

การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาสามัญ อะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญกับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ

อัฐิรัฐ จันทรพานิชเจริญ ภ.บ.*, ดิลก ภิชโยทัย Ph.D.**, สิริมา มงคลสัมฤทธิ์ Ph.D.**,
ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล Ph.D.****

*โรงพยาบาลตำรวจ แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330

**คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง
ปทุมธานี 12121

***คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง
ปทุมธานี 12121

****คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

Abstract: Comparison of the Lipid-lowering Effects of Generic Atorvastatin between Generic and Originator Brands

Athirat Junpanichjaroen, Pharm.D.*, Dilok Piyayothai, Ph.D.**,

Sirima Mongkolsomlit, Ph.D.***, Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.****

*Police General Hospital, Pathum Wan, Pathum Wan District, Bangkok 10330.

** Faculty of Medicine, Thammasat University Rangsit Campus, Khlong Nueng,
Khlong Luang District, Pathum Thani 10120.

*** Faculty of Public Health, Thammasat University Rangsit Campus, Khlong Nueng,
Khlong Luang District, Pathum Thani 10120.

****Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Pathum Wan,
Pathum Wan District, Bangkok 10330.

(Email: guiderx6@gmail.com)

(Received: May 10, 2021; Revised: December 20, 2021; Accepted: February 21, 2022)

Background: Generic drugs do have therapeutic effectiveness like the original drugs do. Generic drug substitution aims to improve accessibility and also reduce drug expenditures. Even we have generic atorvastatin which is manufactured by generic company for using as generic substitution, but perception of health care professional on efficacy and safety is lack of confidence. **Objective:** This study was to compare lipid lowering effects of generic atorvastatin between generic-brand and originator-brand with non-inferiority testing and was to report adverse drug events. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted, and data collected from medical records. All patients were taking originator-brand of generic Atorvastatin at least 3 months and then divided into two groups, changed to generic-brand and continue originator-brand. Low-density lipoprotein cholesterols (LDL-C) was followed at 6 months and 12 months. The percent reduction from baseline in LDL-C was evaluated by multivariable linear regression analysis. Non-inferiority hypothesis was evaluated at -5.94 mg/dL (non-inferiority margin). **Results:** Among 365 patients divided to generic-brand group (n=248) and originator-brand group (n=117). The percent reduction from baseline in LDL-C of generic-brand and originator-brand was not statistically significant, 1.60 mg/dl (95%CI: -4.92 to 8.13) at 6 months and 2.20 mg/dl (95%CI: -4.67 to 9.07) at 1 year. The 95% confidence interval was on the right side of non-inferiority margin, generic-brand was not inferior to originator-brand can be accepted. Adverse drug events

needed to be confirmed because lack of report validity.

Conclusion: Generic-brand substitution was accepted for efficacy. Adverse drug events should be monitored after generic drugs substitution.

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ยาสามัณญ์มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาต้นแบบ การนำยาสามัณญ์มาใช้ทดแทนยาต้นแบบเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายด้านยา ปัจจุบันยาสามัณญ์ทั้งที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบและผลิตโดยบริษัทยาสามัณญ์อย่างไรก็ตามความเชื่อมั่นด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการนำยาสามัณญ์ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัณญ์มาทดแทนยาสามัณญ์ที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบเป็นข้อจำกัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาสามัณญ์อะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัณญ์ (generic-brand) เปรียบเทียบกับยาสามัณญ์ที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (originator-brand) โดยทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority test) และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา **วิธีการ:** ผู้ศึกษาทำการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาสามัณญ์อะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดย originator-brand อย่างน้อย 3 เดือน จากนั้นแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาที่ผลิตโดย generic-brand และกลุ่มที่ใช้ยาที่ผลิตโดย originator-brand เช่นเดิม ติดตามระดับไขมันในเลือดชนิดไลโปโปรตีนความเข้มข้นต่ำ (LDL) ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 ร้อยละการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL วิเคราะห์ด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (multivariable linear regression analysis) และทดสอบความไม่ด้อยกว่าประเมินที่จุด -5.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) เป็น non-inferiority margin **ผล:** ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 365 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาที่ผลิตโดย generic-brand 248 รายและกลุ่มที่ใช้ยาที่ผลิตโดย originator-brand เช่นเดิม 117 ราย ร้อยละการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เฉลี่ยไม่แตกต่างกันในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 (1.60 mg/dL ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.92 ถึง 8.13 และ 2.20 mg/dL ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.67 ถึง 9.07 ตามลำดับ) และเพื่อพิจารณาพร้อมกับ non-inferiority Margin ยาสามัณญ์อะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดย generic-brand มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายาสามัณญ์ที่ผลิตโดย originator-brand สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากขาดข้อมูลในการติดตาม **สรุป:** ยาสามัณญ์อะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดย generic-brand สามารถนำมาใช้ทดแทนยาสามัณญ์ที่ผลิตโดย originator-brand ได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเปลี่ยนมาใช้ยาสามัณญ์ด้วย

