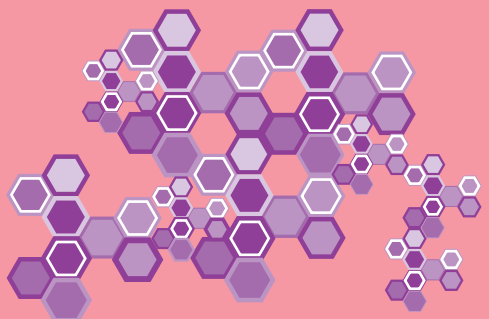


# การทบทวนวรรณกรรม การประเมินการใช้ Insulin analogue ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน

เลขที่เอกสาร 07001.01-312-2550



โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ  
Health Intervention and Technology Assessment Program



**โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ**  
**Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)**

การทบทวนวรรณกรรม  
**การประเมินการใช้ Insulin analogue ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน**

ตุลาคม 2550

ว่าง



## สารบัญ

<b>1</b>	<b>บทนำ</b>	<b>1</b>
1.1	ที่มา บริบทของประเทศไทย	1
1.2	อินซูลิน	3
<b>2</b>	<b>สาระสำคัญ</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>วัตถุประสงค์</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>การทบทวนทางคลินิก</b>	<b>8</b>
4.1	Short-acting insulin analogue	8
4.1.1	วิธีการศึกษา	8
4.1.2	ผลการศึกษา	9
4.1.3	สรุปผลการศึกษา	11
4.2	Long-acting insulin analogue	12
4.2.1	วิธีการศึกษา	12
4.2.2	ผลการศึกษา	13
4.2.3	สรุปผลการศึกษา	14
<b>5</b>	<b>การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์</b>	<b>15</b>
5.1	Short-acting insulin analogue	15
5.1.1	วิธีการศึกษา	15
5.1.2	ผลการศึกษา	15
5.1.3	สรุปผลการศึกษา	16
5.2	Long-acting insulin analogue	16
5.2.1	วิธีการศึกษา	16
5.2.2	ผลการศึกษา	17
5.2.3	สรุปผลการศึกษา	18
<b>6</b>	<b>ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม จิตวิทยาสังคม</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>บทสรุป</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>เอกสารอ้างอิง</b>	<b>20</b>



## Abbreviation

FBG	Fasting blood glucose
FPG	Fasting plasma glucose
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
HEED	Health Economic Evaluations Database
HI	Human insulin
HTA	Health Technology Assessment
IAsp	Insulin aspart
IGlu	Insulin glulisine
ILis	Insulin lispro
IGla	Insulin glargine
IDet	Insulin detemir
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NPH	Neutral Protamine Hagedorn insulin
OAD	Oral AntiDiabetes
WTP	Willingness to pay



## การทบทวนวรรณกรรม

### การประเมินการใช้ Insulin analogue ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน

#### 1 บทนำ

##### 1.1 ที่มา บริบทของประเทศไทย

##### a) โรคเบาหวาน

คือ ภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ เกิดขึ้นเนื่องจากร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือด ซึ่งได้จากอาหารไปใช้ได้ตามปกติ

##### b) ประเภทของโรคเบาหวาน

- โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type I Diabetes Mellitus) หมายถึง โรคเบาหวานชนิดที่เกิดจากการทำลายเบตาเซลล์ของตับอ่อนส่วนใหญ่เกิดจาก autoimmune ส่วนน้อยจะไม่ทราบสาเหตุ โรคเบาหวานชนิดนี้จำเป็นต้องใช้อินซูลิน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ Ketoacidosis
- โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type II Diabetes Mellitus) หมายถึง โรคเบาหวานที่เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินร่วมกับความผิดปกติในการหลั่งอินซูลินของตับอ่อน ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด
- โรคเบาหวานชนิดที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ (Other specific types of diabetes) ได้แก่ โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทราบชนิดชัดเจน โรคของตับอ่อน ความผิดปกติของฮอร์โมน ยาหรือสารเคมีและอื่นๆ
- โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational Diabetes Mellitus) หมายถึง โรคเบาหวานหรือความผิดปกติของความทนต่อกลูโคสที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์

##### c) เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน [1]

- ในผู้ใหญ่ ระดับกลูโคสในพลาสมาขณะอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้งหรือ
- ระดับกลูโคสในพลาสมาเมื่อเวลาใดก็ได้ (casual plasma glucose ; PG) มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. ร่วมกับมีอาการของโรคเบาหวาน (ปัสสาวะมาก ตื่นน้ำมาก น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ) หรือ
- ระดับกลูโคสในพลาสมาที่ 2 ชั่วโมง (2hPG) หลังการดื่มน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม (75 g. oral glucose tolerance test ; OGTT) มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง



d) การรักษา [2]

- โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งร่างกายไม่สามารถผลิตอินซูลิน หรือผลิตได้น้อย จำเป็นต้องได้รับยาฉีดอินซูลินทุกวันเพื่อเลียนแบบการหลั่งอินซูลินตามธรรมชาติในคนปกติ
- โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากที่ใช้มาตรการควบคุมอาหาร และออกกำลังกายไม่ได้ผลดี ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานอย่างน้อย 1 ชนิด และบางรายอาจต้องใช้ยาฉีดอินซูลินร่วมด้วย
- โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ไม่ควรใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน เนื่องจากยาสามารถผ่านรกได้ จึงต้องใช้ยาฉีดอินซูลิน
- ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ส่วนใหญ่จะฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1-2 ครั้ง โดยให้ก่อนอาหารเช้า จำนวน 2/3 ของขนาดยาต่อวัน และก่อนอาหารเย็น จำนวน 1/3 ของขนาดยาต่อวัน ในผู้ป่วยบางรายอาจได้รับอินซูลินชนิดผสมระหว่าง short-acting insulin (regular insulin) และ intermediate-acting insulin (NPH) ในสัดส่วน 30 : 70
- ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบ Intensive insulin therapy ซึ่งจะต้องได้รับอินซูลินอย่างน้อยวันละ 3 ครั้ง โดยวิธี multiple daily injections, pen หรือ insulin pump ขนาดอินซูลินที่ใช้จะปรับตามระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหาร ชนิดอาหารที่รับประทาน และการออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังจะต้องติดตามวัดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างน้อยวันละ 4 ครั้ง การรักษาด้วยวิธีนี้ จะช่วยให้สามารถควบคุมระดับ HbA1c ในระยะยาวได้ดี ลดความเสี่ยงของ microvascular complications
- การให้อินซูลินอย่างต่อเนื่อง (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) เป็นการใช้เครื่อง Insulin Pump ซึ่งเป็นอุปกรณ์เล็กๆ ที่ทำงานด้วยแบตเตอรี่ ให้ยาเข้าสู่ร่างกายตลอดเวลาทางเข็มที่สอดเข้าใต้ผิวหนัง สามารถปรับตั้งปริมาณอินซูลินได้ตามอัตราและเวลาที่ต้องการ ควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดวันละ 4-8 ครั้ง เพื่อปรับอัตราและขนาดอินซูลิน และเมื่อสงสัยว่าจะมีระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ

e) โรคเบาหวานในคนไทย [3]

ประเทศไทยมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณร้อยละ 95-96.3 ของจำนวนผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด [4] จากการสำรวจสภาวะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย โดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 3 พ.ศ. 2546-2547 ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด (FBS) พบความชุกของโรคเบาหวานในประชากรชายและหญิงเป็นร้อยละ 6.4 และ 7.3 ตามลำดับ ความชุกมีแนวโน้มสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น และพบความชุกสูงสุดที่กลุ่มอายุ 60 ถึง 69 ปี



## 1.2 อินซูลิน [2]

อินซูลินที่มีใช้ในระยแรกนำมาจากสัตว์ (หมู วัว) ต่อมาในราวปี ค.ศ.1980 มีการใช้เทคโนโลยี recombinant DNA ในการผลิต human insulin ซึ่งมี antigenic reaction ลดลง ผลข้างเคียงน้อย และดูดซึมได้ดีกว่า ล่าสุดได้มีการพัฒนา insulin analogue โดยการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของกรดอะมิโนในโมเลกุลอินซูลิน ทำให้คุณสมบัติทาง physicochemical เปลี่ยนแปลงไป

มีการใช้กรรมวิธีทางเภสัชกรรมทำให้อินซูลินมีระยะเวลาการออกฤทธิ์แตกต่างกัน เช่น การเติมโปรตีน protamine ทำให้ได้ Intermediate-acting insulin เช่น NPH หรือการเติม zinc ทำให้ได้ Intermediate หรือ long-acting insulin เช่น Lente, Ultralente จึงสามารถแบ่งชนิดของอินซูลิน ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้ดังตารางที่ 1

Short-acting insulin ใช้เพื่อเลียนแบบการตอบสนองของ endogenous insulin ต่ออาหารที่รับประทาน (bolus insulin) เพื่อปรับภาวะ hyperglycaemia ในขณะที่ intermediate / long-acting insulin ใช้เพื่อรักษาระดับอินซูลินที่มีปริมาณน้อยในกระแสเลือด (basal insulin) โดยไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร แต่มีหน้าที่ควบคุม lipolysis และ output of hepatic glucose

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของอินซูลินตามระยะเวลาการออกฤทธิ์

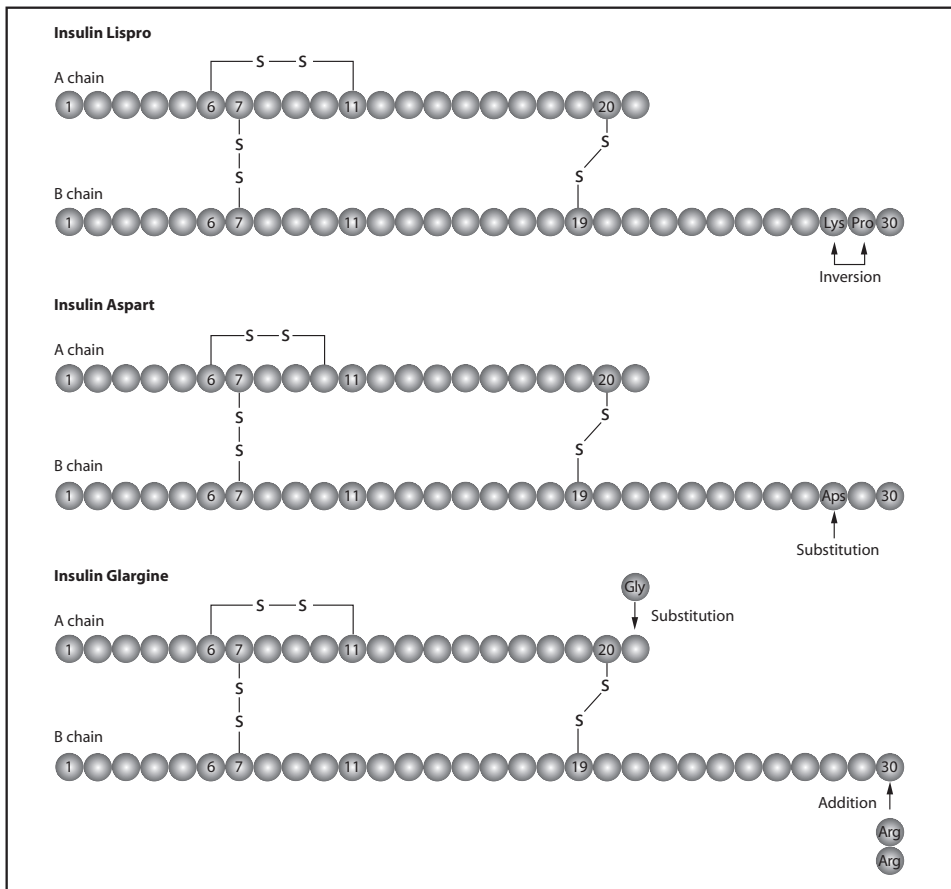
Insulin Preparation	Onset (hr)	Peak (hr)	Duration (hr)
<b>1. Short-acting</b>			
- Lispro, Aspart, Glulisine (analogue)	5-15 min	1-2	4-6
- Regular (soluble)	0.5-1	2-4	6-10
<b>2. Intermediate-acting</b>			
- NPH (isophane)	1-4	5-10	10-16
- Lente (insulin zinc suspension)			
<b>3. Long-acting</b>			
- Ultralente (extended insulin zinc susp)	2-4	8-16	16-20
- Glargine (analogue)	1-2	Flat	24
- Detemir (analogue)	1-2	Flat	18-24
<b>4. Combinations</b>			
- 70/30 (70%NPH / 30%regular)	0.5-1	Dual	10-16
- 50/50 (50%NPH / 50%regular)	0.5-1	Dual	10-16



