

การประเมินความคุ้มค่า ทางเศรษฐศาสตร์

เสนอต่อ คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข
ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาระบบสุขภาพแห่งชาติ

การประเมิน ด้านเศรษฐศาสตร์ของ ยากลุ่ม **SGLT2 inhibitor**

ในการรักษาผู้ป่วย
เบาหวานชนิดที่ 2
ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว
ในประเทศไทย



รายงานฉบับสมบูรณ์

เรื่อง “การประเมินด้านเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย”

คณะผู้วิจัย

รศ.พญ.วาราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ดร.ภญ.พัทธรา ลีฬหาวรงค์	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ.พรธิดา หัดโนนตุ่น	หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เสนอต่อ

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

ตุลาคม 2566

คำนำ

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor เป็นยาเบาหวานกลุ่มใหม่ ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่เนื่องจากยามีราคาสูง ปัจจุบันยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น คณะทำงานประสานผลพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ 14/2564 เมื่อวันที่ 14 ธันวาคม 2564 จึงมีมติเสนอให้มีการศึกษาความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ต่อมา คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จึงมีมติมอบฝ่ายเลขานุการฯ ดำเนินการสรรหาทีมวิจัยเพื่อทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อใช้เป็นข้อมูลให้แก่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยากลุ่ม SGLT2 inhibitor เข้าไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเนื่องจากคณะผู้วิจัยจากหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้จัดทำข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในเงื่อนไขผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ประกอบการพิจารณาคัดยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติรอบปี 2565-2567 ต่อไป

คณะผู้วิจัย

ตุลาคม 2566

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ผู้ให้ทุนสนับสนุนการดำเนินงานนี้
อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้ให้ทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหา และอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับ
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่าง ๆ ในการเข้าร่วม
การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัย และการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้
ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย รวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการ
วิจัยในครั้งนี้ สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยและญาติ/ผู้ดูแลจากโรงพยาบาลศิริราช ที่สละเวลาให้
ข้อมูลในการตอบคำถามสัมภาษณ์ในการวิจัยนี้

คณะผู้วิจัย

ตุลาคม 2566

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของยา Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor ในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา SGLT2 inhibitor เมื่อใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยแบบจำลองมาร์คอฟจากมุมมองทางสังคม โดยมีกรอบเวลาการประเมินตลอดชีวิต (lifetime horizon) และระยะเวลาต่อรอบการรักษา (cycle length) 3 เดือน ซึ่งข้อมูลประสิทธิศักร์ของยา SGLT2 inhibitor ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย, ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้มาจากการวิเคราะห์ข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.), ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) ได้จากฐานข้อมูลของ สปสช., ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลที่มารับการรักษาที่ รพ.ศิริราชและรายการต้นทุนมาตรฐาน (standard cost list), ข้อมูลอรรถประโยชน์ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ รพ.ศิริราช โดยใช้อัตราการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ร้อยละ 3 ต่อปี

ผลการศึกษา: ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายา canagliflozin สามารถเพิ่มปีสุขภาวะ (Quality Adjusted Life Year, QALY) ได้มากที่สุด (1.21 ปี) รองลงมาคือยา dapagliflozin (0.55 ปี) และยา empagliflozin เพิ่มปีสุขภาวะได้น้อยที่สุด (0.06 ปี) โดยยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เพิ่มปีสุขภาวะได้ 0.41 ปี ในขณะที่ต้นทุนส่วนเพิ่มการรักษาของยา canagliflozin มากที่สุด (196,351 บาท) รองลงมาคือยา dapagliflozin (124,340 บาท) และยา empagliflozin (94,444 บาท) โดยยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor จะมีต้นทุนส่วนเพิ่มการรักษา 121,911 บาท อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) ของยา SGLT2 inhibitor แต่ละตัวอยู่ระหว่าง 162,415 ถึง 1,716,272 บาทต่อปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เท่ากับ 297,313 บาทต่อปีสุขภาวะ เมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่า ยา SGLT2 inhibitors **ไม่มีความคุ้มค่า** ในมุมมองทางสังคมตามบริบทของประเทศไทย แต่หากมีการลดราคาลงร้อยละ 2.3, 38.2 และ 90.2 สำหรับยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin หรือลดราคายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ลงร้อยละ 55.6 จะทำให้ยามีความคุ้มค่า ผลการคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณพบว่า หากบรรจุกยา SGLT2 inhibitor เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติจะทำให้มีผลกระทบด้านงบประมาณเพิ่มขึ้น 50-745 ล้านบาทต่อ 5 ปี เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

สรุปผลการศึกษา: การรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว, ลดอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มผลลัพธ์ทางสุขภาพ (ปีสุขภาวะ) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่ยา SGLT2 inhibitor มีต้นทุนการรักษาตลอดชีวิตสูง ยังไม่มีความคุ้มค่า ณ ราคาปัจจุบัน แต่จะมีความคุ้มค่าหากสามารถต่อรอง

ราคายา dapagliflozin ลงมาร้อยละ 38.2, ยา canagliflozin ลดราคาลงมาร้อยละ 2.3, ยา empagliflozin ลดราคาลงมาร้อยละ 90.2 และลดราคาลงมาร้อยละ 55.6 สำหรับข้อมูลในภาพรวมของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor โดยหากสามารถต่อรองราคายาให้อยู่ในระดับที่มีความคุ้มค่าและบรรจยยาตัวใดตัวหนึ่งเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติได้ พบว่ากองทุนประกันสุขภาพจะต้องใช้งบประมาณเพิ่มขึ้นจากการรักษาในปัจจุบันประมาณ 50-283.6 ล้านบาทต่อ 5 ปี

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูป	ซ
บทที่ 1 บทนำ	1
1. ที่มาและความสำคัญ	1
2. การทบทวนวรรณกรรม	3
2.1 แนวทางการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2	3
2.2 ประสิทธิภาพของยา Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว	6
2.3 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว	7
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย	11
1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานแบบเครื่องมือช่วย	11
1.1 ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล	11
1.2 การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง	12
1.3 การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล	13
1.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	14
2. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์	14
2.1 ประชากรที่ใช้ประเมินกรณีฐาน (base case)	14
2.2 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน	14
2.3 เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ	15
2.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	15

2.5 มุมมองของการศึกษา (perspective)	15
2.6 กรอบเวลา (time horizon)	16
2.7 อัตราการปรับลด	16
2.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	16
2.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	18
2.9.1 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ	19
2.9.2 ประสิทธิภาพในการรักษา (treatment efficacy)	21
2.9.3 ต้นทุน (cost)	21
2.9.4 อรรถประโยชน์ (utility)	24
2.10 การวิเคราะห์ข้อมูล	26
2.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม	26
2.10.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	27
2.10.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)	27
3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	28
3.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย	28
3.2 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ	29
3.3 มุมมองของการวิเคราะห์	29
3.4 กรอบเวลา	29
3.5 อัตราการปรับลด	29
3.6 ขั้นตอนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	29
4. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	30
บทที่ 3 ผลการศึกษา	31
1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานแบบ เครือข่าย	31
1.1 ผลการสืบค้นวรรณกรรม	31
1.2 ลักษณะทั่วไปของการศึกษา	31
1.3 ประสิทธิภาพในการรักษาของยา	34

2. การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์	35
3. ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	36
3.1 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว	36
3.2 การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น	39
3.3 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า	40
4. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ	41
5. การทดสอบประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model validation)	43
บทที่ 4 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	44
1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ	44
2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	46
3. ข้อจำกัดของการศึกษา	51
4. ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป	53
5. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	54
ผลประโยชน์ทับซ้อน	55
เอกสารอ้างอิง	56
ภาคผนวก	63
ภาคผนวก ก: คำค้น (search terms) ที่ใช้ในการศึกษา	64
ภาคผนวก ข: เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยในคน	66
ภาคผนวก ค: ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ	68
ภาคผนวก ง: ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย	67
ภาคผนวก จ: Cost-effectiveness plane	71
ภาคผนวก ฉ: Funnel plot ของการวิเคราะห์ห่อภิมาณ	73
ภาคผนวก ช: รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น	74
ภาคผนวก ซ: หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form) และบทสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์	80

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	รายการยารักษาโรคเบาหวานในประเทศไทย	3
ตารางที่ 2	ประสิทธิศักร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว	8
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย	9
ตารางที่ 4	กรอบการสืบค้นบทความในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์	11
ตารางที่ 5	ต้นทุนตรงทางการแพทย์และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษา	22
ตารางที่ 6	ข้อมูลที่ใช้ประมาณการประชากรกลุ่มเป้าหมายเพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	28
ตารางที่ 7	ลักษณะของบทความที่คัดเลือกเข้ามาวิเคราะห์ผลในการศึกษา	33
ตารางที่ 8	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ประสิทธิศักร์ของยา SGLT2 inhibitor เมื่อให้รวมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว	34
ตารางที่ 9	ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะและต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (มุมมองทางสังคม)	35
ตารางที่ 10	ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ	41
ตารางที่ 11	ผลกระทบด้านงบประมาณทั้งหมดของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (เมื่อพิจารณา ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า)	42
ตารางที่ 12	เปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจวายในต่างประเทศและประเทศไทย	48
ตารางที่ 13	เปรียบเทียบการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเหลวในประเทศไทย	51
ตารางที่ 14	ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะและต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่มีรายงานในต่างประเทศ	53

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 1	ขั้นตอนการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคอ้วนรุนแรง โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคหัวใจล้มเหลว หรือโรคไตเรื้อรัง และไม่มีปัญหาค่าใช้จ่ายจากแนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของประเทศไทย พ.ศ.2566	5
รูปที่ 2	แนวเวชปฏิบัติในการเลือกยาลดระดับน้ำตาลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่ของสมาคมเบาหวานแห่งอเมริกา	6
รูปที่ 3	แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจล้มเหลว	17
รูปที่ 4	ตัวแปรและแหล่งข้อมูลของแต่ละตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	19
รูปที่ 5	การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure เป็น heart failure hospitalization	20
รูปที่ 6	การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure เป็น death	20
รูปที่ 7	การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก heart failure hospitalization เป็น death	21
รูปที่ 8	กระบวนการคัดเลือกบทความ (PRISMA flow)	32
รูปที่ 9	ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา dapagliflozin	36
รูปที่ 10	ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา canagliflozin	37
รูปที่ 11	ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา empagliflozin	38
รูปที่ 12	ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor	39
รูปที่ 13	โอกาสที่ยา SGLT2 inhibitor แต่ละตัวจะเกิดความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ	40
รูปที่ 14	โอกาสที่ยา SGLT2 inhibitor แต่ละตัวจะเกิดความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ	40
รูปที่ 15	แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลประชากรไทย	44

บทที่ 1 บทนำ

1. ที่มาและความสำคัญ

เบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของทุกประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย อัตราความชุกของโรคเบาหวานในประเทศไทยเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลจากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 6 พ.ศ. 2564⁽¹⁾ พบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป เท่ากับร้อยละ 9.5 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.9 และร้อยละ 8.9 เมื่อเทียบกับการสำรวจครั้งที่ 4 ในปี พ.ศ. 2552 และครั้งที่ 5 ในปี พ.ศ. 2557 ซึ่งคาดว่าในปัจจุบันประเทศไทยมีคนเป็นโรคเบาหวานประมาณ 6.5 ล้านคน^(2, 3)

ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของเบาหวาน มีทั้งภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนที่จอประสาทตา ภาวะแทรกซ้อนที่ไต ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่เส้นประสาท และโรคแทรกซ้อนที่หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complications) ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตและหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสเกิดภาวะทุพพลภาพหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากข้อมูลทะเบียนราษฎร์พบว่าประชากรไทยเสียชีวิตจากโรคเบาหวานมากขึ้นเรื่อยๆ โดยในปี พ.ศ. 2560 คนไทยเสียชีวิตจากเบาหวาน 22 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน⁽⁴⁾ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตสำคัญเป็นอันดับที่ 3 ของประชากรไทยในทุกกลุ่มอายุ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี⁽⁵⁾ โดยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวย้อยละ 9-22 โดยผู้ป่วยเบาหวานจะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่าคนไม่เป็นเบาหวานถึง 4 เท่า^(6, 7) จากข้อมูลเครือข่ายวิจัยกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2561 พบความชุกของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 0.9 โดยมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.3 ต่อปี⁽⁸⁾ ซึ่งผลกระทบของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานลดลง และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งของผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล ข้อมูลจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2550 พบว่าค่าใช้จ่ายต่อปีในการดูแลคนไข้เบาหวานประมาณ 3.5 – 8.4 หมื่นล้านบาทต่อปี⁽⁹⁾

ในปี พ.ศ. 2551 องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดให้ยาเบาหวานชนิดใหม่ต้องทำการศึกษาความปลอดภัยของยาต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนที่จะออกวางขาย⁽¹⁰⁾ ผลจากการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวพบว่า ยาเบาหวานกลุ่มใหม่ๆ โดยเฉพาะ ยากลุ่ม Sodium-glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitor ไม่เพียงแต่จะมีความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเท่านั้น แต่ยังสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย

ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹¹⁻¹⁶⁾ ทำให้ปัจจุบันแนวเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาเบาหวานของหลายๆ ประเทศรวมถึงประเทศไทยเปลี่ยนไป จากเดิมที่มุ่งเน้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นหลักเพียงอย่างเดียว เปลี่ยนมามุ่งเน้นการเลือกยาเบาหวานที่มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (patient-centered approach) โดยหากผู้ป่วยมีภาวะหัวใจวาย แนะนำให้เลือกยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่มีผลการศึกษาทางคลินิกว่ามีประโยชน์โดยไม่ต้องคำนึงถึงระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) และไม่จำเป็นต้องได้รับยา metformin มาก่อน⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ถึงแม้ผลทางคลินิกของยาจะเป็นที่น่าสนใจและได้รับการบรรจุในแนวเวชปฏิบัติการรักษาเบาหวานในหลายประเทศ แต่เนื่องจากยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor มีราคาแพงและเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องใช้การรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ (National List of Essential Medicine; NLEM) ส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนมากที่อาจได้รับประโยชน์จากยายังไม่สามารถเข้าถึงยาได้ ในต่างประเทศมีการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่จำนวนมาก และมีหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศที่ทำการศึกษา⁽²⁰⁻²²⁾ ในประเทศไทยมีการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยา dapagliflozin โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction) ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (ผลการประเมินความคุ้มค่าจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) 62,090 บาทต่อปีสุขภาพ) โดยพบว่าผลการประเมินความคุ้มค่าจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (68,304 บาทเทียบกับ 47,613 บาทต่อปีสุขภาพ)⁽²³⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยารุ่นอื่นในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในบริบทของประเทศไทย

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงมีความประสงค์ให้ประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ในบริบทประเทศไทย ซึ่งเป็นปัญหาที่ท้าทายเกี่ยวกับการบริหารงบประมาณและการพัฒนาคุณภาพชีวิตประชาชน โครงการศึกษานี้จัดทำขึ้นเนื่องจากคณะผู้วิจัยจากหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ ได้รับมอบหมายจากคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้จัดทำข้อมูลการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยา SGLT2 inhibitor หากให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เปรียบเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานในปัจจุบันเพียงอย่างเดียว และประเมินผลกระทบด้าน

งบประมาณของการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor หากนำมาพิจารณาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ รอบปี 2565-2567

2. การทบทวนวรรณกรรม

2.1 แนวทางการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2

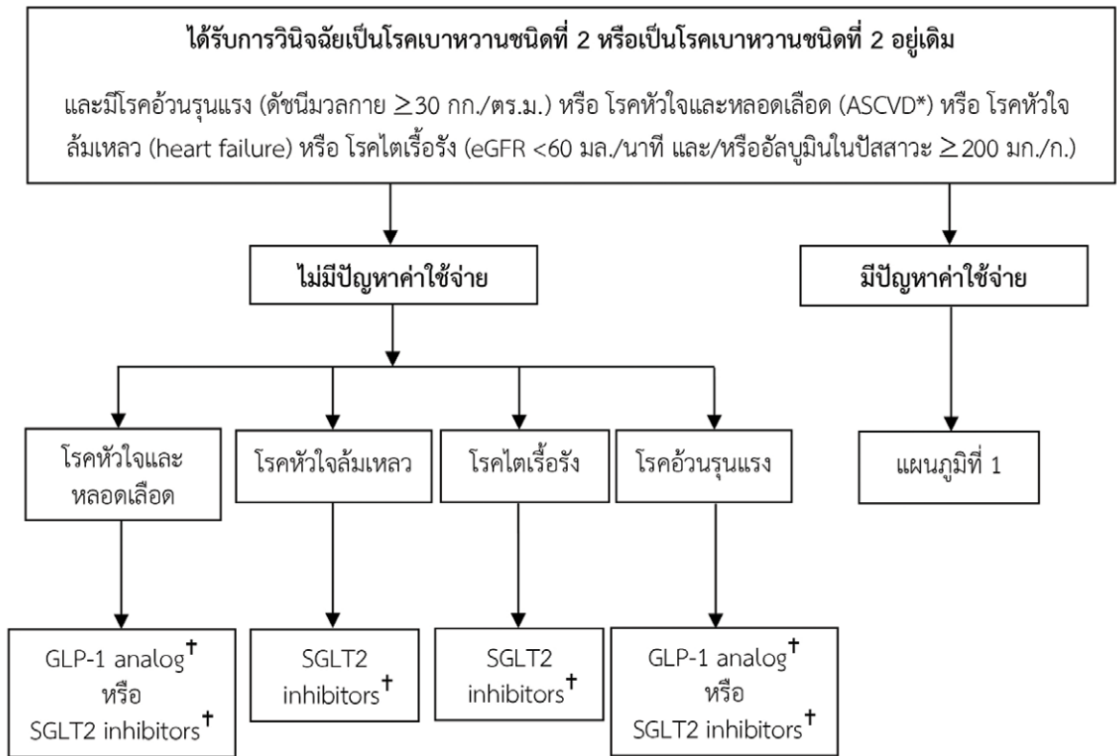
เป้าหมายหลักในการรักษาโรคเบาหวาน คือ ลดอาการที่เกิดจากน้ำตาลในเลือดสูง ป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน รวมไปถึงการป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีใกล้เคียงกับคนปกติ ในปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวานมีหลายกลุ่มที่เป็นที่แนะนำในแนวเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศ โดยมีทั้งยาที่บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติและนอกบัญชียาหลักแห่งชาติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 รายการยารักษาโรคเบาหวานในประเทศไทย

กลุ่มยา	ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
ยากิน		
Biguanide	Metformin	Metformin XR
Sulphonylurea	Glipizide, Glibenclamide	Gliclazide, Glimipiride
Meglitinide	Repaglinide	Mitiglinide
Thiazolidinedione	Pioglitazone	-
Alpha-glucosidase inhibitors	Acarbose	Voglibose
DPP-4 inhibitors	-	Sitagliptin, Vildagliptin Saxagliptin, Linagliptin, Trelagliptin
GLP-1 receptor agonist	-	Semaglutide
SGLT2 inhibitors	-	Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Luseogliflozin
ยาฉีด		
Insulin	Regular, Isophane, Glargine U100, Aspart,	Glulisine, Lispro, Degludec, Detemir, Glargine U300,

กลุ่มยา	ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
<ul style="list-style-type: none"> Human regular insulin 	Aspart+protamine, premixed RI+NPH	Lispro+protamine, premixed insulin aspart+aspart protamine, premixed lispro+lispro protamine
GLP-1 receptor agonist	-	Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide
Fixed Ration Combination insulin และ GLP-1 analog	-	<ul style="list-style-type: none"> Insulin glargine 100 U/mL + Lixisenatide 50 mcg/mL (soliqua 100/50) Insulin glargine 100 U/mL + Lixisenatide 33 mcg/mL (soliqua 100/33) Insulin degludec 100 U/mL + Liraglutide 3.6 mg/mL (Xultophy)

แนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานในประเทศไทย เรื่องการให้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2566 แนะนำให้เลือกยาลดระดับน้ำตาลที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับระดับน้ำตาลในเลือด, อาการหรือความรุนแรงของโรคเบาหวาน, สภาพร่างกายและโรคร่วมของผู้ป่วย โดยทั่วไปแนะนำให้เริ่มใช้ metformin เป็นยาตัวแรกร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวและไม่มีปัญหาค่าใช้จ่าย ให้พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่มีการศึกษาทางคลินิกว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้ (รูปที่ 1)⁽²⁴⁾

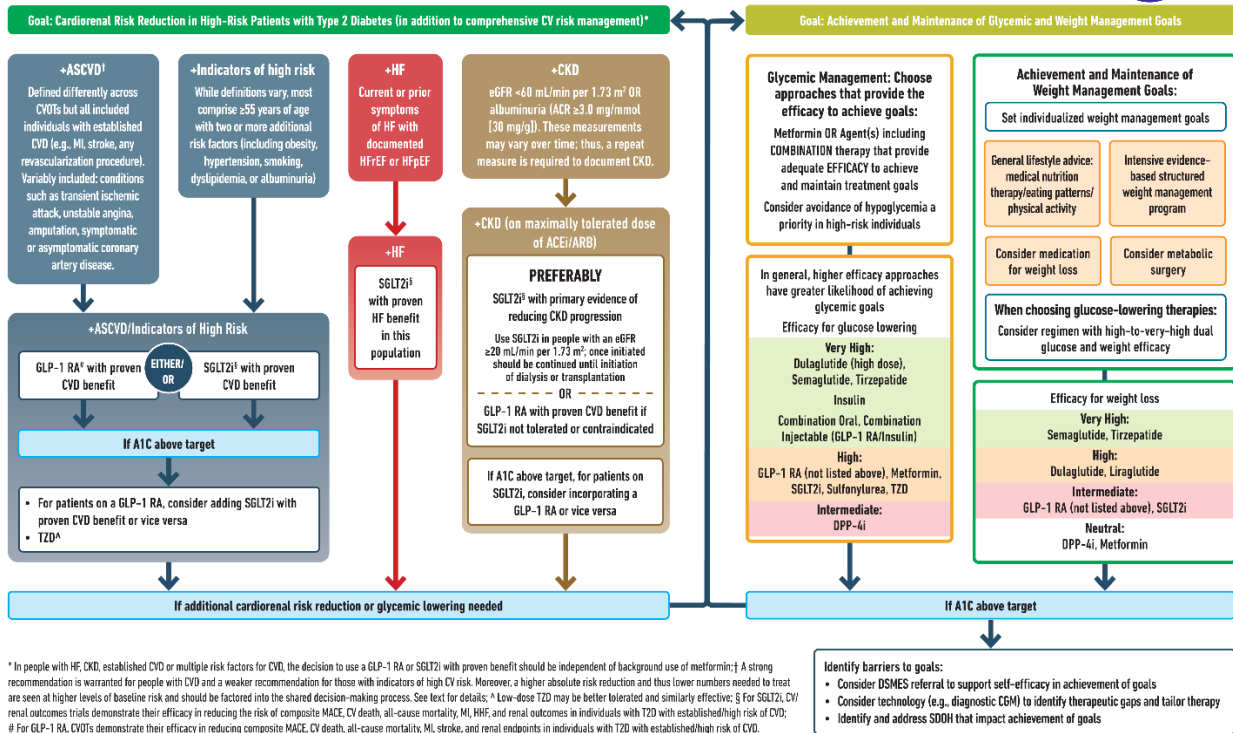


รูปที่ 1 ขั้นตอนการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคอ้วนรุนแรง โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคหัวใจล้มเหลว หรือโรคไตเรื้อรัง และไม่มีปัญหาค่าใช้จ่าย จากแนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของประเทศไทย พ.ศ.2566 (+อาจพิจารณาใช้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ metformin ร่วมด้วย)⁽²⁴⁾

สอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานของสมาคมเบาหวานแห่งอเมริกา (American Diabetes Association, ADA) แนะนำให้รักษาโดยยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง พิจารณาเลือกยาตัวแรกจากโรคร่วม (comorbidities) และความต้องการในการรักษา (management needs) เป็นหลัก โดยผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แนะนำให้เลือกยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่มีผลการศึกษาทางคลินิกว่ามีประโยชน์ต่อภาวะหัวใจล้มเหลว โดยไม่ขึ้นกับระดับน้ำตาลสะสม (independent of HbA1C) และไม่จำเป็นต้องได้รับยา metformin มาก่อน (independent of metformin use) (รูปที่ 2)

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



รูปที่ 2 แนวเวชปฏิบัติในการเลือกยาลดระดับน้ำตาลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่ของสมาคมเบาหวานแห่งอเมริกา (American Diabetes Association, ADA) ปี 2566⁽²⁵⁾

2.2 ประสิทธิภาพของยา Sodium-glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ยา Sodium-glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยารักษาโรคเบาหวานที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose co-transporter subtype 2 บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ที่ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่กระแสเลือด ยาในกลุ่มนี้จึงลดการดูดกลับของกลูโคสที่ไต เพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลง ซึ่ง SGLT2 inhibitor ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาจากคณะกรรมการอาหารและยาและวางจำหน่ายในประเทศไทยแล้วเป็นยาในกลุ่ม gliflozins ได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ luseogliflozin จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ปานกลาง ทั้งในการใช้เดี่ยวและร่วมกับยาอื่น นอกจากนี้ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง ความดันโลหิตลดลง ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวและลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่ประชากรที่เข้า

ร่วมแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในลักษณะเดียวกันของยา luseogliflozin (รายละเอียดและผลการศึกษาดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 2)

อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor มีผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อยกว่าผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มอื่น เช่น การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ระดับฮีมาโตคริต (hematocrit) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ ความเสี่ยงในการเกิด ketoacidosis และความเสี่ยงในการถูกตัดขาเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ใช้ยา canagliflozin โดย subgroup analysis ของการศึกษา DAPA-HF พบว่ายา dapagliflozin สามารถลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรืออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่เป็นหรือไม่เป็นเบาหวาน โดยมี Hazard ratio (HR) 0.75 (95% confidence interval (CI) 0.63-0.9) ในผู้ป่วยเบาหวานและ HR 0.73 (95%CI 0.6-0.88) ในผู้ไม่เป็นเบาหวาน⁽²⁶⁾

2.3 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลวทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง นับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ รวมไปถึงประเทศต้องเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากข้อมูลทางคลินิกของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor แสดงให้เห็นว่ายาสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้ จึงมีผู้สนใจทำการประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในหลายประเทศ โดยการศึกษาส่วนมาก ทำการศึกษายา dapagliflozin และ empagliflozin เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยากกลุ่มนี้ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศที่ทำการศึกษา⁽²⁰⁻²²⁾ สำหรับประเทศไทยมีการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเพียงการศึกษาเดียว โดยทำการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์ของยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา dapagliflozin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (ICER 62,090 บาทต่อปีสุขภาพ) เมื่อเทียบกับความเต็มใจจ่ายของประเทศไทย (willingness to pay: WTP) ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ⁽²³⁾ (รายละเอียดการศึกษาค่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทยและต่างประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 3) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มี การประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่มีผลการศึกษาทางคลินิกว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในบริบทของประเทศไทย คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขภายใต้ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงมีมติให้จัดทำการศึกษาขึ้น เพื่อศึกษาความคุ้มค่าของยา SGLT2 inhibitor ทุกตัวที่มีในประเทศไทย ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

	Empagliflozin			Canagliflozin ⁽¹³⁾	Dapagliflozin		
	EMPA-REG ⁽²⁷⁾	EMPEROR-Reduced ⁽¹⁴⁾	EMPEROR-Preserved ⁽¹²⁾		DECLARE-TIMI ⁽²⁸⁾	DAPA-HF ⁽¹¹⁾	DELIVER ⁽²⁹⁾
Main inclusion criteria	Preexisting CVD	Preexisting HF (NYHA class II-IV) with LVEF≤40%	Preexisting HF (NYHA class II-IV) with LVEF≥40%	Preexisting CVD at age ≥ 30 years or ≥ 2 CV risk factor at age ≥ 50 years	Established ASCVD or multiple risk factors for ASCVD	Preexisting HF (NYHA class II-IV) with LVEF≤40%	Age ≥ 40-year-old, preexisting HF with LVEF > 40%
Diabetes (%)	100	49.8	48.9	100	100	42	45
Hospitalization for Heart failure*	0.65 (0.50 – 0.85)	0.69 (0.59-0.81)	0.71 (0.6-0.83)	0.67 (0.52 – 0.87)	0.73 (0.61-0.88)	0.7 (0.59-0.83)	0.77 (0.67-0.89)
CV death*	0.62 (0.49-0.77)	0.92 (0.75-1.12)	0.91 (0.76-1.09)	0.87 (0.72-1.06)	0.98 (0.82-1.17)	0.82 (0.69-0.98)	0.88 (0.74-1.05)
CV death or HF hospitalization*	0.66 (0.55-0.79)	0.75 (0.65-0.86)	0.79 (0.69-0.9)	0.78 (0.67-0.91)	0.83 (0.73-0.95)	0.75 (0.65-0.85)	0.77 (0.67-0.89)
All-cause mortality*	0.68 (0.57-0.82)	0.92 (0.77-1.1)	1.00 (0.87-1.15)	0.87 (0.74-1.01)	0.93 (0.82-1.04)	0.83 (0.71-0.97)	0.94 (0.83-1.07)

*รายงานผลเป็น Hazard ratio (95% confidence interval)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย

Study	Country	Population	Intervention	Comparator	Model	Discount rate	Time horizon	Result	Funding source
Savira F 2020 ⁽³⁰⁾	Australia	HFrEF	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	5%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness (ICER A\$ 12,482 per QALY gained) Subjects with diabetes ((ICER A\$ 13,234 per QALY gained) had similar result with non-diabetes (ICER A\$ 12,386 per QALY gained)	Monash International Postgraduate Research Scholarship
McEwan P 2020 ⁽²²⁾	UK, Germany, Spain	HFrEF	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov state-transition cohort model	3% for Spanish and German, 3.5% for UK	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness in all three countries (ICER £5822, €5379, €9406 per QALY gained in UK, Germany, Spain)	AstraZeneca
Krittayaphong R 2020 ⁽²³⁾	Thailand	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness (ICER 62,090 THB or \$1991 per QALY gained)	No funding
Isaza N 2021 ⁽²⁰⁾	US	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effective in diabetes patient	Center of outcome

Study	Country	Population	Intervention	Comparator	Model	Discount rate	Time horizon	Result	Funding source
								(ICER \$66800 per QALY gained)	research in cardiology
Liao CT 2021 ⁽³¹⁾	Asia-pacific region*	HFrEF (EMPEROR-reduced)	Empagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	15 years (1 month per each cycle)	Empagliflozin was cost-effective in some countries. (ICERs were US\$20,508, US\$24,046, US\$8,846, US\$53,791, US\$21,543, and US\$20,982 per QALY gained in Taiwan, Japan, South Korea, Singapore, Thailand, and Australia, respectively)	No funding
Jiang Y 2021 ⁽²¹⁾	China	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov model	5%	10 years (period of 3 months)	Dapagliflozin was cost-effective (ICER \$5,541 per QALY gained)	No data
		HFrEF (EMPEROR-reduced)	Empagliflozin	Standard treatment		5%		Empagliflozin was cost-effective (ICER \$6,947 per QALY gained)	

*Asia-pacific regions including Taiwan, Japan, South Korea, Singapore, Thailand, and Australia

หมายเหตุ: HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้ประกอบด้วยระเบียบวิธีวิจัย 3 ขั้นตอน ได้แก่

1) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) เพื่อหาประสิทธิศักร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

2) การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และ

3) การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของยา SGLT2 inhibitor หากมีการคัดเลือกเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในเงื่อนไขดังกล่าว

1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

1.1 ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบดำเนินการตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย⁽³²⁾ โดยสืบค้นบทความที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิศักร์ของยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จำนวน 3 แห่ง ได้แก่ Medline (PubMed), Embase (Elsevier) และ Cochrane Central registry of Controlled Trial โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 23 สิงหาคม 2565 และทำการสืบค้นบทความใหม่อีกครั้งก่อนวิเคราะห์ผลในวันที่ 20 กรกฎาคม 2566 โดยสืบค้นวรรณกรรมตามกรอบ PICOS ได้แก่ ประชากร (Population), มาตรการ (Intervention), ตัวเปรียบเทียบ (Comparator) ผลลัพธ์ (Outcome) และรูปแบบการศึกษา (Study design) ดังแสดงในตารางที่ 4 และมีคำค้น (search terms) ดังแสดงในภาคผนวก ก.

ตารางที่ 4. กรอบการสืบค้นบทความในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

หัวข้อ	รายละเอียด
ประชากร (Population)	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
มาตรการ (Intervention)	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ประกอบด้วย 1) Dapagliflozin (Forxiga®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 2) Canagliflozin (Invokana®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

หัวข้อ	รายละเอียด
	3) Empagliflozin (Jardiance®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 4) Sotagliflozin (Inpefa®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 5) Ertugliflozin (Steglatro®) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
ตัวเปรียบเทียบ (Comparator)	การรักษามาตรฐาน (Standard of care; Soc) ของการรักษาเบาหวาน และการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว
ผลลัพธ์ (Outcome)	สัดส่วนของการอุบัติการณ์ดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> ● การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization) ● การเสียชีวิตจากโรคหัวใจ (cardiovascular death) ● การเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมด (all-cause death) ● การเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังได้รับยา SGLT2 inhibitor
รูปแบบการศึกษา (Study design)	การศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุม (Randomized controlled trial; RCT) หรือการวิเคราะห์ภายหลัง (post-hoc analysis) ของการศึกษาแบบ RCT

1.2 การคัดเลือกบทความและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ทีมวิจัยใช้โปรแกรม EndNote 20 ในการจัดการบทความและคัดบทความที่ซ้ำกันในแต่ละฐานข้อมูลออก โดยมีผู้วิจัย 2 คน (ธนวรรณและพรธิดา) คัดเลือกบทความที่สืบค้นได้อย่างเป็นอิสระต่อกันและมีการประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกันในกรณีที่มีความเห็นไม่ตรงกัน หากไม่สามารถหาข้อตกลงร่วมกันได้จะให้ผู้วิจัยคนที่ 3 (พัทธรา) เป็นผู้ตัดสินใจ โดยในขั้นตอนแรกผู้วิจัยคัดเลือกบทความจากหัวข้อ (title) และบทคัดย่อ (abstract) หลังจากนั้นคัดเลือกจากนิพนธ์ต้นฉบับ (full text) โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้าบทความ

- 1) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 2) เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ได้แก่ Dapagliflozin (Forxiga®), Canagliflozin (Invokana®), Empagliflozin (Jardiance®), Sotagliflozin (Inpefa®) และ Ertugliflozin (Steglatro®) ในขนาดต่างๆ เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

- 3) รายงานประสิทธิศักร์ของยาในรูปแบบสัดส่วนของผู้ที่เกิดอุบัติการณ์ที่สนใจ เช่น การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิตด้วยสาเหตุต่างๆ การนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว และการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม SGLT2 inhibitor
- 4) เป็นการศึกษาแบบ RCT หรือ post-hoc analysis ของการศึกษาแบบ RCT

เกณฑ์การคัดออกบทความ

- 1) เป็นการศึกษาที่ไม่ได้รายงานประสิทธิศักร์ของยา SGLT2 inhibitor เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐาน
- 2) เป็นการศึกษาที่ไม่ได้รายงานประสิทธิศักร์ของยาในรูปแบบสัดส่วนของผู้ที่เกิดอุบัติการณ์ที่สนใจภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor
- 3) เป็นการศึกษาที่ไม่มีบทความฉบับเต็มหรือไม่สามารถหาบทความฉบับเต็มได้
- 4) เป็นบทความคัดย่อสำหรับการประชุมวิชาการ (conference abstract), การทบทวนวรรณกรรม (review), การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis), จดหมาย (letter), การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) หรือ case report
- 5) บทความที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษและไม่สามารถแปลเป็นภาษาอังกฤษได้

1.3 การรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูล

หลังจากการคัดเลือกบทความตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกแล้ว ทีมวิจัยรวบรวมและสังเคราะห์ข้อมูลจากบทความที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้น (data extraction form) ตามรายละเอียดดังนี้

- 1) ชื่อผู้พิมพ์ (authors)
- 2) คุณลักษณะของการศึกษา (study characteristics)
 - ปีที่ตีพิมพ์
 - ประเภทของการศึกษา (single center/ multicenter RCT)
 - หมายเลขของการศึกษา (trial registration number)
- 3) ลักษณะของประชากรในการศึกษา
 - อายุเฉลี่ย
 - เพศ
 - ชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว (preserved/reduced ejection fraction)

- อัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction)
 - ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าการศึกษา เช่น ยาเบาหวาน ยาขับปัสสาวะ ยากลุ่ม ACEI/ARB, beta-blocker, ARNI
 - ความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวตาม New York Heart Association (NYHA) function classification
- 4) มาตรการที่ได้รับและขนาดของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor
 - 5) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม (randomization)
 - 6) จำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิดผลลัพธ์ที่สนใจภายหลังได้รับการ randomization ได้แก่ การนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว, เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, เสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ และการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ไตวาย, ขาดน้ำ, เลือดเป็นกรดจากคีโตน (diabetic ketoacidosis)
 - 7) ระยะเวลาที่ทำการศึกษา (follow-up period)

1.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ประสิทธิผลของยา SGLT2 inhibitor ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายในรูปแบบความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) เมื่อได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานเทียบกับการรักษาด้วยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

2. การประเมินต้นทุนหรือผลประโยชน์

2.1 ประชากรที่ใช้ประเมินกรณีฐาน (base case)

- 1) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (เนื่องจากข้อมูล สปสช. ที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มีอายุเฉลี่ย 62 ปี)
- 2) เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวมาก่อน

2.2 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน

เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินคือการรักษาด้วยยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ด้วยการรับประทานยาวันละ 1 ครั้ง ตลอดชีวิตของผู้ป่วยร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดยยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่มีใช้ในประเทศไทย มีดังนี้

- ยา Canagliflozin (ชื่อการค้า Invokana[®]) ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัมต่อวัน
- ยา Dapagliflozin (ชื่อการค้า Farxiga[®]) ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน
- ยา Empagliflozin (ชื่อการค้า Jardiance[®]) ขนาด 10 และ 25 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับยา luseogliflozin มีใช้ในประเทศไทย แต่ไม่มีการศึกษาประสิทธิศักร์ของยาทางคลินิก ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว จึงไม่นำมาศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในครั้งนี้

2.3 เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

การรักษาเบาหวานและภาวะหัวใจล้มเหลวแบบมาตรฐานในปัจจุบัน (standard of care, Soc) เช่น การควบคุมระดับความดันและไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ, หลีกเลี่ยงพฤติกรรมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น การดื่มสุรา การสูบบุหรี่, การควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ, การพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitor, beta-blocker, aldosterone antagonist, ARNI, ยาขับปัสสาวะ ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เป็นต้น

2.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (Life years หรือ LYs) และปีสุขภาพ (Quality-adjusted life years หรือ QALYs) ที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษา ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสถานะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สถานะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สถานะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)⁽³²⁾ โดยผลลัพธ์ทางสุขภาพนี้เป็นการเปรียบเทียบกันในแต่ละทางเลือกการรักษา

2.5 มุมมองของการศึกษา (perspective)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการและต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย สำหรับการ

วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ จะทำการวิเคราะห์ภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้าน
งบประมาณ (budget holder perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้จ่าย⁽³²⁾

2.6 ระยะเวลา (time horizon)

การกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของ
ผู้ป่วย (lifetime) และพิจารณาระยะเวลาต่อรอบการรักษา (cycle length) ที่ 3 เดือน และสำหรับ
ผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี^(33, 34)

2.7 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีระยะเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ใน
อนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate)
ร้อยละ 3 สูตรคำนวณอัตราการปรับลดมีดังนี้

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

t คือ จำนวนปีที่แตกต่างจากปีฐาน ทั้งนี้ การศึกษานี้กำหนดจำนวนรอบของการวิเคราะห์
(cycle) คือ 3 เดือน ดังนั้นในแต่ละ cycle จะกำหนดให้ $t = \text{จำนวน cycle}/4$

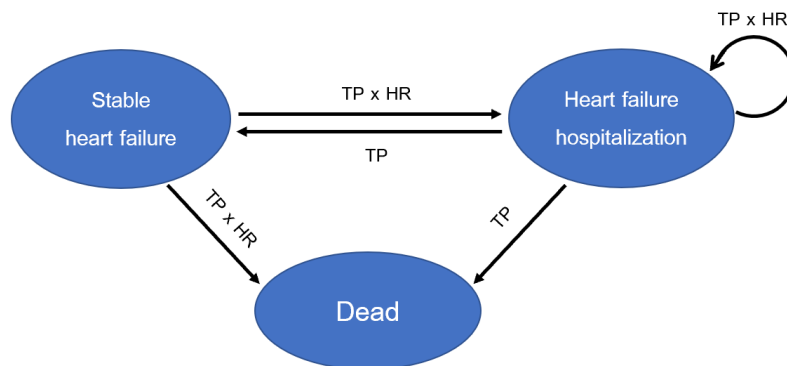
ทั้งนี้จะไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่
แท้จริง^(33, 34)

2.8 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของการศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ที่ได้
จากการทบทวนวรรณกรรมที่ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกันก่อนหน้านี้⁽³⁰⁾ เพื่อจำลองสถานะ
สุขภาพ (health state) ที่ดำเนินไปของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ดังแสดงใน
รูปที่ 3 มีทั้งหมด 3 สถานะสุขภาพ คือ

1. Stable heart failure (SHF) หมายถึง ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวและมีอาการคงที่ไม่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (ไม่ว่าจะมี NYHA classification หรือ baseline ejection fraction เท่าใด)
2. Heart failure hospitalization (HFH) หมายถึง ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอาการจากหัวใจล้มเหลวแย่ง และต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล
3. Dead หมายถึง เสียชีวิต

ผู้ป่วยจะเข้าสู่แบบจำลองนี้ในสถานะสุขภาพ stable heart failure และโรคสามารถแย่งจนต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต โดยหลังจากผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหายจากการรักษาในโรงพยาบาลแล้ว ผู้ป่วยจะกลับอยู่ในสถานะที่มีอาการคงที่ (stable heart failure) หรือเสียชีวิต หรือยังอยู่ในสถานะ heart failure hospitalization หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาลซ้ำ (rehospitalization) ใน 90 วัน โดยผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้ทุก 3 เดือนตามรอบของการประเมิน (cycle length) จนกว่าจะเสียชีวิต (lifetime horizon)



รูปที่ 3 แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจล้มเหลว โดยหัวลูกศรแสดงความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

สมมติฐานของแบบจำลอง

- ผู้ป่วยเข้าสู่แบบจำลองหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก
- ผู้ป่วยไม่สามารถอยู่หลายสถานะสุขภาพในเวลาเดียวกันได้ (mutually exclusive)
- ยามีประสิทธิภาพในการลดการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเท่าเดิมตลอดการวิเคราะห์

- ผู้ป่วยได้รับยาในแต่ละทางเลือก โดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องเปลี่ยนทางเลือกในการรักษา
- ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาอื่นๆ ตามมาตรฐานในการรักษาเบาหวานและภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น การได้รับยาขับปัสสาวะ ยา ACEI/ARB, การควบคุมน้ำตาลให้เหมาะสม
- ค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพมีค่าเท่ากัน แม้ว่าผู้ป่วยจะมี NYHA functional class ที่ต่างกัน

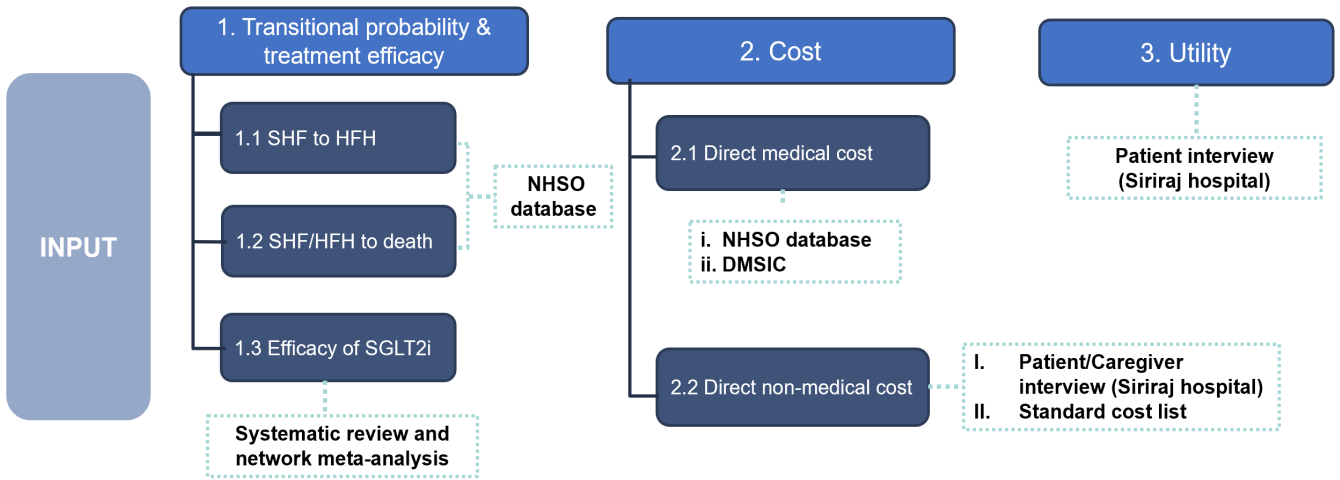
สำหรับผลข้างเคียงของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor จากผลการทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์อภิมานของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ขนาดใหญ่ รวบรวมผู้ป่วย 71,553 ราย พบว่าการให้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis ได้ แต่ไม่ทำให้เกิดการหยุดยา (drug discontinuation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.03, 95%CI 0.94-1.13) อีกทั้งยังสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง (any adverse event) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษา real-world study ในประเทศไทย ที่รวบรวมผู้ป่วยเบาหวาน 1,159 ราย ที่ได้รับยา SGLT2 inhibitor ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป จากโรงพยาบาลเชียงใหม่ โรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลเทพธารินทร์ ติดตามไปเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis เลย และมีอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเพียงร้อยละ 2.2 ติดเชื้อระบบสืบพันธุ์ร้อยละ 2.8⁽³⁶⁾ ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง มีค่าใช้จ่ายในการรักษาไม่มากและส่งผลกระทบต่อค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยน้อย การศึกษานี้จึงไม่ได้นำผลข้างเคียงของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor มาวิเคราะห์ในแบบจำลอง

2.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

รูปที่ 4 แสดงตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองและแหล่งข้อมูลของแต่ละตัวแปร ซึ่งสามารถแบ่งตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- 1) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) และประสิทธิศกดิ์ในการรักษา (treatment efficacy)
- 2) ต้นทุน (cost)

3) อรรถประโยชน์ (utility)



