

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการประเมิน ความคุ้มค่าของ Valganciclovir ชนิดรับประทานและ Ganciclovir ชนิดฉีดในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ ไซโตเมกะโลไวรัสในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

พรรณนภา สังข์มาลา*

บทคัดย่อ

Valganciclovir ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับ ganciclovir ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อไซโตเมกะโลไวรัส (cytomegalovirus: CMV) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่เนื่องจาก valganciclovir มีราคาสูงกว่า ganciclovir มาก การพิจารณาบรรจุ valganciclovir เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงต้องมีการศึกษาถึงความคุ้มค่า ซึ่งจากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยกำหนดเกณฑ์คัดเลือกกว่าเป็นนิพนธ์ต้นฉบับที่ประเมินความคุ้มค่าเต็มรูปแบบของการใช้ยา valganciclovir และ/หรือ ganciclovir ชนิดฉีด ที่ระยะเวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างตัวยา หรือเปรียบเทียบระหว่างวิธีการให้ยาเพื่อการป้องกันแบบ prophylaxis, pre-emptive หรือรักษาเมื่อเกิดโรคแล้วของยาเพียงตัวใดตัวหนึ่งในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายอวัยวะทุกชนิด พบว่ามีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา 4 เรื่อง (เป็นการเปรียบเทียบการให้ยาที่ระยะเวลาต่างกันของวิธี valganciclovir prophylaxis 2 เรื่อง เป็นการเปรียบเทียบวิธีให้ prophylaxis กับ pre-emptive โดยใช้ยา valganciclovir 1 เรื่อง และเป็นการเปรียบเทียบ pre-emptive valganciclovir กับ no prevention therapy 1 เรื่อง) และมีการศึกษาในประเทศในทวีปยุโรป 3 เรื่อง (เป็นการเปรียบเทียบการให้ที่ระยะเวลาต่างๆ โดยวิธี ganciclovir prophylaxis เป็นการเปรียบเทียบ prophylaxis กับ pre-emptive ganciclovir และเป็นการเปรียบเทียบ ganciclovir prophylaxis กับ valganciclovir prophylaxis อย่างละ 1 เรื่อง) ทั้งนี้ เป็นการศึกษาในคนไข้ปลูกถ่ายไต ปอด ตับ ตับอ่อนและไขกระดูก ในมุมมองของโรงพยาบาล สังคมและระบบประกันสุขภาพ มี 5 ใน 7 การศึกษาที่ใช้แบบจำลอง Markov และ decision tree ที่ครอบคลุมระยะเวลา 5 เดือนถึง 10 ปี โดยกำหนดอัตราการอยู่รอด 3-5 และมี 2 ใน 7 การศึกษาที่พิจารณาต้นทุนและผลลัพธ์ในระยะไม่เกิน 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ ผลการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การให้ยาด้านไวรัสหลังการปลูกถ่ายอวัยวะวิธี prophylaxis นาน 200 วัน มีความคุ้มค่ามากกว่าการให้แบบ pre-emptive และวิธีการให้ยาเมื่อเกิดโรค และยังพบว่า การให้วิธี prophylaxis ในการป้องกันการเกิดภาวะ early DNAemia การเกิด CMV disease การติดเชื้อฉวยโอกาส รวมทั้งการปฏิเสธอวัยวะ เหล่านี้ให้ผลที่ดีกว่าการให้แบบ pre-emptive ด้วย ในขณะที่ต้นทุน prophylaxis และ pre-emptive สูงเทียบเท่ากัน และการให้ที่ระยะเวลานานกว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด CMV disease ได้ดีกว่าในขณะที่ต้นทุนประหยัดกว่า สำหรับการเปรียบเทียบความคุ้มค่าระหว่างยา 2 ตัว สรุปได้เพียงว่าต้นทุนของการให้ ganciclovir สูงในระยะ 1 ปีแรกจาก catheter culture test การบริหารยา ค่าห้อง และการจัดการอาการข้างเคียงที่เกิดจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่ยังไม่ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์สุขภาพในระยะเวลายาวกว่านั้น การศึกษาในต่างประเทศที่พบนี้ เลือกแนวทางการรักษาและยาแตกต่างกันไป ขึ้นกับแนวทางเวชปฏิบัติและทรัพยากร การทบทวนวรรณกรรมนี้สามารถให้ข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการนำไปวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อประเมินความคุ้มค่าของ valganciclovir ในการพิจารณาบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทยต่อไป

คำสำคัญ: การประเมินความคุ้มค่า วาลแกนไซโคลเวียร์ แกนไซโคลเวียร์ ไซโตเมกะโลไวรัส ปลูกถ่ายอวัยวะ

* งานวิจัยเศรษฐศาสตร์สุขภาพ วิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์เจ้าฟ้าจุฬาภรณ

The Systematic Review of Economic Evaluation of Oral Valganciclovir and Intravenous Ganciclovir for Cytomegalovirus (CMV) Prevention and Treatment in Transplant Recipients

Pannapa Sangmala

Department of Health Economics Research, HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science
pannapa.san@pccms.ac.th

Abstract

Oral valganciclovir is the alternative option for prophylaxis and treatment of cytomegalovirus (CMV) disease that is widely used in transplantation due to the equivalent safety and efficacy compared with intravenous ganciclovir. So valganciclovir was proposed for the inclusion into the national list of essential drug. The systematic review criteria were the original article of the full economic evaluation for valganciclovir or intravenous ganciclovir in various durations of therapy. Prophylaxis, pre-emptive prevention regimen and wait-and-treat regimen of only one or both of these drugs for all organ transplantation recipients were included to the study. The eligible studies showed 4 studies in the US, 2 studies compared between different duration of therapy of using prophylaxis valganciclovir, 1 study compared prophylaxis with pre-emptive therapy using valganciclovir, and the other compared pre-emptive valganciclovir with no prevention therapy. In European countries, there were 3 studies: compared prophylaxis ganciclovir among durations of therapy, compared prophylaxis with pre-emptive ganciclovir, and compared prophylaxis ganciclovir with prophylaxis valganciclovir. The studies targeted in kidney, lung, liver, pancreas, and hematopoietic stem cell transplantation in hospital, societal, or health system perspective. There were 5 of 7 studies modeled the Markov and decision tree and discounted 3-5% with 5-month to 10-year horizon to estimate costs and outcome, while 2 of 7 studies considered costs and outcome in 1 year after transplantation. The results showed prophylaxis 200 days was more cost-effective than pre-emptive and wait-and-treat regimen because of the superior outcome of longer duration prophylaxis in preventing early DNAemia, CMV disease, opportunistic infection, and graft rejection, but the costs were equally high of drug for prophylaxis, and laboratory monitoring for pre-emptive therapy. To compare the cost-effectiveness between ganciclovir and valganciclovir, it could be concluded only the costs of using ganciclovir were high particularly in 1 year after transplantation due to catheter culture test, drug administration, room expenses, and intravenous caused adverse event. However, there was no the long-term costs and outcome presented. The studies from other countries were differently designed of comparator approach upon their routine practice and resource concerns. This systematic review could explore the elementary information for further economic analysis and making decision included valganciclovir into the Thai national list of essential drug.

