

โครงร่างการวิจัย (Research Proposal)

1. ชื่อโครงการ (Proposal Title)

(ภาษาไทย) การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

(ภาษาอังกฤษ) Cost-utility analysis and budget impact of Next Generation Sequencing (NGS) in critical ill patient with unknown etiology

2. ชื่อคณะผู้วิจัย (Investigators)

- 2.1. ผู้วิจัยหลัก ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์
สังกัด โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
- 2.2. ผู้วิจัยร่วม ศ.นพ. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์
สังกัด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- 2.3. ผู้วิจัยร่วม อ.นพ. วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์
สังกัด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- 2.4. ผู้วิจัยร่วม ผศ.ดร.ภญ. ณิชฎิญา คำผล
สังกัด ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
- 2.5. ผู้วิจัยร่วม ผศ.ดร.ภญ. น้ำฝน ศรีบัณฑิต
สังกัด ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
- 2.6. ผู้วิจัยร่วม ผศ.ดร.ภก. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ
สังกัด ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
- 2.7. ผู้วิจัยร่วม ภก. ณิชฎิพล สัมประสิทธิ์
สังกัด เภสัชกร โรงพยาบาลบางปะกอก 8

3. ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Rationale)

โรคทางพันธุกรรมเป็นหนึ่งในสาเหตุลำดับต้นๆ ของการเสียชีวิตและทุพพลภาพในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันซึ่งจำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล (Inpatient department) หรือหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit) เช่น หัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ภาวะช็อก ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง เป็นต้น (1) โดยเฉพาะในกลุ่มเด็กทารกแรกเกิดและเด็ก โดยจากการเก็บสถิติการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดย Barry MA และคณะ(2) พบว่า 14% ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตเป็นโรคพันธุกรรมหรือแม้แต่ผู้ป่วยกลุ่มผู้ใหญ่ที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเองก็มี 1.9% ที่เป็นโรคพันธุกรรมซึ่งเพิ่งจะแสดงอาการตอนอายุมาก(3) เนื่องด้วยในปัจจุบันนี้มีโรคพันธุกรรมที่ทางการแพทย์ค้นพบแล้วประมาณอย่างน้อย 24,600 โรค(4) อีกทั้งอาการในแต่ละโรคมักมีความคล้ายคลึงกันมากจนทำให้การซักประวัติและตรวจร่างกาย หรือกระทั่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่การตรวจทางพันธุกรรมก็ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคเหล่านั้นได้ หรืออาจต้องใช้เวลา

จนไม่สามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันท่วงที(5) ส่งผลเกิดภาวะทุพพลภาพและมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าที่ควร สำหรับการศึกษาศึกษาในประเทศไทยปีค.ศ.2510 ผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่จำนวน 11,984 คน มีอุบัติการณ์การตายจากสาเหตุที่ไม่แน่ชัด (ill-defined conditions) ถึง 38.2 % ที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้(6)

เทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) เช่น Whole Exome Sequencing (WES) และ Whole Genome Sequencing (WGS) เป็นเทคโนโลยีการหาลำดับเบสที่พัฒนาขึ้นใหม่ มีซึ่งความสามารถในการเรียงลำดับนิวคลีโอไทด์ได้จำนวนมาก ในช่วง 10 ปีมานี้ได้ถูกปรับปรุงให้สามารถให้ผลลัพธ์ได้อย่างรวดเร็ว ราคาถูกลงและมีความแม่นยำสูงขึ้น จึงนำมาประยุกต์ใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุได้ ซึ่งเรียกว่า rapid Next Generation Sequencing (rNGS) โดยนำมาใช้ครั้งแรกในเด็กทารกแรกเกิดวิกฤตที่ประเทศสหรัฐอเมริกาโดย Kingsmore SF และคณะในปี 2012(7, 8)

สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับการส่งตรวจ NGS มาอย่างต่อเนื่องได้แก่ ในผู้ป่วยซึ่งสงสัยโรค Rare and undiagnosed diseases หรือ ใช้ใน Precision oncology, Pharmacogenomics โดยผู้ป่วยไทย จำนวน 4,000 ราย ที่ได้รับการตรวจ NGS ไปมี diagnostic yield 35%(9) การส่งตรวจ rNGS เพื่อช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ในประเทศไทยโดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นเริ่มต้นตั้งแต่ปีพ.ศ. 2561 ถึงปัจจุบัน ซึ่งในขณะนี้มีการตรวจไปทั้งหมดประมาณ 54 ครอบครัว เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิต หรือ พิการถาวร หากแพทย์ไม่สามารถวินิจฉัยโรคดังกล่าวได้ทันเวลา ดังนั้นข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการนำไปใช้กำหนดนโยบายของทางภาครัฐ ทำให้ประชาชนชาวไทยสามารถเข้าถึงการตรวจ rNGS ได้มากขึ้น โดยประเทศอเมริกามีหลักฐานสนับสนุนมากมายว่า การผลักดันเทคโนโลยี NGS เข้าสู่ระบบสาธารณสุขควรเป็นหน้าที่ของหน่วยงานรัฐบาล ล่าสุดมีการศึกษาหาความคุ้มค่าของการใช้ NGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุทั้งหมด 13 การศึกษา จากทั้งประเทศ สหรัฐอเมริกา อังกฤษ ยุโรป รวมถึงจีน ฮองกง และไต้หวัน ซึ่งทั้งหมดล้วนสรุปว่า การส่งตรวจ NGS มีประโยชน์ในการเปลี่ยนแปลงการรักษาและช่วยชีวิตผู้ป่วย รวมถึงบางการศึกษาอ้างกล่าวว่ามีมูลค่าทางเศรษฐกิจอีกด้วย ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงเล็งเห็นว่าถึงเวลาแล้วที่เราจะควรศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของประเทศต่อการส่งตรวจ rNGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

4. ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

4.1. การตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันและการตรวจวินิจฉัยใหม่

ในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ จำเป็นต้องอาศัยการตรวจและเครื่องมือหลากหลายชนิดขึ้นอยู่กับอาการแสดงของผู้ป่วย(10) ซึ่งได้แก่

1. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป เช่น การตรวจ complete blood count การตรวจ serum electrolyte การตรวจ Liver function test เป็นต้น ซึ่งการตรวจเหล่านี้สามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไปเกือบทุกแห่งในไทย ใช้เวลาในการตรวจเป็นหลักชั่วโมง แต่อาจจะยังไม่ให้ข้อมูลจำเพาะพอที่จะวินิจฉัยโรคพันธุกรรมได้

2. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษและการวินิจฉัยโดยใช้ภาพรังสี เช่น การตรวจทาง Biochemical profiles อย่าง plasma amino acid analysis, comprehensive metabolic testing การตรวจ sweat chloride test การตรวจ Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นต้น ซึ่งจะใช้เวลาหลัก ชั่วโมงถึงหลายวัน มีเฉพาะบางโรงพยาบาล อีกทั้งการตรวจบางประเภทจำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการแปลผล และเครื่องมือพิเศษ ซึ่งอาจจะส่งตรวจในประเทศไทยไม่ได้ ต้องส่งไปตรวจที่ต่างประเทศ เช่น Enzyme study assays