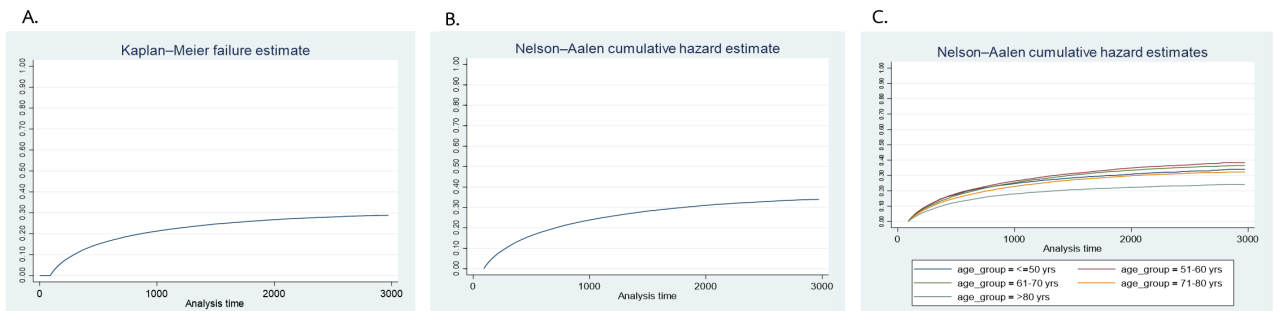
รูปที่ 4 ตัวแปรและแหล่งข้อมูลของแต่ละตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

2.9.1 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

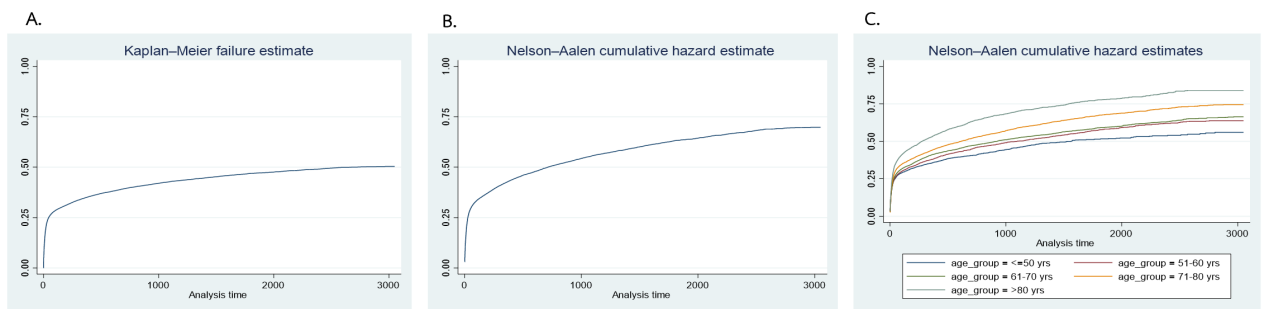
ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตามแบบจำลองมาร์คอฟ (รูปที่ 3) ได้มาจากการวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากฐานข้อมูลสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ที่เข้ารับการรักษาดังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2565 โดยทำการดึงข้อมูลผู้ป่วยเบาหวาน ที่มี ICD-10 รหัส E11.x เป็น diagnosis ชนิดใดก็ได้ (ทั้ง primary diagnosis และอื่นๆ) และได้รับการวินิจฉัย congestive heart failure ด้วย ICD-10 รหัส I50.x โดยแสดงข้อมูลทุก visit ของการมารับบริการ ซึ่งข้อมูลประกอบด้วยข้อมูลผู้ป่วย (เช่น อายุ, เพศ, สถานการณ์เสียชีวิต, วันที่เสียชีวิต), ข้อมูลการมารับบริการผู้ป่วยนอก และข้อมูลมารับบริการผู้ป่วยใน (เช่น วันที่มารับบริการ, โรคหลักที่มารับบริการ, โรคร่วม, สถานะเมื่อเสร็จสิ้นบริการ) โดยข้อมูลการเสียชีวิตได้มาจากการเชื่อมข้อมูลกับฐานข้อมูลทะเบียนราษฎร และใช้วันที่สิ้นสุดระยะเวลาศึกษา (censor date) คือวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หากผู้ป่วยไม่เสียชีวิตจะนับว่าวันที่ 31 ธันวาคม 2565 เป็นวันที่สิ้นสุดระยะเวลาศึกษา โดยได้ตัดข้อมูลที่ ไม่ครบถ้วน (missing data) ออกจากการวิเคราะห์

โดยมีผู้ป่วยสำหรับการวิเคราะห์การเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure เป็นได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization) จำนวน 120,861 ราย วิเคราะห์การรอดชีพโดยใช้ parametric survival analysis (Gomperz distribution) (รูปที่

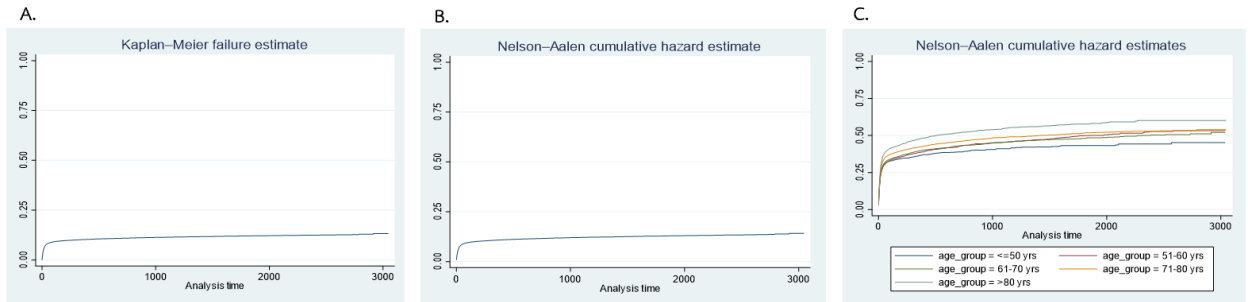
5), สำหรับการเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure ไปเสียชีวิต มีผู้ป่วยสำหรับการวิเคราะห์ 32,582 ราย วิเคราะห์การรอดชีพโดยใช้ parametric survival analysis (Weibull distribution) (รูปที่ 6) และการเปลี่ยนสถานะจาก heart failure hospitalization ไปสู่การเสียชีวิต มีผู้ป่วยสำหรับการวิเคราะห์ 44,615 ราย วิเคราะห์การรอดชีพโดยใช้ parametric survival analysis (Weibull distribution) (รูปที่ 7) โดยใช้โปรแกรมสถิติ STATA 16.1, StataCorp® ในการวิเคราะห์



รูปที่ 5 การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure เป็น heart failure hospitalization ของผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากฐานข้อมูลสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. A) Kaplan-Meier failure, B) cumulative hazard ratio, C) cumulative hazard ratio stratified by age group. (Analysis time หน่วยเป็นวัน)



รูปที่ 6 การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก stable heart failure เป็น death ของผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากฐานข้อมูลสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. A) Kaplan-Meier failure, B) cumulative hazard ratio, C) cumulative hazard ratio stratified by age group. (Analysis time หน่วยเป็นวัน)



รูปที่ 7 การวิเคราะห์รอดชีพของการเปลี่ยนสถานะจาก heart failure hospitalization เป็นเสียชีวิตของผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากฐานข้อมูลสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. A) Kaplan-Meier failure, B) cumulative hazard ratio, C) cumulative hazard ratio stratified by age group. (Analysis time หน่วยเป็นวัน)

สำหรับการวิเคราะห์การเปลี่ยนสถานะสุขภาพ rehospitalization ได้จากการคำนวณ โดยใช้สูตร

$$TP_{\text{rehospitalization}} = 1 - TP_{\text{IPD to OPD}} - TP_{\text{IPD to death}}$$

2.9.2 ประสิทธิภาพในการรักษา (treatment efficacy)

ข้อมูลประสิทธิผลของยา SGLT2 inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) โดยวิเคราะห์ efficacy ของยา SGLT2 inhibitor แบบแยกยาแต่ละตัวและ efficacy รวมของยาทั้งกลุ่ม

2.9.3 ต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงต่อระบบสุขภาพ และต้นทุนทางตรงและทางอ้อมต่อผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งปรับค่าให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2565 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care)⁽³⁷⁾ โดยต้นทุนที่ใช้ในการวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)

○ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ (Direct medical costs)

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ประกอบด้วย ต้นทุนค่ายา ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าบริการโรงพยาบาล ค่ารักษา โดยต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ได้จาก 3 แหล่งข้อมูล ได้แก่

การวิเคราะห์ฐานข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data analysis), ต้นทุนต่อหน่วยของการบริการทางการแพทย์จาก standard cost lists⁽³⁸⁾ และราคายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ซึ่งอ้างอิงจากราคากลาง ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข⁽³⁹⁾

การวิเคราะห์ฐานข้อมูลทุติยภูมิใช้ข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยดึงข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยแยกผู้ป่วยนอกของฐานข้อมูล สปสช. มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวมารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอกจำนวน 991,529 ราย (ผู้ป่วยมารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอก 137,533,483 ครั้ง เฉลี่ย 9.3 ± 6.2 ครั้งต่อคนต่อปี) และมีผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 157,002 ราย (ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล 260,293 ครั้ง เฉลี่ย 2.0 ± 1.8 ครั้งต่อคนต่อปี) โดยปรับจากค่าใช้จ่ายเป็นต้นทุนโดยใช้ cost-to-charge ratio (RCC) รายปีตามขนาดโรงพยาบาล โดย \times RCC 1.45 สำหรับโรงพยาบาลชุมชน และ 1.63 สำหรับโรงพยาบาลทั่วไป⁽⁴⁰⁾ ซึ่งเป็นวิธีที่ได้มีการทดสอบจากการศึกษา ก่อนหน้าว่าเป็นสมการที่เหมาะสมกับการใช้ทำนายค่าต้นทุน^(41, 42) ด้วยโปรแกรมสถิติ StataMP 17.0, StataCorp®

○ ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct non-medical cost)

ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้พิจารณาต้นทุนที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยและผู้ดูแลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาอาการเจ็บป่วย แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการไปรับการรักษา (แสดงในตาราง 5) ซึ่งได้มาจากการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาลศิริราชในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2565 ถึง 31 มีนาคม 2566 และ รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (standard cost list) โดยการคำนวณจำนวนผู้ให้สัมภาษณ์และวิธีการสุ่มคัดเลือกผู้ป่วยเหมือนกับการสัมภาษณ์ค่าอรรถประโยชน์

ตารางที่ 5 ต้นทุนตรงทางการแพทย์และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษา

ประเภทของต้นทุน	ต้นทุน (บาท)		แหล่งอ้างอิง
	ค่าเฉลี่ย	SE	
ราคา ยา SGLT2 inhibitor (ต่อ 3 เดือน)			
ราคา ยา Dapagliflozin 10 มก. ต่อวัน	3,399	-	ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (DMSIC) ⁽³⁹⁾
ราคา ยา Canagliflozin 100 มก. ต่อวัน	4,045	-	
ราคา ยา Empagliflozin 10 มก. ต่อวัน	3,842	-	

ประเภทของต้นทุน	ต้นทุน (บาท)		แหล่งอ้างอิง
	ค่าเฉลี่ย	SE	
ราคายากลุ่ม SGLT2 inhibitor	3,762	-	
ต้นทุนการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (ต่อ 3 เดือน)			
จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอก	2.33	0.001	ฐานข้อมูลสำนัก หลักประกันสุขภาพ แห่งชาติ (สปสช.)
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (ต่อ ครั้ง)	1,446	0.12	
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยนอก	3,365	-	
ต้นทุนการรักษาแบบผู้ป่วยใน (ต่อ 3 เดือน)			
จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยใน	0.51	0.004	ฐานข้อมูลสำนัก หลักประกันสุขภาพ แห่งชาติ (สปสช.)
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยใน (ต่อครั้ง)	19,058	34.06	
ต้นทุนในการรักษาแบบผู้ป่วยใน	9,633	-	
ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (ต่อ 3 เดือน)			
ต้นทุนการเดินทาง ต่อครั้ง	178	11.6	Standard cost lists ⁽³⁸⁾
ต้นทุนค่าอาหารส่วนเพิ่มของผู้ป่วย ต่อครั้ง	66	5.4	
ต้นทุนการสูญเสียผลผลิต (productivity loss) ของ ผู้ดูแล ต่อครั้ง	119	35.4	
ต้นทุนค่าใช้จ่ายส่วนเกิน (self-paid)*	716	183.6	การสัมภาษณ์เก็บข้อมูล จากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของ ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการใน แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศิริราช ระหว่าง วันที่ 1 ตุลาคม 2565 ถึง 31 มีนาคม 2566 จำนวน 23 ราย
ต้นทุนของอุปกรณ์อำนวยความสะดวก ต่อผู้ป่วย 1 คน	3,602	1,110.6	
House renovation cost per patient	5,936	3,699.8	
Informal care ต่อ 3 เดือนต่อญาติ 0.28 คน	5,034	-	
ค่าใช้จ่ายอื่นๆ นอกโรงพยาบาล [#]	1,386	-	
รวมต้นทุนไม่เกี่ยวกับการแพทย์สำหรับการรักษาแบบ ผู้ป่วยนอกครั้งแรก	13,434	-	
รวมต้นทุนไม่เกี่ยวกับการแพทย์สำหรับการรักษาแบบ ผู้ป่วยนอกในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี	3,895	-	
รวมต้นทุนไม่เกี่ยวกับการแพทย์สำหรับการรักษาแบบ ผู้ป่วยนอกในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี	13,069	-	
ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (ต่อ 3 เดือน)			
ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล ต่อครั้ง	6.82	1.27	การสัมภาษณ์เก็บข้อมูล จากผู้ป่วยหรือผู้ดูแลของ ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการแบบ
จำนวนผู้ดูแลขณะอยู่โรงพยาบาล ต่อครั้ง	1.09	0.21	
ต้นทุนการเดินทางของผู้ป่วยต่อการนอน รพ. 1 ครั้ง	209	57.5	

ประเภทของต้นทุน	ต้นทุน (บาท)		แหล่งอ้างอิง
	ค่าเฉลี่ย	SE	
ต้นทุนการเดินทางของผู้ดูแลต่อการนอน รพ. 1 ครั้ง	454	-	ผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2565 ถึง 31 มีนาคม 2566 จำนวน 31 ราย
ต้นทุนค่าอาหารส่วนเพิ่มของผู้ป่วยต่อวัน	18.2	18.2	
ต้นทุนค่าอาหารส่วนเพิ่มของผู้ดูแลต่อวัน	68	22.9	
ค่าใช้จ่ายส่วนเกิน (self-paid)*	1,818	980.0	
ต้นทุนการสูญเสียผลผลิต (productivity loss) ของผู้ดูแล ต่อคนต่อครั้ง	8,872	-	
ค่าจ้างผู้ดูแล (Informal care) ต่อ 3 เดือน	8,989	-	
ค่าใช้จ่ายอื่นๆ นอกโรงพยาบาล#	1,271	-	
รวมต้นทุนไม่เกี่ยวกับการแพทย์การสำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยในต่อ 3 เดือน	16,746		

*ค่าใช้จ่ายส่วนเกิน เช่น ค่ายา ค่าเวชภัณฑ์ที่เบิกไม่ได้ตามสิทธิรักษา

#ค่าใช้จ่ายอื่นๆ นอกโรงพยาบาล เช่น ค่ายาจากร้านขายยา ค่าอาหารเสริม ค่ารักษาจากคลินิกหรือโรงพยาบาลอื่น ค่ายาสมุนไพร ค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ เป็นต้น

การศึกษานี้ไม่รวมต้นทุนทางอ้อมหรือต้นทุนผลิตภาพ (productivity cost) ที่เกี่ยวกับต้นทุนเวลาของผู้ป่วยทั้งหมด เพื่อป้องกันการนับซ้ำในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ตามคำแนะนำในหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁽³²⁾ ข้อมูลต้นทุนทั้งหมดในอดีตจะถูกปรับให้เป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ. 2565 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index: CPI) จากกระทรวงพาณิชย์

2.9.4 อรรถประโยชน์ (Utility)

ค่าอรรถประโยชน์ใช้วิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาโดยใช้แบบเก็บข้อมูล EQ-5D-5L

เกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกกลุ่มตัวอย่างสำหรับการสัมภาษณ์ข้อมูลอรรถประโยชน์ รวมถึงการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง ดังรายละเอียดด้านล่างนี้

- เกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช

2. เคยได้รับการวินิจฉัยโรคหัวใจล้มเหลว หรือกำลังรับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว
3. สามารถให้การสัมภาษณ์ได้ (อาการคงที่ ไม่มีอาการเหนื่อยและไม่ได้อยู่ในระหว่างรับการรักษาพยาบาล)
4. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

- **เกณฑ์การคัดออก**

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถอ่านภาษาไทยได้
2. ผู้ป่วยที่อาการไม่คงที่ มีอาการเหนื่อย หรืออยู่ในสภาวะที่ไม่สามารถตอบคำถามหรือการให้สัมภาษณ์ด้วยตนเอง

- **การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง** โดยใช้สูตรคำนวณของ Wayne และคณะ⁽⁴³⁾ ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{Z^2 \alpha \sigma^2}{e^2}$$

โดยกำหนดให้ SD (σ) ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว = 0.21⁽⁴⁴⁾, Error (e) = 0.1, และกำหนดให้ SD (σ) ของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว = 0.23⁽⁴⁵⁾, Error (e) = 0.15, Alpha (α) = 0.05 และ Z(0.975) = 1.959964 จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 33 รายสำหรับสถานะสุขภาพ stable heart failure และจำนวนกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่าง 29 ราย สำหรับสถานะสุขภาพ heart failure hospitalization ทั้งนี้ที่วิจัยได้กำหนดอัตราการไม่ยินยอมให้สัมภาษณ์อยู่ที่ร้อยละ 10 ทำให้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดเท่ากับ 69 คน

เนื่องจากระยะเวลาในการทำวิจัยที่จำกัดและมีผู้ป่วยบางรายไม่สามารถ/ไม่ยินยอมให้สัมภาษณ์ การศึกษานี้สัมภาษณ์ต้นทุนและค่าอรรถประโยชน์ผู้ป่วยสถานะสุขภาพ stable heart failure ได้จำนวน 23 ราย โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 74.1±10.9 ปี เป็นผู้หญิงร้อยละ 72 มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูงร้อยละ 80, ไชมันในเลือดสูงร้อยละ 50, เส้นเลือดในสมองตีบร้อยละ 16, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ร้อยละ 20, เป็นเบาหวานโดยเฉลี่ย 4.5 ปี, ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) เฉลี่ยร้อยละ 7.4±1.2, ผู้ป่วยร้อยละ 77.7 มี NYHA class II และมีอัตราการบีบตัวหัวใจห้องล่างซ้าย เฉลี่ยร้อยละ 63.2±11.2

สำหรับสถานะสุขภาพ heart failure hospitalization มีผู้ป่วยให้สัมภาษณ์จำนวน 31 ราย โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 73.5±10.7 ปี เป็นผู้หญิงร้อยละ 37 มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูงร้อยละ 77, ไชมันในเลือดสูงร้อยละ 23, เส้นเลือดในสมองตีบร้อยละ 3, กล้ามเนื้อหัวใจขาด

เลือด ร้อยละ 20, ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) เฉลี่ยร้อยละ 7.3 ± 1.6 , ผู้ป่วยร้อยละ 44.4 มี NYHA class III และมีอัตราการบีบตัวหัวใจห้องล่างซ้าย เฉลี่ยร้อยละ 53.7 ± 15.3

การวิเคราะห์ข้อมูลอรรถประโยชน์ ใช้แบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย โดยคะแนนอรรถประโยชน์คำนวณจากสภาวะสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์หักลบด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของแต่ละมิติทางสุขภาพทั้ง 5 ด้าน (hybrid model) ตามคำแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2562⁽⁴⁶⁾ โดยในการศึกษานี้มีค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยสถานะสุขภาพ stable heart failure เฉลี่ย เท่ากับ $0.64 (SE=0.08)$, และสถานะสุขภาพ heart failure hospitalization เฉลี่ยเท่ากับ $0.40 (SE=0.07)$

2.10 การวิเคราะห์ข้อมูล

2.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แสดงในรูปอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) โดยวิเคราะห์หาต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะ (cost per quality-adjusted life year gained) ของทางเลือกในการใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor เมื่อให้ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานเปรียบเทียบกับ การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ซึ่งหมายถึงปีชีวิตที่รอดปรับด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility) โดยใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$ICER = (C_s - C_c) / (E_s - E_c)$$

C_s = ต้นทุนของการรักษาด้วยยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

C_c = ต้นทุนของการรักษาด้วยยามาตรฐาน

E_s = ประสิทธิภาพของรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

E_c = ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยามาตรฐาน

ผลการคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจะนำมาเทียบกับเกณฑ์ตัดสินใจความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ^(47, 48)

2.10.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรทุกตัวแปรทั้ง 2 วิธี คือ การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) และการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95%CI) ของแต่ละตัวแปรเพื่อหาค่าขอบล่าง (lower bound value) และ (upper bound value) ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้การวิเคราะห์ได้เปลี่ยนอัตราปรับลดเป็นร้อยละ 0 และ 6 ต่อปี โดยนำเสนอผลในรูปแบบ tornado diagram^(49, 50)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) จะใช้วิธี Monte Carlo simulation โดยใช้โปรแกรม Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp. Redmond, WA) การจำลองทำโดยการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปรมาทำซ้ำทั้งหมด 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูล ได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง $+\infty$) และ Log normal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 , 1.0, >1) ซึ่งผลการวิเคราะห์จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม นำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่แต่ละทางเลือกจะมีความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่าง ๆ ต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น

2.10.3 การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis)

ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่าทางเลือกของการรักษาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จะทำการวิเคราะห์หาราคาที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาพะ⁽⁴⁸⁾

3. การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้กำหนดนโยบายและ/หรือรัฐบาล หากมีการบรรจุยา SGLT2 inhibitor เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยมีรายละเอียดวิธีวิเคราะห์ดังนี้

3.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ข้อมูลที่ใช้ในการประมาณการประชากรกลุ่มเป้าหมายที่จะเข้าถึงการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานหากมีการบรรจุยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติแสดงดังในตารางที่ 6 ความชุกของเบาหวานในประเทศไทยอยู่ที่ร้อยละ 9.5 และมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย ร้อยละ 0.92 โดยการศึกษาที่กำหนดว่าหากมีการบรรจุยา SGLT2 inhibitor เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและอายุตั้งแต่ 60 ปีทุกรายจะเข้าถึงการรักษาได้

ตารางที่ 6 ข้อมูลที่ใช้ประมาณการประชากรกลุ่มเป้าหมายเพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ข้อมูลที่ใช้	ค่าที่ใช้คำนวณ		อ้างอิง
	ความชุก	อุบัติการณ์	
ประชากรไทยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	12,519,926		ทะเบียนราษฎรปี 2565 ⁽⁵¹⁾
ความชุกเบาหวานในประชากรไทย	9.5%	-	รายงานการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 6 ปี 2563 ⁽¹⁾
จำนวนผู้ป่วยเบาหวานอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	1,189,393		จากการคำนวณ
ความชุกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว	0.92%	-	MedResNet 2561 ⁽⁸⁾
จำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวตั้งแต่อายุ 60 ปีขึ้นไป	10,991		จากการคำนวณ
จำนวนผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ต่อปี	-	266,903	กองควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อปี 60 ⁽⁵²⁾
อุบัติการณ์ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยเบาหวาน (รายใหม่ต่อปี)	-	0.25%	MedResNet 2561 ⁽⁸⁾
จำนวนผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (รายใหม่ต่อปี)	667		จากการคำนวณ

3.2 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาภาระงบประมาณของยาทางเลือกเฉพาะกรณีที่มีการลดราคา SGLT2 inhibitor ให้อยู่ในระดับที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า โดยเป็นราคาที่ได้จากการวิเคราะห์ threshold analysis และเปรียบเทียบกับภาระงบประมาณจากการรักษาปัจจุบันซึ่งผลต่างระหว่างภาระงบประมาณของยาทางเลือกกับการรักษาปัจจุบันคือผลกระทบด้านงบประมาณที่ภาครัฐต้องจ่ายเพิ่ม

3.3 มุมมองของการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองรัฐบาลหรือผู้จ่าย (payer's perspective) ซึ่งรวมเฉพาะต้นทุนตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

3.4 กรอบเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณพิจารณาใช้กรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ⁽⁴⁸⁾ ซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะสามารถครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการบรรจุยา SGLT2 inhibitor เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.5 อัตราการปรับลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตราการปรับลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการปรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget)⁽⁴⁸⁾

3.6 ขั้นตอนการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

- 1) สืบค้นจำนวนประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปจากทะเบียนราษฎร
- 2) สืบค้นจำนวนความชุกและอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานในประเทศไทย⁽¹⁾
- 3) คำนวณจำนวนผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปจากข้อมูลในข้อ 3.1 และ 3.2
- 4) สืบค้นข้อมูลจำนวนและความชุกของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁵³⁾
- 5) คำนวณจำนวนผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (ความชุกและอุบัติการณ์) จากข้อมูลในข้อ 3.3 และ 3.4
- 6) กำหนดให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวสามารถเข้าถึงการรักษาได้ทุกราย
- 7) คำนวณต้นทุนรวมต่อปี โดยคำนวณจากต้นทุนของ 4 cycle รวมกัน เนื่องจากการศึกษาที่กำหนด cycle ละ 3 เดือน และคำนวณแยกตามแต่ละทางเลือกของการรักษา

- 8) คำนวณภาระงบประมาณต่อปีที่ภาครัฐต้องจ่ายเพิ่ม จำนวน 5 ปี โดยแยกคำนวณตามแต่ละทางเลือกของการรักษา จากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยเบาหวานอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีภาวะหัวใจล้มเหลวควบคู่กับต้นทุนรวมต่อปี ในข้อ 3.7
- 9) คำนวณผลกระทบด้านงบประมาณจำนวน 5 ปี จากผลต่างของภาระงบประมาณของแต่ละทางเลือก

4 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้รับการรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์จาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (รับรองเมื่อวันที่ 24 สิงหาคม 2565) โดยมีเอกสารรับรองแสดงในภาคผนวก ข.