Keywords: economic evaluation, valganciclovir, ganciclovir, cytomegalovirus, transplantation

ภูมิหลังและเหตุผล

การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) เป็นความเสี่ยงของผู้ป่วยภายหลังการรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โดยจะก่อให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อการสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft loss) และอาจมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เป็นอันตรายสูงถึงแก่เสียชีวิตได้ จาก

ข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย ประจำปี พ.ศ. 2559 พบว่า ผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557-2559 เฉลี่ยประมาณ 21 รายต่อปี และปลูกถ่ายไต 636 รายในปี พ.ศ. 2559⁽¹⁾ และประมาณการประชากรที่ปลูกถ่ายไตกระดูกต่อปี คือ 200-300 ราย⁽²⁾ โดยพบว่าร้อยละ 27.2 ของผู้เข้ารับการปลูกถ่ายไตจะมีการติดเชื้อ CMV

ซึ่งร้อยละ 86 เป็นการติดเชื้อหรือเป็นโรคเกี่ยวกับ CMV ภายใน 3 เดือน⁽³⁾ ดังนั้นโดยประมาณการ คาดว่าจะมีผู้ป่วยของประเทศไทยจำนวนประมาณ 900 รายต่อปีที่ต้องใช้ยาเพื่อป้องกันโดยยังไม่แสดงอาการโรค (prophylaxis) หรือมีเพียงประมาณ 250 รายที่มีการติดเชื้อ CMV และตรวจพบ viral load ที่ต้องให้ยาต้านไวรัส (pre-emptive) และประมาณ 210 รายมีอาการของโรคที่เกี่ยวข้องกับ CMV ที่ต้องเริ่มให้ยารักษา (wait-and-treat)

ปัจจุบัน แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะ มี 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 การใช้ยาป้องกัน (prophylaxis) ในกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง คือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ (-) CMV IgG และได้รับอวัยวะบริจาคที่มี CMV IgG (D+/R-) หรือผู้ป่วยที่ได้รับ lymphocyte depleting antibody ภายหลังการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะทันที โดยให้ฉีด ganciclovir IV 5 mg/kg/day 5 ครั้งต่อสัปดาห์หรือให้รับประทาน valganciclovir 900 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 3-6 เดือน (100-200 วัน) วิธีที่ 2 การใช้ยาเมื่อ viral load testing บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ (pre-emptive therapy) โดยใช้ ganciclovir 5 mg/kg IV ห่างกัน 12 ชั่วโมงติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง หากอาการคงที่อาจเปลี่ยนเป็นให้รับประทาน valganciclovir 900 mg วันละ 2 ครั้ง และจะหยุดยาได้เมื่อผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเป็นลบติดต่อกัน 2 ครั้ง และหากกรณีผู้ป่วยเป็น CMV disease หรือแสดงอาการติดเชื้อทางคลินิก ก็มีแนวทางการรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัสในลักษณะเดียวกัน⁽⁴⁾

การใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายอวัยวะส่วนต่างๆ นั้น ถ้าเป็นการปลูกถ่ายไขกระดูก แนะนำให้ใช้แบบ pre-emptive นานอย่างน้อย 100 วัน จะสามารถลดการกดไขกระดูกได้ แต่สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต ตับอ่อน ตับ หัวใจ หากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง แนะนำให้ใช้วิธี prophylaxis นาน 3-6 เดือน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ CMV IgG (R+) ที่ได้รับอวัยวะบริจาคที่มี CMV IgG หรือไม่ก็ตาม

ให้ใช้ได้ทั้งวิธี pre-emptive และวิธี prophylaxis นาน 3 เดือน กรณีผู้ป่วยรับปลูกถ่ายปอด ให้ใช้วิธี prophylaxis นาน 12 เดือน และ 3-6 เดือน สำหรับ D+/R- และ R+ ตามลำดับ⁽⁴⁾

การศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์การใช้ยา valganciclovir และ ganciclovir ในการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายตับ โดยให้ยาแบบ pre-emptive ในประเทศญี่ปุ่น พบว่า ผู้ป่วยทนต่อยาทั้งสองได้ดี ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของ adverse event profile ผู้ป่วยที่ได้รับ pre-emptive valganciclovir ไม่ได้มีประสบการณ์ในการเพิ่มของ incidence of adverse effects เช่น leucopenia, neutropenia และ impaired renal function และอัตราในการหยุดการรักษาต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ด้วยสรุปว่า ยาทั้ง 2 ตัวมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากันได้⁽⁵⁾ สอดคล้องกับการศึกษา Kim JM และคณะที่ว่า valganciclovir pre-emptive ในผู้ป่วยตับ seropositive มีผลลัพธ์ในการป้องกัน CMV disease เทียบเท่ากับ iv ganciclovir⁽⁶⁾

การศึกษา meta-analysis และ multivariate regression เปรียบเทียบ valganciclovir กับการให้แบบมาตรฐานอื่นๆ ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ใน SOT พบว่า efficacy ของ valganciclovir ไม่ได้สูงกว่าวิธีการให้แบบอื่นๆ และไม่ได้มีความเสี่ยงในเรื่อง neutropenia, CMV late-onset disease, CMV tissue-invasive disease สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ งานวิจัยนี้ไม่ได้สนับสนุนการใช้ valganciclovir เป็น first-line agent สำหรับ CMV pre-emptive หรือ universal prophylaxis ใน SOT เนื่องจากประสิทธิภาพและความปลอดภัยเหมือนกัน แต่ยาทางเลือกอื่น เช่น high dose acyclovir, valacyclovir และ ganciclovir มีราคาต่ำกว่า⁽⁷⁾

Ganciclovir ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ง ใช้ป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ระบุเงื่อนไขว่า ต้องสั่งใช้โดยผู้เชี่ยวชาญด้าน

โรคติดเชื้อเท่านั้น ต่อมา มีข้อมูลว่า valganciclovir ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับ ganciclovir ชนิดฉีด⁽⁸⁻¹⁰⁾ valganciclovir เป็น L-valyl ester prodrug ของ ganciclovir ผลิตในรูปแบบของยารับประทาน ขนาดการให้ยาคือ valganciclovir 900 mg วันละครั้ง จะเทียบเท่ากับการให้ยาฉีด ganciclovir 5 mg/kg/day⁽¹¹⁾ แต่มูลค่ายา valganciclovir ต่อวันคือประมาณ 2,504 บาท ในขณะที่ ganciclovir มีมูลค่ายาต่อวันเพียงประมาณ 760 บาท อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเพียงอย่างเดียวยังไม่สามารถสะท้อนมูลค่าต้นทุนที่จะเกิดขึ้นจริงทั้งหมดได้ ซึ่งการใช้ยา ganciclovir ยังมีค่าใช้จ่ายในการเดินทางหรือขาดรายได้ อันเนื่องมาจากต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล และมีความเสี่ยงจากการรับยาทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งทำให้เกิดความแออัดในโรงพยาบาล และเพิ่มภาระงานของบุคลากรทางการแพทย์ด้วย อย่างไรก็ตาม หากเป็นการให้ยาวิธี pre-emptive therapy ด้วยยา valganciclovir ก็จำเป็นต้องมาบ่อยครั้งเช่นกัน

การเลือกใช้ยาที่แตกต่างกันนั้น นอกจากจะขึ้นกับอวัยวะที่ปลูกถ่ายแล้ว ยังขึ้นกับความเสี่ยงของผู้ป่วย และบริบทของแต่ละโรงพยาบาล ที่รวมถึงทรัพยากรด้านต่างๆ ด้วย

การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะค้นหาหลักฐานทางวิชาการที่มีผู้ศึกษามาก่อนหน้ามาเปรียบเทียบในด้านต้นทุนประสิทธิผล เพื่อประเมินความคุ้มค่า เปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนที่เกิดขึ้นจากยาทั้งสองดังกล่าว เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการพิจารณาบรรจุยา valganciclovir เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

1. วิธีการและคำที่ใช้ค้นหางานวิจัย (search strategy and term)

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อประเมินความคุ้มค่าหรือเพื่อเปรียบเทียบต้นทุน