3. การตรวจทางพยาธิวิทยาโดยใช้ชิ้นเนื้อของผู้ป่วย ได้แก่ lungs biopsy, liver biopsy, kidney biopsy เป็นต้น ซึ่งการทำหัตถการเหล่านี้อาจจะส่งผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย (invasive procedure) เช่นทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในอวัยวะที่ทำการเจาะตรวจซึ่งอาจจะนำไปสู่การเสียชีวิตได้(11, 12) เป็นต้น

4. การตรวจหาสาเหตุทางพันธุกรรมด้วยวิธีอื่นๆ เช่น Karyotyping และ Microarray ซึ่งอาจจะต้องใช้ เวลาเป็นหลักเดือนและให้ resolution ที่ไม่พอต่อการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมบางชนิด

การตรวจ NGS มีหลายวิธี และมีวิธีที่แตกต่างกันไป ได้แก่

- Gene panel (ราคาแตกต่างกันไปตั้งแต่หลักพันถึงหลักหมื่น ขึ้นอยู่กับจำนวนยีนที่เลือกตรวจ)
- Short read whole exome sequencing (ราคา 15,000 บาท)
- Short read whole genome sequencing (ราคา 25,000 บาท)
- Long read whole genome sequencing (ราคา 200,000 บาท)
- Ultralong read whole genome sequencing (ราคา 400,000 บาท)

สำหรับข้อดีของ rNGS คือ สามารถวินิจฉัยโรคพันธุกรรมซึ่งมีหลายโรคและอาการคล้ายคลึงกันได้อย่าง รวดเร็ว สามารถวิเคราะห์ผลซ้ำก็ครั้งก็ได้ ส่วนข้อจำกัดคือ ต้องการทีมบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะ และ ต้องมีระบบและเครื่องมือที่พร้อม โดยการตรวจ rNGS ในปัจจุบันสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดเพียง 3-5 ml รวมถึงสามารถเก็บตัวอย่างจากน้ำลายหรือเนื้อเยื่อที่กระพุ้งแก้มของผู้ป่วยได้ด้วย (non-invasive procedure) รวมถึงระยะเวลาที่ได้ผลการตรวจค่อนข้างรวดเร็ว และมีความสามารถในการวินิจฉัย (Diagnostic Yield) สูง กว่าวิธีมาตรฐาน(10) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1: เปรียบเทียบการใช้วิธีมาตรฐาน และการใช้ rNGS ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลัน โดยไม่ทราบสาเหตุ

หัวข้อการเปรียบเทียบ	วิธีมาตรฐาน	วิธี rNGS
ความสามารถในการวินิจฉัยใน 28 วันแรกหลังส่งตรวจ(10)	1%	31%
เวลาในการออกผล	ชั่วโมง - เดือนขึ้นกับประเภทของการตรวจ	เฉลี่ย 11 วัน, ระหว่าง 3-109 วัน
ผลข้างเคียงที่จะเกิดจากการตรวจ	ขึ้นกับประเภทการตรวจ (ได้รับรังสี -เสียชีวิต)(11)	เท่าการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ

หัวข้อการเปรียบเทียบ	วิธีมาตรฐาน	วิธี rNGS
การเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษา	บางประเภทสามารถเบิกได้	ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ทุกสิทธิการรักษา
การเข้าถึงการตรวจ	ส่งตรวจได้ทุกโรงพยาบาล - ไม่มีตรวจในประเทศไทย	ปัจจุบันในประเทศไทย ทำได้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

4.2. เหตุผลของการประเมินความคุ้มค่าหรือผลที่คาดว่าจะได้รับจากการประเมินความคุ้มค่า

ในปัจจุบันการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าการตรวจ rNGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุมีเพียงเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศอังกฤษ ประเทศออสเตรเลียและประเทศโปแลนด์ (ตารางที่ 2) ซึ่งผลการประเมินจากทั้งวารสารทั้ง 13 ฉบับตรงกันว่า การตรวจ rNGS มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยและเปลี่ยนแปลงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ รวมไปถึงยังเปลี่ยนผลลัพธ์และลดค่าใช้จ่ายในการรักษา อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของโรคพันธุกรรมในครอบครัวได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มค่าการตรวจ rNGS ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในประเทศกำลังพัฒนาเช่นประเทศไทยดังนั้นในบริบทที่แตกต่างกันในแง่ของความชุกของโรค โครงสร้างทางเศรษฐกิจและทางระบบสาธารณสุข ทำให้การประเมินความคุ้มค่าการตรวจ rNGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในประเทศไทยจึงจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อที่จะสามารถใช้ความรู้ดังกล่าวประยุกต์เทคโนโลยี rNGS มาใช้และสร้างนโยบายทางสาธารณสุขระดับประเทศ เพื่อให้ประชากรไทยสามารถเข้าถึงเทคโนโลยีนี้ได้มากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การรักษาและช่วยชีวิตผู้ป่วยอย่างรวดเร็วและแม่นยำ รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ประชาชนชาวไทยอีกด้วย

4.3. การประเมินความคุ้มค่าในประเทศต่างๆ

จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์แบบ full economic evaluation ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) แต่พบการศึกษาที่กล่าวถึงความสำคัญของการประเมินต้นทุนและการประเมินต้นทุนประสิทธิผล ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) เนื่องจากเทคโนโลยีดังกล่าวมีต้นทุนสูงกว่าการตรวจ Next Generation Sequencing (NGS) แบบปกติถึง 2-4 เท่า การพิจารณาความเหมาะสมของการจัดสรรทรัพยากรสำหรับ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง(13) และจากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนที่ประหยัดได้เมื่อใช้เทคโนโลยี Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จำนวน 2 การศึกษาในเขตบริหารพิเศษฮ่องกงแห่งสาธารณรัฐประชาชนจีน และประเทศสหรัฐอเมริกา ดังนี้

การศึกษาของ Chung CY et al. และคณะ(14)ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตโรงพยาบาลระดับ tertiary ณ เขตบริหารพิเศษฮ่องกงที่ได้รับ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จำนวน 102 ครอบครัว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย (diagnostic yield) เท่ากับร้อยละ 31 และมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาร้อยละ 88 ผลลัพธ์ในการรักษาพบว่า Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ช่วยลดจำนวนวันนอนลง 566 วัน และลดต้นทุนการรักษาพยาบาลลงเท่ากับ

HKD\$8,004,250 และจากการประเมินต้นทุนของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) และการลดต้นทุนดังกล่าวพบ net cost-saving หรือต้นทุนที่ประหยัดได้ทั้งหมดเท่ากับ HKD\$5,325,187 การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดย Farnaes L et al และคณะ(15)ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยทารกที่มีภาวะวิกฤตที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล regional children's hospital มีผู้ป่วยได้รับ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จำนวน 42 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย (diagnostic yield) เท่ากับร้อยละ 43 และสามารถลดอัตราการตายได้ร้อยละ 43 พบการเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วย 6 ราย คิดเป็นต้นทุนที่ลดลงเท่ากับ US\$ 800,000-\$2,000,000

