บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis) ของการใช้ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยจะพิจารณาต้นทุนโดยตรงทางการแพทย์ (Direct medical cost) ที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วย (Lifetime horizon) ในมุมมองของผู้กำหนดนโยบายสาธารณสุข

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

3.2.1 แบบจำลองเพื่อวิเคราะห์การตัดสินใจ (Decision-analytic Modeling)

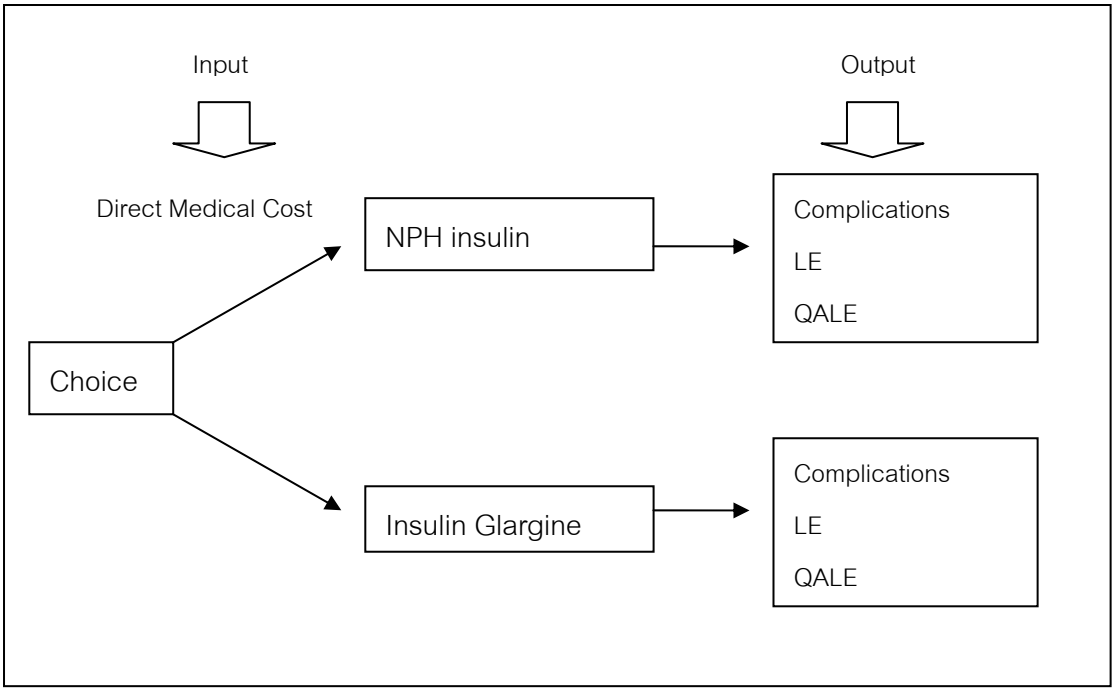
การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง (Model) ในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ของการใช้อินซูลินกลายีน เทียบกับการใช้ เอ็นพีเอชอินซูลิน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้ข้อมูลที่มีอยู่ในวรรณกรรมทางการแพทย์ (เช่น ผลการศึกษาทางคลินิก) และฐานข้อมูล (Database) ที่เกี่ยวข้อง การใช้แบบจำลองซึ่งได้รับการออกแบบมาอย่างดี เป็นเครื่องมือที่สำคัญอย่างหนึ่ง เพื่อจะจำลองการทำการศึกษาทางคลินิกในกรณีนี้ ซึ่งยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกโดยตรง หรือแม้ในกรณีที่มีการศึกษาทางคลินิกอยู่ ก็สามารถสร้างแบบจำลองให้ระยะเวลาการศึกษายาวนานออกไปจากที่มีอยู่ได้ โดยเฉพาะโรคเบาหวานซึ่งเป็นโรคเรื้อรัง การใช้แบบจำลองเพื่อการศึกษาผลในระยะยาวจึงช่วยให้มีข้อมูลในการตัดสินใจมากขึ้น สำหรับการศึกษานี้ Input และ Output ที่ใช้แบบจำลองได้แก่ (ภาพที่ 3.1)

1. Input ได้แก่ ต้นทุนโดยตรงทางการแพทย์ ที่เกิดจากการใช้ยาแต่ละชนิด ซึ่งประกอบด้วย ต้นทุนการรักษาโรคเบาหวานจากยาที่ใช้เปรียบเทียบ ต้นทุนค่ารักษาภาวะแทรกซ้อน และต้นทุนค่ารักษาผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ในกรอบระยะเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (Lifetime cost)

2. Output ได้แก่ การพัฒนาของภาวะแทรกซ้อน (Development of complication) อายุขัยคาดการณ์ (Life expectancy) อายุขัยคาดการณ์เมื่อปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Quality-adjusted life expectancy)

ภาพที่ 3.1

แบบจำลองเพื่อประเมิน ต้นทุน-ประสิทธิผลของ อินซูลินกลายีนและ เอ็นพีเอชอินซูลิน



LE = Life expectancey, QALE = Quality-adjusted life expectancy

ที่มา: ดัดแปลงจาก Drummond et al., 1987

แบบจำลองที่จะใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่แบบจำลองชนิด Markov Model ซึ่งเป็นแบบจำลองที่ทำให้สามารถใช้ Decision tree ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ในระยะยาว สำหรับโรคเรื้อรัง (Chronic diseases) หรือโรคที่มีภาวะกลับซ้ำได้ (Recurrent diseases)

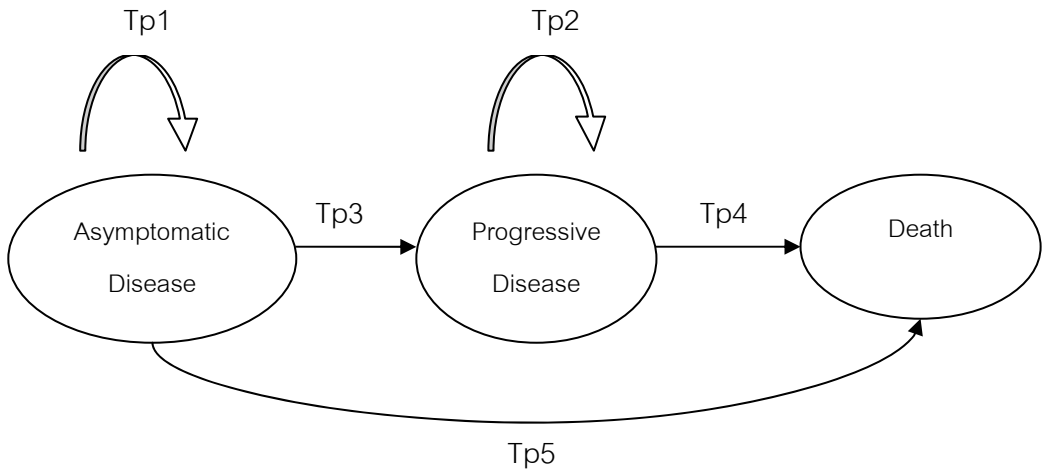
การประเมินโดยใช้ Decision tree นั้น ทำภายใต้ขอบเขตของเวลาหนึ่งๆ (เช่น ระหว่างการรักษา 1 ปี) หรือหนึ่งรอบของการรักษาเท่านั้น ซึ่ง ณ จุดเลือกการรักษา (Decision node) กลุ่มผู้ป่วยจำลองที่ถูกกำหนดลักษณะประชากรไว้แล้ว (Cohort) จะถูกเลือกให้รักษาด้วย เอ็นพีเอชอินซูลิน หรือ อินซูลินกลายีน และระหว่างการรักษาผู้ป่วยแต่ละคนก็จะมีโอกาสประสบกับอาการ

ไม่พึงประสงค์ และ/หรือภาวะ แทรกซ้อนต่างๆ ด้วยความน่าจะเป็น (Probability) ที่แตกต่างกันไป ในช่วงระยะเวลาการรักษาหนึ่งรอบเวลา จึงทำให้เกิดต้นทุนและผลลัพธ์ที่แตกต่างกันไปด้วย

สำหรับโรคเบาหวานซึ่งเป็นโรคเรื้อรัง หากต้องการวิเคราะห์ต้นทุนละผลลัพธ์ในระยะยาว ก็สามารถทำได้โดยการใช้ Markov model ช่วยในการประเมิน ซึ่งทำให้เราสามารถประเมินโดยใช้ Decision tree กับการรักษาต่อเนื่องหลายๆรอบเวลา โดยผู้ป่วยแต่ละคนสามารถเข้าสู่การรักษารอบต่อๆไปด้วย สถานะสุขภาพ (Health status) ที่เป็นอยู่ ณ จุดสิ้นสุดของการรักษารอบก่อนหน้านั้น

