

## ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate และ Risedronate สำหรับป้องกันกระดูกหัก

### แบบประมุขในหญิงวัยหมดประจำเดือน

สุรศักดิ์ ไชยสงค์<sup>1</sup>, ธนนรงค์ รัตนโชติพานิช<sup>2\*</sup>, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ<sup>2</sup>, บัญญัติ สิทธิธัญกิจ<sup>3</sup>

### บทคัดย่อ

**ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate และ Risedronate สำหรับป้องกันกระดูกหักแบบประมุขในหญิงวัยหมดประจำเดือน**

สุรศักดิ์ ไชยสงค์<sup>1</sup>, ธนนรงค์ รัตนโชติพานิช<sup>2\*</sup>, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ<sup>2</sup>, บัญญัติ สิทธิธัญกิจ<sup>3</sup>

ว. เกษัชศาสตร์อีสาน 2556; 9(2) : 23-36

Received : 28 December 2011

Accepted : 21 February 2013

**บทนำ:** การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ยา Alendronate ในราคาของยาชื่อสามัญ และ Risedronate ในราคาของยาต้นแบบ โดยเปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐานปกติเพื่อป้องกันกระดูกหักแบบประมุขในหญิงวัยหมดประจำเดือนภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ **วิธีการศึกษา:** ทำการประเมินต้นทุนและประสิทธิผลใน 8 กลุ่มอายุ (45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 และ 80 ปีขึ้นไป) โดยใช้ตัวแบบมาร์คอฟที่ประกอบด้วย 9 สถานะสุขภาพ ในรอบระยะเวลาวิเคราะห์ 10 ปี ระยะเวลาการให้ยา 5 ปี ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 50 และหลังจากหยุดยาแล้วประสิทธิผลของยาลดลงแบบเส้นตรง โดยใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยา ประสิทธิภาพทางคลินิก ต้นทุน และอรรถประโยชน์จากการทบทวนวรรณกรรม วิเคราะห์ความไวทั้งแบบที่ละตัวแปรและแบบอาศัยความน่าจะเป็น **ผลการศึกษา:** อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ของการใช้ Alendronate และ Risedronate มีค่าสูงกว่า 3 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัว โดยอยู่ระหว่าง 801,353 – 7,012,743 บาท/ปีสุขภาวะ และ 1,727,023 – 13,967,461 บาท/ปีสุขภาวะ ตามลำดับ หากลดราคา Alendronate ในราคาของยาชื่อสามัญลงร้อยละ 60 และ Risedronate ในราคาของยาต้นแบบลงร้อยละ 80 จะทำให้เกิดความคุ้มค่าในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป **สรุปผล:** การใช้ยา Alendronate และ Risedronate ในหญิงวัยหมดประจำเดือนทุกกลุ่มอายุไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการป้องกันกระดูกหักแบบประมุข ควรมีการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันกระดูกหักแบบทุติยภูมิต่อไป

**คำสำคัญ:** ต้นทุน-ประสิทธิผล, ยา Bisphosphonates, กระดูกพรุน, กระดูกหัก, หญิงวัยหมดประจำเดือน

<sup>1</sup> ปร.ด. หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>2</sup> ปร.ด. หน่วยวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>3</sup> ภบ. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

\* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ผศ.ดร.ธนนรงค์ รัตนโชติพานิช, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ตำบลขามเรียง อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 โทร./แฟกซ์: 043 754360 อีเมลล์: ratanachodpanich\_17@yahoo.com

## Abstract

### Cost-Effectiveness of Alendronate and Risedronate for Primary Prevention of Fractures in Postmenopausal Women

Surasak Chaayasong<sup>1</sup>, Thananan Rattanachotphanit<sup>2\*</sup>, On-anong Waleekhachonloet<sup>2</sup>, Bunyat Sitthithanyakit<sup>3</sup>  
IJPS, 2013; 9(2) : 23-36

**Introduction:** This study determined the cost-effectiveness of generic-priced Alendronate and original-priced Risedronate for the primary prevention of fractures in postmenopausal women from the healthcare provider perspective. Epidemiological, clinical efficacy, cost and utility data were obtained from literature review.

**Method:** A Markov model with nine health states was applied to estimate total costs and effectiveness for eight age-groups (45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 and 80 years and above) using a 10-year time horizon, 5-year duration of medication, 50% medication adherence and a linear reduction of residual effect of the medicines. One-way and probabilistic sensitivity analyses were conducted. **Results:** Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) of Alendronate and Risedronate were higher than three times of Gross Domestic Product (GDP) per capita, ranging from 801,353 – 7,012,743 Baht/quality-adjusted life year (QALY) gained and 1,727,023 – 13,967,461 Baht/QALY gained respectively. If the prices of generic Alendronate and original Risedronate decreased by 60% and 80% respectively, these drugs would be cost-effective for those aged 75 years and older. In conclusion, the use of Alendronate and Risedronate for the primary prevention of fractures is not cost-effective for all age-groups of postmenopausal women. Cost-effectiveness analysis of these drugs for the secondary prevention should be further conducted.

**Keywords:** Cost-effectiveness, Bisphosphonates, Osteoporosis, Fractures, Postmenopausal women.

<sup>1</sup> Ph.D., Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>2</sup> Ph.D., Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>3</sup> BSc.(Pharmacy), Department of Pharmacy, Khon Kaen Hospital

\* **Corresponding author:** Asst.Prof.Thananan Rattanachotphanit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Khamriang Sub-district, Kantharawichai, Maha Sarakham 44150 Tel./Fax. 043 754360 Email: ratanachodpanich\_17@yahoo.com

## บทนำ

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะที่ความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก เป็นผลให้กระดูกมีความเปราะบาง เสี่ยงต่อการหักได้ง่ายโดยเฉพาะตำแหน่งของกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ (Papaioannou *et al.*, 2009; Ioannidis *et al.*, 2009; Pongchaiyakul *et al.*, 2008; Wiktorowicz *et al.*, 2001) องค์การอนามัยโลกและมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย ในปี 2553 ระบุการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วยเครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (axial DXA) ว่าหากค่าเบี่ยง

เบนมาตรฐานของความหนาแน่นมวลกระดูก (bone mineral density -BMD T-score) ที่กระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพก น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 จัดว่าเป็นโรคกระดูกพรุน ในหญิงไทยอายุระหว่าง 40-80 ปี ซึ่งเป็นช่วงเข้าวัยหลังหมดประจำเดือน พบว่าร้อยละ 19-21 เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว และร้อยละ 11-13 เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกคอสะโพก (Pongchaiyakul *et al.*, 2008)

ภาวะกระดูกพรุนเป็นสาเหตุของการสูญเสียทั้งต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาและการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ในประเทศสวีเดนรายงานว่า ต้นทุนของการเกิดกระดูกหักจากภาวะ

