

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์
เรื่อง

“การประเมินความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT inhibitors ในการ
รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทย”

จัดทำโดย

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เสนอต่อ

คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญดังมีรายนามต่อไปนี้

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. ศ.นพ.อภิชาติ วิษณุรัตน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 2. ศ.พญ.วรรณิ นิธิยานันท์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 3. รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 4. รศ.พญ.อภิรดี ศรีวิจิตรกมล | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |

ที่ได้ให้คำปรึกษาอันเป็นประโยชน์ต่องานวิจัย และเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัยและการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น และกรุณาให้ข้อมูลรวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้งขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่างๆ ที่มีได้กล่าวถึง ณ ที่นี้

คณะผู้วิจัย

บทสรุปผู้บริหาร

ที่มา: โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อย และมีแนวโน้มที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ปัจจุบันคาดการณ์ว่า ประเทศไทยมีคนเป็นเบาหวานประมาณ 4.6 ล้านคน ค่าใช้จ่ายต่อปี ในการดูแลคนไข้เบาหวาน ประมาณ 3.5 – 8.4 หมื่นล้านบาทต่อปี ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นยากลุ่มใหม่ที่ยังไม่ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นในหลายปีหลัง รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ และเป็นที่ยอมรับใน clinical guidelines และมีข้อมูลการศึกษาความคุ้มค่าจากหลายประเทศ ซึ่งผลส่วนใหญ่พบว่ามีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศนั้น แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย

วิธีการศึกษา: วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อประเมินต้นทุนหรือประโยชน์ของการใช้ยากลุ่มยับยั้ง SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณโดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ โดยวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพตลอดชีวิตในมุมมองทางสังคมและมุมมองของรัฐบาล ต้นทุนที่ศึกษาเป็นต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์และไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ผลลัพธ์ทางสุขภาพ ได้แก่ ปีชีวิตและปีสุขภาวะของผู้ป่วย ผลการศึกษานำเสนอในรูปอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER) ทำการประเมินผลกระทบของความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองโดยวิธีการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวและแบบอาศัยความน่าจะเป็น

ผลการศึกษา: พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีปีชีวิตและปีสุขภาวะ (14.32 ปีชีวิต, 11.88 ปีสุขภาวะ) ที่ยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (13.83 ปีชีวิต, 11.46 ปีสุขภาวะ) แต่ในบริบทของประเทศไทย ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทุกตัวยังไม่มีค่าความคุ้มค่าทั้งจากการใช้ข้อมูล RCT และ Real world โดยทางเลือกของการใช้ยา Empagliflozin เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 259,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) ตามด้วยยา Canagliflozin (485,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) และยา Dapagliflozin (921,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) หากพิจารณาโดยใช้ข้อมูลในภาพรวมของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 475,000 บาทต่อปีสุขภาวะ

ข้อเสนอเชิงนโยบาย: 1) หากต้องการให้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะราคายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ควรลดราคาลงมาร้อยละ 63 2) หากพิจารณาในแต่ละรายการยาราคายาควรลดลงมาดังนี้ ยา Empagliflozin ควรลดราคาลงมาร้อยละ 38 ยา Canagliflozin ควรลดราคาลงมาร้อยละ 64 และยา Dapagliflozin ควรลดราคาลงมาร้อยละ 79

Executive Summary

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the public health problem that burden worldwide including Thailand. Presently, T2DM patients were 4.6 million and health expenditures for T2DM treatment were 35 – 84 billion Baht. SGLT-2 inhibitor was new hypoglycemic drug and clinical studies reported that SGLT-2 inhibitors reduce cardiovascular mortality and cardiovascular events. SGLT-2 inhibitor has not been included in National List of Essential Medicine (NLEM) in Thailand. Economic evaluation studies of SGLT-2 inhibitors showed cost effective of SGLT-2 inhibitor in other countries but there was no study in Thailand.

Method: The objectives of this study were to evaluate cost-utility and budget impact analysis of SGLT-2 inhibitors for T2DM treatment in high risk cardiovascular disease patients. Markov model was conducted to estimate costs and health outcomes for life time horizon with 1 year cycle. Parameters were derived from literature reviews, meta-analysis, standard costing guideline and data collections. The results were presented as incremental cost effectiveness ratio (ICER) in Thai Baht per LY or QALY gained as societal perspective. One-way sensitivity and probabilistic sensitivity analyses were performed to investigate effects of model variable uncertainties on the results.

Result: The results showed that life year (14.32) and QALYs (11.88) of patients who received SGLT-2 inhibitors were longer than patients who received placebo (life year 13.83 and QALYs 11.46). The ICERs showed that SGLT-2 inhibitors were not cost effective in Thailand at willingness to pay 160,000 Baht per QALY gained. Empagliflozin was most cost-effective compare to Canagliflozin and Dapagliflozin which the ICERs were 259,000, 485,000, 921,000 Baht per QALY respectively. Moreover, SGLT-2 inhibitors group compared to placebo, the ICERs was 475,000 Baht per QALY.

Policy recommendation:

1. The price of SGLT-2 inhibitors should reduce to be cost-effective at willingness to pay at 160,000 Baht per QALY gained for 63% reduction.
2. Empagliflozin Canagliflozin and Dapagliflozin were not cost-effective at willingness to pay for 160,000 Baht per QALY gained) but should be negotiated to be cost-effective by 38%, 64% and 79% reduction, respectively.

สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ	2
บทสรุปผู้บริหาร.....	3
สารบัญ	5
สารบัญตาราง	6
1. ที่มาของปัญหา	9
2. วัตถุประสงค์.....	20
3. วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์.....	21
3.1 รูปแบบการศึกษา.....	21
3.2 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย	21
3.3 แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ	22
3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	22
3.5 มุมมอง.....	22
3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง	22
3.7 อัตราการปรับลด.....	22
3.8 การพัฒนาแบบจำลอง.....	22
3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	24
3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	42
4. ผลการศึกษา.....	43
4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis)	43
4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Uncertainty analysis).....	51
4.3 การวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ (Budget impact analysis)	55
5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา	57
5.1 ข้อจำกัดของการศึกษา.....	59
5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	60
5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น	60
5.4 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต	61
6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	61
7. รายละเอียดการมีส่วนร่วมของนักวิจัย	61
8. ผลประโยชน์ทับซ้อน	61
9. เอกสารอ้างอิง.....	62
ภาคผนวก	72

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	รายการยารักษาโรคเบาหวานในประเทศไทย	10
ตารางที่ 2	แสดง Relative risk ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ของยา Canagliflozin และ Empagliflozin เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม	14
ตารางที่ 3	แสดง Relative risk ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม	15
ตารางที่ 4	แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ	16
ตารางที่ 5	ค่า Odds ratio (OR) ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด เมื่อ เทียบกับยาหลอก ในทางเลือกต่างๆ ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน จากการทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน	27
ตารางที่ 6	ค่า Odds ratio (OR) ของการเกิดผลข้างเคียงในทางเลือกต่างๆ ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน	29
ตารางที่ 7	แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	34
ตารางที่ 8	แสดงต้นทุนรวมตลอดชีพของผู้ป่วย ปีชีวิตรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวมของทางเลือกต่างๆ ในการ รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ	43
ตารางที่ 9	แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษา ด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต)	45
ตารางที่ 10	แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ)	48
ตารางที่ 11	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาเบาหวาน เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า)	56

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1	แสดงแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานของประเทศไทย พ.ศ.2560	12
รูปที่ 2	แสดงแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....	13
รูปที่ 3	แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย.....	21
รูปที่ 4	แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ	23
รูปที่ 5	Flow chart แสดงผลของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการหาประสิทธิผลของการใช้ยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน.....	26
รูปที่ 6	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต) จากการศึกษา RCT	46
รูปที่ 7	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต) จากการศึกษา Real world	47
รูปที่ 8	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ) จากการศึกษา RCT	49
รูปที่ 9	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ) จากการศึกษา Real world.....	50
รูปที่ 10	กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก ที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรตามที่กำหนด (ข้อมูลจากการศึกษา RCT)	52
รูปที่ 11	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ (แยกชนิดยาในกลุ่มและเป็นข้อมูลจากการศึกษา RCT).....	53
รูปที่ 12	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ (เป็นข้อมูลจากการศึกษา RCT).....	54

รูปที่ 13	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสภาวะต่างๆ (เป็นข้อมูลจากการศึกษา Real world)	54
รูปที่ 14	แสดง Forrest plot ของการเสียชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors.....	72
รูปที่ 15	แสดง Funnel plot ของการเสียชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	73
รูปที่ 16	แสดง Forrest plot ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	74
รูปที่ 17	แสดง Funnel plot ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	75
รูปที่ 18	แสดง Forrest plot ของการเกิดภาวะหัวใจวาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors.....	76
รูปที่ 19	แสดง Funnel plot ของการเกิดภาวะหัวใจวาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors.....	77
รูปที่ 20	แสดง Forrest plot ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	78
รูปที่ 21	แสดง Funnel plot ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	79
รูปที่ 22	แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลประชากรไทย	80
รูปที่ 23	แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย	81

1. ที่มาของปัญหา

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ โรคที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอันเกิดจากตับอ่อนไม่สามารถผลิตอินซูลินได้เพียงพอ และ/หรือร่างกายไม่สามารถนำอินซูลินไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยที่พบได้บ่อยและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย จากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557 (1) พบความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุ 15 ปี ขึ้นไป เท่ากับร้อยละ 8.9 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.9 เมื่อเทียบกับจากการสำรวจครั้งที่ 4 ในปี พ.ศ. 2552 ในปัจจุบันคาดการณ์ว่าประเทศไทยมีคนเป็นโรคเบาหวานประมาณ 4.6 ล้านคน (2) จากการสำรวจนี้ยังพบว่าหนึ่งในสามของผู้ที่เป็นเบาหวานไม่ทราบว่าตนเองเป็นเบาหวานมาก่อน เนื่องจากโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรกไม่มีอาการ และผู้ป่วยร้อยละ 20-30 จะมีโรคแทรกซ้อนแล้วในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย พบว่าโรคเบาหวานเป็นสาเหตุการเสียชีวิตสำคัญเป็นอันดับที่ 3 ของประชากรไทยในทุกกลุ่มอายุ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี (3)

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะถ้าตรวจพบโรคช้าหรือมีการควบคุมโรคหรือระดับน้ำตาลได้ไม่ดี โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการทุพพลภาพหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่สำคัญ คือ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา โรคไตจากเบาหวาน และการสูญเสียเท้าจากแผลเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) นอกจากนี้ ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complications) ดังนั้นความมุ่งหวังของการรักษาโรคเบาหวานคือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ตามเกณฑ์ที่กำหนด จากการศึกษาที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางในต่างประเทศชื่อ The UK Prospective Diabetes Study หรือ UKPDS (4) เป็นการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยจำนวน 5,102 คน ทำศึกษาโดยการสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบ intensive และ conventional พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม intensive สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเกณฑ์ จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ลดลงอย่างไรก็ตามคนไทยเกือบร้อยละ 60 (1, 5) ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคเบาหวานไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ตามเกณฑ์ (6)

โรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวาน โดยผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจหรือสมองมากกว่าปกติ 3-4 เท่า จากข้อมูลเครือข่ายวิจัยกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย (MedResNet) (7) พบว่าในปี พ.ศ. 2557 มีความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 6.4 โดยมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.3 ต่อปี และความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 3.1 โดยมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.6 ต่อปี ซึ่งเป็นอัตราที่สูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับข้อมูลปี พ.ศ. 2555 ที่มีความชุกของการเกิดที่ร้อยละ 1.1 และร้อยละ 2.4 สำหรับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานตามลำดับ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยที่พบได้บ่อยและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิด

ปัญหาสุขภาพต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะถ้าตรวจพบโรคซ้ำหรือมีการควบคุมโรคหรือระดับน้ำตาลได้ไม่ดี อาจก่อให้เกิดการทุพพลภาพหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่สำคัญ คือ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา โรคไตจากเบาหวาน และการสูญเสียเท้าจากแผลเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) นอกจากนี้ โรคเบาหวานยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complications) โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องใช้การรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพ ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งของผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล รวมถึงค่าใช้จ่ายของประเทศในการรักษาพยาบาลทางการแพทย์ จากข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ.2550 พบว่าค่าใช้จ่ายต่อปีในการดูแลคนไข้เบาหวานประมาณ 3.5 – 8.4 หมื่นล้านบาท

การรักษาโรคเบาหวาน

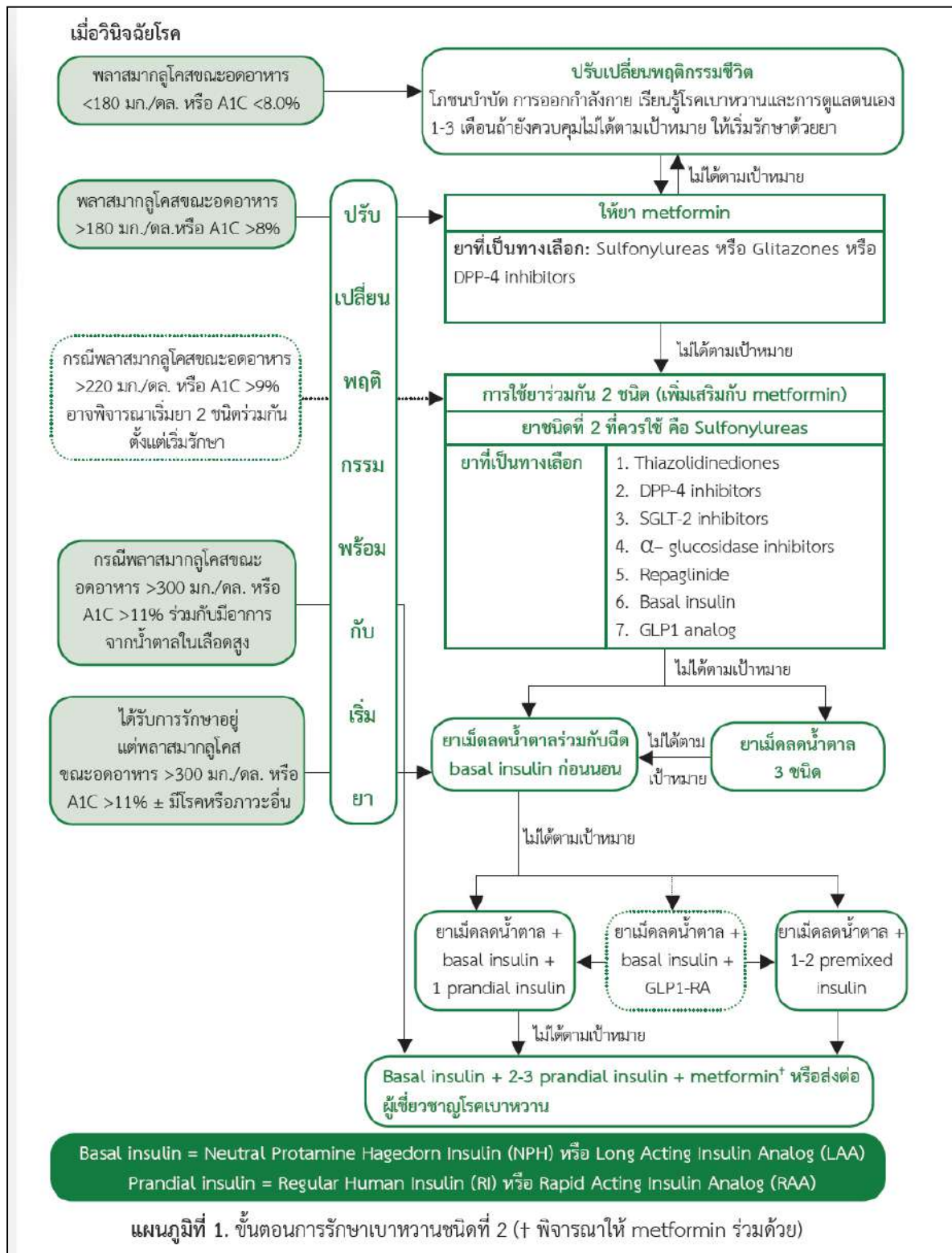
วัตถุประสงค์ในการรักษาโรคเบาหวาน คือ เพื่อรักษาอาการที่เกิดขึ้นจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง และเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีใกล้เคียงกับคนปกติ การรักษาโรคเบาหวานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนหนึ่งอาจเริ่มด้วยการปรับพฤติกรรม คือ ควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายก่อน หากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ตามเป้าหมายจึงเริ่มให้ยา โดยเลือกยา ให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละรายในบางกรณีจำเป็นต้องเริ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตั้งแต่แรก ซึ่งอาจเป็นยากินหรือยาฉีดขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือดและสภาวะเจ็บป่วยอื่นๆ ที่อาจมีร่วมด้วย (2)

ในปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวานมีหลายกลุ่มที่เป็นที่แนะนำในแนวเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศ โดยมีทั้งยาที่บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติและนอกบัญชียาหลักแห่งชาติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งจากแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานในประเทศไทยปี พ.ศ.2560 (รูปที่ 1) การรักษามาตรฐานแนะนำให้เริ่มใช้ metformin เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวาน หากระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่บรรลุเป้าหมายให้สามารถเพิ่มยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่มยา Sulphonylurea หรือกลุ่มอื่นๆ เป็นยาทางเลือกตามตารางที่ 1 ให้ใช้ยาร่วมกันสองชนิด (dual therapy) โดยให้ใช้ร่วมกับ metformin ซึ่งคล้ายกับแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวาน ของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (รูปที่ 2)

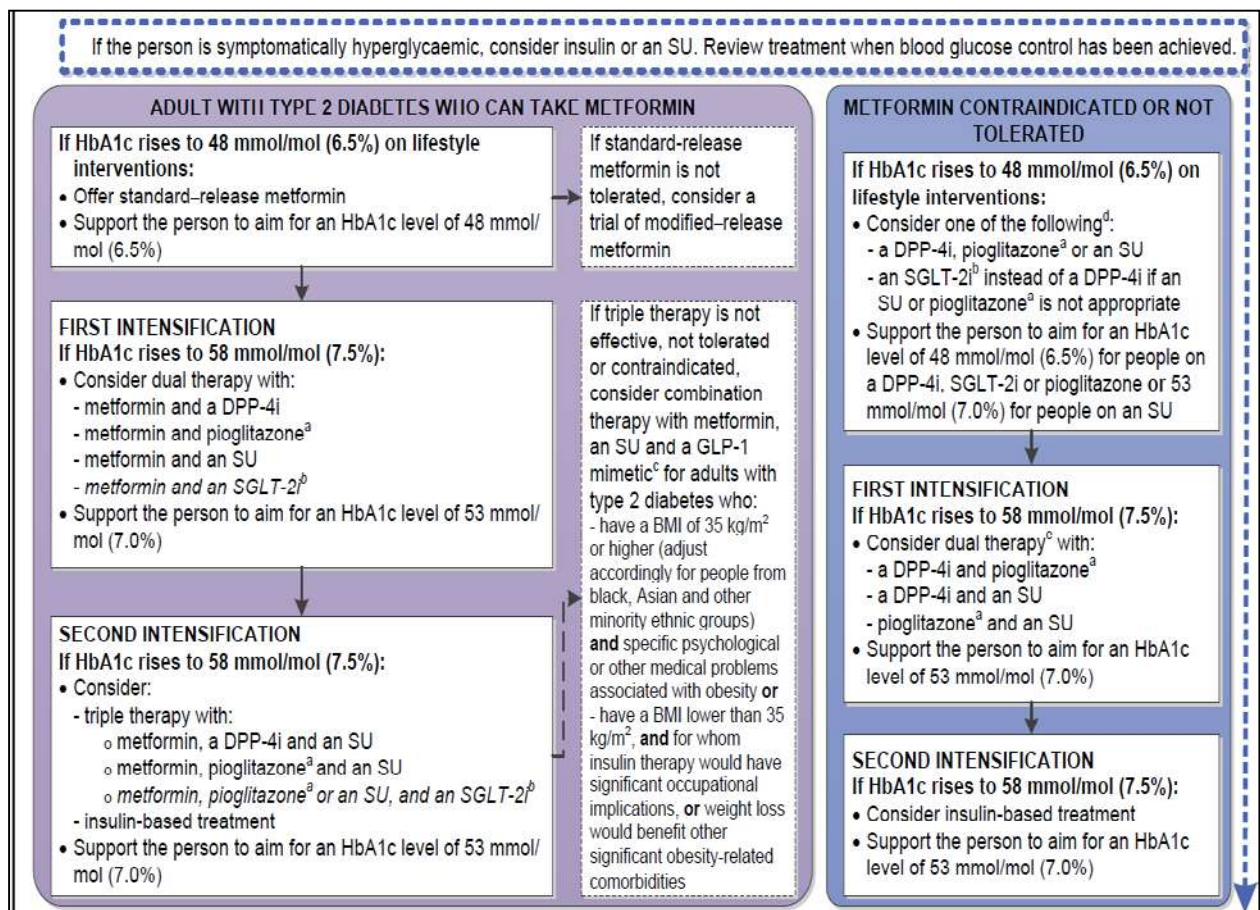
ตารางที่ 1 รายการยารักษาโรคเบาหวานในประเทศไทย

กลุ่มยา	ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
Biguanide	Metformin	Metformin XR
Sulphonylurea	Glipizide, Glibenclamide	Gliclazide, Glimipiride
Meglitinide	Repaglinide	Mitiglinide
Thiazolidinedione	Pioglitazone	-

Alph-glucosidase inhibitors	Acarbose	Voglibose
Insulin	Isophane, Regular, Glargine, Aspart, Aspart+protamine	Degludec, Detemir, Glulisine, Lispro, Lispro+protamine
DPP-4 inhibitors	-	Sitagliptin, Vildagliptin Saxagliptin, Linagliptin
GLP-1 receptor agonist	-	Liraglutide
SGLT2 inhibitors	-	Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin



รูปที่ 1 แสดงแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานของประเทศไทย พ.ศ.2560



