

การประเมินผลกระทบด้านงบประมาณจากการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 Inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ในสถาบันโรคทรวงอก

อุดม แท้วริยะกุล ภ.บ.^{1*}

เอ็มอัจฉรา วรสาร ภ.บ.¹

ธรรมรัฐ ฉันทแดนสุวรรณ พ.บ.¹

¹สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์

*ผู้เขียนหลัก; e-mail: udom.au@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาด้วยยาเพื่อลดระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ในเลือด ที่มีประโยชน์ในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ปัจจุบันยังเป็นยาใหม่ที่มีราคาสูงมาก

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณจากการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors คือ evolocumab ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD)

วิธีการวิจัย: เก็บข้อมูลย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย ASCVD ที่เข้ารับการรักษาในสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2563 ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี จากนั้นแบ่งผู้ป่วยตามผลตอบสนองต่อยาลดไขมันในเลือด เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1) ผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ LDL-C ≥ 70 มก./ดล. กลุ่มที่ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา high intensity statin แล้วยังมีค่า LDL-C ≥ 70 มก./ดล. และกลุ่มที่ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา high intensity statin ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีค่า LDL-C ≥ 70 มก./ดล. สร้างสถานการณ์สมมติในการเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษาแต่ละกลุ่ม ประเมินและเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากยา evolocumab ในแต่ละสถานการณ์ ตามราคาขายปัจจุบันในประเทศไทย

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย ASCVD ที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors จำนวน 7,491 ราย มีค่ามัธยฐานของระดับ LDL-C ก่อนเริ่มให้ยาลดไขมันในเลือดเท่ากับ 120.43 มก./ดล. เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77.79 ยังมีระดับระดับ LDL-C มากกว่า 70 มก./ดล. และหากเพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab ในผู้ป่วย ASCVD ในแต่ละกลุ่มจะต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้น ดังนี้ กลุ่มที่ 1) 1,567 – 2,164 ล้านบาท/ปี กลุ่มที่ 2) 885 – 1,222 ล้านบาท/ปี และกลุ่มที่ 3) 147 – 203 ล้านบาท/ปี

สรุปผล: การเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษาผู้ป่วย ASCVD เพื่อลดระดับ LDL-C ให้ <70 มก./ดล. ตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน คาดการณ์ว่าจะทำให้งบประมาณค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้น 147-2,164 ล้านบาท/ปี โดยหากเลือกใช้ยาเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา high intensity statin ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีค่า LDL-C ≥ 70 มก./ดล. อาจลดค่าใช้จ่ายด้านยาลงได้ถึง 1,420 – 1,961 ล้านบาท/ปี เมื่อเทียบกับการใช้ยาในผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ LDL-C ≥ 70 มก./ดล.

คำสำคัญ: ยากลุ่ม PCSK9 inhibitors; โรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง

Eligibility for PCSK9 Inhibitors and Associated Cost in Patient with Atherosclerotic Cardiovascular Disease at Central Chest Institute of Thailand

Udom Taeviriyakul, B. Pharm.^{1*}

Aimatchara Worrasan, Pharm.D.¹

Thammarat Chanthadansuwan, M.D.¹

¹Department of Medical Service, Central Chest Institute of Thailand

*Corresponding author; e-mail: udom.au@gmail.com

Abstract

Background: Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors represent a new treatment option for lowering plasma low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with the benefit of reducing cardiovascular events. However, PCSK9 inhibitors are recently emerging medications with high cost.

Objective: This study aimed to assess the budgetary impact of using the PCSK9 inhibitors, evolocumab in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD).

Method: Data were retrospectively reviewed in the medication records of ASCVD patients at the Central Chest Institute of Thailand during October 1st, 2019 to September 30th, 2020. Patients were followed up for a period of 1 year, then patients were divided in three groups according to their response to lipid-lowering drugs as follow: 1) all patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL, 2) patients who received high intensity statin for one year and still had LDL-C ≥ 70 mg/dL, and 3) patients who received a high intensity statin plus ezetimibe for one year and still had LDL-C ≥ 70 mg/dL. The cost of using evolocumab was evaluated and compared based on the current prices in Thailand.