กระดูกพรุนสูงถึง 5,639 ล้านเหรียญสวีเดนต่อปี คิดเป็นร้อยละ 3.2 ของค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพของประเทศ และเมื่อรวมความสูญเสียสุขภาพแล้ว ความสูญเสียรวมทั้งหมดมีมูลค่าสูงถึง 15 พันล้านเหรียญสวีเดน (Borgström *et al.*, 2007) ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายโดยรวมทั้งประเทศในการรักษาภาวะกระดูกหักเท่ากับ 17 พันล้านเหรียญสหรัฐต่อปี (Burge *et al.*, 2007) สำหรับประเทศไทย มีรายงานค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกหักสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกข้อมือหัก เท่ากับ 49,549 บาทต่อรายต่อปี 67,892 บาทต่อรายต่อปี และ 31,816 บาทต่อรายต่อปี ตามลำดับ (Werayingyong, 2006)

การป้องกันและรักษาทำได้หลายวิธี เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การลดปัจจัยเสี่ยง และการใช้ยา ซึ่งหลายการศึกษารายงานว่ายาในกลุ่ม Bisphosphonates มีประสิทธิผลในการรักษาแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Stevenson *et al.*, 2005) Alendronate และ Risedronate เป็นยาในกลุ่ม Bisphosphonates ที่มีรายงานการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิผลในป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวนมาก (Wells *et al.*, 2010a; Wells *et al.*, 2010b) และในปัจจุบันแนวทางการใช้ยารักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนของประเทศต่างๆ ส่วนใหญ่แนะนำยาทั้งสองรายการนี้เป็นลำดับแรก (National Osteoporosis Foundation, 2010; Thai Osteoporosis Foundation, 2010) ถึงแม้จะมีรายงานการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา Alendronate และ Risedronate อยู่จำนวนมาก (Borgström *et al.*, 2006; Kanis *et al.*, 2008; Stevenson *et al.*, 2005; Ström *et al.*, 2007; Tosteson *et al.*, 2008a) แต่ในประเทศไทยยังมีข้อมูลด้านความคุ้มค่าของยาทั้งสองอยู่อย่างจำกัด การศึกษาของโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Maleewong *et al.*, 2007) ประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของยาดังกล่าวในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนโดยกำหนดให้มีการใช้ยาตลอดชีวิตเพื่อป้องกันและรักษาภาวะกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก ใช้กรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ที่ไปจนถึงอายุขัยที่ 100 ปี พบว่าต้นทุน-ประสิทธิผลของยา Alendronate และ Risedronate ในการป้องกันแบบปฐมภูมิในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไปในมุมมองของรัฐบาล มีค่าอยู่ระหว่าง 279,535 - 305,133 บาท และ 309,261 - 337,064 บาท ต่อ 1 ปี

สุขภาพที่เพิ่มขึ้น ตามลำดับ ในขณะที่ต้นทุน-ประสิทธิผลในการป้องกันแบบทุติยภูมิมีมูลค่าสูงกว่า 6 ล้านบาท จึงสรุปว่า Alendronate มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป

ปัจจุบัน ประเทศไทยมียา Alendronate ขนาด 70 มิลลิกรัม ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้ง ในรูปแบบยาชื่อสามัญ (generic) ทำให้ราคาถูกลง และ Risedronate ชนิดยาต้นแบบ (original) ขนาด 35 มิลลิกรัม ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้ง ซึ่งสะดวกต่อการบริหารและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น และมีการศึกษาประสิทธิผลของยา Alendronate และ Risedronate ในการป้องกันกระดูกหักสำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนเพิ่มขึ้น (Wells *et al.*, 2010a; Wells *et al.*, 2010b) หลายการศึกษาก่อนหน้าแนะนำให้ใช้กรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ 10 ปี (Stevenson *et al.*, 2005; Delmas and Siris, 2008; Tosteson *et al.*, 2008a; Watts and Diab, 2010) โดยคำนึงถึงความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาและประสิทธิผลของยาภายหลังการหยุดใช้ (Cramer *et al.*, 2007; Hilgsmann *et al.*, 2010; Kanis *et al.*, 2011) การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา Alendronate ในราคาขายชื่อสามัญ และ Risedronate ในราคาขายต้นแบบในการป้องกันภาวะกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน โดยใช้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ (Healthcare provider perspective)

## วิธีดำเนินการวิจัย

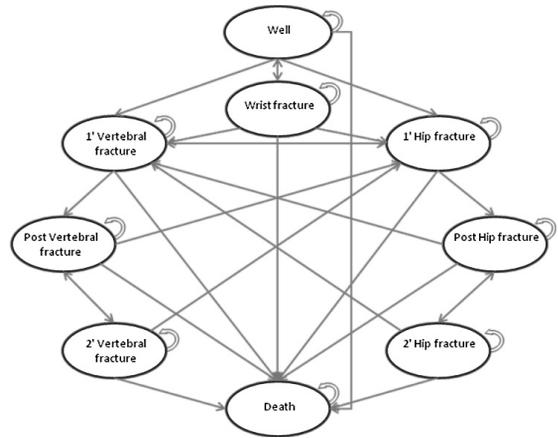
ในการศึกษานี้ การป้องกันภาวะกระดูกหักแบบปฐมภูมิหมายถึง การให้ยาในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนทุกราย เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักครั้งแรกในผู้ที่ยังไม่เคยกระดูกหัก และหากเกิดกระดูกหักก็ให้ยารักษาอาการต่อไป โดยการเปรียบเทียบต้นทุน-ประสิทธิผลของการให้ยา Alendronate ขนาด 70 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละครั้ง และ Risedronate ขนาด 35 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละครั้ง กับการรักษาตามมาตรฐานปกติด้วยแคลเซียม 1.2 กรัม/วัน และวิตามินดี 400 หน่วย/วัน ในประชากร 8 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มอายุ 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 และ 80 ปีขึ้นไป

การประเมินต้นทุนใช้มุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ และเป็นมูลค่าในปี 2554 โดยใช้ราคาขายชื่อสามัญ

สำหรับ Alendronate และราคาขายต้นแบบสำหรับ Risedronate สำหรับประสิทธิผลวัดเป็นปีสุขภาพ (quality-adjusted life year, QALY) ทำการปรับลดค่าของต้นทุนและประสิทธิผลในอนาคตให้เป็นค่าปัจจุบันในอัตราร้อยละ 3 คำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) มีหน่วยเป็นบาทต่อปีสุขภาพ ใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยา ประสิทธิภาพทางคลินิก ต้นทุน และคุณภาพชีวิตจากการทบทวนวรรณกรรม นำมาคำนวณด้วยตัวแบบคณิตศาสตร์ของการดำเนินภาวะกระดูกหักในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน

