ่าย (เฉพาะยา tenofovir) จากแหล่งข้อมูลอ้างอิง

แหล่งข้อมูล	ราคาต่อเม็ด (บาท)	ค่าใช้จ่ายต่อปี ต่อคน (บาท)	จำนวนผู้ป่วยที่จะ ใช้ยาต่อปี (คน)	ค่าใช้จ่ายทั้งประเทศ ต่อปี (บาท)
DMSIC (ราคาต่ำสุด)	18.71	6,835.17	230,000	1,572,088,353
DMSIC (ราคาสูงสุด)	42.63	15,569.88	230,000	3,581,071,710
BNF 61	418.79	152,963.01	230,000	35,181,492,524
GPO	18.00	6,574.50	230,000	1,512,135,000
new MAH import	70.00	25,567.50	230,000	5,880,525,000

4. สรุปข้อมูลสำคัญประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการฯ ครั้งที่ 3/2554 (23 มีนาคม 2554)

4.1 ข้อมูลอื่นๆ ที่ใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาสำหรับรักษาตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง

ตารางที่ 5 ข้อมูลอื่นๆ ที่พิจารณายาสำหรับรักษาตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ในการประชุมคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 3/2554 (28 พฤศจิกายน 2554)

ประเด็น	ข้อสรุป
1. ประสิทธิภาพและความปลอดภัย	ผ่าน ISaE score ที่ 0.70; ตัด 25 percentile ที่ 0.69 และ Tenofovir มีประสิทธิภาพต่อการกดไวรัสดีกว่า การดื้อยาน้อยกว่า Adefovir (มติ GI 2/53) ISaE score ยาในกลุ่ม Chronic viral hepatitis B
2. Off – label indication	เป็นไปตามเกณฑ์การใช้อยานนอกข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา ที่กำหนดว่า “1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากลแต่ไม่ได้ยื่นจดทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ” (มติคทง.ประสานผลฯ 3/54)
3. ควรบรรจุในบัญชี จ (2) หรือไม่	ไม่เข้าข่ายเป็นยาในบัญชี จ(2) เนื่องจากไม่มีคุณสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์เฉพาะที่กำหนดว่า “เป็นยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากและยามีค่าใช้จ่ายสูงที่ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการจ่ายของรัฐ ซึ่งค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น รัฐสามารถรับภาระค่าใช้จ่ายได้ โดยจัดระบบบริหารจัดการยาที่เหมาะสม” (โดยได้คาดการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยมีประมาณ 100,000 คน; HITAP คาดการณ์ว่ามี prevalence ประมาณ 100,000 ราย incidence ประมาณ 8,500 ราย) (มติคทง.ประสานผลฯ 3/54)
4. วิธีป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยา	เห็นควรมอบคณะทำงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2) และยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้ สร้างกลไกการควบคุมการใช้ยาอย่างเข้มงวดเพิ่มเติมในบัญชี ง ที่จำเป็นต้องมีระบบการจัดการในทำนองเดียวกับบัญชี จ(2) เช่น การลงทะเบียนแพทย์และผู้ป่วย เป็นต้น (มติคทง.ประสานผลฯ 3/54)
5. จริยธรรมด้านสิทธิการเข้าถึงยา	สิทธิการเข้าถึงยาควรได้รับการผลักดัน ไม่ให้เกิดการเพิ่มช่องว่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยา lamivudine ในขั้นแรกแล้วได้รับยา tenofovir แต่ควรผลักดันไม่ให้เกิดการเพิ่มสิทธิในคนกลุ่มน้อย (มติคทง.ประสานผลฯ 3/54)

#### 4.2 ข้อมูลด้านผลกระทบทางงบประมาณหากมีการต่อราคา

ตารางที่ 6 ผลกระทบทางการเงินระยะยาวหากมีการต่อราคายา tenofovir ให้เป็นเม็ดละ 5 บาท

ปี	จำนวนผู้ป่วย HBeAg positive CHB ที่ต้องการ การรักษาด้วยยา	จำนวนผู้ป่วยที่ ต้องได้รับยา Tenofovir	งบประมาณ (ค่ารักษา ค่าตรวจติดตามและ ค่ายา Lamivudine (ล้านบาท)	งบประมาณเฉพาะ Tenofovir (ล้านบาท)		
				ถ้าราคาเม็ดละ 43 บาท	ถ้าราคาเม็ดละ 10 บาท	ถ้าราคาเม็ดละ 5 บาท
2553	156,473	-	938	-	-	-
2554	133,327	33,485	1,272	521	122	61
2555	132,210	50,323	1,574	809	190	95
2556	132,734	61,348	1,860	990	230	120
2557	134,438	69,057	2,145	1,121	263	132
2558	136,951	74,864	2,430	1,210	280	140
2559	138,855	79,594	2,515	1,296	304	152
2560	141,189	83,709	2,601	1,363	320	160
2561	143,822	87,474	2,684	1,425	334	167
2562	146,662	91,033	2,766	1,483	348	174

