

รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Economic evaluation of exome sequencing for infantile onset intractable epilepsy

สิงหาคม 2566

คณะผู้วิจัย

พญ.ปองหทัย บุญสิมมา
ภญ.รมลวรรณ ดุลสัมพันธ์
ภญ.ปานทิพย์ จันทมา
ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช
ศ. นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์
รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย
ผศ. ดร. ภญ.ณัฐฐิญา คำผล
ผศ. ดร. ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย
ผศ. ดร. ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต
ภก.ณัฐวุฒิ สัมประสิทธิ์
นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์
ดร. นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
โรงพยาบาลบางปะกอก 8



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย
มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ ตอบสนองต่อการรักษา

Economic evaluation of exome sequencing for infantile onset intractable epilepsy

สิงหาคม 2566

คณะผู้วิจัย

พญ.ปองหทัย บุญสิมมา / Ponghatai Boonsimma¹
ภญ.ฉมลวรรณ ดุลสัมพันธ์ / Thamonwan Dulsamphan²
ภญ.ปานทิพย์ จันทมา / Parntip Juntama²
ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช / Chotika Suwanpanich²
ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ / Vorasuk Shotelersuk¹
รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย / Wanrudee Isaranuwatthai²
ผศ.ดร.ภญ.ณัฐริญา ค้าผล / Nattiya Kapol³
ผศ.ดร.ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย / Surasit Lochid-amnuay³
ผศ.ดร.ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต / Namfon Sribundit³
ภก.ณัฐพล สัมประสิทธิ์ / Nathapol Samprasit⁴
นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์ / Wuttichart Kamolvisit¹
ดร.นพ.ยศ ติระวัฒนานนท์ / Yot Teerawattananon²

¹ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

³ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

⁴ โรงพยาบาลบางปะกอก 8



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย
มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

รายงานฉบับสมบูรณ์

ชื่อโครงการ ภาษาไทย การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์หัตถ์สพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรค
ลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ภาษาอังกฤษ Economic evaluation of exome sequencing for infantile onset
intractable epilepsy

คณะผู้วิจัย

พญ.ปองหทัย บุญสิมมา / Ponghatai Boonsimma¹
ภญ.ฉมลวรรณ ดุลสัมพันธ์ / Thamonwan Dulsamphan²
ภญ.ปานทิพย์ จันทมา / Parntip Juntama²
ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช / Chotika Suwanpanich²
ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ / Vorasuk Shotelersuk¹
รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย / Wanrudee Isaranuwatchai²
ผศ.ดร.ภญ.ณัฐธิญา คำผล / Nattiya Kapol³
ผศ.ดร.ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย / Surasit Lochid-amnuay³
ผศ.ดร.ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต / Namfon Sribundit³
ภก.ณัฐพล สัมประสิทธิ์ / Nathapol Samprasit⁴
นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์ / Wuttichart Kamolvisit¹
ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ / Yot Teerawattananon²

¹ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

³ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

⁴ โรงพยาบาลบางปะกอก 8

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย

มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

สิงหาคม 2566

คำนำ

โรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในเด็กเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการผิดปกติทางพันธุกรรม การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานนำไปสู่การหาสาเหตุที่แน่ชัดได้น้อยกว่าร้อยละ 50 ทำให้แพทย์เผชิญความยากลำบากในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วย ปัจจุบันมีการนำการตรวจรหัสพันธุกรรม exome sequencing หรือ ES มาใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การวินิจฉัยโรคอย่างแม่นยำทำให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องมากขึ้น นำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ค่าบริการสำหรับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีราคาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพ และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาบรรจุการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และใช้ประกอบการจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับประเทศเพื่อให้เกิดการเข้าถึงบริการอย่างทั่วถึง

คณะผู้วิจัย
สิงหาคม 2566

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) ขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

งานวิจัยชิ้นนี้ยังได้รับความอนุเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยเพื่อประเมินความเที่ยงตรงแม่นยำของวิธีการศึกษาย้อนหลังไปในอดีต เพื่อประมาณต้นทุนและผลลัพธ์สำหรับการประเมินความคุ้มค่าของการแพทย์เฉพาะบุคคล คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.นพ. อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ พญ.อาภาศรี ลุสวัสดี พญ.สาธิตา พูนมากสถิติ รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยาที่ให้ความกรุณาเข้าร่วมการประชุมเชิงปฏิบัติการและให้ความเห็นต่อกรณีศึกษาเพื่อเป็นข้อมูลในการประมาณต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

นอกจากนี้ ขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ได้แก่ ผู้แทนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สมาคมกุมารประสาทวิทยาประเทศไทย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญจากสถาบันประสาทวิทยา สำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม กลุ่มงานพัฒนาอุตสาหกรรมการแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการนโยบายเขตพัฒนาพิเศษตะวันออก ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ และกลุ่มคนรักหลักประกันสุขภาพ รวมทั้งผู้แทนจากภาคเอกชน ได้แก่ สมาคมอุตสาหกรรมเทคโนโลยีและเครื่องมือแพทย์ ที่เข้าร่วมประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียและให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานวิจัยนี้

บทคัดย่อ

บทนำ

โรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในเด็กเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการผิดปกติทางพันธุกรรม ปัจจุบันมีการนำการตรวจรหัสพันธุกรรม Exome sequencing หรือ ES มาช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำช่วยให้แพทย์ดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ ยังเป็นประโยชน์ในการให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์และการวางแผนครอบครัวในอนาคต อย่างไรก็ตาม ค่าบริการสำหรับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ยังคงมีราคาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และรวบรวมข้อมูลเรื่อง ความพร้อมของการให้บริการตรวจด้วยเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์ในประเทศไทย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในมุมมองสังคม โดยใช้แบบจำลอง decision tree และ Markov เพื่อประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ในรูปของปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life-Year หรือ QALY) โดยรายงานเป็นต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น เปรียบเทียบสถานการณ์ระหว่างการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กับสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน รวมทั้งประเมินผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการตัดสินใจเชิงนโยบายเรื่อง การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในประเทศไทย โดยใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณระดับวิธีวิจัยในการศึกษาครั้งนี้ ดำเนินงานตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย การทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ และข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยของการศึกษานี้ นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลด้วยการสำรวจสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการให้บริการตรวจด้วยเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์ในประเทศไทย

ผลการศึกษา

การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีความคุ้มค่าในประเทศไทย ตามเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 36,252 บาทต่อปีสุขภาวะ นอกจากนี้ยังช่วยประหยัดภาระงบประมาณของระบบหลักประกันสุขภาพประมาณ 18-36 ล้านบาท ในระยะเวลา 5 ปีข้างหน้า

ปัจจุบัน ประเทศไทยมีโรงพยาบาลภาครัฐที่มีความพร้อมต่อการให้บริการตรวจด้วยเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์ 7 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลมหาราชนคร
เชียงใหม่ และ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งโรงพยาบาลส่วนใหญ่กระจุกตัวอยู่ในภาคกลาง

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

งานวิจัยนี้ พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใน
ประเทศไทยมีความคุ้มค่า มีความเป็นไปได้ทั้งในด้านงบประมาณและขีดความสามารถของผู้ให้บริการ ดังนั้น
ควรเพิ่มการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เป็นชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยราคา
เบิกจ่ายที่เหมาะสมสำหรับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES คือ 50,000 บาท สำหรับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ทั้งผู้ป่วย บิดาและมารดาของผู้ป่วย

คำสำคัญ

โรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา, โรคลมชักในเด็ก, การตรวจรหัสพันธุกรรม, การประเมินความคุ้มค่าทาง
เศรษฐศาสตร์

Abstract

Introduction

Infantile onset intractable epilepsy is a serious health problem in children with uncontrollable seizure using combined medications. This condition is often found to be related to genetic diseases. Currently, exome sequencing (ES) offers the potential benefit for accurate diagnosis, proper clinical management to these patients and genetic counselling for future pregnancies. ES is always available in Thailand at relatively high cost.

Objectives

This study aims to determine the value for money of introducing ES for all patients with infantile onset intractable epilepsy, and the fiscal burden to the Thai government if it is included in the benefit package of the Universal Coverage Scheme. We also review the feasibility of providing ES for all eligible patients throughout the country.

Methods

Model-based economic evaluation, consisting of a decision tree and a Markov model, was conducted using a societal perspective to assess the value for money in providing ES for all patients compared to the current practice without ES. The primary outcome was incremental cost-effectiveness ratio (ICER) expressed in 2022 Thai Baht (THB) per quality adjusted life year (QALY). For budget impact analysis, budget holder perspective was used. The methodology follows the Thai HTA guidelines version 1 and 2. Model input parameters were collected from real-world data of a 104-patient cohort undertaking ES at the Chulalongkorn University Hospital, both national and international literature, and clinical expert elicitation exercise done for this study. Number and geographical location of health facilities offering ES in Thailand were also collected and analysed.

Results

According to the Thai cost-effectiveness threshold of 160,000 THB per QALY gained, providing ES for all patients with infantile onset intractable epilepsy is cost-effective compared to the current practice. The ICER was estimated at 36,252 THB per QALY gained. With an assumption that there will be 285-569 new cases per year, the introduction of ES would save the government budget about 18-36 million THB in the next 5 years. This is because ES can lead to better diagnosis and reduce future patient management costs.

Currently, there are six tertiary care hospitals throughout the country possibly offering ES for infantile onset intractable epilepsy. However, most of them are located in the central region.