### ตัวแบบจำลอง (Simulation Model)

การศึกษานี้ใช้ตัวแบบมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งเหมาะสมกับการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (Health state) ในโรคเรื้อรังที่มีความซับซ้อน โดยกำหนดรอบเวลา 1 ปี ตัวแบบประกอบด้วย 4 สถานะสุขภาพหลัก ได้แก่ สถานะสุขภาพปกติ สถานะกระดูกหัก สถานะหลังกระดูกหัก และสถานะเสียชีวิต (Tosteson et al., 2001; Zethraeus et al., 2007; Börgström and Kanis, 2008) โดยแบ่งย่อยเป็น 9 สถานะสุขภาพ ได้แก่ สุขภาพปกติ (Well) กระดูกข้อมือหัก (Wrist fracture) กระดูกสันหลังหักครั้งแรก (1' Vertebral fracture) กระดูกสะโพกหักครั้งแรก (1' Hip fracture) หลังกระดูกสันหลังหัก (Post vertebral fracture) หลังกระดูกสะโพกหัก (Post hip fracture) กระดูกสันหลังหักซ้ำ (2' Vertebral fracture) กระดูกสะโพกหักซ้ำ (2' Hip fracture) และการเสียชีวิต (Death) ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดสถานะหลังกระดูกข้อมือหัก เนื่องจากเป็นภาวะที่ไม่ค่อยรุนแรง จึงสามารถกลับสู่สถานะสุขภาพปกติได้ การเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแต่ละรอบเวลาแสดงไว้ด้วยลูกศร เช่น สุขภาพดีไปยังกระดูกข้อมือหัก กระดูกสันหลังหักครั้งแรก กระดูกสะโพกหักครั้งแรก หรือการเสียชีวิต กรณีลูกศรสองทางหมายถึงมีการเปลี่ยนไปกลับระหว่างสองสถานะสุขภาพได้ เช่น กระดูกข้อมือหักสามารถกลับไปสู่สุขภาพปกติได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพมีทั้งหมด 35 เส้น รายละเอียดดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ตัวแบบที่ใช้ในการวิเคราะห์

### ความเสี่ยงต่อกระดูกหัก (Fracture Risk)

ตัวแบบในการวิเคราะห์ประกอบด้วยความเสี่ยงต่อกระดูกหักครั้งแรกที่ข้อมือ สันหลัง และสะโพก และกระดูกหักซ้ำที่สันหลังและสะโพก ที่จำแนกตามกลุ่มอายุ เนื่องจากข้อมูลความเสี่ยงต่อกระดูกหักของหญิงไทยในแต่ละช่วงอายุยังไม่สมบูรณ์ การศึกษานี้จึงอาศัยข้อมูลความเสี่ยงต่อกระดูกหักที่ใช้ในการศึกษาของ Tosteson และคณะ (2008b) ซึ่งจากรายงานก่อนหน้านีพบว่าความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักของคนเอเชียและคนไทยน้อยกว่าสหรัฐอเมริกาประมาณครึ่งหนึ่ง (Lau et al., 2001; Cummings and Melton, 2002; Tosteson et al., 2008b) ดังนั้นการศึกษานี้จึงปรับลดค่าความเสี่ยงนี้ลงร้อยละ 50 และใช้ข้อมูลความเสี่ยงต่อการหักซ้ำจากรายงานที่ผ่านมา (van Helden, 2006; Delmas et al., 2003; Lindsay et al., 2001) (ตารางที่ 1)

### ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (Risk of Mortality)

ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของประชากรในแต่ละกลุ่มอายุได้มาจากรายงานสถิติสาธารณสุขประจำปี พ.ศ. 2552 (Bureau of Policy and Strategy, Ministry of Public Health, 2009) ซึ่งเป็นข้อมูลรายงานล่าสุดในขณะนี้ สำหรับการเสียชีวิตของผู้ที่มีภาวะกระดูกหักได้มาจากรายงานการทบทวนเอกสารงานวิจัย (Center et al., 1999) ทั้งนี้สำหรับอัตราการเกิดกระดูกหักและอัตราการเสียชีวิตถูกแปลงเป็นค่าความเสี่ยงหรือความน่าจะเป็น ด้วยสูตร

$r = \frac{-\ln(1-P)}{t}$  เมื่อ r คือ อัตราการเกิดเหตุการณ์ในช่วงเวลา t และ P คือ ความเสี่ยงหรือความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ตลอดช่วงเวลา (ตารางที่ 1)

#### ประสิทธิผลของยา (Effectiveness of Treatment)

การให้ยา Alendronate และ Risedronate มีเป้าหมายเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยกระดูกหักมาก่อน (primary prevention of fracture) และป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำในผู้ที่เคยกระดูกหักมาแล้ว (secondary prevention of fracture) สำหรับข้อมูลประสิทธิผลของการให้ยาแบบ primary prevention ได้จากผลการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) ในรายงานการทบทวนประสิทธิผลของยากลุ่ม Bisphosphonates (Rattanachotphanit *et al.*, 2011) ส่วนข้อมูลประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักซ้ำได้จากรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane Library (Wells *et al.*, 2010a; Wells *et al.*, 2010b) (ตารางที่ 1)

#### กรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ ระยะเวลาการให้ยา และความพร้อมมือในการใช้ยา (Time Horizon, Duration of Medication and Medication Adherence)

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาแนวคิดสำหรับการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของยากลุ่ม Bisphosphonates โดยคำนึงถึงระยะเวลาในการให้ยา ความพร้อมมือในการใช้ยาและประสิทธิผลของยาหลังการหยุดยา (Watts and Diab, 2010; Edejer *et al.*, 2003; Stevenson *et al.*, 2005; Tosteson *et al.*, 2008a; Bock and Felsenberg, 2008; Börgström and Kanis, 2008; Bock and Felsenberg, 2008) การศึกษานี้ใช้กรอบระยะเวลา (Time horizon) 10 ปี (Edejer *et al.*, 2003; Stevenson *et al.*, 2005; Tosteson *et al.*, 2008a) เพื่อให้สอดคล้องกับระยะเวลาในการให้ยาทางคลินิกและช่วงเวลาที่แนะนำให้หยุดพักการใช้ยา (Watts and Diab, 2010) จากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ระบุว่าหลังจากที่หยุดใช้ยาไปแล้วในช่วงระยะเวลา 5 ปีต่อมา ยา มีประสิทธิผลคงค้างอยู่ (residual effect) (Watts and Diab, 2010; Bock and Felsenberg, 2008; Börgström and Kanis, 2008) และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ไม่มีความพร้อมมือในการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง (Cramer *et al.*, 2007; Watts and

Diab, 2010) ดังนั้นจึงกำหนดระยะเวลาการให้ยา 5 ปี และความพร้อมมือในการใช้ยาร้อยละ 50 และหลังจากหยุดยาแล้วภายในระยะเวลา 5 ปีต่อมา ประสิทธิผลของยาลดลงแบบเส้นตรง (linear reduction) (Stevenson *et al.*, 2005; Börgström *et al.*, 2010; Kanis *et al.*, 2008; Tosteson *et al.*, 2008a) โดยอีกร้อยละ 50 รับประทานเพียง 3 เดือนแรกโดยไม่ได้ประสิทธิผลจากการใช้ยาเลย (Börgström and Kanis, 2008)