ที่มาของจำนวนผู้ป่วย: จำนวนผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังชนิด HBeAg บวก

##### Incidence

- Incidence ของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป = 82,200 คน
- 31% เป็นชนิดที่มี HBeAg บวก
- 1 ใน 3 เป็นผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา = 8,500 คน

##### Prevalence

- จำนวนประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป = 35.8 ล้านคน
- 4% ของประชากรเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง
- 31% เป็นชนิดที่มี HBeAg บวก
- 1 ใน 3 เป็นผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา = 147,973 คน

#### 4.3 เรื่องโอกาสในการดื้อยา Tenofovir

เนื่องจากการใช้ยาดังกล่าวอย่างแพร่หลายในผู้ป่วย Chronic Hepatitis B อาจส่งผลให้มีการดื้อยา Tenofovir ในผู้ป่วย HIV ด้วย ทำให้การรักษา HIV มีความยากลำบากและเสี่ยงต่อการแพร่กระจายเชื้อ จากการศึกษาค้นคว้ายังไม่พบรายงานการดื้อยา Tenofovir ในผู้ป่วย Chronic Hepatitis B ที่ส่งผลให้มีการดื้อยา Tenofovir ในผู้ป่วย HIV ด้วย ทำให้ไม่สามารถประมาณผลกระทบที่จะเกิดขึ้นจากการดื้อยา Tenofovir ได้

#### 4.4 เรื่องความจำเป็นในการทำ Liver biopsy ก่อนให้ยา

**รูปแบบการวิจัย :** การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ

**ประชากรกลุ่มเป้าหมาย :** ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นบวก ที่มีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป และเข้าเกณฑ์ควรได้รับการรักษา

- ตรวจพบ HBsAg อย่างน้อย 6 เดือน
- ตรวจพบระดับ ALT มีค่า 1.5 -10 เท่าของค่าปกติระดับสูงอย่างน้อย 3 เดือน
- ตรวจพบระดับ HBV DNA มากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/ml
- และ/หรือ มีหลักฐานของการเกิดโรคจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ

โดยผลการค้นคว้าพบว่า จากแนวทางการรักษาโรค Chronic Hepatitis B ของสมาคมโรคตับ (ประเทศไทย) และแนวทางการรักษาของต่างประเทศ ได้แก่ European Association for the Study of the Liver (EASL) และ American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) แนะนำให้มีการทำ Liver biopsy เพื่อวินิจฉัยพยาธิสภาพโรคในผู้ป่วยบางกลุ่ม อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติได้รับการยืนยันว่ามีการให้ยารักษา Chronic Hepatitis B โดยไม่มีการทำ Liver biopsy ในผู้ป่วยที่จำเป็น ดังนั้น ไม่ควรระบุข้อจำกัดในการตรวจ liver biopsy ในเงื่อนไขการสั่งให้ยา tenofovir

แหล่งที่มา:

[http://www.easl.eu/assets/application/files/b73c0da3c52fa1d\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/b73c0da3c52fa1d_file.pdf)

[http://www.liversocietythailand.org/Document/CHB\\_Guideline\\_13\\_03\\_10.pdf](http://www.liversocietythailand.org/Document/CHB_Guideline_13_03_10.pdf)

[http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic\\_hep\\_b\\_update\\_2009%208\\_24\\_2009.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic_hep_b_update_2009%208_24_2009.pdf)

ตารางที่ 7 Cytokines and Immunomodulators, combination therapy with ribavirin, ข้อบ่งใช้ Hepatitis B [MeSH], ISaE 53 percentile = 0.69