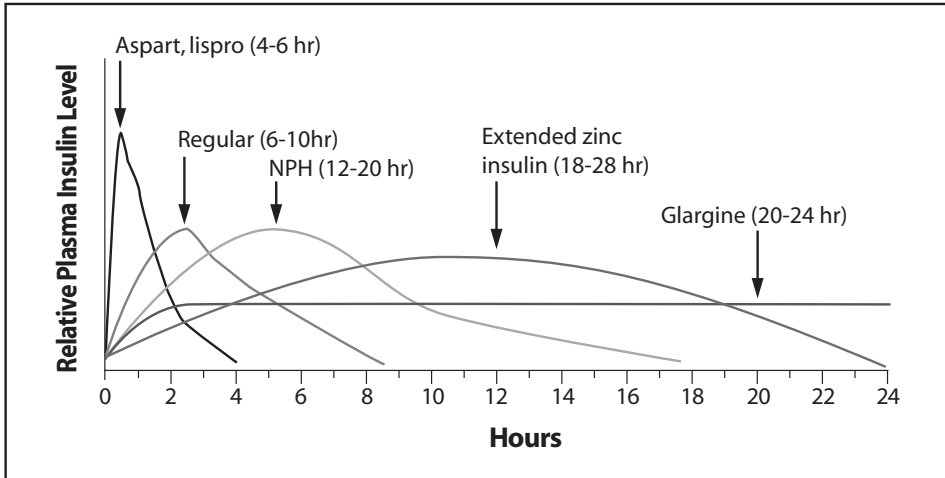
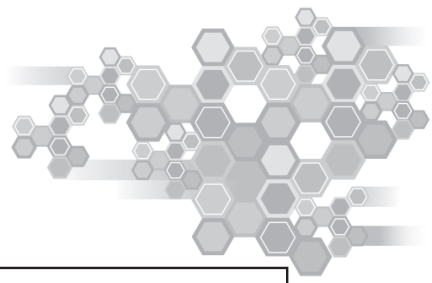
### 1.2.1 Insulin analogue

#### a) Short-Acting insulin analogue [1, 5]

เนื่องจากโมเลกุลอินซูลินเป็น polypeptide ที่ประกอบด้วย A chain (21 amino acids) และ B chain (30 amino acid) มีข้อจำกัดคือ กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26-30 ของ B chain ซึ่งไม่ใช่ส่วนสำคัญในการจับกับ insulin receptor แต่เป็นส่วนที่ก่อให้เกิดการจับกันเองเป็น dimer หรือ hexamer ซึ่งดูดซึมยากกว่า monomers การดัดแปลงโมเลกุล ในส่วนนี้ทำให้เกิด Short-Acting insulin analogue เมื่อฉีดเข้าสู่ใต้ผิวหนังจะแตกตัวเป็น monomers ทำให้ใช้เวลาในการดูดซึมสั้นกว่าครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับ regular insulin และมีระดับยาในกระแสเลือดมากกว่าเท่าตัว ดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 โมเลกุล Insulin analogue



รูปที่ 2 ระดับอินซูลินในกระแสเลือดของอินซูลินชนิดต่างๆ

- Insulin Lispro (ILis) เป็น Short-Acting insulin analogue ชนิดแรกที่ได้รับการพัฒนา เกิดจากการสลับตำแหน่งกันของกรดอะมิโน proline และ lysine ตำแหน่งที่ 28 และ 29 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ในปี ค.ศ.1996
- Insulin Aspart (IAsp) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน proline ด้วย aspartic acid ในตำแหน่งที่ 28 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ในปี ค.ศ.2000
- Insulin Glulisine (IGlu) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน glutamine ด้วย lysine ในตำแหน่งที่ 29 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ในปี ค.ศ.2004

**b) Long-Acting insulin analogue [5]**

- Insulin Glargine (IGla) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน asparagine ด้วย glycine ในตำแหน่งที่ 21 ของ A Chain และเพิ่มกรดอะมิโน arginine อีก 2 ตัวในตำแหน่งที่ 30 ของ B Chain ทำให้เกิด shift in the isoelectric point ส่งผลให้โมเลกุลจับกันเป็นก้อนอยู่ในบริเวณที่ฉีด และค่อยๆ ปลดปล่อยอินซูลินเข้ากระแสเลือดอย่างช้าๆ ไม่มี peak (peakless) มีฤทธิ์อยู่ได้นาน สามารถให้ยาวันละครั้ง การฉีดในบริเวณที่แตกต่างกันจะมีอัตราการดูดซึมไม่แตกต่างกัน ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ในปี ค.ศ.2000
- Insulin Detemir (IDet) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 30 ของ B Chain ด้วย 14-C-fatty acid chain (myristic acid) ส่งผลให้ IDet จับกันเอง และจับกับโปรตีน albumin ในบริเวณที่ฉีด ทำให้ดูดซึมช้า ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ในปี ค.ศ.2005



## 1.2.2 Insulin analogue ในประเทศไทย [6, 7]

ในประเทศไทยเริ่มมีการใช้ Insulin analogue ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 และในปี พ.ศ. 2547 Insulin lispro และ Biphasic insulin lispro (Insulin lispro + Insulin lispro protamine) ได้รับการบรรจุเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติหมวด ง<sup>1</sup> (ให้ใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วย เกิด hypoglycaemia บ่อยเมื่อใช้ conventional insulin หรือเพื่อควบคุมภาวะ postprandial hyperglycaemia) ตารางที่ 2 แสดงการขึ้นทะเบียน Insulin analogue ในประเทศไทย

ตารางที่ 2 การขึ้นทะเบียน Insulin analogue ในประเทศไทย

ชื่อการค้า	สูตร	ทะเบียนยา	วันที่ได้รับอนุมัติ	บริษัท
<b>Short-Acting</b>				
Humalog	Insulin lispro	1C 145/41(N)	8 พ.ค. 45	Eli Lilly
Novorapid penfill	Insulin aspart	1C 52/43(N)	18 เม.ย. 49	Novo Nordisk Pharm
Novorapid flexpen	Insulin aspart	1C 98/46(NC)	24 พ.ย. 46	Novo Nordisk Pharm
Apidra	Insulin glulisine	1C 160/49(NC)	6 ต.ค. 49	Sanofi-Aventis
<b>Long-Acting</b>				
Lantus	Insulin glargine	1C 78/45(N)	18 พ.ย. 48	Sanofi-Aventis
Lantus optiset pen	Insulin glargine	1C 47/50(N)	28 มี.ค. 50	Sanofi-Aventis
Levemir flexpen	Insulin detemir	1C 106/48(NC)	n/a	Novo Nordisk Pharm
Levemir penfill	Insulin detemir	1C 107/48(NC)	n/a	Novo Nordisk Pharm
<b>Combinations</b>				
Humalog mix 25	Insulin lispro	1C 105/42(N)	5 ก.ค. 45	Eli Lilly
Novomix 30 penfill	Insulin aspart	1C 89/45(N)	23 เม.ย. 48	Novo Nordisk Pharm
Novomix 30 flexpen	Insulin aspart	1C 99/46(N)	21 เม.ย. 49	Novo Nordisk Pharm