#### ต้นทุน (Costs)

ต้นทุนในการรักษากระดูกหัก ได้จากการศึกษาของ Werayingyong (2006) ที่ศึกษาต้นทุนในการรักษากระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ปี พ.ศ. 2546 โดยปรับเป็นมูลค่าปัจจุบันของปี พ.ศ.2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) ระหว่างปี 2546 - เมษายน 2554 จากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ (Bureau of Trade and Economic Indices, Ministry of Commerce, 2011) สำหรับค่ายา ได้จากราคายาที่รายงานไว้ในศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาและเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (Drug Medical Supply Information Center, 2011) และราคายาที่นำเสนอเข้าโรงพยาบาล โดยค่ายาแคลเซียมและวิตามินดี (แคลเซียม 1.2 กรัม/วัน และวิตามินดี 400 หน่วย/วัน) เท่ากับ 2,920 บาทต่อปี ค่ายา Risedronate ในราคาของยาต้นแบบ เท่ากับ 17,526.60 บาทต่อปี และค่ายา Alendronate ในราคายาซื้อสามัญ เท่ากับ 8,467.16 บาทต่อปี (ตารางที่ 1)

#### อรรถประโยชน์ (Utility)

การศึกษานี้ประเมินผลลัพธ์ทางสุขภาพเป็นหน่วยปีสุขภาวะ (QALY) โดยอาศัยค่าอรรถประโยชน์ (utility) ที่ได้มาจากการประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีอาการกระดูกหักประเภทต่างๆ มาปรับปีชีพให้เป็นปีชีพที่มีคุณภาพชีวิต ซึ่งได้ข้อมูลจากรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมก่อนหน้านี้ (Adachi *et al.*, 2010; Hiligsmann *et al.*, 2008) สำหรับ secondary vertebral fracture และ secondary hip fracture ได้มาจากการคำนวณค่าที่ลดลงจากการหักครั้งแรก จากค่า utility ที่ลดลง 0.09 และ 0.07 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

### การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-Effectiveness Analysis)

คำนวณค่า ICER จากส่วนต่างระหว่างต้นทุนในการรักษาด้วยยา Bisphosphonates กับการรักษาตามปกติ และส่วนต่างระหว่างประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา Bisphosphonates กับการรักษาตามปกติ (Usual care) มีหน่วยเป็นบาทต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (Baht/QALY gained) ดังสูตรด้านล่าง

$$ICER = \frac{TotalCost_{Bisphosphonates} - TotalCost_{UsualCare}}{TotalQALY_{Bisphosphonates} - TotalQALY_{UsualCare}}$$

การศึกษานี้พิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากเกณฑ์ที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก ซึ่งระบุว่ายาหรือการรักษาใดที่มีค่า ICER น้อยกว่า 3 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัว (Gross Domestic Product (GDP) per capita) ถือว่ามีความคุ้มค่าในการลงทุน (World Health Organization, 2011) โดยผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัวประชากรของประเทศไทยที่รายงานล่าสุดเท่ากับ 160,556 บาทต่อคน (Office of the National Economic and Social Development Board, 2011) ดังนั้นเกณฑ์ในการพิจารณาความคุ้มค่าอยู่ที่ 481,668 บาท

### การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity Analysis)

เนื่องจากค่า ICER ได้มาจากตัวแบบที่จำลองสถานการณ์จากหลายตัวแปร ดังนั้นจึงมีการวิเคราะห์ความไวไม่แน่นอนของข้อมูลทั้งการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว หรือ ทีละตัวแปร (one-way sensitivity analysis) และแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) สำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว นำเสนอด้วย Tornado diagram เพื่อแสดงถึงอิทธิพลของข้อตกลงเบื้องต้นและตัวแปรในการวิเคราะห์ที่มีผลต่อค่า ICER โดยทำการเปลี่ยนแปลงดังนี้ 1) ระยะเวลาในการวิเคราะห์ตลอดชีพที่อายุขัย 100 ปี; 2) อัตราการปรับลดที่ร้อยละ 0 และ 6; 3) ความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า; 4) ความร่วมมือในการใช้ยาที่ร้อยละ 100 และ 30; 5) ราคา ยาปรับลดลงร้อยละ 20, 40, 60 และ 80 ของราคาปัจจุบัน; 6) ต้นทุนในการรักษาภาวะกระดูกหักเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า; 7) ประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้น (ที่ lower limit) และลดลง (ที่ upper limit); และ 8) อรรถประโยชน์เพิ่มขึ้นและลดลง (ที่ upper และ lower limits)

สำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น กำหนดสมมติฐานการแจกแจงของข้อมูล โดยตัวแปรประสิทธิผลและอรรถประโยชน์มีการกระจายแบบ beta distribution และตัวแปรต้นทุนการรักษาภาวะกระดูกหักและต้นทุนค่ายามีการกระจายแบบ gamma distribution และทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง นำเสนอผลโอกาสที่จะมีความคุ้มค่าและระดับความยินดีที่จะจ่ายด้วย acceptability curve