คำสำคัญ: ยาสามัณญ์อะโทรวาสแตติน ยาสามัณญ์ บริษัทยาต้นแบบ บริษัทยาสามัณญ์ ระดับไขมันในเลือด

Keywords: Atorvastatin, generic drug, generic-brand, originator-brand, lipid lowering effects

บทนำ

การขึ้นทะเบียนยาสามัณญ์มีการทดสอบชีวสมมูล (bioequivalence) เพื่อยืนยันว่า ยาสามัณญ์มีคุณภาพและมีประสิทธิภาพทางคลินิกเทียบเท่ากับยาต้นแบบ นอกจากนี้ยาสามัณญ์มีราคาต่ำกว่า ทำให้เพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายด้านยาของสถานพยาบาลได้ ปัจจุบันยาสามัณญ์ทั้งที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (originator-brand) และผลิตโดยบริษัทยาสามัณญ์ (generic-brand) ยา originator-brand มีราคาสูงกว่ายา generic-brand ร้อยละ 30-60 ทำให้มีการนำยา generic-brand มาใช้ทดแทนยา originator-brand เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามสถานพยาบาลหลายแห่งพบทัศนคติที่ไม่ดีด้านประสิทธิภาพต่อยา generic-brand หลังนำมาใช้ทดแทนยา originator-brand ซึ่งมีผลต่อการสั่งจ่ายยาของแพทย์และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย¹

ยาสามัณญ์อะโทรวาสแตติน (atorvastatin) เป็นยาในกลุ่มสแตติน (statins) ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิดไลโปโปรตีนความเข้มข้นต่ำ (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) มีข้อบ่งชี้ลดระดับไขมันในเลือดและป้องกันโรคหลอดเลือดแดงหัวใจแข็ง² มีผู้ป่วยใช้ยานี้ที่โรงพยาบาลตำรวจประมาณ 5,000 รายต่อปี โดยใช้ยาสามัณญ์จาก originator-brand ต่อมาในปี พ.ศ. 2558 มีการนำยาสามัณญ์จาก generic-brand เข้ามาเพิ่มในบัญชียาโรงพยาบาล เพื่อลดค่าใช้จ่ายด้านยาของสถานพยาบาล โดยผู้ป่วยส่วนหนึ่งถูกเปลี่ยนยาจาก originator-brand ไปใช้ generic-brand แม้ว่ายาสามัณญ์ atorvastatin จาก generic-brand มีข้อมูลยืนยันชีวสมมูล³ แต่ยังไม่พบทัศนคติที่ไม่ดีด้านประสิทธิภาพต่อยาดังกล่าว เพราะมีประสบการณ์การใช้ยาจาก originator-brand มากกว่า การศึกษานี้จึงต้องการพิสูจน์ประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ของยาสามัณญ์ atorvastatin จาก generic-brand เพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นในการสั่งจ่ายยาของบุคลากรทางการแพทย์

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ของผู้ป่วยที่ใช้ยาสามัณญ์ atorvastatin จาก generic-brand ทดแทนยาจาก originator-brand โดยใช้วิธีการแสดงความไม่ด้อยกว่าในการสรุปผล (non-inferiority test) และศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลตำรวจ จังหวัดกรุงเทพมหานคร ด้วยวิธีการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลระหว่าง พ.ศ. 2558 ถึง 2559 (ช่วงเวลาที่เริ่มการใช้ยาสามัณญ์จาก generic-brand ทดแทนยาจาก originator-brand