Conclusion

Offering ES for all infantile onset intractable epilepsy patients represents a good value for money. Provision of ES is also feasible in terms of government budget and provision capacity. Thus, ES should be included in the Thai health benefits package at the price of 50,000 THB for patient's and parent's tests.

Keywords

Intractable epilepsy, infantile onset epilepsy, exome sequencing, economic evaluation

สารบัญ

คำนำ.....	i
กิตติกรรมประกาศ.....	ii
บทคัดย่อ.....	iii
Abstract.....	v
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 การทบทวนวรรณกรรม.....	3
1.2.1 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจทางพันธุกรรม.....	3
1.2.2 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม.....	3
1.3 กรอบแนวคิด.....	10
1.4 วัตถุประสงค์การศึกษา.....	11
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
2.1 ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
2.1.1 รูปแบบการศึกษา.....	12
2.1.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	12
2.1.3 มาตรการที่สนใจ.....	12
2.1.4 มาตรการเปรียบเทียบ.....	12
2.1.5 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	13
2.1.6 มุมมองของการศึกษา.....	13
2.1.7 กรอบเวลา.....	13
2.1.8 การปรับค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่ต่างเวลา.....	14
2.1.9 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์.....	14
2.1.10 สมมติฐานของแบบจำลอง.....	15
2.1.11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	15
2.2 การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	24
2.3 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
2.3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชัก.....	24

2.3.2	การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	24
2.3.3	การวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบ (expected value of perfect information หรือ EVPI).....	25
2.3.4	การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation).....	26
2.4	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	26
2.4.1	รูปแบบการศึกษา	26
2.4.2	ประชากรกลุ่มเป้าหมาย.....	26
2.4.3	เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ	26
2.4.4	มุมมองของการศึกษาและต้นทุน.....	26
2.4.5	กรอบเวลา.....	27
2.4.6	อัตราลด.....	27
บทที่ 3	ผลการศึกษา.....	28
3.1	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	28
3.1.1	ต้นทุน.....	28
3.1.2	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ.....	29
3.2	ผลการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง.....	30
3.2.1	ต้นทุน.....	30
3.2.2	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	31
3.3	ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์.....	31
3.4	ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	32
3.4.1	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว	32
3.4.2	ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น	33
3.5	ผลการวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบ	36
3.5.1	ผลการวิเคราะห์ Population EVPI.....	36
3.5.2	ผลการวิเคราะห์ Partial EVPI	36
3.6	การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาลักษณะ ES.....	37
3.7	ผลการศึกษาความเป็นไปได้ของเทคโนโลยี.....	39
3.7.1	การกระจายตัวของเทคโนโลยีและการขนส่งสิ่งส่งตรวจ	39
3.7.2	การกระจายตัวของบุคลากร	40
บทที่ 4	สรุปและอภิปรายผลการศึกษา.....	41

4.1	ข้อค้นพบสำคัญในการศึกษานี้.....	41
4.2	การอภิปรายผล	41
4.3	จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษา	43
4.3.1	ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ของผู้ป่วยที่ตรวจรหัสพันธุกรรม ES.....	43
4.3.2	ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์และผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	43
4.3.3	ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์	43
4.3.4	ค่าอรรถประโยชน์.....	43
4.3.5	สัดส่วนผู้ป่วย.....	44
4.4	ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	44
เอกสารอ้างอิง		45
ภาคผนวก		49
	ภาคผนวก ก ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา	50
	ภาคผนวก ข การคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพในสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน.....	51
	ภาคผนวก ค การคำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตามแบบจำลองมาร์คอฟตั้งแต่ cycle ที่ 1 เป็นต้นไป	55
	ภาคผนวก ง หนังสือรับรองการดำเนินการวิจัยในมนุษย์	57
	ภาคผนวก จ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แยกตามกลุ่มผู้ป่วย กรณีเลือกใช้ข้อมูลโครงการวิจัยย่อยในแพทย์กลุ่มที่ทราบผลการวินิจฉัยทางพันธุกรรมมาก่อน.....	59
	ภาคผนวก ฉ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แยกตามกลุ่มผู้ป่วย กรณีเปลี่ยนตัวแปรอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีความถี่การชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน.....	61
	ภาคผนวก ช ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES กรณีกำหนดให้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพภายหลังการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพภายหลังการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน.....	63
	ภาคผนวก ซ ผลการวิเคราะห์ความไวของผลกระทบด้านงบประมาณ	65

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	สรุปการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของการตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการชัก	4
ตารางที่ 2	สรุปการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการชัก.....	7
ตารางที่ 3	กลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามประโยชน์ที่ได้รับจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES.....	17
ตารางที่ 4	ค่าความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ (cycle ที่ 0) จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย.....	19
ตารางที่ 5	ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง.....	21
ตารางที่ 6	ประเภทของต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลอง	23
ตารางที่ 7	ข้อมูลตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง.....	23
ตารางที่ 8	ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย.....	28
ตารางที่ 9	ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย.....	29
ตารางที่ 10	ผลการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES	32
ตารางที่ 11	ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาเฉพาะค่าตรวจวินิจฉัย	37
ตารางที่ 12	ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาค่าตรวจวินิจฉัยและค่าดูแลรักษา.....	38

สารบัญญรูปภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ	10
รูปที่ 2 กรอบแนวคิดของการศึกษา.....	10
รูปที่ 3 แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟที่ใช้ร่วมกันในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	15
รูปที่ 4 ต้นทุนตลอดชีวิตจำแนกตามสถานะสุขภาพ	30
รูปที่ 5 อายุขัยจำแนกตามสถานะความถี่การชักเริ่มต้นของผู้ป่วย.....	31
รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว.....	33
รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์ PSA แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกณฑ์ความคุ้มค่าและระดับความคุ้มค่าของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อวิเคราะห์ใน base case	34
รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ PSA แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกณฑ์ความคุ้มค่าและระดับความคุ้มค่าของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อเปลี่ยนแปลงสัดส่วนผู้ป่วยที่ทำการวิเคราะห์.....	35
รูปที่ 9 กราฟผลการวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบของประชากรจำนวน 569 ราย.....	36
รูปที่ 10 กราฟผลการวิเคราะห์ Partial EVPI	37
รูปที่ 11 ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาค่าตรวจวินิจฉัยและค่าดูแลรักษาจำแนกรายปี.....	39
รูปที่ 12 การกระจายตัวของโรงพยาบาลภาครัฐที่มีความพร้อมในการให้บริการตรวจทางพันธุศาสตร์ตามภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย.....	40
รูปที่ 13 Kaplan–Meier estimates of the cumulative probability of mortality in patients according to seizure frequency and etiology of the epilepsy.....	56

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

โรคลมชัก (epilepsy) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญก่อให้เกิดความทุพพลภาพซึ่งมีผลต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วย เป็นภาระต่อครอบครัว สังคม และก่อให้เกิดความสูญเสียต่อประเทศชาติในด้านของทรัพยากรมนุษย์และเศรษฐกิจ มีรายงานการสำรวจความชุกของโรคลมชักหลายครั้ง โดยในปี พ.ศ. 2534–2543 เป็นการสำรวจทั่วประเทศ ในปี พ.ศ. 2541 เป็นการสำรวจในเขตกรุงเทพมหานคร และในปี พ.ศ. 2543 เป็นการสำรวจในจังหวัดนครราชสีมา พบความชุกในอัตรา 5.9–7.2 ต่อประชากร 1,000 คน ซึ่งประเทศไทยในขณะนั้นมีประชากรประมาณ 65 ล้านคน จะมีผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 3.8–4.7 แสนคน (1)

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก จากการศึกษาของ Symonds การศึกษาของ Gaily และการศึกษาของ Stodberd พบว่า อุบัติการณ์ของโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (intractable epilepsy) ประมาณ 0.5–1.0 รายต่อประชากรเกิดมีชีวิต 1,000 คน (2–4) สมาพันธ์ต่อต้านโรคลมชัคนานาชาติ (International League Against Epilepsy หรือ ILAE) ได้ให้คำนิยามของโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาว่า หมายถึง ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักแบบใช้ยาชนิดเดียวหรือใช้ยากันชักร่วมกัน อย่างน้อย 2 ชนิด ด้วยชนิด ขนาด และเวลาที่เหมาะสมหรือเป็นเวลาประมาณ 2 ปี และยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้ (1,5) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการตั้งแต่วัยเด็กหรือทารก มีพัฒนาการล่าช้ารุนแรงควบคู่กับอาการชัก มีความพิการและทุพพลภาพ ซึ่งแพทย์ต้องเผชิญความยากลำบากในการวินิจฉัยและดูแลรักษา นอกจากนี้ ครอบครัวของผู้ป่วยยังมีความกังวลต่อการมีบุตรคนต่อไปเพราะอาจเกิดการถ่ายทอดของโรคทางพันธุกรรม ทั้งนี้ การตรวจวินิจฉัยโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐาน เช่น การชักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง และภาพรังสีวินิจฉัย นำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้น้อยกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมด (3)