### ผลการศึกษา

#### การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

ผลจากการประเมินต้นทุนและประสิทธิผลในกรอบระยะเวลา 10 ปี พบว่า ต้นทุนเฉลี่ยในการป้องกันและรักษากระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนแบบมาตรฐานปกติ เท่ากับ 25,783 บาทต่อปีในกลุ่มอายุ 45 ปี (อยู่ในช่วง 25,170 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป ถึง 27,838 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 75 ปี) และมีจำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิตเท่ากับ 8.386 QALYs ในกลุ่มอายุ 45 ปี ซึ่งลดลงต่ำสุดเป็น 5.241 QALYs ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป สำหรับการรักษาแบบให้ยา Alendronate และ Risedronate จะมีต้นทุนเฉลี่ยในการรักษาที่กลุ่มอายุ 45 ปี เท่ากับ 45,891 บาทต่อปี (อยู่ในช่วง 39,542 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป ถึง 46,631 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 65 ปี) และ 67,524 บาทต่อปี (อยู่ในช่วง 56,245 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป ถึง 67,632 บาทต่อปี ในกลุ่มอายุ 55 ปี) ตามลำดับ และผลลัพธ์ทางสุขภาพของการให้ยา Alendronate ที่กลุ่มอายุ 45 ปี เท่ากับ 8.389 QALYs และลดลงต่ำสุดที่ 5.259 QALYs ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป ส่วนผลลัพธ์ของการให้ยา Risedronate ที่อายุ 45 ปี เท่ากับ 8.389 QALYs และลดลงต่ำสุดเป็น 5.259 QALYs ในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป (ตารางที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานปกติ พบว่า การให้ยา Alendronate และยา Risedronate ในกลุ่มอายุ 45 ปี มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เท่ากับ 6,951,018 และ 13,823,083 บาทต่อ QALYs gained ตามลำดับ เมื่อพิจารณาตามกลุ่มอายุพบว่า การให้ยาในกลุ่มที่มีอายุมากขึ้น ทำให้ค่า ICER มีแนวโน้มลดลง โดยต่ำที่สุดในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป เท่ากับ 801,353 บาท/QALY gained สำหรับยา Alendronate และ 1,727,023 บาท/QALY gained สำหรับ Risedronate นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาสองรายการนี้แล้ว พบว่า ค่า ICER ของยา Risedronate สูงกว่ายา Alendronate ในทุกกลุ่มอายุ (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 1** ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ชื่อตัวแปร	ค่าตัวแปร ตามกลุ่มอายุ (ปี)								อ้างอิง
	45	50	55	60	65	70	75	80	
<b>ความเสี่ยง (ใน 1000 ประชากร)</b>									
<b>กระดูกหัก</b>									
Vertebral fracture	0.6 <sup>a</sup>	0.6	1.6	1.6	3.3	3.3	5.1	5.1	
Hip fracture	0.3 <sup>b</sup>	0.3	0.4	0.8	1.1	1.4	4.3	9.1	Tosteson <i>et al.</i> (2008b)
Wrist fracture	1.5 <sup>c</sup>	1.5	2.1	4.0	4.1	4.1	4.2	4.3	
Vertebral/Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Wrist fracture มาก่อน					11.5				van Helden (2006)
Secondary Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Hip fracture มาก่อน					19.0				
Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Vertebral fracture มาก่อน					35.6				Delmas <i>et al.</i> (2003) <sup>d</sup>
Vertebral fracture ในผู้ที่เคยเกิด Hip fracture มาก่อน					35.6				
Secondary Vertebral fracture ในผู้ที่เคยเกิด Vertebral fracture มาก่อน					191.8				Lindsay <i>et al.</i> (2001)
<b>การเสียชีวิต</b>									
คนปกติ	2.8	4.1	6.3	10.2	15.9	26.5	43.0	90.7	Public Health Statistics 2007 <sup>e</sup>
คนที่เกิด Vertebral fracture					135.8				
คนที่เกิด Hip fracture					266.5				Center (1999)
คนที่เกิด Wrist fracture					32.9				
<b>ประสิทธิผลของยา (Relative Risk)</b>									
<b>การเกิดกระดูกหักครั้งแรก (Primary Fracture)</b>									
Vertebral fracture					Alendronate: 0.627 (95%CI: 0.530, 0.741) Risedronate: 0.673 (95%CI: 0.549, 0.825)				
Hip fracture					Alendronate: 0.716 (95%CI: 0.493, 1.038) Risedronate: 0.695 (95%CI: 0.563, 0.859)				Rattanachotpanit <i>et al.</i> (2011)
Wrist fracture					Alendronate: 0.888 (95%CI: 0.708, 1.114) Risedronate: 0.684 (95%CI: 0.430, 1.087)				
<b>การเกิดกระดูกหักซ้ำ (Secondary Fracture)</b>									
Vertebral fracture					Alendronate: 0.55 (95%CI: 0.43, 0.69) Risedronate: 0.61 (95%CI: 0.50, 0.76)				Wells <i>et al.</i> (2010a; 2010b)
<b>คุณภาพชีวิต (Utility)</b>									
Wrist fracture					0.940 (95%CI: 0.910, 0.960)				
Vertebral fracture (primary)					0.860 (95%CI: 0.830, 0.860)				
Hip fracture (primary)					0.797 (95%CI: 0.770, 0.825)				Hilgsmann <i>et al.</i> (2008)
Post vertebral fracture					0.965 (95%CI: 0.957, 0.972)				
Post hip fracture					0.899 (95%CI: 0.885, 0.910)				
Vertebral fracture (secondary)					0.770 (95%CI: 0.740, 0.770) <sup>f</sup>				
Hip fracture (secondary)					0.727 (95%CI: 0.700, 0.755) <sup>f</sup>				Adachi <i>et al.</i> (2010)
<b>ต้นทุน (cost), บาทต่อปี</b>									
ค่ารักษา Wrist fracture					40,409.34 <sup>g</sup>				
ค่ารักษา Vertebral fracture					62,932.17 <sup>g</sup>				
ค่ารักษา Hip fracture					86,228.98 <sup>g</sup>				Werayingyong (2006)
ค่ารักษา Post Vertebral fracture					11,147.00 <sup>g</sup>				
ค่ารักษา Post Hip fracture					11,147.00 <sup>g</sup>				
ค่ายาแคลเซียมและวิตามินดี					2,920.00 <sup>h</sup>				
ค่ายา Alendronate (generic)					8,467.16				Drug Medical Supply Information Center (2011)
ค่ายา Risedronate (original)					17,526.60				

a. กลุ่มอายุ 45 ปี ไม่มีข้อมูลรายงาน จึงใช้ข้อมูลของกลุ่มอายุ 50 ปีแทน

b. ค่าความน่าจะเป็นที่แปลงมาจากค่าความเสี่ยงตามสมการด้านบน

c. ค่าความน่าจะเป็นของกลุ่มอายุ 70-75 และ 80 ปี จำแนกออกมาจากรายงานของกลุ่มอายุ 70 ปีขึ้นไป (Bureau of Policy and Strategy, Ministry of Health, 2009) โดยอาศัยข้อมูลของโครงการศึกษาภาวะโรคที่รายงานไว้ในปีก่อนนี้

d. ค่าลดลงจากการหักครั้งแรก Vertebral fracture 0.09 (95%CI: 0.07, 0.10) และ Hip fracture 0.07 (95%CI: 0.06, 0.08)

e. ปรับเป็นมูลค่าปัจจุบันของปี 2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (Bureau of Trade and Economic Indices, Ministry of Commerce, 2011)

f. ราคาอ้างอิง (เม.ย. 2554) ของยา calcium 1.2 g/day และ vitamin D 400 unit/day

**ตารางที่ 2** ต้นทุนและประสิทธิผลของยา Alendronate ในราคาขายชื้อสามัญ และ Risedronate ในราคาขายต้นแบบในป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่กลุ่มอายุต่าง ๆ

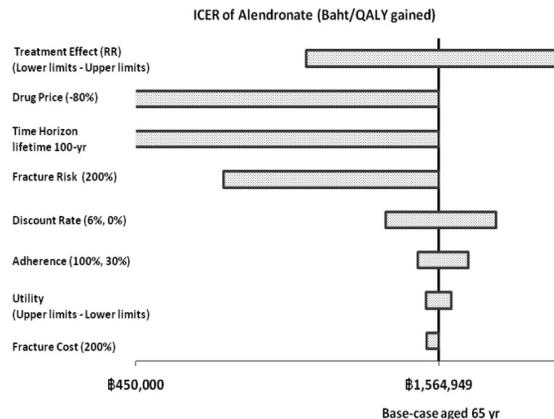
กลุ่มอายุ (ปี)	การรักษาปกติ (Usual care)		Alendronate ในราคาขายชื้อสามัญ			Risedronate ในราคาขายต้นแบบ		
	ต้นทุน (Baht)	ประสิทธิผล (QALY)	ต้นทุน (Baht)	ประสิทธิผล (QALY)	ICER (Baht/QALY gained)	ต้นทุน (Baht)	ประสิทธิผล (QALY)	ICER (Baht/QALY gained)
45	25,783	8.386	45,891	8.389	6,951,018	67,524	8.389	13,823,083
50	25,611	8.329	45,644	8.332	7,012,743	67,197	8.332	13,967,461
55	26,489	8.214	46,223	8.220	3,250,658	67,632	8.220	6,909,888
60	26,889	8.037	46,333	8.044	2,684,540	67,452	8.044	5,440,139
65	27,779	7.772	46,631	7.784	1,564,949	67,421	7.784	3,381,809
70	26,579	7.356	44,842	7.367	1,589,008	65,010	7.367	3,443,828
75	27,838	6.696	44,763	6.715	880,342	63,977	6.715	1,913,345
80	25,170	5.241	39,542	5.259	801,353	56,245	5.259	1,727,023