ที่มา : กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

<sup>1</sup> ยาบัญชี ง คือยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุสมผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภา หรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (Drug Utilization Evaluation, DUE) โดยต้องมีการเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านั้นเพื่อตรวจสอบในอนาคตได้



ตารางที่ 3 ราคาอินซูลินที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ประเภท	ชื่อการค้า	บรรจุ	ราคา /บรรจุ*	หมายเหตุ
<b>Short-Acting</b>				
Regular (Soluble)	Actrapid HM penfill	5 x 3 ml	684.8	
	Humulin R	1 x 10 ml	310.3	
	Actrapid HM	1 x 10 ml	310.3	
Insulin lispro	Humalog	5 x 3 ml	1,498.0	
Insulin aspart	Novorapid flexpen	5 x 3 ml	2,568.0	
	Novorapid penfill	5 x 3 ml	1,284.0	
Insulin glulisine	Apidra	5 x 3 ml	n/a	ยังไม่วางจำหน่าย
<b>Intermediate-Acting</b>				
NPH (Isophane)	Humulin N Cartridge	5 x 3 ml	642.0	
	Insulatard HM penfill	5 x 3 ml	684.8	
	Humulin N NPH	1 x 10 ml	310.3	
	Insulatard HM	1 x 10 ml	310.3	
	Gensulin N	1 x 10 ml	224.3	
Zn suspension	Monotard HM	1 x 10 ml	310.3	
<b>Long-Acting</b>				
Insulin glargine	Lantus optiset pen	5 x 3 ml	3,852.0	
	Lantus	1 x 10 ml	2,675.0	
Insulin detemir	Levemir flexpen	5 x 3 ml	3,210.0	
<b>Combinations</b>				
	Humulin 70/30	1 x 10 ml	310.3	
	Humulin 70/30	5 x 3 ml	924.5	
	Novomix 30 penfill	5 x 3 ml	1,284.0	
	Novomix 30 flexpen	5 x 3 ml	2,568.0	
	Humalog mix 25	5 x 3 ml	1,498.0	

\* หน่วย : บาท

ที่มา : ราคาอ้างอิง (มัธยฐาน) จากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยา กระทรวงสาธารณสุข  
(<http://dmsic.moph.go.th> cited 10 Sep 2007)



## 2 สารสำคัญ

เนื่องจาก Insulin analogue มีราคาแพงกว่าอินซูลินแบบเดิมที่ใช้อยู่ จึงมีข้อสงสัยว่า Insulin analogue มีความเหมาะสมหรือไม่ที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ทุกรายหรือผู้ป่วยเบาหวานเฉพาะกลุ่ม รายงานฉบับนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลของ Insulin analogue ในด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) และด้านเศรษฐศาสตร์ (economic implication) จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในต่างประเทศ เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจที่จะดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

## 3 วัตถุประสงค์

ทบทวนวรรณกรรมของ Insulin analogue ในด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) และด้านเศรษฐศาสตร์ (economic implication)

## 4 การทบทวนทางคลินิก

### 4.1 Short-acting insulin analogue

#### 4.1.1 วิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมจาก 2 แหล่ง ได้แก่

#### a) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [1]

ทบทวนวรรณกรรมแบบ Systematic review และ Meta-analysis ของ short-acting insulin analogue ในด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE, BIOSIS Preview, PASCAL and EMBASE ระหว่าง ปี ค.ศ. 1990-January 2006 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

Study design	: Randomized controlled trial
Population group	: Diabetic patients (type I, type II, GDM)
Intervention	: Short-acting insulin analogue (ILis, IAsp, IGLu)
Comparator	: Conventional human insulin or Oral AntiDiabetes
Outcomes	: glycemic control (HbA1c level, blood glucose level), hypoglycemic episodes, adverse events, mortality, quality of life and complications from diabetes.

คัดเลือกได้จำนวน 86 งานวิจัย แบ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 1 จำนวน 47 งานวิจัย การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 26 งานวิจัย การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 จำนวน 10 งานวิจัย และการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานตั้งครรภ์ จำนวน 3 งานวิจัย



## b) The Cochrane Collaboration [8]

บททวนวรรณกรรมแบบ Systematic review และ Meta-analysis ของ short-acting insulin analogue เปรียบเทียบกับ regular human insulin ในด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ The Cochrane Library, MEDLINE and EMBASE ระหว่าง ปี ค.ศ. 1990-September 2005 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก ดังนี้

Study design	: Randomized controlled trials (blind and open, parallel and cross-over design) with a treatment $\geq$ 4 week
Population group	: Diabetic patients (type I, type II, GDM)
Intervention	: Short-acting insulin analogue (ILis, IAsp, IGlu)
Comparator	: Regular human insulin
Outcomes	: glycemic control (HbA1c level, blood glucose level), hypoglycemic episodes, adverse events, mortality, quality of life and complications from diabetes

คัดเลือกได้จำนวน 80 ฉบับ แต่คัดออก 31 ฉบับ สาเหตุหลักคือไม่มีตัวเปรียบเทียบ ไม่ใช่การศึกษาแบบ Randomized controlled trial มีการซ้ำกันเนื่องจากบางการศึกษาเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาแบบ multi center และระยะเวลาการให้ intervention น้อยกว่า 1 เดือน จึงเหลือ 49 ฉบับ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 27 ฉบับ การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 8 ฉบับ การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 จำนวน 6 ฉบับ การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเด็ก 4 ฉบับ การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ 1 ฉบับ และการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานตั้งครรภ์ จำนวน 3 ฉบับ