Results: A total of 7,491 patients with ASCVD with indications for PCSK9 inhibitors were included. The LDL-C level before starting the lipid-lowering drug was 120.13 mg/dL. After one years of follow-up, 77.79% of patients had LDL-C > 70 mg/dL. Therefore, if adding evolocumab treatment in each group would require an additional drug budget as follow : group 1) 1,567-2,164 million bath/year, group 2) 885-1,222 million bath/year and group 3) 147-203 million bath/year.

Conclusion: Adding evolocumab to treatment of patients with ASCVD to reduced LDL-C to < 70 mg/dL according to standard practice may increase drug budget by 147-2,164 million bath/year. If evolocumab was used only in patients who received a high intensity statin plus ezetimibe and still had LDL-C ≥ 70 mg/dL may reduce drug budget by 1,420-1,961 million bath/year compared with use of evolocumab in all patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL.

Keywords: PCSK9 Inhibitors; atherosclerotic cardiovascular diseases

บทนำ

ปัจจุบันการศึกษาเชิงระบาดวิทยาแสดงให้เห็นว่าระดับ total cholesterol และ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease; CAD) โดยเมื่อมีระดับ LDL-C ในเลือดสูง ความเสี่ยงของการเกิด CAD จะยิ่งเพิ่มสูงขึ้น การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาเพื่อลดระดับ LDL-C สามารถที่จะลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้อย่างชัดเจน¹ ผลการศึกษาระยะหลังยังแสดงให้เห็นว่าการพยายามลดระดับ LDL-C ลงได้มากเท่าใด ก็จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากเท่านั้น² ยาในกลุ่ม statin คือยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดผิดปกติซึ่งสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular diseases; ASCVD) และลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการป้องกันแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ⁴⁻⁵ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด เช่น ผู้ที่มีประวัติ ASCVD มาก่อน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มเติม หรือผู้ที่มี familial hypercholesterolemia (FH) เป็นต้น ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย statin ที่มีความแรงระดับสูง (high intensity statin) แต่ด้วยข้อจำกัดของอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถทนต่อการใช้ยา (intolerance) ในระดับความแรงที่เหมาะสมได้ อีกทั้งใบบางกรณีแม้ผู้ป่วยได้รับยา high intensity statin แล้วแต่ก็ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ตามเป้าหมาย ดังนั้นการใช้ยาลดไขมันที่ไม่ใช่ statin เสริมในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statin แล้วแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ เพื่อควบคุมระดับไขมันในเลือดให้ถึงเป้าหมายมากขึ้นจึงส่งผลดีในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดด้วยเช่นกัน⁴⁻⁵

ในอดีตยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเกี่ยวกับข้อมูล

ของยาลดไขมันที่ไม่ใช่ statin จนกระทั่งการศึกษา IMPROVE-IT ของยา ezetimibe ได้ถูกตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin เทียบกับ simvastatin ในผู้ป่วย acute coronary syndrome (ACS) ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสองตัวร่วมกัน แสดงผลลดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว⁵ ดังนั้น ezetimibe จึงเป็นยาที่จะถูกพิจารณาเป็นยาทางเลือกแรก (first-line) ในการใช้เสริมร่วมกับ statin และในปี ค.ศ.2017 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ของยาในกลุ่ม proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors คือการศึกษา FOURIER ของยา evolocumab ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ของยา evolocumab ทำการประเมินผลลัพธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด งานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 27,564 คน โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติของ ASCVD และมีระดับ LDL-C ≥ 70 มก./ดล. หรือ non-HDL ≥ 100 มก./ดล. ผู้ป่วยถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ evolocumab (ขนาด 140 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 1 เดือน) หรือกลุ่มยาหลอก การศึกษานี้มีระยะเวลาติดตามการรักษาประมาณ 2.2 ปี (ค่ามัธยฐาน) โดยผลลัพธ์หลักคือการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม evolocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยมีระดับ LDL-C ในเลือดลดลงเหลือ 30 มก./ดล. (ค่ามัธยฐาน) และกลุ่ม evolocumab มีอัตราการเกิด MACE ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 9.8 และ 11.3 ตามลำดับ; HR, 0.85; 95% CI, 0.79-0.92; $p < 0.001$) ซึ่ง evolocumab สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด MACE ได้ร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก⁷