การตรวจทางพันธุกรรม คือ การตรวจในระดับสารพันธุกรรมดีเอ็นเอของผู้ป่วย ซึ่งมีบทบาทมากขึ้นเรื่อย ๆ ในการวินิจฉัยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในต่างประเทศ โดยเฉพาะในทวีปยุโรปและอเมริกามีการส่งตรวจทางพันธุกรรมอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคลมชัก และมีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติในการส่งตรวจอย่างต่อเนื่อง (6,7) ในอดีตการตรวจทางพันธุกรรมจะอาศัยการตรวจระดับโครโมโซมหรือการตรวจยีนทีละยีน ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 ได้มีการคิดค้นการตรวจพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing หรือ NGS ซึ่งเป็นการตรวจยีนของมนุษย์ทั้ง 20,000 ยีนในคราวเดียวกัน ส่งผลให้มีการพัฒนาอย่างก้าวกระโดดในการวินิจฉัยสาเหตุของโรคลมชัก โดยพบว่า ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาส่วนมากมีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในระดับยีน (2) จากองค์ความรู้ในปัจจุบันยีนที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักมีมากกว่า 700 ยีน (8) ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ในยีนที่แตกต่างกันอาจมีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกัน ดังนั้น การตรวจหาสาเหตุที่แน่ชัดในระดับยีนจึงนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะเจาะจง ทำให้ผู้ป่วยบางรายหายขาดจากโรคลมชัก หรืออาจใช้เป็นแนวทางในการเลือกยากันชักอย่างเหมาะสม นอกจากนี้ ยังเป็นประโยชน์ในการให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์และการวางแผนครอบครัวในอนาคต

การศึกษาในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศญี่ปุ่น ในช่วงหลังปี ค.ศ. 2012 แสดงให้เห็นว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ได้แก่ การตรวจดีเอ็นเอระดับเบสทั่วทั้งจีโนม (genome sequencing หรือ GS) การตรวจดีเอ็นเอระดับเบสทั่วทั้งเอ็กโซม (exome sequencing หรือ ES) และการตรวจดีเอ็นเอแบบระบุลำดับเบสในกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก (targeted gene panel หรือ TGP) สามารถตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วย ร้อยละ 18-60 (9-14)

สำหรับประเทศไทย การตรวจทางพันธุกรรมเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคลมชัก ที่สามารถเบิกจ่ายได้คือการตรวจในระดับโครโมโซม ซึ่งเป็นการตรวจรูปร่างของโครโมโซมโดยอาศัยจุลทัศน์ (karyotyping) การตรวจด้วยวิธีนี้ให้การวินิจฉัยร้อยละ 1-5 ของผู้ป่วยทั้งหมด นอกจากนี้ การตรวจวัดปริมาณสารพันธุกรรมโครโมโซม (chromosome microarray) ที่ใช้อย่างแพร่หลายในต่างประเทศ สามารถให้การวินิจฉัยร้อยละ 6-18 (11) และไม่สามารถเบิกจ่ายได้ มีค่าใช้จ่ายประมาณ 10,000-20,000 บาท

ในปี ค.ศ. 2012 สถานพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทยเริ่มนำการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มาใช้ในการวินิจฉัยโรคผู้ป่วย โดยระยะแรกเป็นการนำมาใช้ในบริบทของงานวิจัย จากนั้นจึงเริ่มมีการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มี 2 วิธี ได้แก่ 1) singleton ES หรือ sES คือ การตรวจรหัสพันธุกรรมเฉพาะผู้ป่วยเพียงรายเดียว และ 2) trio ES หรือ tES คือ การตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วย บิดา และมารดาของผู้ป่วย จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศซาอุดีอาระเบีย พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม tES สามารถตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคได้มากกว่าการตรวจแบบ sES ร้อยละ 7-16 ของผู้ป่วยทั้งหมด (15-18) เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักจะมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ได้รับจากบิดาและ/หรือมารดา ดังนั้น การตรวจรหัสพันธุกรรม tES ที่มีการถอดลำดับสารพันธุกรรมของบิดาและมารดาจึงมีส่วนช่วยในการหาตำแหน่งของยีนที่มีความผิดปกติของผู้ป่วย นำไปสู่การตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคได้เพิ่มขึ้น

ปัจจุบันการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในประเทศไทยสามารถส่งตรวจได้ที่สถานพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งครอบคลุมการดูแลผู้ป่วยในหลากหลายภูมิภาคของประเทศไทย (โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลสงขลานครินทร์) โดยยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพทั้ง 3 กองทุน คือ กองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กองทุนประกันสังคม และกองทุนสวัสดิการการรักษายาบาลข้าราชการ หากแพทย์พิจารณาว่าผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการตรวจทางพันธุกรรม ครอบครัวของผู้ป่วยต้องแบกรับภาระค่าใช้จ่ายเอง ในกรณีที่ครอบครัวของผู้ป่วยไม่สามารถแบกรับภาระค่าใช้จ่ายได้ อาจต้องดำเนินการให้พนักงานสงเคราะห์เข้ามามีบทบาท หรือใช้วิธีการขอทุนวิจัยเพื่อใช้ในการวิจัย และวินิจฉัยผู้ป่วยในคราวเดียวกัน ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวสร้างความยุ่งยากให้กับแพทย์ผู้รักษา

แม้ว่าการตรวจรหัสพันธุกรรมจะมีราคาสูงแต่การศึกษาในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ประเทศออสเตรเลีย และประเทศแคนาดา (19-22) พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรมมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES หากมีการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทย จะทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อผู้กำหนดนโยบายในการตัดสินใจพิจารณานำการตรวจชนิดนี้เข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

และเป็นหลักฐานสำคัญในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อสนับสนุนการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในการวินิจฉัยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับประเทศ นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดประโยชน์ในการนำข้อมูลไปใช้ในประเทศกำลังพัฒนาเช่นเดียวกับประเทศไทย

1.2 การทบทวนวรรณกรรม

1.2.1 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจทางพันธุกรรม

มีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ได้แก่ การตรวจรหัสพันธุกรรม TGP การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และการตรวจรหัสพันธุกรรม GS ในประเทศแคนาดา ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศเยอรมนี ซึ่งการตรวจรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีต่าง ๆ นำไปสู่การตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุของการชักได้ร้อยละ 27.1-68 ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา

จากการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจรหัสพันธุกรรม พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรมสามารถเพิ่มการตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ใช้การตรวจรหัสพันธุกรรม ซึ่งการค้นพบการกลายพันธุ์ในยีนบางชนิดทำให้เข้าใจกลไกการเกิดโรค และอาจนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมได้ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *SCN1A* ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากันชักที่ต้านการทำงานของช่องโซเดียมไอออน (sodium channel blockers) เช่น ยา phenytoin ผู้ป่วยโรคลมชักที่เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *KCNT1* การให้ยาที่กระตุ้นการทำงานของช่องโพแทสเซียมไอออน (K channel agonist) เช่น quinidine จะช่วยให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการชักน้อยลงหรือหยุดชักและมีพัฒนาการที่ดีขึ้นได้ (23–25) (รายละเอียดดังตารางที่ 1)

1.2.2 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรมในประเทศออสเตรเลีย และประเทศแคนาดา พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรมเพิ่มการวินิจฉัยสาเหตุของโรค และบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการตรวจทางพันธุกรรมสามารถลดต้นทุนการตรวจด้วยวิธีอื่นได้ นอกจากนี้ การศึกษาของ Howell (20) และการศึกษาของ Demos (21) แสดงให้เห็นว่าการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในระยะแรกของการตรวจวินิจฉัยมีต้นทุนที่ต่ำกว่าการตรวจรหัสพันธุกรรมภายหลังการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน (รายละเอียดดังตารางที่ 2)

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจทางพันธุกรรมที่พบล้วนเป็นการศึกษาในประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งมีรายได้ต่อหัวประชากรสูงกว่าประเทศไทย และในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทประเทศไทย

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของการตรวจหาลำดับพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการชัก

การศึกษา	ประเทศ	มาตรการที่ประเมินและ มาตรการเปรียบเทียบ	ประชากร	ผลลัพธ์ที่วัดได้ของมาตรการที่สนใจ (เทียบกับมาตรการเปรียบเทียบ)	
				การวินิจฉัยสาเหตุของ โรค	รายละเอียด
Mercimek – Mahmutoglu และคณะ ค.ศ. 2015 (10)	แคนาดา	การตรวจหาลำดับพันธุกรรม TGP เปรียบเทียบกับวิธีการวินิจฉัยด้วยวิธี มาตรฐาน เช่น การตรวจทางคลินิก การตรวจการตอบสนองต่อ pyridoxine/P5P การตรวจสาร Peracetic acid (28) urine organic acid (UOA) amino acid ในน้ำไขสันหลัง (CFS AA) น้ำตาล กลูโคสในน้ำไขสันหลัง (CSF glucose)	ผู้ป่วย Intractable epilepsy ที่มี global developmental delay (GDD) และ cognitive dysfunction	ร้อยละ 27.1 (ร้อยละ 14.4)	การตรวจหาลำดับพันธุกรรม TGP พบ การกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุ ของโรคลมชัก ได้แก่ <i>SCN1A</i> (4 ราย), <i>SCN2A</i> (2 ราย), <i>SCN8A</i> (1 ราย), <i>KCNQ2</i> (2 ราย), <i>STXBP1</i> (3 ราย), <i>PCDH19</i> (1 ราย), และ <i>SLC9A6</i> (Christianson syndrome) (1 ราย)
Allen และ คณะ ค.ศ. 2016 (11)	-	การตรวจหาลำดับพันธุกรรม ES	ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักกลุ่ม Early onset Epileptic encephalopathies (EOEE) ที่ไม่สามารถระบุ สาเหตุของโรคได้	ร้อยละ 22	การตรวจหาลำดับพันธุกรรม ES พบ การกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุ ของโรคลมชัก ได้แก่ ยีน <i>STXBP1</i> (3 ราย), <i>KCNB1</i> (2 ราย), <i>KCNT1</i> , <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>GRIN2A</i> , <i>DNM1</i> , <i>KCNA2</i> และยีนใหม่ที่อาจเกี่ยวข้อง คือ ยีน <i>GRIA3</i> และ <i>CPA6</i>