รูปที่ 2 แสดงแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

ยากลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors

ยากลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มใหม่โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose co-transporter type 2 ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) ที่ทำหน้าที่พากลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดในร่างกาย ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จึงลดการดูดซึมกลับของกลูโคสที่ไต เพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลง ซึ่ง SGLT-2 inhibitors ที่วางจำหน่ายในประเทศไทยแล้วเป็นยาในกลุ่ม gliflozins ได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ปานกลางทั้งในการใช้เดี่ยวและร่วมกับยาอื่น นอกจากนี้ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษา RCTs เพิ่มมากขึ้นที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาในการลดอัตราการเสียชีวิต โดยในแนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานทั้งในและต่างประเทศ แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ metformin แบบ dual therapy หรือ triple therapy

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในต่างประเทศ พบว่าประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) เฉลี่ยร้อยละ 0.4 - 1.1 เมื่อศึกษาเทียบกับยาหลอก (8-12)

และร้อยละ 0.5 - 0.7 เมื่อศึกษาเทียบกับยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มอื่นในงานวิจัยทางคลินิก (9, 13-15) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่เป็น randomized controlled studies ที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ลดอัตราของการเสียชีวิต และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาควบคุม โดยเป็นการศึกษา Canagliflozin (16) และ Empagliflozin (17) ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2 โดยยังไม่มีข้อมูลของการศึกษาในลักษณะเดียวกันของยา Dapagliflozin อย่างไรก็ตามการศึกษา ที่เป็น meta-analysis เกี่ยวกับการเสียชีวิตและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของยา Canagliflozin, Dapagliflozin และ Empagliflozin เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ายา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และการนอนโรงพยาบาลได้ และเมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ (18, 19) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 3

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องคำนึงถึง คือ อาการข้างเคียงของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งมีปัญหาที่อาจพบได้บ่อยกว่า ผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มอื่น ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ที่ ระดับฮีมาโตคริต (hematocrit) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ ความเสี่ยงในการเกิด ketoacidosis และ ความเสี่ยงในการถูกตัดขา ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ใช้ยาบางตัวในกลุ่มนี้

ตารางที่ 2 แสดง Relative risk ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ของยา Canagliflozin และ Empagliflozin เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

OUTCOME	Canagliflozin	Empagliflozin
All-cause mortality	0.87 (0.74 – 1.01)	0.68 (0.57 – 0.82)
Death from Cardiovascular causes	0.87 (0.72 – 1.06)	0.62 (0.49 – 0.77)
Death from Cardiovascular causes non-fatal MI or nonfatal stroke	0.86 (0.75 – 0.97)	0.86 (0.74 – 0.99)
Death from Cardiovascular causes non-fatal MI or non-fatal stroke/ hospitalization	0.78 (0.67 – 0.91)	0.89 (0.78 – 1.01)
Nonfatal MI	0.85 (0.69 – 1.05)	0.87 (0.70 – 1.09)
Non-fatal stroke	0.90 (0.71 – 1.15)	1.24 (0.92 – 1.67)
Hospitalization for Heart failure	0.67 (0.52 – 0.87)	0.65 (0.50 – 0.85)

ตารางที่ 3 แสดง Relative risk ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

OUTCOME	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Pool SGLT2
All-cause mortality	0.70 (0.46 – 1.07)	0.88 (0.53 – 1.48)	0.69 (0.58 – 0.82)	0.71 (0.61 – 0.83)
MACE	1.02 (0.74 – 1.42)	0.67 (0.48 – 0.94)	0.86 (0.75 – 0.99)	0.84 (0.75 – 0.95)
MACE plus	0.95 (0.75 – 1.27)	0.69 (0.51 – 0.92)	0.87 (0.77 – 0.98)	0.85 (0.77 -0.95)
Cardiovascular death	0.68 (0.36 – 1.31)	-	0.62 (0.50 – 0.78)	0.63 (0.51 – 0.77)

ตารางที่ 4 แสดง Relative risk ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ต่อ)

OUTCOME	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Pool SGLT2
Non-fatal MI	0.87 (0.54 – 1.39)	-	0.88 (0.70 – 1.09)	0.88 (0.72 – 1.07)
Non-fatal stroke	1.53 (0.87 - 2.69)	-	1.24 (0.93 – 1.67)	1.30 (1.00 – 1.68)
Unstable angina	0.75 (0.41 – 1.37)	-	1.00 (0.75 – 1.34)	0.95 (0.73 – 1.23)
Heart failure	-	-	0.65 (0.50 – 0.85)	-

ด้วยข้อมูลของประโยชน์ทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้ เป็นที่น่าสนใจ จึงได้มีผู้สนใจทำการศึกษา ความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors อยู่ค่อนข้างมากในต่างประเทศ ส่วนใหญ่ศึกษาในรูปแบบ dual therapy (add on metformin) เปรียบเทียบกับยากกลุ่ม DPP4 inhibitor หรือกลุ่ม Sulphonylurea + metformin โดยผลการศึกษาจะขึ้นกับคู่เปรียบเทียบที่ใช้ในการศึกษา และพบว่าการใช้ยากกลุ่ม SGLT 2 inhibitors มีความคุ้มค่าในบริบทในประเทศที่ทำการศึกษา ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 4 อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในบริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ

Study	Intervention	Comparator	Result
Tzanetakos C 2017 (Greece) (21)	Dapagliflozin + Metformin	SU + Metformin DPP4 inh + Metformin	ICERs = €10,623 per QALY gained compared with SU (0.48 QALYs gained) ICERs = €17,695 per QALY gained compared with DPP-4 inh (0.04 QALYs gained)

ตารางที่ 6 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ
(ต่อ)

Study	Intervention	Comparator	Result
Vega- Hernandez G 2017 (UK) (20)	Dapagliflozin (dual, triple therapy)	Liraglutide (dual, triple therapy)	Liraglutide (1.2 mg/day) was cost saving compare to Dapagliflozin. Dual therapy = 0.04 QALYs gained Triple therapy = 0.06 QALYs gained Liraglutide (1.8 mg/day) Dual therapy ICERs = 13,227 GBP per QALY gained (0.07 QALYs gained) Triple therapy ICERs = 11,857 GBP per QALY gained (0.07 QALYs gained)
Shao H 2017 (China) (22)	Dapagliflozin (monotherapy)	Glimepiride (monotherapy)	ICERs = RMB 48,585 per QALY gained compared with Glimepiride (1.01 QALYs gained)
M. Charokopou 2015 (UK) (23)	Dapagliflozin + Metformin	SU + Metformin	ICERs = £2671 per QALY gained compared with SU (0.467 QALYs gained)
Malhan S 2015 (Turkish) (25)	Dapagliflozin + Metformin	DPP4 inh + Metformin	Dapagliflozin is a cost-saving. (0.590 QALYs gained)

van Haalen 2014 (Nether) (26)	Dapagliflozin + Insulin	Insulin	Dapagliflozin + Insulin was cost-effective compared with insulin, ICERs = €5,502 per QALY gained (0.42 QALYs gained).
-------------------------------------	----------------------------	---------	---

ตารางที่ 7 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ (ต่อ)

Study	Intervention	Comparator	Result
Sabale U 2015 (Nordic) (24)	Dapagliflozin + Metformin	SU + Metformin	Denmark ICERs = €7,944 per QALY gained compared with SU (0.247 QALYs gained) Finland ICERs = €5,424per QALY gained compared with SU (0.270 QALYs gained) Norway ICERs = €4,769 per QALY gained compared with SU (0.236 QALYs gained) Sweden ICERs = €6,093per QALY gained compared with SU (0.278 QALYs gained)
Sánchez-Covisa 2014 (Spain) (27)	Dapagliflozin + Insulin	DPP4 + Insulin	Dapagliflozin added on top of Insulin was predicted to be a cost-effective (vs. insulin alone) and cost saving (vs DPP4i) alternative in Spain in combination with insulin for patients who are inadequately controlled with insulin treatment regimens.

ตารางที่ 8 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ (ต่อ)

Study	Intervention	Comparator	Result
Szmurlo D 2014 (Poland) (28)	Canagliflozin + Metformin+ SU	NPH insulin +oral antidiabetics	Canagliflozin 100 mg was cost-effective, ICERs = 4,477 z ³ per QALY gained (0.084 QALYs gained). Canagliflozin 300 mg was cost-effective, ICERs = 69,081 z ³ per QALY gained (0.106 QALYs gained).
Pititto L 2015 (Brazil) (29)	Canagliflozin+ Metformin + SU	Sitagliptin + Metformin + SU	Canagliflozin 100 mg was cost-effective compared with Sitagliptin, ICERs = R\$27,755 per QALY gained (0.09 QALYs gained). Canagliflozin 100 mg was cost-effective compared with Sitagliptin, ICERs = R\$13,904 per QALY gained (0.21 QALYs gained)
Bacon T 2014 (Ireland) (30)	Canagliflozin+ Metformin add on insulin	Sitagliptin + Metformin Sitagliptin + Metformin +SU add on insulin	Dual therapy ICERs = € 23,118per QALY gained (0.059QALYs gained) Triple therapy ICERs = € 8,047 per QALY gained (0.068 QALYs gained)
Bacon T 2014 (Ireland) (31)	Canagliflozin + Metformin	Liraglutide + Metformin	Canagliflozin was cost saving (0.068 QALYs gained).

ตารางที่ 9 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ (ต่อ)

Study	Intervention	Comparator	Result
Troelsgaard A. 2014 (Norway) (32)	Canagliflozin + Metformin	Sitagliptin + Metformin +SU	Canagliflozin was cost saving (0.030 QALYs gained).
Troelsgaard A. 2014 (Slovakia) (5)	Canagliflozin+ Metformin	Sitagliptin + Metformin Sitagliptin + Metformin +SU	Dual therapy Canagliflozin was cost-effective, ICERs = £14,930 per QALY gained (0.011 QALYs gained). Triple therapy Canagliflozin was cost-effective, ICERs = £ 5,251 per QALY gained (0.011 QALYs gained).
		Dapagliflozin + Insulin	Canagliflozin was cost-saving.
Schroeder M 2015 (UK) (33)	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin (Monotherapy)		Canagliflozin 100 mg was cost saving compared with Dapagliflozin (0.033 QALYs gained) and Empagliflozin (0.015 QALYs gained). Canagliflozin 300 mg was cost-effective compared with Dapagliflozin, ICERs = £9,429 per QALY gained (0.075 QALYs gained) and Empagliflozin, ICERs = £13,491 per QALY gained (0.056 QALYs gained).

ตารางที่ 10 แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ (ต่อ)

Study	Intervention	Comparator
Aguiar-Ibáñez R 2014 (UK) (6)	Empagliflozin+ Metformin+ SU Canagliflozin + Metformin+ SU	Empagliflozin 10 mg was cost saving compared with Canagliflozin 300 mg (0.015 QALYs gained) and Empagliflozin 25 mg (0.013 QALYs gained). Empagliflozin 10 mg was cost-effective compared with Canagliflozin 100 mg, ICERs = £17445 QALY gained (0.011 QALYs gained).

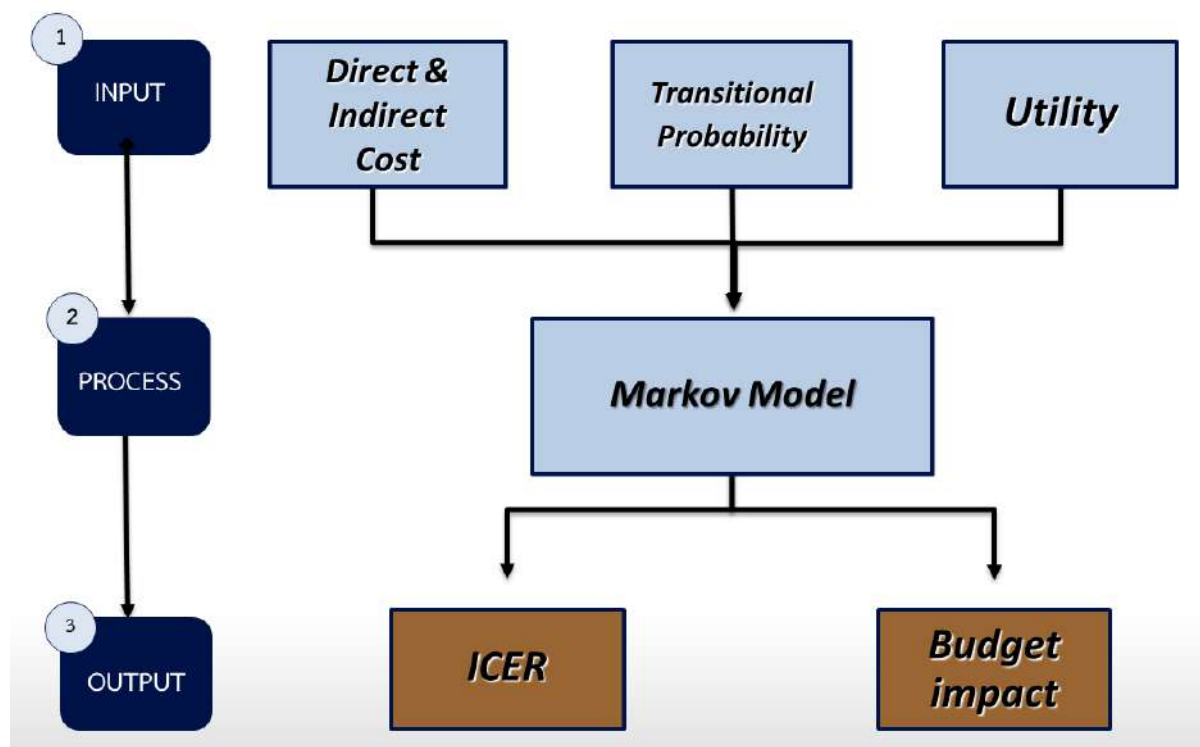
ปัจจุบัน ยาที่รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 มีอยู่หลายกลุ่ม และมียาใหม่ ๆ ที่มีข้อมูลของประโยชน์เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่า สามารถลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนและลดอัตราการตายในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูง ผลทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้เป็นที่น่าสนใจ และได้รับการบรรจุเข้าในแนวเวชปฏิบัติของเบาหวานในหลายประเทศ และมีผู้สนใจทำการศึกษา ความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors อยู่ค่อนข้างมาก ในต่างประเทศ และพบว่ามีหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม SGLT 2 inhibitors มีความคุ้มค่าในบริบทในประเทศที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในบริบทของประเทศไทย และในปัจจุบันผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคมยังไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยานี้ ดังนั้นจากการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจบรรจุยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติและคาดการณ์ถึงผลกระทบทางงบประมาณที่อาจจะเกิดขึ้นในมุมมองของรัฐบาล

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่มยับยั้ง SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาควบคุมที่เป็นยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการใช้ยาในกลุ่มยับยั้ง SGLT-2 inhibitors หากนำมาพิจารณาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3. วิธีวิจัย/กรอบการวิเคราะห์

กรอบแนวคิดการวิจัยนี้จะนำข้อมูลในส่วนของต้นทุนทางตรงและต้นทุนทางอ้อม ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะ และข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นำมาวิเคราะห์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ เพื่อให้ได้ผลการประเมินความคุ้มค่าจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) และผลกระทบทางด้านงบประมาณ



รูปที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบการใช้จ่ายกลุ่มยับยั้ง SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ แบบจำลองที่ใช้คือแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) เพื่อทำการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพตลอดปีชีวิตของผู้ป่วย และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ที่อาจเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยา เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน ได้แก่ One-way sensitivity analysis Probabilistic sensitivity analysis และ Threshold analysis เป็นต้น เพื่อวิเคราะห์ความไวของตัวแปรที่มีผลต่อแบบจำลอง

3.2 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจอายุเริ่มต้น 50 ปี โดยอายุเริ่มต้นที่ทำการศึกษาได้จากข้อมูลอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยจากการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย (34)

3.3 แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ

การศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งมีใช้ในประเทศไทยดังนี้คือ

- 1) ยา Canagliflozin
- 2) ยา Dapagliflozin
- 3) ยา Empagliflozin

ทางเลือกทั้ง 3 ทางเลือกเป็นการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็น add-on therapy ร่วมกับยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (Metformin ร่วมกับยาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ใช่กลุ่ม SGLT-2 inhibitors) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งได้รับยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (Metformin ร่วมกับยาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ใช่กลุ่ม SGLT-2 inhibitors) โดยยาในกลุ่มยามาตรฐาน จะเป็นไปตาม standard practice

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (Life years หรือ LYs) ที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษา โดยค่า life years safe ได้มาจากการลดอัตราการตายของยาในแต่ละตัวที่ได้มาจากการศึกษาที่เป็น meta-analysis และปีสุขภาวะ (Quality adjusted life years หรือ QALYs) ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งข้อมูลอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรมของประชากรไทย โดยผลลัพธ์ทางสุขภาพนี้เป็นการเปรียบเทียบกันในแต่ละทางเลือกการรักษา

3.5 มุมมอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จะศึกษาโดยใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย และทำการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis, BIA) โดยวิเคราะห์ผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นในมุมมองของรัฐบาล หากมีการนำยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors บรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการศึกษานี้ กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย (life time) โดยมีระยะเวลาต่อรอบ (cycle length) เท่ากับ 1 ปี

3.7 อัตราการปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3

3.8 การพัฒนาแบบจำลอง

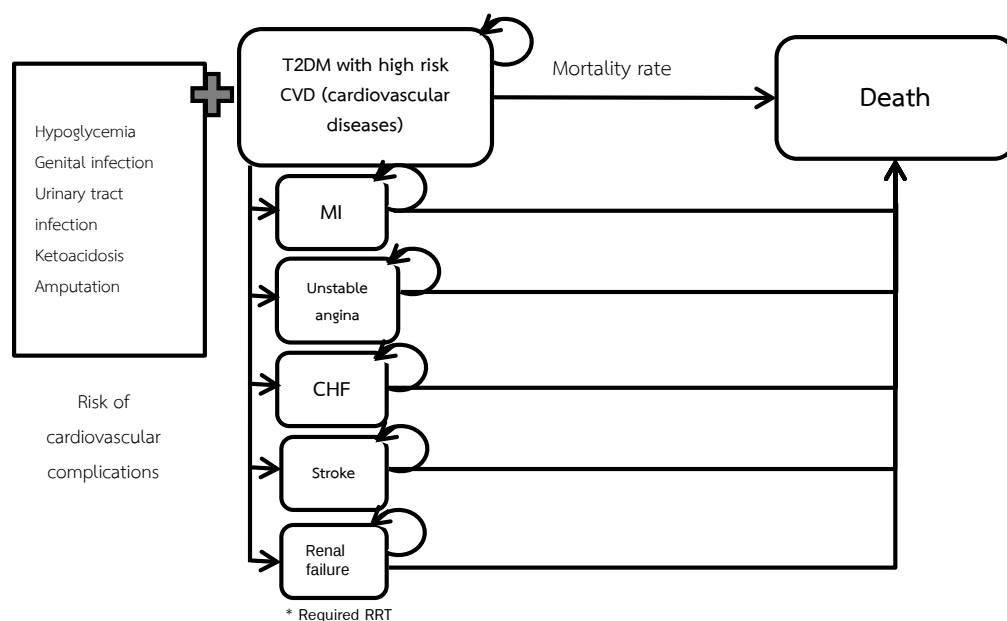
โครงสร้างของแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่ดำเนินไปของผู้ป่วย ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยมีทั้งหมด 2 สถานะสุขภาพ ได้แก่

1. T2DM with high risk CVD: สถานะผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ
2. Death: สถานะของการเสียชีวิต

โดยหัวลูกศรจะแสดงความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ โครงสร้างของแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรมลักษณะทางคลินิกถึงรูปแบบกลุ่มประชากรที่มีโอกาสได้ประโยชน์จากการรักษาตาม clinical trial รวมถึงคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ และแนวการดูแลผู้ป่วยในเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานของประเทศไทย

จากรูปที่ 4 ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors หรือยาหลอก ซึ่งผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจต่างๆ ได้แก่ 1) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) 2) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina (UA) 3) ภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure; CHF) 4) โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) และโรคไตวาย (Renal failure) ที่ต้องการการทดแทนไต (renal replace therapy; RRT) โดยโอกาสในการเกิดโรคแทรกซ้อนเหล่านี้จะแตกต่างกันตามประสิทธิภาพของยา และจะมีการพิจารณาถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำชนิดรุนแรง (Severe hypoglycemia) การติดเชื้อที่อวัยวะเพศ (Genital infection) การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection) ภาวะคีโตซิสจากเบาหวาน (Diabetic Ketoacidosis) การตัดส่วนใดส่วนหนึ่งของแขนและขา (Amputations) รวมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยในทุกภาวะมีโอกาเสียชีวิตได้



รูปที่ 4 แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่เป็นไปได้ของผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

สมมติฐานของแบบจำลอง

1. กำหนดให้ผู้ป่วยแต่ละรายเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนจะไม่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำ
2. กำหนดให้ผู้ป่วยได้รับยาในแต่ละทางเลือก โดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องเปลี่ยนทางเลือกในการรักษา

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.9.1 ตัวแปรโอกาสการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ได้แก่

ข้อมูลประสิทธิผลของการใช้ยาที่ใช้ในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ได้แก่ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular complications) ต่างๆ ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) จากการศึกษาทั้งในและต่างประเทศของการศึกษาแบบทดลองโดยมีการสุ่มและการควบคุม (Randomized controlled trial; RCT) แต่มีข้อจำกัดในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของยาบางตัว จากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่มีข้อมูลประสิทธิผลจากการศึกษาแบบ RCT แต่เป็นการเก็บข้อมูลแบบ real world ในกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวีย ซึ่งในประเด็นนี้ คณะทำงานเศรษฐศาสตร์แนะนำให้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลทั้ง 2 แบบ คือวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลจากการศึกษา RCT และวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา real world

1) ข้อมูลประสิทธิผลของยา

ข้อมูลประสิทธิผลของการใช้ยามีผลต่ออัตราการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ 1) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) 2) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina (UA) 3) ภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure; CHF) 4) โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) และ 5) โรคไตวาย (Renal failure) ที่ต้องการการทดแทนไต (renal replace therapy; RRT) รวมถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ ภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง (severe hypoglycemia) การติดเชื้อของอวัยวะเพศ (genital infection) การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) ภาวะคีโตซิสจากเบาหวาน (Diabetic ketoacidosis) และการตัดส่วนใดส่วนหนึ่งของแขนและขา (Amputations) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) จากการศึกษาทั้งในและต่างประเทศของการศึกษาแบบทดลองโดยมีการสุ่มและการควบคุม (Randomized controlled trial) และการศึกษาเชิงสังเกต (Observational study) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ผ่านฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane วันที่สืบค้นคือวันที่ 2 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2561 โดยใช้คำค้นหาดังนี้