ผู้ป่วยทุกรายที่คัดเข้าการศึกษาเป็นผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปร่วมกับมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา atorvastatin ได้รับยาจาก originator-brand อย่างน้อย 3 เดือนและมีผลตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C เป็นพื้นฐาน (baseline) อย่างน้อย 1 ครั้งก่อนแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาที่ผลิตจาก generic-brand (กำหนดวันที่มีการเปลี่ยนยาเป็นวันที่แบ่งกลุ่มศึกษา) และกลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่ใช้ยาที่ผลิตจาก originator-brand เช่นเดิม (กำหนดวันที่เริ่มจำหน่ายยาสามัญ atorvastatin ที่ผลิตจาก generic-brand เป็นวันที่แบ่งกลุ่มศึกษา) ทั้ง 2 กลุ่มติดตามระดับไขมันในเลือดในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 นับจากวันที่แบ่งกลุ่มศึกษา (เดือนที่ 0) สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่ต่อเนื่องหรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาต่อวันหรือไม่มีผลตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C จะถูกคัดออกจากการศึกษา การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

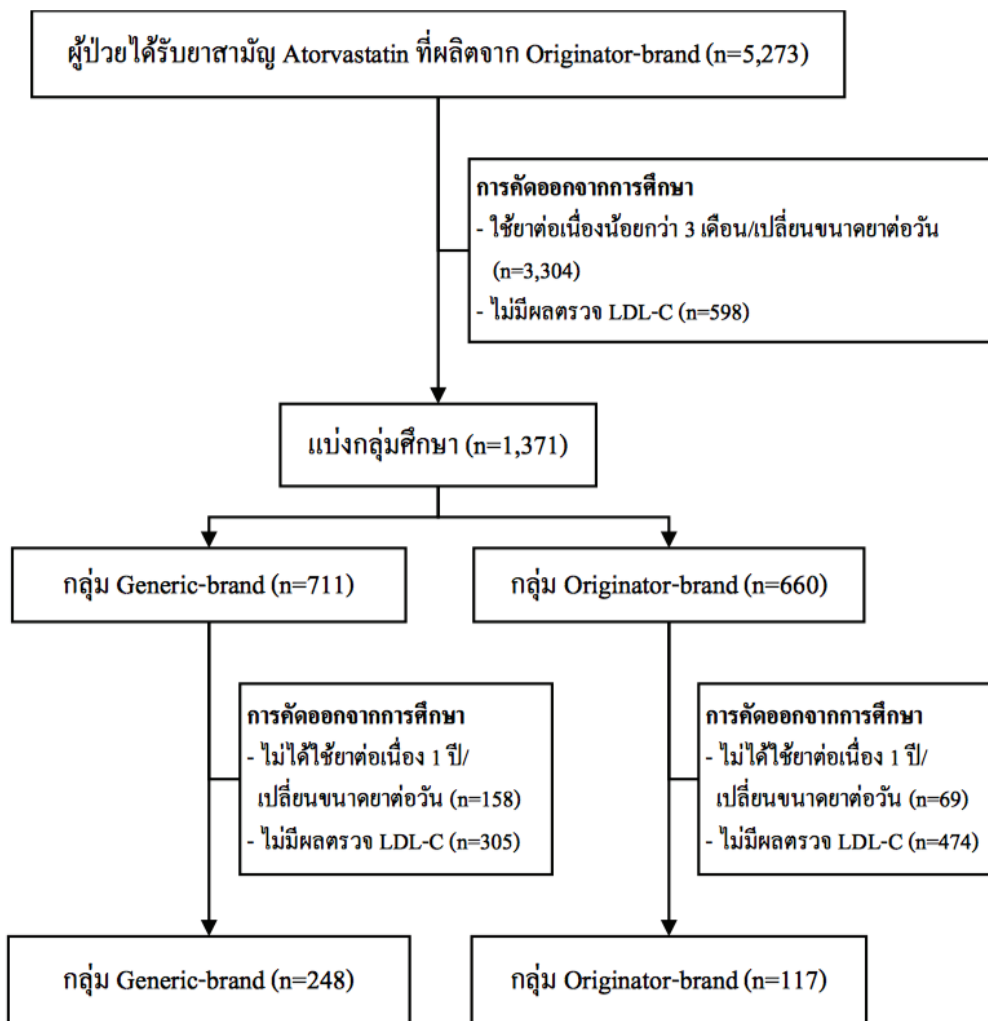
การวิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยอธิบายด้วยสถิติเชิงพรรณนา เช่น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีเป็นตัวแปรจำนวนนับใช้สถิติ chi-squared test หรือ exact probability test และกรณีเป็นตัวแปรตัวเลขต่อเนื่องใช้สถิติ independent t-test ในการเปรียบเทียบกลุ่มศึกษา ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยาอธิบายด้วยร้อยละของผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL-C เฉลี่ยในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 เปรียบเทียบกับเดือนที่ 0 ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (multivariable linear regression) โดยปรับอิทธิพลของปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ตามทฤษฎีทั้งหมด คือ อายุ⁴ เพศ⁵ ภาวะหมดประจำเดือน⁵ ภาวะอ้วน⁶ โรคเบาหวาน⁷ กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome)⁸ โรคไตเรื้อรัง⁹ การใช้ยาความดันโลหิตกลุ่ม thiazide diuretic กับกลุ่ม beta-blockers¹⁰ และการใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids)¹⁰ และผลการศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาอธิบายด้วยสถิติเชิงพรรณนา เช่น จำนวน ร้อยละ และใช้สถิติ chi-squared test หรือ exact probability test ในการเปรียบเทียบความแตกต่าง การกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างอ้างอิงจากการศึกษาของลีและคณะ¹¹ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยอย่างน้อย 38 ราย เพื่อ