บทที่ 3 ผลการศึกษา

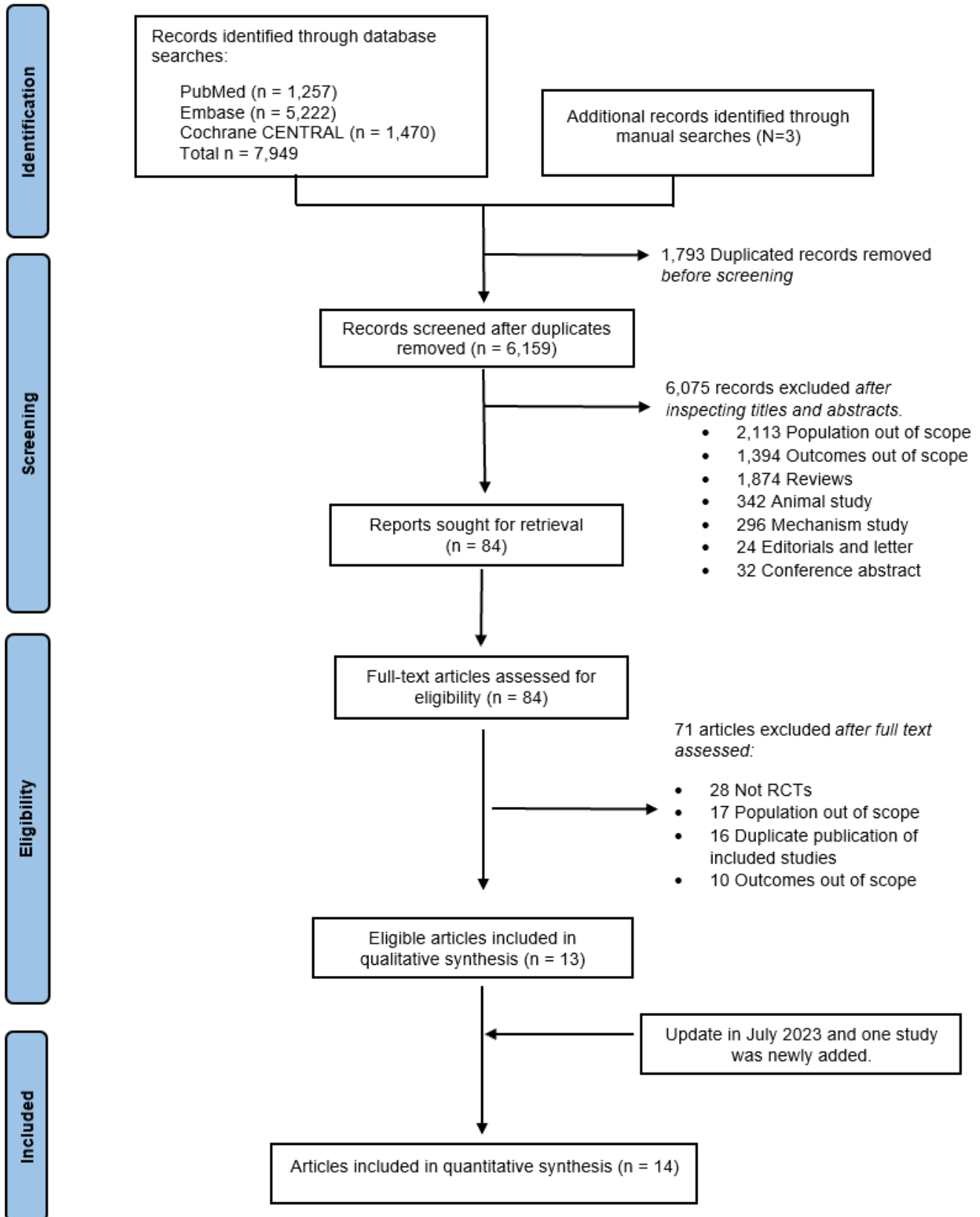
1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

1.1 ผลการสืบค้นวรรณกรรม

ทีมวิจัยสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จำนวน 3 แห่ง ประกอบด้วย MEDLINE via PubMed จำนวน 1,257 เรื่อง Embase via Elsevier จำนวน 5,222 เรื่อง และ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Ovid จำนวน 1,470 เรื่องและมีบทความที่สืบค้นได้เพิ่มเติมจำนวน 3 เรื่อง โดยกำหนดการสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 23 กันยายน 2565 และทำการสืบค้นบทความใหม่อีกครั้งก่อนวิเคราะห์ผลในวันที่ 20 กรกฎาคม 2566 รวมจากการสืบค้นพบบทความทั้งหมดจำนวน 7,952 เรื่อง ในจำนวนนี้มีบทความซ้ำจำนวน 1,793 เรื่อง คณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความทั้งหมดจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ (title and abstract screening) และคัดบทความออกจำนวน 6,075 เรื่อง จากนั้นคณะผู้วิจัยคัดเลือกบทความที่อ่านฉบับเต็ม (full-text screening) ตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์การคัดออก จึงได้บทความคัดเข้าสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณทั้งหมด จำนวน 14 เรื่องจาก 11 การศึกษา ดังแสดงในรูปที่ 8 (รายละเอียดคำค้น (search term) ที่ใช้ในการศึกษาแสดงในภาคผนวก ก)

1.2 ลักษณะทั่วไปของการศึกษา

บทความที่คัดเข้ามาวิเคราะห์เป็นการศึกษาของยา dapagliflozin 3 การศึกษา, ยา canagliflozin 2 การศึกษา, ยา empagliflozin 3 การศึกษา, ยา sotagliflozin 2 การศึกษา และยา ertugliflozin 1 การศึกษา โดยทุกการศึกษาทำการเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานหรือยาหลอก (placebo) แต่เนื่องจากยา sotagliflozin และ ertugliflozin ไม่มีในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายเฉพาะการศึกษาของยา dapagliflozin, canagliflozin และ empagliflozin ที่ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย การศึกษาส่วนมาก ทำในขนาดยาต่ำ (dapagliflozin 10 มก., canagliflozin 100 มก. และ empagliflozin 10 มก.) โดยติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา 0.5-4.2 ปี ส่วนมากเป็นผู้ชาย และเป็นเบาหวานมานาน (7.8-12 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี NYHA class II และผู้ป่วยในการศึกษาที่ทำในผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเฉพาะ เช่น DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-reduced และ EMPEROR-preserved จะมีการเจาะค่า NT-proBNP เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย รายละเอียดดังตารางที่ 7



รูปที่ 8 กระบวนการคัดเลือกบทความ (PRISMA flow)

ตารางที่ 7 ลักษณะของบทความที่คัดเลือกเข้ามาวิเคราะห์ผลในการศึกษา

Study, year	N	Intervention	Dose (mg/d)	Follow up (years)	Age (years)	Female, %	Duration of DM (years)	HbA1C (%)	BMI (kg/m ²)	LVEF, %	NT-proBNP (pg/ml)	eGFR (ml/min/1.73m ²)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
EMPA-REG, 2016 ^(54, 55)	706	Empagliflozin	10, 25	3.1	64.50	29.90	NA	8.08	32.04	NA	NA	68.71	NA	NA	NA
CANVAS Program, 2018 ⁽⁵⁶⁾	1461	Canagliflozin	100, 300	3.6	63.78	44.36	12.04	8.40	33.15	NA	NA	72.97	NA	NA	NA
DECLARE-TIMI 58, 2019 ⁽⁵⁷⁾	1987	Dapagliflozin	10	4.2	64.16	33.68	10.08	8.27	32.83	48.92	NA	83.57	56.07	7.75	NA
DAPA-HF, 2020 ⁽⁵⁸⁾	2139	Dapagliflozin	10	1.5	66.50	22.30	7.76	7.40	29.35	31.20	1482.98	63.35	63.64	35.26	1.00
VERTIS-CV, 2020 ⁽⁵⁹⁾	1958	Ertugliflozin	5, 15	3.5	64.37	31.87	12.04	8.30	32.57	NA	NA	NA	65.85	7.08	0.07
SCORED, 2021 ⁽⁶⁰⁾	3283	Sotagliflozin	200, 400	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SOLOIST-WHF, 2021 ^(61, 62)	1222	Sotagliflozin	200	0.8	69.63	33.76	10.59	7.24	30.68	36.00	2006.54	50.37	45.17	45.83	4.42
EMPEROR-reduced, 2021 ⁽⁶³⁾	1856	Empagliflozin	10	1.3	66.70	23.10	NA	7.40	28.70	27.40	1915.52	61.20	71.40	27.90	0.70
CANONICAL, 2021 ⁽⁶⁴⁾	82	Canagliflozin	100	0.5	75.70	32.90	7.08	7.01	25.00	61.50	141.00	57.00	91.50	8.50	NA
EMPEROR-preserved, 2022 ⁽⁶⁵⁾	2938	Empagliflozin	10	2.2	70.90	42.80	NA	7.26	31.05	53.90	907.00	59.70	79.40	20.40	0.20
DELIVER, 2022 ^(66, 67)	2806	Dapagliflozin	10	2.3	71.65	43.90	NA	NA	29.85	54.15	796.12	61.00	75.25	24.45	0.30

1.3 ประสิทธิภาพในการรักษาของยา

ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยการรวบรวมจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization) หรือเสียชีวิต (all-cause mortality) เมื่อได้รับยา SGLT2 inhibitor แต่ละชนิดร่วมกับการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวจากทุกการศึกษาที่พบจากการทบทวนวรรณกรรม มาทำการวิเคราะห์ (pool analysis) โดยใช้โปรแกรมสถิติ STATA 16.1, StataCorp® โดยทุกการศึกษามีข้อมูลผลลัพธ์ที่ต้องการ ยกเว้นข้อมูล all-cause mortality ของยา empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษา EMPEROR-reduced จึงได้ทำการขอข้อมูลเพิ่มเติมไปยังผู้แทนบริษัท Boehringer Ingelheim จำกัด ซึ่งได้ทำการวิเคราะห์ผลส่วนนี้เพิ่มเติมมาให้ ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว และลดอัตราการเสียชีวิต (all-cause mortality) ได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (รายละเอียดดังตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) ของประสิทธิภาพของยา SGLT2 inhibitor เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

ยา	RR	ช่วงความเชื่อมั่น 95%	
การนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization)			
SoC		ตัวเปรียบเทียบ	
Dapagliflozin + SoC	0.81	0.72	0.91
Canagliflozin + SoC	0.51	0.35	0.74
Empagliflozin + SoC	0.71	0.64	0.79
SGLT2 inhibitor + SoC	0.74	0.67	0.81
การเสียชีวิต (all-cause mortality)			
SoC		ตัวเปรียบเทียบ	
Dapagliflozin + SoC	0.88	0.79	0.97
Canagliflozin + SoC	0.76	0.58	1.00
Empagliflozin + SoC	0.99	0.87	1.12
SGLT2 inhibitor + SoC	0.91	0.84	0.98

SoC = การรักษามาตรฐาน (Standard of care)

2. ผลการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

ตารางที่ 9 แสดงผลการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ (ปีชีวิตและปีสุขภาพ) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับการได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีต้นทุนตลอดชีพของการรักษา 324,478-435,924 บาท ในขณะที่การรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวมีต้นทุนตลอดชีพของการรักษา 225,049 บาท

การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพพบว่าปีชีวิต (ที่ไม่ปรับลดและปรับลด) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (5.99-8.50 ปี) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (5.92-6.47 ปี) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานยังทำให้ปีสุขภาพของผู้ป่วย (ปรับลด) เพิ่มขึ้น 0.06-1.21 ปี (ตารางที่ 9)

เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มกับเกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่าไม่มียา SGLT2 inhibitor ทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยจากมุมมองทางสังคม โดยมีค่า ICER อยู่ระหว่าง 162,415 – 1,716,272 บาทต่อปีสุขภาพ ซึ่งการให้ยา canagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีค่า ICER ต่ำที่สุดและเกือบจะมีความคุ้มค่า (162,415 บาทต่อปีสุขภาพ) ในขณะที่ยา empagliflozin มีความค้ำค่าน้อยที่สุด (ICER 1,716,272 บาทต่อปีสุขภาพ)

ตารางที่ 9 ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาพและต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (มุมมองทางสังคม)

Base case	ทางเลือกในการรักษา ^c				
	SoC	Dapagliflozin + SoC	Canagliflozin + SoC	Empagliflozin + SoC	SGLT2 inhibitor + SoC
ต้นทุนตลอดชีพ	225,049	357,526	435,924	324,478	354,508
ต้นทุนตลอดชีพ (ปรับลด)*	213,226	337,566	409,577	307,670	335,137
ปีชีวิต	6.47	7.39	8.50	6.55	7.15
ปีชีวิต (ปรับลด)*	5.92	6.78	7.80	5.99	6.55
ปีสุขภาพ	3.94	4.54	5.25	4.00	4.38
ปีสุขภาพ (ปรับลด)*	3.75	4.30	4.96	3.81	4.16
ผลต่างต้นทุน (ปรับลด)*	Reference	124,340	196,351	94,444	121,911
ผลต่างปีชีวิต (ปรับลด)*	Reference	0.86	1.88	0.07	0.63
ผลต่างปีสุขภาพ (ปรับลด)*	Reference	0.55	1.21	0.06	0.41

Base case	ทางเลือกในการรักษา ^c				
	SoC	Dapagliflozin + SoC	Canagliflozin + SoC	Empagliflozin + SoC	SGLT2 inhibitor + SoC
ICER ต่อปีสุขภาพ (ปรับลด)*	Reference	225,437	162,415	1,716,272	297,313

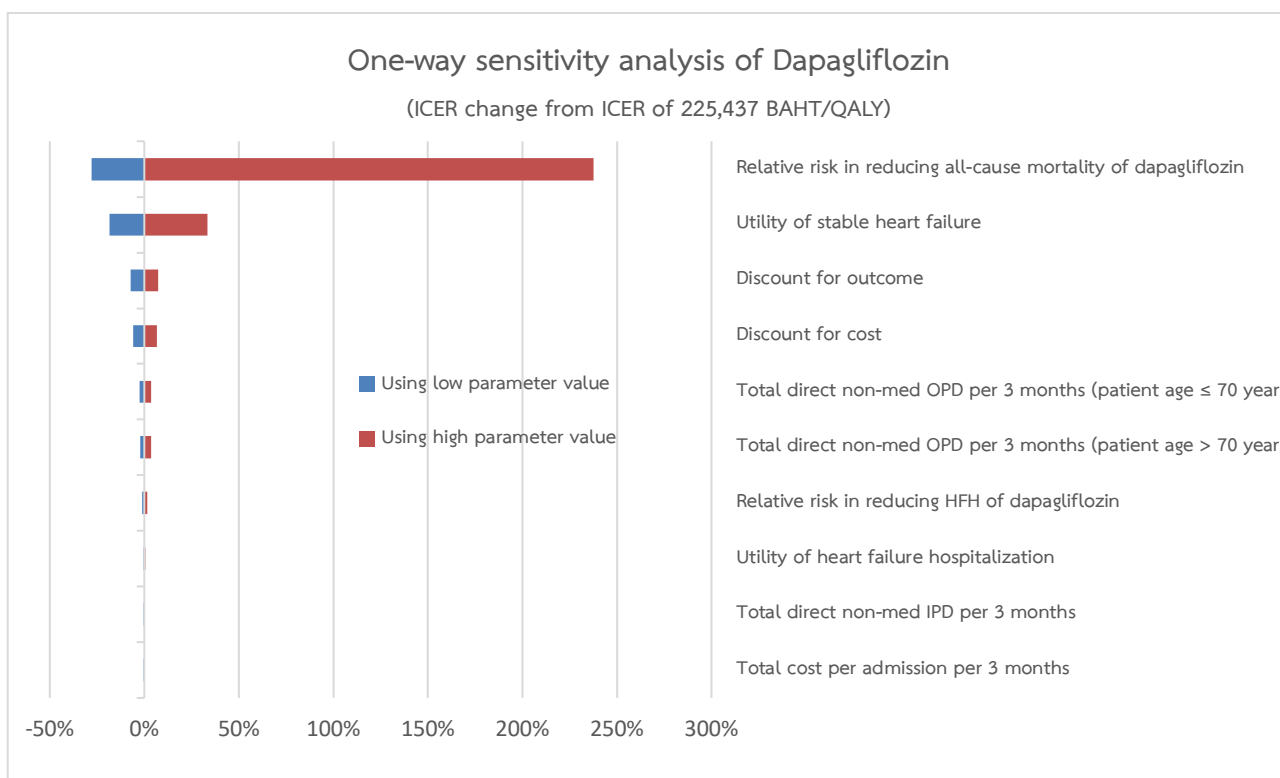
*ค่าปรับลดโดยอัตราปรับลดร้อยละ 3 ต่อปี

ICER, incremental cost-effectiveness ratio (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม)

3. ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

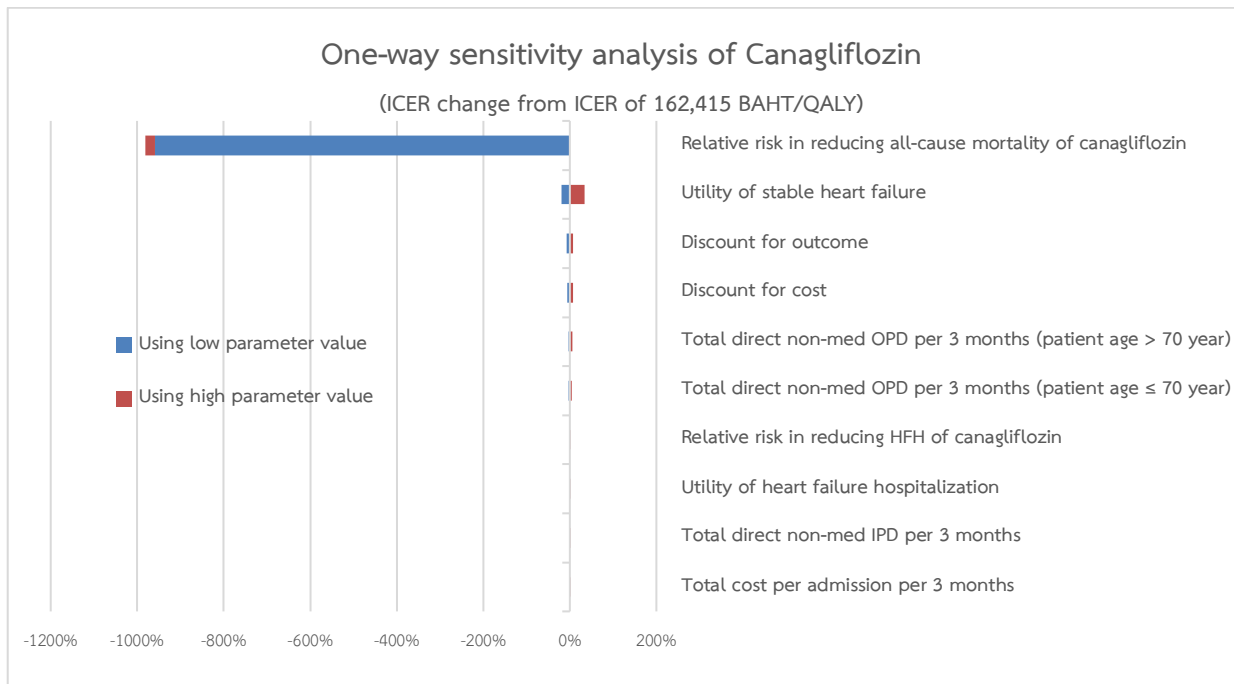
3.1 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis) เป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว ในขณะที่ตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ การวิเคราะห์ความไวของทางเลือก dapagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐานพบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือ ประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต รองลงมาคืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและอัตราการปรับลดทั้งผลลัพธ์และต้นทุน แสดงดังรูปที่ 9



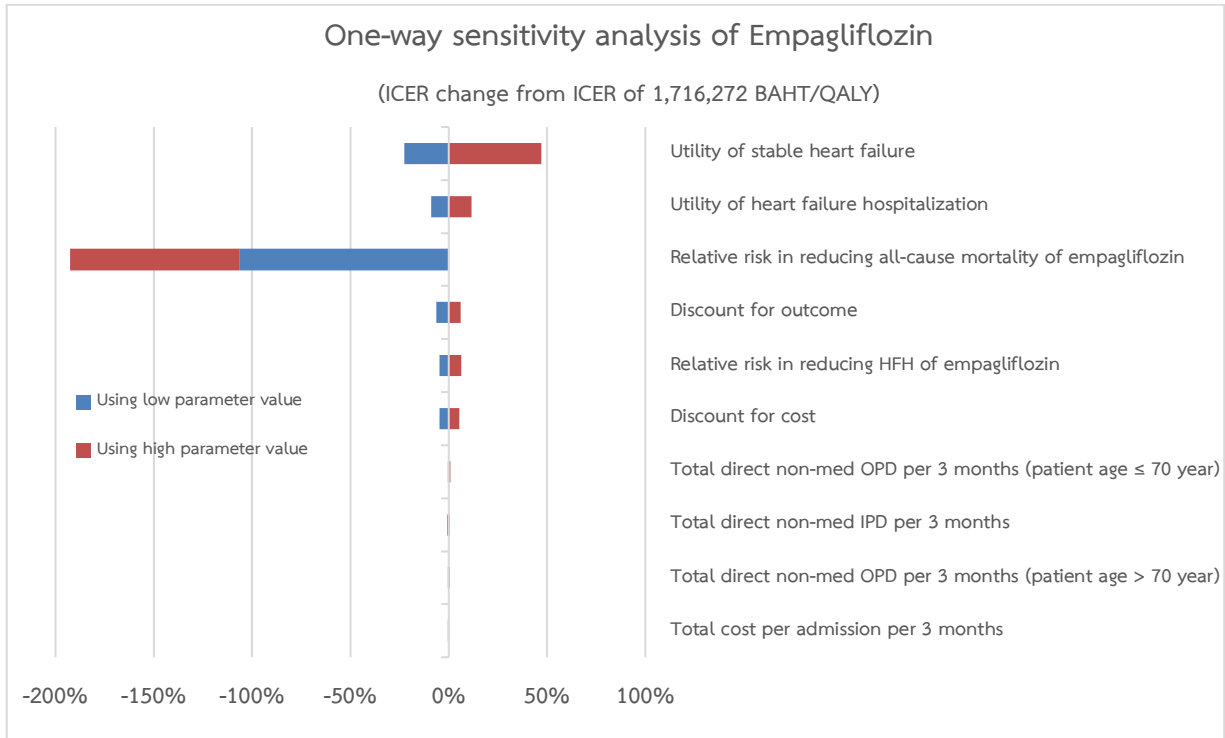
รูปที่ 9 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา dapagliflozin