ภาพที่ 3.2

Markov model



Tp = Transition probabilities

ที่มา: ดัดแปลงจาก Briggs. Phmacoeconomics Vol.17, No.5 (2000 May): p.488

Markov Model ประกอบด้วยกลุ่มของสถานะของสุขภาพ (Health state) ซึ่งแต่ละสถานะแยกออกจากกันอย่างเด็ดขาด ในแต่ละรอบของเวลาที่รับการรักษาผู้ป่วยแต่ละคนจะอยู่ในสถานะของสุขภาพเดียวเท่านั้น (Mutually exclusive) และในแต่ละสถานะจะต้องระบุผลทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้นได้ จากสถานะนั้นๆ (Collectively exhaustive) หากมีการเพิ่มจำนวนรอบของการรักษาด้วยระยะเวลาที่เท่าๆกัน (หรือ Markov cycle เช่น รอบละ 1ปี) เข้าไป ผู้ป่วยแต่ละคนก็

สามารถเปลี่ยนผ่านจากสถานะของสุขภาพหนึ่งๆ ไปยังสถานะของสุขภาพอื่นๆได้ ตามค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนจากสถานะหนึ่งไปยังอีกสถานะหนึ่ง (Transitional probability) ค่าความน่าจะเป็นนี้อาจมีค่าคงที่ หรือเปลี่ยนแปลงไปได้ตามเวลา ผู้ป่วยแต่ละคนสามารถผ่านจากสถานะของสุขภาพหนึ่ง ไปยังสถานะของสุขภาพอื่นๆได้ ซึ่งอาจจะอยู่ในสถานะหนึ่งๆ เพียงชั่วคราว เช่น หนึ่งรอบเวลาของการรักษา หรือจะต้องอยู่ในสถานะนั้นตลอดไปก็ได้ (ภาพที่ 3.2) โดยจะมีการกำหนดต้นทุน (Cost) ในการรักษาและความพอใจ (Utility) ของแต่ละสถานะของสุขภาพในหนึ่งรอบเอาไว้ (Kuntz and Weinstein, in Drummond, ed., 2001, p.45-149)

สำหรับภาวะแทรกซ้อน และอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดจากโรคเบาหวานและการรักษา ที่จะทำการประเมินในการศึกษานี้ ได้แก่ Angina, Congestive heart failure, Stroke, Peripheral vascular diseases, Neuropathy, Foot ulcer, Retinopathy, Macular edema, Cataract, Nephropathy, Hypoglycemia, Ketoacidosis, Lactic acidosis และ Non-specific mortality

ข้อจำกัดสำคัญของการใช้ Markov model ก็คือ สมมติฐานของแบบจำลองที่ว่า การเปลี่ยนผ่านจากสถานะของสุขภาพหนึ่งไปยังสถานะอื่นๆ นั้น ขึ้นกับสถานะของสุขภาพที่เป็นอยู่ในปัจจุบันเท่านั้น โดยไม่เกี่ยวข้องกับสถานะของสุขภาพในอดีตเลย ทำให้ผู้ป่วยแต่ละคนในกลุ่มผู้ป่วยจำลอง (Cohort) ที่อยู่ในสถานะของสุขภาพหนึ่งๆ จะไม่มีความแตกต่างกันเลยในด้านคุณสมบัติและอาการทางคลินิกทั้งในปัจจุบันและในอดีต ทำให้ต้องกำหนดลักษณะของสถานะของสุขภาพต่างๆ ขึ้นมาอย่างละเอียด เพื่อให้มีความสัมพันธ์กับสภาพของผู้ป่วยในอดีตให้ได้ ซึ่งจะทำให้จำนวนสถานะของสุขภาพที่จะใช้ในการคำนวณมีมากเกินไป ปัญหานี้สามารถแก้ไขได้โดยการคำนวณต้นทุน-ประสิทธิผลจาก Markov model โดยใช้วิธี Monte Carlo simulation (หรือ Micro simulation) ซึ่งแทนที่จะคำนวณต้นทุน-ประสิทธิผล โดยให้ประชากรที่ทำการศึกษา (Cohort) เปลี่ยนผ่านไปยังสถานะของสุขภาพต่างๆพร้อมกันทั้งกลุ่ม (ด้วยการคำนวณแบบ Cohort simulation) แต่จะทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยจากกลุ่มที่ศึกษา และคำนวณหาต้นทุน-ประสิทธิผลของผู้ป่วย ผ่าน Markov model ทีละคน ส่วนค่าต้นทุน-ประสิทธิผลของทั้งกลุ่มประชากร จะคำนวณได้จากค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ถูกสุ่มเข้ามาเพื่อผ่านแบบจำลอง ถ้าหากจำนวนผู้ป่วยที่สุ่มเข้ามาเพื่อคำนวณมีมากพอ (เช่น 1,000 ครั้ง) ผลที่ได้ก็จะใกล้เคียงกับการคำนวณแบบ Cohort simulation ส่วนการสุ่มว่าผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองจะมีการเปลี่ยนผ่านไปยังสถานะของสุขภาพอื่นๆในแต่ละรอบการรักษาหรือไม่ สามารถทำได้โดยการใช้ Random number ซึ่งมีค่าจาก 0 ถึง 1 หากในรอบการรักษาใด จำนวนที่สุ่มได้มีค่ามากกว่าค่า Transition

probability ของสถานะสุขภาพขั้นถัดไป ผู้ป่วยคนนั้นก็จะเปลี่ยนไปอยู่ในสถานะของสุขภาพถัดไป แต่ถ้ามีค่าต่ำกว่า ผู้ป่วยก็จะยังอยู่ในสถานะของสุขภาพเดิม ในรอบการรักษาถัดไป (Kuntz and Weinstein, in Drummond, ed., 2001, p.152)

ข้อได้เปรียบของ Monte Carlo Simulation คือทำให้สามารถตรวจสอบข้อมูลในอดีตของผู้ป่วยแต่ละคนที่ผ่านแบบจำลองได้ โดยไม่จำเป็นต้องกำหนดสถานะของสุขภาพจำนวนมาก ซึ่งช่วยให้แบบจำลองที่ใช้มีขนาดไม่ใหญ่ และการกำหนดตัวแปรต่างๆไม่ยุ่งยากจนเกินไป

3.2.2 The CORE diabetes Model

การศึกษานี้ จะทำการประเมินผลโดยใช้แบบจำลอง CORE diabetes Model ซึ่งเป็นแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดย Center of Outcome Research (CORE) ในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ (Palmer et al., 2004) ใช้สำหรับประเมินผลทางด้านสุขภาพ (Health outcome) และด้านเศรษฐศาสตร์ (Economic consequence) ในระยะยาวของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 แบบจำลองนี้เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งมีความครบถ้วนสมบูรณ์ มีฐานการทำงานอยู่บนอินเตอร์เน็ต และสามารถให้ผู้ใช้เข้าไปเปลี่ยนแปลงข้อมูลพื้นฐานตามความเหมาะสมได้

แบบจำลองนี้ใช้ในการคำนวณ การพัฒนาของภาวะแทรกซ้อน (Development of complications) อายุขัยคาดการณ์ (Life expectancy) อายุขัยคาดการณ์ที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Quality-adjust life expectancy) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบต่างๆ โดยค่าที่ได้ขึ้นกับการกำหนดลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยเริ่มต้น (Baseline cohort characteristics) ประวัติการเกิดภาวะแทรกซ้อน รูปแบบการรักษาโรคเบาหวานทั้งในปัจจุบันและในอนาคต การรักษาโรคร่วมอื่นๆ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงค่าตัววัดทางสรีระวิทยา (Physiological parameters) ของผู้ป่วยตามระยะเวลาด้วย