ให้ได้อำนาจการทดสอบร้อยละ 90 กำหนดค่าอัลฟา 0.025 และใช้สมมติฐานทางเดียว

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้กำหนด non-inferiority margin จากผลการศึกษาของ historical placebo-controlled trial ร่วมกับการใช้วิธีกำหนดสัดส่วนเพื่อชดเชย (preserved Fraction) เนื่องจากการศึกษานี้มีได้เปรียบเทียบกับ placebo¹² ผู้วิจัยอ้างอิงการศึกษาของลอร์และคณะ¹³ ซึ่งรายงานผลการศึกษาแบบ pooled analysis ของยา atorvastatin เปรียบเทียบกับ placebo โดยเลือกผลของยาขนาด 20 มิลลิกรัม (ตามขนาดยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับ) ผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ -43.1 (-46.9 ถึง -39.6) ทำการชดเชยสัดส่วนร้อยละ 85 ของค่ามากที่สุดของช่วงความเชื่อมั่นได้เท่ากับร้อยละ -5.94 กำหนดเป็น non-inferiority margin หมายความว่า เมื่อช่วงความเชื่อมั่นของการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C มีค่ามากกว่าร้อยละ -5.94 นั้น ยาสามัญ atorvastatin ที่ผลิตจาก generic-brand มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายาที่ผลิตจาก originator-brand

ผล

ก่อนแบ่งกลุ่มศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin ที่ผลิตจาก originator-brand ทั้งหมด 5,273 ราย มีผู้ใช้ยาต่อเนื่องโดยไม่เปลี่ยนวิธีใช้ยาอย่างน้อย 3 เดือนและมีผลตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ทั้งหมด 1,371 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาที่ผลิตจาก generic-brand จำนวน 711 รายและกลุ่มที่ใช้ยาที่ผลิตจาก originator-brand ต่อเนื่อง จำนวน 660 ราย หลังจากคัดผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาต่อเนื่อง 12 เดือน มีการเปลี่ยนแปลงวิธีใช้ยาและไม่มีผลตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 แล้ว เหลือผู้ป่วยกลุ่ม generic-brand จำนวน 248 รายและกลุ่ม originator-brand จำนวน 117 ราย (ภาพที่ 1) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะทางคลินิกและผลตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ตั้งต้นไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 แผนภาพ study flow

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่ม Generic-brand	กลุ่ม Originator-brand	P-value
	(n=248)	(n=117)	
	n (%)	n (%)	
ระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C (mg/dL)			
ตามระยะเวลาติดตามผล (ค่าเฉลี่ย±SD)			
เดือนที่ 0	92.9±35.5	99.1±32.4	0.110
เดือนที่ 6	90.7±33.4	95.7±29.7	0.168
เดือนที่ 12	90.7±33.2	95.3±29.3	0.201
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย±SD)	65.5±11.8	66.5±12.1	0.481
เพศชาย	141 (56.9)	69 (59.0)	0.702
โรคร่วม			
โรคความดันเลือดสูง	219 (88.3)	95 (81.2)	0.067
โรคเบาหวาน	179 (72.2)	85 (72.7)	0.925
Nephrotic syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)	1.000*