Generic Name	Pack	U	EV	I	MM	E	RK	S	IES score	Freq	A	F	AF score	ISAFE FDA
1. Adefovir gipivoxil	10	mg	46~43.5EG	0.92	EE	0.90	M18Cn/a	0.95	0.79	1	1.0	1.00	1.00	0.79
2. Lamivudine	100	mg	128~116.5FG	0.94	EE	0.90	M27C50	0.95	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
3. Lamivudine	150	mg	128~116.5FG	0.94	EE	0.90	M27C50	0.95	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
4. Lamivudine	300	mg	128~116.5FG	0.94	EE	0.90	M27C50	0.95	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
5. Interferon alfa-2b	30	MIU	80~78GG	0.95	EE	1.00	M60Cn/a	0.90	0.86	1	1.0	1.00	1.00	0.86
6. Entecavir	0.5	mg	45~41.5GG	0.90	EE	1.00	M9C45	1.00	0.90	1	0.9	1.00	0.90	0.81
7. Entecavir	1	mg	45~41.5GG	0.90	EE	1.00	M9C45	1.00	0.90	1	0.9	1.00	0.90	0.81
8. Telbivudine	600	mg	16~14GN	0.83	EN	0.90	M23C46	1.00	0.75	1	1.0	1.00	1.00	0.75
9. Tenofovir	300	mg	9~7.5GN	0.83	EN	0.90	M40C46	0.95	0.71	1	1.0	1.00	1.00	0.70
10. Peginterferon alfa 2a	135	mcg	27~23FN	0.87	FN	0.85	M62Cn/a	0.90	0.67	1	1.0	1.00	1.00	0.66
11. Peginterferon alfa 2a	180	mcg	27~23FN	0.87	FN	0.85	M62Cn/a	0.90	0.67	1	1.0	1.00	1.00	0.66
12. Peginterferon alfa 2b	50	mcg	25~24NN	0.84	NN	0.80	M86Cn/a	0.90	0.60	1	1.0	1.00	1.00	0.54
13. Peginterferon alfa 2b	80	mcg	25~24NN	0.84	NN	0.80	M86Cn/a	0.90	0.60	1	1.0	1.00	1.00	0.54
14. Peginterferon alfa 2b	80	mcg	25~24NN	0.84	NN	0.80	M86Cn/a	0.90	0.60	1	1.0	1.00	1.00	0.54
15. Peginterferon alfa 2b	100	mcg	25~24NN	0.84	NN	0.80	M86Cn/a	0.90	0.60	1	1.0	1.00	1.00	0.54

**หมายเหตุ**

- ยาทุกตัวที่พิจารณาคิด DOSE/COURSE ที่ 48 week ยกเว้นยา Interferon alfa-2b คิดที่ 16 week
- Adefovir ต้องให้ร่วมกับ lamivudine เพื่อลดปัญหา drug resistance ซึ่งมีราคา/course ดังนี้
  - adenofovir +lamivudine 100 mg = 102,584 บาท/ปี
  - adenofovir +lamivudine 150 mg = 71,570 บาท/ปี
  - adenofovir +lamivudine 300 mg = 71,614 บาท/ปี

ตารางที่ 7 Cytokines and Immunomodulators, combination therapy with ribavirin, **ข้อบ่งใช้** Hepatitis B [MeSH], ISaE 53 percentile = 0.69 (ต่อ)

Generic Name	Pack	U	DOSE/ COURSE	CO	CG	ISAFE FDA	Amount O	Amount G	Baht	Patient Month	Baht/PC	SCORE	ข้อ เสนอ	มติ	NLED 51
1. Adefovir gipivoxil	10	mg	3560	192.60	0.00	0.79	917,460	0	176,702,796	2,577	68,569	86,796	ง?		x
2. Lamivudine	100	mg	35600	95.54	0.00	0.80	768,320	0	73,405,293	2,158	34,015	42,519	ง?		ง
3. Lamivudine	150	mg	53400	100.76	8.01	0.80	226,800	49,718,520	421,097,713	140,296	3,001	3,751	ง?		ง
4. Lamivudine	300	mg	53400	0.00	18.27	0.80	150	3,000	54,810	18	3,045	3,806	ง?		ง
5. Interferon alfa-2b	30	MIU	480	11,794.20	0.00	0.86	310.00	0	3,656,202	19	192,432	223,758	ง??		x
6. Entecavir	0.5	mg	178	235.82	0.00	0.81	845,220	0	199,319,780	2,374	83,959	103,653	ง?		x
7. Entecavir	1	mg	178	356.04	0.00	0.81	135,360	0	48,193,574	760	63,413	78,288	ง?		x
8. Telbivudine	600	mg	213600	145.29	0.00	0.75	893,648	0	129,838,118	2,510	51,728	68,971	ง?		x
9. Tenofovir	300	mg	106800	40.77	30.00	0.70	8,305,530	249,840	346,111,658	24,032	14,402	20,574	ง?		x
10. Peginterferon alfa 2a	135	mcg	8640	8,774.00	0.00	0.66	2,475	0	21,715,650	39	556,812	843,655	X		x
11.Peginterferon alfa 2a	180	mcg	8640	10,151.77	0.00	0.66	48,621	0	493,589,209	1,013	487,255	738,265	X		x
12.Peginterferon alfa 2b	50	mcg	2400	6,896.15	0.00	0.54	1,530	0	10,551,110	32	329,722	610,596	X		x
13.Peginterferon alfa 2b	80	mcg	3840	10,825.37	0.00	0.54	15,515	0	167,955,616	323	519,986	962,937	X		x
14.Peginterferon alfa 2b	80	mcg	3840	11,032.77	0.00	0.54	7,140	0	78,773,978	149	528,684	979,044	X		x
15.Peginterferon alfa 2b	100	mcg	4800	11,272.78	0.00	0.54	1,647	0	18,566,269	34	546,067	1,011,235	X		x