### 4.1.2 ผลการศึกษา

ผลการทบทวนวรรณกรรมจากทั้งสองแหล่ง [1, 8] ให้ผลการศึกษาในทิศทางเดียวกัน ดังนี้

- การใช้ short-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1
  - กลุ่มที่ได้รับ ILis หรือ IAsp มีระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI เล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ใช้ Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) หรือกลุ่มผู้ใหญ่ที่ทำการศึกษานานกว่า 3 เดือน พบว่าระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างชัดเจน สำหรับการใช้ ILis ในเด็ก พบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างจากการใช้ HI อย่างไรก็ตาม ในการทดสอบความไว (sensitivity analysis) [8] พบว่าในกลุ่มงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง รายงานว่าการลดลงของระดับ HbA1c ของกลุ่มที่ใช้ insulin analogue ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ HI



- กลุ่มที่ได้รับ ILis มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารต่ำกว่า ส่วนระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและก่อนอาหารไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ HI
- กลุ่มที่ได้รับ ILis และกลุ่มที่ได้รับ HI มีอัตราการเกิด overall and severe hypoglycemia ไม่แตกต่างกัน ส่วนอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ILis มีอัตราต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนกลุ่มที่ได้รับ IAsp หรือ IGlu เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI พบว่าอัตราการเกิด overall, severe และ nocturnal hypoglycemia ไม่แตกต่างกัน
- มีการรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ (ไม่รวม hypoglycemia) น้อยมากเท่าที่พบ เช่น headache, pharyngitis, rhinitis, upper respiratory infection, injection site reaction อาการเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการรักษา ดังนั้นสรุปได้ว่าไม่มีความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ใช้ short-acting insulin analogue กับกลุ่มที่ใช้ HI
- อัตราการตายไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ short-acting insulin analogue กับกลุ่มที่ใช้ HI
- ระดับคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ILis กับกลุ่มที่ได้รับ HI แต่กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ชอบใช้ ILis มากกว่า HI เนื่องจากมีความสะดวกในการใช้ คือ สามารถให้ยาก่อนอาหารทันที ต่างจาก HI ที่ต้องให้ยาก่อนอาหารอย่างน้อยครึ่งชั่วโมง
- การใช้ short-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
  - กลุ่มที่ได้รับ short-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI แล้ว ไม่มีความแตกต่างของระดับ HbA1c แต่ในกลุ่มที่ใช้ ILis หรือ Biphasic IAsp มีระดับ HbA1c ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Sulfonylurea
  - กลุ่มที่ได้รับ ILis หรือ IAsp สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (post-prandial blood glucose level) ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ OAD หรือ HI ส่วนระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารหรือก่อนอาหาร ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้
  - กลุ่มที่ได้รับ short-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) มีอัตราการเกิด overall, nocturnal and severe hypoglycemia ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ HI
  - มีข้อมูลด้านอัตราการตายน้อยมาก และข้อมูลที่มีอยู่ไม่สอดคล้องกัน



- มีการศึกษาด้านคุณภาพชีวิตน้อยมาก ส่วนระดับความพึงพอใจในด้านการรักษาพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ ILis และ กลุ่มที่ใช้ HI
- การใช้ short-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานที่ดั่งครรภ์
  - ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ HbA1c หรืออัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยรวม ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ILis เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI
  - มี 2 การศึกษาระบุว่ากลุ่มที่ได้รับ ILis มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.1.3 สรุปผลการศึกษา

##### a) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

- ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ ILis หรือ IAsp เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI พบว่ามีระดับ HbA1c ต่ำกว่าเล็กน้อย ในกลุ่มที่ใช้ CSII หรือกลุ่มผู้ใหญ่ที่ทำการศึกษานานกว่า 3 เดือน พบว่าระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างชัดเจน สำหรับการที่ใช้ ILis ในเด็กพบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างจากการใช้ HI ส่วนอัตราการเกิด over all and severe hypoglycemia ไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ใช้ ILis มีอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างมีนัยสำคัญ
- ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ short-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI พบว่าระดับ HbA1c, อัตราการเกิด hypoglycemia และคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่ถ้าเทียบกับ OAD แล้ว กลุ่มที่ได้รับ short-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) มีระดับ HbA1c ลดลงและระดับความพึงพอใจมากกว่า
- การใช้ short-acting insulin analogue ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ดั่งครรภ์ พบว่าระดับ HbA1c ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ HI

##### b) The Cochrane Collaboration

- การใช้ short-acting insulin analogue มีผลดีด้านคลินิกไม่มากนักในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ควรมีความรอบคอบต่อการทำการตลาดของ insulin analogue จนกว่าจะมีข้อมูลยืนยันด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในระยะยาว





## 4.2 Long-acting insulin analogue

### 4.2.1 วิธีการศึกษา

บททวนวรรณกรรมจาก 2 แหล่งได้แก่

#### a) Health Technology Assessment (HTA) [9]

บททวนวรรณกรรมแบบ Systematic review ของ long-acting insulin analogue (IGla) เปรียบเทียบกับ other long-acting basal insulin ในด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) จาก 14 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เช่น The Cochrane Library, MEDLINE, NHS EED, DARE, EMBASE, etc เมื่อ January 2002 และรวบรวมข้อมูลจากรายงานการประชุมและการศึกษาอื่นๆ เช่น บทความ วิทยานิพนธ์ ฯลฯ มีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

Study design : Randomized controlled trials with a treatment  $\geq$  4 week  
Population group : Diabetic patients (type I, type II)  
Intervention : Long-acting insulin analogue (IGla)  
Comparator : other long-acting basal insulin  
Outcomes : glycemic control (HbA1c level, blood glucose level), severe hypoglycemic episodes, adverse events, mortality, quality of life and complications from diabetes.

คัดเลือกได้จำนวน 13 ฉบับ ทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ prospective เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 8 ฉบับ (มีรายงานฉบับเต็ม 4 ฉบับ) การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 5 ฉบับ (มีรายงานฉบับเต็ม 2 ฉบับ) ส่วนใหญ่ไม่รายงานผลการศึกษาแยกกันระหว่างการใช้ NPH วันละ 1 ครั้ง กับ วันละ 2 ครั้ง หรือไม่รายงานเกี่ยวกับสูตรของ IGla ที่ใช้<sup>2</sup> ด้วยเหตุผลดังกล่าวทำให้ค่อนข้างสรุปผลการศึกษายากเกี่ยวกับความมีนัยสำคัญทางคลินิก

#### b) The Cochrane Collaboration [10]

บททวนวรรณกรรมแบบ Systematic review และ Meta-analysis ของ long-acting insulin analogue เปรียบเทียบกับ NPH ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE and the CRD Database (DARE, NHSEED, HTA) ปรับปรุงข้อมูลล่าสุดเมื่อ December 2006 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