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

5.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) เปรียบเทียบกับ standard diagnostic approach ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ในบริบทระบบสุขภาพของประเทศไทย

5.2 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) หากนำมาบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

5.3 เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุม Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

6. คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน (Hypothesis)

การส่งตรวจ rNGS เปรียบเทียบกับ standard diagnostic approach ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ต่อบริบทระบบสุขภาพของประเทศไทย หรือไม่

7. คำสำคัญ (Keywords)

ภาษาไทย เทคโนโลยีการถอดรหัสทางพันธุกรรม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ จีโนมิกส์

ภาษาอังกฤษ Next Generation Sequencing, NGS, rNGS, critically ill patient with unknown etiology, economic evaluation, genomics

8. กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)

คณะกรรมการกำหนดประเภทและขอบเขตในการให้บริการสาธารณสุขที่จำเป็นต่อสุขภาพและการดำรงชีวิต คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการพิจารณาบริการในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าไว้ดังนี้ คือ บริการควรมีความคุ้มค่า มีผลกระทบงบประมาณไม่มากจนทำให้เกิดความไม่ยั่งยืนของระบบประกันสุขภาพ และมีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติที่จะให้บริการในผู้มีความจำเป็นได้อย่างเสมอภาค เท่าเทียมกัน

9. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

การศึกษานี้จะเป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) โดยใช้เครื่องมือการประเมินต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) โดยปฏิบัติตามข้อแนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและการประเมินความคุ้มค่าของประเทศไทยทั้งสองฉบับ (16, 17) สำหรับข้อมูลที่ใช้ในการศึกษานี้เก็บข้อมูลแบบ retrospective โดยมีรายละเอียดของวิธีการศึกษาดังนี้

9.1. ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ประชากรกลุ่มเป้าหมายของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุทุกช่วงอายุ สำหรับโรคซึ่งมีอาการรุนแรงเฉียบพลัน คือ โรคซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือพิการถาวร ได้แก่ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด, โรคลมชักและโรค hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นต้น

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลัน และ
- 2) แพทย์ผู้ดูแลยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ และ
- 3) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุศาสตร์คาดว่าจะมีโอกาสเป็นโรคพันธุกรรม

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

ไม่มี

อย่างไรก็ตามเกณฑ์คัดเลือกและคัดออกนี้จะถูกพัฒนาอีกครั้งโดยผู้เชี่ยวชาญพิเศษด้านกุมารเวช และการตรวจพันธุกรรมระดับประเทศ รวมถึงสามารถปรับแก้หลังได้รับข้อเสนอแนะจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

9.2. มาตรการที่สนใจ

มาตรการที่สนใจ คือ เทคโนโลยี Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) โดยวิธี Rapid whole-exome sequencing (rWES) แบบ trio โดยตรวจในผู้ป่วยและบิดามารดา เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่สามารถเลือกกลุ่มยีนที่จะใช้ส่งตรวจ gene panel ได้ และ whole genome sequencing มีราคาสูงและมีข้อจำกัดด้านการแปลผลในส่วน non-coding variant งานวิจัยนี้จึงได้เลือกวิธี whole exome sequencing ซึ่งหากเลือดบิดามารดาสามารถเก็บได้ด้วยก็จะเลือกทำ Trio (ผู้ป่วย บิดา มารดา) เนื่องจาก Diagnostic yield สูงกว่า Singleton (ผู้ป่วย)(18)

ขั้นตอนการทำ rNGS ประกอบด้วย (19)

- 1) การให้คำแนะนำปรึกษาผู้ป่วยเกี่ยวกับการตรวจ rNGS (Genomic consultation)
- 2) การพบแพทย์ที่คลินิกเฉพาะ (Initial clinic visit)
- 3) การเก็บและเตรียมตัวอย่างด้วยวิธี Non-invasive (sample acquisition & preparation)
- 4) การตรวจลำดับ Genome (Sequencing)
- 5) การวิเคราะห์ Genome (Bioinformatics analysis)

- 6) การแปลผล (Interpretation)
- 7) การยืนยันผลด้วยวิธี Sanger และรายงานผล (Sanger confirmation & clinical laboratory report)
- 8) การแจ้งผลกับครอบครัว (Result discussion with family)

โดยมาตรการ rNSG จะทำควบคู่ไปกับการตรวจแบบ standard diagnostic approach บางประเภทที่จำเป็น เช่น routine biochemical assays หรือ การวินิจฉัยด้วย imaging technology เช่น x-ray หรือ ultrasonography เป็นต้น

9.3. มาตรการเปรียบเทียบ

มาตรการที่ใช้ในการเปรียบเทียบคือ การวินิจฉัยมาตรฐานในปัจจุบัน (standard diagnostic practice) ประกอบด้วย (20)

- 1) Imaging technology เช่น MRI, CT, x-ray, Ultrasonography
- 2) Neurophysiology examination เช่น electroencephalogram, electrophysiology
- 3) Genetic เช่น genomic microarray, karyotyping, Fluorescent in situ hybridization, multiplex dependent probe amplification, Chromosome X-inactivation study, Cytogenetic screening, Mitochondria DNA diagnostics, Sanger sequencing
- 4) Metabolic testing เช่น Mitochondrial enzymes diagnostics, Lysosomal enzymes, Mitochondrial biochemical diagnostics, Complex 1 deficiency testing, Mitochondria analysis
- 5) Routine biochemical assays เช่น Blood, urine, cerebrospinal fluid
- 6) Other diagnostics เช่น Biopsy (lumbar puncture), histology of biopsy

9.4 ผลลัพธ์ที่วัด

ผลลัพธ์หลักในการศึกษา (primary outcomes) ประกอบด้วย การลดอัตราการตายและการเพิ่มคุณภาพชีวิตจากการที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว การเพิ่มคุณภาพชีวิตของญาติสายตรงจากการวินิจฉัยเพิ่มเติม และการวางแผนการมีบุตรสำหรับบิดามารดาของผู้ป่วย (pre-natal consultation) (21, 22)

ผลลัพธ์รองในการศึกษา (secondary outcomes) คือ ต้นทุนการวินิจฉัยและรักษาที่ลดลงเนื่องจากการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วด้วย rNSG การลดวันนอนโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย

9.5. มุมมองของการศึกษา

การศึกษานี้ทำในมุมมองของสังคม และมุมมองของผู้ให้บริการ

9.6. กรอบเวลา

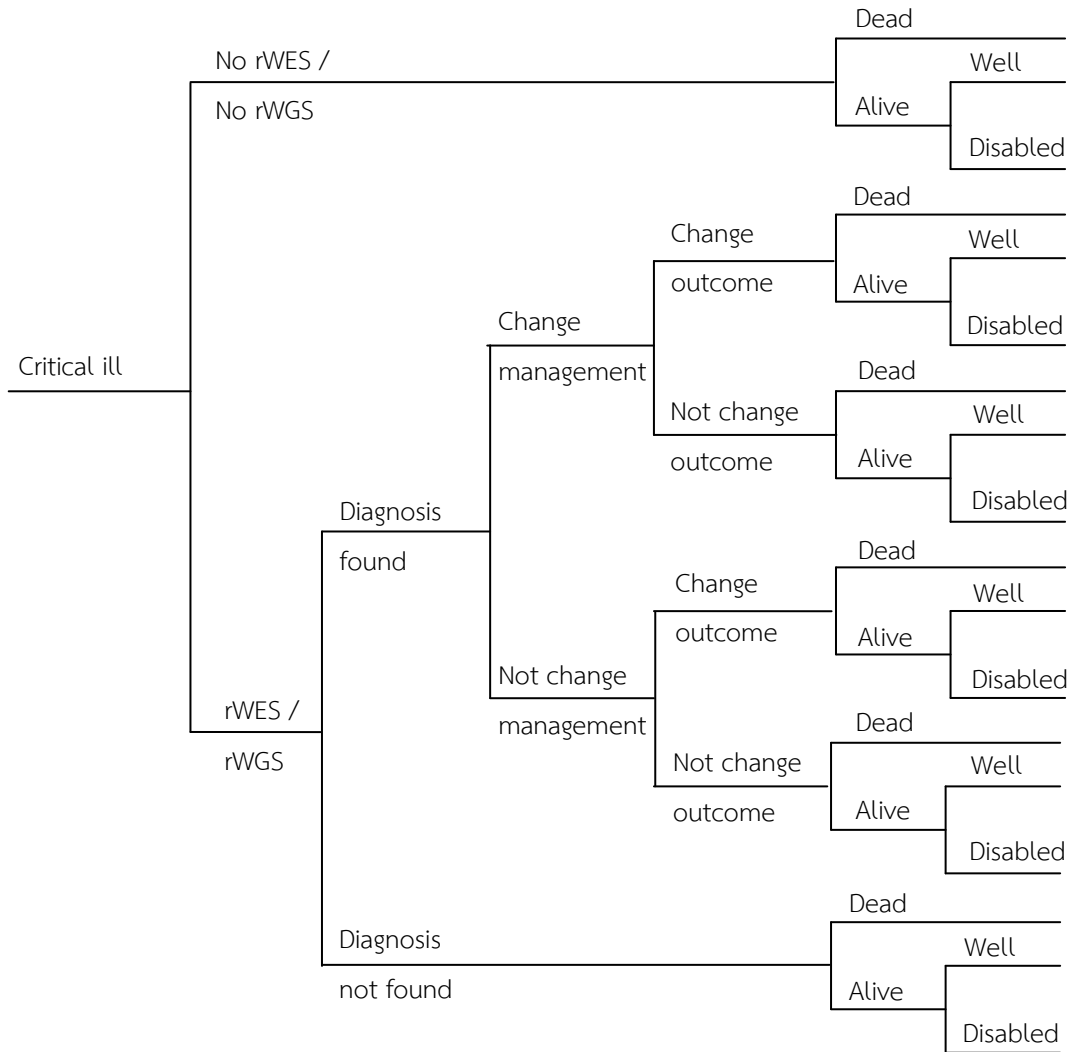
กรอบเวลาในการวิเคราะห์ – ตลอดชีวิตของผู้ป่วย (life-time time horizon)

9.7 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดขึ้นได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกัน จะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด ร้อยละ 3

9.8 แบบจำลองสำหรับการประเมินความคุ้มค่า

ทีมวิจัยได้ออกแบบจำลองเบื้องต้นในรูปแบบของ decision tree เนื่องจากมีความเหมาะสมสำหรับการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ของมาตรการคัดกรองโรค โดยการทบทวนวรรณกรรมและปรึกษาจากผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งมีลักษณะสำคัญดังต่อไปนี้



รูปที่ 1 แบบจำลองทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อการศึกษาวิจัย

ทั้งนี้นักวิจัยได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องในแบบจำลองโดยสามวิธี คือ face validation คือการนำแบบจำลองปรึกษาหารือผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์เพื่อยืนยันว่าแบบจำลองสามารถสะท้อนการดำเนินไปของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาหรือไม่ สองการทดสอบ predicted validation คือการทำนายข้อมูลในแบบจำลองเพื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลทางระบาดวิทยาในชีวิตจริง เช่น อายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้อง หรืออายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องเป็นต้น สามการเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในประเทศอื่นก่อนหน้านี้ เรียกว่า external validation

9.9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

9.9.1. ประสิทธิภาพของการตรวจ rNGS เพื่อวินิจฉัยโรค

ประสิทธิภาพของการตรวจ rNGS เพื่อวินิจฉัยโรค ได้มาจากผู้เชี่ยวชาญด้านกุมารเวช และการตรวจพันธุกรรมโดยจะใช้ข้อมูลการศึกษาของ Kamolvisit และคณะที่ได้ตีพิมพ์และเผยแพร่แล้วในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่เข้ารับการตรวจ rNGS และเข้ารับรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 54 ราย ร่วมกับการใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

จากการทบทวนวรรณกรรมในเบื้องต้นพบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการตรวจ rNGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยประชากรส่วนใหญ่เป็นเด็กทารกแรกเกิดและเด็กในช่วงอายุ 1-18 ปี จากการศึกษาพบว่าการตรวจ rNGS มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยและเปลี่ยนแปลงแนวทางการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ รวมไปถึงยังเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์และลดค่าใช้จ่ายในการรักษา อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของโรคพันธุกรรมในครอบครัวอีกด้วย (ตารางที่ 2) โดยการศึกษาของ Josh E. Petrikin และคณะ(10) พบว่าความสามารถในการวินิจฉัยโรค (Diagnostic yield) ใน 28 วันแรกหลังส่งตรวจของ rNGS สูงกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานอย่างชัดเจน

ตัวแปรประสิทธิภาพของ rNGS ในแบบจำลอง จะใช้ข้อมูลประสิทธิภาพของการวินิจฉัย ดังนี้

- 1) ความน่าจะเป็นของผลการวินิจฉัย positive และ negative diagnosis ของทางเลือก rNGS
- 2) ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลงการรักษา (% change management) เนื่องจากผลการวินิจฉัยจาก rNGS
- 3) ความน่าจะเป็นของผลลัพธ์การรักษา alive or death

ตัวแปรประสิทธิภาพของทางเลือกการวินิจฉัยมาตรฐาน (standard diagnostic approach) มีสองทางเลือก คือ หนึ่งใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แต่ไม่ได้รับการตรวจ rNGS (matching) โดยเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติที่มีกลุ่มอาการเพศ อายุ ที่ matching กับกลุ่มที่ได้รับการตรวจ rNGS หรือ สอง ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ rNGS แล้วแต่ปิดบังผลการตรวจไว้แล้วให้แพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยพิจารณาให้ทางเลือกการรักษาโดยไม่ใช้ข้อมูล rNGS ในกรณีที่ไม่สามารถทำ matching เพื่อเปรียบเทียบได้ ทีมวิจัยจะใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นของการ alive หรือ death จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรม และผู้เชี่ยวชาญเป็นสำคัญ