และผลลัพธ์สุขภาพระยะยาวของการใช้ valganciclovir ชนิดรับประทาน กับการใช้ ganciclovir ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV และ/หรือรักษา CMV disease และ/หรือเป็นการเปรียบเทียบวิธีการให้ยาต้านไวรัสแบบต่างๆ ในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือปลูกถ่ายอวัยวะต่างๆ โดยค้นหางานวิจัยจากฐานข้อมูล Pubmed, SCOPUS, the Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database (EED) โดยไม่จำกัดปีที่ศึกษา นอกจากนี้ยังทำการค้นเพิ่มเติมจากฐานข้อมูล SpringerLink และจากเอกสารอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมที่เคยมีผู้ทำไว้ก่อนแล้ว (reference lists) หรือเป็นผลงานวิจัย บทความย่อ จากการนำเสนอผลงานในงานประชุมวิชาการต่างๆ (grey literature)

โดยใช้คำค้นที่เป็น keywords และ/หรือ Mesh terms ต่างๆ ดังนี้

รายละเอียดการค้นในฐานข้อมูล Pubmed: ((*cost benefit analysis*[MeSH Terms]) OR *cost effectiveness analysis* OR *cost utility analysis* OR *CBA* OR *CEA* OR *CUA* OR *economic evaluation*)) AND *valganciclovir* AND *ganciclovir* AND (*organ transplantation*[MeSH Terms] OR *bone marrow transplantation*[MeSH Terms]) AND (*prophylaxis* OR *prevention* OR *pre-emptive* OR *preemptive* OR *preemption* OR *treatment*) AND (*cytomegalovirus*[MeSH Terms] OR *CMV*) AND *Humans*[Mesh]

รายละเอียดคำค้นในฐานข้อมูล SCOPUS: *TITLE-ABS-KEY* (“*economic evaluation*” OR “*cost-effectiveness*”) AND *TITLE-ABS-KEY* (*valganciclovir* AND *ganciclovir*) AND *TITLE-ABS-KEY* (*transplantation*) AND *TITLE-ABS-KEY* (*prophylaxis* OR *prevention* OR *pre-emptive* OR *preemptive* OR *preemption* OR *treatment*) AND *TITLE-ABS-KEY* (*cytomegalovirus* OR *cmv*)

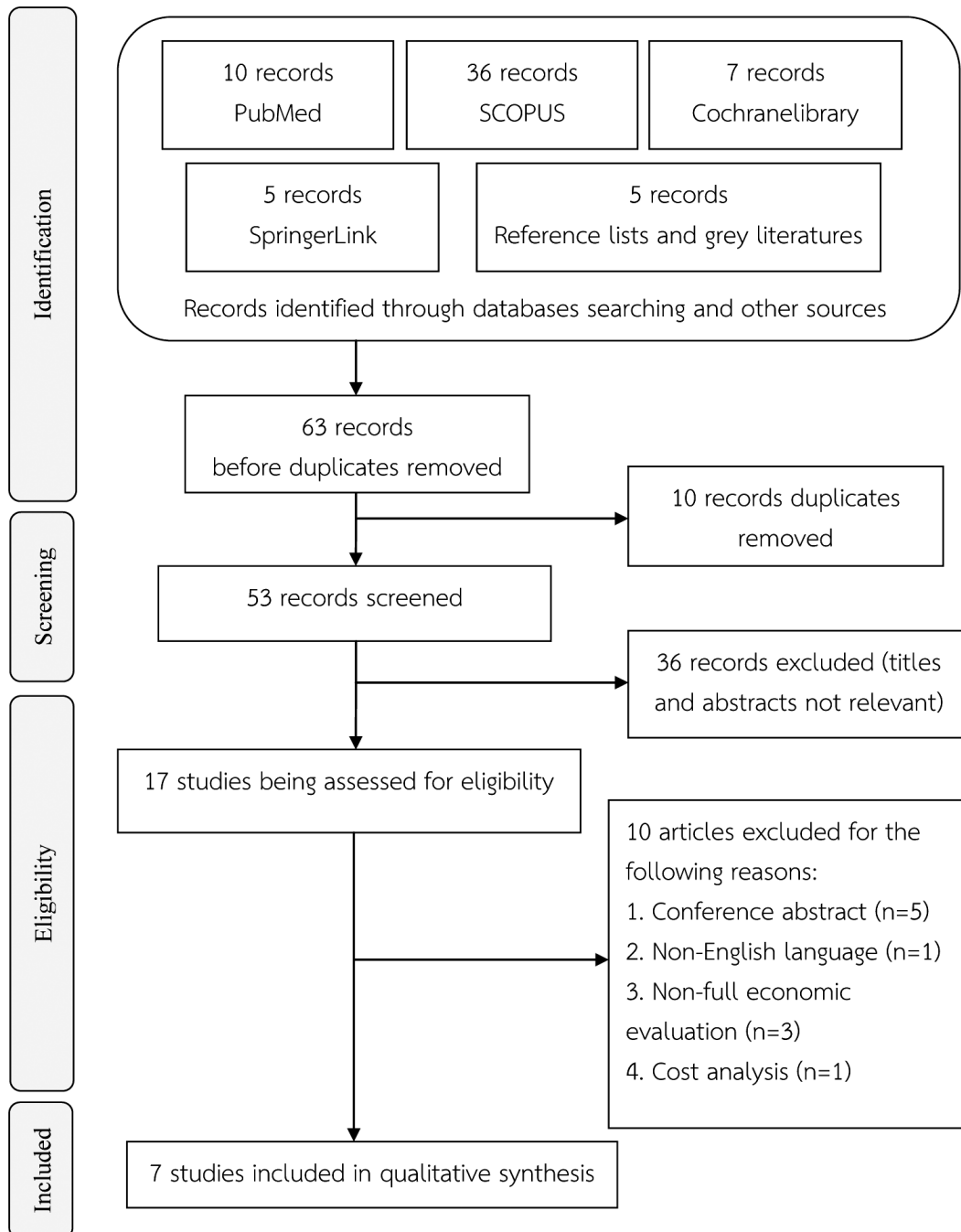
รายละเอียดคำค้นจากฐานข้อมูล Cochranelibrary:

Title, Abstract, Keywords valganciclovir AND ganciclovir AND cost AND transplant*

พบจำนวนงานวิจัยทั้งสิ้นในฐานข้อมูลต่างๆ ดังภาพที่ 1

2. การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาทบทวน (study selection)

กระทำโดยนักวิจัย 1 คน เกณฑ์คัดเลือกวรรณกรรมเข้า คือ เป็นการศึกษาระเมินความคุ้มค่าเต็มรูปแบบ



ภาพที่ 1 A PRISMA flow diagram describing study selection process⁽¹²⁾

(full economic evaluation) เป็นการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษ ศึกษาในมนุษย์ เป็นการศึกษาการป้องกัน CMV infection ในลักษณะ prophylaxis หรือ pre-emptive therapy เป็นการศึกษาในการรักษา CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกและปลูกถ่ายอวัยวะทุกชนิด เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ oral valganciclovir กับ ganciclovir IV หรือ เป็นการศึกษายาตัวใดตัวหนึ่งที่มีวิธีการให้หรือระยะเวลาการให้ยาแตกต่างกัน และเป็นการศึกษาที่สามารถเข้าถึงฐานข้อมูลเนื้อหาฉบับเต็ม (full text database) หากไม่ใช่การศึกษาที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ (original article) จะถูกคัดออก จากนั้นทำการทบทวนวรรณกรรมในด้านต่างๆ ทั้งรูปแบบวิธีการประเมิน ทางเลือกเปรียบเทียบและผลของการประเมินความคุ้มค่า โดยไม่มีการทำ quality assessment