ยาในกลุ่ม proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors เป็นยาลดไขมันกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ PCSK9 โดยการจับกับ PCSK9 อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ LDL-receptor

(LDLR) ไม่ถูกทำลายและสามารถนำ LDL-C จากกระแสเลือดเข้าไปในเซลล์ตับและไต ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดจึงลดลง รวมถึงการลดความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ทางหัวใจ ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในปัจจุบันที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อใช้รักษาคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ได้แก่ evolocumab และ alirocumab โดยยาทั้งสองตัวเป็น fully human monoclonal antibody เกสชจนศาสตร์คล้ายคลึงกัน ในการศึกษานี้จะกล่าวถึงเฉพาะ evolocumab โดยขนาดยาที่แนะนำของ evolocumab คือ 140 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 1 เดือน⁸⁻⁹

อย่างไรก็ตามแม้ว่ายาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors จะมีประโยชน์ในการลดการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด แต่เนื่องจากยายังมีราคาค่อนข้างสูง ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงยาได้ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงต้องการทราบว่าหากเพิ่มการใช้ยา evolocumab ร่วมกับการรักษาอื่นในผู้ป่วย ASCVD เพื่อให้มีระดับ LDL-C ตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน สถานพยาบาลต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้นเท่าไร ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอาการ เพื่อนำมาประกอบและเป็นข้อเสนอแนะด้านยาในการกำหนดนโยบายหรือแนวทางการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การประเมินผลกระทบด้านงบประมาณจากการใช้ยา evolocumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในผู้ป่วย ASCVD

นิยามศัพท์

โรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular diseases; ASCVD) หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีสาเหตุจาก atherosclerosis ได้แก่ ผู้ป่วยที่กำลังมีหรือเคยมี acute coronary syndrome (ACS), MI, stable coronary artery disease, stable/unstable angina, coronary or other arterial revas-

cularization, ischemic stroke, transient ischemic attack (TIA), peripheral artery disease (PAD), atherosclerotic aortic diseases

High intensity statins ได้แก่ atorvastatin 40-80 มก. และ rosuvastatin 20-40 มก.

วัสดุและวิธีการ

เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย ASCVD ในสถาบันโรคทรวงอก และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณค่ายา evolocumab ที่จะเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาในสถานการณ์ต่าง ๆ ตามราคา ยาปัจจุบันในประเทศไทย

งานวิจัยนี้ดำเนินการหลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของสถาบันโรคทรวงอกแล้ว (เอกสารรับรองหมายเลข 020/2564)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

1. อายุมากกว่า 18 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็น ASCVD และเข้ารับการรักษานในสถาบันโรคทรวงอกทุกราย ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2563

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่เวชระเบียนสูญหายหรือไม่สมบูรณ์ โดยไม่สามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน หรือจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอกได้

2. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา evolocumab

ขั้นตอนการดำเนินการ

1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ASCVD ที่เข้ารับการรักษานในสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2563 จากเวชระเบียนและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์

2. ติดตามระดับ LDL-C ของผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี

3. แบ่งผู้ป่วยออกเป็นตามผลตอบสนองต่อยาลดไขมันในเลือดออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1) ผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. กลุ่มที่ 2) ผู้ป่วยที่ได้

รับยา high intensity statin แล้วยังมีค่า LDL-C \geq 70 มก./ดล. และ กลุ่มที่ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา high intensity statin ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีค่า LDL-C \geq 70 มก./ดล.

4. สร้างสถานการณ์สมมุติในการเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษา ได้แก่ 1) กำหนดให้เพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab ในผู้ป่วย ASCVD ทุกรายที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1) 2) กำหนดให้เพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab เฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 และ 3) กำหนดให้เพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab เฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มที่ 3

5. ประเมินและเปรียบเทียบ ค่ายา evolocumab เพิ่มขึ้น ในแต่ละสถานการณ์ ตามราคาขายปัจจุบันในประเทศไทย โดยราคาขาย evolocumab อ้างอิงจากประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา ลงวันที่ 19 พฤษภาคม พ.ศ.2564 เท่ากับ 8,025.00 บาทต่อหน่วย (140 มก./มล./syringe)