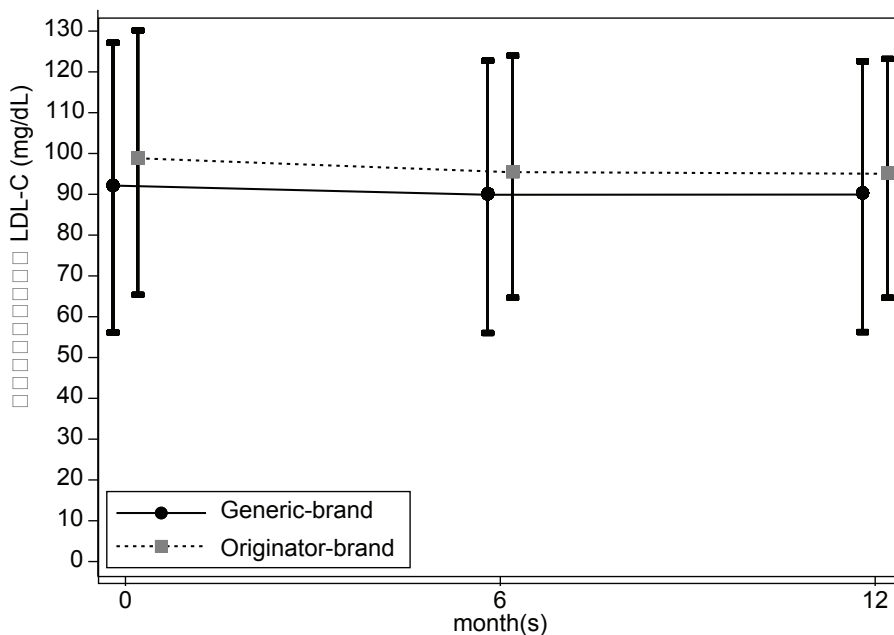
ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่ม Generic-brand (n=248)	กลุ่ม Originator-brand (n=117)	P-value
	n (%)	n (%)	
โรคไตเรื้อรัง			
ไม่เป็นโรค	237 (95.6)	110 (94.0)	0.486*
ไตเรื้อรังสูง	5 (2.0)	5 (4.3)	
ไตเรื้อรังต่ำ	6 (2.4)	2 (1.7)	
ภาวะหมดประจำเดือน	1 (0.4)	2 (1.7)	0.242*
ภาวะอ้วน	118 (50.6)	60 (56.1)	0.352
ยาที่ได้รับร่วมกัน			
ยาลดความดันเลือด			
Thiazide diuretics	31 (12.5)	21 (18.0)	0.165
Beta-blockers	4 (1.6)	4 (3.4)	0.271
Corticosteroids	4 (1.6)	5 (4.3)	0.126

หมายเหตุ ค่า p-value สำหรับตัวแปรจำนวนนับ คำนวณจากสถิติ chi-squared test ยกเว้นไม่ผ่านสมมติฐานจึงใช้ Exact Probability test (*) และสำหรับค่าตัวแปรตัวเลขต่อเนื่องคำนวณโดยสถิติ independent t-test

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ ยาสามัญ atorvastatin สามารถลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ได้อย่างคงที่ (ภาพที่ 2) โดยร้อยละผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL-C เฉลี่ยไม่แตกต่างกันในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 0 กล่าวคือ ร้อยละ 1.63 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.86 ถึง 8.11) และร้อยละ 2.60 (ช่วงความเชื่อมั่น

ร้อยละ 95 เท่ากับ -4.24 ถึง 9.44) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) โดยช่วงความเชื่อมั่นมีค่ามากกว่า non-inferiority margin (ร้อยละ -5.94) หมายความว่า ยาสามัญ atorvastatin ที่ผลิตจาก generic-brand มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ไม่ด้อยกว่ายาที่ผลิตจาก originator-brand (ภาพที่ 3) สำหรับผล การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์ไม่พบการรายงาน