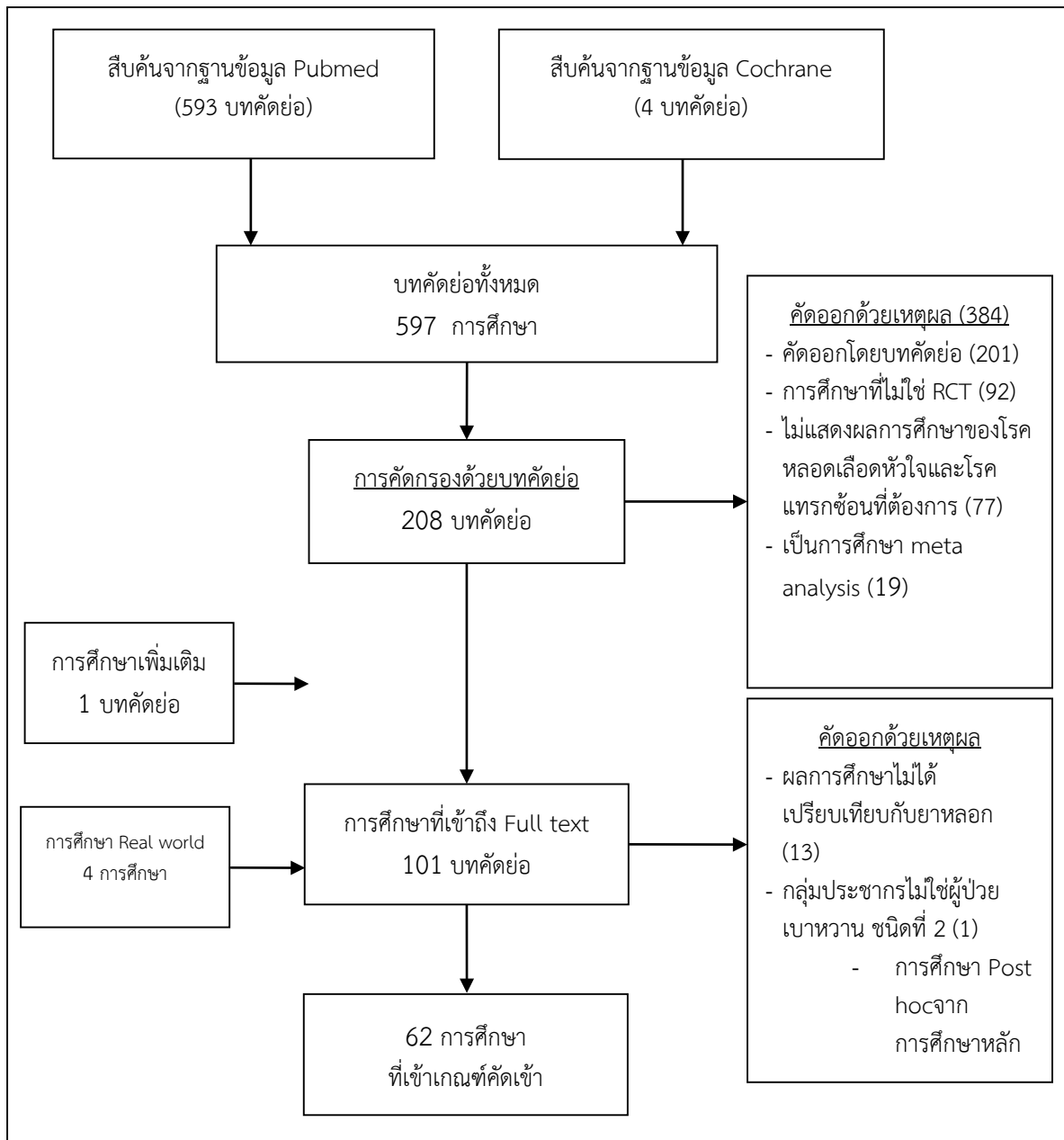
((((RCT) OR (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]))) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]))) AND (((((((SGLT2) OR SGLT-2) OR SGLT 2)) OR Sodium glucose co-transporter) OR empagliflozin) OR dapagliflozin) OR canagliflozin)

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. การศึกษาในรูปแบบการศึกษาแบบทดลองโดยมีการสุ่มและการควบคุม (Randomized controlled trial) ของการรักษาเบาหวาน
2. การศึกษาที่มีการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ยา Canagliflozin ยา Dapagliflozin และยา Empagliflozin เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาควบคุมที่เป็นยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (combination ของยาเบาหวานของยาในกลุ่มอื่นๆที่ไม่ใช่กลุ่ม SGLT-2 inhibitors)
3. การศึกษาในขนาดยาที่ตรงตามแนวทางการรักษา ดังนี้
 - ยา Canagliflozin ขนาด 100 - 300 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ยา Dapagliflozin ขนาด 5 - 10 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ยา Empagliflozin ขนาด 10 - 25 มิลลิกรัมต่อวัน
4. การศึกษาที่รายงานเป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. การศึกษาในขนาดยาที่ไม่ตรงตามแนวทางการรักษา
2. ไม่แสดงผลการศึกษาของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง
3. ไม่แสดงผลการศึกษาของการอาการข้างเคียง
4. การศึกษาที่ไม่ได้ศึกษาผลของยาในมนุษย์



รูปที่ 5 Flow chart แสดงผลของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการหาประสิทธิภาพของการใช้ยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน

จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยใช้ฐานข้อมูลตามคำสืบค้นดังกล่าว พบวรรณกรรมจำนวน 597 เรื่อง และเมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก มี 62 การศึกษาที่เข้าเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้

1. การศึกษาเปรียบเทียบยา Canagliflozin และยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (combination ของยาเบาหวาน) จำนวน 14 การศึกษา (12, 16, 35-46)
2. การศึกษาเปรียบเทียบยา Dapagliflozin และยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (combination ของยาเบาหวาน) จำนวน 27 การศึกษา (47-73)
3. การศึกษาเปรียบเทียบยา Empagliflozin และยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (combination ของยาเบาหวาน) จำนวน 17 การศึกษา (10, 17, 74-88)
4. การศึกษาโดยใช้ข้อมูล Real world ซึ่งแสดงผลลัพธ์ในภาพรวมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor ไม่รายงานแยกยาแต่ละชนิด จำนวน 4 การศึกษา (89-92)

ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาโรคเบาหวานด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานจะนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อภิณ (Meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม RevMan 5.3 ผลลัพธ์ของประสิทธิผลจากการรักษาคือค่า Odds ratio (OR) ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตวาย อัตราการเสียชีวิต รวมถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ ภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง การติดเชื้อของอวัยวะเพศ การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ และภาวะคีโตนัสจากเบาหวาน เมื่อใช้ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาควบคุมที่เป็นยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (combination ของยาเบาหวาน) และแสดงผลการวิเคราะห์ทั้งผลรวมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และแสดงแยกของแต่ละตัวยา ดังตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 11 ค่า Odds ratio (OR) ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเทียบกับยาหลอก ในทางเลือกต่างๆ ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน จากการทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน

ผลลัพธ์	ทางเลือก	ค่า OR
การเสียชีวิต (All cause death)		
	Canagliflozin (RCT)	0.87 (0.74, 1.01)
	Dapagliflozin (RCT)	0.93 (0.82, 1.05)
	Empagliflozin (RCT)	0.68 (0.56, 0.82)

ตารางที่ 12 ค่า Odds ratio (OR) ของการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเทียบกับยาหลอก ในทางเลือกต่างๆ ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน จากการทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (ต่อ)

ผลลัพธ์	ทางเลือก	ค่า OR
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (RCT)	0.85 (0.78, 0.93)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (Real world)	0.52 (0.45, 0.60)
การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย		
	Canagliflozin (RCT)	0.85 (0.69, 1.04)
	Dapagliflozin (RCT)	0.88 (0.76, 1.01)
	Empagliflozin (RCT)	0.88 (0.70, 1.10)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (RCT)	0.87 (0.79, 0.96)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (Real world)	0.78 (0.72, 0.84)
การเกิดภาวะหัวใจวาย		
	Canagliflozin (RCT)	0.67 (0.52, 0.86)
	Dapagliflozin (RCT)	0.73 (0.61, 0.87)
	Empagliflozin (RCT)	0.65 (0.50, 0.85)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (RCT)	0.69 (0.61, 0.79)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (Real world)	0.67 (0.57, 0.79)
การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง		
	Canagliflozin (RCT)	0.83 (0.46, 1.53)
	Dapagliflozin (RCT)	1.01 (0.84, 1.21)
	Empagliflozin (RCT)	1.19 (0.89, 1.58)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (RCT)	1.00 (0.88, 1.14)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (Real world)	0.77 (0.73, 0.81)

จากผลการวิเคราะห์อภิมาน พบว่ายาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกทั้งข้อมูลจากการศึกษา RCT และ Real world เมื่อดูข้อมูลแยกแต่ละตัวยาจากการศึกษา RCT พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา Empagliflozin สามารถลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้มากที่สุดคือ 0.68 (0.56, 0.82) เท่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาควบคุมที่เป็นยามาตรฐานที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ สำหรับยา Canagliflozin และยา Dapagliflozin สามารถลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ 0.87 (0.74, 1.01) และ 0.93 (0.82, 1.05) ตามลำดับ สำหรับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในทางเลือกต่างๆ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยในความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ยาในกลุ่มนี้สามารถลดความเสี่ยงได้ใกล้เคียงกัน

โดย Canagliflozin สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดได้มากกว่ายาหลอกมากที่สุด (ค่า OR = 0.85 (0.69, 1.04)) สำหรับยา Dapagliflozin (ค่า OR = 0.88 (0.76, 1.01)) และยา Empagliflozin (ค่า OR = 0.88 (0.70, 1.10)) สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดได้เช่นกัน สำหรับผลในการลดการเกิดภาวะหัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมองของยากลุ่มนี้แสดงรายละเอียดในตารางที่ 5 และจากการศึกษาไม่พบการเกิดโรคไตวาย (Renal failure) ที่ต้องการการทดแทนไต (renal replace therapy; RRT) ดังนั้นการศึกษานี้จะไม่ได้มีการพิจารณาโรคนี้ในแบบจำลอง ซึ่งความผิดปกติเกี่ยวกับไตที่เกิดขึ้นเป็นเพียงการทำงานของไตที่ผิดปกติ (renal impairment) ซึ่งผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไตจากการตรวจรักษาโรคเบาหวานอยู่แล้ว

ตารางที่ 13 ค่า Odds ratio (OR) ของการเกิดผลข้างเคียงในทางเลือกต่างๆ ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณ

ผลลัพธ์	ทางเลือก	ค่า OR
ภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง		
	Canagliflozin	0.88 (0.32, 2.44)
	Dapagliflozin	0.68 (0.50, 0.94)
	Empagliflozin	0.86 (0.60, 1.25)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	0.76 (0.60, 0.96)
การติดเชื้อของอวัยวะเพศ		
	Canagliflozin	2.77 (1.58, 4.86)
	Dapagliflozin	4.33 (3.12, 6.02)
	Empagliflozin	3.05 (2.27, 4.11)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	3.31 (2.67, 4.11)
การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ		
	Canagliflozin	1.15 (0.98, 1.34)

ตารางที่ 14 ค่า Odds ratio (OR) ของการเกิดผลข้างเคียงในทางเลือกต่างๆ ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวาน เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (ต่อ)

ผลลัพธ์	ทางเลือก	ค่า OR
	Dapagliflozin	1.10 (0.94, 1.28)
	Empagliflozin	1.02 (0.93, 1.13)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	1.07 (0.99, 1.15)
ภาวะคีโตนีซจากเบาหวาน		
	Canagliflozin	2.36 (0.87, 6.40)
	Dapagliflozin	2.23 (1.14, 4.33)
	Empagliflozin	0.93 (0.29, 2.96)
	กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	1.92 (1.16, 3.16)

จากผลการวิเคราะห์ห่อปริมาณโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา RCT พบว่าผลข้างเคียงที่สำคัญของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors คือการติดเชื้อของอวัยวะเพศ พบว่ายา Dapagliflozin มีค่า OR เท่ากับ 4.33 (3.12, 6.02) ตามมาด้วยยา Empagliflozin (OR = 3.05 (2.27, 4.11)) และ Canagliflozin (OR = 2.77 (1.58, 4.86)) ตามลำดับ และความเสี่ยงในการเกิดภาวะคีโตนีซจากเบาหวานของยา Canagliflozin ซึ่งพบมากที่สุด คือ OR เท่ากับ 2.36 (0.87, 6.40) และยา Dapagliflozin เท่ากับ 2.23 (1.14, 4.33) และยา Empagliflozin เท่ากับ 0.93 (0.29, 2.96)

ส่วนการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะอาจไม่แตกต่างกันมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก คือ ยา Canagliflozin มีความเสี่ยงมากที่สุดคือ OR เท่ากับ 1.15 (0.98, 1.34) ตามมาด้วยยา Dapagliflozin ค่า OR เท่ากับ 1.10 (0.94, 1.28) และยา Empagliflozin ค่า OR เท่ากับ 1.02 (0.93, 1.13) สำหรับผลข้างเคียงของการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง พบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดได้เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยยา Dapagliflozin มี OR เท่ากับ 0.68 (0.50, 0.94) ยา Empagliflozin มี OR เท่ากับ 0.86 (0.60, 1.25) และยา Canagliflozin มี OR เท่ากับ 0.88 (0.32, 2.44) ผลการศึกษาในภาพรวมของกลุ่มแสดงในตารางที่ 6

สำหรับผลลัพธ์ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina และการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา คือการตัดบางส่วนของแขนและขา ไม่สามารถใช้ข้อมูลจากการทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณ เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ ดังนั้นข้อมูลนี้ได้จากการทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาในต่างประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina ใช้ข้อมูลจากการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณของ Usman ปี 2018 (93) พบว่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้ได้ OR เท่ากับ 0.95 (0.72, 1.25) หากแยกแสดงข้อมูลแต่ละตัวยา เห็นว่ายา Canagliflozin สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina ได้ OR เท่ากับ 0.68 (0.18, 2.6) เมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วนยา Empagliflozin และยา Dapagliflozin อาจไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

โดยค่า OR เท่ากับ 0.96 (0.72, 1.28) และ 1.01 (0.41, 2.48) สำหรับยา Empagliflozin และยา Dapagliflozin ตามลำดับ และข้อมูลการตัดบางส่วนของแขนและขาใช้ข้อมูลจากการศึกษาYuan ปี 2018 (94) ที่ทำการศึกษการตัดบางส่วนของแขนและขาในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor พบว่าการรักษาด้วยยาหลอกมีโอกาสการเกิดร้อยละ 0.15 ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกับการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยการให้ยา Canagliflozin มีโอกาสเกิดการตัดแขนขาร้อยละ 0.16 และร้อยละ 0.10 สำหรับยา Empagliflozin และร้อยละ 0.09 สำหรับยา Dapagliflozin

ข้อมูลที่ได้จากการทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณของการใช้ยาเพื่อป้องกันความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงต่างๆ จะนำไปคำนวณเทียบกับอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงจากการใช้ยาหลอก (โดยนำค่า OR มาคูณกับโอกาสในการเกิดของการรักษาโดยใช้ยาหลอก) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 7 โดยข้อมูลในการป้องกันความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจะใช้เป็นข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะจากผู้ป่วยเบาหวานไปยังสถานะของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ หรือการเสียชีวิต สำหรับข้อมูลการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาจะมีผลเฉพาะในการคิดต้นทุนเท่านั้น และนอกจากนี้ข้อมูลโอกาสในการเกิดการตัดแขนขาจะใช้ในการพิจารณาเรื่องคุณภาพชีวิตด้วย เนื่องจากเป็นทีมวิจัยเห็นว่าน่าจะมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

มีการนำข้อมูลการหยุดยาจากการทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณมาวิเคราะห์ในแบบจำลอง โดยจากผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณพบอัตราการหยุดยาจากผลข้างเคียงที่รุนแรงดังนี้ ยา Canagliflozin มีอัตราการหยุดยาเท่ากับ 2.91% (SE = 6.97) ยา Dapagliflozin เท่ากับ 6.43% (SE = 3.96) และยา Empagliflozin เท่ากับ 8.74% (SE = 4.39) ผลการศึกษาระดับกลุ่มยา SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 6.23% (SE = 4.96)

3.9.2 ข้อมูลคุณภาพชีวิต

ข้อมูลอรรถประโยชน์ที่ใช้ในการศึกษานี้เกิดจากการเก็บข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2561 ถึงวันที่ 15 กันยายน 2561 เพื่อนำมาเป็นค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน จำนวน 25 ราย โดยใช้เครื่องมือแบบสอบถาม EQ-5D-5L ซึ่งเป็นแบบสอบถามที่มีความถูกต้อง (Validity) และมีความน่าเชื่อถือ (Reliability) ในการสัมภาษณ์ผู้ป่วยอ้างอิงจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556 (95) โดยการศึกษาได้รับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยได้ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เท่ากับ 0.881 (SD = 0.101)

ข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน ได้จากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศของ Beaudet A. และคณะ (96) โดยแต่ละภาวะแทรกซ้อน คือ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina มีค่าคุณภาพชีวิตที่สูญเสียไป (Disutility) เท่ากับ -0.055 , -0.108, -0.164 และ -0.090 ตามลำดับ โดยให้ 95 %CI เท่ากับ -0.067 to -0.042, -0.169 to -0.048, -0.222 to -0.105 และ -0.126 to -0.054 ตามลำดับ

เช่นกัน รวมถึงค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดการตัดแขนขา ซึ่งเป็นภาวะที่ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีค่าคุณภาพชีวิตที่ลดลง ได้ถูกนำมาพิจารณาพร้อมกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคเบาหวานในการศึกษานี้ โดยมีค่าคุณภาพชีวิตที่สูญเสียไป เท่ากับ -0.280 (-0.389 to -0.170 , 95%CI) ส่วนข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนโรคไตได้จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย โดย ธนะวัฒน์ วงศ์ผั่น และคณะ ซึ่งได้รายงานค่าอรรถประโยชน์ เท่ากับ 0.790 (SD = 0.254)

3.9.3 ข้อมูลต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์จะครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงต่อระบบสุขภาพ และต้นทุนทางตรงและทางอ้อมต่อผู้ป่วย

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ (Direct medical costs) ได้แก่

1. ข้อมูลต้นทุนค่ายารักษาโรคเบาหวาน ได้จากประกาศราคากลางยา ซึ่งประกาศเผยแพร่ในในเวปไซด์ ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (97) โดยราคายาที่ใช้ต่อปีเป็นดังนี้
 - ยา Canagliflozin ขนาด 100 มิลลิกรัม ราคา 16,403 บาทต่อปี
 - ยา Dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม ราคา 16,403 บาทต่อปี
 - ยา Empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม ราคา 16,403 บาทต่อปี
2. ต้นทุนในการมารับบริการที่โรงพยาบาลแผนกผู้ป่วยนอกในการมารับรักษาต่อเนื่องของผู้ป่วยโรคที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน ได้จากการทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาในประเทศไทย ของ Chatterjee S. และคณะ (98) ในปีพ.ศ.2551 เท่ากับ 3,684 บาท (3,844 - 49,671, inter-quartile range) ซึ่งรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ เท่ากับ 1,755 บาท (785 - 10,151, inter-quartile range)
3. ต้นทุนที่ใช้ในการรักษาโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยนอกสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มารับรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาล ได้จากการทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาในประเทศไทย ของ Chatterjee S. และคณะ ในปีพ.ศ.2551 ที่ทำการรักษาโรคเบาหวานในเดือน ตุลาคม 2550 ถึง กันยายน 2551 โดยในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคแทรกซ้อนแบบ microvascular เท่ากับ 20,518 บาท (3,538 - 78,830, inter-quartile range) และ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคแทรกซ้อนแบบ macrovascular เท่ากับ 11,730 บาท (6,610 - 72,565, inter-quartile range) ซึ่งรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ เท่ากับ 1,755 บาท (785 - 10,151, inter-quartile range)

ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดอาการแทรกซ้อนที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเป็นผู้ป่วยใน ได้จากข้อมูลค่ารักษาของโรงพยาบาลศิริราช ในเดือนมกราคม ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยได้มูลค่าในการรักษาต่อ 1 ครั้งในการนอนโรงพยาบาล ของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina และโรคไต เท่ากับ 161,724 (SD = 172,796), 123,796 (SD = 155,423), 94,493 (SD = 141,433), 111,948 (SD = 89,192) และ 109,132 (SD = 202,663) บาท ตามลำดับ โดยมีอัตราเข้ารับการรักษาเป็น

ผู้ป่วยในต่อปี เท่ากับ 1.07 (SD= 0.27), 1.18 (SD= 0.47), 1.39 (SD= 0.98) ,1.06 (SD= 0.25) และ 1.24 (SD= 0.74) ครั้ง ตามลำดับ

4. ต้นทุนที่ใช้ในการรักษาอาการข้างเคียงต่างๆ พิจารณาจากอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระดับรุนแรง โดยการเก็บข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชในเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยได้ข้อมูลค่าใช้จ่ายในการรักษาในโรงพยาบาลของอาการข้างเคียงผู้ป่วยโรคเบาหวาน ดังนี้ ภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ และภาวะคีโตซิส เท่ากับ 50,781 (SD = 48,473), 53,681 (SD = 42,330) และ 63,727 (SD = 49,569) บาท ตามลำดับ โดยมีอัตราเข้ารับการรักษากลายเป็นผู้ป่วยในต่อปี เท่ากับ 1.05 (SD= 0.29), 1.06 (SD= 0.24) และ 1.03 (SD= 0.15) ครั้ง ตามลำดับ รวมถึงต้นทุนของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดการตัดแขนขาเท่ากับ 166,210 (SD= 327,576) บาท และเข้ารับการรักษาเฉลี่ย 1.20 (SD= 0.66) ครั้งต่อปี สำหรับการติดเชื้อของอวัยวะเพศ ผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าการรักษาเป็นเพียงการให้ยาต้านเชื้อราแบบเหน็บ (Clotrimazole 100 มิลลิกรัม 6 เม็ด ดังนั้นต้นทุนรายค่าเท่ากับ 8 (SE =2) บาท และมีจำนวนครั้งการเกิด 1.00 (SD= 0.00) ครั้งต่อปี