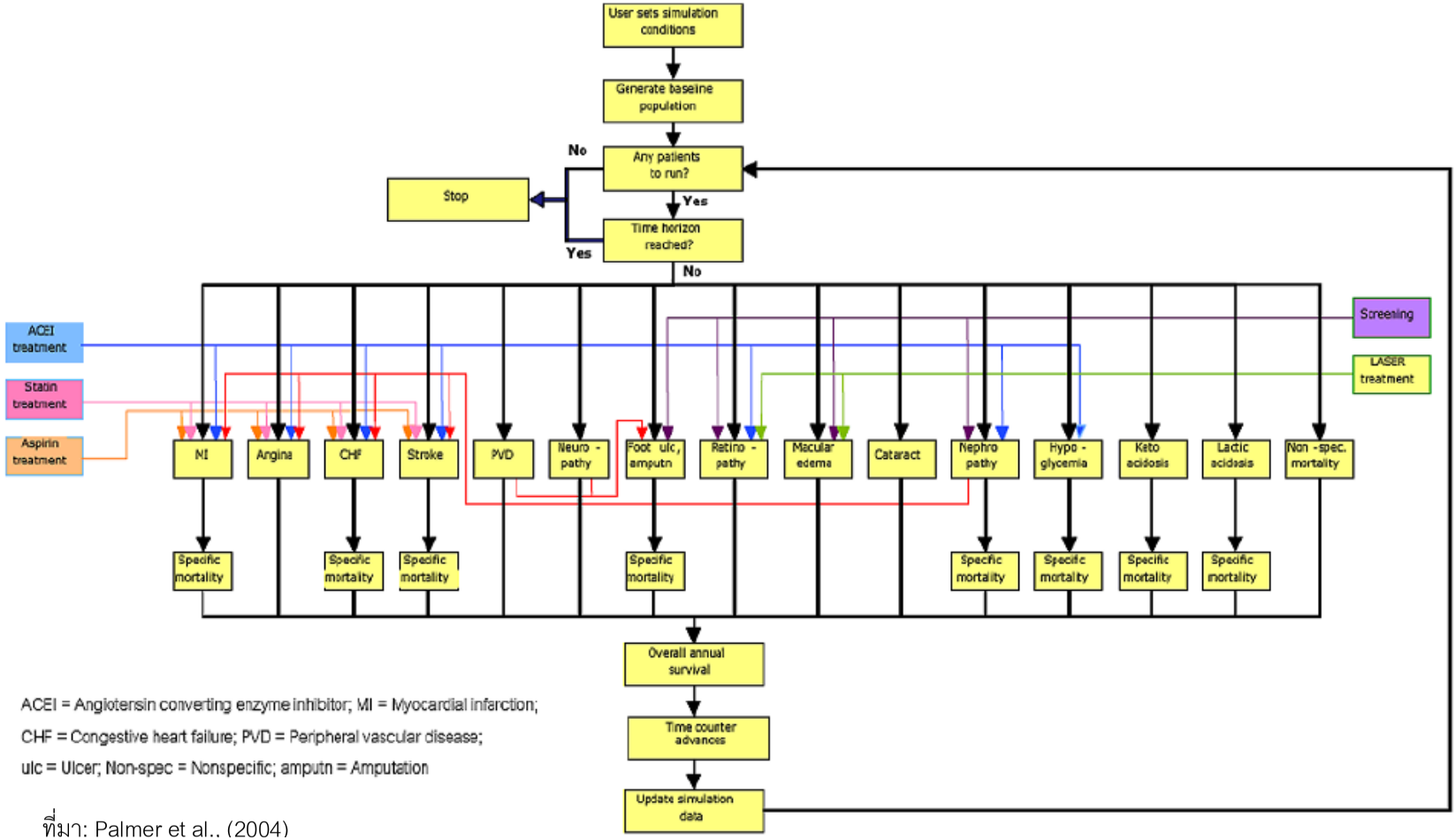
แบบจำลองนี้ประกอบไปด้วยชุดของแบบจำลองย่อย (Sub-model) ซึ่งจำลองการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคเบาหวาน (โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตา ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ พยาธิสภาพของไต พยาธิสภาพของระบบประสาท แผลที่เท้า การตัดขา อัมพฤกษ์ Ketoacidosis, lactic acidosis และการเสียชีวิตที่ไม่เกิดจากโรค-ภาพที่ 3.3) แบบจำลองย่อยแต่ละอันเป็น Markov model ที่ประเมินโดยการใช้ Monte Carlo simulation ซึ่งประกอบด้วย เวลา สถานะสุขภาพของผู้ป่วย สถานะสุขภาพผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษา และค่าความน่าจะเป็น (Transition probability) ซึ่งขึ้นกับชนิดของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้จากแหล่งวรรณกรรมทาง

การแพทย์ที่แสดงผลการศึกษาล่าสุดที่น่าเชื่อถือ (เช่น United Kingdom Prospective Diabete Study - UKPDS, Diabetes Control and Complications Trial - DCCT, Framingham study, Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy - WESDR เป็นต้น) ข้อดีของแบบจำลองนี้ก็คือการใช้ Monte Carlo simulation ทำให้ภาวะแทรกซ้อนในแบบจำลองย่อยแต่ละอันมีปฏิสัมพันธ์และส่งผลถึงกันได้ และทำให้สามารถคำนวณโดยให้แบบจำลองย่อยทำงานไปพร้อมๆกัน ผู้ป่วยจึงสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนได้หลายอย่างภายในหนึ่งรอบของการรักษา ทำให้สามารถจำลองการดำเนินของโรคได้ใกล้เคียงกับสภาพความเป็นจริง (ภาพที่ 3.3)

ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่จะทำการศึกษา (Cohorts) จะถูกกำหนดเอาไว้ล่วงหน้า เช่น อายุ เพศ ปัจจัยเสี่ยงเมื่อเริ่มต้น และภาวะแทรกซ้อนที่มีอยู่ก่อนแล้ว แต่ผู้ใช้แบบจำลองก็สามารถเข้าไปกำหนดลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยตามที่ต้องการได้ และสำหรับข้อมูลทางเศรษฐศาสตร์และข้อมูลทางคลินิกในแบบจำลองก็สามารถเข้าไปแก้ไขได้ เพื่อให้สามารถนำข้อมูลใหม่ๆเข้าไปใช้ในแบบจำลอง รวมถึงการสร้างแบบจำลองที่เหมาะสมกับแต่ละประเทศ และการทดสอบสมมุติฐานใหม่ๆ ได้ด้วย

ภาพที่ 3.3

CORE Diabetes Model Flow Diagram



ACEI = Angiotensin converting enzyme inhibitor; MI = Myocardial infarction;
CHF = Congestive heart failure; PVD = Peripheral vascular disease;
ulc = Ulcer; Non-spec = Nonspecific; amputn = Amputation

ที่มา: Palmer et al.. (2004)

3.3 รายละเอียดวิธีการศึกษา

3.3.1 ข้อมูลและแหล่งข้อมูล

3.3.1.1 ลักษณะของกลุ่มประชากรจำลอง

ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะใช้ในแบบจำลอง ส่วนใหญ่ได้มาจากรายงานวิจัยโครงการลงทะเบียนผู้ป่วยโรคเบาหวาน ในปี 2546 โดยสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย (2003) การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงบรรยาย ซึ่งได้เก็บข้อมูลของผู้ป่วย 9,419 คน จากโรงพยาบาลจำนวน 11 แห่งทั่วประเทศไทย ประกอบด้วยโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลเอกชนที่มีคลินิกดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยเฉพาะ ส่วนข้อมูลอื่นที่ไม่มีรายงานในงานวิจัยนี้ และข้อมูลบางส่วนที่ต้องการปรับเพื่อความเหมาะสมจะใช้ข้อมูลจากแหล่งอื่นๆ ดังรายละเอียดลักษณะประชากรที่แสดงในตารางที่ 3.1 (รายละเอียดและที่มาของลักษณะประชากรดูได้จากภาคผนวก ก)

ประสิทธิผลในการลด HbA_{1C} ของอินซูลินแต่ละชนิด ได้มาจาก Meta-analysis (การรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษาหลายชิ้น) ของ Rosenstock และคณะ (2005) สำหรับการเปลี่ยนแปลงระดับ HbA_{1C} ระหว่างการรักษาในระยะยาว กำหนดให้ระดับ HbA_{1C} ของผู้ป่วยค่อยๆ เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งมีลักษณะเหมือนกลุ่มผู้ป่วยในศึกษาของ UKPDS (1998) ซึ่งมีอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับ HbA_{1C} (หลังจากที่ลดลงจากการรักษาในปีแรก) ร้อยละ 0.15 ต่อปี เนื่องจากการทำงานของเบต้าเซล (Beta cell) ในตับอ่อนของผู้ป่วยจะล้มเหลวลงเรื่อยๆ (Palmer et al, 2004, quoted in UKPDS, 1998)

Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) รายงานว่า สำหรับ เอ็นพีเอช อินซูลิน มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแบบรุนแรง (Severe hypoglycemia) อย่างน้อยหนึ่งครั้ง ร้อยละ 2.6 และอินซูลินกลาร์ยีน มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแบบรุนแรงอย่างน้อยหนึ่งครั้ง ร้อยละ 1.4 ในระยะเวลาการศึกษา 20 สัปดาห์ หลังจากปรับขนาดยาแล้ว หากใช้สมมติฐานที่ว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแบบรุนแรง เกิดภาวะดังกล่าวขึ้นคนละหนึ่งครั้งแล้ว จะสามารถประมาณจำนวนครั้งของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแบบรุนแรงของ เอ็นพีเอชอินซูลิน ได้เป็น 6.76 ครั้ง/100 ผู้ป่วย-ปี และอินซูลินกลาร์ยีน เป็น 3.64 ครั้ง/100 ผู้ป่วย-ปี ตามลำดับ (ผลจาก Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ ดูได้จากบทที่ 2)

ตารางที่ 3.1

ลักษณะประชากรเริ่มต้นในแบบจำลอง

ลักษณะทางประชากร	**Mean**	**SD**
อายุเฉลี่ย (ปี)	59.43	13.52
ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน (ปี)	10.00	7.61
เพศ (สัดส่วน ชาย/หญิง)	0.34/0.66	
ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน		
Glycosylated hemoglobin-HbA_{1C} (%)	8.18	1.89
Systolic blood pressure (mmHg)	127.20	1.80
Total cholesterol (mg/dl)	197.10	42.52
High density lipoprotein-HDL (mg/dl)	53.90	15.31
Low density lipoprotein-LDL (mg/dl)	114.50	35.76
Triglyceride (mg/dl)	150.70	105.40
Body mass index (kg/m^2)	25.6	4.3
ความน่าจะเป็นของการสูบบุหรี่	0.141	
จำนวนบุหรี่ที่สูบต่อวัน (มวน)	10.8	
ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มต่อสัปดาห์ (ounce)	34.3	
เชื้อสาย	**สัดส่วน**	
Asian/Pacific Islander	1	
ภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD)	**สัดส่วน**	
มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction-MI)	0.042	
มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Angina)	0.043	
มีโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke)	0.044	
มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (Peripheral vascular disease-PVD)	0.039	
มีภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure-CHF)	0.03	
มีภาวะ Atrial fibrilation	0.017	
มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (Left ventricular hypertrophy-LVH)	0.13	