3. การสกัดข้อมูล (data extraction)

เมื่อคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์ได้แล้ว มีการสกัดข้อมูลของแต่ละงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาตามหัวข้อต่อไปนี้

- 3.1 ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย ประกอบด้วยชื่อผู้นิพนธ์ ปีที่ตีพิมพ์ ประเทศที่ศึกษาและหน่วยของเงิน (country and currency)
- 3.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมายที่ใช้ในการวิเคราะห์ (target population)
- 3.3 เหตุผลและวัตถุประสงค์ของงานวิจัย (rationale and objectives)
- 3.4 ทางเลือกที่เปรียบเทียบ (choice of comparators)
- 3.5 มุมมองของการวิเคราะห์ (perspective)
- 3.6 ประเภทของต้นทุน ได้แก่ ต้นทุนทางตรง (direct costs) และต้นทุนทางอ้อม (indirect costs)
- 3.7 แหล่งที่มาของต้นทุน (sources of costs)
- 3.8 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (outcomes)
- 3.9 แหล่งที่มาของผลลัพธ์ทางสุขภาพ (sources of outcomes)
- 3.10 วิธีการหรือแบบจำลอง (method i.e.,

decision tree, Markov, alongside randomized controlled trial)

- 3.11 กรอบระยะเวลา (time horizon)
- 3.12 อัตราลด (discounting rate)
- 3.13 วิธีการจัดการกับความไม่แน่นอนหรือการวิเคราะห์ความไว (treatment of uncertainty or sensitivity analysis)
- 3.14 ความเต็มใจที่จะจ่าย (willingness to pay threshold, WTP)
- 3.15 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนและผลได้ส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER)
- 3.16 การแปลผลการวิเคราะห์ (interpretation)

ผลการศึกษา

จากการพิจารณาแล้ว พบว่า มีวรรณกรรมที่ผ่านเกณฑ์ผ่านการคัดเลือก 7 เรื่อง เป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 4 เรื่อง⁽¹³⁻¹⁶⁾ อีก 3 เรื่อง เป็นการศึกษาในประเทศแถบยุโรป ได้แก่ ประเทศสวีเดนและแลนด์ ประเทศสเปน และ 3 ประเทศในยุโรป (ฝรั่งเศส/เยอรมนี/อังกฤษ)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่าย solid organ ได้แก่ ปอด ตับ ไต ตับอ่อน มีเพียงการศึกษาเดียวที่เป็นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) กลุ่มเสี่ยงในการติดเชื้อ D+/R- มี 3 การศึกษา มุมมองที่ใช้ในการศึกษาคือ มุมมองโรงพยาบาล สังคม ระบบประกัน (รัฐบาลหรือผู้จ่ายเงิน) และระบบสาธารณสุขของประเทศ 5 ใน 7 การศึกษาใช้แบบจำลองในการประเมินความคุ้มค่า (model-based approach) ได้แก่ แบบจำลอง decision tree และ/หรือ Markov model กรอบระยะเวลาศึกษาตั้งแต่ 1 ถึง 10 ปี อัตราลดในแบบจำลองกำหนดร้อยละ 3-5^(13-16,19) การศึกษาที่ไม่ใช้แบบจำลอง 2 การศึกษานั้น พิจารณาเฉพาะส่วนของต้นทุนประมาณ 1 ปีแรก ไม่กำหนดอัตราลด โดยแสดงผลวิเคราะห์ในรูปแบบของต้นทุนต่อผู้ป่วยที่ใช้ในการป้องกันหรือรักษา (cost of CMV prophylaxis per patient,

cost per patient treated) ใช้การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำที่สุด (cost-minimization analysis: CMA) เพราะผู้วิจัยมีสมมติฐานว่าแนวทางเลือกเปรียบเทียบนั้น มีการให้ยาที่มีขนาดสมมูลกัน (equivalent dosage) ดังนั้นน่าจะให้ผลลัพธ์ทางคลินิกเทียบเท่าหรือใกล้เคียงกัน^(17,18) (ตารางที่ 1)

จากวัตถุประสงค์ที่ว่า ต้องการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์สุขภาพเปรียบเทียบกัน ดังนั้น จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่ามีการศึกษาในหลายทางเลือก ได้แก่ การศึกษาการให้ยา 2 วิธี คือ วิธี prophylaxis therapy เปรียบเทียบกับวิธี pre-emptive therapy ซึ่งการศึกษาของ Annemans และคณะ ใช้ ganciclovir⁽¹⁹⁾ ส่วนการศึกษาของ Luan และคณะ ใช้ valganciclovir⁽¹⁴⁾ หรือเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาที่ระยะเวลายาวนานต่างกันของการให้แบบ prophylaxis ซึ่ง Gerbase และคณะ ใช้ ganciclovir⁽¹⁸⁾ ในขณะที่ Luan และคณะ กับ Blumberg และคณะ ใช้ valganciclovir^(13,15) นอกจากนี้ ยังพบการศึกษาวิธีการให้ prophylaxis ด้วย ganciclovir เปรียบเทียบกับ valganciclovir⁽¹⁷⁾ และการศึกษาวิธีการให้วิธี pre-emptive ด้วย valganciclovir เปรียบเทียบกับการไม่ให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกัน โดยยาด้านไวรัสจะให้เมื่อมีอาการแสดงของ CMV disease ทั้ง 2 กลุ่ม⁽¹⁶⁾

ตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าต้นทุนในมุมมองของโรงพยาบาล ระบบประกันสุขภาพที่เป็นผู้จ่ายเงิน หรือระบบสาธารณสุขของประเทศ 5 ใน 7 งานวิจัย ศึกษาเฉพาะต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ เริ่มตั้งแต่ค่ายา ค่าตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลต่างๆ ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล จนถึงค่าการดูแลที่บ้านโดยพยาบาล และการศึกษาของ Luan และคณะ 2 เรื่อง เป็นมุมมองทางสังคม รวมค่าเสียโอกาสจากค่าจ้างแรงงานเนื่องจากต้องเสียเวลาในการเข้ารับการรักษาหรือเป็นช่วงพักฟื้นซึ่งเป็นต้นทุนทางอ้อมด้วย

แหล่งข้อมูลของต้นทุนมาจากการทบทวนวรรณกรรมจากการทบทวนประวัติการรักษาผู้ป่วยในเวชระเบียน จาก

assumption ของผู้วิจัย จากอัตราการเบิกจ่ายในระบบสุขภาพของประเทศ หรือจากระบบข้อมูลทะเบียนการปลูกถ่ายอวัยวะ (registry) ราคายาในตลาดในช่วงปีที่ศึกษาหรือราคาที่มีการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ หรือจากความเห็นผู้เชี่ยวชาญ เป็นต้น

ประสิทธิผลหรือผลลัพธ์สุขภาพได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม ทั้งจาก clinical trial (IMPACT trial) และจากการศึกษาที่ตีพิมพ์อื่นก่อนหน้านี้หรือจากการศึกษาครั้งนี้ มาจากประสบการณ์ในการรักษาที่ศึกษาผลลัพธ์ควบคู่ไปกับการศึกษาความคุ้มค่าหรือต้นทุน โดยการทบทวนประวัติการรักษาผู้ป่วยจากแฟ้ม และ/หรือจากสมมติฐานของผู้วิจัยเอง ผลลัพธ์สุขภาพออกมาในรูปแบบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับ CMV หรือ (CMV related outcome) ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV, จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรค CMV และจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก CMV นอกจากนี้ ตัวแปร CMV viremia ที่แสดงถึงการติดเชื้อ เช่น median time to CMV infection, incidence rate ของ CMV infection, incidence rate ของ CMV disease, relative risk ของ CMV infection, relative risk ของ CMV disease, infection free survival และ disease free survival สามารถให้ผลลัพธ์สุดท้ายในค่าของจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years: QALYs) ได้