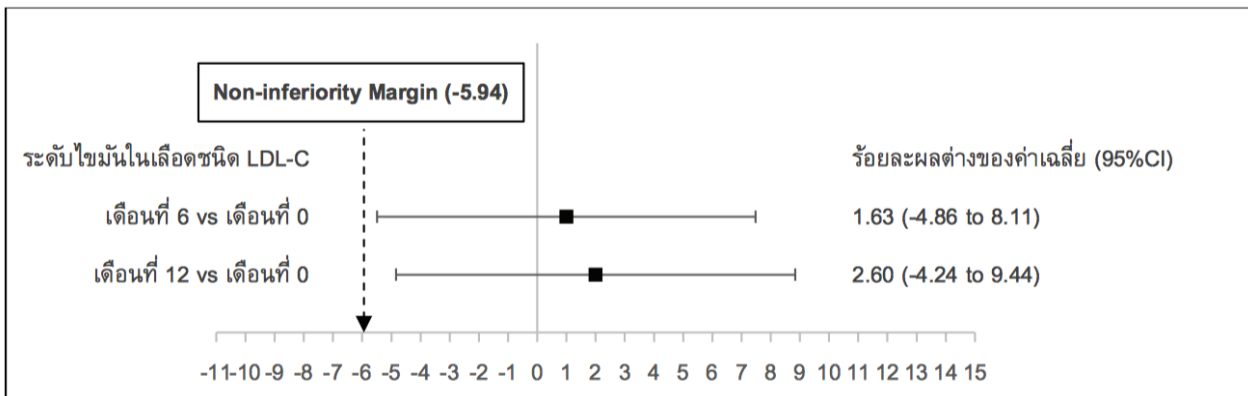


ภาพที่ 2 การควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ระหว่างยาสามัญ atorvastatin กลุ่ม generic-brand และกลุ่ม originator-brand (mg/dL)

ตารางที่ 2 ร้อยละของผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL-C เฉลี่ยของยาสามัญ atorvastatin กลุ่ม generic-brand และกลุ่ม originator-brand

การเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด	ร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ย (95%CI)	
	Univariable analysis	Multivariable analysis
เดือนที่ 6 vs เดือนที่ 0	0.87 (-5.49 to 7.24)	1.63 (-4.86 to 8.11)
เดือนที่ 12 vs เดือนที่ 0	1.53 (-5.07 to 8.13)	2.60 (-4.24 to 9.44)

หมายเหตุ - สำหรับร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ย การวิเคราะห์ด้วย multivariable linear regression ได้ปรับอิทธิพลของปัจจัยกวน คือ อายุ เพศ ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน nephrotic syndrome โรคไตเรื้อรัง ภาวะหมดประจำเดือน การใช้ยาในกลุ่ม thiazide diuretics การใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers และการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids
 - 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95



ภาพที่ 3 ร้อยละของผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL-C เฉลี่ยของยาสามัญ atorvastatin กลุ่ม generic-brand และกลุ่ม Originator-brand (การทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า)

วิจารณ์

นโยบายการใช้ยาสามัญเป็นการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลในมุมมองด้านเศรษฐศาสตร์เป็นประโยชน์ต่อการจัดการค่ารักษาพยาบาลของแต่ละสิทธิการรักษา นโยบายนี้ทำให้ประเทศไทยมีแนวโน้มเปลี่ยนการใช้ยาต้นแบบเป็นการใช้ยาสามัญเพิ่มขึ้น ในมุมมองของเภสัชกรโรงพยาบาลยอมรับว่าการใช้ยาสามัญสามารถลดค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลได้ อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยหลังจากนำยาสามัญมาใช้ทดแทนยาต้นแบบด้วย¹⁴ แต่การนำยาสามัญมาใช้มีข้อจำกัดด้านการยอมรับในประสิทธิผลของยาจากบุคลากรทางการแพทย์¹⁵ โดยเฉพาะกับยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ ผลการศึกษาที่ยืนยันว่ายาสามัญ atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญมีประสิทธิผลในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ไม่ด้อยกว่ายาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษายืนยันว่ายาสามัญ atorvastatin มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C เช่นเดียวกับผลการศึกษานี้^{11, 16, 17} ตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา atorvastatin ที่เป็น

ต้นแบบกับยาสามัญ หลังการใช้ยา 8 สัปดาห์ยาสามัญ atorvastatin สามารถลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C เท่ากับร้อยละ -0.7 (95%CI: -2.8 ถึง 4.1) ซึ่งมีประสิทธิผลไม่ด้อยกว่ายาต้นแบบเมื่อ non-inferiority margin เท่ากับร้อยละ -7¹¹ การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา รายงานว่าการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ระหว่างยา atorvastatin ที่เป็นต้นแบบกับยาสามัญไม่แตกต่างกันหลังการใช้ยา 8 สัปดาห์^{16, 17} การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยกลุ่มเดียว (one-group retrospective cohort study) ศึกษาผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้นแบบ atorvastatin พบว่าผลการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ไม่แตกต่างกันหลังเปลี่ยนไปใช้ยาสามัญนาน 6 เดือน¹⁸