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct non-medical costs) ได้แก่

1. ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร คิดตามระยะเวลาการตรวจติดตามอาการ โดยใช้ข้อมูลโดยการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศิริราช ในระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2561 ถึง 15 กันยายน 2561 มีจำนวนผู้ป่วย 49 ราย พบว่าผู้ป่วยมีค่าเดินทางในการมาโรงพยาบาลต่อครั้งเท่ากับ 349 บาท (SD = 708) ค่าอาหารในการมาโรงพยาบาลต่อครั้ง เท่ากับ 134 บาท (SD = 292) รวมถึง ค่าเดินทางและค่าอาหารของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลต่อครั้ง เท่ากับ 75 บาท (SD = 114) และ 49 บาท (SD = 87) ตามลำดับ โดยมีจำนวนครั้งในการมาโรงพยาบาลเฉลี่ยต่อปี เท่ากับ 4.00 (SD = 2.19) ครั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน และ 8 (SD = 4.39) ครั้งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน
2. ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยที่บ้าน และการรักษานอกโรงพยาบาลต่อปี เท่ากับ 5,106 (SD = 0) และ 1,122 (SD = 4,060) บาท ตามลำดับ ส่วนค่าใช้จ่ายในการปรับปรุงที่อยู่อาศัย และซื้อของเพื่ออำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้การพิจารณาเฉพาะในปีแรกของการเกิดโรคแทรกซ้อน เท่ากับ 2,449 (SD = 14,510) และ 3,078 (SD = 8,847) บาท ตามลำดับ
3. ค่าเสียโอกาสของญาติในการพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลต่อครั้ง โดยใช้ข้อมูลโดยการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศิริราช วันที่ 1 สิงหาคม 2561 ถึง 15 กันยายน 2561 มีจำนวนผู้ป่วย 49 ราย เท่ากับ 319 บาท (SD = 275) โดยคิดจากรายได้ประชากรต่อหัว (GNI per capita) จากปี 2560 ที่ประเทศไทยมีรายได้ต่อหัว เท่ากับ 5,960 ดอลลาร์สหรัฐ ที่อัตราแลกเปลี่ยน 1 ดอลลาร์สหรัฐ เท่ากับ 33.94 บาท

การศึกษานี้ไม่รวมต้นทุนทางอ้อมหรือต้นทุนผลิตภาพ (Productivity cost) ที่เกี่ยวกับต้นทุนเวลาของผู้ป่วยทั้งหมด เพื่อป้องกันการนับซ้ำในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ตามคำแนะนำในหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ข้อมูลต้นทุนทั้งหมดในอดีตจะถูกปรับให้เป็นค่าของต้นทุนในปีพ.ศ. 2561 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) จากกระทรวงพาณิชย์

3.9.4 ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ใช้ข้อมูลอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ และผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค พศ. 2558 ของสำนักโรคบาวิทยา และรายงานสถานการณ์สุขภาพ พ.ศ. 2559

ตารางที่ 15 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
โอกาสการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ				
โอกาสในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) ข้อมูลจากการศึกษา RCT				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.031	0.0011	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.85	0.10	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.88	0.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.88	0.11	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก (RCT)	เบต้า	0.87	0.05	Meta-analysis
โอกาสในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) ข้อมูลจากการศึกษา Real world				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.005	0.0001	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	เบต้า	0.78	0.03	Meta-analysis
โอกาสในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina (UA) ข้อมูลจากการศึกษา RCT				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.005	0.0006	(93)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.68	0.98	(93)

ตารางที่ 16 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.01	0.75	(93)
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.96	0.16	(93)
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก (RCT)	เบต้า	0.95	0.15	(93)
โอกาสในการเกิดภาวะหัวใจวาย (CHF) ข้อมูลจากการศึกษา RCT				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.023	0.0011	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.67	0.10	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.73	0.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.65	0.10	Meta-analysis
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.69	0.05	Meta-analysis
โอกาสในการเกิดภาวะหัวใจวาย (CHF) ข้อมูลจากการศึกษา Real world				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.011	0.0002	Meta-analysis
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.67	0.06	Meta-analysis

ตารางที่ 17 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
โอกาสในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) ข้อมูลจากการศึกษา RCT				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.018	0.0009	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.83	0.36	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.01	0.10	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.19	0.20	Meta-analysis
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.00	0.07	Meta-analysis
โอกาสในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) ข้อมูลจากการศึกษา Real world				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.009	0.0001	Meta-analysis
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.77	0.02	Meta-analysis
อัตราการเสียชีวิต (All causes mortality) ข้อมูลจากการศึกษา RCT				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.019	0.0019	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.87	0.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.93	0.06	Meta-analysis

ตารางที่ 18 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.68	0.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.85	0.04	Meta-analysis
อัตราการเสียชีวิต (All causes mortality) ข้อมูลจากการศึกษา Real world				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.015	0.0002	Meta-analysis
Odd ratio ของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.52	0.04	Meta-analysis
โอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา				
โอกาสเกิดภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง (severe hypoglycemia)				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.006	0.0005	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.88	0.80	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.68	0.13	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.86	0.20	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.76	0.10	Meta-analysis
โอกาสเกิดการติดเชื้อของอวัยวะเพศ (genital infection)				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.013	0.0007	Meta-analysis

ตารางที่ 19 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	2.77	1.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	4.33	0.86	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	3.05	0.54	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	3.31	0.41	Meta-analysis
โอกาสเกิดการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection)				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.054	0.0015	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.15	0.10	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.10	0.09	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.02	0.06	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.07	0.04	Meta-analysis
โอกาสเกิดภาวะคีโตซีสจากเบาหวาน (Diabetic ketoacidosis)				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.001	0.0002	Meta-analysis

ตารางที่ 20 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
Odd ratio ของยา Canagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	2.36	2.06	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Dapagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	2.23	1.07	Meta-analysis
Odd ratio ของยา Empagliflozin เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	0.93	1.04	Meta-analysis
Odd ratio ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก	เบต้า	1.92	0.63	Meta-analysis
โอกาสเกิดการตัดแขนขา (amputation)				
ยาหลอก (Placebo)	เบต้า	0.002	0.0001	(94)
ยา Canagliflozin	เบต้า	0.002	0.0002	(94)
ยา Dapagliflozin	เบต้า	0.001	0.0002	(94)
ยา Empagliflozin	เบต้า	0.001	0.0002	(94)
ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	เบต้า	0.001	0.0001	(94)
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ต่อเดือน (บาท)				
ต้นทุนค่ายา (ต่อปี)				
ยา Canagliflozin	แกมม่า	16,403	1,640	(97)
ยา Dapagliflozin	แกมม่า	8,202	820	(97)
ยา Empagliflozin	แกมม่า	16,403	1,640	(97)
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยนอก (ต่อปี)				
โรคเบาหวานที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน	แกมม่า	2,089	3,023	(98)
โรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน microvascular	แกมม่า	20,322	28,759	(98)

ตารางที่ 21 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
โรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน macrovascular	แกมม่า	10,803	37,077	(98)
ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยในโรคเบาหวานที่เกิดอาการแทรกซ้อน				
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	แกมม่า	161,724	172,796	ฐานข้อมูล รพ.
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิด unstable angina	แกมม่า	111,948	89,192	ฐานข้อมูล รพ.
ภาวะหัวใจวาย	แกมม่า	123,796	155,423	ฐานข้อมูล รพ.
โรคหลอดเลือดสมอง	แกมม่า	94,493	141,433	ฐานข้อมูล รพ.
โรคไต	แกมม่า	109,132	202,663	ฐานข้อมูล รพ.
ต้นทุนค่ารักษาอาการข้างเคียงต่อครั้ง				
ภาวะน้ำตาลต่ำชนิดรุนแรง	แกมม่า	50,781	48,473	ฐานข้อมูล รพ.
การติดเชื้อของอวัยวะเพศ	แกมม่า	9	2	ราคาอ้างอิง
การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ	แกมม่า	53,681	42,330	ฐานข้อมูล รพ.
ภาวะคีโตซิส	แกมม่า	63,727	49,569	ฐานข้อมูล รพ.
การตัดแขนขาเท้ากับ	แกมม่า	166,210	327,576	ฐานข้อมูล รพ.

ตารางที่ 22 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลจากแหล่งอื่น (บาทต่อปี)				
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลจากแหล่งอื่น	แกมม่า	1,122	4,060	การสัมภาษณ์
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (บาท)				
ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย (คิดเฉพาะครั้งแรก)	แกมม่า	5,527	11,296	การสัมภาษณ์
ค่าเดินทางของผู้ป่วยเวลามาโรงพยาบาล (ต่อครั้ง)	แกมม่า	347	708	การสัมภาษณ์
ค่าเดินทางของญาติเวลามาโรงพยาบาล (ต่อครั้ง)	แกมม่า	79	114	การสัมภาษณ์
ค่าอาหารของผู้ป่วยเวลามาโรงพยาบาล (ต่อครั้ง)	แกมม่า	134	292	การสัมภาษณ์
ค่าอาหารของญาติเวลามาโรงพยาบาล (ต่อครั้ง)	แกมม่า	49	87	การสัมภาษณ์
ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล	แกมม่า	319	275	การสัมภาษณ์
ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแล	แกมม่า	5,106	1,322	การสัมภาษณ์

3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์แสดงในรูปอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยวิเคราะห์หาต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะ (cost per quality-adjusted life year gained) ของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกที่ใช้อยู่ว่า ซึ่งหมายถึงปีชีวิตที่รอดปรับด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility)

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

C_s = ต้นทุนของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

C_c = ต้นทุนของการรักษาด้วย Control treatment

E_s = ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา SGLT-2 inhibitors

E_c = ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา Control treatment

3.10.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรทุกตัวแปรทั้ง 3 วิธี คือ การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) และการวิเคราะห์หาขีดจำกัด (Threshold sensitivity analysis) โดยการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว จะพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงโดยใช้ค่าสูงสุดและต่ำสุดของแต่ละตัวแปร และนำเสนอการศึกษาด้วย Tornado diagram และสำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น จะใช้วิธี Monte Carlo simulation โดยใช้โปรแกรม Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp. Redmond, WA) โดยมีการกำหนดลักษณะการกระจายตัวของค่าของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง การจำลองทำโดยการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปรมาทำซ้ำทั้งหมด 1,000 ครั้ง ซึ่งผลการวิเคราะห์จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของต้นทุนผลลัพธ์ทางสุขภาพ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และแสดงผลในรูปของกราฟต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม รวมถึงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะกับความน่าจะเป็นที่ทางเลือกในการรักษานั้นๆ จะมีความคุ้มค่า และแสดงผลในรูปของ Acceptability curve การวิเคราะห์หาขีดจำกัดใช้กำหนดราคาทางเลือกนั้นๆ จะมีความคุ้มค่า ใช้โปรแกรม Microsoft Office Excel 2010

3.10.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

วิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดจากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค ประจำปี พ.ศ.2558 และใช้ข้อมูลจำนวนประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป ในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งมีจำนวนเท่ากับ 19,425,435 คน

จากข้อมูลรายงานสถานการณ์สุขภาพ พ.ศ.2559 พบความชุกโรคเบาหวาน ในประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไปในภาพรวมทั้งประเทศอยู่ที่ 8.9%

โดยจากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2558 พบว่าจากฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เข้ารับบริการจากสถานพยาบาลของรัฐ มีผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ 393,887 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ (Incidence) 602.03 ต่อประชากร 100,000 คน โดยหากแยกอุบัติการณ์การเกิดแยกตามอายุ รายงานว่าอุบัติการณ์ของ

การเกิดโรคเบาหวาน อายุ 50-59 ปี เท่ากับ 1,376 ต่อประชากร 100,000 คน และในอายุมากกว่า 60 ปี = 1,726 ต่อประชากร 100,000 คน ดังนั้น

- อุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวาน อายุมากกว่า 50 ปี เท่ากับ 303,132 คนต่อปี

จากข้อมูลสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 10.64 และในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดร้อยละ 12.62 และเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างร้อยละ 12.62 ดังนั้นข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ คือ

- อุบัติการณ์ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 8,141 คนต่อปี
- ความชุกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 46,429 คน

4. ผลการศึกษา

4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis)

ข้อมูลจากผลการวิเคราะห์ average probabilistic model พบว่าผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ในมุมมองทางสังคมของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ถ้าใช้ข้อมูลในภาพรวมของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากการศึกษารandomized controlled trial พบว่าทางเลือกของการรักษาด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีต้นทุนการรักษาตลอดชีวิตเท่ากับ 514,000 บาท ซึ่งมีค่าสูงกว่าต้นทุนของทางเลือกในการรักษาด้วยยาหลอก (298,000 บาท) และหากพิจารณาปีชีวิตและปีสุขภาวะ ทางเลือกของการรักษาด้วยยากกลุ่มนี้ ให้ปีชีวิตเท่ากับ 14.32 และปีสุขภาวะเท่ากับ 11.88 ซึ่งมีค่าสูงกว่าปีชีวิตและปีสุขภาวะที่ได้จากทางเลือกในการรักษาด้วยยาหลอก (13.83 และ 11.46 ตามลำดับ) หากพิจารณาแยกแต่ละชนิดยา พบว่าทางเลือกของการใช้ยา Empagliflozin มีต้นทุนรวมสูงที่สุด แต่ก็ให้ปีชีวิตและปีสุขภาวะสูงสุดเช่นกัน ตามมาด้วยยา Canagliflozin และยา Dapagliflozin ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 8

สำหรับผลการศึกษาเมื่อใช้ข้อมูล Real world พบว่าทางเลือกของการใช้ยาหลอกมีต้นทุนตลอดชีวิตของผู้ป่วยเท่ากับ 208,000 บาท มีปีชีวิต 14.45 และปีสุขภาวะ 12.23 ในขณะที่การรักษาด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีต้นทุนที่สูงกว่า คือ 454,000 บาท และให้ปีสุขภาวะและปีชีวิตที่สูงกว่าเช่นกัน (ปีชีวิต = 15.88 และปีชีวิต 13.52)

ตารางที่ 23 แสดงต้นทุนรวมตลอดชีพของผู้ป่วย ปีชีวิตรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวมของทางเลือกต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนรวม (บาท)*	ปีชีวิต (LYs)	ปีสุขภาวะรวม (QALYs)
จากการศึกษา RCT			
ยาหลอก (Placebo)	298,000	13.83	11.46

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนรวม (บาท)*	ปีชีวิต (LYs)	ปีสุขภาวะรวม (QALYs)
จากการศึกษา RCT			
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	514,000	14.32	11.88
ยา Canagliflozin	513,000	14.24	11.87
ยา Dapagliflozin	505,000	14.05	11.65
ยา Empagliflozin	532,000	14.92	12.33
จากการศึกษา Real world			
ยาหลอก (Placebo)	208,000	14.45	12.23
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	454,000	15.88	13.52

*ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2561 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ถูกนำเสนอในรูปของอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก ซึ่งแสดงผลในรูปของต้นทุนต่อปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 9) และต้นทุนต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 10) พบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในทางเลือกของการรักษาด้วยยา Empagliflozin มีค่าต่ำที่สุด ซึ่งเท่ากับ 214,000 บาทต่อปีชีวิต และ 259,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ตามด้วยยา Canagliflozin (517,000 บาทต่อปีชีวิตและ 485,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) และยา Dapagliflozin (930,000 บาทต่อปีชีวิตและ 921,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) หากพิจารณาโดยใช้ข้อมูลในภาพรวมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 436,000 บาทต่อปีชีวิตและ 475,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังแสดงดังรูปที่ 6 และ 8 สำหรับการวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูล Real world พบว่าทางเลือกของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors อัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 172,000 บาทต่อปีชีวิตและ 190,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังแสดงดังรูปที่ 7 และ 9

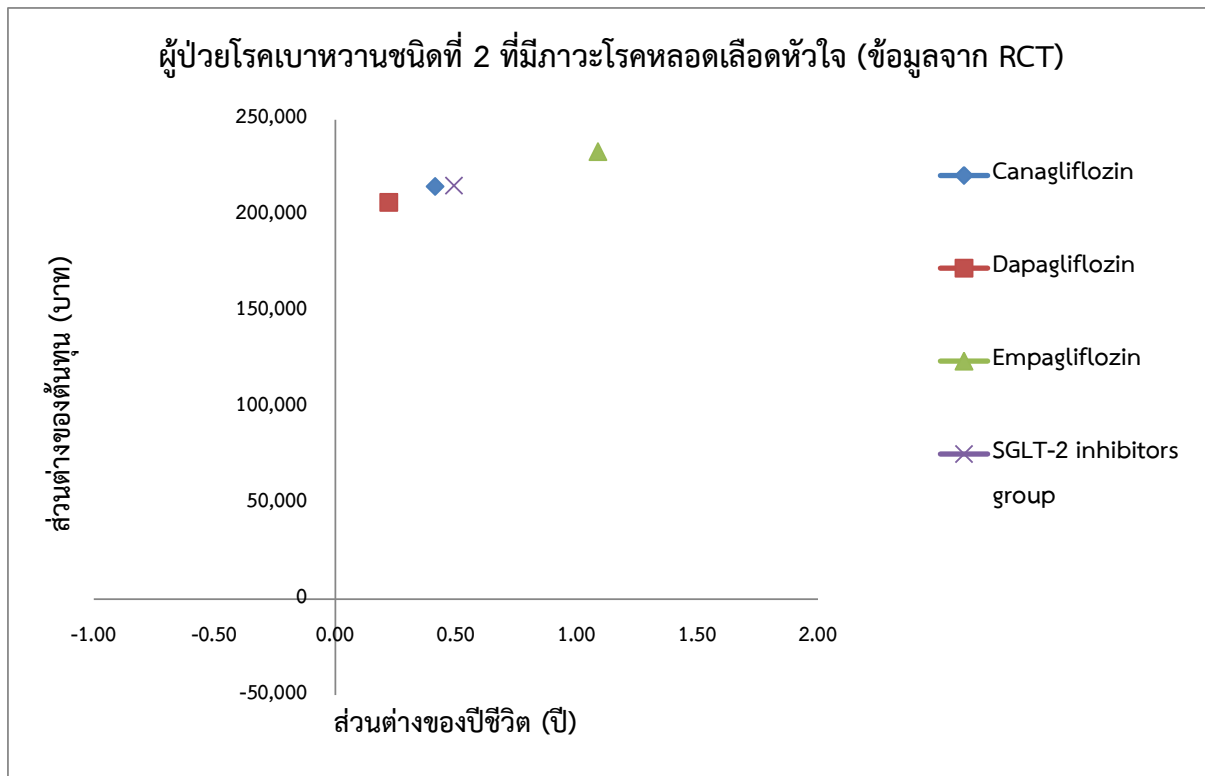
จากข้อมูลตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (95) พบว่าจากการศึกษาของ มนทร์มณีและคณะ (99) ซึ่งทำการสำรวจในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2555 พบว่า ความเต็มใจจ่ายของสังคมไทยต่อหนึ่งปีสุขภาวะสำหรับมาตรการที่ใช้ในการรักษาเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยไม่ได้ยืดระยะเวลาการมีชีวิตมีค่าประมาณ 156,000 บาท จากระดับรายได้ที่เปลี่ยนไปและข้อมูลจากการศึกษาข้างต้น เกณฑ์ความคุ้มค่าหรือเพดานของความเต็มใจที่จะจ่ายสำหรับประเทศไทยในปี 2556 จึงควรมีค่าประมาณ 160,000 บาท หรือประมาณ 1.2 เท่าของรายได้ประชาชาติต่อหัวประชากร (Per capita Gross National Income, GNI) การรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2

inhibitors ทุกตัว อาจยังไม่มีมูลค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย ทั้งการใช้ข้อมูลจากการศึกษา RCT และ Real world

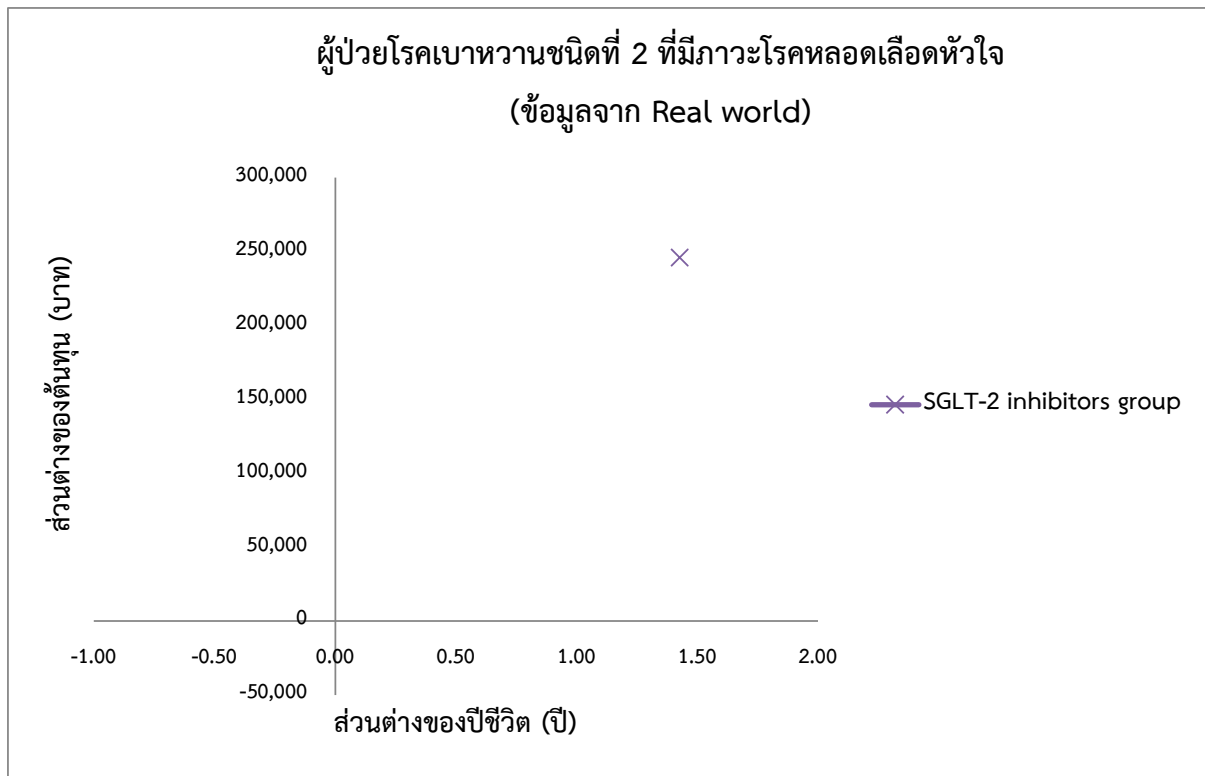
ตารางที่ 24 แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต)