นอกจากนั้น ยังมีผลลัพธ์ของครอบครัวผู้ป่วย เช่น การได้รับการรักษา การปรับเปลี่ยนการรักษา หรือการติดตามภาวะสุขภาพให้กับญาติสายตรง เช่น asymptomatic sibling อันเนื่องมาจากผลการวินิจฉัยของผู้ป่วยและผลลัพธ์ทางด้าน reproductive outcomes ของบิดามารดาในการตัดสินใจต่อการมีบุตรคนต่อไป (32)

ตารางที่ 2: การศึกษาประสิทธิภาพของ rNGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

รายละเอียดที่ ต้องการศึกษา	การศึกษาที่ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ (2020)	Stephen F. Kingsmore (2012)(8)	LinyanMeng (2017)(5)	Stephen F. Kingsmore (2018)(15)	Mestek- Boukhibar L.(2018)(23)	Zornitza Stark (2018)(24)	Josh E. Petrikin (2018)(10)	Courtney E. French (2019)(25)	Stephen F. Kingsmore (2019)(26)	Erica F. Sanford (2019)(27)	Luca Brunelli (2019)(28)	Cynthia S. Gubbels (2020)(29)	S Lunke (2020)(30)	Robert Smigiel (2020)(31)
ประเทศ	Thailand	UK	US	UK	UK	Australia	USA	UK	USA	USA	USA	USA	Australia	Poland
วิธีการตรวจ	rWES	rWGS	rWES	rWGS	rWGS	rWES	rWGS + Standard testing	rWGS	rWES, rWGS, urWGS	rWGS	panel targeting genes	rWES	urWGS	rWES
จำนวนผู้ป่วย	54 newborns, children and adults	5 newborns	278 infants aged < 100 days	42 infants	24 children	40 children	32 infants aged < 4 months	195 children	213 infants	38 children	20 infants	50 infants aged <6 months with specific phenotype	108 children and adolescents	18 infants
ชนิดของการ ตรวจ	singleton, duo, trio, quad	singleton, trio	singleton, trio	singleton, duo, trio, quad	trio	singleton	singleton, duo, trio, quad	singleton, duo, trio, quad	singleton, trio	singleton, duo, trio	singleton, duo, trio	trio	duo, trio	singleton
ความสามารถ ในการวินิจฉัย	46%	80%	36.7%	43%	42%	52.5%	31%	21%	20%, 19%, 46%	45%	50%	58%	51%	72.2%
เวลาในการ ออกผล	median 12 days (5-27 days)	50 hours	means 13 days	median 23 days (5-69 days)	median 8.5 days	median 16 days (9-109 days)	median 13 days (1-84 days)	2-3 weeks	median 11.2, 11, 4.6 days	13.6 days (1-56 days)	mean 9.6 days	4.9 days (4-9 days)	mean 3 days (2-7 days)	5-14 days
อัตราการ เปลี่ยนแปลง การดูแลรักษา	44%	NA	19%	31%	12.5%	30%	41%	65%	NA	37%	50%	48%	44%	61%
อัตราการ เปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ ของการรักษา	30%	NA	NA	26%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*NA ไม่มีข้อมูล

9.9.2. ต้นทุน

นักวิจัยจะเลือกใช้ข้อมูลต้นทุนสำหรับแบบจำลองโดยคัดเลือกจากแหล่งข้อมูลหลายแหล่ง ได้แก่

ประเภทต้นทุน	รายละเอียดต้นทุน	แหล่งข้อมูล
1. ต้นทุนทางตรงทาง การแพทย์ (direct medical cost)	ต้นทุนการตรวจวินิจฉัย rNGS	- ต้นทุนยาได้จากราคากลางของศูนย์ข้อมูล ข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข - ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยและอื่นๆ ได้จาก กิจกรรม Expert elicitation และฐานข้อมูล รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมิน เทคโนโลยีด้านสุขภาพ
	ต้นทุนการให้บริการอื่นๆ	
	ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ	
	ต้นทุนการรักษาพยาบาล	
2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ ทางการแพทย์ (direct non-medical cost)	ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่า เสียเวลาของผู้ป่วยและญาติ	ได้จากการสัมภาษณ์จากแบบเก็บข้อมูลทาง โทรศัพท์ และ/หรือรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อ การประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ
3. ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)	ความเจ็บป่วยหรือค่าเสีย โอกาสในการทำงาน	ได้จากการสัมภาษณ์จากแบบเก็บข้อมูลทาง โทรศัพท์

สำหรับกิจกรรม Expert elicitation เป็นการศึกษาเชิงทดลองโดยใช้สถานการณ์สมมติของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุน แนวทางการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการวินิจฉัยโรคด้วย rWES หรือ rWGS และกลุ่มที่ใช้การวินิจฉัยในปัจจุบัน ประชากรในการศึกษาคั้งนี้คือ แพทย์สาขากุมารเวชบำบัดวิกฤต (Pediatric critical care medicine) หรือสาขาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยคัดเลือกแพทย์เข้าร่วมการศึกษาจำนวนอย่างน้อย 10 คน แบ่งกลุ่มแพทย์ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 5 คน ได้แก่ กลุ่มที่สามารถใช้เทคโนโลยี rWES หรือ rWGS ในการวินิจฉัยและรักษาโรคได้ กับกลุ่มที่ไม่มีเทคโนโลยี rWES หรือ rWGS ในการวินิจฉัยและรักษาโรค ในแพทย์แต่ละคนจะได้รับเหตุการณ์สมมติครั้งละ 1 เหตุการณ์ (รวม 3 เหตุการณ์) ทำการวินิจฉัย และรักษาโรคสมมติขึ้นอย่างเป็นอิสระต่อกัน ไม่มีการปรึกษากัน เพื่อให้ได้ข้อมูลการวินิจฉัย และรักษาโรคที่ใกล้เคียงกับสถานการณ์จริงที่สุด ซึ่งข้อมูลนี้จะถูกแปลงเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ใช้ประกอบการวิเคราะห์ข้อมูลจากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

9.9.3. ค่าคุณภาพชีวิต

คุณภาพชีวิตการศึกษานี้จะเก็บค่าอรรถประโยชน์ (utility) ของผู้ป่วยหลังการได้รับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างน้อย 60 วัน (N=54) โดยสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ เครื่องมือที่ใช้ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจะเก็บจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ5D-5L สำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี และแบบสอบถาม

คุณภาพชีวิต EQ5D-Y ฉบับ proxy สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตอบแบบเก็บข้อมูลได้ ทีมวิจัยจะเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากบิดามารดา หรือผู้ดูแลแทน