การวิเคราะห์ความไวของทางเลือก canagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐานพบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต รองลงมาคืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และอัตราการปรับลดทั้งผลลัพธ์และต้นทุน เช่นเดียวกับยา dapagliflozin แสดงดังรูปที่ 10



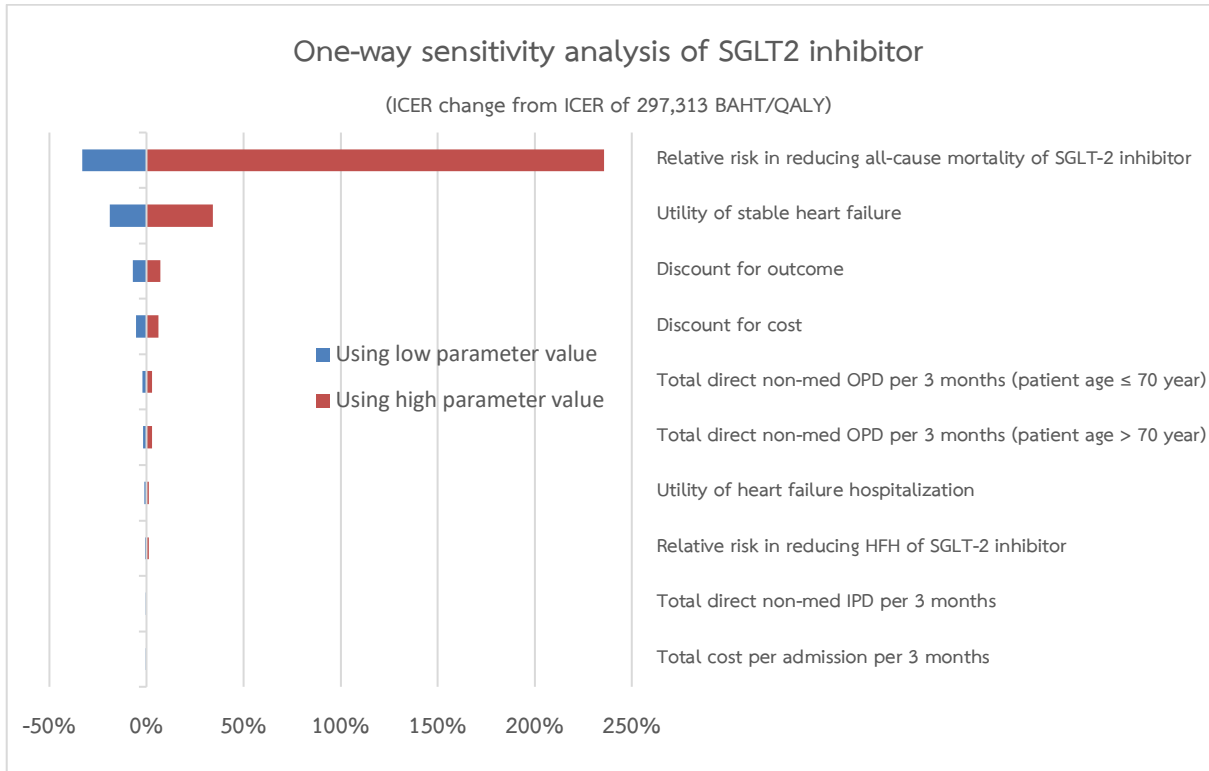
รูปที่ 10 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา canagliflozin

การวิเคราะห์ความไวของทางเลือก empagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐานพบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุดคืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว รองลงมาคืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล และประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต แสดงดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยา empagliflozin

การวิเคราะห์ความไวของทางเลือกยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐานพบว่าตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าหรือการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากที่สุด คือประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต รองลงมาคืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และอัตราการปรับลดทั้งผลลัพธ์และต้นทุน แสดงดังรูปที่ 12

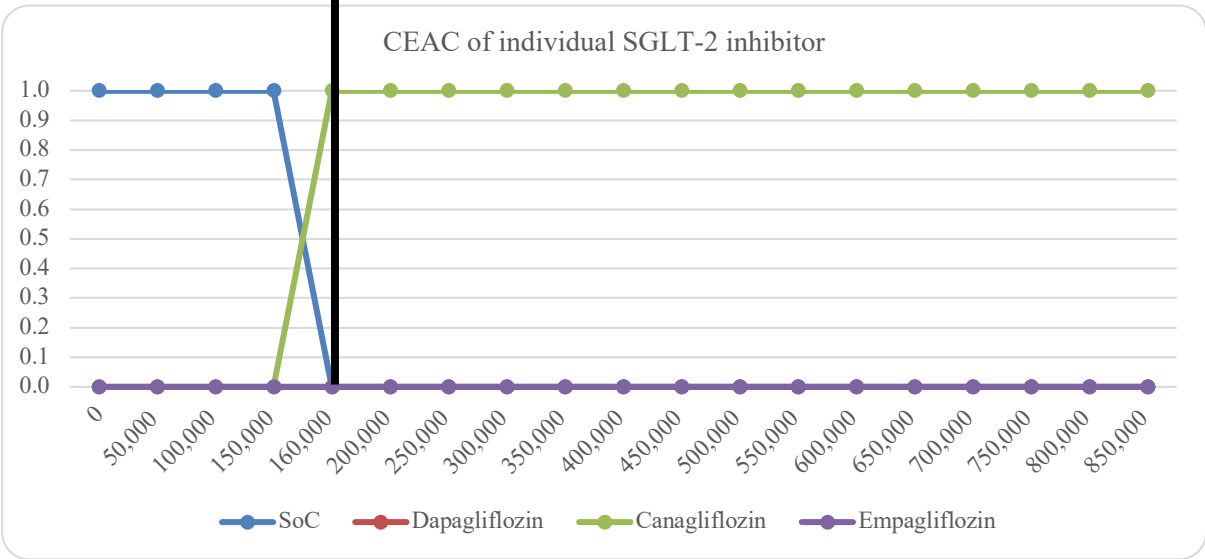


รูปที่ 12 ผลการวิเคราะห์ One-way sensitivity analysis ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor

3.2 การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น

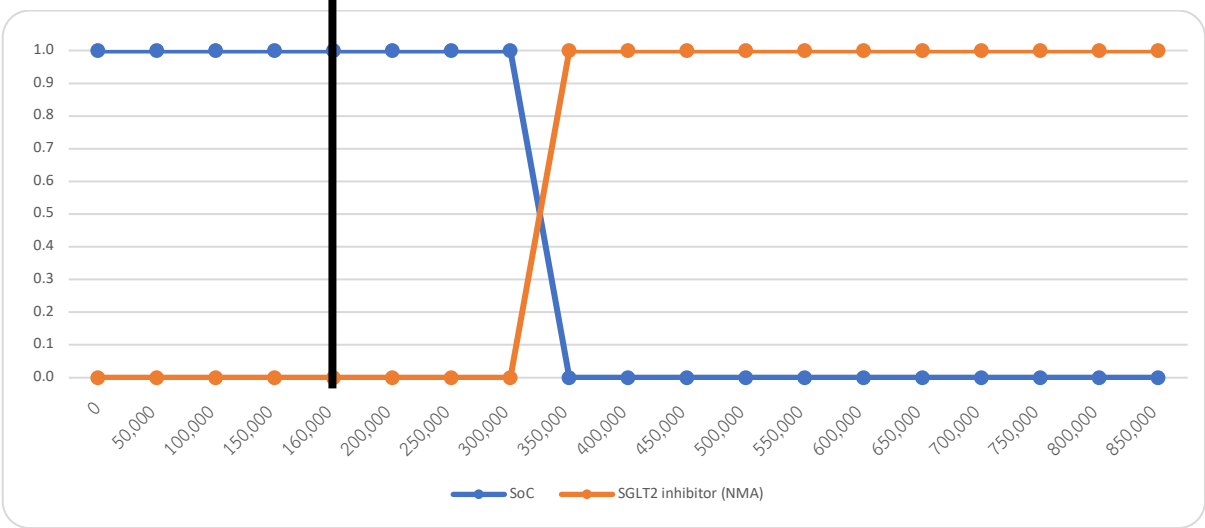
การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) ด้วยการผันค่าตัวแปรในแบบจำลองไปพร้อมกันทุกตัวแปร เพื่อเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของทางเลือกการรักษาที่มีความคุ้มค่าหรือโอกาสการตัดสินใจที่ถูกต้องในแต่ละเขตแดนความคุ้มค่า (ceiling threshold) หรือความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) หากพิจารณาเขตแดนความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพจะเห็นได้ว่าการรักษาด้วย canagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีโอกาที่จะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่ามากที่สุด (รูปที่ 13, 14)

ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ



รูปที่ 13 โอกาสที่ยา SGLT2 inhibitor แต่ละตัวจะเกิดความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ

ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ



รูปที่ 14 โอกาสที่ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor จะเกิดความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ

3.3 การวิเคราะห์ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า

การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) เพื่อหาราคายาที่มีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่ายา dapagliflozin 10 mg, canagliflozin 100 mg และ empagliflozin 10 mg จะมีความคุ้มค่าเมื่อยามีราคา 23.33 (ควรลดราคาลงมาร้อยละ 38.2), 43.93 (ควรลดราคาลงมาร้อยละ 2.3) และ 4.18 (ควรลดราคาลงมาร้อยละ 90.2) บาทต่อเม็ด และยากลุ่ม SGLT2 inhibitor จะมีความคุ้มค่าเมื่อมีราคาเม็ดละ 18.56 บาท (ควรลดราคาลงมาร้อยละ 55.6) (รายละเอียดดังตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 ราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ

รายการยา	ราคายาที่คุ้มค่าต่อเม็ด (บาท)	ร้อยละการลดราคาเทียบกับราคายาที่เสนอต่อคณะผู้วิจัย
Dapagliflozin 10 mg	23.33	38.2
Canagliflozin 100 mg	43.93	2.3
Empagliflozin 10 mg	4.18	90.2
SGLT2 inhibitor (low dose)	18.56	55.6

4. ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ

วิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของยา SGLT2 inhibitor แต่ละตัว จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ deterministic model พบว่างบประมาณของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า ในการรักษามาตรฐานจะมีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 545.8 ล้านบาท (เฉลี่ย 109 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งจะต่ำกว่าทางเลือกของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor หากพิจารณา canagliflozin ซึ่งเป็นยาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดในราคาที่มีความคุ้มค่าพบว่า มีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 1,291 ล้านบาท (เฉลี่ย 258 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งมีผลต่างของงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 745 ล้านบาท (เฉลี่ย 149 ล้านบาทต่อปี) เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว และหากพิจารณา dapagliflozin ซึ่งเป็นยาที่มีความคุ้มค่ารองลงมาพบว่า มีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 914 ล้านบาท (เฉลี่ย 183 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งมีผลต่างของงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 368 ล้านบาท (เฉลี่ย 74 ล้านบาทต่อปี) เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 11)

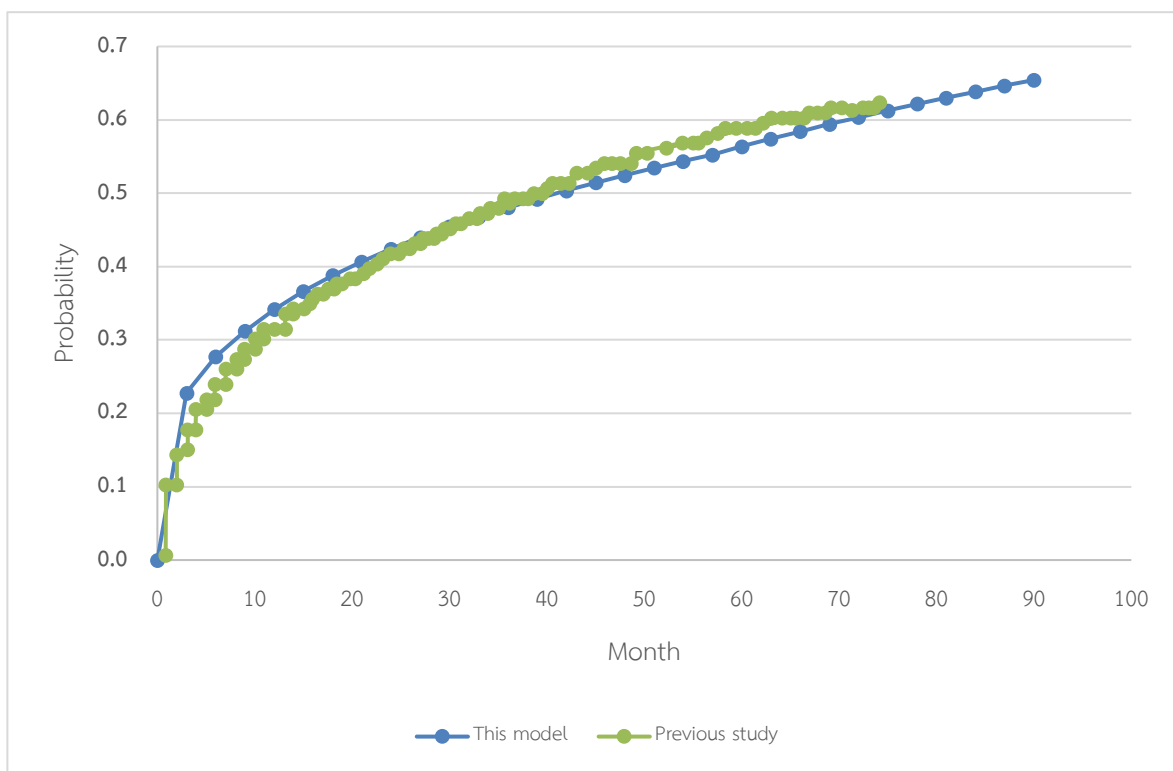
หากพิจารณาแยกตามประเภทของต้นทุนพบว่า ทางเลือกของการใช้ยา dapagliflozin, canagliflozin และ empagliflozin จะ มีงบประมาณรวม 5 ปี เฉพาะสำหรับค่ายาเท่ากับ 340, 688 และ 58 ล้านบาท (เฉลี่ย 68, 138, 12 ล้านบาทต่อปี) ตามลำดับ และเป็นค่ารักษาโรคต่างๆ ที่ไม่รวมค่ายา dapagliflozin และ canagliflozin เท่ากับ 574 และ 603 ล้านบาท ซึ่งสูงกว่าทางเลือกของการรักษามาตรฐาน 27.8, 56.8 ล้านบาทใน 5 ปี แต่ค่ารักษาโรคต่างๆ ไม่รวมค่ายาของ empagliflozin เท่ากับ 538 ล้านบาท ซึ่งต่ำกว่าการรักษามาตรฐาน 7.8 ล้านบาทใน 5 ปี ดังแสดงข้อมูลรายละเอียดของงบประมาณแต่ละปี รวมถึงข้อมูลของยาตัวอื่นๆ ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ผลกระทบด้านงบประมาณทั้งหมดของแต่ละทางเลือกการรักษาปีที่ 1- 5 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (เมื่อพิจารณา ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	การรักษามาตรฐาน	130.9	113.3	104.3	100.0	97.3	545.8	109.2
	ยา Dapagliflozin	211.8	185.1	176.1	171.8	169.3	914.0	182.8
	ยา Canagliflozin	288.7	258.2	250.5	247.3	246.2	1290.9	258.2
	ยา Empagliflozin	142.6	121.8	113.9	109.9	107.5	595.8	119.2
	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor	193.9	168.2	159.5	155.2	152.7	829.4	165.9
ผลกระทบด้านงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับมาตรฐาน (ล้านบาท)	ยา Dapagliflozin	80.9	71.7	71.8	71.8	72.0	368.2	73.6
	ยา Canagliflozin	157.7	144.9	146.2	147.4	148.9	745.0	149.0
	ยา Empagliflozin	11.7	8.5	9.6	10.0	10.2	50.0	10.0
	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor	63.0	54.9	55.2	55.2	55.4	283.6	56.7
งบประมาณเฉพาะค่ายา SGLT-2 inhibitors (ล้านบาท)	ยา Dapagliflozin	78.7	67.6	65.6	64.5	63.9	340.4	68.1
	ยา Canagliflozin	153.7	136.6	133.6	132.4	132.0	688.2	137.6
	ยา Empagliflozin	13.8	11.6	11.1	10.8	10.6	57.8	11.6
	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor	62.3	53.2	51.4	50.4	49.8	267.1	53.4
งบประมาณอื่นๆ ยกเว้นค่ายา SGLT-2 inhibitors (ล้านบาท)	การรักษามาตรฐาน	130.9	113.3	104.3	100.0	97.3	545.8	109.2
	ยา Dapagliflozin	133.1	117.5	110.5	107.3	105.4	573.7	114.7
	ผลต่างงบประมาณ	2.2	4.1	6.1	7.3	8.1	27.8	5.6
	ยา Canagliflozin	135.0	121.7	116.9	115.0	114.2	602.6	120.5
	ผลต่างงบประมาณ	4.1	8.3	12.5	15.0	16.9	56.8	11.4
	ยา Empagliflozin	128.9	110.3	102.9	99.2	96.9	538.1	107.6
	ผลต่างงบประมาณ	-2.1	-3.1	-1.5	-0.8	-0.4	-7.8	-1.6
	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor	131.6	115.0	108.1	104.8	102.9	562.3	112.5
ผลต่างงบประมาณ	0.7	1.7	3.7	4.8	5.6	16.5	3.3	

5. การทดสอบประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model validation)

การศึกษานี้ได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของแบบจำลอง โดยการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวในแบบจำลอง กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประชากรไทยที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้⁽⁶⁸⁾ โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 64.9 ± 14.8 ปี และมีผู้ป่วยเบาหวานในการศึกษาร้อยละ 31.5 ผลการเปรียบเทียบพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลอง ใกล้เคียงกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยที่เคยมีรายงานก่อนหน้านี้ ดังแสดงในรูปที่ 15



รูปที่ 15 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลประชากรไทย

บทที่ 4 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

1. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

- 1.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานที่ได้จากการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าการให้ยา dapagliflozin, canagliflozin และ empagliflozin ร่วมกับการรักษามาตรฐาน สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (RR 0.74; 0.67-0.79, I^2 25.23%) นอกจากนี้ยังพบว่ายาทุกตัวมีแนวโน้มที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้ แต่มีเพียงยา dapagliflozin เท่านั้นที่ลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในภาพรวม (pooled analysis) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.90; 0.83-0.98, I^2 0.0%) (ภาคผนวก ค)
- 1.2 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (network meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม STATA 16.1, StataCorp® เป็นการดูผลของการวิเคราะห์แบบ direct และ indirect comparison เพื่อลดความแตกต่าง (heterogeneity) ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ละการศึกษา พบว่าค่า relative risk ของอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของยาแต่ละตัวเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษามาตรฐานหรือยาหลอก มีค่าเท่ากับผลที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมาน (ภาคผนวก ง)
- 1.3 ข้อมูลผลการศึกษาความคุ้มค่าของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor โดยใช้ข้อมูลจากการวิเคราะห์เชิงอภิมานดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor จะมีปีชีวิตและปีสุขภาพ (6.55 ปีชีวิต, 4.16 ปีสุขภาพ) ที่ยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (5.92 ปีชีวิต, 3.75 ปีสุขภาพ) แต่ในมุมมองทางสังคมตามบริบทของประเทศไทย ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ทุกตัวยังไม่มี ความคุ้มค่า โดยอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในทางเลือกของการรักษาด้วยยา canagliflozin มีค่าต่ำที่สุด (162,415 บาทต่อปีสุขภาพ) ตามด้วยยา dapagliflozin (225,437 บาทต่อปีสุขภาพ) และยา empagliflozin (1,716,272 บาทต่อปีสุขภาพ) หากพิจารณาโดยใช้ข้อมูลในภาพรวมของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor พบว่าอัตราส่วนของต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 297,313 บาทต่อปีสุขภาพ
- 1.4 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรแบบทางเดียวที่จะเห็นว่า ประสิทธิภาพในการลด อัตราการเสียชีวิตและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด

- 1.5 การวิเคราะห์หาขีดจำกัดเพื่อหาราคายา SGLT2 inhibitor ที่มีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในบริบทของประเทศไทย (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) พบว่าราคายา dapagliflozin 10 มก. ควรมีราคา 23.33 บาทต่อเม็ด (ลดราคาลงมาร้อยละ 38.2), ยา canagliflozin ควรมีราคา 43.93 บาทต่อเม็ด (ลดราคาลงมาร้อยละ 2.3) และยา empagliflozin ควรมีค่าเท่ากับ 4.18 บาทต่อเม็ด (ลดราคาลงมาร้อยละ 90.2) สำหรับข้อมูลในภาพรวมของกลุ่ม SGLT2 inhibitor ควรมีค่าเท่ากับ 18.56 บาทต่อเม็ด (ลดราคาลงมาร้อยละ 55.6)
- 1.6 เมื่อเปรียบเทียบผลจากการศึกษาแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) กับผลจากการศึกษา deterministic พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจากการศึกษา deterministic ของยา dapagliflozin (225,437 บาทต่อปีสุขภาวะ) ยา canagliflozin (162,415 บาทต่อปีสุขภาวะ), ยา empagliflozin (1,716,272 บาทต่อปีสุขภาวะ) และยากลุ่ม SGLT2 inhibitor (297,313 บาทต่อปีสุขภาวะ) ใกล้เคียงกับผลการศึกษาจาก probabilistic sensitivity analysis (ยา dapagliflozin (229,225 บาทต่อปีสุขภาวะ) ยา canagliflozin (163,368 บาทต่อปีสุขภาวะ), ยา empagliflozin (1,596,549 บาทต่อปีสุขภาวะ) และยากลุ่ม SGLT2 inhibitor (298,250 บาทต่อปีสุขภาวะ)) โดยจะเห็นได้ว่าตัวแปรในการศึกษามีความแปรปรวนไม่มากนัก และเมื่อพิจารณาถึงความน่าจะเป็นสำหรับความคุ้มค่าของการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่าการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ยังไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (cost-effective plane ของต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) และปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (incremental QALY) ของการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปร (monte carlo simulation) ทั้งหมด 1,000 ครั้งของแต่ละทางเลือกการศึกษา แสดงในภาคผนวก จ)
- 1.7 หากสามารถต่อรองราคาเพื่อเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติได้ ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า การรักษาด้วย SGLT2 inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน กองทุนประกันสุขภาพต้องใช้งบประมาณเพิ่มขึ้นจากการรักษาในปัจจุบัน 1039, 2084, 140 และ 801 ล้านบาทต่อ 5 ปี สำหรับยา dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ตามลำดับ

2. การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

- 2.1 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณและผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Vaduganathan M และคณะ⁽⁶⁹⁾ ที่รายงานว่ายา SGLT2 inhibitor สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยเบาหวานได้ร้อยละ 28 (HR 0.72; 0.67-0.78) และลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 8 (HR 0.92; 0.86-0.99)
- 2.2 สำหรับผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ยังไม่มีความคุ้มค่าในมุมมองทางสังคมในบริบทของประเทศไทย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ที่พบว่ายาในกลุ่มนี้มีความคุ้มค่าในบริบทของประเศนั้นๆ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 12) โดยข้อแตกต่างที่สำคัญคือ การศึกษาก่อนหน้านี้ทำในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมมากกว่า และอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพที่แตกต่างกัน
- 2.3 ในประเทศไทยมีการศึกษาความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยา dapagliflozin โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ผลการศึกษาพบว่าทำให้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (ICER 62,090 บาทต่อปีสุขภาพ) โดยพบว่า ICER ของผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (68,304 บาท เทียบกับ 47,613 บาทต่อปีสุขภาพ)⁽²³⁾ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษานี้ โดยความแตกต่างที่สำคัญคือการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในมุมมองของรัฐบาล ไม่รวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ และทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง นอกจากนี้ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ ขึ้นกับข้อมูลประชากรในการศึกษา DAPA-HF เป็นส่วนใหญ่, ข้อมูลการเปลี่ยนแปลง NYHA และข้อมูลอัตราประโยชน์จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ ซึ่งอาจมีความแตกต่างจากประชากรไทย รายละเอียดความแตกต่างอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 12 เปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจวายในต่างประเทศและประเทศไทย

Study	Country	Population	Intervention	Comparator	Model	Discount rate	Time horizon	Result	Funding source
Savira F 2020 ⁽³⁰⁾	Australia	HFrEF	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	5%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness (ICER A\$ 12,482 per QALY gained) Subjects with diabetes ((ICER A\$ 13,234 per QALY gained) had similar result with non-diabetes (ICER A\$ 12,386 per QALY gained)	Monash International Postgraduate Research Scholarship
McEwan P 2020 ⁽²²⁾	UK, Germany, Spain	HFrEF	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov state-transition cohort model	3% for Spanish and German, 3.5% for UK	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness in all three countries (ICER £5822, €5379, €9406 per QALY gained in UK, Germany, Spain)	AstraZeneca
Krittayaphong R 2020 ⁽²³⁾	Thailand	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effectiveness (ICER 62,090 THB or \$1991 per QALY gained)	No funding

Study	Country	Population	Intervention	Comparator	Model	Discount rate	Time horizon	Result	Funding source
Isaza N 2021 ⁽²⁰⁾	US	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	Lifetime	Dapagliflozin was cost-effective in diabetes patient (ICER \$66800 per QALY gained)	Center of outcome research in cardiology
Liao CT 2021 ⁽³¹⁾	Asia-pacific region*	HFrEF (EMPEROR-reduced)	Empagliflozin	Standard treatment	Markov	3%	15 years (1 month per each cycle)	Empagliflozin was cost-effective in some countries. (ICERs were US\$20,508, US\$24,046, US\$8,846, US\$53,791, US\$21,543, and US\$20,982 per QALY gained in Taiwan, Japan, South Korea, Singapore, Thailand, and Australia, respectively)	No funding
Jiang Y 2021 ⁽²¹⁾	China	HFrEF (DAPA-HF)	Dapagliflozin	Standard treatment	Markov model	5%	10 years (period)	Dapagliflozin was cost-effective (ICER \$5,541 per QALY gained)	No data

Study	Country	Population	Intervention	Comparator	Model	Discount rate	Time horizon	Result	Funding source
		HFrEF (EMPEROR-reduced)	Empagliflozin	Standard treatment		5%	of 3 months)	Empagliflozin was cost-effective (ICER \$6,947 per QALY gained)	

*Asia-pacific regions including Taiwan, Japan, South Korea, Singapore, Thailand and Australia

หมายเหตุ: HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยที่เคยมีรายงานก่อนหน้านี้⁽²³⁾

	การศึกษาก่อนหน้านี้ ⁽²³⁾	การศึกษานี้
แบบจำลอง	<ul style="list-style-type: none"> มีการแยกสาเหตุการเสียชีวิตเป็นการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) แยกสถานะสุขภาพตาม NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> ไม่มีการแยกสาเหตุการเสียชีวิตเนื่องจากข้อมูล สปสช. ไม่สามารถแยกสาเหตุการเสียชีวิตได้ ตั้งสมมุติฐานว่าผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพเดียวกันมี NYHA เท่ากัน เนื่องจากไม่มีข้อมูลในประเทศไทย
มุมมอง	มุมมองรัฐบาล	มุมมองสังคม
ประชากรที่ศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยทั้งเป็นและไม่เป็นเบาหวาน เฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวแบบห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง 	<ul style="list-style-type: none"> เฉพาะผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งแบบหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวปกติและลดลง
ทางเลือกการรักษา	เฉพาะยา dapagliflozin	ยา SGLT2 inhibitor ทุกตัวที่มีในประเทศไทยและมีการศึกษาแบบ RCTs (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) และภาพรวมกลุ่ม SGLT2 inhibitor
อายุที่เริ่มการศึกษา (ปี)	65	60
ต้นทุน	Direct medical cost	รวมทั้ง direct medical และ direct non-medical cost
ประสิทธิภาพการรักษา	ข้อมูลจาก DAPA-HF	ทำกาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายโดยรวมผลของทุกการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ
อรรถประโยชน์	ทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ	สัมภาษณ์ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลศิริราช

NYHA: New York Heart Association

3. ข้อจำกัดของการศึกษา

- 3.1 การศึกษานี้ตั้งสมมติฐานว่า ค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพมีค่าเท่ากัน แม้ว่าผู้ป่วยจะมี NYHA functional class ที่ต่างกัน แต่ในความเป็นจริงแล้ว ผู้ป่วยที่มี NYHA ที่แตกต่างกัน น่าจะมีค่าใช้จ่ายและข้อมูลอรรถประโยชน์ที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามทางทีมวิจัยได้พยายามสืบค้นข้อมูลแล้วพบว่าไม่มีข้อมูลการเปลี่ยนแปลง NYHA รวมถึงต้นทุนค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ในประชากรไทย จึงไม่สามารถใส่การเปลี่ยนแปลง NYHA ในแบบจำลองได้
- 3.2 ประสิทธิภาพในการรักษาของยา canagliflozin ขึ้นกับ post-hoc analysis ของ CANVAS program และ CANONICAL study ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวรวมกันเพียง 1,543 รายเท่านั้น โดยการศึกษา CANVAS program⁽¹³⁾ ของยา canagliflozin เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงหรือมีโรคหัวใจและหลอดเลือด มีผู้ป่วยเบาหวานเพียง 1,461 ราย (ร้อยละ 14.4) ของการศึกษาเท่านั้นที่เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลวก่อนและยา canagliflozin ไม่มีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเฉพาะ ทำให้ปัจจุบันยา canagliflozin จึงยังไม่ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย แต่ต่างจากการศึกษาของยา empagliflozin และ dapagliflozin ซึ่งมีทั้งหมด 3 การศึกษา และมีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเฉพาะ (การศึกษา DAPA-HF⁽²⁶⁾ และ DELIVER⁽²⁹⁾ ของยา dapagliflozin และ EMPEROR-reduced⁽¹⁴⁾ และ EMPEROR-preserved⁽⁷⁰⁾ ของยา empagliflozin) ซึ่งมีความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคและการติดตามผลลัพธ์มากกว่า ซึ่งยา dapagliflozin มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 6,932 ราย และ ยา empagliflozin มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในการศึกษาทั้งหมด 5,500 ราย ซึ่งปัจจุบันยา empagliflozin และ dapagliflozin ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยแล้ว (funnel plot ของแต่ละผลลัพธ์ทางสุขภาพ แสดงในภาคผนวก ฉ)
- 3.3 ข้อมูลอรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษา มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลศิริราชเท่านั้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ มักจะมีโรคร่วมหลายอย่างและมักจะมีอาการรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่โรงพยาบาลทั่วไป ทำให้ค่าอรรถประโยชน์ที่ได้อาจต่ำกว่าค่าอรรถประโยชน์ในโรงพยาบาลอื่นๆ ซึ่งอาจไม่สะท้อนภาพรวมของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั่วประเทศ อย่างไรก็ตาม จากการทบทวน

วรรณกรรมไม่พบการรายงานอรรถประโยชน์ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย จึงได้นำผลการศึกษาที่มีรายงานในต่างประเทศมาทำการวิเคราะห์ scenario analysis เพิ่มเติม โดยในต่างประเทศมีรายงานค่าอรรถประโยชน์ 0.80 (SD 0.18) ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง⁽⁴⁴⁾ และค่าอรรถประโยชน์ 0.56 (SD 0.23) ในผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล⁽⁴⁵⁾ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ผลวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะและต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่มของแต่ละทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อใช้ค่าอรรถประโยชน์ที่มีรายงานในต่างประเทศ^(44, 45)

Base case	ทางเลือกในการรักษา				
	SoC	Dapagliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin	SGLT2 inhibitor
		+ SoC	+ SoC	+ SoC	+ SoC
ต้นทุนตลอดชีพ	225,049	357,526	435,924	324,478	354,508
ต้นทุนตลอดชีพ (ปรับลด)*	213,226	337,566	409,577	307,670	335,137
ปีชีวิต	6.47	7.39	8.50	6.55	7.15
ปีชีวิต (ปรับลด)*	5.92	6.78	7.80	5.99	6.55
ปีสุขภาวะ	3.94	4.54	5.25	4.00	4.38
ปีสุขภาวะ (ปรับลด)*	3.75	4.30	4.96	3.81	4.16
ผลต่างต้นทุน (ปรับลด)*	Reference	124,340	196,351	94,444	121,911
ผลต่างปีชีวิต (ปรับลด)*	Reference	0.86	1.88	0.07	0.63
ผลต่างปีสุขภาวะ (ปรับลด)*	Reference	0.69	1.51	0.07	0.51
ICER ต่อปีสุขภาวะ (ปรับลด)*	Reference	179,986	129,665	1,415,748	237,814

*ค่าปรับลดโดยอัตราปรับลดร้อยละ 3 ต่อปี

- 3.4 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มาจากโรงพยาบาลเดียว คือโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ ผู้ป่วยมักมีโรคประจำตัวหลายอย่าง และมักมีอาการรุนแรง ทำให้ค่าใช้จ่ายอาจสูงกว่าโรงพยาบาลทั่วไป ผู้วิจัยจึงได้ใช้ต้นทุนการเดินทาง, ต้นทุนค่าอาหารส่วนเพิ่ม และต้นทุนการสูญเสียผลผลิตของผู้ดูแลที่มีข้อมูลใน standard cost lists มาคำนวณแทน เพื่อให้สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงของผู้ป่วยทั่วประเทศมากขึ้น
- 3.5 ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานที่ใช้ในการศึกษา อ้างอิงมาจากการสำรวจของเครือข่ายวิจัยกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย (MedResNet) ปี 2561⁽⁸⁾ และคำนวณเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่า ข้อมูลที่ใช้จะมีจำนวนต่ำกว่าความเป็นจริง ทำให้ภาระงบประมาณจริงอาจมีค่ามากกว่านี้ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ตั้งสมมุติฐานว่าหากมีการนำยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor เข้าสู่บัญชียาหลัก ผู้ป่วยทุกรายจะเข้าถึงการรักษาได้ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าผู้ป่วยไม่น่าจะเข้าถึงการรักษาได้ทุกราย คาดการณ์ว่าหากหากบรรจุยา SGLT2 inhibitor เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ การสั่งใช้ยากกลุ่ม SGLT2 Inhibitors น่าจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 40 ถึง ร้อยละ 50 ซึ่งทำให้ผลกระทบด้านงบประมาณต่ำกว่านี้ ซึ่งหากหักลบกับตัวเลขความชุกและอุบัติการณ์ที่น่าจะสูงกว่านี้ ภาระด้านงบประมาณจริงน่าจะใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่คำนวณออกมา

4. ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

- 4.1 เพิ่มสถานะสุขภาพของผู้ป่วย stable heart failure ตาม NYHA classification หากมีข้อมูลการเปลี่ยนแปลง NYHA ในคนไทย
- 4.2 เก็บข้อมูล utility และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในหลายๆ โรงพยาบาล เพื่อให้สะท้อนต้นทุนที่แท้จริงของผู้ป่วยทั่วประเทศมากขึ้น
- 4.3 ใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยา SGLT2 inhibitor ในคนไทย (real-world evidence) เปรียบเทียบกับการใช้ข้อมูลประสิทธิคัยจากต่างประเทศ
- 4.4 เพิ่มการวิเคราะห์ข้อมูล โดยแบ่งตาม baseline ejection fraction ของผู้ป่วย (ถ้ามีข้อมูลในคนไทย)
- 4.5 ทำการศึกษาในผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานร่วมด้วย

5. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

- 5.1 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาบรรจุยา SGLT2 inhibitor ตัวใดตัวหนึ่งเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งใช้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว หลังจากต่อรองราคายาให้อยู่ที่ระดับเกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่า ซึ่งมีผลกระทบด้านงบประมาณเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 10-149 ล้านบาทต่อปี โดยครอบคลุมประชากรกลุ่มเป้าหมายที่จำเป็นต้องได้รับยาทั้งหมด เพื่อเพิ่มทางเลือกในการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาปัจจุบัน ในภาวะงบประมาณที่กองทุนสุขภาพสามารถจ่ายได้
- 5.2 ยา SGLT2 inhibitor มีข้อบ่งใช้ในหลายโรค เช่น ผู้ป่วยไม่เป็นเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรัง ดังนั้น คณะทำงานต่อรองราคายาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรพัฒนารูปแบบการต่อรองราคายารูปแบบใหม่ที่สามารถทำให้ยา SGLT2 inhibitor มีราคาเดียวสำหรับทุกข้อบ่งใช้ที่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น การใช้ราคายาที่ค้ำค่าที่ต่ำที่สุดใน 2 ข้อบ่งใช้เพื่อต่อรองราคายา
- 5.3 คณะทำงานต่อรองราคายาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติควรมีการทบทวนทะเบียนตำรับยา SGLT2 inhibitor แต่ละชื่อการค้าในประเด็นต่าง ๆ เพื่อประกอบการพิจารณาต่อรองราคายา เช่น ข้อบ่งใช้ที่ได้รับทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยและในต่างประเทศ ข้อมูลการใช้ยาในสถานการณ์จริง (real-world data) หรือการใช้ยาในรูปแบบ off-label
- 5.4 กองทุนประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุนควรวางแผนการจัดสรรงบประมาณเพื่อจัดหา ยา SGLT2 inhibitor หลังจากการต่อรองราคายาและการบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ โดยกำหนดเงื่อนไขในการรักษา ระบบติดตามการใช้ยาและราคายาที่เปลี่ยนแปลงในตลาดยา โดยควรมีการเก็บข้อมูลการเข้าถึงของทุกสิทธิการรักษาเพื่อใช้ประโยชน์ในการวางแผนงบประมาณในระยะยาว

ผลประโยชน์ทับซ้อน

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม ผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่ งาน อีกทั้งคณะผู้วิจัยไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย เอกพลากร, หทัยชนก พรอคเจริญ, เสถียรนพแก้ว ว. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 6 พ.ศ. 2564: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล.
2. วิชัย เอกพลากรและคณะ. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2552: สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย (สสท.).
3. วิชัย เอกพลากรและคณะ. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.
4. สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ. อัตราตายโรคเบาหวาน (จากมรณบัตร) [Available from: <https://www.hiso.or.th/hiso/visualize/Index.php?links=v272>].
5. ชัชลิต รัตนสาร. การระบาดของโรคเบาหวานและผลกระทบที่มีต่อประเทศไทย.
6. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
7. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
8. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ, เครือข่ายวิจัยกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย. การเก็บรวบรวม วิเคราะห์ข้อมูล การดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขและโรงพยาบาลในพื้นที่กรุงเทพมหานคร ปี 2561 [Available from: http://dmht.thaimedresnet.org/document/1_%E0%B8%A3%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%87%E0%B8%B2%E0%B8%99%E0%B8%89%E0%B8%9A%E0%B8%B1%E0%B8%9A%E0%B8%AA%E0%B8%A1%E0%B8%9A%E0%B8%B9%E0%B8%A3%E0%B8%93%E0%B9%8C.pdf].
9. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. โครงการการดูแลรักษาโรคเบาหวานและภาวะที่เกี่ยวข้องกับเบาหวานอย่างครบวงจรในระดับหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 2551 [Available from: <https://www.sp.worldmedic.com/dm/intro.php>].
10. Administration USFaD. Guidance for industry, diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes 2008 [7 February 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71297/download>.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
13. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099.
14. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
16. Scheen AJ. [EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin reduces mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk]. *Rev Med Liege.* 2015;70(11):583-9.
17. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S125-S43.
18. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S144-S74.
19. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติเรื่องการให้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ (ปรับปรุง) พ.ศ. 2563 [8 กุมภาพันธ์ 2565]. Available from: <https://www.dmthai.org/index.php/knowledge/healthcare-providers/cpg/1036-cpg-2020-01>.
20. Isaza N, Calvachi P, Raber I, Liu CL, Bellows BK, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2114501.
21. Jiang Y, Zheng R, Sang H. Cost-Effectiveness of Adding SGLT2 Inhibitors to Standard Treatment for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients in China. *Front Pharmacol.* 2021;12:733681.
22. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Bohm M, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2147-56.
23. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2021;322:183-90.

24. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 2023
[Available from: <http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2023/08/Thai-DM-CPG-2566.pdf>.
25. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S57.
26. McMurray JJV, Docherty KF, Jhund PS. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med*. 2020;382(10):973.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
28. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1881-2.
29. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.
30. Savira F, Wang BH, Kompa AR, Ademi Z, Owen AJ, Zoungas S, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol*. 2020:2047487320938272.
31. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, Lee MC, Chang WT, Tang HJ, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of Add-on Empagliflozin in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction From the Healthcare System's Perspective in the Asia-Pacific Region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381.
32. Pannarunothai S, Pilasant S, Kingkaew P, W. S. Guideline for Health Technology Assessment in Thailand. Updated Edition: 20192021.
33. Permsuwan A, Kantawongwan K, Budhawong P. Time horizon and discount rate. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. The guidelines for health technology assessment in Thailand. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.
34. Leelahavarong P. Budget limpact analysis. In: Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, editors. The guidelines for health technology assessment in Thailand. 2. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program; 2013.

35. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):2133-45.
36. Sriphrapradang C, Thewjitcharoen Y, Buranapin S, Sawanyawisuth K, Yenseung N, Ubonchareon W, et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Thai adults with type 2 diabetes mellitus: a real-world study. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(10):1601-10.
37. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์. รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคของประเทศ. 2563. [15 กันยายน 2563]. Available from: http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new.asp.
38. Health HlaTAMoP. Standard Cost List for Health Technology Assessment 2010 [cited 2023 30 July]. Available from: <https://costingmenu.hitap.net/>.
39. กระทรวงสาธารณสุข ศ. ราคากลาง (ยา) 2023 [cited 2023 14 July]. Available from: <https://dmsic.moph.go.th/index/drugsearch/3>.
40. Riewpaiboon A. Standard cost lists for health economic evaluation in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 5:S127-34.
41. Dodd S, Bassi A, Bodger K, Williamson P. A comparison of multivariable regression models to analyse cost data. *Journal of evaluation in clinical practice.* 2006;12(1):76-86.
42. Jones AM, Lomas J, Rice N. Healthcare Cost Regressions: Going Beyond the Mean to Estimate the Full Distribution. *Health economics.* 2015;24(9):1192-212.
43. Wayne WD. *Biostatistics: A Foundation of Analysis in the Health Sciences.* 10 Ed.: John Wiley&Sons, Inc; 1995.
44. Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2012;35(11):2250-6.
45. Ambrosy AP, Hernandez AF, Armstrong PW, Butler J, Dunning A, Ezekowitz JA, et al. The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):306-13.
46. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 25622021.
47. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
48. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

49. Briggs A SM, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: OUP Oxford; 2006.
50. Drummond MF SM, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
51. สำนักบริหารการทะเบียน กรมการปกครอง. สถิติประชากรทางทะเบียนราษฎร 2565 [cited 2023]. Available from: <https://stat.bora.dopa.go.th/stat/statnew/statMONTH/statmonth/#/mainpage>.
52. สำนักโรคไม่ติดต่อ กก. จำนวนและอัตราผู้ป่วยใน ปี 2559 - 2561 (ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, หลอดเลือดหัวใจ, หลอดเลือดสมอง, COPD) 2019 [cited 2023 23 August]. Available from: <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents-detail.php?id=13684&tid=32&gid=1-020>.
53. เครือข่ายวิจัยกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย. Data Collection and analysis for care among Patients Diagnosed with Type 2 diabetes and Hypertension Visiting Hospitals in care of Ministry of Public Health and Hospital in Bangkok in Thailand, 2018 [cited 2022 1 March]. Available from: http://dmht.thaimedresnet.org/document/1_%E0%B8%A3%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%87%E0%B8%B2%E0%B8%99%E0%B8%89%E0%B8%9A%E0%B8%B1%E0%B8%9A%E0%B8%AA%E0%B8%A1%E0%B8%9A%E0%B8%B9%E0%B8%A3%E0%B8%93%E0%B9%8C.pdf.
54. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
55. Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, Zeller C, Wanner C, George J, et al. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail*. 2020.
56. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018;138(5):458-68.
57. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36.
58. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-68.
59. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes

Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-15.

60. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39.

61. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-72.

62. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28.

63. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-49.

64. Ueda T, Kasama S, Yamamoto M, Nakano T, Ueshima K, Morikawa Y, et al. Effect of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Canagliflozin for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Type 2 Diabetes. *Circ Rep*. 2021;3(8):440-8.

65. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. 2022;146(9):676-86.

66. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.

67. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12):869-81.

68. Krittayaphong R, Karaketklang K, Yindeengam A, Janwanishstaporn S. Heart failure mortality compared between elderly and non-elderly Thai patients. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(12):718-24.

69. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67.

70. Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med.* 2022;28(12):2512-20.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก: คำค้น (search terms) ที่ใช้ในการศึกษา

1. ฐานข้อมูล MEDLINE จาก PubMed
2. ฐานข้อมูล Embase (Elsevier)
3. ฐานข้อมูล Central (ovid)

ภาคผนวก ข: เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาคผนวก ค: ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ

1. ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว
2. ผลการวิเคราะห์ปริมาณของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาคผนวก ง: ผลการวิเคราะห์ปริมาณเครือข่ายของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin

1. อัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว
2. อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาคผนวก จ: cost-effective plane ของต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) และประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น (incremental QALY) ของการจำลองโดยการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปร (monte carlo simulation) มาทำซ้ำทั้งหมด 1,000 ครั้งของแต่ละทางเลือกการศึกษา

ภาคผนวก ฉ: Funnel plot ของการวิเคราะห์ปริมาณ

1. Funnel plot ของการวิเคราะห์ปริมาณการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว
2. Funnel plot ของการวิเคราะห์ปริมาณการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาคผนวก ช: รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น

ภาคผนวก ซ: หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form) และบทสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์

ภาคผนวก ก: คำค้น (search terms) ที่ใช้ในการศึกษา

1. **ฐานข้อมูล MEDLINE จาก PubMed** (ทำการสืบค้นวันที่ 23 กันยายน 2565)

((("heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR HF OR CHF) OR (diabetes OR diabetic OR "diabetes mellitus" OR "type 2 diabetes mellitus" OR T2DM OR "Diabetes Mellitus"[Mesh])) AND ("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR "SGLT2 inhibitors"[All Fields] OR "sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors"[All Fields] OR "sodium-glucose transporter 2"[MeSH] OR "empagliflozin"[All Fields] OR "Tofogliflozin"[All Fields] OR "canagliflozin"[All Fields] OR "Luseogliflozin"[All Fields] OR "Dapagliflozin"[All Fields] OR "Ertugliflozin"[All Fields] OR "Ipragliflozin"[All Fields] OR "bexagliflozin"[All Fields] OR "henagliflozin"[All Fields] OR "Licogliflozin"[All Fields] OR "remogliflozin"[All Fields] OR "sergliflozin"[All Fields] OR "sotagliflozin"[All Fields])) AND ("Heart failure hospitalization" OR "death" OR mortality [MeSH] OR "all-cause mortality" OR "cardiovascular mortality")

2. **ฐานข้อมูล Embase (Elsevier)** (ทำการสืบค้นวันที่ 23 กันยายน 2565)

((('heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'cardiac failure' OR HF OR CHF) OR (diabetes OR diabetic OR 'diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR T2DM OR 'Diabetes Mellitus'/exp)) AND ('sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'/exp OR 'SGLT2 inhibitors' OR 'sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors' OR 'sodium glucose cotransporter 2'/exp OR empagliflozin OR Tofogliflozin OR canagliflozin OR Luseogliflozin OR Dapagliflozin OR Ertugliflozin OR Ipragliflozin OR bexagliflozin OR henagliflozin OR Licogliflozin OR remogliflozin OR sergliflozin OR sotagliflozin)) AND ('Heart failure hospitalization' OR death OR mortality/exp OR 'all-cause mortality' OR 'cardiovascular mortality')

3. **ฐานข้อมูล Central (ovid)** (ทำการสืบค้นวันที่ 23 กันยายน 2565)

((exp Heart Failure/ OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR HF OR CHF) OR (diabetes OR diabetic OR "diabetes mellitus" OR "type 2 diabetes mellitus" OR T2DM OR exp Diabetes Mellitus/)) AND (exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/ OR "SGLT2

inhibitors".af. OR "sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors".af. OR empagliflozin.af. OR Tofogliflozin.af. OR canagliflozin.af. OR Luseogliflozin.af. OR Dapagliflozin.af. OR Ertugliflozin.af. OR Ipragliflozin.af. OR bexagliflozin.af. OR henagliflozin.af. OR Licogliflozin.af. OR remogliflozin.af. OR sergliflozin.af. OR sotagliflozin.af.)) AND ("Heart failure hospitalization" OR death OR exp Mortality/ OR "all-cause mortality" OR "cardiovascular mortality")

ภาคผนวก ข: เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

		MU-MOU CoA 628/2022
Mahidol University Multi-faculty Cooperative IRB Review <i>Certificate of Approval</i>		
Protocol No.	: MU-MOU 557/2565(IRB4)	
Title of Project (English):	Cost-utility and budget impact analysis of adding SGLT-2 inhibitor or GLP-1 agonist to standard treatment for type 2 diabetic patients (T2DM) with established cardiovascular disease (ASCVD) and/or congestive heart failure (CHF) and/or chronic kidney disease (CKD) in Thailand.	
Title of Project (Thai) :	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบต่อต้นทุนงบประมาณของการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitor และ/หรือ GLP-1 agonist ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือภาวะหัวใจล้มเหลว และ/หรือโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย	
Type of research	: Multidisciplinary	
Principle Investigator	: Assoc. Prof.Varalak Srinonprasert, M.D.	
Affiliation	: Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University	
Research Site	: Single site: Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University	
Type of Review	: Expedited Review	
Approval includes	:	
	1. SIRB Submission Form, Version 2 date August 24, 2022	
	2. Participant information sheet, Version 2 date August 23, 2022	
	3. Informed consent form, Version 1 date 03/08/2022	
	4. Case record form	
	5. Questionnaire	
	6. Curriculum vitae	
<p>The IRB of Record is in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)</p>		
Date of Approval	: 24 August 2022	
Date of Expiration	: 23 August 2023	
<small>Page 1 / 2</small>		

Signature of Chairperson:

Nisarat

31 AUG 2022

(Assoc. Prof.Nisarat Opartkiattikul, M.D., Ph.D.)

date

List of Co – Investigators and Affiliations

1. Assoc. Prof.Usa Chaikledkaew, Ph.D. / Faculty of Pharmacy, Mahidol University
2. Assist. Prof.Tanawan Kongmalai, M.D. / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
3. Pattara Leelahavarong / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
4. Satanun Maneeon / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
5. Narisa Tantai / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
6. Juthamas Prawjaeng / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
7. Phorntida Hadnorntun / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Investigators must comply with the Following:

1. Conduct the research according to the approved protocol;
2. Conduct the informed consent process without coercion or undue influence, and provide the potential subjects sufficient time to consider whether or not to participate.
3. Use only the Consent Form and other documents bearing the “*MU-MOU* Approval stamp;
4. Obtain approval of any changes in research activity before commencing and informed research participants about the changes for their consideration in pursuing the research.
5. Timely report of serious adverse events to the *IRB of Record* and any new information that may adversely affect the safety of the subjects or the conduct of the trial;
6. Provide the *IRB of Record* the progress reports at least annually or as requested;
7. Provide the *IRB of Record* the final reports when completed the study procedures.

.....

Siriraj Institutional Review Board : Human Research Protection Unit. Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

His Majesty the King's 80th Birthday Anniversary 5th December 2007 Building 2nd floor Room 210

2 Wang Lang Road Bangkoknoi, Bangkok 10700, Thailand

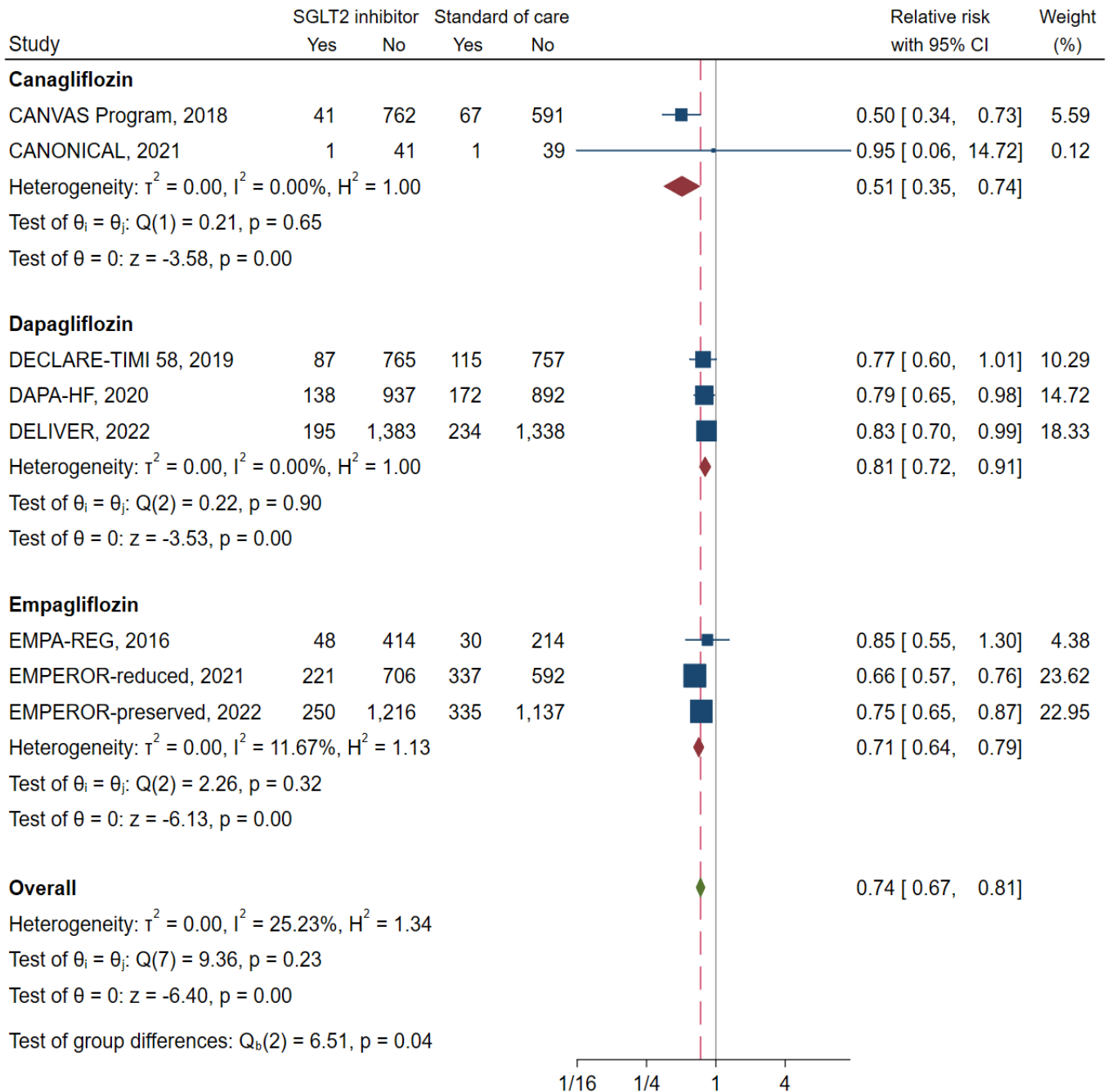
Tel: 0 2419 2667 - 72 Fax: 0 2411 0162

E-mail: siethics@mahidol.ac.th

Website: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/division/sirb>

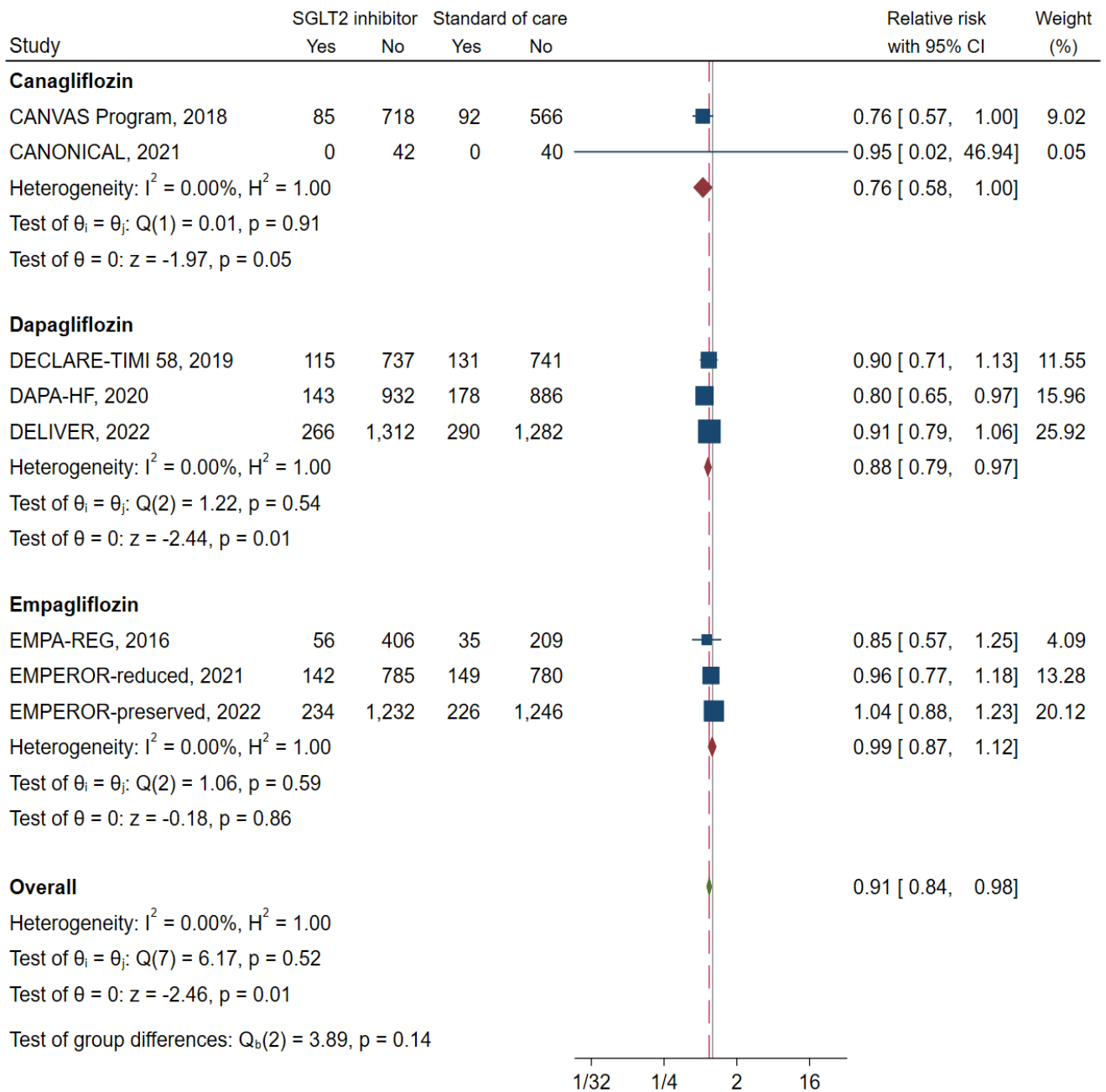
ภาคผนวก ค: ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ

1. ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว



Random-effects DerSimonian–Laird model
Sorted by: year

2. ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ในการลด อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว



Fixed-effects Mantel-Haenszel model
Sorted by: year

ภาคผนวก ง: ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin

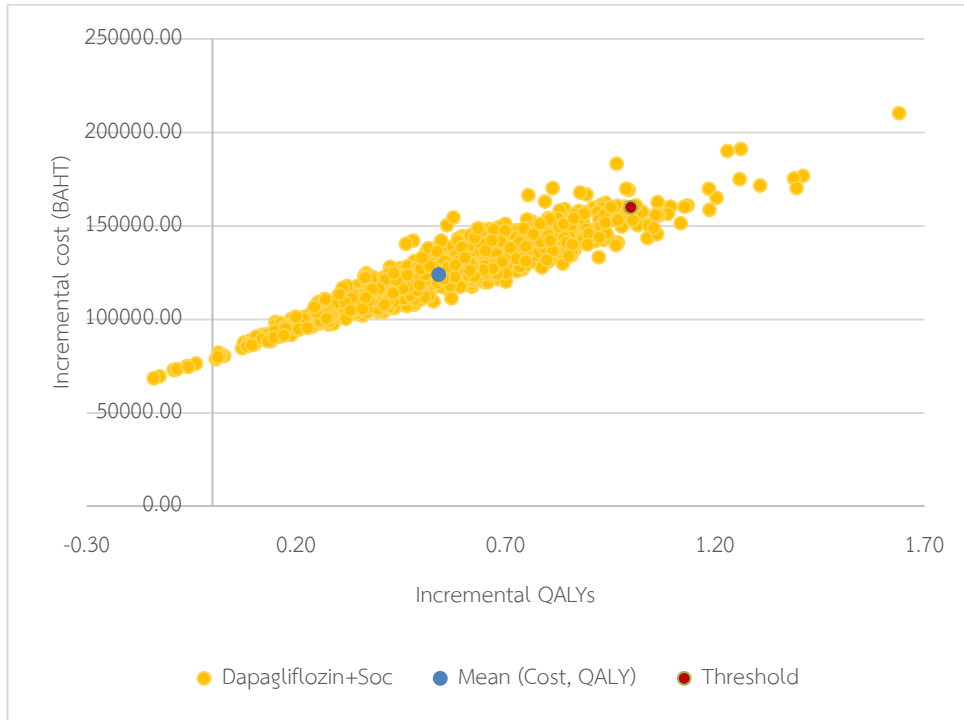
1. อัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

Standard of care	0.71 (0.64,0.78)	0.81 (0.72,0.91)	0.51 (0.35,0.74)
	Empagliflozin	1.14 (0.98,1.33)	0.72 (0.49,1.05)
		Dapagliflozin	0.63 (0.43,0.93)
			Canagliflozin

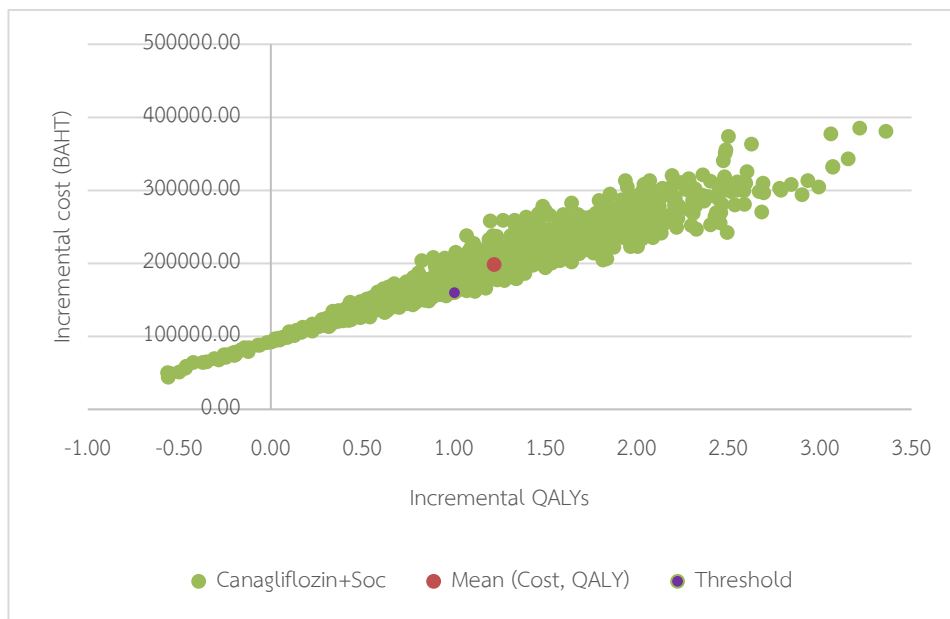
2. อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

Standard of care	0.99 (0.87, 1.12)	0.88 (0.79,0.97)	0.76 (0.58,1.00)
	Empagliflozin	0.87 (0.72,1.05)	0.75 (0.55,1.03)
		Dapagliflozin	0.87 (0.64,1.16)
			Canagliflozin

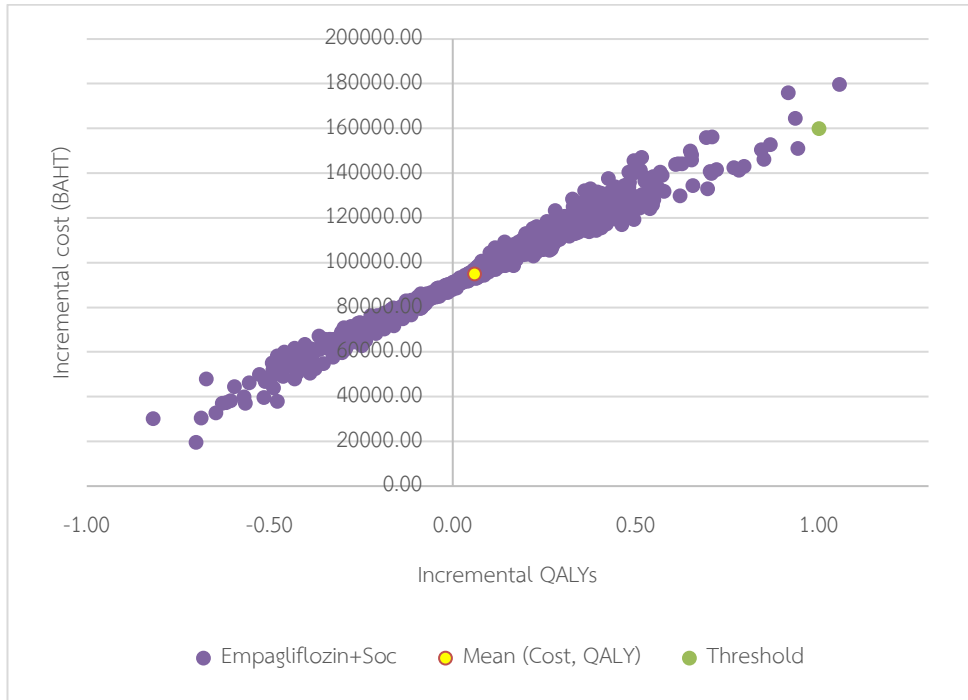
ภาคผนวก จ: cost-effective plane ของต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) และปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (incremental QALY) ของการจำลองโดยการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปร (monte carlo simulation) มาทำซ้ำทั้งหมด 1,000 ครั้งของแต่ละทางเลือกการศึกษา



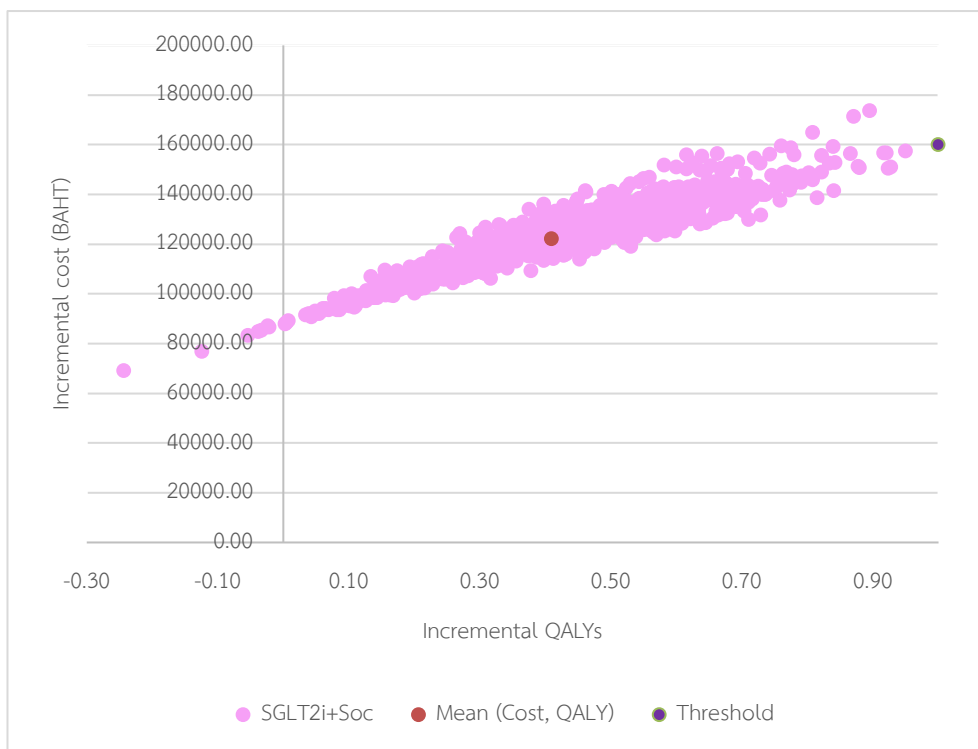
Cost-Effectiveness Plane ของยา dapagliflozin ในมุมมองทางสังคม



Cost-Effectiveness Plane ของยา canagliflozin ในมุมมองทางสังคม



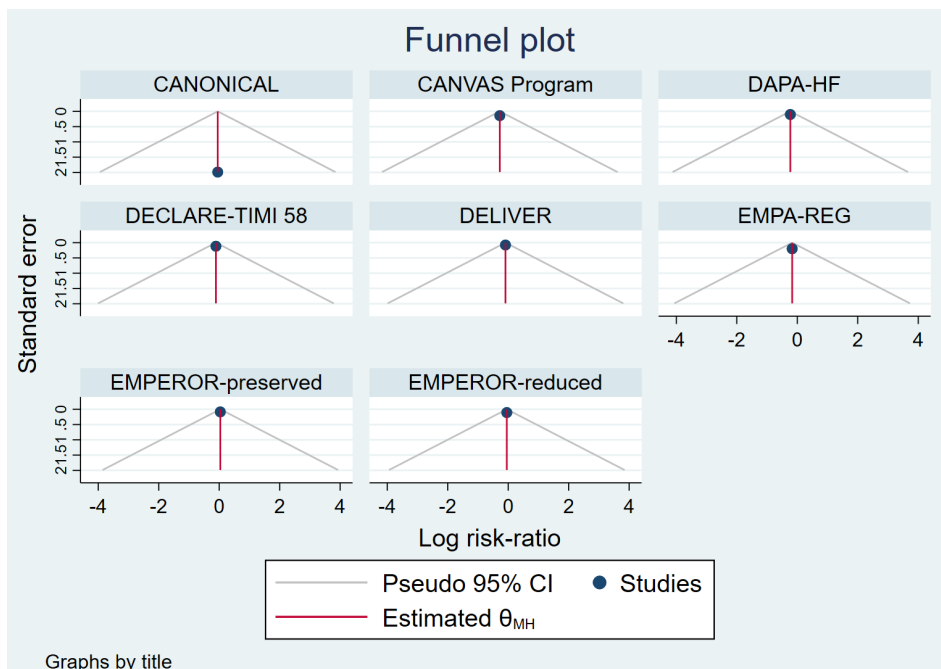
Cost-Effectiveness Plane ของยา empagliflozin ในมุมมองทางสังคม



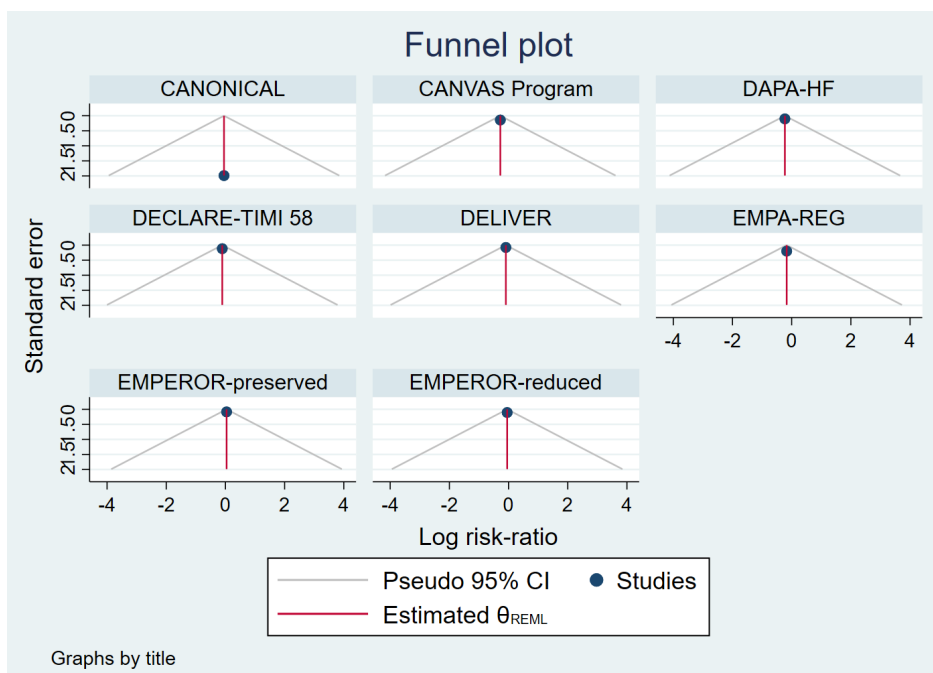
Cost-Effectiveness Plane ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในมุมมองทางสังคม

ภาคผนวก ฉ: Funnel plot ของการวิเคราะห์ห่อถิมาณ

1. Funnel plot ของการวิเคราะห์ห่อถิมาณการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว



2. Funnel plot ของการวิเคราะห์ห่อถิมาณการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว



ภาคผนวก ข: รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น

รายงานการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ออกความคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น โครงการ “การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย

วันพุธที่ 23 สิงหาคม พ.ศ. 2566 เวลา 13.00 – 15.30 น.