ทางเลือกในการรักษา	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)*	ส่วนต่าง ปีชีวิต	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีชีวิต)
จากการศึกษา RCT			
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	216,000	0.49	436,000
ยา Canagliflozin	215,000	0.42	517,000
ยา Dapagliflozin	207,000	0.22	930,000
ยา Empagliflozin	233,000	1.09	214,000
จากการศึกษา Real world			
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	246,000	1.43	172,000

*ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2561 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท



รูปที่ 6 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต) จากการศึกษารandomized controlled trial (RCT)

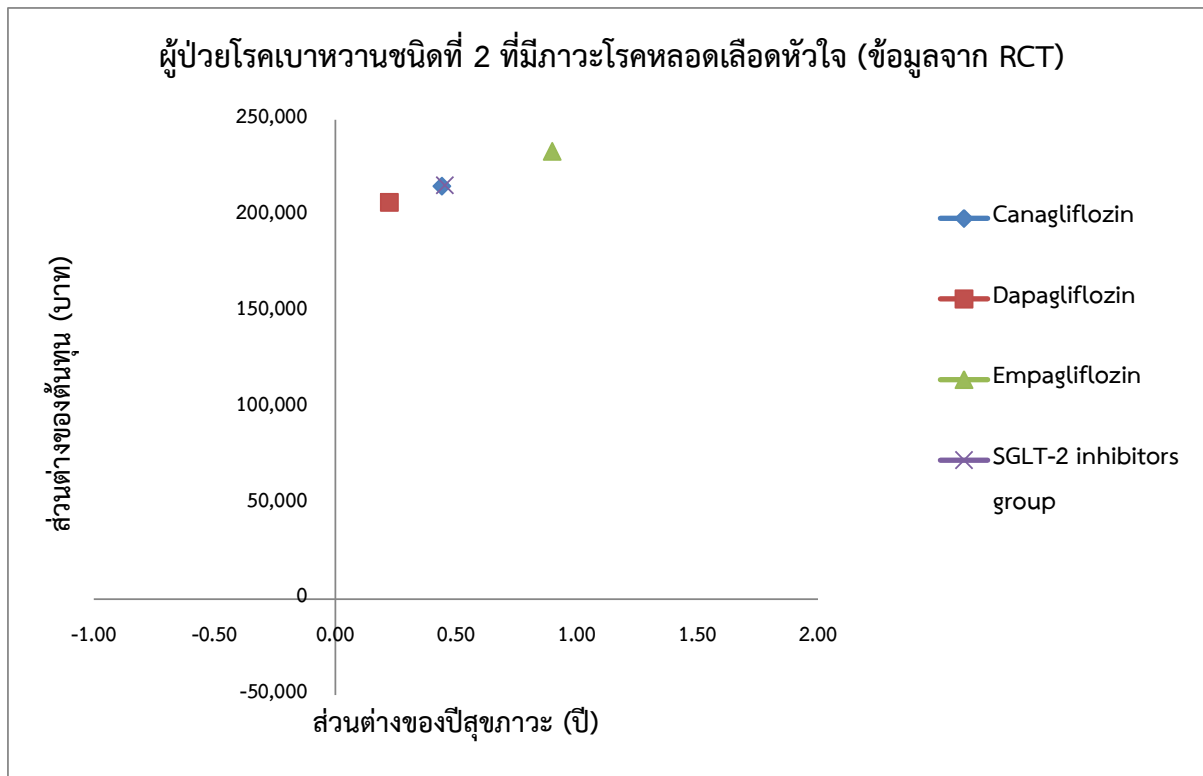


รูปที่ 7 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีชีวิต) จากการศึกษา Real world

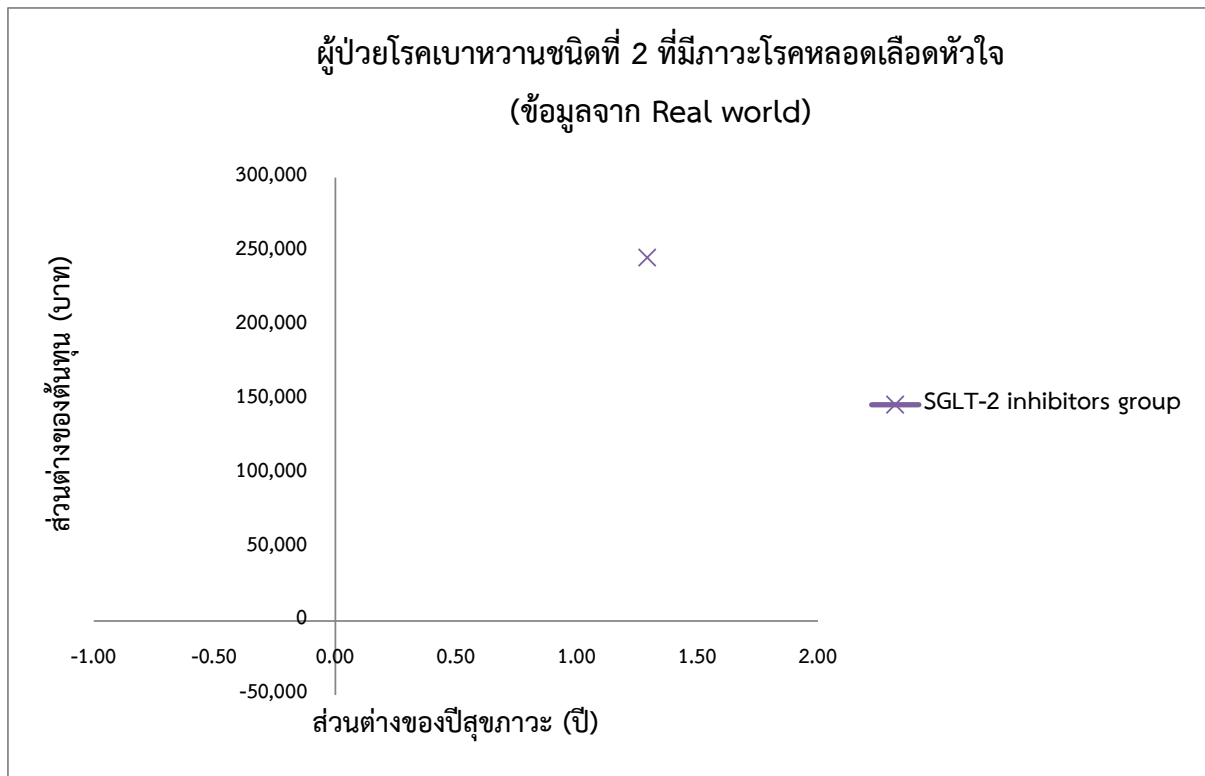
ตารางที่ 25 แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ)

ทางเลือกในการรักษา	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)*	ส่วนต่าง ปีสุขภาวะ	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีสุขภาวะ)
จากการศึกษา RCT			
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	216,000	0.45	475,000
ยา Canagliflozin	215,000	0.44	485,000
ยา Dapagliflozin	207,000	0.22	921,000
ยา Empagliflozin	233,000	0.90	259,000
จากการศึกษา Real world			
กลุ่ม SGLT-2 inhibitors	246,000	1.29	190,000

*ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2561 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท



รูปที่ 8 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ) จากการศึกษา RCT



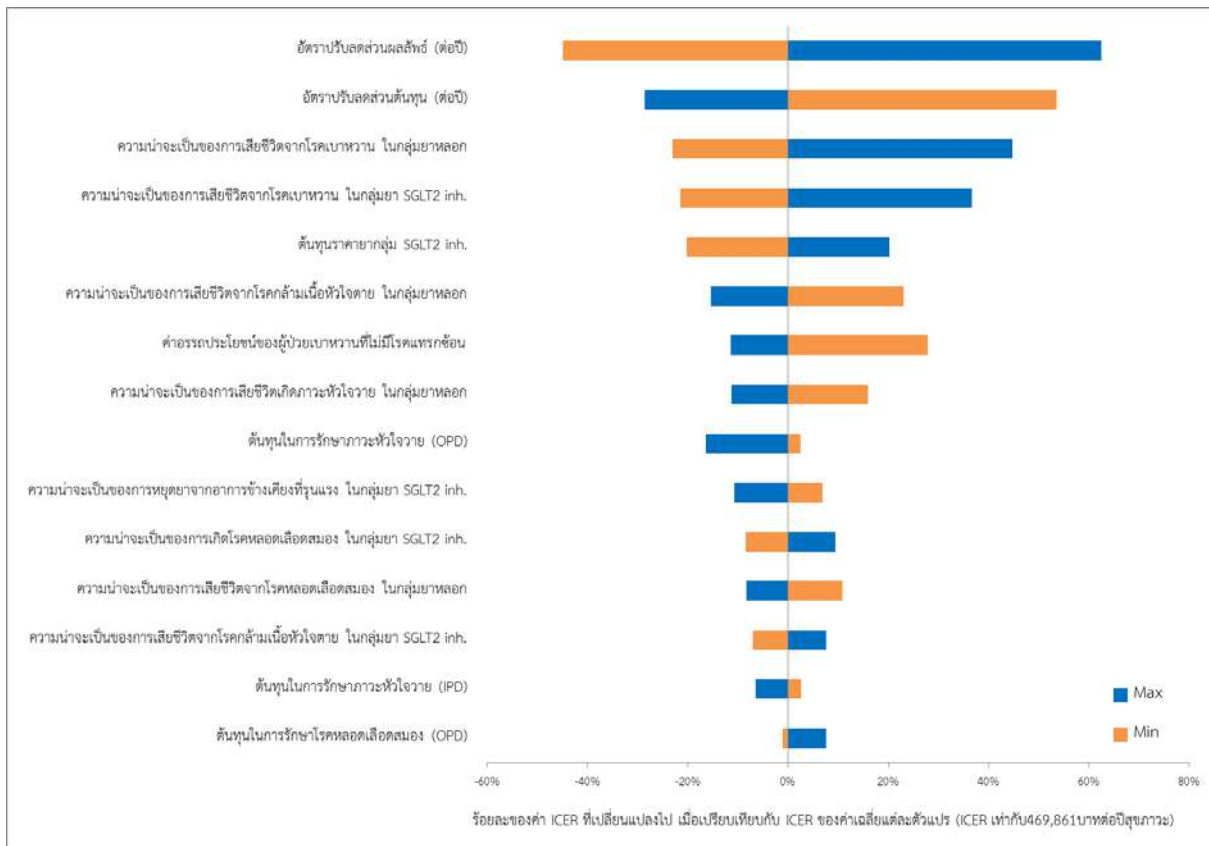
รูปที่ 9 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ ด้วยยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะ) จากการศึกษา Real world

4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Uncertainty analysis)

4.2.1 การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวเป็นการพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงโดยใช้ค่าสูงสุดและต่ำสุดของแต่ละตัวแปรในทางเลือกของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และนำเสนอการศึกษาด้วย Tornado diagram ดังแสดงในรูปที่ 10 (ข้อมูลจากการศึกษา RCT) โดยเลือกเฉพาะตัวแปรที่สำคัญ ได้แก่ ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ของตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะ คะแนนคุณภาพชีวิต และต้นทุนต่างๆ รวมถึงอัตราการปรับลดที่ร้อยละ 0 และ 6

พบว่าหากทำการเปลี่ยนค่าของแต่ละตัวแปร ตัวแปรที่มีผลทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด 5 ลำดับแรกคือ 1) อัตราการปรับลดส่วนผลลัพธ์ 2) อัตราการปรับลดส่วนต้นทุน 3) ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของจากผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้อยาหลอก 4) ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของจากผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้อยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ 5) ต้นทุนค่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

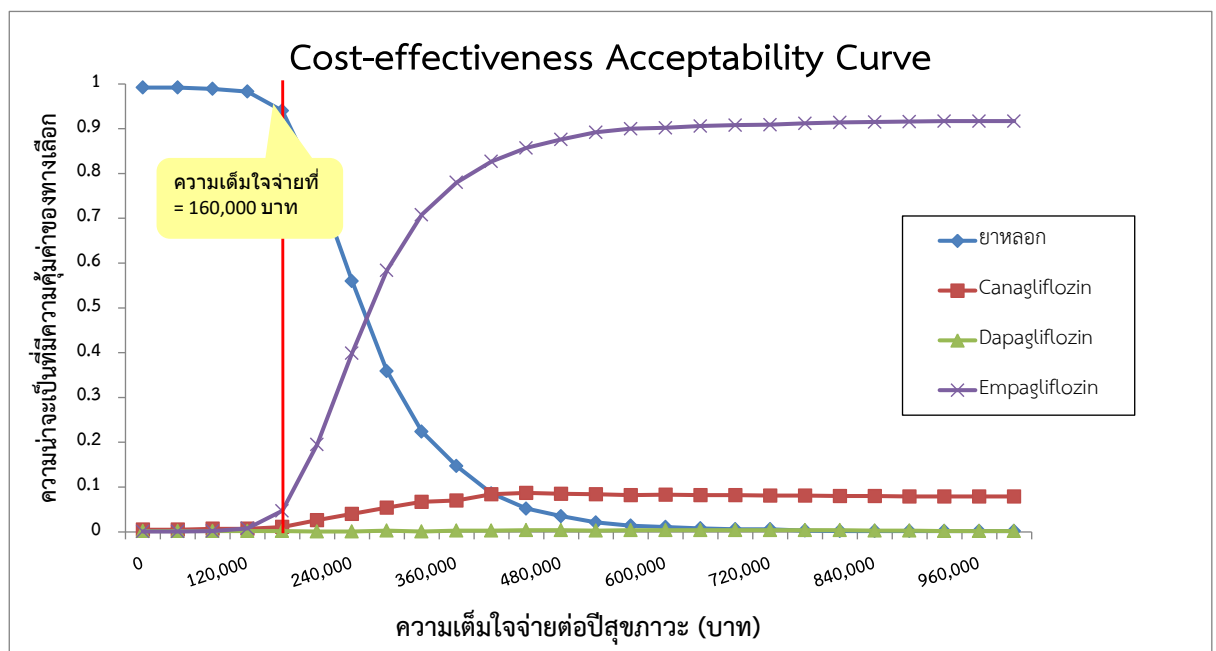


รูปที่ 10 กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาหลอก ที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรตามที่กำหนด (ข้อมูลจากการศึกษา RCT)

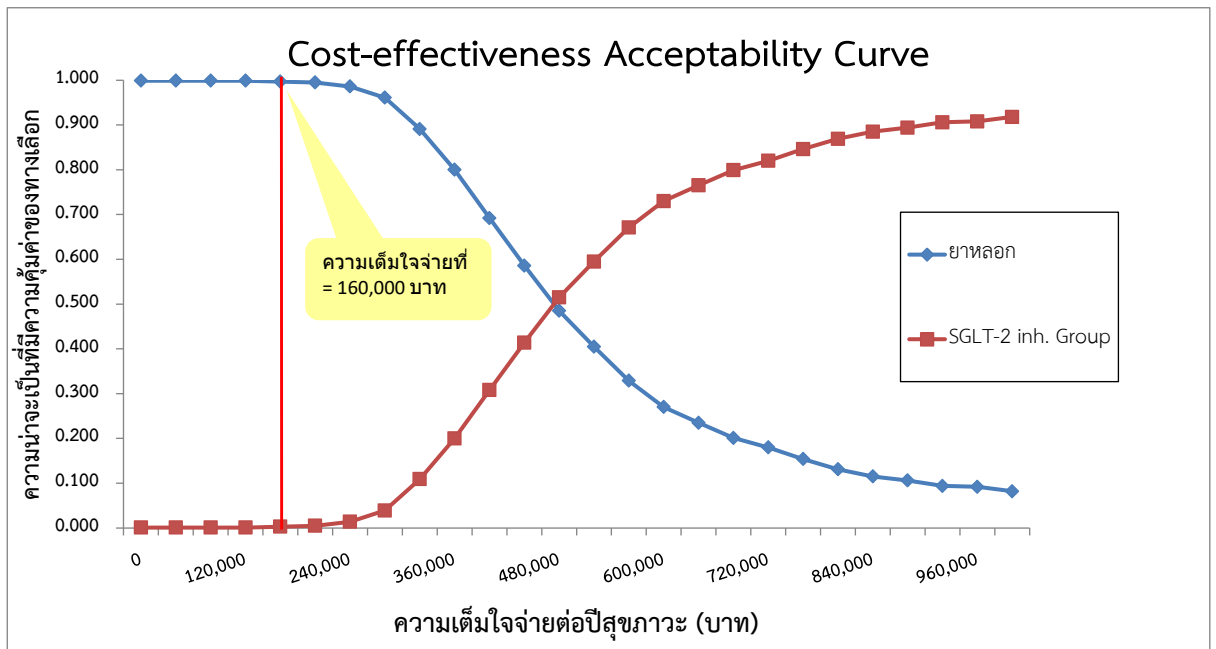
4.2.2 การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นด้วยการทำ Monte Carlo simulation จากการสุ่ม 1,000 ครั้ง พบว่าส่วนต่างของต้นทุนและส่วนต่างของประสิทธิผลของการรักษาด้วยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการรักษาด้วยยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน แสดงผลโดยใช้ Cost-effectiveness acceptability curve ดังแสดงในรูปที่ 11 (ข้อมูลจาก RCT แยกแต่ละชนิดยา) รูปที่ 12 (ข้อมูลจาก RCT ในภาพรวมของกลุ่ม) และรูปที่ 13 (ข้อมูลจาก Real world) ซึ่งเป็นกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างมูลค่าเงินที่สังคมเต็มใจที่จะจ่ายที่ระดับต่างๆ (Willingness to pay) กับโอกาสที่เทคโนโลยีนั้นจะมีความคุ้มค่า โดยหากพิจารณาตามหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ซึ่งกำหนดไว้ว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าของความเต็มใจจ่ายสำหรับประเทศไทยปี 2556 ควร มีค่าประมาณ 1.2 เท่าของรายได้ประชาชาติต่อหัวประชากร หรือประมาณ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ จะพบว่าการใช้ยาหลอกจะมีโอกาสที่จะคุ้มค่ามากที่สุดเกือบร้อยละ 100 ทั้งในการศึกษาที่ใช้ข้อมูล RCT และ Real world หากพิจารณาการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากข้อมูล RCT ของยาแต่ละตัว พบว่าการใช้ยาหลอกจะมีความน่าจะเป็นที่จะคุ้มค่าสูงที่สุดอยู่ที่ร้อยละ 94 ขณะที่ทางเลือกในการรักษา

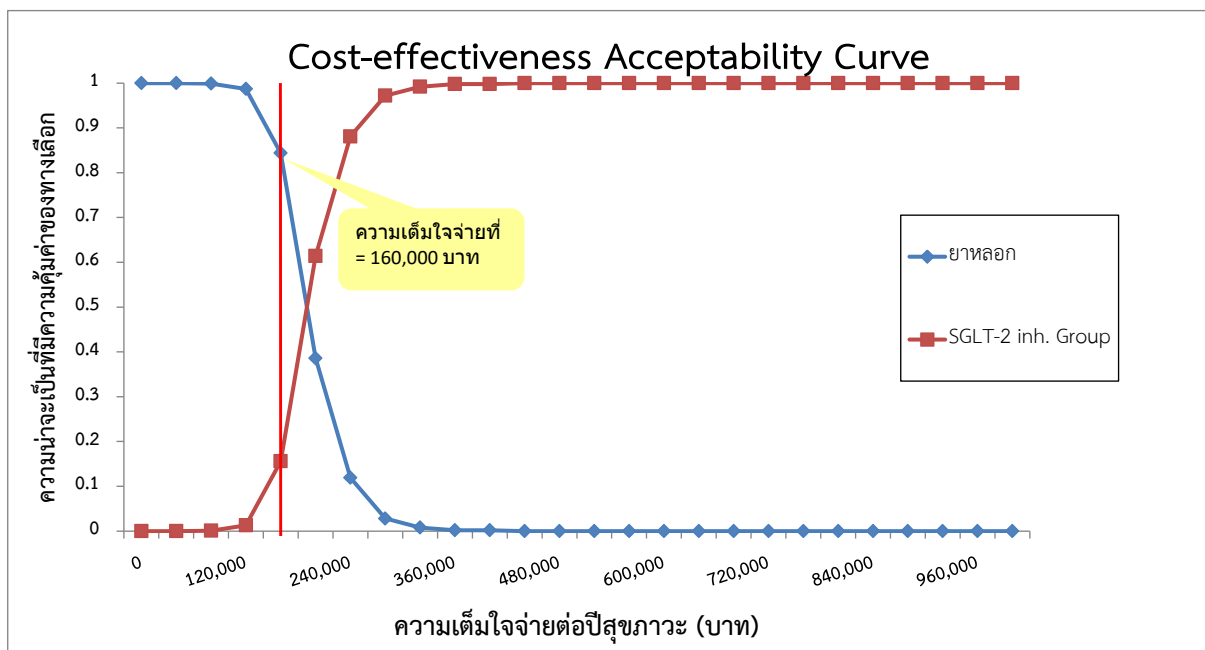
ด้วยยา Empagliflozin ซึ่งมีความน่าจะเป็นที่จะคุ้มค่าอยู่ที่ร้อยละ 4.7 และ Canagliflozin มีความน่าจะเป็นที่คุ้มค่าอยู่ที่ร้อยละ 1.1 แต่หากเพิ่มความเต็มใจจ่ายสูงขึ้นเรื่อยๆ ทางเลือกของการใช้ยา Empagliflozin จะมีความน่าจะเป็นที่คุ้มค่าสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยจะมีความน่าจะเป็นที่คุ้มค่าเกินร้อยละ 50 เมื่อความเต็มใจจ่ายที่ 280,000 บาท แต่หากพิจารณาโดยใช้ข้อมูล RCT ในภาพรวมของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่าความเต็มใจจ่ายที่ Empagliflozin จะมีความคุ้มค่าเกินร้อยละ 50 อยู่ที่ 480,000 บาท และ 190,000 บาท สำหรับข้อมูลจากการศึกษา RCT และ Real world ตามลำดับ