หมายเหตุ: QALY – quality-adjusted life year ปีสุขภาพ, ICER – incremental cost-effectiveness ratio อัตราส่วนของต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพ เปรียบเทียบกับกรที่รักษาตามปกติ (แคลเซียม 1.2 กรัม/วัน และวิตามินดี 400 หน่วย/วัน)

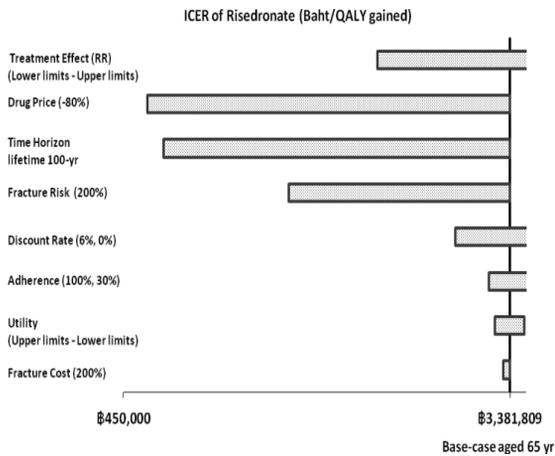
เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ 3 เท่าของ GDP หรือไม่เกิน 481,668 บาท พบว่าการให้ยา Alendronate และ Risedronate เพื่อป้องกันและรักษากระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนไม่คุ้มค่าในทุกกลุ่มอายุ

**การวิเคราะห์ความไว**

จากการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว พบว่าปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า ICER ของยา Alendronate และ Risedronate มากที่สุดคือ กรอบระยะเวลาในการวิเคราะห์ รองลงมาคือ ประสิทธิภาพของยา และความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก สำหรับตัวแปรที่มีผลกับค่า ICER น้อย ได้แก่ ต้นทุนของการรักษาภาวะกระดูกหัก อรรถประโยชน์ ความร่วมมือในการใช้ยา และอัตราในการปรับลดค่า (รูปที่ 2 และ 3) ซึ่งกรณีที่ใช้กรอบระยะเวลาเป็นตลอดอายุขัยที่ 100 ปี พบว่า ค่า ICER ของยา Alendronate และ Risedronate เท่ากับ 341,014 และ 755,352 บาทต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ตามลำดับ

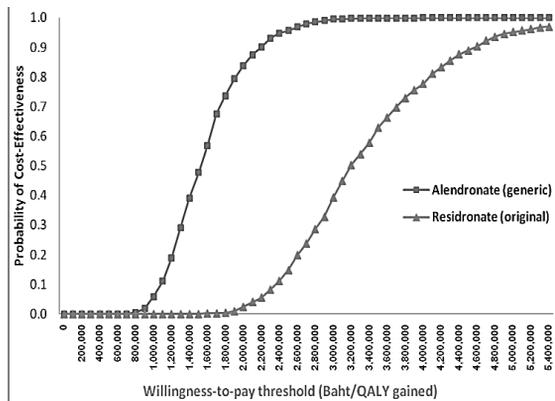


**รูปที่ 2** Tornado diagram ของค่า ICER สำหรับการให้ยา Alendronate ในราคาขายชื้อสามัญ ในการป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปี



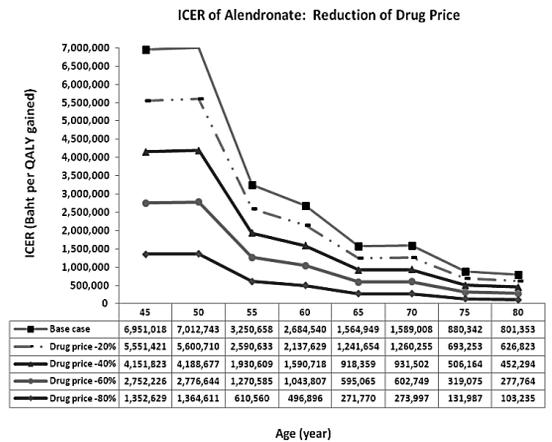
รูปที่ 3 Tornado diagram ของค่า ICER สำหรับการให้ยา Risedronate ในราคาขายต้นแบบ ในการป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปี

เมื่อทำการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น พบว่า การให้ยา Alendronate จะมีโอกาสคุ้มค่าน่ามากกว่าร้อยละ 50 เมื่อมีความยินดีจ่ายที่ 1.5 ล้านบาทต่อ 1 ปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น ส่วนยา Risedronate จะมีโอกาสคุ้มค่าน่ามากกว่าร้อยละ 50 เมื่อมีความยินดีจ่ายที่ 3.2 ล้านบาท (รูปที่ 4)

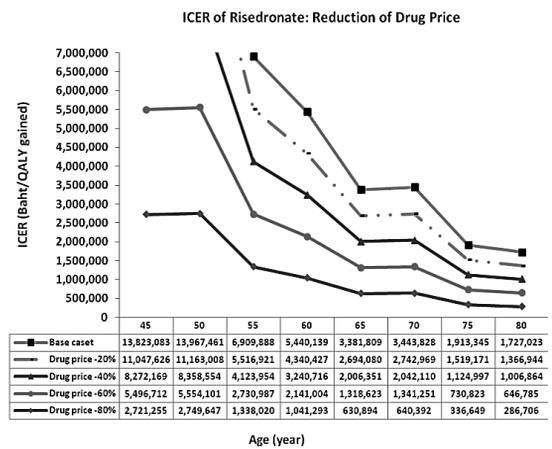


รูปที่ 4 Acceptability curve ของยา Alendronate ในราคาขายต้นแบบ และ Risedronate ในราคาขายต้นแบบ ในการป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปี

นอกจากนี้เมื่อทำการผันแปรราคาขายที่ลดลงจากร้อยละ 20 - 80 ในแต่ละกลุ่มอายุ พบว่า การให้ยา Alendronate จะมีความคุ้มค่าในกรณีปรับราคาขายลดลงร้อยละ 80 จากราคาปัจจุบันและใช้ในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป แต่หากปรับลดราคาลงร้อยละ 60 จากราคาปัจจุบัน จะคุ้มค่าน่าเฉพาะในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป สำหรับยา Risedronate หากราคาขายลดลงถึงร้อยละ 80 จะคุ้มค่าน่าในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป (รูปที่ 5 และ 6)



รูปที่ 5 ค่า ICER ของยา Alendronate ในราคาขายต้นแบบ กรณีที่ราคาขายมีการปรับลดลง



รูปที่ 6 ค่า ICER ของยา Risedronate ในราคาขายต้นแบบ กรณีที่ราคาขายมีการปรับลดลง

## อภิปรายผลและสรุปผล

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ยา Alendronate ในราคายาซื้อสามัญ และ Risedronate ในราคายาต้นแบบ เพื่อป้องกันภาวะกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกกลุ่มอายุ Alendronate มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ต่ำกว่า Risedronate และจะมีค่าต่ำลงมากเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากขึ้น การใช้ยา Bisphosphonates ทำให้ประสิทธิผลซึ่งวัดด้วยปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาปกติ แต่มีต้นทุนเพิ่มขึ้นมาก ทำให้ไม่เกิดความคุ้มค่าจากการใช้ยาดังกล่าว ทั้งนี้อาจเนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ค่อนข้างต่ำ แต่เมื่อทำการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็นสองเท่าพบว่าค่า ICER ในกลุ่มอายุ 65 ปี ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง (เป็น 774,695 บาท/QALY gained) นอกจากนี้หากมีการปรับลดราคายาลง โดยยา Alendronate ที่ปรับลดราคาลงร้อยละ 60 และยา Risedronate ที่ปรับลดราคาลงถึงร้อยละ 80 จากราคาปัจจุบัน จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการป้องกันภาวะกระดูกหักในกลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไป

ผลของการศึกษานี้แตกต่างจากผลของการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้ที่ระบุว่า การให้ยา Alendronate เพื่อป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิจึงมีความคุ้มค่าสำหรับประชากรไทยในกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป (Maleewong *et al.*, 2007) อาจเนื่องมาจากโครงสร้างของตัวแบบ ข้อมูลที่ใช้ และกรอบในการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน ตัวแบบในการศึกษานี้ได้รวมสถานะสุขภาพของกระดูกข้อมือหักเข้ามาด้วยดังที่แนะนำไว้ในกรอบทบทวนวรรณกรรมและการวิจัยก่อนหน้านี้ (Zethraeus *et al.*, 2007; Tosteson *et al.*, 2001; Börgström *et al.*, 2007; Kanis *et al.*, 2008; Tosteson *et al.*, 2008b) ทำให้ตัวแบบในการศึกษานี้มีความครอบคลุมปัญหากระดูกหักเพิ่มมากขึ้น สำหรับข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์นั้น เนื่องจากข้อจำกัดด้านข้อมูลความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักตามกลุ่มอายุในประเทศไทย การศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลความเสี่ยงจากต่างประเทศ โดยใช้ข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นหลัก มีการศึกษาก่อนหน้านี้ระบุว่าความเสี่ยงของคนเอเชียและคนไทยจะต่ำกว่าของคนสหรัฐอเมริการ้อยละ 50 (Lau *et al.*, 2001; Cummings and Melton, 2002; Tosteson *et al.*, 2008b) จึงได้ปรับลดค่าความเสี่ยงลงร้อยละ

50 แต่การศึกษาก่อนนี้ใช้ข้อมูลความเสี่ยงจากประเทศสวีเดน ซึ่งเป็นประเทศที่มีความชุกของการเกิดกระดูกหักสูง (van Helden *et al.*, 2006) โดยปรับลดค่าความเสี่ยงลงร้อยละ 38 จึงอาจทำให้มีโอกาสเกิดกระดูกหักและมีความคุ้มค่าในการให้ยาได้มากกว่าการศึกษาปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตาม หากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็น 2 เท่าแล้ว การศึกษานี้ยังไม่พบว่า การให้ยา มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกกลุ่มอายุ นอกจากนี้ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยา และคุณภาพชีวิตในการศึกษาปัจจุบันมีค่าแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการให้ยาและอรรถประโยชน์ของการเกิดกระดูกหักสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ของการศึกษาปัจจุบันได้รวบรวมจากการวิจัยที่รายงานเพิ่มเติมหลังจากการศึกษาก่อนหน้านี้ (Wells *et al.*, 2010a; Wells *et al.*, 2010b; Rattanachotphanit *et al.*, 2011; Hiligsmann *et al.*, 2008) ซึ่งมีความครอบคลุมและทันสมัยมากขึ้น อีกทั้งเมื่อทำการวิเคราะห์ความไวในการปรับเพิ่มลดค่าประสิทธิผลของยาและคุณภาพชีวิตแล้วการให้ยา Bisphosphonates ยังไม่มีความคุ้มค่าในทุกกลุ่มอายุ สำหรับกรอบในการวิเคราะห์ การศึกษานี้วิเคราะห์โดยใช้กรอบระยะเวลา 10 ปี แตกต่างจากการศึกษาก่อนนี้ที่ใช้กรอบระยะเวลาแบบตลอดอายุขัยที่ 100 ปี (Maleewong *et al.*, 2007) จากผลการวิเคราะห์ความไวพบว่า การใช้กรอบระยะเวลาแบบตลอดอายุขัยที่ 100 ปี จะทำให้ค่า ICER ลดลงประมาณร้อยละ 80 ทำให้มีแนวโน้มคุ้มค่าได้ง่ายขึ้น ดังที่มีระบุไว้ในการศึกษาก่อนนี้ (Tosteson *et al.*, 2008a) ถึงแม้ในปัจจุบันยังมีไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจนสำหรับกรอบระยะเวลาในการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของการให้ยา Bisphosphonates เพื่อป้องกันกระดูกหัก แต่แนวทางในการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพได้ระบุไว้ว่าควรใช้กรอบระยะเวลาที่เหมาะสมกับลักษณะของโรคและการเกิดผลลัพธ์ที่ตามมา (Chaikledkaew, 2009) ซึ่งตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก (Edejer *et al.*, 2003) รายงานการศึกษาเพื่อประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ หรือ Health Technology Assessment report (Stevenson *et al.*, 2005) และหลายการวิจัยก่อนนี้ได้แนะนำให้ใช้กรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ที่ 10 ปี (Delmas and Siris, 2008; Stevenson *et al.*, 2005; Tosteson *et al.*, 2008a; Watts and Diab, 2010) ทั้งนี้เป็นกรอบระยะเวลาที่สอดคล้องกับการได้รับยา

ในการศึกษาทางคลินิก ที่มีการให้ยา 5 ปี และหลังจากหยุดยาแล้วประสิทธิผลของยาคงเหลืออยู่ (Bock and Felsenberg, 2008; Börgström and Kanis, 2008; Stevenson *et al.*, 2005) นอกจากนี้การศึกษาปัจจุบันยังคำนึงถึงความร่วมมือในการใช้ยาร่วมด้วย จากรายงานที่ระบุว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Bisphosphonates บางส่วนไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา และมีงานวิจัยที่แนะนำให้หาความร่วมมือเข้าร่วมในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ยากลับนี้ร่วมด้วย (Cramer *et al.*, 2007; Hiligsmann *et al.*, 2010; Kanis *et al.*, 2011; Börgström and Kanis, 2008) อย่างไรก็ตามถึงแม้จะเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาที่ร้อยละ 100 แล้ว การใช้ยา Alendronate ในราคายาชื่อสามัญ และ Risedronate ในราคายาต้นแบบ ยังไม่มีความคุ้มค่าในทุกกลุ่มอายุ