การศึกษา	ประเทศ	มาตรการที่ประเมินและ มาตรการเปรียบเทียบ	ประชากร	ผลลัพธ์ที่วัดได้ของมาตรการที่สนใจ (เทียบกับมาตรการเปรียบเทียบ)	
				การวินิจฉัยสาเหตุของ โรค	รายละเอียด
Tarailo- Graovac และ คณะ ค.ศ. 2016 (22)	สหรัฐอเมริกา แคนาดา สหราชอาณาจักร กรีซ และ ซาอุดีอาระเบีย	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบ ประสาท รวมถึงอาการชัก	ร้อยละ 68	1) การตรวจรหัสพันธุกรรม ES นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการดูแล รักษาในผู้ป่วย 18 ราย ได้แก่ การ ลดการคัดกรองที่ไม่จำเป็น (4 ราย) ลดการใช้ Chemotherapy หรือ system cell transplantation (3 ราย) ได้รับการรักษาที่แม่นยำมาก ขึ้น เช่น การเสริม 5 - hydroxytryptophan levodopa carbidopa serine และ folinic acid (5 ราย) และได้รับการรักษาที่ จำเพาะกับความผิดปกติระดับเซลล์ หรือระดับโมเลกุล (7 ราย) 2) การตรวจรหัสพันธุกรรม ES นำไปสู่การค้นพบความผิดปกติในพื ้องของผู้ป่วยในอีก 9 ครอบครัว
Stodberg และคณะ ค.ศ. 2020 (4)	เยอรมนี	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และ GS	ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่อายุ ต่ำกว่า 2 ปีจำนวน 116 ราย	ร้อยละ 58	1) การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และ GS ในช่วงที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการ ชักจะสามารถหลีกเลี่ยงการตรวจ วินิจฉัยสาเหตุของโรคด้วยวิธี

การศึกษา	ประเทศ	มาตรการที่ประเมินและ มาตรการเปรียบเทียบ	ประชากร	ผลลัพธ์ที่วัดได้ของมาตรการที่สนใจ (เทียบกับมาตรการเปรียบเทียบ)	
				การวินิจฉัยสาเหตุของโรค	รายละเอียด
					มาตรฐานหรือการตรวจรหัสพันธุกรรมอื่น ๆ (13 ราย) 2) การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และ GS สามารถลดระยะเวลาในการวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้ (5 ราย)
Boonsimma และคณะ ค.ศ. 2023 (26)	ไทย	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และ GS	ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่อายุไม่เกิน 1 ปีจำนวน 103 ราย	ร้อยละ 64	1) การตรวจรหัสพันธุกรรม ES เป็นลำดับแรกของการส่งตรวจทางเวชพันธุศาสตร์ สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยร้อยละ 62 (64 ราย) การตรวจ GS เพิ่มเติมเฉพาะรายช่วยเพิ่มการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอีก ร้อยละ 2 (2 ราย) 3) การตรวจพบสาเหตุนำไปสู่การรักษาจำเพาะ และหยุดอาการชักได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน ALDH7A1 ซึ่งพบมากถึงร้อยละ 6 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจหีสพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการชัก

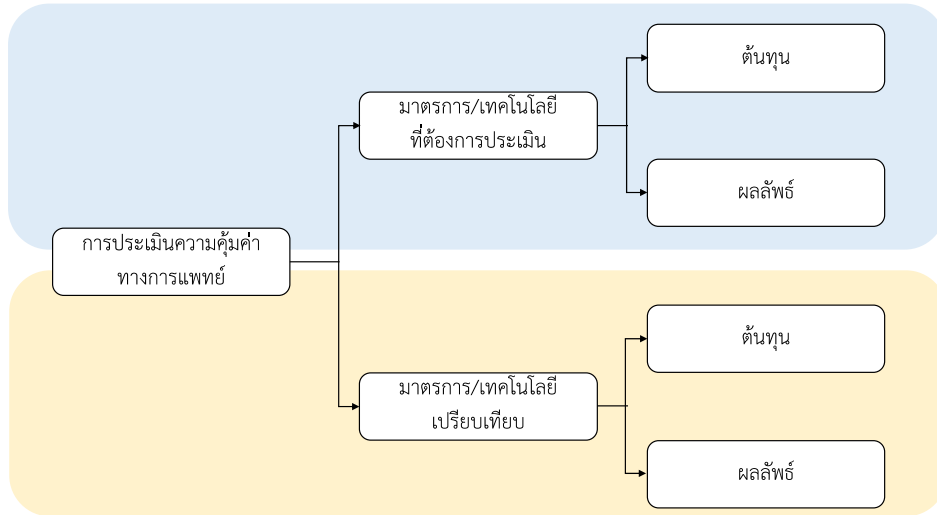
การศึกษา	Palmer และคณะ (19)	Howell และคณะ (20)	Demos และคณะ (21)	Fernandez และคณะ (27)
ประเภทของบทความ	บทความวิจัยฉบับเต็ม	บทความวิจัยฉบับเต็ม	บทความวิจัยฉบับเต็ม	บทคัดย่อ
ชื่อวารสาร	WILEY Molecular Genetics & Genomic medicine	Epilepsia	Frontiers in Neurology	Neurology
ปีที่ตีพิมพ์	ค.ศ. 2018	ค.ศ. 2018	ค.ศ. 2019	ค.ศ. 2019
ประเทศที่ทำการศึกษา	ออสเตรเลีย (รัฐซิดนีย์)	ออสเตรเลีย (รัฐวิทอเรีย)	แคนาดา	-
รูปแบบการศึกษา	การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล	การวิเคราะห์อภิมานของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล
ประชากร	ผู้ป่วยโรค Epileptic encephalopathy ที่เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยทารกและไม่ทราบผลการวินิจฉัยภายหลังได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก, การตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อ, การตรวจทางโครโมโซม, การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging หรือ MRI) และการ	ทารกที่มีภาวะชักรุนแรง (severe epilepsies infants หรือ SEI) ที่เกิดในประเทศออสเตรเลีย	ผู้ป่วยที่มีอาการชักครั้งแรกเมื่ออายุต่ำกว่า 5 ปี และไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคได้ภายหลังได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจ EEG MRI brain และ chromosomal microarray หรือ CMA	ผู้ป่วยลมชักที่ไม่ทราบสาเหตุ

การศึกษา	Palmer และคณะ (19)	Howell และคณะ (20)	Demos และคณะ (21)	Fernandez และคณะ (27)
	ตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalography หรือ EEG)			
มาตรการที่สนใจ	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในรูปแบบ trio หรือ tES	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจรหัสพันธุกรรม 3 วิธี ได้แก่ CMA, Epilepsy panel (EP) และ ES
มาตรการที่เปรียบเทียบ	การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี มาตรฐาน	การตรวจวินิจฉัยอื่น ที่ไม่ใช่ การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจวินิจฉัยอื่น ที่ไม่ใช่การ ตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจวินิจฉัยอื่น ที่ไม่ใช่การ ตรวจรหัสพันธุกรรม
ระยะเวลาการศึกษา	มกราคม ค.ศ. 2000 - ธันวาคม ค.ศ. 2013	ปี ค.ศ. 2011 - 2013	ธันวาคม ค.ศ 2014 - กันยายน ค.ศ. 2018	-
สกุลเงิน	ดอลลาร์ออสเตรเลีย (AUD)	ดอลลาร์สหรัฐ (USD)	ดอลลาร์แคนาดา (CAD)	ดอลลาร์สหรัฐ (USD)
ผลลัพธ์ที่วัดได้ของมาตรการที่ สนใจ (เทียบกับมาตรการ เปรียบเทียบ)	ร้อยละ 50 (ร้อยละ 6.2)	ร้อยละ 55 (ร้อยละ 45)	ร้อยละ 33	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถวินิจฉัยสาเหตุของโรค ได้มากที่สุด ร้อยละ 45 รองลงมา คือ การตรวจรหัส พันธุกรรม EP และ CMA (ร้อย ละ 23 และ ร้อยละ 8 ตามลำดับ)
อัตราส่วนต้นทุนและ ประสิทธิผล	การตรวจรหัสพันธุกรรม tES ในการวินิจฉัยสาเหตุของโรคมึ ต้นทุนที่ต่ำกว่าการตรวจ วินิจฉัยสาเหตุด้วยวิธี	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในช่วงแรกของการวินิจฉัย สาเหตุจะมีต้นทุนต่ำกว่าการ ตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES มี ต้นทุนต่ำกว่าการวินิจฉัยด้วยวิธี มาตรฐานอื่น ๆ 1,290 CAD ต่อราย ในผู้ป่วยที่ได้รับการ	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES มี ต้นทุนต่ำที่สุด 15,000 USD ต่อการวินิจฉัย แต่เมื่อมีการ ปรับค่าตาม publication bias