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการให้ยาโดยใช้ยาด้านไวรัสชนิดเดียวกัน พบว่า วิธีการให้ในลักษณะป้องกัน (prophylaxis) ภายหลังเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ โดยยังไม่มีข้อบ่งชี้ค่าทางห้องปฏิบัติการ มีความคุ้มค่ากว่าการให้แบบ pre-emptive therapy และคุ้มค่ากว่าแบบที่ยังไม่ทำอะไรเลยแต่จะรักษาเมื่อมีอาการของโรคเท่านั้น (wait and treat, deferred virology therapy) โดยสอดคล้องกันไม่ว่าจะใช้ Ganciclovir หรือ Valganciclovir^(14,16,19) ทั้งนี้ การศึกษาของ Luan และคณะในปี ค.ศ. 2011 ระบุว่าวิธีการให้ยาแบบ prophylaxis Valganciclovir ดีเหนือกว่า pre-emptive therapy อย่างชัดเจน กล่าวคือมีต้นทุนต่ำกว่าและให้ประสิทธิผลสูงกว่า และการศึกษาของ Evers

ตารางที่ 1 Study characteristics, comparators, and results

Authors/year/ perspective/ time horizon/ WTP*	Country/ currency	Research design	Target populations	Alternative strategies	Cost-effectiveness values	Results of economic evaluation
1. Gerbase et al (1999) ⁽¹⁸⁾ / Hospital/ 5 months/No WTP	Switzerland/ Swiss francs (SFR)	Cost of CMV prophylaxis per patient No model	CMV-seropositive patients undergoing lung transplantation or receiving the lung from a seropositive donor (D+/R+)	Prophylaxis ganciclovir in different duration of therapy (1) Ganciclovir 5 mg/kg IV once a day for 20 weeks (2) Ganciclovir 5 mg/kg IV once a day for 12 weeks (conventional prescription) (3) Ganciclovir 5 mg/kg IV once a day for 5 weeks (4) Ganciclovir 5 mg/kg IV once a day for 3 weeks	Cost of CMV prophylaxis per patient	(1) Cost of CMV prophylaxis per patient 20 weeks: 19,080 SFR 12 weeks: 10,496 SFR The difference in costs for 1 patient would be 8,584 SFR or 188,848 SFR for the entire observed group (22 cases) (2) Costs of prevented 5 CMV infections occurred after 12 weeks of prophylaxis 25,120 SFR Prophylaxis for 12 weeks is more cost-effective because costs of prevented 5 CMV infection occurred after 12 weeks sevenfold less than the additional cost of the prolonged prophylaxis for the patients
2. Annemans et al / (2002) ⁽¹⁹⁾ / Health care payer/1 year/No WTP	France, Germany, UK/Euro	Decision analytic model	Liver transplant recipients	Prophylaxis VS pre-emptive strategy using Ganciclovir (1) Prophylaxis prior to transplantation followed by pre-emptive treatment if infection (2) Pre-emptive strategy consisting of only testing followed by pre-emptive treatment (3) 'Wait-and-treat' strategy, antiviral treatment is only started when clinical signs of CMV disease appear	Cost avoided per patient	CMV prophylaxis in liver transplant recipients is generally more cost-effective than pre-emptive and wait-and-treat strategies. In order of importance, changes in drug costs, drug efficacy, specificity of CMV testing, cost of hospitalization, probability of CMV relapse and baseline CMV risk are the most important factors influencing the cost-effectiveness
3. Oppenheimer et al (2007) ⁽¹⁷⁾ / The Spanish National Health System/1 year/ no WTP	Spain /Euro	Cost minimization analysis (Cost per patient treated) No model	D+/R- 83 solid organ transplantation patients in 9 Spanish hospitals	Prophylaxis in different regimens (1) Sequential IV and PO "ganciclovir prophylaxis" (induction with IV ganciclovir 10 mg/kg daily for 14 d followed by oral ganciclovir 1 gm tid for 3 months (2) PO "valganciclovir prophylaxis" alone 900 mg OD for 100 days	Cost per patient treated	Sequential IV and PO "Ganciclovir prophylaxis" = € 3,715.5 PO "valganciclovir prophylaxis" = € 3,295.90 The higher cost of ganciclovir was due to concomitant administration of anti-CMV immunoglobulin, drug administration, catheter culture tests, and adverse event associated with catheter use.

ตารางที่ 1 (ต่อ) Study characteristics, comparators, and results

Authors/year/ perspective/ time horizon/	Country/ currency	Research design	Target populations	Alternative strategies	Cost-effectiveness values	Results of economic evaluation
4. Luan et al (2009) ⁽¹³⁾ /Societal/ 10 years /\$ 30,000 per QALY gained	USA /dollar	Model-based (Decision tree & Markov model)	222 seronegative recipients of seropositive (D+/R-) kidney and/or pancreas transplants	Prophylaxis valganciclovir in different duration of therapy (1) 6-mo valganciclovir + one time viremia determination at the end of prophylaxis period (2) 3-mo valganciclovir	ICER (Incremental cost effectiveness ratio)	Extending valganciclovir from 3 months to 6 months combined with one time CMV viremia determination at the end of prophylaxis period, is cost-effective (ICER = \$8,304/QALY gained), the ICER was also sensitive to the variation in the rate of CMV disease. If all asymptomatic cases detected by the protocol-driven CMV viremia determination were cases of disease, the ICER would be \$40,063/QALY gained, or not cost-effective
5. Blumberg et al (2010) ⁽¹⁵⁾ /US payer/ 5 and 10 years/\$ 50,000/QALY gained	USA /dollar	Model-based (Cohort Markov model)	High-risk kidney transplant seropositive donors/seronegative recipients (D+/R-)	Prophylaxis valganciclovir in different duration of therapy (1) Valganciclovir 200 days prophylaxis (2) Valganciclovir 100 days prophylaxis	ICER (Incremental cost effectiveness ratio)	For the 5-year time horizon: valganciclovir 200 days prophylaxis is cost-effective over the 100-day regimen (\$14,859 /QALY gained) For the 10-year time horizon: valganciclovir 200 days is cost saving with a 2,380 QALY gain and lower costs (ICER = \$ (-)733 / QALY gained)
6. Luan et al (2011) ⁽¹⁶⁾ / Societal/ 10 years/\$30,000 per QALY gained	USA /dollar	Model-based (Decision tree & Markov model)	R+ kidney transplant (moderate risk for CMV)	Prophylaxis vs pre-emptive strategy using valganciclovir (1) Universal prophylaxis with valganciclovir 900 mg daily for 90 days from the present study (2) Preemptive therapy with valganciclovir from pertinent literature PCR weekly for CMV viremia determination for 8 weeks, then biweekly for additional 8 weeks and monthly thereafter until the end of the first year	ICER (Incremental cost effectiveness ratio)	Prophylaxis is clinically effective and cost saving over the pre-emptive regimen of valganciclovir (ICER = \$(-) 27,967/QALY gained)
7. Evers et al (2013) ⁽¹⁶⁾ / Medicare and Medicaid/ not more than 6 years/ \$ 50,000/QALY	USA /dollar	Two-decision tree models	96 pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplant	Pre-emptive valganciclovir no prevention therapy (1) Pre-emptive virology therapy: (valganciclovir 3 months for CMV viremia) then/or ganciclovir 1 months followed by valganciclovir 3 month for CMV disease) (2) Deferred virology therapy: treated when CMV/EBV disease clinically manifests (ganciclovir 1 months followed by valganciclovir 3 months for CMV disease)	ICER (Incremental cost effectiveness ratio)	The ICER of the pre-emptive virology therapy over the deferred virology therapy calculated yielded \$2,367/QALY. Performing a sensitivity analysis, the maximum recorded ICER was \$5,740 /QALY