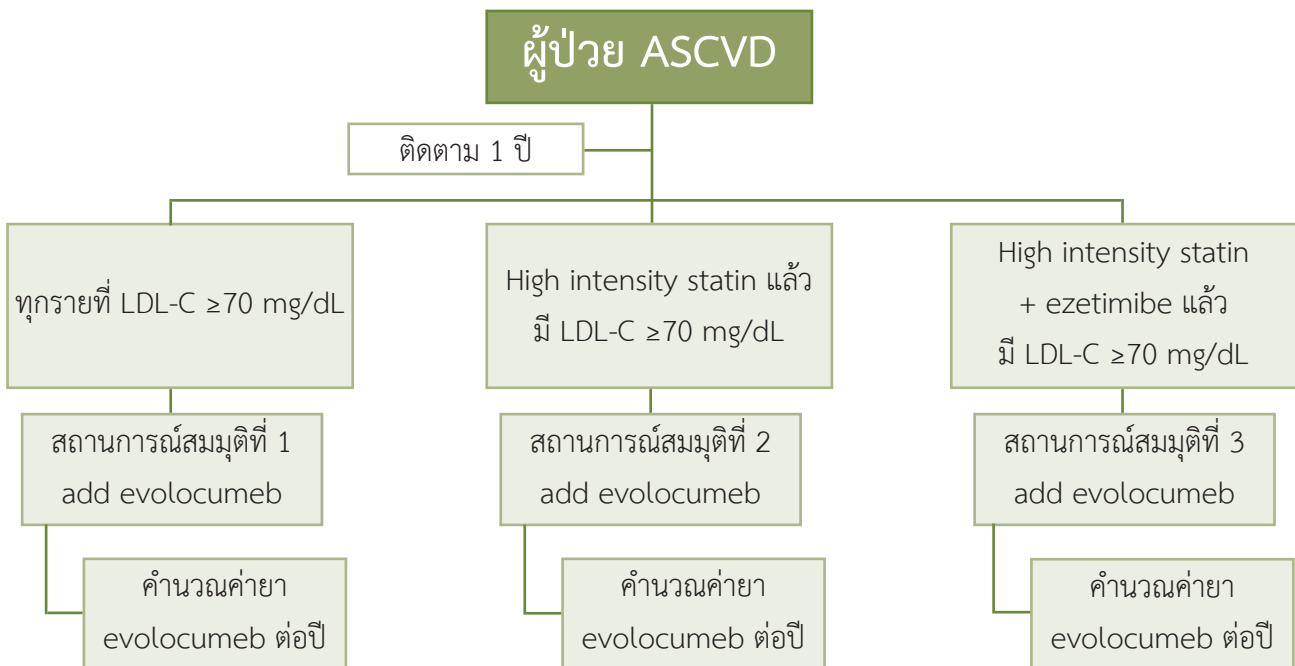
กรณีให้ยาในขนาด 140 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ (26.07 หน่วย/ปี) คิดเป็นมูลค่ายา 209,223.21 บาท/ปี และกรณีให้ยาในขนาด 420 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 1 เดือน (36 หน่วย/ปี) คิดเป็นมูลค่ายา 288,900.00 บาท/ปี ดังแสดงตามรูปที่ 1

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

แบบเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ASCVD ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว รายการยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน และผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ LDL-C เริ่มต้น และระดับ LDL-C หลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26
2. แจกแจงข้อมูลและแสดงผลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัย



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol

รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินการ

คอวโทล์

ผลการศึกษา

จากเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างพบว่า ตั้งแต่ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2563 มีผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. หรือ non-HDL \geq 100 มก./ดล. และเข้ารับการรักษาในสถาบันโรคทรวงอกในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2563 จำนวนทั้งหมด 9,630 คน เป็นผู้ป่วยเพศชาย ร้อยละ 66.8 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 67.5 ปี มีโรคร่วมอื่นได้แก่ ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 65.3 ไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 46.9 เบาหวาน ร้อยละ 25 ไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 4.3 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ร้อยละ 5.8 โรคหืด ร้อยละ 2.8 และโรคเก๊าท์ ร้อยละ 2.7 ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐาน

ของระดับ LDL-C ก่อนเริ่มให้ยาลดไขมันในเลือดเท่ากับ 120.43 มก./ดล. ผู้ป่วยร้อยละ 57.9 ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดชนิด high intensity statin และ ร้อยละ 9.4 ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดชนิด high intensity ร่วมกับยา ezetimibe รายละเอียดดังตารางที่ 1

เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยมีระดับ LDL-C เฉลี่ย 95.58 มก./ดล. ผู้ป่วยจำนวน 2,139 ราย (ร้อยละ 22.21) มีระดับ LDL-C $<$ 70 มก./ดล. และ 7,491 ราย (ร้อยละ 77.79) ยังคงมีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามการตามผลตอบสนองต่อยาลดไขมันในเลือด ได้แก่ กลุ่มที่ 1) ผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. จำนวน 7,491 ราย กลุ่มที่ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา high intensity statin

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน
จำนวนผู้ป่วย — (%)	9,630 (100.0)
เพศชาย — จำนวน (%)	6,435 (66.8)
อายุ — ปี (mean \pm SD)	67.5 (10.9)
โรคร่วม — จำนวน (%)	
ความดันโลหิตสูง	6,292 (65.3)
ไขมันในเลือดสูง	4,513 (46.9)
เบาหวาน	2,410 (25.0)
ไตวายเรื้อรัง	410 (4.3)
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	558 (5.8)
โรคหืด	272 (2.8)
โรคเก๊าท์	261 (2.7)
LDL-C เริ่มต้น — mg/dL (mean \pm SD)	120.43 (43.93)
ยาลดระดับไขมันในเลือดที่ได้รับ	
High intensity statin	5,572 (57.9)
High intensity statin ร่วมกับยา ezetimibe	905 (9.4)

LDL-C = low density lipoprotein cholesterol

แล้วยังมีค่า LDL-C \geq 70 มก./ดล. มีจำนวน 4,233 ราย และ กลุ่มที่ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา high intensity statin ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีค่า LDL-C \geq 70 มก./ดล. มีจำนวน 705 ราย

ดังนั้นเมื่อสร้างสถานการณ์สมมุติในการเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษา ในผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. ในแต่ละกลุ่ม พบว่าจะทำให้ค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้นจากค่ายา evolocumab ดังนี้

1) หากเพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab ในผู้ป่วย ASCVD ทุกรายที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. (กลุ่มที่ 1) จะต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้น 1,567 – 2,164 ล้านบาท/ปี

2) หากเพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จะต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้น 885 – 1,222 ล้านบาท/ปี

3) หากเพิ่มการรักษาด้วยยา evolocumab ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 จะต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้น 147 – 203 ล้านบาท/ปี รายละเอียดดังตารางที่ 2

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อคาดการณ์งบประมาณค่าใช้จ่ายด้านยาที่จะเพิ่มขึ้น หาก

พิจารณาเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษาผู้ป่วย ASCVD ที่ไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐานในปัจจุบัน คือ $<$ 70 มก./ดล. จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ASCVD ถึงร้อยละ 77.79 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันแล้วแต่ยังคงมีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล. ร้อยละ 43.96 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ high intensity statin มาก่อน และร้อยละ 7.3 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ high intensity statin ร่วมกับ ezetimibe มาก่อน จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยอีกถึงร้อยละ 48.72 ที่ไม่ได้ยาในกลุ่ม high intensity statin ที่เป็นยาทางเลือกแรกตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐานที่ผู้ป่วย ASCVD ควรได้รับ ซึ่งอาจเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้ระดับ LDL-C ของผู้ป่วยไม่อยู่ในช่วงเป้าหมาย $<$ 70 มก./ดล. และมีข้อบ่งชี้ของยา evolocumab เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่ได้แสดงข้อมูลว่าผู้ป่วยจำนวนดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในกลุ่มใดรวมถึงไม่ได้ระบุว่าเหตุใดผู้ป่วยจึงไม่ได้รับยา high intensity statin เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่ได้ได้รับการปรับขนาดยาที่เหมาะสม เป็นต้น ที่งานวิจัยนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลดังกล่าว ซึ่งหากนำปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์ร่วมด้วย กลุ่มประชากรที่มีข้อบ่งชี้ evolocumab น่าจะลดลงกว่านี้ และค่าใช้จ่ายด้านยาที่เพิ่มขึ้นนำ