ตารางที่ 3.1 (ต่อ)

ลักษณะประชากรเริ่มต้นในแบบจำลอง

ภาวะแทรกซ้อนจากพยาธิสภาพของไต (Nephropathy)	**สัดส่วน**
มี microalbumin ในปัสสาวะ (Microalbuminurea-MAU)	0.18
มีโปรตีนในปัสสาวะ (Gross proteinurea-GPR)	0.178
มีภาวะสุดท้ายของโรคไต (End stage renal disease-ESRD)	0.05
ภาวะแทรกซ้อนจากพยาธิสภาพที่เรตินา (Retinopathy)	**สัดส่วน**
มีชนิด NPDR (Non-proliferative diabetes retinopathy)	0.22
มีชนิด PDR (Proliferative diabetes retinopathy)	0.094
มีตาบอดจากเบาหวาน (Severe vision loss-SVL)	0.015
ภาวะ Macular edema (ME)	**สัดส่วน**
มีภาวะ Macular edema	0.022
โรคต้อกระจก (Cataract)	**สัดส่วน**
มีต้อกระจก	0.443
ประวัติแผลเรื้อรังที่เท้า (Foot ulcer)	**สัดส่วน**
มีแผลเรื้อรังชนิดไม่ติดเชื้อ (Uninfected ulcer)	0.059
มีแผลเรื้อรังชนิดติดเชื้อ (Infected ulcer)	NA
มีแผลเรื้อรังที่หายแล้ว (Healed ulcer)	0.044
เคยตัดเท้า (History of amputation)	0.016
พยาธิสภาพของระบบประสาท (Neuropathy)	**สัดส่วน**
มีพยาธิสภาพของระบบประสาท	0.168

SD = Standard deviation, NA = Data is not available

ที่มา: สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย (2003)

3.3.1.2 <u>รูปแบบการรักษาและประสิทธิผลทางคลินิก</u>

การศึกษานี้ทำเพื่อประเมิน ต้นทุน-ประสิทธิผล ของการใช้ อินซูลินกลายีน หรือ เอ็นพีเอชอินซูลิน ในผู้ป่วยโคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ด้วยการใช้ยาลดน้ำตาลชนิดรับประทาน โดยตัวแปรต่างๆที่จะใช้ในแบบจำลองได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2

ประสิทธิผลทางคลินิกของ อินซูลินกลาร์ยีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน

Variable	Insulin Glargine	NPH Insulin
Mean HbA_{1C} change from baseline (%±SD)*	-1.00±0.14	-1.00±0.13
Increase of HbA_{1C} over the time (% per year)**	0.15	0.15
Incidence of severe hypoglycemia* (per 100 patient-year)	3.64	6.76

SD = Standard deviation

ที่มา: * Rosenstock et al. (2005), ** UKPDS (1998)

3.3.1.3 Transition probability และ Risk adjustment factor

CORE diabetes model ประกอบด้วยแบบจำลองย่อย (Sub-model) สำหรับภาวะแทรกซ้อนอีก 15 ชุด ซึ่งแบบจำลองย่อยแต่ละชุดเป็น Markov-based Monte Carlo simulation สำหรับภาวะแทรกซ้อนละชนิดก็จะมีสถานะต่างๆของโรค (Health state) และ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะ (Transition probability) ของโรค ซึ่งได้มาจากผลการศึกษาทางคลินิกในอดีต ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ในระยะสั้นที่ใช้เป็นตัวทำนาย (Surrogate outcome) การเกิดผลลัพธ์ในระยะยาว (Long-term outcome) ของโรคเบาหวาน ความเสี่ยงของการเปลี่ยนสถานะของโรคนอกจากจะถูกกำหนดโดยTransition probability แล้ว ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยปรับความเสี่ยง (Risk adjustment factors) ซึ่งเกิดจากการบำบัดรักษาของผู้ป่วย เช่น การการคุมระดับน้ำตาลในเลือด และการใช้ยาอื่นๆร่วม เป็นต้น แบบจำลองย่อยแต่ละชุด และที่มาของ Transition probability (รายละเอียดดูได้จากภาคผนวก ข) ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ (Palmer et al., 2004)

1. Myocardial infarction (MI-ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย) ประกอบด้วย 3 สถานะ คือ “ไม่มีประวัติ” “มีประวัติ” และ “ตายเนื่องจาก MI” สามารถเลือกใช้ชุดของ Transition probability จาก Framingham study หรือ UKPDS study ก็ได้ และสำหรับ Risk adjustment factors ได้แก่ ค่า HbA_{1C} การใช้ยา Aspirin การใช้ยา Statin และการทำงานของไต

2. Angina (โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ) ประกอบด้วย 2 สถานะ คือ “มีประวัติ” และ “ไม่มีประวัติ” โดย Transition probability ได้จาก Framingham study ส่วน Risk adjustment factors คือระยะของโรคไตที่เป็นอยู่ ได้แก่ ภาวะ MAU, GPR และ ESRD

3. Congestive heart failure (CHF- โรคหัวใจวาย) ประกอบด้วย 3 สถานะได้แก่ “ไม่มีโรค” “มีโรค” และ “ตายเนื่องจาก CHF” โดย Transition probability ได้จาก Framingham study ส่วน Risk adjustment factor ได้แก่ค่า HbA_{1C}

4. Stroke (โรคหลอดเลือดสมอง) ประกอบด้วย 3 สถานะได้แก่ “ไม่มีประวัติ” “มีประวัติ” และ “ตายเนื่องจาก Stroke” โดย Transition probability ได้จาก Framingham study หรือ UKPDS study ก็ได้ ส่วน Risk adjustment factor ได้แก่ การใช้ยา Aspirin การใช้ยา Statin และการทำงานของไต

5. Peripheral vascular diseases (PVD-โรคหลอดเลือดส่วนปลาย) ประกอบด้วย 2 สถานะ คือ “มีโรค” และ “ไม่มีโรค” โดย Transition probability ได้จาก Framingham study ส่วน Risk adjustment factor ได้แก่ค่า HbA_{1C}

6. Neuropathy (พยาธิสภาพของระบบประสาท) ประกอบด้วย 2 สถานะ คือ “มีพยาธิสภาพ” และ “ไม่มีพยาธิสภาพ” โดย Transition probability ได้จากการศึกษาของ Partanen และคณะ ส่วน Risk adjustment factor ได้แก่ค่า HbA_{1C}

7. Foot ulcer (แผลที่เท้า) ประกอบด้วยสถานะ “ไม่มีแผล” “มีแผลติดเชื้อ” “มีแผลไม่ติดเชื้อ” “มีแผลที่หายแล้ว” “มีแผลกลับซ้ำที่ไม่ติดเชื้อ” “มีแผลกลับซ้ำที่ติดเชื้อ” “มีเนื้อตาย” “มีประวัติถูกตัดเท้า” และ”ตาย” การพัฒนาของสถานะต่างๆไปสู่การตัดขาเชื่อมโยงกับสภาพของโรคหลอดเลือดส่วนปลาย และพยาธิสภาพของระบบประสาท โดยความสัมพันธ์เป็นไปตามผลการศึกษาของ Tennvall และ Apelqvist

8. Retinopathy (พยาธิสภาพของเรตินาของตา) ประกอบด้วย 3 สถานะได้แก่ “ไม่มีพยาธิสภาพ” “BDR” “PDR” และ “SVL”โดย Transition probability ได้จาก The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy (WESDR) ส่วน Risk adjustment factor ได้แก่ เชื้อสาย

9. Macular edema (การบวมของ macular ที่จอตา) ประกอบด้วย 3 สถานะได้แก่ “ไม่มีการบวม” “มีการบวม” และ “การสูญเสียการมองเห็นอย่างรุนแรง-SVL”โดย Transition probability ได้จากรายงานของ Javitt และคณะ และระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน ส่วน Risk adjustment factors คือ ค่า HbA_{1C}

10. Cataract (ต้อกระจก) ประกอบด้วย 3 สถานะได้แก่ “ไม่มีต้อกระจก” “ได้รับการผ่าตัดต้อกระจกครั้งแรก” และ “ได้รับการผ่าตัดต้อกระจกครั้งที่สอง” โดย Transition probability ได้จาก UKPDS study ส่วน Risk adjustment factors คือ ค่า HbA_{1C}

11. Nephropathy (พยาธิสภาพของไต) ประกอบด้วย 5 สถานะได้แก่ “ไม่มีพยาธิสภาพ” “Microalbuminurea-MAU” “Gross proteinurea-GPR” “End stage renal disease-ESRD” และ “ตายจาก ESRD” โดย Transition probability ได้จาก การศึกษาของ Ravid และคณะ Lewis และคณะ และ Roshester population ส่วน Risk adjustment factors คือ ค่า HbA_{1C}