การกำหนด non-inferiority margin เป็นความท้าทายของการทดสอบความไม่ด้อยกว่า ซึ่งควรคำนึงถึงเหตุผลทางสถิติร่วมกับการตัดสินใจทางคลินิก (clinical judgement)¹⁹ การศึกษาที่นำมาอ้างอิงควรเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก (historical placebo-controlled trial) และควรเลือกการศึกษาที่ใช้ pooled analysis เช่น การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) การใช้วิธีชดเชยด้วยสัดส่วน (preserved fraction) ร่วมด้วยจะช่วยให้ค่า non-inferiority margin เหมาะสมกับลักษณะของการรักษาใหม่

ที่ต้องการทดสอบ โดยสัดส่วนที่กำหนดไม่มีฤทธิ์ตายตัว สำหรับการศึกษเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการชดเชยร้อยละ 50 เป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามการชดเชยมากกว่านี้จะทำให้โอกาสที่จะแสดงผลไม่ด้อยกว่าลดลง แต่ทำให้ผลการศึกษาน่าเชื่อถือเพิ่มขึ้น การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม statins มีการชดเชยสัดส่วนระหว่างร้อยละ 81-89²⁰ การศึกษาครั้งนี้จึงชดเชยสัดส่วนร้อยละ 85 ซึ่งเป็นค่ากลางของช่วงดังกล่าว

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการและมีเรื่องที่ต้องทราบที่จำเป็นต่อการประเมิน ผลการศึกษา คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้อาจไม่ครบถ้วน เช่น ประวัติการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ โรคไตเรื้อรัง จึงไม่นำมาวิเคราะห์ผลการศึกษา ปัจจัยอีกอย่างหนึ่งที่สำคัญ คือ ความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่สามารถประเมินได้ นอกจากนี้การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา ณ ขณะนั้นมีเฉพาะรายงานอาการที่เกิดจาก

การแพ้ยา ทำให้ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ติดตาม อีกทั้งไม่มีบันทึกในเวชระเบียน ดังนั้นจึงยังไม่สามารถยืนยันผลการศึกษาด้านความปลอดภัยได้

สรุป

ยาสามัญ atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C ไม่ด้อยกว่ายาที่ผลิตโดยบริษัทต้นแบบ กล่าวคือ ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญสามารถนำมาใช้ทดแทนยาผลิตโดยบริษัทต้นแบบได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อ ภาวะ rhabdomyolysis และตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา

References

1. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *American journal of therapeutics*. 2017;24(3):e278-e89.
2. Lexicomp. Atorvastatin: Drug information. In: UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021. [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/atorvastatin-drug-information?search=atorvastatin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
3. สำนักงบประมาณ. บัญชีวินวัตกรรมไทย ฉบับเพิ่มเติม สิงหาคม 2561.
4. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing research reviews*. 2015;19:43-52.
5. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:185-94.
6. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
7. Rivellese AA, Vaccaro O, Patti L. The pathophysiology of lipid metabolism and diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58:32-5.
8. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:35-45.
9. Ross DS. Lipid abnormalities in thyroid disease 2017 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-thyroid-disease?source=search_result&search=lipid%20thyroid&selectedTitle=1~150].
10. Simha V. Drug-Induced Dyslipidemia. In: Garg A, editor. *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2015. p. 267-86.
11. Lee J-H, Kim S-H, Choi D-J, Tahk S-J, Yoon J-H, Choi SW, et al. Efficacy and tolerability of two different formulations of atorvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2277-85.
12. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness: Guidance for Industry: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2016 [cited 2021, 23 January]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>.
13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7404):1423.
14. Medicines in Health Care Delivery Thailand: Situational Analysis 2015:[57 p.].
15. Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of generic drug utilization: A systematic review. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2018;14(7): 619-27.
16. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ, Kim HS. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clin Ther*. 2013;35(1): 77-86. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.11.009. Epub Dec 28.
17. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther*. 2010;32(11):1896-905. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.10.004.

18. Loch A, Bewersdorf JP, Kofink D, Ismail D, Abidin IZ, Veriah RS. Generic atorvastatin is as effective as the brand-name drug (LIPITOR®) in lowering cholesterol levels: a cross-sectional retrospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):291.
19. Guidance for Industry, E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2001 [cited 2021, 25 January]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e10-choice-control-group-and-related-issues-clinical-trials>.
20. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *British journal of clinical pharmacology*. 2017; 83(8): 1636-42.