ตารางที่ 2 ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณจากการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors

รายละเอียด	ค่าใช้จ่ายด้านยาที่เพิ่มขึ้นต่อปี			
	ต่อราย (บาท)	สถานการณ์ที่ 1 (ล้านบาท)	สถานการณ์ที่ 2 (ล้านบาท)	สถานการณ์ที่ 3 (ล้านบาท)
จำนวนผู้ป่วย – ราย		7,491	4,233	705
ขนาด 140 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ (26.07 หน่วย/ปี)	209,223.21	1,567	885	147
ขนาด 420 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 1 เดือน (36 หน่วย/ปี)	288,900.00	2,164	1,222	203

PCSK9 inhibitors = proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors

LDL-C = low density lipoprotein cholesterol

จะลดลงด้วยเช่นกัน

งานวิจัยนี้เป็นเพียงการคาดการณ์งบประมาณค่าใช้จ่ายที่จะเพิ่มขึ้นเท่านั้น ไม่ได้นำข้อมูลผลการรักษาทางคลินิกของยารวมถึงคุณภาพชีวิตมาวิเคราะห์ร่วมด้วย จึงไม่สามารถประเมินความคุ้มค่าจากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Kazi, Dhruv S และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 ซึ่งเป็นการวิจัยด้าน cost effectiveness พบว่ายา alirocumab กับ evolocumab เป็นยาที่ไม่มีความคุ้มค่าในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดเพราะยามีราคาสูงมาก โดยถ้าจะให้ยาดังกล่าวจะมีความคุ้มค่าในการรักษาทางผู้จัดจำหน่ายจะต้องลดราคายาลงมาเหลือเพียงหนึ่งในสามของราคาในปัจจุบัน¹⁰ ซึ่งจากผลการศึกษาก็แสดงให้เห็นว่าหากต้องใช้ยา evolocumab ทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ยา คือผู้ป่วย ASCVD ที่มี LDL-C \geq 70 มก./ดล. สถานพยาบาลต้องใช้งบประมาณด้านยาเพิ่มขึ้นมหาศาลถึง 2,164 ล้านบาท/ปี อย่างไรก็ตามหากกำหนดข้อบ่งชี้ให้จำกัดเฉพาะ

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถบรรลุผลการรักษาด้วย high intensity statin ร่วมกับ ezetimibe ค่าใช้จ่ายด้านยาที่เพิ่มขึ้นจะลดลงเหลือเพียง 147 ล้านบาท/ปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจเป็นกลุ่มที่เกิดความคุ้มค่าในการใช้ยามากกว่ากลุ่มอื่นซึ่งควรทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบต้นทุน-ประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยต่อไป

สรุปผล

การเพิ่มยา evolocumab ร่วมในการรักษาผู้ป่วย ASCVD เพื่อลดระดับ LDL-C ให้ $<$ 70 มก./ดล. ตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน คาดการณ์ว่าจะทำให้งบประมาณค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้น 147-2,164 ล้านบาท/ปี โดยหากเลือกใช้ยาเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา high intensity statin ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีค่า LDL-C \geq 70 มก./ดล. อาจลดค่าใช้จ่ายด้านยาลงได้ถึง 1,420-1,961 ล้านบาท/ปี เมื่อเทียบกับการใช้ยาในผู้ป่วย ASCVD ทุกรายที่มีระดับ LDL-C \geq 70 มก./ดล.

เอกสารอ้างอิง

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Part B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
2. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
3. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 partici-

- pants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9976):1397-405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
 7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
 8. Amgen Inc. REPATHA® (evolocumab) injection, for subcutaneous use. In: *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs* [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2017 [cited 2018 May 22]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125522orig2s000lbl.pdf
 9. Amgen Inc. REPATHA® solution for injection: summary of product characteristics. In: *European Medicines Agency* [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017 [cited 2018 May 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_en.pdf
 10. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorff DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016;316(7):743-53. doi: 10.1001/jama.2016.11004.