12. Hypoglycemia (ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ) ประกอบด้วย 2 สถานะได้แก่ “มีชีวิต” และ “ตายจากน้ำตาลในเลือดต่ำ” โดย Transition probability ขึ้นกับวิธีการรักษา Risk adjustment factors คือ การใช้ยาลดความดันเลือดในกลุ่ม ACEI (Angiotensin converting enzyme inhibitor)

13. Ketoacidosis ประกอบด้วย 2 สถานะได้แก่ “มีชีวิต” และ “ตายจาก Ketoacidosis” ซึ่ง Transition probability มีเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เท่านั้น

14. Lactic acidosis ประกอบด้วย 2 สถานะได้แก่ “มีชีวิต” และ “ตายจาก Lacticacidosis” มีเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เท่านั้นเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา Metformin เท่านั้นที่มีความเสี่ยง ซึ่งมีรายงานการเกิด 42 ครั้งระหว่างปี 1972-1982 และมีความเสี่ยงต่อการตาย 43%

15. Nonspecific mortality ประกอบด้วย 2 สถานะได้แก่ “มีชีวิต” และ “ตาย” ความน่าจะเป็นของการตายในส่วนนี้มาจาก การตายที่ไม่ได้เกิดมาจากภาวะแทรกซ้อนในแบบจำลองย่อยอื่นๆ โดยความน่าจะเป็นขึ้นกับอายุ และเชื้อสาย ข้อมูลที่อยู่ในแบบจำลองเป็นข้อมูลที่รายงานจาก US mortality statistic ในปี 2542

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้ใช้ค่า Transition probability ของประเทศไทยที่หาได้ 2 ชุด เข้าไปใช้แทนค่ามาตรฐานในแบบจำลอง คือ Nonspecific mortality และ Transition probabilities of death from dialysis เพื่อใช้ในการประเมินผลลัพธ์ (รายละเอียดดูได้จาก ภาคผนวก ค)

สำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตัวแปรที่ใช้ปรับความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน (Risk adjustment factors) ในการศึกษานี้ได้แก่ ค่า HbA_{1C} โดยใช้ผลการศึกษาหลายๆชิ้นของ UKPDS และการศึกษาต่อเนื่องที่อ้างผลจาก UKPDS ในการกำหนดผลของการลด HbA_{1C} ต่อการลดความ

เสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ดังตารางที่ 3.3 (รายละเอียดที่มาของตัวแปรที่ใช้ปรับความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนดูได้จากภาคผนวก ข)

ตารางที่ 3.3

ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่ลดลงได้ จากการลดค่า HbA_{1C} ลง 1%

Types of complications	Transition	Risk reduction
Cardiovascular diseases	Congestive heart failure	16%
	Myocardial infarction	14%
	Angina	10%
Neuropathy	Onset of neuropathy	37%
Peripheral vascular diseases	Onset PVD	43%
Nephropathy	Onset of MA	43%
	MA to GPR	37%
	GPR to ESRD	37%
	ESRD to dead	13.3%
Retinopathy	Onset of BDR	37%
	BDR to PDR	37%
	PDR to SVL	37%
	Onset ME	37%
Cataract	Onset of cataract	19%

PVD = peripheral vascular disease; MA = microalbuminurea; GPR = gross proteinurea;
ESRD = end-stage renal disease; BDR = background diabetic retinopathy;
PDR = proliferate diabetic retinopathy; SVL = severe visual loss; ME = macular edema

ที่มา: Palmer et al. (2004)

3.3.1.4 ต้นทุน

ต้นทุนที่จะใช้ในการประเมินได้แก่ต้นทุนทางตรงในการรักษาภาวะแทรกซ้อน และต้นทุนค่ายารักษาโรคเบาหวาน โดยรายละเอียดการได้มาของต้นทุนแต่ละชนิดเป็นดังนี้ (รายละเอียดที่มาของต้นทุนแต่ละชนิดดูได้จากภาคผนวก ง)

3.3.1.4.1 ต้นทุนที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อน

การประเมินต้นทุนที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อน สามารถทำได้จากข้อมูล 4 แหล่งคือ

ก. การประเมินต้นทุนจากฐานข้อมูล (Database) ของโรงพยาบาลพุทธชินราช: โดยการเก็บข้อมูลจากการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพุทธชินราช ซึ่งเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ และเป็นโรงเรียนแพทย์ ในจังหวัดพิษณุโลก ระหว่างเดือนมิถุนายน 2544 ถึง กรกฎาคม 2548 ค่าที่ได้เป็นค่ารักษาที่โรงพยาบาลเก็บจากผู้ป่วย และนำมาปรับให้เป็นต้นทุนของโรงพยาบาลโดยใช้ Cost to charge ratio ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1:0.72 และปรับเป็นมูลค่าในปี พ.ศ. 2548 โดยใช้ consumer price index ในหมวด medical care expenditure

ข. ต้นทุนที่มีการรายงายในวรรณกรรมทางการแพทย์ (Published literatures); ได้แก่ข้อมูลของการทำ Peritoneal dialysis, Hemodialysis, Kidney transplant, Eye screening และ Eye laser

ค. ประเมินต้นทุนจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (Expert opinion) โดยใช้เทคนิค Micro-costing; โดยการสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้องในการตรวจ Microalbuminurea, Albuminurea และการทำเท้าเทียม ณ โรงพยาบาลพุทธชินราช เพื่อคำนวณหาต้นทุนจากทรัพยากรที่ใช้

ง. ประเมินต้นทุนโดยอ้างอิงจากข้อมูลของ DRGs guide book (Diagnosis related groups) ได้แก่ การประเมินต้นทุนจากการผ่าตัดรักษาต้อกระจก (Cataract)

ข้อมูลต้นทุนการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่ได้ทั้งหมดแสดงอยู่ในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4

ต้นทุนที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

Description of event or state	Cost per event or state (Baht)
Annual cost of screening for microalbuminuria	150
Annual cost of screening for gross proteinurea	10
Annual cost of eye screening	118
Myocardial infarction, year of event	31,911
Myocardial infarction, each subsequent year	11,687
Angina, year of event	22,892
Angina, each subsequent year	11,392
Congestive hear failure, year of event	29,738
Congestive hear failure, each subsequent year	5,281
Stroke, year of event	16,986
Stroke, each subsequent year	7,410
Stroke death within 30 days	0
Peripheral vascular disease, year of event	0
Peripheral vascular disease, each subsequent year	0
Cost of hemodialysis, year of event	352,665
Annual costs hemodialysis each subsequent year	331165
Cost of peritoneal dialysis, year of event	408,083
Annual costs of peritoneal dialysis, each subsequent year	361,416
Cost of renal transplant , year of event	333,228
Annual costs RT each subsequent year	91,329
Major hypoglycemic event	10,453
Ketoacidosis event	34,558

ตารางที่ 3.4 (ต่อ)

ต้นทุนที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

Description of event or state	Cost per event or state (Baht)
Lactic acid event	18,335
Cost of eye laser treatment	1,756
Cost of cataract operation	11,403
Annual cost following cataract operation	0
Blindness - year of onset	0
Blindness - following years	0
Neuropathy, year of event	6,789
Neuropathy, each subsequent year	7,301
Amputation (event based)	60,744
Amp Prosthesis (event based)	NA
Gangrene treatment (monthly based)	33,846
Annual cost after healed ulcer (yearly based)	NA
Infected ulcer (monthly based)	0
Standard uninfected ulcer (monthly based)	2,657
Annual cost after healed ulcer history of amputation (yearly based)	0

NA = Data is not available

ที่มา: รายละเอียดของต้นทุนแต่ละชนิดดูได้จากภาคผนวก ง

3.3.1.4.2 ต้นทุนค่ายา

ต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ได้จากรายงาน ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) ของ ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (http://dmsic. moph.go. th/price.html) ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติเฉลี่ยของยาทั้งสองชนิดแสดงในตารางที่ 3.5 โดยใช้ราคาที่รายงานล่าสุด ระหว่าง ตุลาคม-ธันวาคม 2548 ซึ่งต้นทุนค่ายาต่อปีจากการรักษา

ด้วย อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีค่า 26,573 และ 3,046 บาท ตามลำดับ (รายละเอียดการคำนวณค่ายาต่อผู้ป่วยต่อปี ดูได้จากภาคผนวก จ)

ตารางที่ 3.5
ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน

อินซูลิน	บริษัท	ขนาดบรรจุ (ความแรง)	ราคาเฉลี่ย (บาท)
Humulin N (NPH insulin)	Eli Lilly	10ml (100IU/ml)	309.51
Insulartard (NPH insulin)	Novo Nordisk	10ml (100IU/ml)	309.51
Lantus (Insulin Glargine)	Sanofi	10ml (100IU/ml)	2,629.14

ที่มา: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (ตุลาคม-ธันวาคม 2548)

3.3.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.2.1 CORE diabetes model