รูปแบบ hybrid ณ ห้องประชุม 901 ชั้น 9 ศูนย์วิจัยการแพทย์ศิริราช (SiMR) และผ่านโปรแกรม Zoom (meeting ID: 922 9095 2183)

รายชื่อผู้เข้าร่วมประชุม

1. รศ. พญ.วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ หัวหน้าหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ
2. ผศ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย หน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ
โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ มหาวิทยาลัยมหิดล
3. ดร. ภกญ.พัทธรา ลีฬหาวรงค์ นักวิจัยหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ
4. รศ.นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชตะ นายกสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยฯ
5. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์ สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยฯ
6. ศ.นพ.ชัชสิทธิ์ รัตตสาร คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคต่อมไร้ท่อ
7. ศ.พญ.สมจิตร จารูรัตน์ศิริกุล คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคต่อมไร้ท่อ
8. รศ.พญ.อภิรดี ศรีวิจิตรกมล ตัวแทนสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยฯ
9. รศ.พญ.พิมพ์ใจ อันทานนท์ ตัวแทนสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยฯ
10. ภก.พุทธิวิทย์ ประเสริฐกุล กองนโยบายแห่งชาติด้านยา
11. ภกญ.เยาวเรศ สุเมธวานิชย์ ตัวแทนบริษัท Boehringer Ingelheim
12. ภก.บำเหน็จ สุวรรณนิตย์ ตัวแทนบริษัท Boehringer Ingelheim
13. ภก.สรกร จันทศิริภาส ตัวแทนบริษัท Boehringer Ingelheim
14. ภกญ.พิชพร โชติกนกรัตน์ ตัวแทนบริษัท AstraZeneca (Thailand) Ltd.
15. ภกญ.ศิตยา ทองสุข ตัวแทนบริษัท AstraZeneca (Thailand) Ltd.
16. ภกญ.นุช พจน์ชัยจงดี ตัวแทนบริษัท AstraZeneca (Thailand) Ltd.
17. รศ.ดร.อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 18. ภกญ.รุ่งนภา โพธิ | ตัวแทนบริษัท Merck |
| 19. ภกญ.พนมลักษณ์ ผ่านทอง | ตัวแทนบริษัท Merck |
| 20. น.ส.มนพร เบญจพร | กรมบัญชีกลาง |

เริ่มประชุมเวลา 13.00 น.

รศ. พญ.วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุม และแจ้งวัตถุประสงค์ของการประชุมนี้ คือ เพื่อขอข้อคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียต่อผลการศึกษาเบื้องต้น ซึ่งข้อคิดเห็นที่ได้รับในการประชุมครั้งนี้ ทีมวิจัยจะนำไปปรับแก้ผลการศึกษา เพื่อนำเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป จากนั้นได้ดำเนินการประชุมตามวาระ โดยมี ผศ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย เป็นผู้นำเสนอผลการศึกษาในครั้งนี้ (รายละเอียดดังสิ่งที่ส่งมาด้วย 1)

ที่ประชุมให้ข้ออภิปรายอย่างกว้างขวางได้ดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยของการศึกษา (Participant: P)

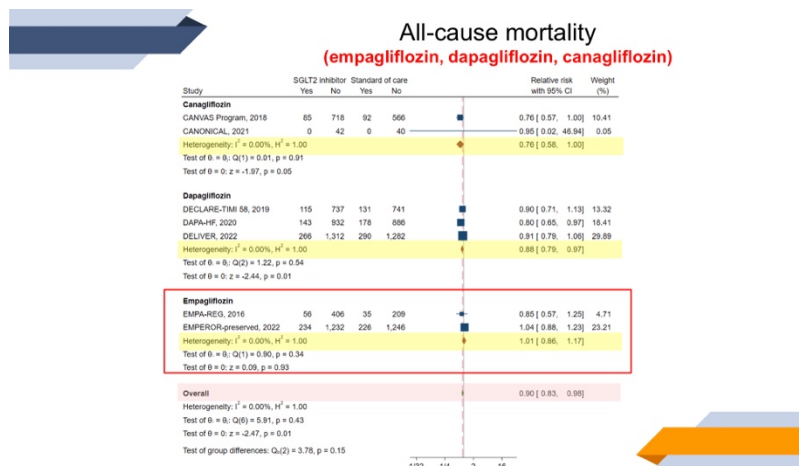
1.1 การจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม New York Heart Association (NYHA) classification

จากการที่ทีมวิจัยให้ข้อสันนิษฐานของแบบจำลอง (model assumption) ว่า “ไม่ว่าผู้ป่วยจะมี NYHA classification เท่าใด หากอยู่ในสถานะสุขภาพเดียวกัน ถือว่ามีต้นทุนและอรรถประโยชน์เท่ากัน” โดย รศ.นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชค ได้ให้ความเห็นว่าแต่ละสถานะสุขภาพของภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA classification ต่างกัน น่าจะมีต้นทุนการรักษาและอรรถประโยชน์ที่แตกต่างกัน จึงไม่ควรสรุปว่าค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ในแต่ละสุขภาพเท่ากัน อีกทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว มีโอกาสได้ประโยชน์จากการใช้ยากกลุ่ม SGLT2 Inhibitors มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ซึ่งทางทีมวิจัยได้ชี้แจงว่า ทางทีมวิจัยได้พยายามหาข้อมูลการเปลี่ยนแปลง NYHA classification, ต้นทุนและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละ NYHA classification ในประเทศไทยแล้ว ทั้งจากการทบทวนวรรณกรรม, ฐานข้อมูล (registry) ของสมาคมโรคหัวใจและแหล่งอื่นๆ ไม่สามารถหาข้อมูลดังกล่าวได้ จึงไม่สามารถใส่การเปลี่ยนแปลง NYHA classification ลงไปในแบบจำลองได้ นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิศักร์ของยา SGLT2 inhibitor ในการลดการเปลี่ยนแปลง NYHA classification อีกด้วย อย่างไรก็ตาม ทีมวิจัยรับข้อเสนอแนะที่ได้จากการประชุมฯ เพื่อนำเสนอประเด็นข้อจำกัดด้านข้อมูลการแบ่งผู้ป่วยตาม NYHA Classification ต่อคณะทำงานยุทธศาสตร์ฯ และคณะทำงานเศรษฐศาสตร์ฯ ต่อไป

2. ข้อมูล Input parameters

2.1 อัตราการเสียชีวิต (all-cause mortality)

ทีมวิจัยได้ติดต่อขอข้อมูลเพิ่มเติม เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิภาพของยา SGLT2 inhibitor ไปยังทุกบริษัทก่อนทำการวิเคราะห์ผล รวมถึงผลการลด all-cause mortality ของยา empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษา EMPEROR-reduced ด้วย โดยในขณะนั้น ผู้แทนจากบริษัท Boehringer Ingelheim จำกัด ได้แจ้งว่าไม่มีผลการศึกษาของยา empagliflozin ในการลด all-cause mortality ในผู้ป่วยเบาหวานจากการศึกษา EMPEROR-reduced ทางทีมวิจัยจึงไม่ได้รวมผลการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ ใน network meta-analysis ของ all-cause mortality แต่ในการประชุมครั้งนี้ผู้แทนจากบริษัท Boehringer Ingelheim จำกัด แจ้งว่าจะไปขอข้อมูลการวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมมาจากบริษัทที่ต่างประเทศ และขอโอกาสในการเพิ่มข้อมูลในส่วนนี้เข้าไปในการวิเคราะห์ผล ทางทีมวิจัยรับทราบและจะทำการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาให้ใหม่ หลังจากได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากทุกบริษัท



2.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse events)

ผู้เข้าร่วมประชุมสอบถามว่าเหตุใดจึงไม่นำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มารวมในการวิเคราะห์ด้วย ทางทีมวิจัยอธิบายว่าโอกาสการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่นำมาอ้างอิงการประเมินความคุ้มค่า ในการนำเสนอครั้งนี้ ใช้ผลวิเคราะห์จากหลักฐานวิชาการจาก meta-analysis ในการเปรียบเทียบโอกาสการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ระหว่างกลุ่มยา SGLT2 Inhibitors กับการรักษามาตรฐาน (standard of care) เพื่อลดผลจากตัวแปรกวน (confounding factor) ที่ทำให้เกิดความไม่แน่นอนเดียวกัน (heterogeneity) ระหว่างการศึกษา รวมทั้งผลการศึกษา real-world study ของยา SGLT2 inhibitor ในประชากรไทยที่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้ พบว่าอุบัติการณ์การเกิด adverse

event จากยา SGLT2 inhibitor มีไม่มากและส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง ไม่กระทบต่อการคำนวณค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ในแบบจำลอง จึงไม่นำมาวิเคราะห์ผลในการศึกษานี้

2.3 ประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors (treatment efficacy)

ที่ประชุมมีข้ออภิปรายถึงการให้น้ำหนักการวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษาที่จำเพาะกับภาวะหัวใจล้มเหลว ในการวิเคราะห์ network meta-analysis โดยเปรียบเทียบการศึกษา post-hoc analysis ของ CANVAS program สำหรับยา canagliflozin กับ DAPA-HF และ DELIVER trial สำหรับยา dapagliflozin ซึ่งการศึกษา CANVAS program ทำในผู้ป่วยเบาหวานที่มีหรือไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ในขณะที่การศึกษา DAPA-HF และ DELIVER trial ศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ HFrEF และ HFpEF เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์รวมกัน ควรให้น้ำหนักการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเฉพาะมากกว่า ซึ่งทางทีมวิจัยรับทราบข้อจำกัดในจุดนี้ และได้เขียนอภิปรายข้อจำกัดการศึกษาดังกล่าวไว้ในรายงานฉบับสมบูรณ์แล้ว

2.4 ตัวแปรอรรถประโยชน์ (Utility)

ที่ประชุมมีข้อสังเกตว่าข้อมูล utility ที่ใช้ในการศึกษามีค่าต่ำกว่าข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในต่างประเทศ ส่งผลต่อการคำนวณปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (Life year gain; LYG) และ ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (Quality-adjusted Life Year; QALY) ที่ประชุมจึงเสนอแนะให้มีการวิเคราะห์ฉากทัศน์ (Scenario analysis) โดยใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ที่ศึกษาในต่างประเทศ เพื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาโดยใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ในคนไทย



Input parameters: utility

Parameters	Mean	SE	Distribution	Reference
Utility				
Utility of stable heart failure	0.67	0.06	Beta	Questionnaire Siriraj hospital (n=23)
Utility of heart failure hospitalization	0.36	0.07	Beta	Questionnaire Siriraj hospital (n=31)

2.5 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Transitional probability)

ที่ประชุมสอบถามถึงที่มาของความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแบบจำลองมาร์คอฟว่า ทีมวิจัยได้กำหนดกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปหรือที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป เนื่องจากในแบบจำลองใช้ข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป ทีมวิจัยตอบคำถามโดยอ้างอิงถึงกรอบการทบทวนวรรณกรรม (PICO) โดยใช้ข้อมูลประชากรที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามจากข้อมูล

ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ที่นำมาวิเคราะห์ผล พบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยอยู่ที่ 62 ปี จึงกำหนดอายุผู้ป่วยในการเข้าแบบจำลองที่อายุ 60 ปี

3. การคำนวณผลกระทบงบประมาณ

3.1 ค่าความชุกที่ใช้ในการคำนวณผลกระทบงบประมาณและสถานการณ์การเข้าถึงยา

ที่ประชุมสอบถามถึงที่มาของค่า prevalence ที่ใช้ในการคำนวณผลกระทบงบประมาณที่พิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ขึ้นไป ทำให้ผลกระทบด้านงบประมาณที่คำนวณได้อาจเป็นค่าที่ต่ำกว่าความเป็นจริง แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่มิวิจัยกำหนดอัตราการเข้าถึงยาที่ร้อยละ 100 ในการคำนวณผลกระทบงบประมาณ ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับสถานการณ์จริง ซึ่งผู้เชี่ยวชาญคาดว่า หากบรรจุยา SGLT2 inhibitor เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติฯ แล้วการสั่งใช้ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors น่าจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 40 ถึง ร้อยละ 50 ซึ่งทำให้ผลกระทบด้านงบประมาณต่ำกว่านี้ ซึ่งหากหักลบกับตัวเลขความชุกที่น่าจะสูงกว่านี้ ภาระด้านงบประมาณจริงน่าจะใกล้เคียงกับตัวเลขที่คำนวณได้จากการศึกษานี้ นอกจากนี้ที่ประชุมยังเสนอให้ทำการวิเคราะห์แยกผลกระทบงบประมาณที่เกิดขึ้นเฉพาะค่ายา SGLT2 Inhibitors และผลกระทบงบประมาณที่เกิดขึ้นจากค่าใช้จ่ายทางการแพทย์อื่นๆ

4. ผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ฯ

จากหลักฐานการประเมินความคุ้มค่าฯเต็มรูปแบบ ในต่างประเทศที่มีข้อสรุปว่า ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ฯ ที่ประชุมให้ข้อสังเกตว่าเพราะเหตุใด ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors ถึงไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ฯ ในบริบทประเทศไทย โดยที่มิวิจัยให้เหตุผลว่า แม้ว่าหลายการศึกษาในต่างประเทศจะแสดงถึงความคุ้มค่าของการใช้ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors อย่างไรก็ตามในแต่ละการศึกษาฯ ในต่างประเทศมีความแตกต่างกันในแต่ละบริบทของประเทศนั้นๆ เช่น การกำหนดเพดานความคุ้มค่าในแต่ละประเทศ เป็นต้น ซึ่งไม่สามารถนำมาใช้อ้างอิงในประเทศไทยได้โดยตรง

5. การวิเคราะห์ความไวทางเดียว (One-way sensitivity analysis)

ที่ประชุมสอบถามถึงตัวแปรใดที่น่าจะส่งผลกระทบต่อแบบจำลองมากที่สุดจากการวิเคราะห์ความไวที่มิวิจัยให้ข้อมูลว่า จากผลการวิเคราะห์ความไวเบื้องต้น พบว่าการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรอรรถประโยชน์ (utility) เป็นตัวแปรที่ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของแบบจำลองมากที่สุด ซึ่งน่าจะเกิดจากขนาดกลุ่มประชากร (sample size) ในการคำนวณค่า utility ต่ำที่สุด เมื่อเทียบกับตัวแปรอื่นๆ

6. ประเด็นอื่นๆ

- ทีมวิจัยได้ตอบข้อกังวลของที่ประชุมในการกำหนดข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะหัวใจภาวะล้มเหลว ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคุ้มค่าของยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors ที่ได้จัดทำขึ้นยังไม่ครอบคลุมถึงข้อบ่งใช้อื่นๆสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และไม่ครอบคลุมข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน
- ผล ICER และราคายาที่ได้จาก threshold analysis อาจมีการเปลี่ยนแปลง เนื่องจากต้องมีการปรับ input parameter ตามที่ได้มีการอภิปรายจากการประชุม โดยข้อมูล threshold price ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor สามารถนำไปใช้ประกอบการต่อรองราคาได้ หากใช้หลักการ choose-one price policy ในการต่อรองราคา

ท้ายนี้ รศ. พญ.วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ ขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่เข้าร่วมการประชุมและให้ข้อมูลรวมทั้งข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในครั้งนี้นี้และกล่าวปิดการประชุม

ปิดประชุมเวลา 15.30 น.

ศักดิโชติ เพชรสม รุ่ง-พิมพ์/ผศ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย แก้วไข-ตรวจทาน

เอกสารหมายเลข 3ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
(Consent Form)

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า..... อายุ.....ปี
อาศัยอยู่บ้านเลขที่..... ถนน..... แขวง/ตำบล.....
เขต/อำเภอ..... จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์.....
โทรศัพท์

ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบ
ด้านงบประมาณของการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitor และ/หรือ GLP-1 agonist ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่
2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว และ/หรือโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย

โดยข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับที่มาและจุดมุ่งหมายในการทำวิจัย รายละเอียด
ขั้นตอนต่างๆ ที่จะต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับของการวิจัย และความ
เสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย รวมทั้งแนวทางป้องกันและแก้ไขหากเกิดอันตรายขึ้น
ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบจ่ายเอง โดยได้อ่านข้อความที่มีรายละเอียดอยู่ในเอกสารชี้แจง
ผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยตลอด อีกทั้งยังได้รับคำอธิบายและตอบข้อสงสัยจากหัวหน้าโครงการวิจัยเป็นที่
เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้าจึงสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์
จากการวิจัยขึ้นกับข้าพเจ้า ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับ พญ.ธนวรรณ คงมาลัย เบอร์ 02-419-7799

หากข้าพเจ้าได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ต้องการ
ปรึกษาปัญหา ข้อกังวล มีคำถามหรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัย ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับ
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
อาคารเฉลิมพระเกียรติ ๘๐ พรรษา ๕ ธันวาคม ๒๕๕๐ ชั้น 2 โทร.0 2419 2667-72 โทรสาร 0 2411 0162

ข้าพเจ้าได้ทราบถึงสิทธิ์ที่ข้าพเจ้าจะได้รับข้อมูลเพิ่มเติมทั้งทางด้านประโยชน์และโทษจากการ
เข้าร่วมการวิจัย และสามารถถอนตัวหรืองดเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่ต้องแจ้งล่วงหน้าหรือระบุ
เหตุผล โดยจะไม่มีผลกระทบต่อค่าบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไปในอนาคต
และยินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าที่ได้รับจากการวิจัย แต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็น
รายบุคคล โดยจะนำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยเท่านั้น

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย



ข้าพเจ้าได้เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนายินยอมนี้ โดยตลอดแล้ว จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน ทั้งนี้ ข้าพเจ้าได้รับสำเนาหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในการวิจัยไว้แล้ว 1 ฉบับ

ลงชื่อ..... ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรม/วันที่.....
(.....)

ลงชื่อ..... ผู้ให้ข้อมูลและขอความยินยอม/หัวหน้าโครงการวิจัย/วันที่.....
(.....)

ในกรณีผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร อ่านหนังสือไม่ออก มีพยานซึ่งไม่มีส่วนได้เสียอยู่ด้วยตลอดระยะเวลาที่มีการให้ข้อมูลและผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรมให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย พยานขอยืนยันว่าข้อมูลในหนังสือแสดงเจตนายินยอมหรือข้อมูลที่ได้รับและเอกสารอื่นได้รับการอธิบายอย่างถูกต้อง และผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรมแสดงว่าเข้าใจรายละเอียดต่างๆ พร้อมทั้งให้ความยินยอมโดยสมัครใจ จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นพยาน

ลงชื่อ..... พยาน/วันที่.....
(.....)



บทสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทางโทรศัพท์

สวัสดีค่ะ.....(ผู้สัมภาษณ์)*.....ที่มิจำวิจัยโครงการการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor และ/หรือ GLP-1 agonist ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว และ/หรือโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย จากโรงพยาบาลศิริราช ขออนุญาตเรียนสายคุณ.....(ชื่อของอาสาสมัครที่จะทำการสัมภาษณ์).....ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน คือ(กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ โรคหลอดเลือดสมอง หรือ โรคไตเรื้อรัง หรือ โรคหัวใจล้มเหลว).....ท่านจะสะดวกจะให้สัมภาษณ์ โดยใช้เวลาประมาณ 15 นาทีหรือไม่ โดยหลังจากสิ้นสุดการสัมภาษณ์ ท่านจะได้รับค่าตอบแทนเป็นจำนวนเงิน 200 บาท โดยจะทำการโอนเงินเข้าบัญชีของผู้ร่วมวิจัยภายใน 1 สัปดาห์หลังสัมภาษณ์เสร็จ

- ผู้เข้าร่วมโครงการไม่ต้องการให้สัมภาษณ์: กล่าวขอโทษที่รบกวนและสิ้นสุดการสัมภาษณ์
- ผู้เข้าร่วมโครงการไม่สะดวกให้สัมภาษณ์ แต่สามารถให้ข้อมูลภายหลัง: สอบถามวันและเวลาที่สะดวกในการสัมภาษณ์
- ผู้เข้าร่วมโครงการสะดวกให้ข้อมูลได้ ทำการสัมภาษณ์ต่อ โดยการชี้แจงรายละเอียดโครงการตามเอกสารหมายเลข 3ก. และเริ่มทำการสัมภาษณ์

*รายนามผู้วิจัยที่เป็นผู้สัมภาษณ์ ได้แก่

1. ผศ.พญ.ธนวรรณ คงมาลัย
2. ภญ.จุฑามาศ พรราวแจ้ง
3. ภญ.พรธิดา หัตถ์โนนตุ่น
4. น.ส.กุนที พลรักดี
5. น.ส.พรนภา เพชรไทย
6. น.ส.นฤมล เจริญใจ
7. ภญ.สุธาสินี คำหลวง
8. น.ส.ณัฐพริศ โรจนวิไลกุล