สำหรับเครื่องมือที่จะใช้ในงานวิจัยได้ลงทะเบียนขออนุญาตใช้เลขที่ 46723 กับ EuroQol group แล้ว ทั้งนี้ข้อมูลคุณภาพชีวิตจะนำไปคำนวณรวมกับข้อมูลปีชีวิตที่ได้รับกลับคืนมาจากการวินิจฉัย และรักษาที่แม่นยำมากขึ้นเป็นข้อมูลปีสุขภาวะ โดยใช้อัตราปรับลดร้อยละ 3 สำหรับปีสุขภาวะที่ยืนยาวขึ้นในอนาคต

นอกจากคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแล้ว การศึกษานี้จะเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตบิดามารดา (N=54) ด้วย ซึ่งจากการศึกษาของ Stark Z และคณะ (32) พบว่าพี่น้องของผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยโรค thiamine transporter dysfunction syndrome ได้รับการรักษาที่เพิ่มเติมจากปกติ และมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 0.4 ปีสุขภาวะ และจากการศึกษาของ Schofield D et al และคณะ (21) พบว่ามีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.07 ปีสุขภาวะเนื่องจากการสามารถมีบุตรเพิ่มได้

10. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

10.1. การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

คำนวณค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) จากสูตร

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนรวมของ rNGS} - \text{ต้นทุนรวมของ Standard of care}}{\text{ปีสุขภาวะของผู้ป่วยที่ได้รับ rNGS และบิดามารดา} - \text{ปีสุขภาวะของผู้ป่วยที่ได้รับ standarddiagnostic และบิดามารดา}}$$

โดยต้นทุนที่ได้จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Stata และจะคำนวณค่าต้นทุนประสิทธิผลของ rNGS ในรูปแบบต้นทุนต่อการพบการวินิจฉัยเพิ่ม 1 ราย

10.2. การวิเคราะห์ค่าความอ่อนไหวของตัวแปรในแบบจำลอง

1) One-way sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไวโดยปรับเปลี่ยนค่าของตัวแปรจากค่าเฉลี่ยที่ใช้ใน base case เป็นค่า $\pm 95\%$ CI หรือ $\pm 10\%$ สำหรับต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยต่างๆ และการรักษา

2) Probabilistic sensitivity analysis

ตัวแปรต้นทุนและประสิทธิผลจะถูกสุ่ม 1,000 ครั้งโดยวิธี Bayesian random technique เพื่อให้ได้ 1,000 replicated dataset และรายงานผล 95% confidential interval of ICER และนำเสนอ incremental cost และ incremental effectiveness ในรูปแบบของ Cost-effectiveness plane รวมถึง cost-effectiveness acceptability curves(33)

10.3. Expected Value of Perfect Information (EVPI)

ในกรณีที่นวัตกรรมใหม่ยังไม่มีความสำเร็จ คือปราศจากข้อสงสัยในการนำมาใช้ในระบบสุขภาพของประเทศไทย กล่าวคือการวิเคราะห์ค่าความอ่อนไหวยังไม่สามารถทำให้เชื่อมั่นได้อย่างมากว่านวัตกรรมใหม่มีความคุ้มค่าในบริบทประเทศไทย การวิเคราะห์ EVPI จึงมีความจำเป็นสำหรับจัดลำดับความสำคัญของปัจจัยหรือตัวแปรในแบบจำลองเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของมาตรการในอนาคต(34) ข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์สำหรับโครงการ Genomic Thailand ที่สนับสนุนการวิจัยและพัฒนาโปรแกรมในเรื่องนี้(35) ทั้งนี้ทีมนักวิจัยจะทำการวิเคราะห์ทั้ง population EVPI เพื่อประมาณมูลค่าและความจำเป็นของการวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติมสำหรับการคัดกรอง Next Generation Sequencing (NGS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ และ partial EVPI เพื่อจัดลำดับความสำคัญของปัจจัยหรือตัวแปรในแบบจำลอง

สำหรับการหามูลค่าของการมีข้อมูลที่สมบูรณ์หรือ EVPI เท่ากับ ผลต่างของค่าที่คาดหวัง (expected value, EV) ระหว่างกรณีที่ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด (best payoff) จากการมีข้อมูลที่สมบูรณ์ (expected value with perfect information, EVwPI) กับกรณีที่ได้ผลลัพธ์โดยเฉลี่ยจากการตัดสินใจภายใต้ข้อมูลปัจจุบันซึ่งมีความไม่แน่นอน ซึ่งเป็นค่าที่ได้จะมาจากความน่าจะเป็น (probability) ของการเกิดผลลัพธ์และมูลค่าของผลลัพธ์ในแต่ละทางเลือก โดยค่า EVPI จะใช้ในการตัดสินใจว่า มีความจำเป็นในการวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติมก่อนการตัดสินใจภายใต้ความไม่แน่นอนของข้อมูลที่มีอยู่หรือไม่ หากการวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติมมีต้นทุนที่สูงกว่า EVPI ก็สามารถตัดสินใจได้โดยไม่ต้องวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติมให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์มากขึ้น

10.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะพิจารณาจากมุมมองของภาครัฐหรือผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ/กองทุนประกันสุขภาพ โดยกำหนดระยะเวลาการวิเคราะห์ผลกระทบทางงบประมาณเท่ากับ 5 ปี การวิเคราะห์งบประมาณที่จะเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการให้บริการ rNGS ในผู้ป่วยที่มีอาการการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการให้บริการ rNGS ในประเทศไทย

10.5. ประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุม Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ทำการประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุม Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยการศึกษาขีดความสามารถของหน่วยบริการสาธารณสุขที่ให้บริการ Rapid Next Generation Sequencing ในประเทศไทยโดยเริ่มด้วยการสนทนากลุ่มซึ่งเป็นผู้ให้บริการสำคัญ เช่น ผู้แทนจาก โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยต่างๆ และหากมีความจำเป็น เช่น มีจำนวนผู้ให้บริการจำนวน อาจทำการสำรวจข้อมูลอย่างเป็นระบบจากสถานพยาบาลในประเทศไทย

11. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่อาศัยข้อมูลจากการศึกษาในมนุษย์ ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลต้นทุน และอรรถประโยชน์ มีวิธีการศึกษาวิจัยได้ยึดหลักจริยธรรมในมนุษย์ ดังนี้

11.1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for persons)

แพทย์ที่ได้รับคัดเลือกให้เข้าเป็นผู้เข้าร่วมกิจกรรม Expert elicitation จะให้นั่งให้มีระยะห่างที่เหมาะสมเพื่อให้มีอิสระในการแสดงความคิดเห็น และมีความเป็นส่วนตัว ในกรณีที่สถานการณ์การระบาดของไวรัสโคโรนาที่มีความรุนแรง เพื่อเป็นการป้องกันการแพร่ระบาดของโรค ผู้วิจัยอาจพิจารณาให้ดำเนินงานวิจัยในรูปแบบออนไลน์ โดยยึดหลักการเคารพในบุคคลนี้เป็นสำคัญ

ข้อมูลผู้ป่วยที่ต้องมีการทบทวนเวชระเบียน หรือฐานการเงินผู้ป่วยในจะถูกปกปิดข้อมูลที่ระบุตัวตน โดยมีการกำหนดเป็นรหัส และการเก็บข้อมูลอรรถประโยชน์จะใช้วิธีการสัมภาษณ์เป็นรายบุคคลจากผู้ปกครอง ผู้ดูแล หรือผู้ป่วยโดยตรง