การวิเคราะห์ข้อมูลทำโดยใช้ CORE diabetes model ซึ่งทำงานบนอินเตอร์เน็ต โดยโปรแกรมจะประมวลผลตามปัจจัย (Input) ที่ผู้ศึกษาใส่ข้อมูลเข้าไป แล้วแสดงผลลัพธ์ (Output) ที่ได้ ประกอบด้วยอายุขัยคาดการณ์ (Life expectancy) และต้นทุนรวม (Total cost) โดยจะทำการวิเคราะห์แบบ Close cohort (ติดตามจนกว่าผู้ป่วยในกลุ่มจำลองจะเสียชีวิตหมด โดยไม่มีผู้ป่วยรายใหม่เข้ามาเพิ่ม)

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยจำลอง (Cohort) จะกำหนดให้แบบจำลองทำการสุ่มผู้ป่วยจำลองที่ไม่เหมือนกัน (Non-identical) จำนวน 1,000 คน (จากลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยในตารางที่ 3.1) เพื่อเป็นตัวแทนของกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการทำการศึกษา โดยผู้ป่วยจำลองที่ถูกสุ่มมาแต่ละคนจะถูกติดตามการดำเนินของโรคผ่าน Markov model จำนวน 1,000 ครั้ง เพื่อหาผลลัพธ์ (Output) เฉลี่ย จากนั้นจึงนำผลลัพธ์เฉลี่ยของแต่ละคนมาหาผลลัพธ์เฉลี่ยของ Close cohort ทั้งหมดอีกครั้ง ส่วนความน่าจะเป็นที่เกิดขึ้นในแบบจำลองย่อย (เช่นการเกิดภาวะแทรกซ้อน การเปลี่ยนสถานะไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงขึ้น) จะถูกกำหนดโดยใช้ First-order Monte Carlo approach เพื่อแสดงถึงความไม่แน่นอนของการสุ่มตัวอย่าง แล้วนำผลลัพธ์ที่ได้ของผู้ป่วยทั้งกลุ่มมา

คำนวณหา Mean incremental cost (ต้นทุนเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น) และ Mean effectiveness gained (ผลลัพธ์เฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น)

ผลลัพธ์ที่ได้จะถูกนำมาคำนวณหา Incremental cost-effectiveness ratio-ICER (ต้นทุนที่จ่ายเพิ่มต่ออายุที่ยืนยาวขึ้นอีกหนึ่งปี) ตามสูตรที่แสดงต่อไปนี้

ICER = (TC Glargine – TC NPH) / (LE Glargine –LE NPH)

ICER = Incremental cost effectiveness ratio

TC = Total cost

LE = Life expectancy

Glargine = Insulin glargine

NPH = NPH insulin

การวิเคราะห์จะทำโดยใช้อัตราดอกเบี้ย (Discount rate) ที่ร้อยละ 3 (Gold et al, 1996) และในกรณีที่ การรักษาแบบใดเหนือกว่า (Dominate) อย่างชัดเจน (ให้ประสิทธิผลสูงกว่าในขณะที่ต้นทุนก็ต่ำกว่าด้วย) จะไม่มีการคำนวณ ICER แต่จะแสดงผลที่ได้จากการรักษาแต่ละแบบแยกกัน

สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) โดยการคำนวณอายุขัยคาดการณ์ที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Quality-adjust life expectancy) และต้นทุนรวม ก็สามารถทำได้ด้วย CORE Model เช่นกัน แต่ค่าของคุณภาพชีวิตที่จะใช้ในการคำนวณจะเป็นข้อมูลจากการศึกษาในต่างประเทศ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทย

3.3.2.1.1 <u>Base-case analysis</u>

การวิเคราะห์ที่เป็นกรณีพื้นฐาน (Base case) ทำโดยใช้ข้อมูลประสิทธิผลของการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ของยาจาก Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 3.2 ส่วนต้นทุนของการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆและผลไม่พึงประสงค์ของยาได้จากข้อมูลของโรงพยาบาลพุทธชินราช และอื่นๆ ตามตารางที่ 3.4 และ ส่วนค่ายาทั้งสองตัวใช้ราคาเฉลี่ยจากราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) ของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขในตารางที่ 3.5

ผลลัพธ์ (Outcome) ที่ได้จากการคำนวณได้แก่ อายุขัยคาดการณ์ (Life expectancy, LE) อายุขัยคาดการณ์ที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (Quality-adjusted life expectancy, QALE) อุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน (Incidence of complications)

ส่วนต้นทุน (Cost) ที่ได้จากการคำนวณได้แก่ ต้นทุนค่ายา (Treatment cost) ต้นทุนค่ารักษาภาวะแทรกซ้อน (Cost of complication) และต้นทุนรวม (Total cost) โดยทั้งผลลัพธ์และต้นทุนที่ได้จะถูกนำมาคำนวณหาค่า ICER

3.3.2.1.2 Sensitivity analysis

ก. เปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจาก12,472 บาทต่อครั้ง (ค่าเฉลี่ย) เป็น 54,992 บาทต่อครั้ง (Percentile ที่ 97.5) โดยที่ตัวแปรอื่นๆยังคงที่ (Sensitivity analysis 1)

ข. เปลี่ยนแปลงอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในช่วง 95% Confidence interval ของยาทั้งสองชนิด ซึ่งคำนวณได้จาก

Confidence interval estimate for the proportion = $Ps \pm 1.96 \sqrt{Ps(1-Ps)/n}$

Ps = Proportion of patient with severe hypoglycemia

n = Sample size

1.96 = Critical value of 95% confidence interval from the standard normal distribution

ตารางที่ 3.6

อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในระยะเวลา 1 ปี ที่ 95% Confidence interval ของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน

Treatment	Severe hypoglycemic event (events/100 patient-year)		
	Mean	Lower bound	Upper bound
Glargine	3.64	1.87	5.46
NPH	6.76	4.42	9.10

ที่มา: Rosenstock et al. (2005) และการคำนวณ

การคำนวณใช้ผลจาก Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) ซึ่งรายงานว่าในระยะเวลา 20 สัปดาห์ของการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 1,142 คน (n Glargine) ที่ใช้ อินซูลินกลายีน เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง (Ps Glargine) ร้อยละ 1.4 และผู้ป่วยจำนวน 1,162 คน (n NPH) ที่ใช้ เอ็นพีเอชอินซูลิน เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง (Ps NPH) ร้อยละ 2.6 ซึ่งสามารถคำนวณอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในระยะเวลา 1 ปี ดังแสดงในตารางที่ 3.6

ตารางที่ 3.7
อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงของ อินซูลินกลายีน
และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ที่ใช้วิเคราะห์ใน Sensitivity analysis

Analysis	Treatment	Hypoglycemic rate*	Remark
Base-case analysis	Glargine	3.64	Mean value
	NPH	6.76	Mean value
Sensitivity analysis 2	Glargine	3.64	Mean value
	NPH	4.42	Lower bound value
Sensitivity analysis 3	Glargine	3.64	Mean value
	NPH	9.10	Upper bound value
Sensitivity analysis 4	Glargine	1.87	Lower bound value
	NPH	6.76	Mean value
Sensitivity analysis 5	Glargine	5.46	Upper bound value
	NPH	6.76	Mean value
Sensitivity analysis 6	Glargine	1.87	Lower bound value
	NPH	9.10	Upper bound value
Sensitivity analysis 7	Glargine	5.46	Upper bound value
	NPH	4.42	Lower bound value

*Episodes/100 patients-year

ที่มา: Rosenstock et al. (2005) และการคำนวณ

การวิเคราะห์ใน Sensitivity analysis ทำโดยกำหนดให้อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงของยาทั้งสองชนิดมีค่าดังตารางที่ 3.7 โดยที่ตัวแปรอื่นๆยังคงที่ (Sensitivity analysis 2-7)

ค. เนื่องจากการรายงานจากการศึกษาของ Leese และคณะ (2003) เสนอว่า อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ที่เกิดขึ้นในการดำเนินชีวิตปกติของผู้ป่วยโรคเบาหวาน น่าจะสูงกว่าที่พบได้ในการทดลองทางคลินิก เนื่องจากผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษาทางคลินิกจะได้รับการอบรมอย่างดีเกี่ยวกับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การศึกษาของ Leese และคณะ ซึ่งศึกษาอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในสภาพชีวิตปกติของผู้ป่วย โดยการเก็บข้อมูลเป็นระยะเวลาหนึ่งปีจากผู้ป่วยจำนวน 8,655 คน ที่ลงทะเบียนไว้กับโรงพยาบาล Ninewells Hospital, Scotland พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง 11.8 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี (Leese et al., 2003) ซึ่งเป็นอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของ เอ็นพีเอชอินซูลิน ส่วน อินซูลินกลายีน นั้น ยังไม่มีข้อมูลในลักษณะดังกล่าว จึงต้องประเมินโดยอ้างอิงผลจากรายงานของ Rosenstock และคณะ (2005) ซึ่งอ้างผลจากการศึกษาทางคลินิกว่า อินซูลินกลายีน ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงน้อยกว่า เอ็นพีเอชอินซูลิน ร้อยละ 46 ดังนั้นในการดำเนินชีวิตปกติ ถ้า เอ็นพีเอชอินซูลิน ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง 11.8 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี อินซูลินกลายีน ก็จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง 6.37 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี โดยอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงทั้งสองค่า จะถูกนำมาใช้วิเคราะห์ เพื่อประเมินต้นทุนที่เกิดขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยดำเนินชีวิตปกติ (Sensitivity analysis 8)