*WTP = willingness to pay threshold

ตารางที่ 2 Type of costs and clinical outcome

Authors, year/perspective	Type of costs		Clinical outcome
	Direct medical/nonmedical care costs	Indirect costs	
1. Gerbase et al (1999) ⁽¹⁸⁾ / Hospital	<ul style="list-style-type: none"> - Drug - IV catheter for administration (material, catheter placement, ablation) - Medical care and home visits of nurses 	None	The number of patients <ul style="list-style-type: none"> - CMV infection - CMV disease - CMV-attributed mortality graft survival
2. Annemans et al (2002) ⁽¹⁹⁾ /Health care payer	<ul style="list-style-type: none"> - Drug treatment - Diagnostic testing - Management of adverse events - Imaging - Possible increase in hospital stay 	None	The number of patients <ul style="list-style-type: none"> - infected - avoided disease - avoided mortality
3. Oppenheimer et al (2007) ⁽¹⁷⁾ /The Spanish National Health System	<ul style="list-style-type: none"> - Drug (dose and duration of therapy, concomitant anti-CMV immunoglobulin medication and adverse events associated with iv ganciclovir administration) - IV catheter use associated with incidence of adverse event - IV administration (personnel time and material) - Administration environment (the use of health care facilities, home administration, home nurse, travel time, length of visit, and salary of nurse) - Laboratory tests and monitoring 	None	Equally clinical outcome
4. Luan et al (2009) ⁽¹³⁾ / Societal	<ul style="list-style-type: none"> - Drug prophylaxis dose - CMV DNA quantitation test - Inpatient care - Patient with a functioning transplant - Patient on maintenance dialysis 	Opportunity (Wage loss)	Quality adjusted life year (QALYs)
5. Blumberg et al (2010) ⁽¹⁵⁾ /US payer	<ul style="list-style-type: none"> - Cost of prophylaxis (per month) - Cost of functioning graft - CMV inpatient treatment (5d) - CMV drug therapy - Cost of functioning graft - Cost of acute rejection - Cost of graft failure with additional dialysis - Cost for patient on maintenance dialysis 	None	Quality adjusted life year (QALYs)
6. Luan et al (2011) ⁽¹⁴⁾ / Societal	<ul style="list-style-type: none"> - Valganciclovir - CMV DNA quantitation - Inpatient care /outpatient medication - Physician/nurse monitor fee 	Wage loss	Quality adjusted life year (QALYs)
7. Evers et al (2013) ⁽¹⁶⁾ / Medicare and Medicaid	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviral drug therapy - Clinical laboratory assays - Therapy utilization (toxicity) cost 	None	Quality adjusted life year (QALYs)

หมายเหตุ ในตารางที่ 1 เหตุที่ result ของบาง paper ไม่แสดง ICER ก็เพราะว่า เป็นการศึกษาระบบ cost-minimization analysis



และคณะในปี ค.ศ. 2013⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไขกระดูก ภาวะบุว่า การให้วิธี pre-emptive คุ่มค่ากว่าการรักษาเมื่อมีอาการแสดงเช่นกัน

การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการให้ยา^(13,15) พบว่า การให้ valganciclovir 200 วัน คุ่มค่ากว่าการให้ 100 วัน หรือให้ 6 เดือน คุ่มค่ากว่า 3 เดือน โดยการศึกษาทั้ง 2 งาน นี้ใช้แบบจำลอง สมมุติการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในกรอบระยะเวลา 5-10 ปี และได้ครอบคลุมต้นทุนสำคัญอื่นๆ ด้วย เช่น ค่าการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อหรือเป็นโรค ต้นทุนในการรักษาสถานะของอวัยวะปลูกถ่าย หรือ การที่ต้องกลับไปล้างไต รวมถึงต้นทุนค่าเสียโอกาสหรือสูญเสียรายได้ ซึ่งเป็นต้นทุนที่เกิดขึ้นในกรอบระยะเวลายาวนานขึ้น^(13,15) Blumberg และคณะ⁽¹⁵⁾ ยังพบว่าที่กรอบระยะเวลา 10 ปี ช่วยประหยัดต้นทุนมากกว่ากรอบระยะเวลา 5 ปีด้วย ถึงแม้ว่าการศึกษาของ Gerbase และคณะ ในปี ค.ศ. 1999⁽¹⁸⁾ นั้น จะพบว่าการให้ระยะเวลาสั้นกว่า คือ 12 สัปดาห์ มีความคุ่มค่ากว่า 20 สัปดาห์ ก็ตาม แต่การศึกษานี้เป็นการติดตามผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายปอด 22 ราย ในกรอบระยะเวลาเพียงไม่เกิน 20 สัปดาห์ และไม่มีแบบจำลองสุขภาพ เปรียบเทียบด้วยค่าของต้นทุนการป้องกัน CMV ต่อรายเท่านั้น การศึกษานี้จึงเก็บข้อมูลเฉพาะต้นทุนที่เกิดขึ้นทางตรงในทางการแพทย์ ได้แก่ ค่ายา ค่าวัสดุ ค่ารักษาและค่าการดูแลที่บ้านซึ่งเกิดขึ้นในกรอบระยะเวลาดที่ศึกษาเท่านั้น

การศึกษาเปรียบเทียบชนิดของยาว่า valganciclovir กับ ganciclovir ตัวใดใช้แล้วคุ่มค่ากว่ากัน พบเพียงการศึกษาเดียวของ Oppenheimer และคณะ ในปี ค.ศ. 2007⁽¹⁷⁾ เปรียบเทียบระหว่าง sequential intravenous (IV) to per oral (PO) ganciclovir prophylaxis กับ valganciclovir prophylaxis พบว่า ยา valganciclovir 900 mg OD 100 วันมีความคุ่มค่ากว่า sequential IV to PO ganciclovir โดยพบต้นทุนในระยะ 1 ปีแรกของ ganciclovir สูงจากค่าการให้ concomitant administration ยา anti-CMV immunoglobulin ค่าบริหารยา ค่า catheter

culture test และค่ารักษาอาการข้างเคียงจากการให้ทางหลอดเลือดดำ โดยต้นทุนของการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ต้นทุนคงที่ในการเตรียมยา การบริหารและการติดตามการให้ยาของพยาบาล ต้นทุนผันแปรการใส่/ค่าสาย catheter และค่าห้องในการให้ยา ไม่ว่าจะเป็นที่หอผู้ป่วยที่ intensive care unit (ICU) หรือการให้แบบ day care ไม่พักค้างคืน และต้นทุนการติดตาม catheter culture และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใส่ catheter เช่น การเกิด phlebitis, extravasation และ obstruction of the catheter ที่ทำให้ต้องมีการดูแลจากพยาบาลหรือแพทย์มากขึ้น การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพแบบใช้ภายนอกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์ความไว (sensitivity) พบว่า ตัวแปรราคาและการนอนโรงพยาบาลไม่มีผลต่อความคุ่มค่า แต่ตัวแปรอัตราการเกิด CMV disease มีผลไวต่อค่า ICER มาก ซึ่งหากสัดส่วนผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่าย และได้รับยาต้านไวรัสแล้ว พบ disease มากกว่า infection มากขึ้นเท่าไร valganciclovir จะไม่คุ่มค่าขึ้น เนื่องจาก CMV disease มีต้นทุนในการรักษา ต้องนอนโรงพยาบาลมากขึ้น และมีความสัมพันธ์กับการเกิดการปฏิเสธไตและอัตราการรอดชีวิตด้วย