รูปที่ 11 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ (แยกชนิดยาในกลุ่มและเป็นข้อมูลจากการศึกษา RCT)



รูปที่ 12 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ (เป็นข้อมูลจากการศึกษา RCT)



รูปที่ 13 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ (เป็นข้อมูลจากการศึกษา Real world)

4.2.3 การวิเคราะห์ความไวแบบหาขีดจำกัด (Threshold analysis)

ได้ทำการวิเคราะห์ Threshold analysis เพื่อศึกษาราคายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานให้มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยคืออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ พบว่าราคายา Empagliflozin ควรีค่าเท่ากับ 10,219 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 38) ยา Canagliflozin ควรีค่าเท่ากับ 5,975 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 64) และยา Dapagliflozin ควรีค่าเท่ากับ 3,372 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 79) สำหรับข้อมูลในภาพรวมของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ควรีค่าเท่ากับ 6,139 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 63)

4.3 การวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ (Budget impact analysis)

วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณโดยใช้ผลการศึกษาจากข้อมูล RCT ในภาพรวมของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลในการวิเคราะห์แบบ deterministic model พบว่างบประมาณของการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ณ ราคายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีความคุ้มค่า ในทางเลือกของการรักษาด้วยยา หลอกจะมีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 5,720 ล้านบาท (เฉลี่ย 1,144 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งจะต่ำกว่าทางเลือกของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors หากพิจารณาในยา Empagliflozin ซึ่งเป็นยาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ในราคายาที่มีความคุ้มค่าพบว่า มีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 8,390 ล้านบาท (เฉลี่ย 1,678 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งมีผลต่างของงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 2,676 ล้านบาท (เฉลี่ย 535 ล้านบาทต่อปี) เมื่อเทียบกับยา หลอก หากพิจารณาแยกตามประเภทของต้นทุนพบว่าทางเลือกของการใช้ยา Empagliflozin จะมีงบประมาณรวม 5 ปี เฉพาะสำหรับค่ายาเท่ากับ 3,040 ล้านบาท (เฉลี่ย 608 ล้านบาทต่อปี) และเป็นค่ารักษาโรคและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่ไม่รวมค่ายา Empagliflozin เท่ากับ 5,350 ล้านบาท ซึ่งต่ำกว่าทางเลือกของการใช้ยา หลอก 363 ล้านบาทใน 5 ปี ดังแสดงข้อมูลรายละเอียดของงบประมาณแต่ละปี รวมถึงข้อมูลของยาตัวอื่นๆ ในตารางที่ 11

ตารางที่ 26 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาเบาหวาน เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	ยาหลอก (Placebo)	974	1,070	1,150	1,230	1,290	5,720	1,144
	ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	1,180	1,310	1,430	1,540	1,630	7,100	1,420
	ยา Canagliflozin	1,160	1,300	1,420	1,520	1,620	7,020	1,404
	ยา Dapagliflozin	1,060	1,180	1,280	1,370	1,450	6,340	1,268
	ยา Empagliflozin	1,390	1,550	1,690	1,820	1,940	8,390	1,678
ผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก (ล้านบาท)	ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	206	240	280	310	340	1,376	275
	ยา Canagliflozin	186	230	270	290	330	1,306	261
	ยา Dapagliflozin	86	110	130	140	160	626	125
	ยา Empagliflozin	416	480	540	590	650	2,676	535
งบประมาณเฉพาะค่ายาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (ล้านบาท)	ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	307	343	376	405	431	1,860	372
	ยา Canagliflozin	309	345	378	408	434	1,870	374
	ยา Dapagliflozin	168	187	205	221	235	1,020	204
	ยา Empagliflozin	499	559	614	664	708	3,040	608

ตารางที่ 27 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาเบาหวาน เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า) (ต่อ)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณ อื่นๆ ยกเว้น ค่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (ล้านบาท)	ยาหลอก (Placebo)	974	1,070	1,150	1,230	1,290	5,720	1,144
	ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors	874	970	1,060	1,130	1,200	5,230	1,046
	ผลต่างงบประมาณ	-100	-100	-90	-100	-90	-480	-96
	ยา Canagliflozin	855	951	1,040	1,120	1,180	5,140	1,028
	ผลต่างงบประมาณ	-119	-119	-110	-110	-110	-568	-114
	ยา Dapagliflozin	895	990	1,080	1,150	1,220	5,330	1,066
	ผลต่างงบประมาณ	-79	-80	-70	-80	-70	-379	-76
	ยา Empagliflozin	891	990	1,080	1,160	1,230	5,350	1,070
	ผลต่างงบประมาณ	-83	-80	-70	-70	-60	-363	-73

5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณที่ได้จากการศึกษานี้ เป็นการรวมการศึกษาขนาดใหญ่ (Major publication) ของยา Empagliflozin (17) ยา Canagliflozin (16) และยา Dapagliflozin (73) แล้ว ซึ่งทั้งสามการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงผลการลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและลดอัตราการเสียชีวิตได้ เมื่อพิจารณาถึงผลการศึกษาที่ได้พบว่า เมื่อพิจารณาการเสียชีวิต กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และภาวะหัวใจวาย พบว่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดการเกิดได้อย่างมีนัยสำคัญมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เทียบเท่ากับยาหลอก และเมื่อพิจารณาถึง Heterogeneity ที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์นั้นมี heterogeneity ต่ำ โดยพบว่ามีค่า I^2 มากที่สุดได้แก่ การวิเคราะห์การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเท่ากับ 6 แต่เมื่อพิจารณาถึง publication bias พบว่ายังมี publication bias ของการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาความไวทางเดียวพบว่าตัวแปรที่มีผลกับค่า ICER ในแบบจำลองจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณมากที่สุดคือการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานและโรคแทรกซ้อนซึ่งพบว่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ มี heterogeneity ต่ำ และไม่มี publication bias (ภาคผนวกที่ 1)

หากพิจารณาข้อมูลเกี่ยวกับ hemoglobin A1C (HbA1C) ของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับ SGLT-2 inhibitor และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากข้อมูล baseline characteristics ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แสดงข้อมูล HbA1C ในแต่ละการศึกษาที่นำมาทำ meta-analysis เพื่อดูอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำชนิดที่รุนแรง ดังแสดงในตารางที่ 12 ภาคผนวกที่ 3 จะเห็นว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า HbA1C ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจากผลการทำ meta-analysis ของการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำที่รุนแรงไม่น่าจะมีสาเหตุจากระดับ HbA1C ที่ต่างกันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่อาจเกิดจากการที่แพทย์สามารถปรับยาพื้นฐาน (baseline

treatment) ให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายได้ในระหว่างการติดตาม ดังนั้นยาพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอาจมีความแตกต่างกันได้ ทำให้การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำที่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors นั้นต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกได้

ข้อมูลผลการศึกษาความคุ้มค่าของยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยใช้ข้อมูลจากการทำการวิเคราะห์เชิงอิมานดังกล่าว จากการศึกษา RCT พบว่าถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีปีชีวิตและปีสุขภาพ (14.32 ปีชีวิต, 11.88 ปีสุขภาพ) ที่ยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (13.83 ปีชีวิต, 11.46 ปีสุขภาพ) แต่ในบริบทของประเทศไทยในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทุกตัวยังไม่มีมีความคุ้มค่าทั้งจากการใช้ข้อมูล RCT และ Real world โดยอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในทางเลือกของการรักษาด้วยยา Empagliflozin มีค่าต่ำที่สุด (259,000 บาทต่อปีสุขภาพ) ตามด้วยยา Canagliflozin (485,000 บาทต่อปีสุขภาพ) และยา Dapagliflozin (921,000 บาทต่อปีสุขภาพ) หากพิจารณาโดยใช้ข้อมูลในภาพรวมของยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 475,000 บาทต่อปีสุขภาพ

สำหรับผลจากการศึกษาที่ใช้ข้อมูล real world ซึ่งสามารถลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้มากกว่าการศึกษาจาก RCT เพราะอาจมีปัจจัยกวนที่ไม่สามารถวัดได้ (unmeasured confounding factor) บางอย่าง เช่น ฐานะทางเศรษฐกิจและสังคม (socioeconomic status) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors อาจมีความแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ส่งผลให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่า ซึ่งเมื่อใช้ข้อมูล Real world มาทำการวิเคราะห์ความคุ้มค่า พบว่ายา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ต่ำกว่า ซึ่งหมายถึงมีความคุ้มค่ามากกว่าการใช้ข้อมูลจากการศึกษา RCT เนื่องจากให้ปีชีวิตและปีสุขภาพที่สูงกว่า (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลเท่ากับ 190,000 บาทต่อปีสุขภาพ)

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรแบบทางเดียวที่จะเห็นว่า นอกเหนือจากอัตราการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์แล้ว ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตของจากผู้ป่วยโรคเบาหวาน และต้นทุนค่ายา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด ดังนั้นหากราคายา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปลี่ยนแปลงไปอาจมีผลต่อการศึกษาได้ โดยการวิเคราะห์ความไวแบบหาขีดจำกัดเพื่อศึกษาราคายา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานให้มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยคืออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่าราคายา Empagliflozin ควรมีค่าเท่ากับ 10,219 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 38) ยา Canagliflozin ควรมีค่าเท่ากับ 5,975 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 64) และยา Dapagliflozin ควรมีค่าเท่ากับ 3,372 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 79) สำหรับข้อมูลในภาพรวมของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ควรมีค่าเท่ากับ 6,139 บาทต่อปี (ควรลดราคาลงมา ร้อยละ 63)

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาซึ่งเป็นผลจากการศึกษาแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) กับผลการศึกษาจากการศึกษา deterministic โดยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มจากการศึกษา deterministic ของยา Canagliflozin (480,000 บาทต่อปีสุขภาพ) ยา Dapagliflozin (913,000 บาทต่อปีสุขภาพ) และยา Empagliflozin (257,000 บาทต่อปีสุขภาพ) ใกล้เคียงกับผลการศึกษาจาก Probabilistic จะเห็นว่าตัวแปรมีความแปรปรวนไม่มากนัก และเมื่อพิจารณาถึงความน่าจะเป็นสำหรับ

ความคุ้มค่าของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2- inhibitor ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor ยังไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (การรักษามาตรฐาน)

จากผลการศึกษาพบว่าประสิทธิผลจากทางเลือกที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ให้ปีสุขภาพะมากกว่ายาหลอก (การรักษามาตรฐาน) อยู่ระหว่าง 0.22-0.90 ปีสุขภาพะ (ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นของยา Canagliflozin ยา Dapagliflozin และยา Empagliflozin เท่ากับ 0.44 0.22 และ 0.90 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งผลการศึกษาค่อนข้างใกล้เคียงเมื่อทำการเปรียบเทียบกับการศึกษาจากต่างประเทศตามข้อมูลในตารางที่ 4 ที่แสดงผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในต่างประเทศ ซึ่งพบว่าปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นของยาในกลุ่มนี้ อยู่ระหว่าง 0.011-0.590 ปีสุขภาพะ สำหรับความคุ้มค่านั้นส่วนใหญ่แล้วการศึกษาในต่างประเทศมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศนั้น โดยบางการศึกษาพบผล cost-saving อีกด้วย (25, 31, 32) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ไทยยังไม่มีมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิณแบบเครือข่าย (Network meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม Stata 14 เพื่อตรวจสอบการวิเคราะห์แบบ indirect comparison เพื่อลดความแตกต่าง (heterogeneous) ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในแต่ละการศึกษา โดยวิเคราะห์ผลลัพธ์ของประสิทธิผลจากการรักษาคือค่า Odds ratio (OR) ของอัตราการเสียชีวิต พบว่าค่า OR ของยา Canagliflozin เท่ากับ 0.87 (0.75, 1.00) ยา Dapagliflozin เท่ากับ 0.93(0.83, 1.04) และยา Empagliflozin เท่ากับ 0.69(0.58, 0.82) ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีค่าใกล้เคียงกับผลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิณที่ได้จากการศึกษา

5.1 ข้อจำกัดของการศึกษา

5.1.1 ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมของข้อมูลต้นทุนจากการศึกษาในประเทศไทย แต่ข้อมูลที่ได้มีค่อนข้างจำกัด ไม่มีข้อมูลที่เหมาะสมเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการแทนค่าในแบบจำลองได้หมด โดยขาดข้อมูลที่สำคัญ คือ ต้นทุนของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด unstable angina มีภาวะหัวใจวาย หรือโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย ผู้วิจัยจึงได้ใช้ข้อมูลค่าใช้จ่ายของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในจากการเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลศิริราช และใช้ข้อมูลค่าใช้จ่ายของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยนอกจากการศึกษาของ ของ Chatterjee S. และคณะ (98) ทั้งนี้การเข้าถึงข้อมูลการรักษาโรคแทรกซ้อนของผู้ป่วยของโรงพยาบาลเพื่อให้ครอบคลุมบริบททั้งประเทศนั้นเป็นไปได้ยาก เนื่องจากวิธีการเก็บข้อมูล การเข้าถึงข้อมูลที่ไม่เชื่อมโยงกันทั้งประเทศ และเวลาในการดำเนินการ ทำให้มีความจำเป็นต้องใช้ข้อมูลจากโรงพยาบาลเดียว ดังนั้นในอนาคตหากมีการศึกษาข้อมูลต้นทุนของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคแทรกซ้อนแตกต่างกัน อาจส่งผลให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างไปกับผลการศึกษาครั้งนี้ได้

5.1.2 ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานที่ใช้ในการศึกษา เป็นข้อมูลที่ได้จากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค เป็นข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขที่มีการรายงานเพิ่มมาตรฐานจำนวน 43 แห่ง ซึ่งผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่า ข้อมูลที่ใช้มีจำนวนต่ำกว่าความเป็นจริง ดังนั้นหากมีข้อมูลที่สะท้อนจำนวนผู้ป่วยที่เป็นจริงมากกว่านี้ งบประมาณที่ใช้อาจมีมูลค่าสูงกว่านี้

- 5.1.3 ไม่มีข้อมูลต้นทุนในการรักษาอาการติดเชื้อของอวัยวะเพศ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ยาในกลุ่มนี้ จากการศึกษานี้ได้ใช้ข้อมูลจากค่ายา Clotrimazole รูปแบบเหน็บจำนวน 6 เม็ด ที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อราทางช่องคลอด ซึ่งทางผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าสามารถใช้ได้

5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

- 5.2.1 จากการทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่าผลการลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ได้จากการศึกษานี้ มีผลคล้ายกับการศึกษาของ Tang H ปี 2016 (100) และ Saad M ปี 2017 (101) โดยหากพิจารณาผลในการลดอัตราการเสียชีวิต (All cause death) การศึกษาของ Tang H ปี 2016 พบว่ายา Empagliflozin (OR เท่ากับ 0.67) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มากที่สุด ตามมาด้วยยา Canagliflozin (OR เท่ากับ 0.85) และยา Dapagliflozin (OR เท่ากับ 1.12) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Saad M ปี 2017 ที่มี OR เท่ากับ 0.66, 0.82 และ 1.37 สำหรับยา Empagliflozin ยา Canagliflozin และ Dapagliflozin ตามลำดับ โดยผลการศึกษาที่ได้ความแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้คือ การศึกษาของ Wu JH ปี 2016 (19) ที่แสดงให้เห็นว่าการลดอัตราการตายของยา Dapagliflozin เท่ากับ 0.88 และมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากการวิเคราะห์ของผู้วิจัยครั้งนี้ มีการศึกษาใหม่ที่ตีพิมพ์เพิ่มเติม 3 การศึกษา (52, 68, 69) หลังจากการศึกษาของ Wu JH ปี 2016 ที่แสดงผลการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา Dapagliflozin มากกว่ายาหลอก
- 5.2.2 สำหรับผลการศึกษาคู่มือค่าทางเศรษฐศาสตร์ การศึกษานี้ให้ผลการศึกษาวាយยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยังไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ซึ่งอาจต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่ยากลุ่มนี้มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศนั้นๆ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 4 แต่หากพิจารณาปีสุขภาวะที่เพิ่มได้เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานจากการศึกษาอื่นๆ ถือว่าค่อนข้างใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ได้ โดยหากพิจารณาในการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบกับยามาตรฐานที่เป็น Metformin ร่วมกับยากลุ่ม Sulfonyl urea พบว่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors นี้สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้ประมาณ 0.467 M. Charokopou ปี 2015 (23) และการศึกษาของ Sabale U ปี 2015 (24) สามารถเพิ่มปีสุขภาวะได้ประมาณ 0.27 เป็นต้น ซึ่งการศึกษาของเราอาจให้ปีสุขภาวะที่มากกว่าเล็กน้อยคือประมาณ 0.45 ปีสุขภาวะ อาจเป็นเพราะได้มีการรวมการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้ยากลุ่มนี้ในประเด็นของการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น

5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

การนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในบริบทของประเทศอื่นๆ สามารถทำได้ แต่อาจต้องมีการพิจารณาในประเด็นต้นทุนในการรักษาโรคเบาหวานและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ร่วมด้วย เนื่องจากอาจมีความแตกต่างในเรื่องของต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

5.4 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

5.4.1 ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะใช้ข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในประเทศไทย แต่ข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคแทรกซ้อนและข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเป็นข้อมูลจากการศึกษาในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ หากมีการศึกษาต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลชุมชน อาจได้ผลการศึกษาที่สะท้อนกับภาพรวมของทั้งประเทศไทยมากกว่านี้

5.4.2 หากมีการใช้ข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดแต่ละชนิดที่มีต้นทุนที่แตกต่างกันอาจทำให้ผลการศึกษาสะท้อนกับความจริงมากขึ้น เนื่องจากแต่ละโรคอาจมีภาระค่าใช้จ่ายที่ไม่เท่ากัน เช่นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอาจมีค่าจ้างในการดูแลหรือค่าการดูแลอย่างไม่เป็นทางการสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ

6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

6.1 การใช้ยาทุกตัวในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในราคาขายปัจจุบัน ถือว่ายังไม่มีมูลค่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก หากใช้เกณฑ์ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ หากต้องการพิจารณาว่าแต่ละตัวในกลุ่มนี้ยา Empagliflozin จะมีความคุ้มค่ามากที่สุด (259,000 บาทต่อปีสุขภาพะ)

6.2 หากต้องการให้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ ราคาของกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ควรลดราคาร้อยละ 63 และหากพิจารณาในแต่ละรายการยา ราคาควรลดลงมาดังนี้ ยา Empagliflozin ควรลดราคาร้อยละ 38 ยา Canagliflozin ควรลดราคาร้อยละ 64 และยา Dapagliflozin ควรลดราคาร้อยละ 79

7. รายละเอียดการมีส่วนร่วมของนักวิจัย

ภญ.นริสา ตันตัย และ ภญ.ศตนันท์ มณีอ่อน เป็นผู้ทบทวนวรรณกรรม สร้างแบบจำลอง วิเคราะห์ข้อมูล และเขียนรายงานวิจัย รศ.พญ.วรลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ เป็นผู้ทบทวนวรรณกรรม และให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับตัวแปรและผลการศึกษา ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะแก่งานวิจัย

8. ผลประโยชน์ทับซ้อน

การวิจัยนี้ทำในนามของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ดังนั้นจึงไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน

9. เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย เอกพลากร และคณะ. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5. สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย, 2559.
2. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ.2560:2560.
3. อักษร รุ่งโพธิ์. รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP); 2554 1 มีนาคม 2554.
4. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-8.
5. Troelsgaard A, Pitcher A, Binder R, Stetka R, Ondrusova M, Lovato E, et al. Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Slovakia. *Value in Health.*17(7):A345.
6. Aguiar-Ibanez R, Palencia R, Kandaswamy P, Li L. Cost-Effectiveness of Empagliflozin (Jardiance(R)) 10 Mg And 25 Mg Administered As An Add-on To Metformin Compared To Other Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (Sglt2is) for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) In The UK. *Value Health.* 2014;17(7):A350-1.
7. การประเมินโอกาสเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง: สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค; 2558.
8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2(5):e001007.
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012;44(4):375-93.
10. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(9):691-700.
11. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815.
12. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013;15(4):372-82.
13. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1295-303.

14. Sun Y-n, Zhou Y, Chen X, Che W-s, Leung S-w. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(4).
15. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-74.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
17. 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.
18. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177646.
19. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(5):411-9.
20. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(3):513-30.
21. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-on to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Greece. *Value in Health*. 18(7):A606-A7.
22. Shao H, Zhai S, Zou D, Mir MU, Zawadzki NK, Shi Q, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus glimepiride as monotherapy in a Chinese population with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*. 2017;33(2):359-69.
23. Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2015;32(7):890-8.
24. Sabale U, Ekman M, Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga(R)) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):39-47.
25. Malhan S, Guler S, Yetkin I, Ignacio TJ, Verheggen B, Charokopou M. Dapagliflozin Versus a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DPP4) Both Added to Metformin in Patients with

- Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): Impact on Health, Quality of Life and Costs in the Turkish Clinical Setting. *Value Health*. 2015;18(7):A607.
26. van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig*. 2014;34(2):135-46.
 27. Sánchez-Covisa J, Capel M, Schmidt R, Charokopou M, Verheggen BG. The Cost-Effectiveness of Dapagliflozin In Combination With Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) In Spain. *Value in Health*.17(7):A350.
 28. Szmurlo D, Drzal R, Plisko R, Schubert A, Skrzekowska-Baran I. Cost Effectiveness Evaluation of Canagliflozin In Combination With Metformin in the Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus In Poland. *Value in Health*.17(7):A346.
 29. Pititto L, Neslusan C, Teschemaker AR, Johansen P, Willis M, Asano E, et al. Cost-Effectiveness of Canagliflozin (Cana) Versus Sitagliptin (Sita) As Add-On To Metformin Plus Sulfonylurea In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) In Brazil. *Value Health*. 2015;18(7):A864.
 30. Bacon T, Willis M, Johansen P, Neslusan C, Nuhoho S, Worbes-Cerezo M. The Cost-Effectiveness of Canagliflozin Verse Insulin-Secretagogues (Sulphonylureas) or Insulin In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) As An Add-On To Metformin In Ireland. *Value Health*. 2014;17(7):A346.
 31. Bacon T, Willis M, Johansen P, Neslusan C, Nuhoho S, Worbes-Cerezo M. The Cost-Effectiveness Of Canagliflozin Verse Liraglutide In Patients With Type 2 Diabetes (T2dm) Failing To Achieve Glycaemic Control On Metformin Monotherapy In Ireland. *Value in Health*.17(7):A345.
 32. Troelsgaard A, Huetson P, Kjellberg J, Hemels M, Knudsen M. Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Norway. *Value in Health*.17(7):A345.
 33. Schroeder M, Johansen P, Willis M, Neslusan C. The Cost-Effectiveness of Canagliflozin (CANA) Versus Dapagliflozin (Dapa) 10mg and Empagliflozin (EMPA) 25mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) as Monotherapy in the United Kingdom. *Value in Health*.18(7):A607.
 34. Krairittichai U, Potisat S. Survival Rates and Mortality Risk Factors of Thai Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2017;100 Suppl. 1.
 35. Bode B, Stenlof K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(3):294-303.
 36. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes

- not optimally controlled on insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(6):539-45.
37. Inagaki N, Harashima S, Maruyama N, Kawaguchi Y, Goda M, Iijima H. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:89.
 38. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(12):1136-45.
 39. Ji L, Han P, Liu Y, Yang G, Dieu Van NK, Vijapurkar U, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(1):23-31.
 40. Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(6):874-82.
 41. Qiu R, Capuano G, Meininger G. Efficacy and safety of twice-daily treatment with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, added on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2014;1(2):54-60.
 42. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, Cao A, Fung A, Pfeifer M, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(8):812-9.
 43. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(6):1232-8.
 44. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naive Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(3):353-62.
 45. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez-Galvez G, Mathieu C, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267-82.
 46. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(5):463-73.

47. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Ekholm E, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. *J Diabetes Investig.* 2016;7(4):555-64.
48. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013;11:43.
49. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joel C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2012;14(10):951-9.
50. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med.* 2015;32(4):531-41.
51. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2014;16(2):159-69.
52. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes care.* 2015;38(7):1218-27.
53. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66(5):446-56.
54. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care.* 2014;37(3):740-50.
55. Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, Kiyosue A, Azuma H, Hayashi N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013;15(5):432-40.
56. Kaku K, Kiyosue A, Inoue S, Ueda N, Tokudome T, Yang J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2014;16(11):1102-10.
57. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-71.

58. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(9):853-62.
59. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1252-62.
60. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(4):650-7.
61. Mansfield T, Henry R, Strange P, Zhou R, Zhuplatov S, Klein D, et al., editors. Effects of dapagliflozin (DAPA), a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on 24-hour glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*; 2016: SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.
62. Mathieu C, Herrera Marmolejo M, González González JG, Hansen L, Chen H, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(11):1134-7.
63. Matthaiei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(11):1075-84.
64. Petrykiv SI, Laverman GD, de Zeeuw D, Heerspink HJL. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(10):1363-70.
65. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes care*. 2014.
66. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes care*. 2012;35(7):1473-8.
67. Schumm-Draeger P-M, Burgess L, Korányi L, Hrubá V, Hamer-Maansson JE, de Bruin TWA. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(1):42-51.
68. Strojek K, Yoon K-H, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and

- weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Therapy*. 2014;5(1):267-83.
69. Wilding J, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Group DS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):124-36.
 70. Wilding JP, Norwood P, T'Joel C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes care*. 2009;32(9):1656-62.
 71. Yang W, Han P, Min KW, Wang B, Mansfield T, T'Joel C, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial. *J Diabetes*. 2016;8(6):796-808.
 72. Yang W, Ma J, Li Y, Li Y, Zhou Z, Kim JH, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes*. 2018;10(7):589-99.
 73. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018.
 74. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):369-84.
 75. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes care*. 2015;38(3):384-93.
 76. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(8):721-8.
 77. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(10):1718-28.
 78. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care*. 2014;37(6):1650-9.
 79. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, et al. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Advances in therapy*. 2014;31(6):621-38.

80. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):147-58.
81. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(3):394-402.
82. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(3):208-19.
83. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(7):1815-23.
84. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(10):936-48.
85. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(12):1154-60.
86. Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(7):699-702.
87. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes care*. 2016.
88. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes care*. 2015;38(3):420-8.
89. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering

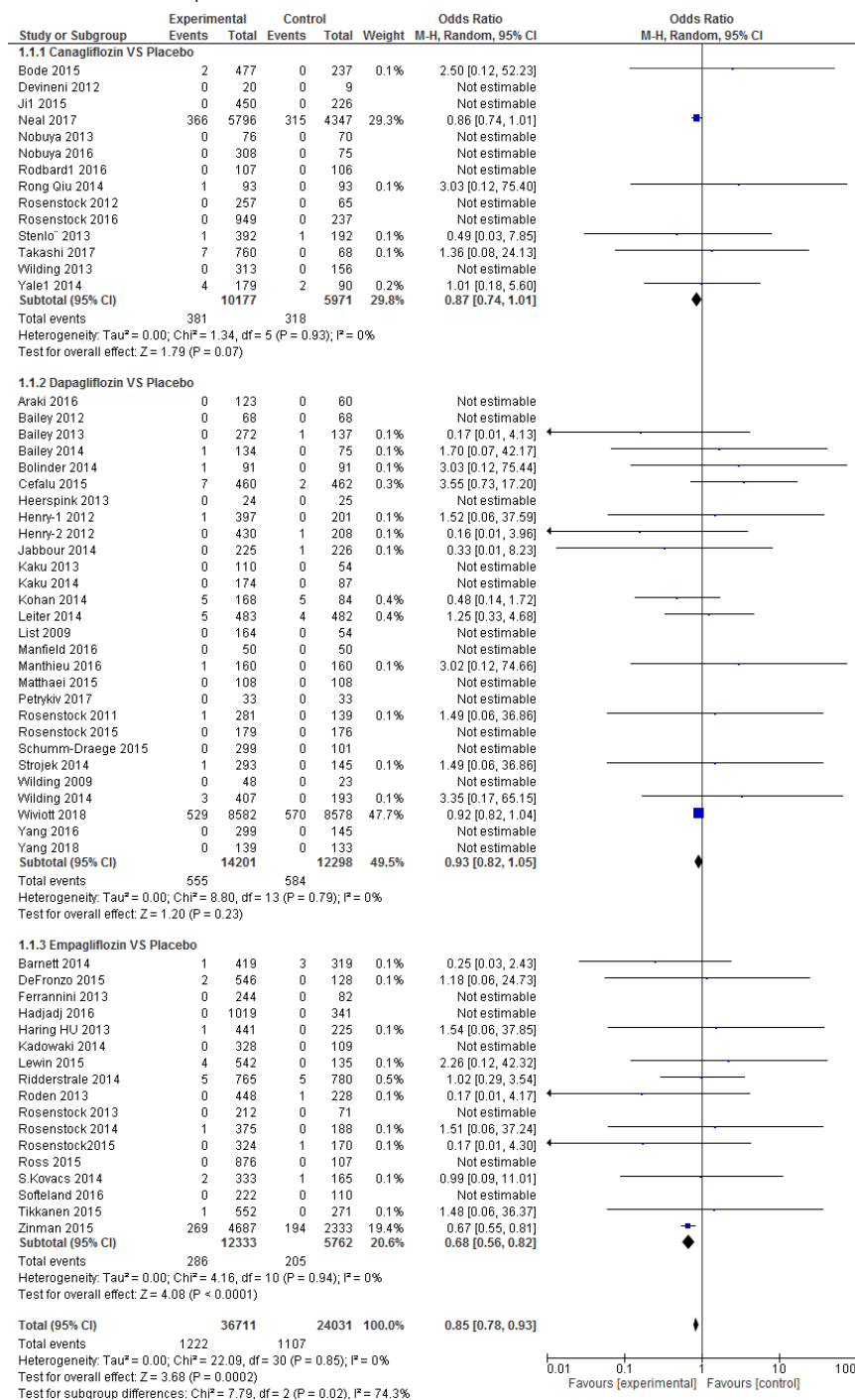
- drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(9):709-17.
90. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-59.
 91. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(23):2628-39.
 92. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137(14):1450-9.
 93. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Khan MS, Rawasia WF, Talha Ayub M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2018;25(5):495-502.
 94. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(3):582-9.
 95. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, editors: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2556 มกราคม 2557.
 96. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health*. 2014;17(4):462-70.
 97. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติเรื่องกำหนดราคากลางยา พ.ศ.2561 ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข2561.
 98. Chatterjee S, Riewpaiboon A, Piyauthakit P, Riewpaiboon W, Boupajit K, Panpuwong N, et al. Cost of diabetes and its complications in Thailand: a complete picture of economic burden. *Health & social care in the community*. 2011;19(3):289-98.
 99. Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Natanant S, Kulpeng W, Yothasamut J, Werayingyong P. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: does the context of health gain matter? *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR. 2013;5:29-36.

100. Tang H FZ, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1774-80.
101. Saad M MA, Elgendy IY, Abuzaid A, Barakat AF, Elgendy AY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;228:352-8.

ภาคผนวก

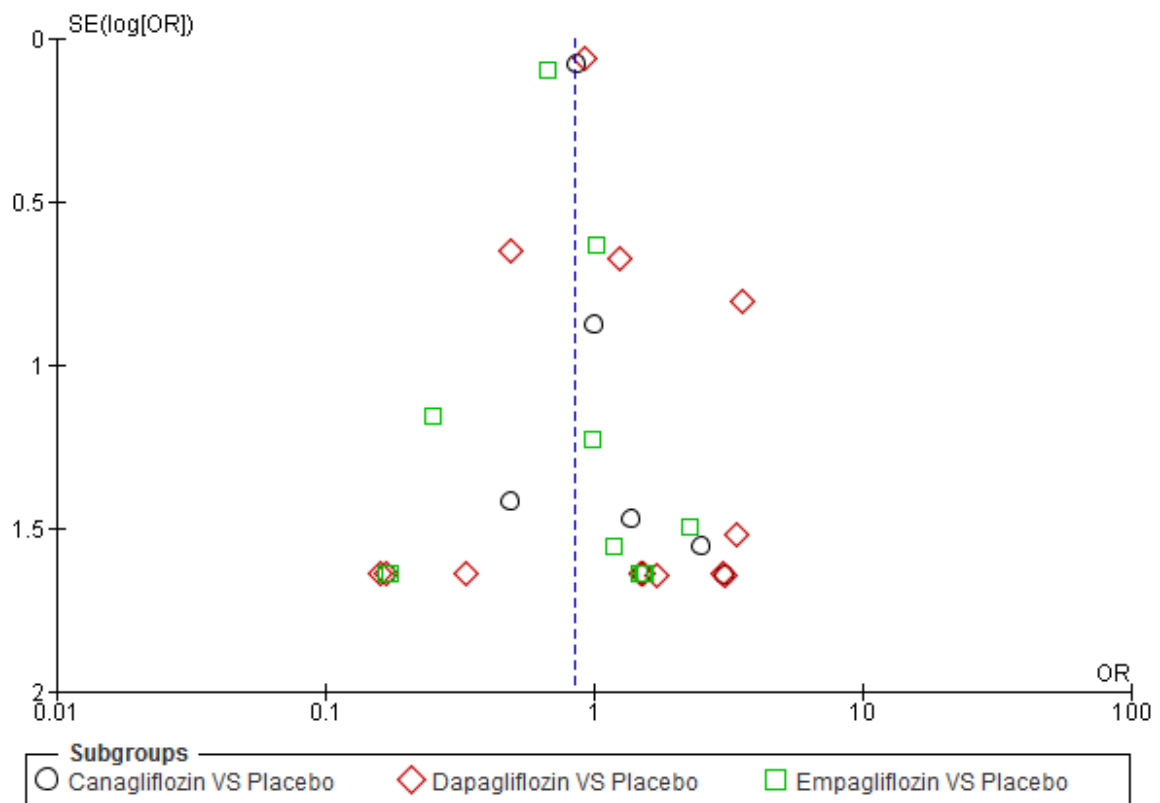
ภาคผนวกที่ 1 Heterogeneity ของผลการศึกษาวิเคราะห์หัยภูมิณยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

1.1 Forrest plot ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด all cause mortality



รูปที่ 14 แสดง Forrest plot ของการเสียชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

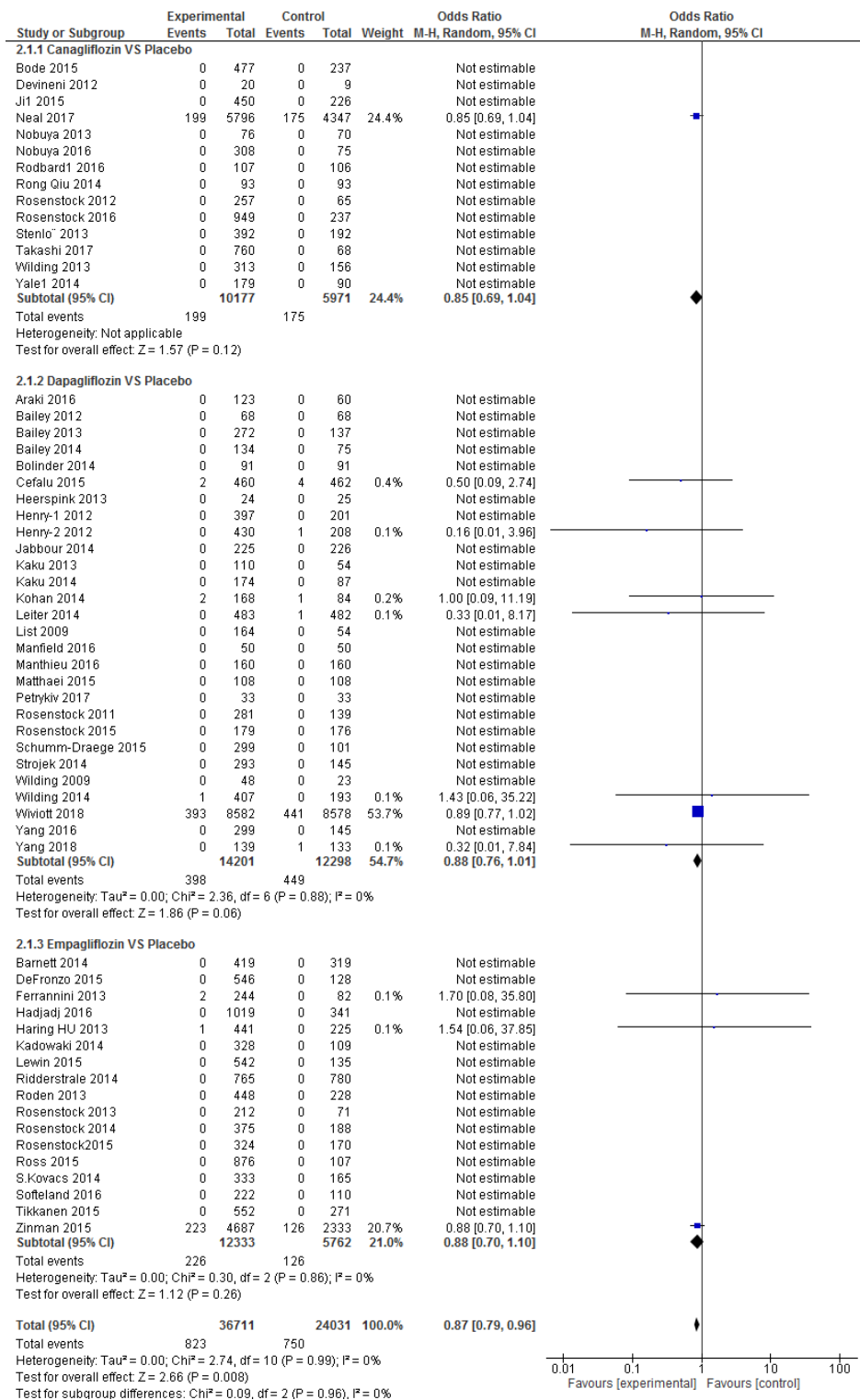
1.2 Funnel plot ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด all cause mortality



รูปที่ 15 แสดง Funnel plot ของการเสียชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors

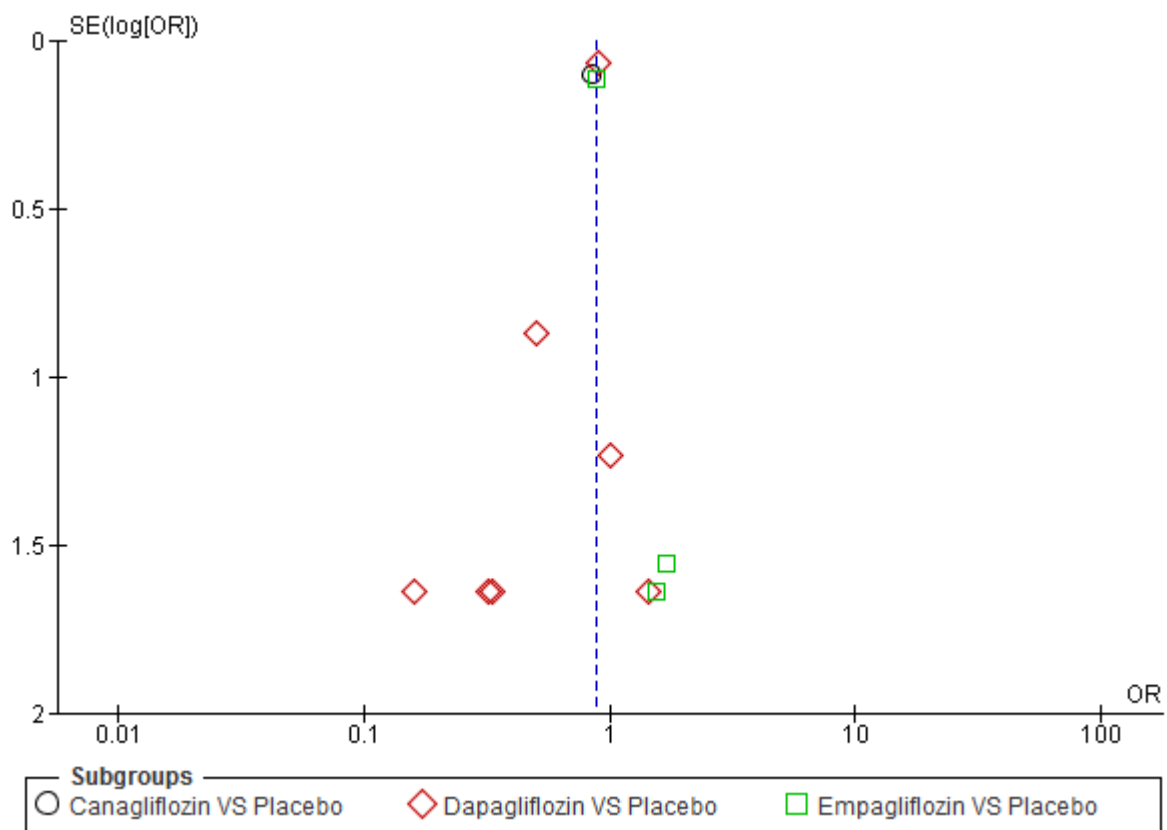
จากผลการศึกษาการเกิด all cause mortality พบว่า เมื่อพิจารณาถึงค่า I^2 Forset plot โดยพบว่า หากพิจารณาความแตกต่างของยาแต่ละตัวคือ Canagliflozin Dapagliflozin และ Empagliflozin รวมถึงเมื่อ พิจารณาถึงกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่ามีค่า I^2 เท่ากับ 0 แสดงถึง Low heterogeneity การศึกษาที่ใช้ แสดงผลในทิศทางเดียวกัน และหากพิจารณา Funnel plot พบว่ามีความสมมาตรของแต่ละการศึกษาในยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งแสดงถึงการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิณภูมิ publication bias ต่ำ

2.1 Forrest plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด MI



รูปที่ 16 แสดง Forrest plot ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

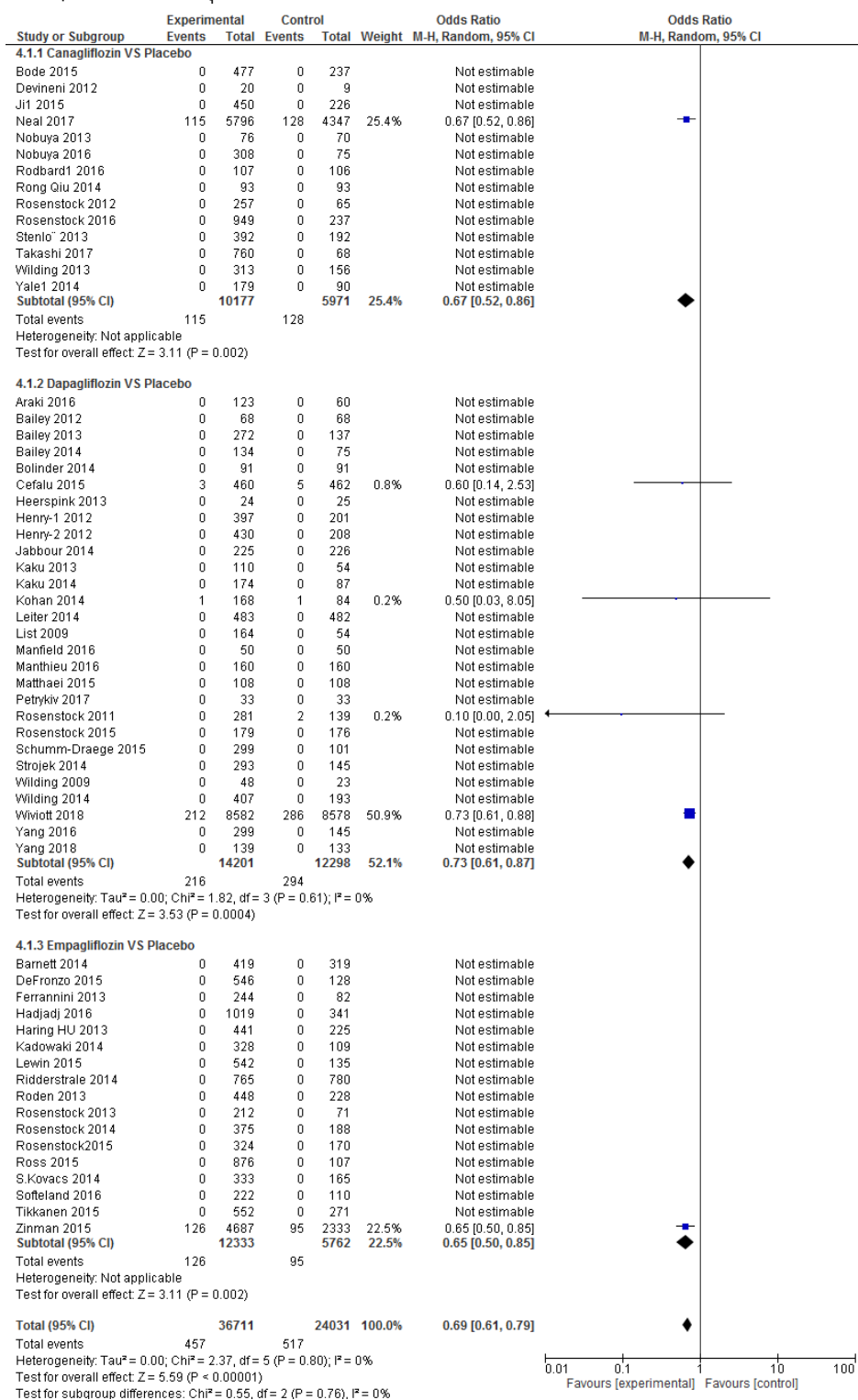
2.2 Funnel plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด MI