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดบางประการได้แก่ การไม่ได้ประเมินถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารอันเนื่องมาจากการใช้ยา แต่อย่างไรก็ตามค่ายารักษาอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นต้นทุนเพียงส่วนน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับต้นทุนในการรักษากระดูกหัก จึงไม่น่าจะมีผลต่อข้อสรุปของการศึกษานี้ นอกจากนี้ได้พิจารณาในเรื่องความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งสัดส่วนของผู้ที่ไม่ร่วมมือในการใช้ยาอาจเกี่ยวเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวแล้ว สำหรับข้อมูลที่ใช้ในการศึกษานี้ ข้อมูลความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเป็นข้อมูลที่อ้างอิงมาจากการศึกษาของต่างประเทศ ซึ่งอาจจะไม่สามารถสะท้อนข้อมูลของประชากรไทยได้อย่างแท้จริง แต่อย่างไรก็ตามมีการปรับค่าให้มีความใกล้เคียงกับของคนไทยมากที่สุด (Lau *et al.*, 2001; Cummings and Melton, 2002; Tosteson *et al.*, 2008b) สำหรับการศึกษาในอนาคตที่มีข้อมูลกระดูกหักของคนไทย จะทำให้ผลการศึกษาที่ได้ใกล้เคียงความเป็นจริงมากยิ่งขึ้น ส่วนข้อมูลต้นทุนที่ใช้ มีเฉพาะข้อมูลต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ซึ่งเป็นมุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพเท่านั้น และเป็นข้อมูลที่ทำการศึกษาไว้หลายปีแล้ว (Werayingyong, 2006) เทคโนโลยีและต้นทุนในการรักษากระดูกหักอาจมีการเปลี่ยนแปลงให้ทันสมัยและมีต้นทุนสูงขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อปรับเพิ่มต้นทุนในการรักษาเป็นสองเท่าแล้วไม่ได้ทำให้ข้อสรุปของการศึกษาเปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง เช่น การใช้ยาสเตียรอยด์ ประวัติครอบครัวมีการกระดูกหัก

และเคยเกิดกระดูกหักมาแล้ว ซึ่งมีรายงานว่า การให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้มีความคุ้มค่ามากกว่า (Stevenson *et al.*, 2005; Tosteson *et al.*, 2008a; Kanis *et al.*, 2008; Börgström and Kanis, 2008)

โดยสรุปยา Alendronate ในราคายาชื่อสามัญ และ Risedronate ในราคายาต้นแบบ ไม่มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนแบบปฐมภูมิในทุกกลุ่มอายุ ควรมีการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของการป้องกันกระดูกหักในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและการป้องกันแบบทุติยภูมิต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.) และสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ที่สนับสนุนทุนวิจัย ขอขอบคุณ รศ.ดร.สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ รศ.ดร. จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์ ผศ.ดร. อารีวรรณ เขียวชาญวัฒนา และ ผศ.นพ. พิสนธิ์ จงตรงกุล ที่กรุณาให้คำแนะนำทางวิชาการในระหว่างการศึกษา และขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิที่ให้คำแนะนำเพื่อการพัฒนาตัวแบบและรายงานผลการศึกษานี้

### References

- Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, *et al.* Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(9): 806-813.
- Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis - optimizing efficacy in clinical practice. *Clinical Intervention in Aging* 2008; 2: 279-297.
- Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, *et al.* The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006; 17: 996-1007.
- Borgström F, Kanis JA. Health economics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5): 885-900.

- Borgström F, Sobocki P, Ström O, Jönsson B. The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone* 2007; 40: 1602-1609.
- Borgström F, Ström O, Coelho J, *et al.* The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX®. *Osteoporos Int* 2010; 21: 495-505.
- Bureau of Policy and Strategy, Ministry of Public Health. Public Health Statistics 2009 [Online]. 2010 [cited 2011 Mar 23]. Available from: <http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/index.htm>. [in Thai]
- Bureau of Trade and Economic Indices, Ministry of Commerce. Consumer price index [Online]. 2011 [cited 2011 May 15]. Available from: [www.price.mmoc.go.th](http://www.price.mmoc.go.th). [in Thai]
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007 Mar;22(3):465-75.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman Ja. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.
- Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, Kongwittayachai S, Suksomboon N. Thai Health Technology Assessment Guideline. Nonthaburi: The Graphico System. 2009. [in Thai]
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1023-1031.
- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-1767.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, *et al.* Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-532.
- Delmas PD, Siris ES. NICE recommendations for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Bone* 2008; 42: 16-18.
- Drug Medical Supply Information Center. Reference price database [Online] 2011 [cited 2011 Mar 23]. Available from: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>. [in Thai]
- Edejer T, Baltussen R, Adam T, *et al.* (editors). Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-effectiveness Analysis. p.93 2003. [Online]. [cited 2011 Mar 23]. Available from: [http://www.who.int/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf)
- Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 288-292.
- Hiligsmann M, Gathon HJ, Bruyere O, *et al.* Cost-effectiveness of osteoporosis screening followed by treatment: the impact of medication adherence. *Value in Health* 2010; 13(4): 394-401.
- Hiligsmann M, Rabenda V, Gathon H-J, Ethgen O, Reginster J-Y. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 202-210.
- Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM *et al.* Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009 Sep 1;181(5):265-71.
- Kanis JA, Adams J, Borgström F, *et al.* The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 4-15.

- Kanis JA, Cooper C, Hilingsmann M, Rabenda V, Reginster J-Y, Rizzoli R. Patial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; DOI 10.1007/s00198-011-1668-0.
- Lau EMC, Lee JK, Suriwongpaisal P, *et al.* The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporos Int* 2001; 12: 239-243.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, *et al.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001; 285: 320-323.
- Maleewong U, Kingkaew P, Ngarmukos C, Teerawat-tananon Y. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of screening and treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. Nonthaburi: Health Technology Assessment and Intervention Program. 2007. [in Thai]
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's guideline to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2010.
- Office of the National Economic and Social Development Board. National Income of Thailand, Chain Volume Measures: 1990-2010 Edition. Bangkok: Office of the National Economic and Social Development Board. 2011. [in Thai]
- Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, *et al.* The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 703-14.
- Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Burden of osteoporosis in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(2): 261-267.
- Rattanachotphanit T, Waleekhachonloet O, Chaiyasong S, Sitthithanyakit B. Review on Effectiveness and Treatment Guideline for Osteoporosis of Osteoporotic Medication. Nonthaburi: Health Insurance System Research Office. 2011. [in Thai]
- Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, *et al.* A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technology Assessment 2005; 9 (22): 1-145.
- Ström O, Borgström F, Sen S, *et al.* Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries -an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1047–1061.
- Thai Osteoporosis Foundation. Guideline in Management of Osteoporosis. Bangkok: Thai Osteoporosis Foundation. 2010. [in Thai]
- Tosteson ANA, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Manag Care.* 2008a; 14(9): 605-615.
- Tosteson ANA, Jönsson B, Grima DT, *et al.* Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis intervention. *Osteoporos Int* 2001; 12: 849-857.
- Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, *et al.* Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States Perspective from the National Osteoporosis Foundation Guide Committee. *Osteoporos Int* 2008b; 19(4): 437–447.
- van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 348–354.
- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1555-1565.

- Wells GA, Cranney A, Peterson J, *et al.* Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Library* 2010a.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, *et al.* Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Library* 2010b.
- Werayingyong P. Health Resource utilization of osteoporosis patients at Phramongkutklao hospital. [MSc Thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2006. [in Thai]
- Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, *et al.* Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12:271-8.
- World Health Organization. *CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds*. [Online]. [cited 2011 Mar 23]. Available from: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html)
- Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Kanis JA, Jönsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007; 18: 9-23.