การศึกษา	Palmer และคณะ (19)	Howell และคณะ (20)	Demos และคณะ (21)	Fernandez และคณะ (27)
	มาตรฐาน โดยสามารถลด ต้นทุนได้ 5,236 AUD ต่อการ วินิจฉัยสาเหตุที่เพิ่มขึ้น	ภายหลังการตรวจวินิจฉัย สาเหตุด้วยวิธีมาตรฐานอื่น ๆ 61,055 USD และมี ต้นทุนต่ำกว่าการไม่ใช้การ ตรวจรหัสพันธุกรรม ES 7,047 USD ต่อการวินิจฉัย สาเหตุที่เพิ่มขึ้น	วินิจฉัยสาเหตุมาเป็นระยะเวลา น้อยกว่า 6 เดือน และ 5,110 CAD ต่อราย ในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยสาเหตุมาเป็น ระยะเวลามากกว่า 6 เดือน	พบว่า การตรวจวินิจฉัย EP มี ต้นทุนต่ำที่สุด 15,848 USD ต่อการวินิจฉัย รองลงมาคือ การตรวจรหัสพันธุกรรม ES และ CMA ตามลำดับ

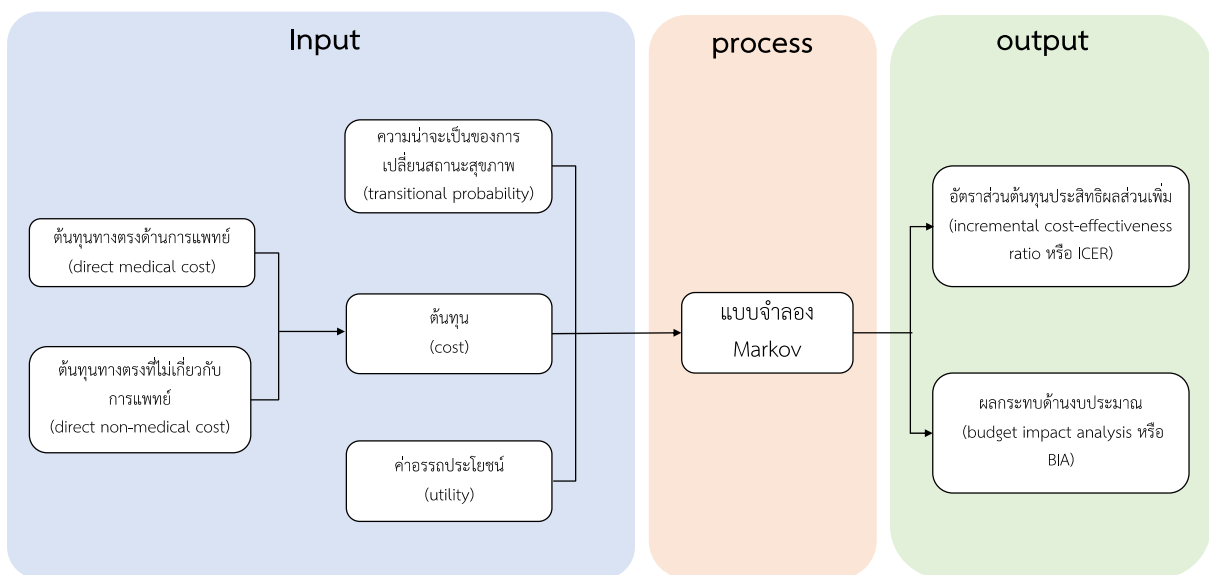
1.3 กรอบแนวคิด

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ (full economic evaluation) คือ การเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของมาตรการหรือเทคโนโลยีที่ต้องการประเมินกับมาตรการหรือเทคโนโลยีเปรียบเทียบ ดังรูปที่ 1 โดยต้นทุนจะวัดเป็นหน่วยของเงิน ในขณะที่ผลลัพธ์อาจวัดเป็นผลได้ทางคลินิก เช่น จำนวนผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคได้ หรือหน่วยของเงินตรา หรือค่าอรรถประโยชน์ (utility) เช่น ปีสุขภาวะ (28)



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES นำข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ และค่าอรรถประโยชน์มาวิเคราะห์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ทำนายต้นทุน และผลลัพธ์ตลอดปีชีวิตของผู้ป่วยเพื่อหาอัตราส่วนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) และประมาณการผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis หรือ BIA) ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กรอบแนวคิดของการศึกษา

1.4 วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และความเป็นไปได้ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยมีวัตถุประสงค์เฉพาะดังนี้

- 1) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis หรือ CUA) ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในบริบทประเทศไทย
- 2) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis หรือ BIA) ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่มีต่อระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ
- 3) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาสำหรับบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย

2.1 ระเบียบวิธีวิจัย

2.1.1 รูปแบบการศึกษา

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาวะ อ้างอิงตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปี พ.ศ. 2552 และ พ.ศ. 2556 รวมถึงวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณหากมีการบรรจุการตรวจทางพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี ES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

2.1.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

■ เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักแบบใช้ยาชนิดเดียวหรือใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด ด้วยชนิด ขนาด และเวลาที่เหมาะสมหรือเป็นเวลาประมาณ 2 ปี แล้วยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้ (1,5)

■ เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกที่แพทย์สามารถวินิจฉัยสาเหตุของโรคลมชักได้ว่าเป็นโรคใดโรคหนึ่ง เช่น กลุ่มอาการ Miller-Dieker กลุ่มอาการ Wolf-Hirschhorn เป็นต้น

2.1.3 มาตรการที่สนใจ

มาตรการที่สนใจ คือ การตรวจรหัสพันธุกรรม ES¹ ในรูปแบบ trio หรือ tES ซึ่งเป็นการตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วย บิดา และมารดาของผู้ป่วย ประกอบด้วยขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์ดังนี้

- 1) การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว (pretest counseling)
- 2) การเก็บตัวอย่างเลือดและสกัด DNA (blood sample acquisition & DNA extraction) ของผู้ป่วย บิดา และมารดาของผู้ป่วย
- 3) การระบุลำดับเบส (sequencing)
- 4) การวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยีชีวสารสนเทศ (bioinformatics analysis)
- 5) การแปลผล (interpretation)
- 6) การแจ้งผลกับครอบครัว (posttest counseling)

2.1.4 มาตรการเปรียบเทียบ

มาตรการที่ใช้ในการเปรียบเทียบ คือ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานที่มีในประเทศไทย (standard diagnostic practice) ดังนี้

¹ในบางการศึกษาอาจใช้คำว่า การตรวจรหัสพันธุกรรมชนิด WES ซึ่งหมายถึงการตรวจชนิดเดียวกัน

- 1) การตรวจทางภาพรังสีวินิจฉัย ได้แก่ brain ultrasonography, computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) scan
- 2) การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง
- 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี ได้แก่ complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, calcium, magnesium, phosphate, liver function, ammonia, lactate, cerebrospinal fluid: cell count, cell differentiation, protein, glucose, gram stain, culture, cerebrospinal fluid amino acid analysis, plasma amino acid, urine organic acid, dried blood spot for tandem mass electrophotometry
- 4) การตรวจทางพันธุกรรมด้วยเทคนิคอื่น ๆ ที่สามารถตรวจได้ในประเทศไทย ได้แก่ karyotyping, microarray, fluorescent in situ hybridization, mitochondria DNA sequencing, Sanger sequencing
- 5) การตรวจพิเศษอื่น ๆ เช่น skin, muscle biopsy, electromicroscopy

2.1.5 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาช่วยให้แพทย์ระบุสาเหตุของโรคได้ถูกต้องมากขึ้น และนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยมีความถี่ในการชักลดลงหรือสามารถควบคุมอาการชักได้ ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและ/หรือมีอายุขัยเพิ่มมากขึ้น

การศึกษานี้จึงวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีสุขภาพ (Quality-Adjusted Life-Years หรือ QALYs) ที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เปรียบเทียบกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทั้งด้านคุณภาพ คือ ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่อย่างสมบูรณ์โดยใช้ค่าอรรถประโยชน์ และด้านปริมาณ คือ จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น ดังสมการ

$$\text{QALYs} = \text{ปีชีวิต} \times \text{ค่าอรรถประโยชน์ (utility)}$$

2.1.6 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ศึกษาต้นทุนในมุมมองทางสังคม (societal perspective) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ (budget holder perspective)

2.1.7 ระยะเวลา

กำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ตลอดชีพของผู้ป่วย เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

2.1.8 การปรับค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่ต่างเวลา

การปรับต้นทุนจากในอดีตให้เป็นปีปัจจุบันทำการปรับด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index หรือ CPI) เพื่อให้เป็นมูลค่าเงินในปีที่วิเคราะห์ (พ.ศ. 2565) ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{CPI ปี 2565}}{\text{CPI ปี } t} \times \text{ต้นทุน ณ ปีที่ } t$$

เนื่องจากกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนหรือผลประโยชน์มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี การศึกษานี้จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 ต่อปี คำนวณจากสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{มูลค่าในอนาคต}}{(1 + \text{อัตราลด})^{\text{เวลา ณ ปีที่ } t}}$$

อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

2.1.9 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

การวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์ใช้แบบจำลองผสมระหว่างแบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ (decision tree model) และแบบจำลองมาร์คอฟ ดังรูปที่ 3

1) แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ

แสดงสถานการณ์ของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยเริ่มต้นจากผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยทางเลือกต่าง ๆ ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