ง. เนื่องจากราคาของยาทั้งสองชนิดแตกต่างกันมาก จึงทำการวิเคราะห์โดยกำหนดให้ต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน ลดลงครึ่งหนึ่ง (จาก 26,573 บาทต่อปีเป็น 13,300 บาทต่อปี) โดยที่ตัวแปรอื่นยังคงที่ เพื่อวิเคราะห์ผลที่เกิดจากการลดต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน (Sensitivity analysis 9)

จ. ทำการวิเคราะห์โดยเปลี่ยนแปลงค่า HbA_{1C} ที่ลดลงจากการใช้ อินซูลินกลายีน จาก 1.0% เป็น 2.5% (เป็นค่าที่กำหนดขึ้นเพื่อทำ Sensitivity analysis เท่านั้น และเป็นค่าที่เกิดขึ้นได้ยากในการรักษาจริง) ในขณะที่ เอ็นพีเอชอินซูลิน สามารถลดระดับ HbA_{1C} ได้ 1% เท่าเดิม โดยที่ตัวแปรอื่นยังคงที่ เพื่อศึกษาว่าประสิทธิผลในการรักษา ที่แตกต่างกันอย่างมาก จะสามารถชดเชยต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน ที่สูงกว่า เอ็นพีเอชอินซูลิน มากได้หรือไม่ (Sensitivity analysis 10)

นอกจากนี้ยังจะทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยวิธี Cost-consequence analysis โดยใช้ Decision tree ซึ่งจะช่วยให้สามารถทราบถึงต้นทุน (Cost) และผลได้ (Consequence) ของการลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง จากการใช้ อินซูลินกลายีน เมื่อเทียบกับ เอ็นพีเอชอินซูลิน ในกรณีที่ยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน ในด้านของผลได้จากการลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจากโรคเบาหวาน

3.3.2.2 Cost-consequence analysis

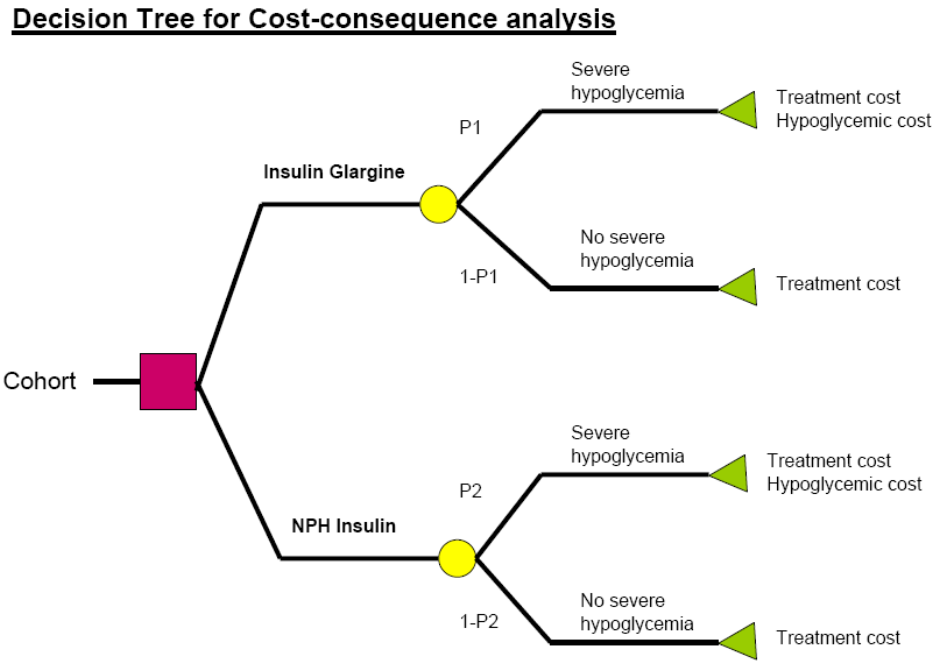
3.3.2.2.1 Base-case analysis

ในกรณีที่ผลจากการวิเคราะห์โดยใช้ CORE Diabetes model แสดงให้เห็นว่า อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ไม่มีความแตกต่างกันในด้านของผลได้จากการลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในระยะยาว การวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยวิธี Cost-consequence analysis จะช่วยให้สามารถทราบถึงต้นทุน (Cost) และผลได้ (Consequence) จากการลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงของการใช้ อินซูลินกลายีน เมื่อเทียบกับ เอ็นพีเอชอินซูลิน

การวิเคราะห์ด้วย Decision tree ทำโดยใช้อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากรายงาน Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) ในการคำนวณ (3.64 และ 6.76 ครั้ง/100 ผู้ป่วย-ปี สำหรับ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ตามลำดับ) ส่วนต้นทุนของการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ได้จากค่าเฉลี่ยจากข้อมูลของโรงพยาบาลพุทธชินราช (12,472 บาทต่อครั้ง) และต้นทุนทุนค่ายาทั้งสองชนิดจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (ต้นทุนค่ายาต่อปีจากการรักษาด้วย อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีค่า 26,573 และ 3,046 บาท ตามลำดับ) การประเมินต้นทุนของการรักษาและผลได้จากการลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะทำในกรอบระยะเวลา 1 ปี โดยสมมุติฐานที่ว่ายาทั้งสองไม่มีความแตกต่างกันในด้านของผลได้จากการลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน และการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงเท่านั้นที่มีต้นทุนเกิดขึ้น (Decision tree ที่ใช้ในการวิเคราะห์แสดงในภาพที่ 3.4)

ภาพที่ 3.4

Decision tree ที่ใช้ในการทำ Cost-consequence analysis



P = Probability of event

ที่มา: ดัดแปลงจาก Drummond et al., 1987

3.3.2.2.2 Sensitivity analysis

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ความไวของการเปลี่ยนแปลงตัวแปรต่างๆหลายแบบ ซึ่งประกอบด้วย One way sensitivity analysis, Threshold analysis และ Scenario analysis

ก. One-way sensitivity analysis ทำโดยการศึกษาผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงต่อปี ต้นทุนค่ายาต่อปี และต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ในช่วงของค่าที่กำหนด เพื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงค่าของต้นทุนรวมที่เกิดขึ้น

1. สำหรับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง กำหนดให้อยู่ในช่วง 95% Confidence interval (ตารางที่ 3.6)

2. การเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ใช้ค่าระหว่างค่าเฉลี่ย (12,472 บาทต่อครั้ง) และค่า Percentile ที่ 97.5 (54,992 บาทต่อครั้ง) (รายละเอียดที่มาของต้นทุนดูได้จากภาคผนวก ง)

3. เปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน ใช้ค่าระหว่างระดับราคาที่ 50%-150% ของราคาเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 3.8

ตารางที่ 3.8
ต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน
ที่ใช้ใน One-way sensitivity analysis

Cost of treatment (Baht/year)	Glargine	NPH
Mean cost	26,573	3,046
50% of cost	13,287	1,523
150% of cost	39,860	4,569

ที่มา: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (ตุลาคม-ธันวาคม 2548) และจากการคำนวณ

สรุปการการเปลี่ยนแปลงตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในวิเคราะห์โดย One-way sensitivity analysis ดังในตารางที่ 3.9 (Sensitivity analysis 11-15)

ข. Threshold analysis ทำโดยการเปลี่ยนแปลง อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงของ เอ็นพีเอชอินซูลิน (Sensitivity analysis 16) หรือต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง (Sensitivity analysis 17) หรือต้นทุนค่ายาต่อปีของ อินซูลินกลายีน (Sensitivity analysis 18) หรือต้นทุนค่ายาต่อปีของ อินซูลินกลายีน (Sensitivity analysis 19) จนทำทำให้ต้นทุนจากการรักษาในระยะเวลา 1 ปีด้วย อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีค่าเท่ากัน

ตารางที่ 3.9

การเปลี่ยนแปลงตัวแปรที่ใช้ใน One-way sensitivity analysis

Analysis		Hypoglycemic rate (event/100 patient-year)	Cost/hypoglycemia (Baht)	Treatment cost (Baht)
Base-case analysis	Glargine	3.64	12,472	26,573
	NPH	6.76		3,046
Sensitivity analysis 11	Glargine	1.87-5.46*	12,472	26,573
	NPH	6.76		3,046
Sensitivity analysis 12	Glargine	3.64	12,472	26,573
	NPH	4.42-9.10*		3,046
Sensitivity analysis 13	Glargine	3.64	12,472-54,992*	26,573
	NPH	6.76		3,046
Sensitivity analysis 14	Glargine	3.64	12,472	13,287-39,860*
	NPH	6.76		3,046
Sensitivity analysis 15	Glargine	3.64	12,472	26,573
	NPH	6.76		1,523-4,569*