<sup>2</sup> Insulin glargine มี 2 สูตรคือ IGla(80) และ IGla(30) ต่างกันที่ความเข้มข้นของ Zn เท่านั้น โดยมีความเข้มข้นเท่ากับ 80 และ 30 mcg/ml ตามลำดับ, LANTUS<sup>®</sup> มีความเข้มข้นของ Zn เท่ากับ 30 mcg/ml



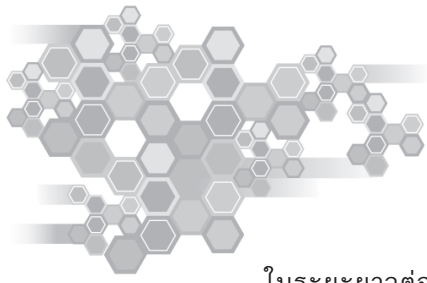
Study design	: Randomized controlled trials (blinded or open-label, parallel or cross-over design) with a treatment $\geq$ 24 weeks
Population group	: Adult with type II diabetes mellitus
Intervention	: Long-acting insulin analogue (IGIa or IDet)
Comparator	: NPH
Outcomes	: glycemic control as measured by HbA1c level, hypoglycemic episodes, adverse events, mortality, quality of life and late complications from diabetes

คัดเลือกได้จำนวน 9 ฉบับ ทั้งหมดได้รับการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษหลังปี ค.ศ. 2000 เป็นการเปรียบเทียบ IGIa กับ NPH จำนวน 7 ฉบับ เปรียบเทียบ detemir กับ NPH จำนวน 2 ฉบับ

#### 4.2.2 ผลการศึกษา

ผลการทบทวนวรรณกรรมจากทั้งสองแหล่ง ให้ผลการศึกษา ดังนี้

- การใช้ long-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 [9]
  - กลุ่มที่ได้รับ IGIa สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (FPG, FBG) ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ NPH อย่างมีนัยสำคัญ
  - IGIa ไม่ต่างจาก NPH ในการควบคุมระดับ HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1
  - กลุ่มที่ได้รับ IGIa(80) วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน มีอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ NPH วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน แต่ถ้าเทียบกับกลุ่มกลุ่มที่ได้รับ NPH วันละ 2 ครั้ง (เช้า ก่อนนอน) พบว่ามีอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ไม่ต่างกัน ส่วนกลุ่มที่ได้รับ IGIa (30) มีอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ NPH
  - กลุ่มที่ได้รับ IGIa มีอัตราการเกิด severe hypoglycemia ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ NPH
- การใช้ long-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [9, 10]
  - กลุ่มที่ได้รับ IGIa มีการลดลงของระดับ FBG และ HbA1c ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ NPH และกลุ่มที่ได้รับ IDet มีการลดลงของระดับ HbA1c ไม่ต่างจาก NPH เช่นกัน [9]
  - กลุ่มที่ได้รับ IGIa และ IDet มีอัตราการเกิด overall, symptomatic และ nocturnal hypoglycemia น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ NPH [10]
  - อัตราการเกิด severe hypoglycemia ในกลุ่มที่ได้รับ IGIa หรือ IDet ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ NPH [10]
  - ยังไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับผลของ long-acting insulin analogue (เมื่อเทียบกับ NPH)



ในระยะยาวต่ออาการแทรกซ้อนของเบาหวาน เช่น microvascular และ macrovascular complication แต่จากการที่ long-acting insulin analogue ให้ผลในการลดลงของระดับ FBG และ HbA1c ไม่ต่างจาก NPH ดังนั้นจึงพอจะคาดเดาได้ว่า long-acting insulin analogue ไม่น่าจะมีข้อดีไปกว่า NPH ด้านอาการแทรกซ้อนของเบาหวานระยะยาว [10]

- ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ long-acting insulin analogue
- อาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ long-acting insulin analogue
  - HTA [9] รายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่ คือ ปวดบริเวณที่ฉีด (injection site pain) โดยพบในกลุ่มที่ใช้ IGla มากกว่ากลุ่มที่ใช้ NPH อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี การหยุดใช้ยาจากอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ในขณะที่ The Cochrane [10] รายงานว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่ต่างกันระหว่าง IGla หรือ IDet เมื่อเทียบกับ NPH
  - เนื่องจาก IGla ผลิตด้วยเทคโนโลยี recombinant DNA โดยใช้ non-pathogenic laboratory strain of Escherichia coli ในการผลิต จึงอาจมีความกังวลในด้านความปลอดภัย แต่ในการศึกษาที่มีรายงานเกี่ยวกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่ออินซูลิน ไม่มีการศึกษาใดระบุว่ามีการเพิ่มขึ้นของ insulin antibodies [9]

#### 4.2.3 สรุปผลการศึกษา

##### a) Health Technology Assessment

- ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ใช้ IGla มีระดับ FBG ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ NPH ในขณะที่การลดลงของ HbA1c ไม่ต่างกัน
- ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การใช้ IGla ไม่มีข้อดีเหนือกว่า NPH ในการควบคุมระดับ FBG หรือ HbA1c
- IGla มีข้อดีเหนือกว่า NPH ในการลดอัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ก็ต่อเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NPH วันละ 1 ครั้งเท่านั้น
- อัตราการเกิด severe hypoglycemia ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ IGla เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NPH



## b) The Cochrane Collaboration

- ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ที่ได้รับการรักษาด้วย basal insulin) การใช้ long-acting insulin analogue ให้ผลทางคลินิกที่เหนือกว่า NPH เล็กน้อยในการลดอัตราการเกิด overall, symptomatic หรือ nocturnal hypoglycemia จึงควรระมัดระวังการใช้ IGla หรือ IDet จนกว่าจะมีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาวที่เพียงพอ

## 5 การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์

### 5.1 Short-acting insulin analogue

#### 5.1.1 วิธีการศึกษา

ศึกษาจาก Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [1] ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมแบบ Systematic review ของ short-acting insulin analogue ในด้านเศรษฐศาสตร์ จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE, BIOSIS Preview, PASCAL, EMBASE, Pubmed, The Cochrane Library and Health Economic Evaluations Database (HEED) ระหว่าง ปี ค.ศ. 1990-January 2006 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกดังนี้

Study design : full economic study (cost-minimization analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis) ; or partial economic study (cost analysis, cost comparison, cost-consequence analysis)

Population group : Diabetic patients (type I, type II, GDM)

Intervention : Short-acting insulin analogue (ILis, IAsp, IGlu)