11.2. หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/ Non-maleficent)

ทั้งแพทย์ที่เข้าร่วมกิจกรรม Expert elicitation และผู้ป่วยที่ถูกสัมภาษณ์ข้อมูลอรรถประโยชน์ในการเข้าร่วมงานวิจัยนี้ อาจมีความเสี่ยงเล็กน้อยที่ไม่มากกว่าความเสี่ยงในชีวิตประจำวันหรือ minimal risks เช่น เสียเวลาในการแสดงความคิดเห็น เสียเวลาในการสัมภาษณ์ อย่างไรก็ตามการเก็บข้อมูลจะไม่ก่อให้เกิดความเสียหาย หรือมีผลกระทบต่อบุคคลหรือองค์กรที่อ้างอิง สำหรับแพทย์ และผู้ป่วย ผู้ดูแลผู้ป่วย หากเกิดความรู้อิสระไม่สบายใจในการสัมภาษณ์สามารถขอยุติการวิจัยได้ทุกเมื่อ

11.3. หลักยุติธรรม (Justice) ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถเป็นผู้มีเชื้อชาติศาสนาหรือฐานะใดก็ได้มีเกณฑ์การคัดเลือกอย่างชัดเจน ไม่มีอคติในการกระจายความเสี่ยง และมีการสุ่มตัวอย่างประชากรอย่างเท่าเทียมกัน

12. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

12.1. ด้านนโยบายข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะใช้สำหรับผู้กำหนดนโยบายในการพิจารณาคัดเลือกเทคโนโลยี Rapid Next Generation Sequencing ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อให้ประชากรไทยมีโอกาสเข้าถึงเทคโนโลยีที่จะนำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและแม่นยำรวมถึงการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อไป นอกจากนี้การประเมินความคุ้มค่ายังอาจนำไปสู่ประเด็นวิจัยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพหรือพัฒนานวัตกรรมของการคัดกรองโรคหายากหรือการใช้ความรู้ด้านจีโนมในด้านการแพทย์และสาธารณสุขสำหรับระบบสุขภาพไทยในอนาคต

12.2. ด้านสาธารณสุขผลงานวิจัยที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อสังคม บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป ให้มีความรู้ ความเข้าใจ ในการใช้เทคโนโลยี NGS เพื่อการวินิจฉัยและรักษาโรคในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของประชาชน

12.3. ด้านวิชาการ นักวิจัยจะเผยแพร่ผลการศึกษาในรูปแบบของการนำเสนอด้วยปากเปล่าให้กับผู้บริหาร เช่น คณะทำงานเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขและอนุกรรมการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า นอกจากนี้จะรายงานผลการศึกษาในรูปแบบของ Policy brief (หรือ short

VDO clip ในยูทูป สำหรับผู้บริหารและประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงได้ และรายงานผลการศึกษาในภาษาไทยและบทความวิชาการในภาษาอังกฤษสำหรับตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในระดับนานาชาติ

หน่วยงานผู้ใช้ประโยชน์จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยนี้มีหน่วยงานที่นำไปใช้ประโยชน์ ได้แก่ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเพื่อคัดเลือกเทคโนโลยี Next Generation Sequencing ในการกำหนดชุดสิทธิประโยชน์ด้านหลักประกันสุขภาพสำหรับประชาชนไทย

13. ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Risk and Investigator's Responsibility)

การศึกษานี้มีความเสี่ยงต่ำ เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้มาตรการด้านสุขภาพ (clinical intervention) แก่อาสาสมัคร อีกทั้งไม่มีการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ (biological samples) อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงที่คาดว่าจะเกิดขึ้นกับอาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย คือ

1) ในระหว่างการสัมภาษณ์อาจมีคำถามบางข้อที่อาสาสมัครรู้สึกอึดอัดหรือไม่สบายใจ หรือ ต้องการถอนตัวออกจากการวิจัยอาสาสมัครมีสิทธิจะไม่ตอบคำถามในข้อนั้น ๆ และมีสิทธิถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อทั้งระหว่างการสัมภาษณ์หรือภายหลังการสัมภาษณ์ โดยผู้วิจัยจะสอบถามการยินยอมให้ใช้ข้อมูลจากอาสาสมัครที่ถอนตัวออกจากการวิจัย ทั้งที่สัมภาษณ์แล้วบางส่วนหรือทั้งหมด ก่อนการนำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล หากอาสาสมัครไม่ยินยอมให้ใช้ข้อมูล ข้อมูลที่ได้ไว้กับผู้วิจัยก่อนหน้านี้จะถูกลบทิ้งและไม่นำมาทำการวิเคราะห์ สรุป และอภิปรายผลในงานวิจัยนี้

2) การเก็บข้อมูลต้นทุนอาจมีการเชื่อมโยงข้อมูลรายบุคคลจากการสัมภาษณ์ (interview) และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย (chart review) หรือฐานข้อมูลทางการเงินผู้ป่วยใน ทั้งนี้ผู้วิจัยจะใช้รหัสแทนชื่อหรือข้อมูลส่วนบุคคลของอาสาสมัครในการบันทึกข้อมูลในแบบเก็บข้อมูล ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้จะถูกปกปิดเป็นความลับและจะถูกนำไปรวมกับข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยท่านอื่นๆ เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติและนำเสนอผลลัพธ์ในภาพรวมโดยไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือข้อมูลส่วนตัวใด ๆ เป็นรายบุคคล

14. ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ (Timeline)

ระยะเวลาดำเนินการ 12 เดือน (ปีงบประมาณ 2564) โดยมีแผนการดำเนินงาน (Action Plan) ดังต่อไปนี้

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เป้าหมาย/ตัวชี้วัด	ปีที่ 2564													
		เดือน													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
ทบทวนวรรณกรรม	ผลการทบทวนวรรณกรรมและร่างแบบจำลอง	X													

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เป้าหมาย/ตัวชี้วัด	ปีที่ 2564													
		เดือน													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงการวิจัย	แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์และแนวทางการวิจัย		X	X											
เก็บรวบรวมข้อมูล	ข้อมูลตัวแปรในแบบจำลอง		X	X	X	X									
วิเคราะห์ข้อมูล	ผลการศึกษา			X	X	X	X								
จัดทำรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น	รายงานวิจัยฉบับร่าง						X	X	X						
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย	ความคิดเห็นเพื่อปรับปรุงผลการวิจัย							X	X	X					
ประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ	ข้อมูลประกอบการตัดสินใจ									X					
ประชุมผู้เชี่ยวชาญปรับปรุงงานวิจัยตามข้อเสนอแนะ	ความคิดเห็นเพื่อปรับปรุงรายงาน										X				
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์	รายงานฉบับสมบูรณ์										X	X			
การพิสูจน์อักษรและแก้ไข (Proofreading and editing)	รายงานฉบับสมบูรณ์ที่ปรับแก้อักษรแล้ว														X
การเผยแพร่ผลการศึกษา	Policy brief														X
	Short VDO clip														X
	บทความในวารสารวิชาการ														X