วิจารณ์

ผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่าการให้วิธี prophylaxis มีความคุ่มค่ากว่าวิธี pre-emptive และคุ่มค่ากว่า wait-and-treat regimen ทั้งนี้ The international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation ได้สรุปให้เห็นว่าแม้ค่ายาของ prophylaxis จะสูงกว่า แต่ค่าตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของ วิธี pre-emptive ก็สูงเช่นกัน ในขณะที่หากเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านอื่นๆ ได้แก่ การเกิดภาวะ early CMV DNAemia, การเกิด CMV disease การติดเชื้อ herpes viruses การติดเชื้อฉวยโอกาส รวมทั้งการปฏิเสธอวัยวะ พบว่า วิธี prophylaxis ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าและยังง่ายกว่าในการบริหารจัดการระบบ

งาน^(4,20,21) โดยถึงแม้ต้นทุนของวิธี pre-emptive จะต่ำกว่า ณ จุดบริการผู้ป่วย เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องได้รับการรักษา แต่การให้วิธีดังกล่าวยังพบปัญหาความไม่สะดวกในการดำเนินงาน สร้างภาระงานแก่บุคลากร โดยเฉพาะใน ส่วนของการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ต้องรอเวลา การแปลผล (labor-and diagnostic-intensive) และอาจ มีต้นทุนด้านอื่นเกิดขึ้น^(4,22) ทั้งนี้ งานวิจัยที่มีการนำเสนอ โปสเตอร์ในงานประชุมวิชาการของประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ศึกษาการใช้ยา valganciclovir ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ แบบจำลอง Markov และ decision tree ก็พบว่า universal prophylaxis (UP) ประหยัดกว่าและให้จำนวนปีสุขภาพมากกว่า pre-emptive (PE) ผลค่า ICER ของ UP1 ต่อ PE = $\$(-)153,194$ per QALY gained, ICER ของ UP2 ต่อ PE = $\$(-)60,879$ per QALY gained ในมุมมองทางสังคม และกรอบระยะเวลา 10 ปี^(23,24)

นอกจากนี้การให้ยาในระยะเวลาที่นานกว่า ทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีกว่า เกิดความคุ้มค่ามากกว่า ดังจะเห็นได้จากผลการศึกษา IMPACT trial phase III ว่าการเพิ่ม การให้ยา valganciclovir จาก 100 วัน เป็น 200 วัน สามารถลด incidence ของ CMV disease ได้อย่างมีนัย สำคัญใน 2 ปีแรกหลังเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ⁽²⁵⁾ หรือ การใช้ยา valganciclovir prophylaxis จาก 3 เดือน เป็น 12 เดือน สามารถป้องกันการติดเชื้อ CMV ภายหลังเปลี่ยนถ่ายปอด โดยปราศจากอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่เป็น hematologic effects⁽²⁶⁾ ทั้งนี้ ยังพบผลการศึกษาที่เป็น grey literature อื่นๆ ว่า valganciclovir 200 วันให้ผลลัพธ์ค่า QALY ต่อ ผู้ป่วยสูงกว่า valganciclovir 100 days (5.002 vs 4.764 QALY/ผู้ป่วย) และใช้ต้นทุนทั้งสิ้นต่อผู้ป่วยต่ำกว่า คือ $\text{€}1,121,327$ vs $\text{€}1,131,187$ และการให้ 200 วัน ยังลด incidence ของ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยง สูง การศึกษาในประเทศสเปน นำเสนอในงานประชุม 15th Congress of the European Society for Organ Transplantation การศึกษานี้มีการสนับสนุนการใช้ model 9 health states จากบริษัท Roche Farma⁽²⁷⁾ และการ

ศึกษาใน High-risk kidney transplant seropositive donors/seronegative recipients (D+/R-) Markov model, พบว่า valganciclovir 200 วัน คุ้มค่ากว่า 100 วัน $\$34,818/\text{QALY}$ gained และ $\$32,571/\text{QALY}$ gained ในมุมมองรัฐบาลและสังคม ตามลำดับ⁽²⁸⁾

การเปรียบเทียบความคุ้มค่าของ ganciclovir กับ valganciclovir อยู่ภายใต้สมมติฐานที่ให้ผลลัพธ์ทางคลินิก ที่เทียบเท่ากันที่ขนาดยาสมมูลกัน ทั้งนี้เพราะ valganciclovir เป็น L-valyl ester prodrug ของ ganciclovir แต่พบว่า ยังคงมีการถกเถียงกันเรื่องข้อจำกัดของข้อมูลต้นทุน และผลลัพธ์สุขภาพที่เกิดจากการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสองตัว ในระยะยาวที่นำมาใส่ในแบบจำลอง^(13,17) โดยเมื่อวิเคราะห์ ความไวแล้ว ถ้าผลลัพธ์เช่น อัตราการเกิดโรค CMV มีค่า มากขึ้น ก็จะทำให้ valganciclovir ไม่คุ้มค่า ซึ่งหมายถึง ประสิทธิภาพของยาทางคลินิกแตกต่างกันนั่นเอง การ ศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบประสิทธิผลและความ ปลอดภัยของ valganciclovir เทียบกับ ganciclovir⁽²⁹⁾ ใน 11 การศึกษาที่เป็น prophylaxis สรุปว่า valganciclovir สามารถใช้เป็นทางเลือกทดแทน ganciclovir ได้ โดยพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง การป้องกันและรักษาโรคในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ) ส่วนในด้านความเสี่ยงที่ต้องการรู้ว่า ผู้ป่วยกลุ่ม ใดต้องใช้ยาใดจึงจะเสี่ยงน้อยนั้น ปัจจุบันยังไม่ชัดเจน เช่น ในการศึกษาความคุ้มค่าของ Annemans และคณะ⁽¹⁹⁾ พบ ว่าระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย (CMV risk) มีความไวต่อค่า ICER ต่ำ

Khoury JA และคณะได้เสนอไว้ว่า แนวทางปฏิบัติ ในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยหลัง ปลูกถ่ายอวัยวะนั้น ควรขึ้นอยู่กับสถาบันและทรัพยากรที่ มี โดยประเมินและตัดสินใจเลือกแนวทางด้วยตนเองอย่าง ไม่มีอคติ ออกแบบงานวิจัยให้รัดกุมเพื่อศึกษาหาทางเลือก ที่เหมาะสมกับบริบทของตนเอง⁽²⁰⁾ สำหรับประเทศไทย มี การศึกษาในผู้บริจาคโลหิต ด้วย ELISA พบว่า ร้อยละ 84.2-93.31^(30,31) มี CMV seropositive หรือมีการติด

เชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตตามท้องถิ่นก็พบทั้งผู้ให้และผู้รับ มี CMV seropositive 100% และ 90% ตามลำดับ⁽³²⁾ จากข้อมูลโรงพยาบาลตติยภูมิ พบ D+/R+ 120 คน จาก 121 คน และพบ D-/R+ 1 คนจาก 121 คน⁽³⁾ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยแนะนำแนวทางการเฝ้าระวัง และการรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้รับไตบริจาคว่า การใช้ยา ganciclovir ควรใช้ในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ และควรใช้ valganciclovir ในกรณีผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยในที่สามารถรับประทานยาได้⁽³³⁾ แต่ไม่ได้ระบุว่าให้ยาวิธีใดระหว่าง prophylaxis pre-emptive หรือ treatment ซึ่งในเวชปฏิบัติจริงของประเทศไทยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่มีการให้ยาด้านไวรัสด้วยวิธี pre-emptive และ deferred strategy เนื่องจากมีทรัพยากรที่จำกัด ขณะที่ส่วนน้อยให้ prophylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับ standard dose rATG⁽³⁾