Comparator : Conventional human insulin or Oral AntiDiabetes

คัดเลือกได้จำนวน 5 งานวิจัย ประกอบด้วย cost comparison 2 ฉบับ (Chen et al และ Hall et al) WTP analysis 1 ฉบับ (Aristides et al) และ WTP-based CBAs 2 ฉบับ (Davey et al และ Dranitsaris et al)

#### 5.1.2 ผลการศึกษา

- ผลการศึกษาของ Chen et al และ Hall et al สอดคล้องกัน คือ กลุ่มที่ใช้ ILis กับกลุ่มที่ใช้ HI มีต้นทุนค่ารักษาพยาบาล รวมทั้งหมด (total health care costs) ไม่แตกต่างกัน แม้ว่ากลุ่มที่ใช้ ILis จะมีต้นทุนค่ายาสูงกว่า แต่มีต้นทุนการรักษาตัวในโรงพยาบาลต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ HI ในขณะที่อัตราการมาใช้บริการทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในไม่แตกต่างกัน



- Aristides et al พบว่าจากการสำรวจผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ประเทศอังกฤษและยุโรปพบว่าถ้าค่ารักษาระหว่าง Biphasic ILis เท่ากับ HI 70/30 ผู้ป่วยจะเลือก Biphasic ILis เมื่อวิเคราะห์ความไว พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อ WTP มากที่สุด ได้แก่ อัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ความสะดวกในการปรับขนาดยา และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร 2 ชั่วโมง ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ด้วยสมการถดถอย พบว่าลักษณะประชากรที่มี WTP มาก ได้แก่ ผู้ที่มีประกันชีวิตเอกชนและระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานนาน
- Dranitsaris et al พบว่า WTP ต่อเดือนของ Biphasic ILis และ HI 70/30 เป็น C\$37.40 และ C\$2.12 ตามลำดับ มีผลต่าง (incremental WTP per month) เท่ากับ C\$35.28 แต่กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นคนทั่วไป ไม่ใช่กลุ่มที่ต้องใช้ short-acting insulin analogue ดังนั้น WTP ที่ได้ อาจไม่เหมาะสมนัก เมื่อวิเคราะห์ความไวพบว่าอายุและรายได้เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อ WTP
- Davey et al พบว่า WTP ต่อเดือนของผู้ที่เคยใช้ ILis และไม่เคยใช้ เป็น C\$51.04 และ C\$28.41 ตามลำดับ และอายุเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อ WTP โดยวัยกลางคนมี WTP มากกว่าวัยอื่นๆ

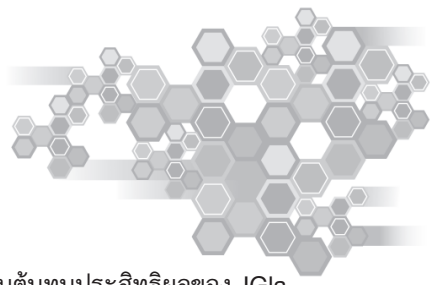
### 5.1.3 สรุปผลการศึกษา

- เมื่อเปรียบเทียบต้นทุนค่ารักษาพยาบาลพบว่า ILis ไม่ต่างจาก HI แต่เมื่อศึกษา WTP พบว่า ILis หรือ Biphasic ILis เหนือกว่า HI หรือ HI 70/30
- ข้อจำกัดของการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้เป็น 1) ทั้ง 5 การศึกษาได้รับทุนวิจัยจากบริษัทยา จึงควรใช้ความรอบคอบในการนำผลการศึกษาไปใช้ 2) ไม่พบการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์ที่เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 หรือเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจ 3) ผลการเปรียบเทียบต้นทุนค่ารักษาพยาบาลได้จาก claim data 12 เดือน ควรมีการศึกษาระยะยาวกว่านี้มายืนยันอีกครั้งหนึ่ง

## 5.2 Long-acting insulin analogue

### 5.2.1 วิธีการศึกษา

Health Technology Assessment [9] ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมแบบ Systematic review ของ long-acting insulin analogue ในด้านเศรษฐศาสตร์ ตั้งแต่ ปี ค.ศ.1966-February 2002 แต่ไม่พบการศึกษาใดๆ หลักฐานเท่าที่หาได้มีเพียงเอกสารของ Aventis ที่ส่งให้ National



Institute for Clinical Excellence (NICE) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของ IGla กับ NPH ซึ่งที่มงาน HTA พบว่าแบบจำลองมีข้อผิดพลาดเกี่ยวกับการตั้งสมมติฐานและวิธีการคำนวณ ส่งผลให้ cost/QALY มีค่าต่ำ ที่มงาน HTA จึงสร้างแบบจำลองและวิเคราะห์อีกครั้ง โดยทำการปรับค่าของตัวแปรต่างๆ โดยเฉพาะ utility ที่เพิ่มขึ้นจากการหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ 1 ครั้ง

จากการสืบค้นการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของ long-acting insulin analogue พบงานวิจัยของ Miller et al [11] ซึ่งศึกษาการใช้ทรัพยากรทางสุขภาพและค่าใช้จ่ายอันเนื่องมาจากการใช้ IGla ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลทหารผ่านศึก ประเทศอเมริกา โดยเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ IGla จำนวน 5,064 ราย กับกลุ่มที่ใช้อินซูลินชนิดอื่นจำนวน 69,944 ราย เป็นระยะเวลา 12 เดือน ทำการจับคู่แบบ 14:1 (ตัวแปรที่ควบคุม เช่น ลักษณะประชากร โรคร่วม ระดับ HbA1c ความรุนแรงของโรค) จำนวนผลต่างของการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์และค่าใช้จ่ายของแต่ละคู่ แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