หลังจากนั้น จะเป็นการจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยภายหลังการตรวจวินิจฉัย ประกอบด้วย 5 สถานะ ตามความถี่ของการชัก ได้แก่ 1) สถานะไร้การชัก 2) สถานะความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน 3) สถานะความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน 4) สถานะความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน และ 5) เสียชีวิต โดยสถานะสุขภาพในแบบจำลองมาจากการศึกษาของ Selai (29)

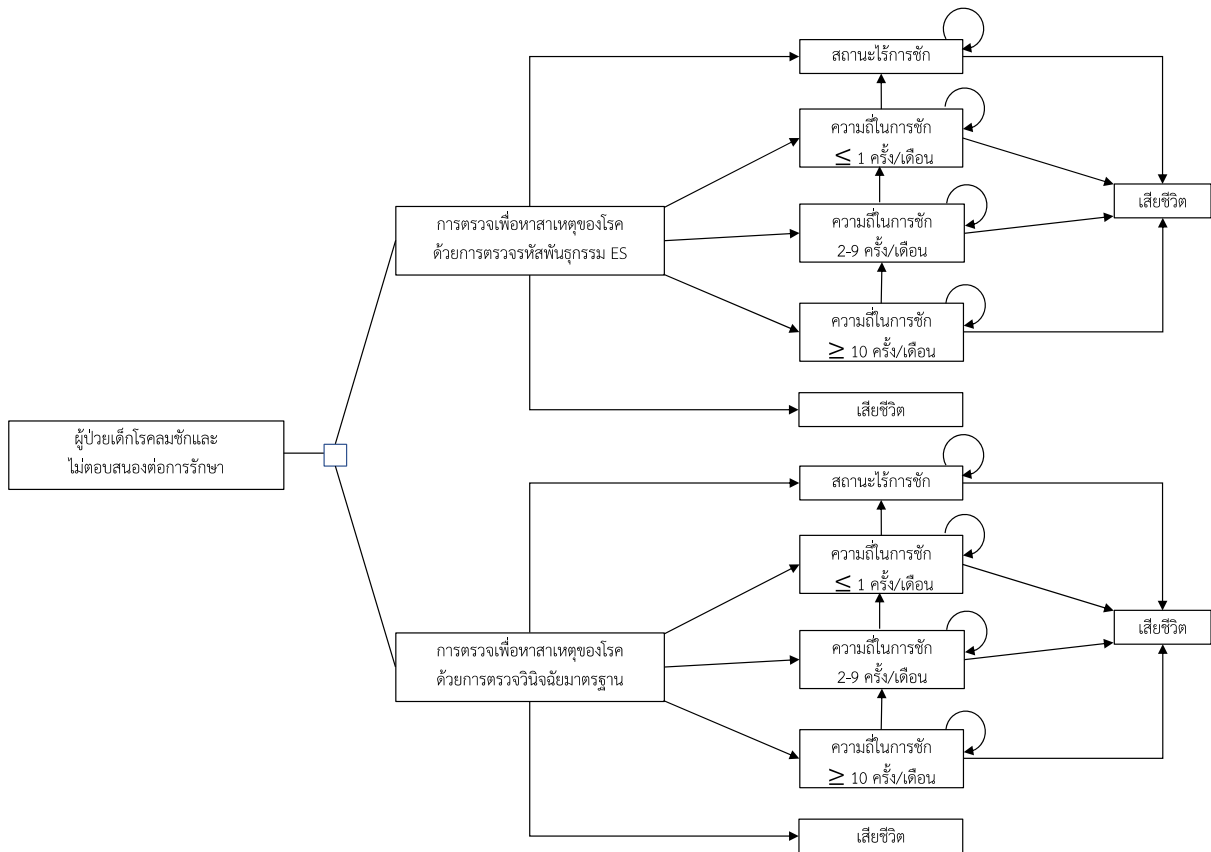
2) แบบจำลองมาร์คอฟ

แบบจำลองมาร์คอฟแสดงการดำเนินไปของโรคลมชักจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต โดยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคลมชักด้วยทางเลือกต่าง ๆ ในแบบจำลอง decision tree ผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่จะมีการดำเนินไปของโรคประกอบด้วยสถานะสุขภาพ 4 สถานะ ได้แก่ 1) สถานะไร้การชัก 2) สถานะความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน 3) สถานะความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน 4) สถานะความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน

เส้นลูกศรที่ออกจากสถานะต่าง ๆ หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยจะเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่ง ซึ่งรูปแบบการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้มาจากการศึกษาของ Sillanpää (30) รวมถึงความเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

2.1.10 สมมติฐานของแบบจำลอง

- 1) กำหนดให้มีการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพทุก 1 ปี (cycle length)
- 2) ผู้ป่วยจะเริ่มเข้าสู่สถานะสุขภาพต่าง ๆ หลังจากที่ได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคใน cycle ที่ 0
- 3) การเปลี่ยนสถานะสุขภาพจะเริ่มตั้งแต่ cycle ที่ 1 เป็นต้นไป โดยมีเงื่อนไขว่า
 - 3.1) การพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้นจะพัฒนาไปตามลำดับขั้นเท่านั้น เช่น เดิมผู้ป่วยมีความถี่ในการชัก $2-9$ ครั้งต่อเดือน ในปีถัดไปหากผู้ป่วยมีการพัฒนาของโรคไปในทางที่ดีขึ้นจะสามารถย้ายไปในสถานะสุขภาพที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือนเท่านั้น ไม่สามารถย้ายไปในสถานะไร้การชักได้ เป็นต้น
 - 3.2) การพัฒนาของโรคในทางที่แย่ลง คือ การเสียชีวิต ซึ่งรวมการเสียชีวิตจากโรคลมชักและสาเหตุอื่น ๆ



รูปที่ 3 แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟที่ใช้ร่วมกันในการวิเคราะห์ข้อมูล

2.1.11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็นการนำเทคโนโลยีด้านพันธุศาสตร์มาใช้ในการดูแลผู้ป่วยตามหลักของการแพทย์เฉพาะบุคคล (Personalized Medicine) การศึกษาเกี่ยวกับการแพทย์เฉพาะบุคคลมักมีข้อจำกัดด้านขนาดประชากรตัวอย่าง เนื่องจากงานวิจัยส่วนมากทำในผู้ป่วยโรคหายาก ประกอบกับแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาที่ไม่จำเพาะเจาะจงทำให้ไม่สามารถ

ดำเนินการวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมได้ (Randomized Controlled Trial หรือ RCT) นักวิจัยจึงยอมรับข้อมูลที่ได้จากการวิจัยเชิงสังเกตโดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาย้อนหลังไปในอดีต (Historical study) ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการวิจัยเชิงสังเกตที่ใช้อย่างกว้างขวางในการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการแพทย์เฉพาะบุคคล

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการแพทย์เฉพาะบุคคลเป็นการเปรียบเทียบระหว่างต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของ 2 สถานการณ์ คือ 1) สถานการณ์ที่มีการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยด้วยการแพทย์เฉพาะบุคคล และ 2) สถานการณ์ที่ไม่มีการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยด้วยการแพทย์เฉพาะบุคคล ซึ่งเป็นสถานการณ์ที่ไม่เกิดขึ้นจริง ในกรณีนี้นักวิจัยผู้ทราบผลการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีการแพทย์เฉพาะบุคคลจะเป็นผู้ให้ข้อมูลต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยในสถานการณ์ที่ไม่มีการวินิจฉัยและรักษาด้วยการแพทย์เฉพาะบุคคลเปรียบเสมือนว่าเป็นกลุ่มควบคุมในงานวิจัยแบบ RCT วิธีการดังกล่าวมักเรียกว่า Self-historical control หรือ SHC ซึ่งวิธีการนี้มีแนวโน้มที่จะเกิดความลำเอียงหรืออคติได้ง่ายกว่าวิธีการวิจัยแบบ RCT คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษา “โครงการวิจัยย่อยเพื่อประเมินความเที่ยงตรงแม่นยำของวิธีการศึกษาย้อนหลังไปในอดีต เพื่อประมาณต้นทุนและผลลัพธ์สำหรับการประเมินความคุ้มค่าของการแพทย์เฉพาะบุคคล” (31) ข้อมูลจากการศึกษาจะนำไปใช้ในสถานการณ์ที่ไม่มีการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยด้วยการแพทย์เฉพาะบุคคล เพื่อลดอคติที่อาจเกิดจากวิธีการ SHC

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ สำหรับข้อมูลของสถานการณ์ที่ไม่มีการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยด้วยการแพทย์เฉพาะบุคคล ซึ่งเป็นสถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจหีสพันธุกรรม ES (ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน) ใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยของการศึกษานี้ ทั้งนี้ ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองถูกนำเสนอในการประชุมผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาถึงความเหมาะสมของตัวแปร

■ อุตการณ์ของโรคที่สนใจในการศึกษา

อุบัติการณ์ของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ พบว่า มีอุบัติการณ์ 0.5-1.0 รายต่อการเกิดมีชีพ 1,000 ราย (2-4)

■ ข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับบริการตรวจหีสพันธุกรรม ES ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 104 ราย พบว่า เป็นผู้ป่วยชาย 56 ราย และผู้ป่วยหญิง 48 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 82 ราย (ร้อยละ 79) และกลุ่มที่รับปรึกษาจากโรงพยาบาลอื่นในเขตกรุงเทพมหานคร เชียงใหม่ เชียงราย พิชณุโลก นครสวรรค์ นครราชสีมา และสงขลา 22 ราย (ร้อยละ 21) โดยสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชักก่อนเข้ารับการรักษา ≥ 10 ครั้งต่อเดือน มากที่สุด (ร้อยละ 63) รองลงมาคือ ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน (ร้อยละ 19) และความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน (ร้อยละ 4) ตามลำดับ (31)