15. สถานที่ทำวิจัย (Venue of the Study)

งานวิจัยนี้ใช้การทบทวนวรรณกรรมร่วมกับการเก็บข้อมูลตัวแปรเพื่อใช้ในแบบจำลอง โดยมีสถานที่ทำการวิจัยที่ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข สำหรับสถานที่เก็บข้อมูลของผู้ป่วยจะเป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย ในการวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัยจะใช้โปรแกรม Microsoft excel, โปรแกรม Stata และมีการใช้แบบบันทึกข้อมูลสำหรับการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลในโรงพยาบาล

16.เอกสารอ้างอิง

1. Xu J, Murphy SL, Kockanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2018. NCHS Data Brief. 2020(355):1-8.
2. Berry MA, Shah PS, Brouillette RT, Hellmann J. Predictors of mortality and length of stay for neonates admitted to children's hospital neonatal intensive care units. J Perinatol. 2008;28(4):297-302.
3. Dye DE, Brameld KJ, Maxwell S, Goldblatt J, O'Leary P. The impact of single gene and chromosomal disorders on hospital admissions in an adult population. J Community Genet. 2011;2(2):81-90.
4. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D1038-D43.
5. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. JAMA Pediatr. 2017;171(12):e173438.
6. Rao C, Porapakkham Y, Pattaraarchachai J, Polprasert W, Swampunyaalert N, Lopez AD. Verifying causes of death in Thailand: rationale and methods for empirical investigation. Population health metrics. 2010;8(1):1-13.
7. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. Nat Genet. 2010;42(1):30-5.
8. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. Sci Transl Med. 2012;4(154):154ra35.
9. Shotelersuk V, Tongshima S, Pithukpakorn M, Eu-ahsunthornwattana J, Mahasirimongkol S, editors. Precision medicine in Thailand. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2019: Wiley Online Library.

10. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, Willig LK, Sweeney NM, Farrow EG, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med.* 2018;3:6.
11. Lorenz J, Blum M. Complications of percutaneous chest biopsy. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(2):188-93.
12. Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(6):W678-82.
13. Gyngell C, Newson AJ, Wilkinson D, Stark Z, Savulescu J. Rapid Challenges: Ethics and Genomic Neonatal Intensive Care. *Pediatrics.* 2019;143(Suppl 1):S14-S21.
14. Chung CCY, Leung GKC, Mak CCY, Fung JLF, Lee M, Pei SLC, et al. Rapid whole-exome sequencing facilitates precision medicine in paediatric rare disease patients and reduces healthcare costs. *The Lancet Regional Health - Western Pacific.* 2020;1:100001.
15. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, Clark MM, Chowdhury S, Nahas S, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *npj Genomic Medicine.* 2018;3(1):10.
16. Teerawattananon Y. Thai health technology assessment guideline development. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2011;91(6):11.
17. Chaikledkaew U, Kittrongsiri K. Guidelines for health technology assessment in Thailand --the development process. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet.* 2014;97:54-9.
18. Tan TY, Lunke S, Chong B, Phelan D, Fanjul-Fernandez M, Marum JE, et al. A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *European Journal of Human Genetics.* 2019;27(12):1791-9.
19. Dragojlovic N, Elliott AM, Adam S, van Karnebeek C, Lehman A, Mwenifumbo JC, et al. The cost and diagnostic yield of exome sequencing for children with suspected genetic disorders: a benchmarking study. *Genet Med.* 2018;20(9):1013-21.
20. Vissers L, van Nimwegen KJM, Schieving JH, Kamsteeg EJ, Kleefstra T, Yntema HG, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med.* 2017;19(9):1055-63.

21. Schofield D, Rynehart L, Shrestha R, White SM, Stark Z. Long-term economic impacts of exome sequencing for suspected monogenic disorders: diagnosis, management, and reproductive outcomes. *Genet Med*. 2019;21(11):2586-93.
22. Regier DA, Weymann D, Buchanan J, Marshall DA, Wordsworth S. Valuation of Health and Nonhealth Outcomes from Next-Generation Sequencing: Approaches, Challenges, and Solutions. *Value Health*. 2018;21(9):1043-7.
23. Mestek-Boukhibar L, Clement E, Jones WD, Drury S, Ocala L, Gagunashvili A, et al. Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children. *J Med Genet*. 2018;55(11):721-8.
24. Stark Z, Lunke S, Brett GR, Tan NB, Stapleton R, Kumble S, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med*. 2018;20(12):1554-63.
25. French CE, Delon I, Dolling H, Sanchis-Juan A, Shamardina O, Megy K, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):627-36.
26. Kingsmore SF, Cakici JA, Clark MM, Gaughran M, Feddock M, Batalov S, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Analytic and Diagnostic Performance of Singleton and Trio, Rapid Genome and Exome Sequencing in Ill Infants. *Am J Hum Genet*. 2019;105(4):719-33.
27. Sanford EF, Clark MM, Farnaes L, Williams MR, Perry JC, Ingulli EG, et al. Rapid Whole Genome Sequencing Has Clinical Utility in Children in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(11):1007-20.
28. Brunelli L, Jenkins SM, Gudgeon JM, Bleyl SB, Miller CE, Tvrđik T, et al. Targeted gene panel sequencing for the rapid diagnosis of acutely ill infants. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00796.
29. Gubbels CS, VanNoy GE, Madden JA, Copenheaver D, Yang S, Wojcik MH, et al. Prospective, phenotype-driven selection of critically ill neonates for rapid exome sequencing is associated with high diagnostic yield. *Genet Med*. 2020;22(4):736-44.
30. Australian Genomics Health Alliance Acute Care F, Lunke S, Eggers S, Wilson M, Patel C, Barnett CP, et al. Feasibility of Ultra-Rapid Exome Sequencing in Critically Ill Infants and Children With Suspected Monogenic Conditions in the Australian Public Health Care System. *JAMA*. 2020;323(24):2503-11.

31. Smigiel R, Biela M, Szmyd K, Bloch M, Szmidka E, Skiba P, et al. Rapid Whole-Exome Sequencing as a Diagnostic Tool in a Neonatal/Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2020;9(7).

32. Stark Z, Schofield D, Martyn M, Rynehart L, Shrestha R, Alam K, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genetics in Medicine*. 2018;21(1):173-80.

33. Palmer EE, Schofield D, Shrestha R, Kandula T, Macintosh R, Lawson JA, et al. Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. *Mol Genet Genomic Med*. 2017;6(2):186-99.

34. Barton GR, Briggs AH, Fenwick EA. Optimal cost-effectiveness decisions: the role of the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF), and the expected value of perfection information (EVPI). *Value in health*. 2008;11(5):886-97.

35. Kunst NR, Alarid-Escudero F, Paltiel AD, Wang S-Y. A value of information analysis of research on the 21-gene assay for breast cancer management. *Value in Health*. 2019;22(10):1102-10.