### 5.2.2 ผลการศึกษา

- ต้นทุนประสิทธิผลของ IGla ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีค่าเท่ากับ £3,496 - 4,978 / QALY ขึ้นกับวิธีการให้ยา (vial, cartridge or pen) เมื่อวิเคราะห์ความไวพบว่าต้นทุนมีความไวต่อ utility gained from reducing fear of hypoglycaemic ซึ่งหากมีค่าเป็นศูนย์จะส่งผลให้มีต้นทุน £389,356-554,411 / QALY
- ต้นทุนประสิทธิผลของ IGla ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าเท่ากับ £32,508-43,411 / QALY ขึ้นกับวิธีการให้ยา (vial, cartridge or pen) สาเหตุที่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีต้นทุนสูงกว่า เนื่องจากจำนวนครั้งของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เสี่ยงได้มีค่าน้อยกว่า คือสามารถเสี่ยงได้เพียง 3 ครั้ง/ราย/ปี เมื่อวิเคราะห์ความไวพบว่าต้นทุนมีความไวต่อ utility gained from reducing fear of hypoglycaemic ซึ่งหากมีค่าเป็นศูนย์จะส่งผลให้มีต้นทุน £7,649,327-10,214,864 / QALY
- ผลการศึกษาของ Miller et al พบว่ากลุ่มที่ใช้ IGla มีจำนวนวันนอนลดลง 2.4 วันนอน/ราย/ปี ค่าใช้จ่ายผู้ป่วยในลดลง 820 ดอลลาร์/ราย/ปี ในขณะที่จำนวนครั้งผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้น 1.6 ครั้ง/ราย/ปี ค่าใช้จ่ายผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้น 279 ดอลลาร์/ราย/ปี เมื่อพิจารณาภาพรวมของค่าใช้จ่ายพบว่า ผู้ที่ใช้ IGla มีค่ายาเพิ่มขึ้น 374 ดอลลาร์/ราย/ปี แต่ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพทั้งหมดลดลง 166 ดอลลาร์/ราย/ปี (95%CI = -\$290 to \$622) ซึ่งในทางสถิติถือว่าไม่มีความแตกต่าง



### 5.2.3 สรุปผลการศึกษา

- จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลโดย HTA พบว่าการใช้ IGla มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ NPH ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (£3,496-4,978 / QALY) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่าคือ £32,508-43,411 / QALY

## 6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม จิตวิทยาสังคม

พฤติกรรม สภาพจิตใจ และจิตวิทยาสังคมมีผลต่อการควบคุมโรคเบาหวาน ผู้ป่วยมักรู้สึกท้อแท้ต่อภาระในการดูแลตัวเองจนนำไปสู่ diabetes burn-out คือไม่สามารถดูแลตัวเองให้ดีที่สุดอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่เป็นผู้ใหญ่พบว่ามีความเครียดเพิ่มขึ้น การมีภาวะกดดันทางอารมณ์ เช่น ความกลัวระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ความพยายามควบคุมโรค ทำให้พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ขาดการดูแลตัวเองทั้งในเรื่องอาหาร ออกกำลังกาย การใช้ยาและผลเสียอื่นๆอีกหลายอย่าง นำไปสู่การควบคุมโรคที่แย่ลง เกิดอาการแทรกซ้อนตามมา ในเด็กและหญิงวัยรุ่นมักมีความวิตกกังวลในการกินและไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนเร็วกว่าปกติ ในกรณีนี้ การใช้ Short-acting insulin analogue อาจช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นในการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตเวลาในการรับประทานอาหารและความหลากหลายของอาหารที่รับประทาน ทำให้ไม่ต้องข่มความรู้สึกมากนัก ในทางทฤษฎีแล้วน่าจะช่วยให้สามารถควบคุมโรคได้ดีขึ้น

แม้ว่าจะมีการใช้ Short-acting insulin analogue กันอย่างแพร่หลายในประเทศต่างๆ แต่ระยะเวลาที่ยาอยู่ในท้องตลาดยังไม่นานพอที่จะพิจารณาถึงผลในระยะยาว เช่น mitogenicity



## 7 บทสรุป

### a) Short-acting insulin analogue

ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ ILis หรือ IAsp เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI พบว่ามีระดับ HbA1c ต่ำกว่าเล็กน้อย ในกลุ่มที่ใช้ CSII หรือกลุ่มผู้ใหญ่ที่ทำการศึกษานานกว่า 3 เดือน พบว่าระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างชัดเจน สำหรับการให้ ILis ในเด็กพบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างจากการให้ HI อัตราการเกิด nocturnal hypoglycemia ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ HI อย่างมีนัยสำคัญ อัตราการเกิด overall and severe hypoglycemia ไม่แตกต่างกัน

ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ short-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ HI พบว่าระดับ HbA1c อัตราการเกิด hypoglycemia และคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ short-acting insulin analogue มีผลดีด้านคลินิกไม่มากนักในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ ILis กับกลุ่มที่ใช้ HI แต่ผู้ป่วยชอบ ILis มากกว่า HI เนื่องจากใช้สะดวกกว่า ส่วน IAsp และ IGlu ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปได้

### b) Long-acting insulin analogue

IGla สามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะในเวลากลางคืนได้ดีกว่า เมื่อเทียบกับการใช้ NPH วันละ 1 ครั้ง ส่วนผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ต่างกัน ในทางเศรษฐศาสตร์พบว่าต้นทุนค่ารักษาพยาบาลไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ IGla กับกลุ่มที่ใช้ NPH เมื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผลพบว่าการใช้ IGla มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ NPH ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (£3,496 - 4,978 / QALY) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่ามากคือ (£32,508-43,411 / QALY) ส่วน IDet ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปได้





## เอกสารอ้างอิง

1. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K: **Short-acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness.** Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
2. Yadav S, Parakh A: **Insulin Therapy.** *Indian Pediatrics* 2006, **43**:863-872.
3. เยาวรัตน์ ปรีภักษ์ขาม, พรพันธุ์ บุญยรัตพันธุ์: โรคเบาหวานในคนไทย. กรุงเทพฯ: สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ; 2549.
4. อรพรรณ มาตังคสมบัติ: ยาที่ใช้ในโรคเบาหวาน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: หจก.แสงเทียนการพิมพ์; 2544.
5. Hirsch IB: **Insulin Analogues.** *N Engl J Med* 2005, **352**:174-183.
6. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา: บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2547. กรุงเทพฯ: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2547.
7. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์. 2550 [<http://fda.moph.go.th>]
8. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber T: **Short-acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Review).** The Cochrane Collaboration; 2007.
9. Warren E, Weatherey-Jones E, Chilcott J, Beverley C: **Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine.** Health Technology Assessment; 2004.
10. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, Gratzler T, Plank J, Kaiser T, Pieber T, Siebenhofer A: **Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review).** The Cochrane Collaboration; 2007.
11. Miller DR, Gardner JA, Hendricks AM, Zhang Q, Fincke BG: **Health Care Resource Utilization and Expenditures Associated with the Use of Insulin Glargine.** *Clinical Therapeutics* 2007, **29**:478-487.



## โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทร : 02-590-4549, 02-590-4373-5

โทรสาร : 02-590-4369 [www.hitap.net](http://www.hitap.net)