ข้อยุติ

ผลจากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศ สรุปได้ว่าการใช้ยาด้านไวรัสในการป้องกันและรักษา CMV นั้นแนะนำเริ่มให้ยาด้านไวรัสหลังการปลูกถ่ายอวัยวะได้เลยโดยไม่ต้องตรวจหาค่าทางห้องปฏิบัติการ (prophylaxis therapy) จะคุ้มค่ากว่าการรอให้ตรวจพบภาวะ DNAemia (asymptomatic CMV infection) ก่อน จึงจะให้ยา (pre-emptive therapy) และคุ้มค่ากว่าการรอให้เกิดโรค CMV แล้วค่อยให้ยา (wait and treat) และการให้ยาในระยะเวลานานคุ้มค่ากว่าการให้ในระยะเวลานสั้น ถึงแม้ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา ganciclovir ทางหลอดเลือดดำจะสูง และต้องเพิ่มค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในการมาโรงพยาบาล รวมทั้งการขาดรายได้ของพวกเขา แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอที่จะให้ใช้ valganciclovir ซึ่งมีราคาสูงกว่ามาก ในขณะที่ข้อมูลผลลัพธ์การใช้ยาเทียบเท่ากัน อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงในการติดเชื้อ CMV กับการเลือกใช้ยา

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะได้อย่างชัดเจน และจากการศึกษาข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันของประเทศไทย เปรียบเทียบกับแนวทางเงื่อนไขที่ขอเสนอใช้ เช่น เฉพาะบางกลุ่มผู้ป่วย จำเป็นจะต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับการพิจารณาบรรจุ valganciclovir เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

เนื่องจากผู้วิจัยเป็นหัวหน้าทีมวิจัยที่ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รอบปี พ.ศ. 2559-2561 ให้ทำหน้าที่ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ valganciclovir และผลกระทบทางด้านงบประมาณจากการใช้ยานี้ หากมีการบรรจุเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น จึงขอขอบคุณคณะทำงานดังกล่าวที่เปิดโอกาสให้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขที่สนับสนุนทุนวิจัยผ่านทางมูลนิธิเพื่อการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ และท้ายที่สุดขอขอบคุณ วิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์เจ้าฟ้าจุฬาภรณ์ ดันสังกัต ที่เห็นความสำคัญและสนับสนุนการศึกษาวิจัยครั้งนี้

References

1. Thai Transplantation Society. Annual report of organ transplantation 2016 [cited 15 December 2017]. Available from: http://www.transplantthai.org/upload/170905105531507_MNB.pdf. (in Thai)
2. News “The charity project of bone marrow transplantation in honor of HM Queen Sirikit 72nd Birthday Anniversary 5 October 2016”. Available from: <http://www.ryt9.com/s/tpd/2523700>. (in Thai)
3. Chiasakul T, Townamchai N, Jutivorakool K, Chancharoentana W, Thongprayoon C, Watanatorn S, et al. Risk factors of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: a single-center study in Thailand. *Transplantation proceedings*. 2015;47(8):2460-4.
4. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus

- guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
5. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial. *Bioscience trends*. 2011;5(5):217-22.
 6. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Ha YE, Sinn DH, Choi GS, et al. Oral valganciclovir as a preemptive treatment for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive liver transplant recipients. *PLoS one*. 2015;10(5):e0123554.
 7. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS one*. 2009;4(5):e5512.
 8. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Roberts N, Macey K, Paya C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2004;189(9):1615-8.
 9. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1205-13.
 10. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis* 2005;192(7):1154-7.
 11. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(10):2811-5.
 12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):e1-34.
 13. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2449-58.
 14. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation* 2011;91(2):237-44.
 15. Blumberg EA, Hauser IA, Stanisis S, Mueller E, Berenson K, Gahlemann CG, et al. Prolonged prophylaxis with valganciclovir is cost effective in reducing posttransplant cytomegalovirus disease within the United States. *Transplantation* 2010;90(12):1420-6.
 16. Evers PD. Pre-emptive virology screening in the pediatric hematopoietic stem cell transplant population: a cost effectiveness analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2013;6(3-4):81-8.
 17. Oppenheimer F, Gonzalez-Molina M, Rubio M. Cost of prophylaxis in the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21(4):441-8.
 18. Gerbase MW, Dubois D, Rothmeier C, Spiliopoulos A, Wunderli W, Nicod LP. Costs and outcomes of prolonged cytomegalovirus prophylaxis to cover the enhanced immunosuppression phase following lung transplantation. *CHEST*.116(5):1265-72.
 19. Annemans L, Moeremans K, Mutimer D, Schneeberger H, Milligan D, Kubin M. Modeling costs and cost-effectiveness of different CMV management strategies in liver transplant recipients as a support for current and future decision making. *Value in Health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002;5(4):347-58.
 20. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6(9):2134-43.
 21. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(2):CD005133.
 22. Pescovitz MD. A cost too high to bear? Prophylaxis versus preemptive therapy to prevent post-transplantation cytomegalovirus. *Kidney Int* 2007;72(8):912-3.
 23. Luan FL. Valganciclovir for CMV prevention better option, cost saving. *Pharmacoeconomics & Outcomes News*. 2013;679(1):7-.
 24. Luan FL. Cost effectiveness prevention of CMV infection



- and its long-term consequence. Abstracts of the American Transplant Congress 2013, the 13th Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons. May 18, 2013. Seattle, Washington, USA. American Journal of Transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2013;13 Suppl 5:31-589.
25. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. Transplantation 2010;90(12):1427-31.
 26. Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD, Banks M, Avery R, Davis RD, et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: a single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial. J Heart Lung Transplant 2011;30(9):990-6.
 27. Fernández-Rivera C, Torre-Cisneros J, Guirado-Perich L, Oyagüez I, Ruiz-beato E. PIN56 cost-effectiveness model to evaluate 200-Day vs 100-Day treatment with valganciclovir prophylaxis to reduce cytomegalovirus disease in high-risk (D+/R-) kidney transplant recipient in Spain. Value in Health 2011; 14(7):A275.
 28. Vicente C, Humar A, Lemieux C, Zilbershtein R, Douglas P, Formica L, et al. PUK16 cost-effectiveness of vanganciclovir 200 days prophylaxis versus 100 days prophylaxis in kidney transplant patients at high-risk for developing cytomegalovirus disease. Value in Health 2011;14(3):A77.
 29. Vaziri S, Pezhman Z, Sayyad B, Mansouri F, Janbakhsh A, Afsharian M, et al. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: a meta-analysis. Journal of Research in Medical Sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 2014;19(12):1185-92.
 30. Urwijitaroon Y, Teawpatanataworn S, Kitjareontarm A. Prevalence of cytomegalovirus antibody in Thai-northeastern blood donors. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 1993;24 Suppl 1:180-2.
 31. Kositanont U, Wasi C, Chandanayingyong D, Thongcharoen P. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in Thai blood donors. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 1985;3(2):179-82.
 32. Joob B, Wiwanitkit V. Cytomegalovirus infection following renal transplantation: an analysis of 21 cases in an endemic area. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2013;24(6):1248-9.
 33. Thai Transplantation Society. Thai Transplant Care (TTC) Kidney : treatment guideline for kidney recipients [Internet]. September 2014. Available from: [http://transplant-thai.org/pic/File/AcrobatTTC%20OK%20F6\(1\).pdf](http://transplant-thai.org/pic/File/AcrobatTTC%20OK%20F6(1).pdf). (in Thai)