รูปที่ 17 แสดง Funnel plot ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

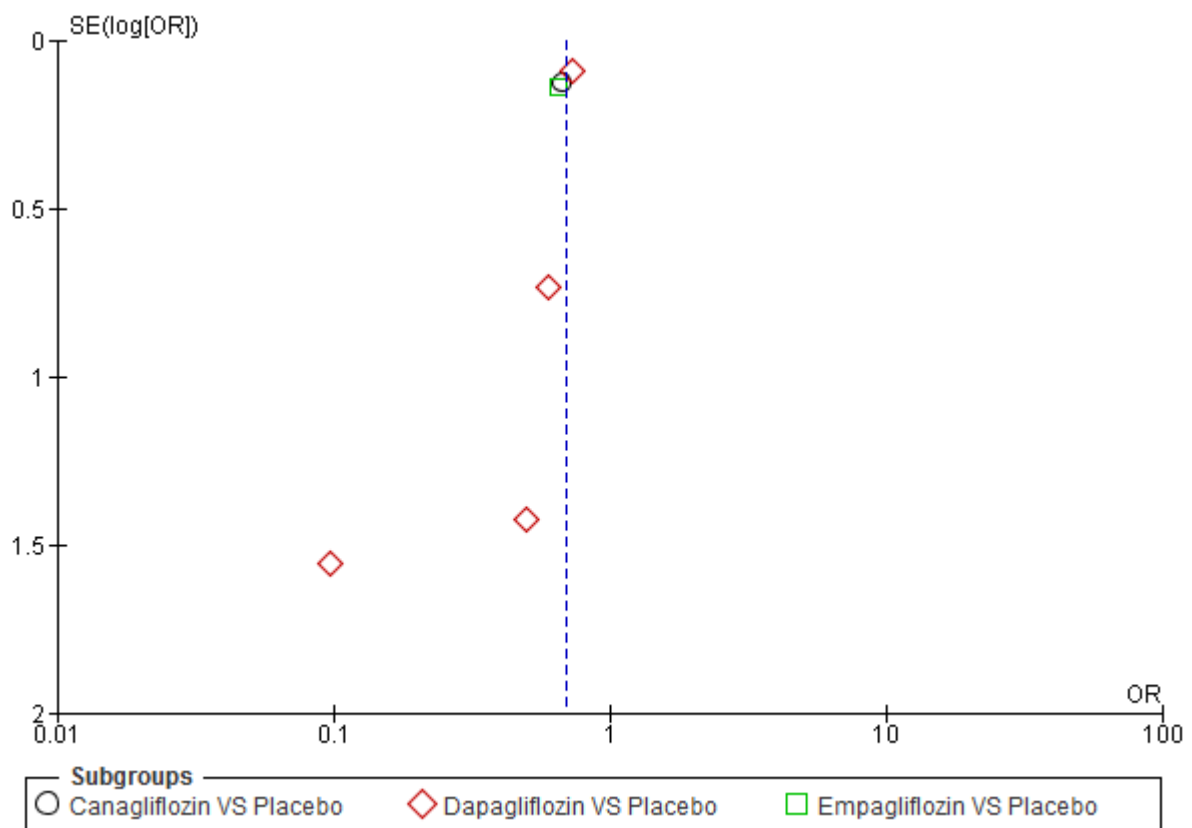
จากผลการศึกษาการเกิด MI พบว่า เมื่อพิจารณาถึงค่า I^2 Forrset plot โดยพบว่าหากพิจารณาความแตกต่างของยาแต่ละตัวคือ Canagliflozin Dapagliflozin และ Empagliflozin รวมถึงเมื่อพิจารณาถึงกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่ามีค่า I^2 เท่ากับ 0 แสดงถึง Low heterogeneity การศึกษาที่ใช้แสดงผลในทิศทางเดียวกัน และหากพิจารณา Funnel plot พบว่าไม่มีความสมมาตรของแต่ละการศึกษาในยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งแสดงถึงการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ห้มี publication bias

3.1 Forrest plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด CHF



รูปที่ 18 แสดง Forrest plot ของการเกิดภาวะหัวใจวาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

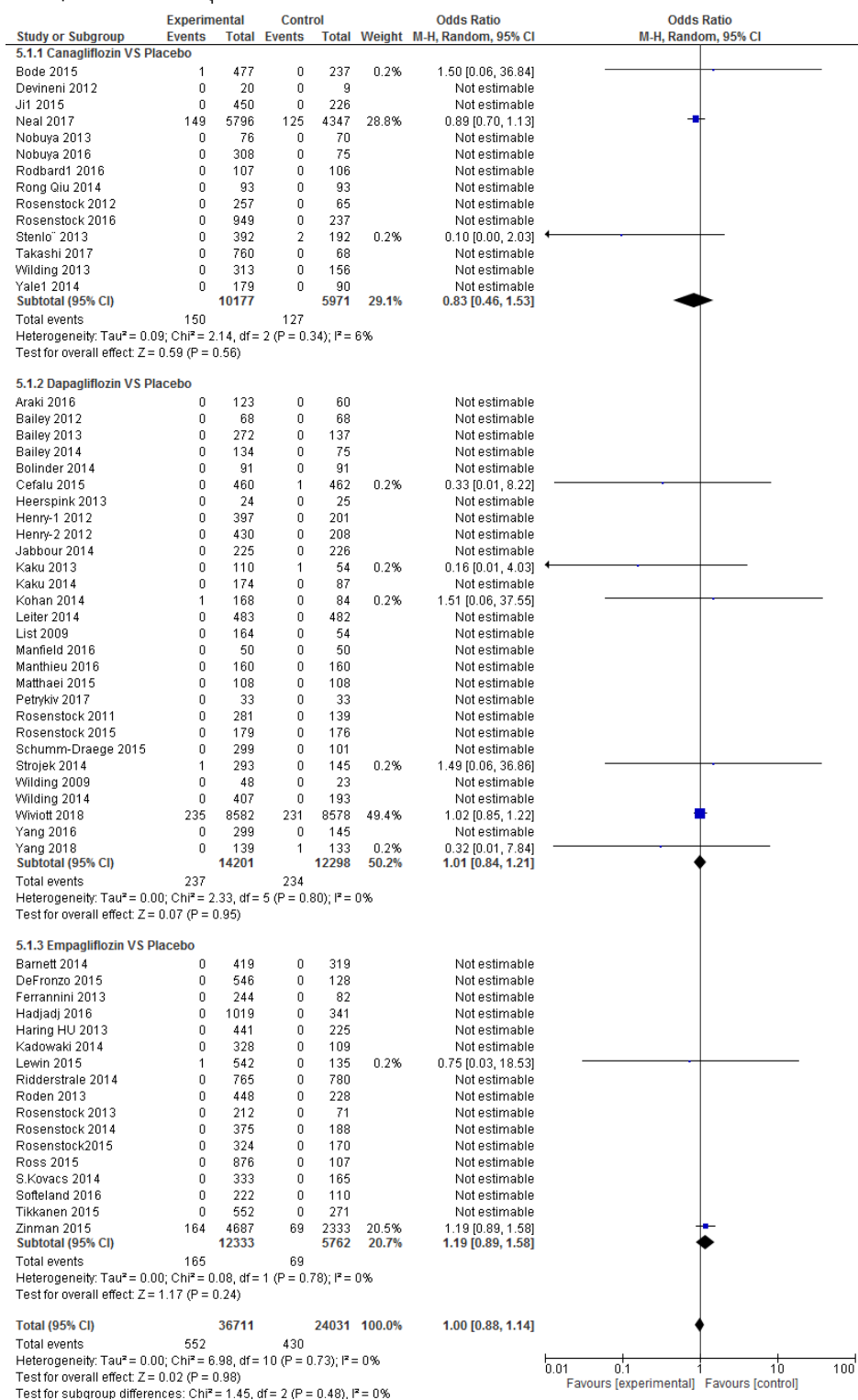
3.2 Funnel plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด CHF



รูปที่ 19 แสดง Funnel plot ของการเกิดภาวะหัวใจวาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

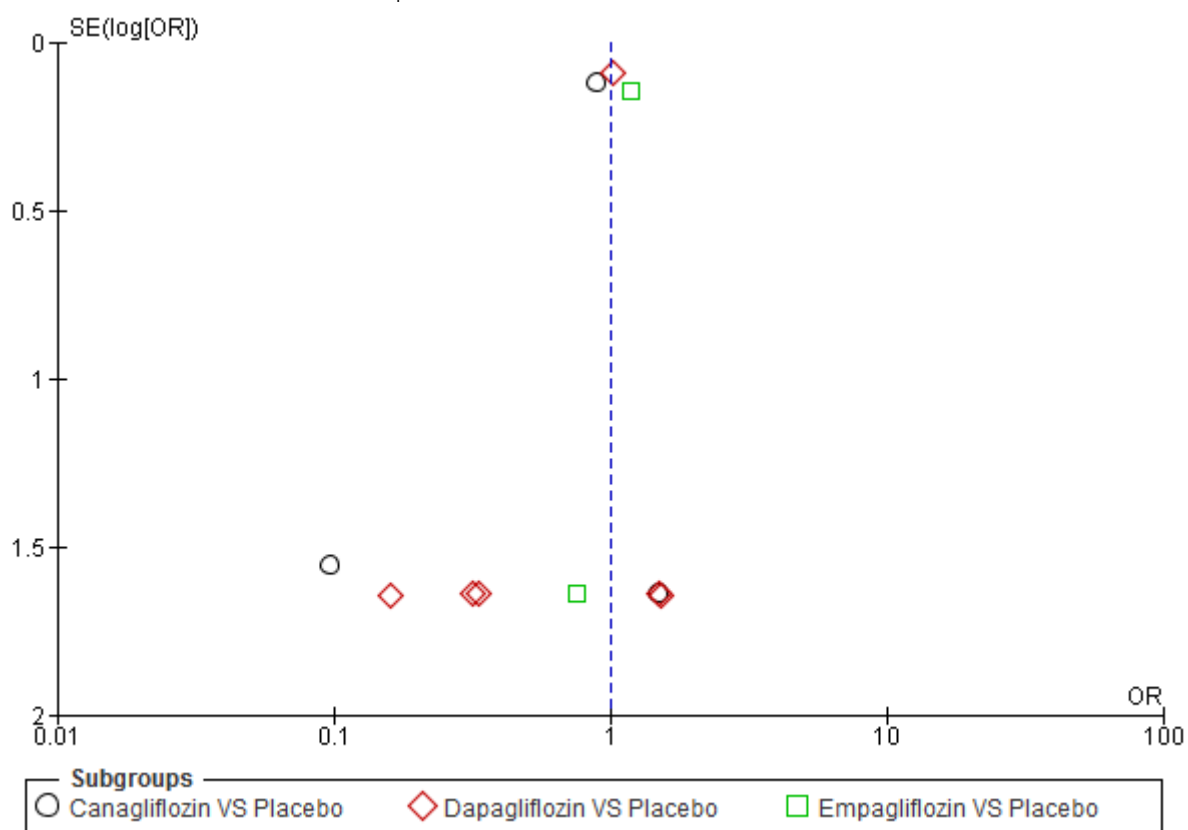
จากผลการศึกษาการเกิด CHF พบว่า เมื่อพิจารณาถึงค่า I² Forset plot โดยพบว่าหากพิจารณาความแตกต่างของยาแต่ละตัวคือ Cangliflozin Dapagliflozin และ Empagliflozin รวมถึงเมื่อพิจารณาถึงกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่ามีค่า I² เท่ากับ 0 แสดงถึง Low heterogeneity การศึกษาที่ใช้แสดงผลในทิศทางเดียวกัน และหากพิจารณา Funnel plot พบว่าไม่มีความสมมาตรของแต่ละการศึกษาในยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งแสดงถึงการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณอาจมี publication bias อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาประสิทธิภาพของยา Dapagliflozin ที่มีผลต่อ publication bias อย่างไรก็ตามการศึกษาหลักโดย Wivott 2018 แสดงผลการศึกษาที่เป็นไปแนวทางเดียวกันกับการศึกษารวมของกลุ่มยา SGLT-2 inhibitors

4.1 Forrest plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด Stroke



รูปที่ 20 แสดง Forrest plot ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

3.2 Funnel plot ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการเกิด Stroke

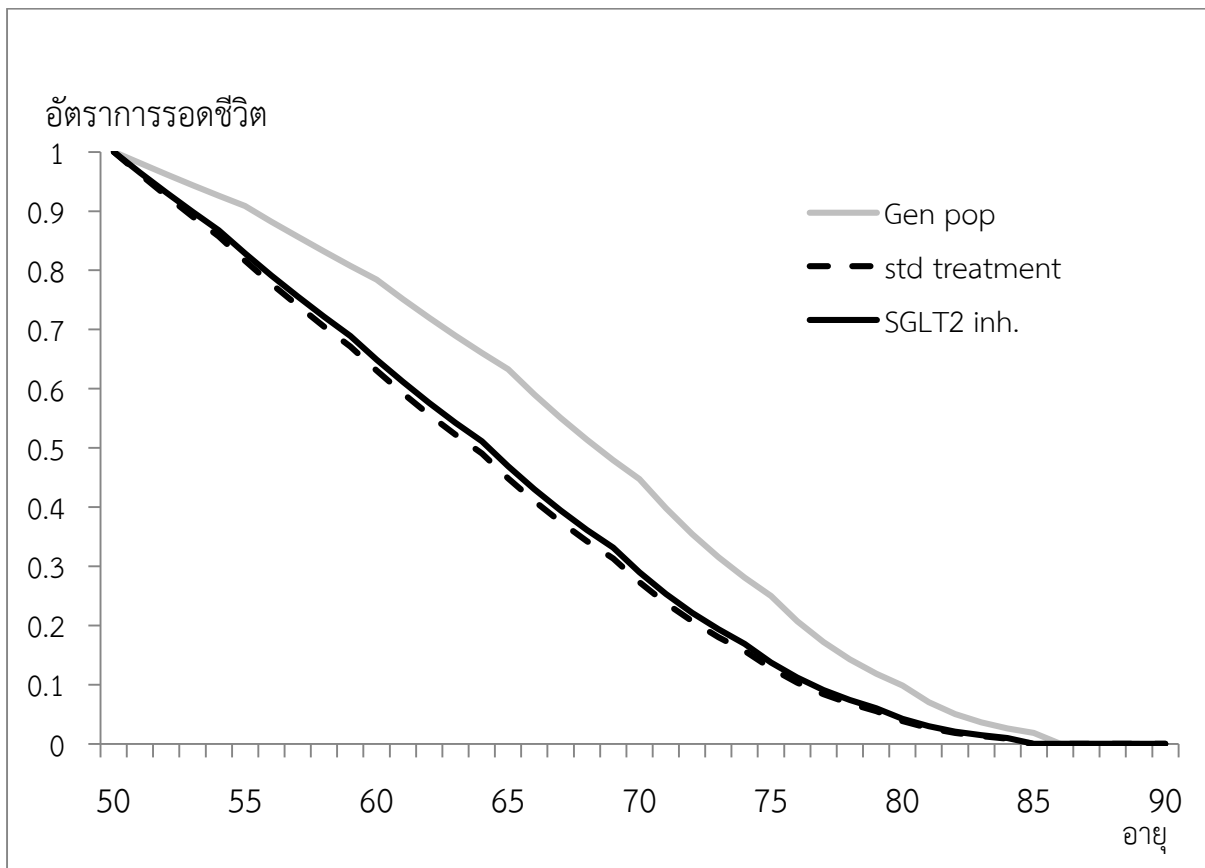


รูปที่ 21 แสดง Funnel plot ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

จากผลการศึกษาการเกิด stroke พบว่า เมื่อพิจารณาถึงค่า I^2 Forset plot โดยพบว่าหากพิจารณาความแตกต่างของยาแต่ละตัวคือ Canagliflozin Dapagliflozin และ Empagliflozin รวมถึงเมื่อพิจารณาถึงกลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่ามีค่า I^2 สูงสุด เท่ากับ 6 แสดงถึง Low heterogeneity การศึกษาที่ใช้แสดงผลในทิศทางเดียวกัน และหากพิจารณา Funnel plot พบว่าไม่มีความสมมาตรของแต่ละการศึกษาในยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งแสดงถึงการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อถักมี publication bias

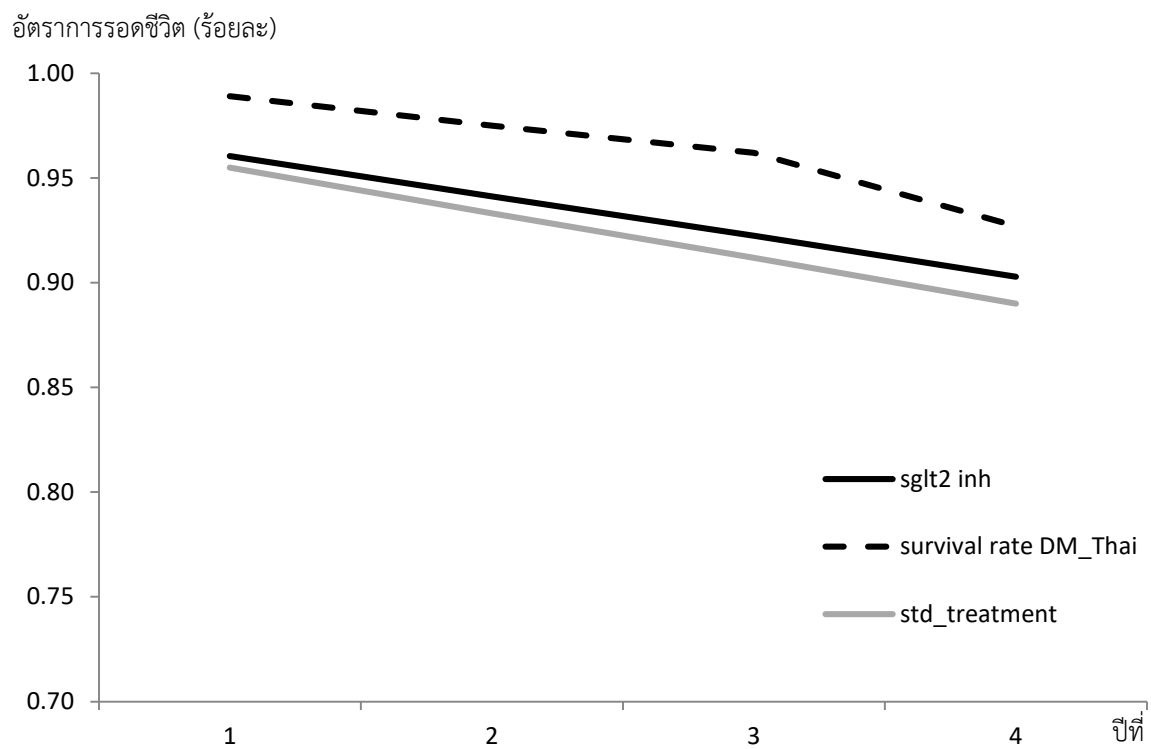
ภาคผนวกที่ 2 Model validation

จากการทำ model validation เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาหลอก (การรักษามาตรฐาน) และได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตของประชากรไทย เริ่มต้นที่อายุ 50 ปี อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองต่ำกว่าอัตราการรอดชีวิตของประชากรไทย เนื่องจากผู้ป่วยในแบบจำลองจะเกิดโรคแทรกซ้อนและมีโอกาสเข้าสู่สถานะสุขภาพของการเสียชีวิตได้



รูปที่ 22 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลประชากรไทย

นอกจากนี้ยังมีการทำ model validation ของการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย เป็นเวลา 4 ปี โดยผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 52.9 (42.9-62.9) ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตในแบบจำลองน้อยกว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานของประเทศไทย อาจมีสาเหตุจากอายุข้อมูลป่วยในการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 42 ปี ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยเริ่มต้นที่ใช้ในแบบจำลอง



รูปที่ 23 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในแบบจำลองเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย

ภาคผนวกที่ 3 ข้อมูลร้อยละ Glycated hemoglobin (HbA1C)

จากข้อมูล baseline characteristics ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SGLT-2 inhibitor และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แสดงข้อมูล HbA1C ในแต่ละการศึกษาที่นำมาทำ meta-analysis เพื่อดูอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำ ชนิดที่รุนแรง ดังแสดงในตารางที่ 12 จะเห็นว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า HbA1C ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลร้อยละ HbA1C จากข้อมูล baseline characteristics ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SGLT-2 inhibitor และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษา	กลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก
ยา Canagliflozin		
Bode 2015	7.8±0.8	7.8±0.8
Ji1 2015	8.0±0.9	7.9±0.9
Takashi 2017	8.1±0.9	7.9±0.8
Wilding 2013	8.1±0.9	8.1±0.9
ยา Dapagliflozin		
Jabbour 2014	8.0±0.8	7.9±0.8
Kohan 2014	8.2±1.0	8.5±1.3
Wilding 2014	8.6±0.8	8.5±0.8
Wiviott 2018	8.3±1.2	8.3±1.2
ยา Empagliflozin		
Barnett 2014	8.0±0.8	8.1±0.8
Rosenstock 2014	8.39±0.05	8.3±0.05
Rosenstock2015	8.3±0.1	8.1±0.1
Softeland 2016	7.9±0.8	7.8±0.8
Zinman 2015	8.1±0.8	8.1±0.8