* ค่าที่ทำการเปลี่ยนแปลง ในการทำ one way sensitivity analysis แต่ละครั้ง

ที่มา: Rosenstock et al. (2005) และจากการคำนวณ ส่วนต้นทุนดูได้จากภาคผนวก จ

ค. Scenario analysis ทำการวิเคราะห์ใน 3 กรณีคือ

1. Best case analysis (Sensitivity analysis 20) กำหนดค่าของตัวแปรต่างๆให้เป็นประโยชน์ต่อการใช้ อินซูลินกลายีน โดย

- อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจากอินซูลินกลายีนมี ค่า 1.87 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี (Lower bound of 95% confidence interval) และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีค่า 9.10 ครั้งต่อ100 ผู้ป่วย-ปี (Upper bound of 95% confidence interval)
- ต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงมีค่า 54,992 บาทต่อครั้ง (Percentile ที่ 97.5)
- ต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน ลดลง 50% (13,287 บาทต่อปี)
- ต้นทุนค่ายาของ เอ็นพีเอชอินซูลิน เพิ่มขึ้น 50% (4,569 บาทต่อปี)

2. Worst case analysis (Sensitivity analysis 21) กำหนดให้ค่าของตัวแปรต่างๆไม่เป็นประโยชน์ต่อการใช้ อินซูลินกลายีน โดย

- อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจากอินซูลินกลายีนมี ค่า 5.46 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี (Upper bound of 95% confidence interval) และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีค่า 4.42 ครั้งต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี (Lower bound of 95% confidence interval)
- ต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงมีค่า 12,472 บาทต่อครั้ง (ค่าเฉลี่ย)
- ต้นทุนค่ายาของ อินซูลินกลายีน เพิ่มขึ้น 50% (39,860 บาทต่อปี)
- ต้นทุนค่ายาของ เอ็นพีเอชอินซูลิน ลดลง 50% (1,523 บาทต่อปี)

สรุปรายละเอียดของตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ทั้งหมดโดย Scenario analysis แสดงในตารางที่ 3.10

ตารางที่ 3.10

การเปลี่ยนแปลงตัวแปรที่ใช้ใน Scenario analysis

Scenario		Hypoglycemic rate (event/100 patient-year)	Cost/hypoglycemia (Baht)	Treatment cost (Baht)
Base –case analysis	Glargine	3.64	12,472	26,573
	NPH	6.76		3,046
Sensitivity analysis 20	Glargine	1.87	54,992	13,287
	NPH	9.10		4,569
Sensitivity analysis 21	Glargine	5.46	12,472	39,860
	NPH	4.42		15,23
Sensitivity analysis 22	Glargine	6.37	12,472	26,573
	NPH	11.80		3,046

3. ใช้อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง จากแหล่งข้อมูลที่ไม่ใช่การทดลองทางคลินิก (Sensitivity analysis 22) โดยใช้ค่าจากผลการศึกษาของ Leese และคณะ (2003) ซึ่งรายงานว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจากการใช้เอ็นพีเอชอินซูลิน 11.8 ครั้งต่อ100 ผู้ป่วย-ปี และประมาณอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจากการใช้ อินซูลินกลายีน โดยอ้างอิงจาก Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) ซึ่งรายงานว่า อินซูลินกลายีน สามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่าง

รุนแรงลงร้อยละ 46 เมื่อเทียบกับ เอ็นพีเอชอินซูลิน ดังนั้นค่าประมาณอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงของอินซูลินกลายีน จึงมีค่า 6.37 ครั้งต่อ100 ผู้ป่วย-ปี

การเปลี่ยนแปลงตัวแปรต่างๆที่ใช้ใน Scenario analysis ทั้ง 3 กรณีแสดงในตารางที่ 3.10

ง. Probabilistic sensitivity analysis (Sensitivity analysis 23) เนื่องจากต้นทุนรวมที่ประเมินโดยใช้ Decision tree เป็นการคำนวณหาต้นทุนรวมเพียงค่าเดียวซึ่งได้จากการประมาณค่ากลาง หรือค่าเฉลี่ย (Expected value) จากค่าของตัวแปรต่างๆที่กำหนดให้ อย่างไรก็ตามตัวแปรที่ใช้ในการคำนวณนั้น ก็เป็นค่าที่ได้จากการประมาณจากกลุ่มของข้อมูลเช่นกัน จึงเป็นไปได้ที่ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจริง อาจมีการเบี่ยงเบนไปจากค่าที่ได้จากการคำนวณ เนื่องจากความไม่แน่นอนจากค่าของตัวแปร ดังนั้นการรวมเอาความไม่แน่นอนจากค่าของตัวแปรต่างๆที่ใช้ เข้ามาร่วมในการคำนวณด้วย ก็จะทำให้เห็นภาพของผลลัพธ์ทั้งหมด และช่วงของต้นทุนเป็นไปได้ของทั้ง อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น

การประเมินผลลัพธ์ที่ได้รับยอมรับว่าเป็นมาตรฐานมากขึ้นในปัจจุบัน คือการวิเคราะห์ความไวโดยคำนึงถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรเหลายตัว พร้อมกัน (Multivariate sensitivity analysis) ในการวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวพร้อมกันนี้ ผู้วิจัยเลือกใช้การวิเคราะห์ที่มีการดึงค่าของตัวแปรแต่ละตัว จากการกระจายตัวของข้อมูลที่ได้มีการกำหนดลักษณะการกระจายไว้ โดยการดึงค่าของตัวแปร จะเกิดขึ้นพร้อมกันกับทุกตัวแปร เรียกการวิเคราะห์แบบนี้ว่า probabilistic sensitivity analysis ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยเลือกใช้ โปรแกรม At Risk โดยกำหนดให้ตัวแปร 3 ตัวที่ใช้ในการคำนวณต้นทุนรวม มีลักษณะของการกระจายตัวของข้อมูลและมีค่าต่างๆที่ใช้ในการคำนวณดังนี้

1. กำหนดให้ อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ของทั้ง อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอชอินซูลิน มีการกระจายตัวแบบปกติ (Normal distribution) โดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) จาก Meta-analysis ของ Rosenstock และคณะ (2005) ซึ่งรายงานว่าในระยะเวลา 20 สัปดาห์ของการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 1,142 คนที่ใช้ อินซูลินกลายีน เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงร้อยละ 1.4 (หรือ 0.014 ครั้งต่อผู้ป่วยต่อ 20 สัปดาห์) และผู้ป่วยจำนวน 1,162 คนที่ใช้ เอ็นพีเอชอินซูลิน เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงร้อยละ 2.6 (หรือ 0.026 ครั้งต่อผู้ป่วยต่อ 20 สัปดาห์) ส่วนค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ของอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจากยาแต่ละชนิดคำนวณโดยใช้สูตร

Standard deviation = $\sqrt{Ps(1-Ps)/n}$

Ps = Proportion of patient with severe hypoglycemia

n = Sample size

ค่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ได้จากการคำนวณของ อินซูลินกลายีน และ เอ็นพีเอช อินซูลิน จึงมีค่า 0.00348 และ 0.00467 ครั้งตามลำดับ โดยค่าต่างๆข้างต้นจะนำมาใช้ในการคำนวณอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในการใช้ในผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี

2. กำหนดให้ ต้นทุนค่ารักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง มีการกระจายตัวแบบ Lognormal distribution (การประเมินการกระจายตัวของข้อมูล ทำโดยโปรแกรม At risk) โดยมีค่าเฉลี่ย (Mean) 12,472 บาทต่อครั้ง และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) 22,101 บาทต่อครั้ง

3. กำหนดให้ ต้นทุนค่ายาของทั้ง อินซูลินกลายีน และเอ็นพีเอชอินซูลิน มีการกระจายตัวแบบ Triangular distribution (การประเมินการกระจายตัวของข้อมูล ทำโดยโปรแกรม At risk) โดย อินซูลินกลายีน มีราคายาต่ำสุด (Minimum value) 2,354 ราคายาที่เป็นไปได้มากที่สุด (Most likely value) 2,675 บาท และราคายาสูงสุด (Maximum value) 2,675 บาท ส่วนเอ็นพีเอช อินซูลิน มีราคายาต่ำสุด (Minimum value) 280 ราคายาที่เป็นไปได้มากที่สุด (Most likely value) 310.3 บาท และราคายาสูงสุด (Maximum value) 310.3 บาท ตามลำดับ (ข้อมูลจากรายงานราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) ของ ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข, http://dmsic.moph.go.th/ price.html, ระหว่าง ตุลาคม-ธันวาคม 2548) ค่าที่ได้จะนำมาคำนวณหาต้นทุนค่ายาต่อปีของการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด

การคำนวณต้นทุนรวม ทำโดยการสุ่มค่าของตัวแปรต่างๆทั้ง 3 กลุ่มข้างต้น โดยใช้ Monte Carlo Simulation จำนวน 1,000 ครั้ง เพื่อนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยของต้นทุนรวม ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของต้นทุนรวม ต้นทุนรวมในช่วง 90% Credential interval รวมทั้งค่าสูงสุดและต่ำสุดของต้นทุนรวมที่เกิดขึ้นได้ของยาแต่ละชนิด