การวิเคราะห์สัดส่วนผู้ป่วยในการศึกษา ใช้วิธีการจัดกลุ่มผู้ป่วยตามประโยชน์ที่ได้รับจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES โดยพิจารณาจากความเป็นไปได้ของการระบุสาเหตุของโรค และแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน (Non-ES) แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

- 1) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคลมชัก และมีแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน มีจำนวนผู้ป่วย 37 ราย
- 2) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถระบุสาเหตุของโรคลมชัก และมีผลเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน มีจำนวนผู้ป่วย 63 ราย
- 3) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถระบุสาเหตุของโรคลมชัก แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน มีจำนวนผู้ป่วย 4 ราย
- 4) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานสามารถระบุสาเหตุของโรคลมชัก แต่การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคลมชักได้ ซึ่งไม่พบผู้ป่วยในสถานการณ์นี้ ผู้วิจัยจึงไม่นำสถานการณ์นี้มาศึกษาในแบบจำลอง

ผลที่ได้จากการจัดกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาถูกนำมาใช้เป็นข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์สถานการณ์รากฐาน (base case) คือ สัดส่วนของผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 36: 60: 4 (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 กลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามประโยชน์ที่ได้รับจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

	ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4	
	Non-ES	ES	Non-ES	ES	Non-ES	ES	Non-ES	ES
การระบุสาเหตุของโรค	ไม่	ไม่	ไม่	ได้	ได้	ได้	ได้	ไม่
แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย	Reference	ไม่แตกต่าง	Reference	แตกต่าง	Reference	ไม่แตกต่าง	Reference	แตกต่าง
สัดส่วนผู้ป่วย (% , จำนวน)	36% (37)		60% (63)		4% (4)		0% 0	

■ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ความน่าจะเป็นของการตรวจพบว่าผู้ป่วยอยู่ในสถานะสุขภาพใดภายหลังการตรวจหาสาเหตุของโรค หรือการเข้าสู่สถานะสุขภาพตามแบบจำลองมาร์คอฟ ใน cycle ที่ 0 ของสถานการณ์ที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ได้จากการรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 104 ราย มีผู้ป่วยที่มีข้อมูลความถี่ในการชักก่อนและหลังการรักษาทั้งสิ้น 79 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มที่คณะผู้วิจัยใช้วิเคราะห์ข้อมูลสถานะสุขภาพ

สำหรับสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน เป็นสถานการณ์ที่ไม่เกิดขึ้นจริง ใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยในส่วนของการทำงานการดำเนินไปของโรค โดยใช้ข้อมูลจากแพทย์กลุ่มที่ไม่ทราบผลการวินิจฉัยของผู้ป่วย (รายละเอียดดังภาคผนวก ข) ข้อมูลดังกล่าวถูกนำมาวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ แสดงดังตารางที่ 4

ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transition probabilities) ตามแบบจำลองมาร์คอฟตั้งแต่ cycle ที่ 1 เป็นต้นไป ได้จากการศึกษาของ Sillanpää (30) ซึ่งเป็นเพียงการศึกษาเดียวที่มีการรายงานการวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักในแต่ละช่วงเวลา การคำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพแสดงดังภาคผนวก ค และค่าของตัวแปรแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ค่าความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ (cycle ที่ 0) จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งอ้างอิง
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ภายหลังจากตรวจรหัสพันธุกรรม ES				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	0.036	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.214	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.214	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.429	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
เสียชีวิต	Dirichlet	0.107	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ภายหลังจากตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	0.000	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.096	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.130	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.667	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
เสียชีวิต	Dirichlet	0.107	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ภายหลังจากตรวจรหัสพันธุกรรม ES				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	0.106	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.362	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.277	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.106	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
เสียชีวิต	Dirichlet	0.149	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ภายหลังจากตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	0.043	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.140	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)

ตัวแปร	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	แหล่งอ้างอิง
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.202	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.466	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
เสียชีวิต	Dirichlet	0.149	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ภายหลังจากตรวจหัตถ์พันธุกรรม ES				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	1.000	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.000	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.000	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.000	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
เสียชีวิต	Dirichlet	0.000	N/A	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ภายหลังจากตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน				
สถานะไร้การชัก	Dirichlet	0.860	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.060	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.060	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	Dirichlet	0.020	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)
เสียชีวิต	Dirichlet	0.000	N/A	โครงการวิจัยย่อย (31)

ตารางที่ 5 ค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่ใช้ในแบบจำลอง

สถานะสุขภาพเริ่มต้น	สถานะสุขภาพที่เปลี่ยนแปลง	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	แหล่งอ้างอิง
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพใน cycle ที่ 1-10					
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	สถานะไร้การชัก	เบต้า	0.098	0.098	(30)
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.263	0.263	(30)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.127	0.127	(30)
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพใน cycle ที่ 11-25					
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	สถานะไร้การชัก	เบต้า	0.042	0.042	(30)
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.069	0.069	(30)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.018	0.018	(30)
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพใน cycle ที่ 26-40					
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	สถานะไร้การชัก	เบต้า	0.077	0.077	(30)
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.004	0.004	(30)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน	เบต้า	0.045	0.045	(30)
อัตราการเสียชีวิต					
สถานะไร้การชัก	เสียชีวิต	แกมม่า	อัตราการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป	N/A	ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ
ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	เสียชีวิต	แกมม่า	อัตราการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป	N/A	
ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	เสียชีวิต	แกมม่า	7.52 เท่า ของอัตราการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป	2.647	(32)
ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	เสียชีวิต	แกมม่า	7.52 เท่า ของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน	7.007	(32)

■ ต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองรวมต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1) **ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost)** ได้แก่ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย (management cost) ทั้งในรูปแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน เช่น ค่าตรวจประเมินต่าง ๆ ที่ไม่ใช่การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ค่าหัตถการ ค่าบริการทางการแพทย์ ค่ายา ได้จากการสืบค้นข้อมูล ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาด้วยโรคลมชักที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จนถึงการรักษาครั้งล่าสุด จำแนกข้อมูลเป็น 2 ช่วง ตามวันที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

1.1) **ค่าใช้จ่ายก่อนการตรวจรหัสพันธุกรรม ES** วิเคราะห์จำแนกตามกลุ่มของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายก่อนการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับ 410,778 บาท 261,690 บาท และ 392,535 บาท ตามลำดับ และมีค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน แสดงดังตารางที่ 6 การที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีค่าใช้จ่ายก่อนการตรวจรหัสพันธุกรรมที่แตกต่างกัน เนื่องจากความแตกต่างของกระบวนการดูแลรักษาในแต่ละโรค สำหรับปัจจัยด้านความรุนแรงของการชักในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p -value = 0.299 รายงานด้วย Fisher Exact test)

1.2) **ค่าใช้จ่ายหลังได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES หรือค่าใช้จ่ายในการตรวจรักษาและติดตามอาการ** ได้จากการคำนวณค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายรายปีจำแนกตามสถานะของการชัก สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานจะมีค่าใช้จ่ายในการตรวจรักษาและติดตามอาการส่วนเพิ่ม ได้แก่ การตรวจ MRI brain, chromosomal microarray, urine organic acid และ plasma amino acid ซึ่งได้จากความคิดเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในคณะผู้วิจัย จากนั้นนำค่าใช้จ่ายของการตรวจในแต่ละรูปแบบมาหาค่าเฉลี่ย และคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายส่วนเพิ่มในแบบจำลอง cycle ที่ 0 ช่วง 6 เดือนหลังการตรวจหาสาเหตุของโรค และใน cycle ที่ 1

2) **ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)** ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษาและค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแล รวมทั้งค่าเสียเวลาของผู้ดูแลเมื่อมีการพาผู้ป่วยไปติดตามการรักษาที่โรงพยาบาล อ้างอิงข้อมูลจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (33) ทั้งนี้ ข้อมูลความถี่ของการนัดติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกกับแพทย์เฉพาะทางได้จากความคิดเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ กำหนดให้ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะไร้การชัก พบแพทย์ทุก 6 เดือน รวมปีละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน พบแพทย์ทุก 4 เดือน รวมปีละ 3 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน พบแพทย์ทุก 3 เดือน รวมปีละ 4 ครั้ง และผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน และผู้ป่วยที่เสียชีวิต พบแพทย์เดือนละครั้ง รวมปีละ 12 ครั้ง รายละเอียดของตัวแปรด้านต้นทุน แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ประเภทของต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลอง

ข้อมูลต้นทุน	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย (บาท)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์				
ค่าบริการตรวจรหัสพันธุกรรม tES	ฟิกซ์	50,000	N/A	รพ.จุฬาลงกรณ์
ค่าใช้จ่ายก่อนการตรวจรหัสพันธุกรรม ES (บาท/ปี)				
ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1	แกมม่า	410,778	209,473	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2	แกมม่า	261,690	64,711	
ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3	แกมม่า	392,535	312,942	
ค่าใช้จ่ายหลังการตรวจรหัสพันธุกรรม ES (บาท/ปี)				
ผู้ป่วยสถานะไร้การชัก	แกมม่า	60,792	12,158	การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย รพ.จุฬาลงกรณ์
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	แกมม่า	118,314	23,663	
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	แกมม่า	270,359	54,072	
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	แกมม่า	282,174	56,435	
ผู้ป่วยเสียชีวิต (ใน cycle ที่ 0)	แกมม่า	149,062	29,812	
ค่าใช้จ่ายในการตรวจรักษาและติดตามอาการส่วนเพิ่ม กรณีไม่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES	ฟิกซ์	25,454	N/A	ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ และการคำนวณ
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์				
ค่าเดินทาง (บาท/คน)	แกมม่า	174	14.15	(33)
ค่าอาหาร (บาท/คน)	แกมม่า	64	6.53	(33)
ค่าเสียรายได้จากการทำงาน (บาท/วัน)	แกมม่า	440	N/A	การคำนวณ
จำนวนครั้งของ OPD visit ในระยะเวลา 1 ปี (ครั้ง)				
ผู้ป่วยสถานะไร้การชัก	ฟิกซ์	2	N/A	ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	ฟิกซ์	3	N/A	
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	ฟิกซ์	4	N/A	
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	ฟิกซ์	12	N/A	
ผู้ป่วยเสียชีวิต (ใน cycle ที่ 0)	ฟิกซ์	12	N/A	

▪ ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย

ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่าง ๆ ได้จากการศึกษาของ Fallah (34) และการศึกษาของ Selai (29) รายละเอียดของตัวแปรค่าอรรถประโยชน์แสดงตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ที่ใช้ในแบบจำลอง

สถานะสุขภาพ	รูปแบบการกระจาย	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	อ้างอิง
ผู้ป่วยสถานะไร้การชัก	เบต้า	0.94	0.0051	(34)
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	เบต้า	0.93	0.0051	(29)
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	เบต้า	0.90	0.0051	(29)
ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	เบต้า	0.80	0.0051	(29)

2.2 การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การดำเนินงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติดำเนินการจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รายละเอียดดังภาคผนวก ง

2.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

2.3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนหรือผลประโยชน์ของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชัก

การวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์ หรือ CUA เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพและคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ICER ระหว่างสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน หรือ Non-ES กับสถานการณ์ที่มีการตรวจรหัสพันธุกรรม ES โดยการวิเคราะห์หาผลต่างของต้นทุนและผลต่างของปีสุขภาวะใช้สูตรดังนี้

$$ICER = \frac{\text{Cost (ES)} - \text{Cost (Non-ES)}}{\text{QALYs (ES)} - \text{QALYs (Non-ES)}}$$

2.3.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองผู้วิจัยใช้วิธีการวิเคราะห์เป็น 3 วิธี ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) โดยการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ใช้การปรับค่าของตัวแปรเพิ่มขึ้นและลดลงร้อยละ 20 ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram

2) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 รอบ ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองพร้อมกันทุกตัวแปรในแบบจำลอง ตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวข้อมูล ได้แก่ เบต้า (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0 ถึง 1) เกมมา (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง $+\infty$) ล็อกนอร์มอล (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 , 1.0, >1) และ Dirichlet นำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น

3) การวิเคราะห์ฉากทัศน์ (scenario analysis)

- 3.1) เปลี่ยนอุบัติการณ์ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มและนำเสนอเป็นค่า ICER ที่แตกต่างกัน
- 3.2) ใช้ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยหลังจากการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐาน อ้างอิงข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยที่แพทย์กลุ่ม SHC เป็นผู้ให้ข้อมูล โดยนำเสนอเป็นค่า ICER ที่แตกต่างกัน

2.3.3 การวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบ (expected value of perfect information หรือ EVPI)

ข้อมูลจากการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองช่วยให้ทราบว่าเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลตัวแปรต่าง ๆ ในแบบจำลอง ผลการศึกษาและข้อสรุปของมูลค่าจะเปลี่ยนแปลงมาน้อยเพียงใด อย่างไรก็ตาม หากผู้กำหนดนโยบายหรือผู้วิจัยต้องการทราบว่าควรตัดสินใจเชิงนโยบายตามข้อมูลที่มีอยู่หรือไม่ การตัดสินใจดังกล่าวจะนำมาซึ่งความสูญเสียโอกาสในทางเศรษฐกิจมาน้อยเพียงใด หรือการชะลอการตัดสินใจเชิงนโยบายเพื่อทำวิจัยเพิ่มเติมและนำข้อมูลที่มีความแม่นยำมากขึ้นมาวิเคราะห์ใหม่อีกครั้งจะมีผลให้เกิดความคุ้มค่าที่มากขึ้นหรือไม่ ซึ่งการวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในแบบจำลอง หรือ EVPI สามารถตอบคำถามข้างต้นได้ แบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอน ดังนี้

1) การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลอง (Population EVPI) หลักการการวิเคราะห์นี้เป็นการมองมูลค่าของข้อมูลในแบบจำลองทุกตัวแปร โดยมีสมมติฐานว่า ผู้กำหนดนโยบายจะตัดสินใจในทางเลือกที่ให้ผลประโยชน์ทางเศรษฐกิจที่สูงที่สุด (maximum net monetary benefit หรือ maximum NMB) ในการศึกษาทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการสุ่มตัวแปรทุกตัวในคราวเดียวกันในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็นข้างต้นซึ่งสุ่มไว้แล้วจำนวน 1,000 รอบ และประมาณการผลประโยชน์ทางเศรษฐกิจที่จะเกิดขึ้นภายใต้เงื่อนไขที่ตัวแปรทุกตัวปราศจากความไม่แน่นอน (expected of maximum NMB หรือ $E_{\theta}max_jNB(j, \theta)$) โดยคำนวณค่าเฉลี่ยของทางเลือกที่ให้ผลประโยชน์สูงสุดทางเศรษฐกิจในแต่ละการสุ่มจำนวน 1,000 รอบ และนำมาเปรียบเทียบกับผลประโยชน์ทางเศรษฐกิจที่จะเกิดขึ้นจากทางเลือกที่มีค่าเฉลี่ยสูงสุด (maximum of expected NMB หรือ $max_jE_{\theta}NB(j, \theta)$) จากการสุ่ม 1,000 รอบ ซึ่งค่าหลังมักมีมูลค่าต่ำกว่ามูลค่าของค่าแรก ผลต่างดังกล่าวนับเป็นมูลค่าของการที่มีความไม่แน่นอนของข้อมูลในแบบจำลอง หรือ expected value of perfect information (EVPI) ดังสมการ

$$EVPI = E_{\theta}max_jNB(j, \theta) - max_jE_{\theta}NB(j, \theta)$$

เนื่องจากมาตรการนี้เป็นการตัดสินใจเชิงนโยบายระดับประเทศ ดังนั้น ผู้ที่ได้รับผลกระทบจึงเป็นผู้ป่วยทั้งหมดในประเทศไทย และผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าการตัดสินใจเชิงนโยบายจะมีผลคงอยู่อย่างน้อย 5 ปี ดังนั้น จึงนำปัจจัยทั้ง 2 มาคำนวณร่วมด้วย เรียกว่า การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลอง หรือ Population EVPI นำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยกราฟเส้น ที่แกน x แสดงค่าความเต็มใจจ่าย และแกน y แสดงมูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลอง

2) การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรแต่ละตัวในแบบจำลอง (Partial EVPI) การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรแต่ละตัวในแบบจำลอง หรือ Partial EVPI ใช้หลักการเดียวกับ Population EVPI ซึ่งต้องมีการสุ่มตัวแปรในแบบจำลองใหม่อีกครั้ง การสุ่มแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ การสุ่มรอบเล็ก และการสุ่มรอบใหญ่ สำหรับการสุ่มรอบเล็กจะทำการสุ่มทีละตัวแปรจำนวน 1,000 รอบ โดยกำหนดให้ตัวแปรอื่นมีค่าคงที่ จากนั้นทำการสุ่มรอบใหญ่ 1 ครั้งทุกตัวแปรพร้อม ๆ กัน แล้วกลับมาสุ่มรอบเล็กอีก 1,000 รอบ ทำเช่นนี้สลับกันไปมาจนครบ 1,000,000 รอบการสุ่ม ($1,000 \times 1,000$) สำหรับการวิเคราะห์มูลค่าของหนึ่งตัวแปร

ผลจากการสุ่มตัวแปรแสดงถึงมูลค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปร 1 ตัว เมื่อเทียบกับความไม่แน่นอนของตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลอง ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้กำหนดค่าเพดานความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ ผลการวิเคราะห์นำเสนอด้วยกราฟแท่ง ที่แกน x แสดงตัวแปรที่วิเคราะห์ และแกน y แสดงมูลค่าของตัวแปร

2.3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation)

1) การทดสอบความตรงเชิงปรากฏ (Face validity) เป็นการตรวจสอบแนวคิดของแบบจำลอง โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยาพิจารณาแบบจำลองมาร์คอฟ เพื่อยืนยันว่าสถานะสุขภาพในแบบจำลองสะท้อนการดำเนินไปของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2) ตรวจสอบความถูกต้องจากการทำนาย (Predicted validity) เป็นการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองมาร์คอฟ โดยนำตัวแปรอัตราการเสียชีวิตในแต่ละสถานะสุขภาพมาคำนวณในแบบจำลองเพื่อหาอายุขัยของผู้ป่วยตามสถานะสุขภาพนั้น ๆ ซึ่งพิจารณาใน 2 กรณี คือ 1) ผู้ป่วยที่อาการชักไม่ดีขึ้นและอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมจนเสียชีวิต (ไม่มีการพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้น) และ 2) ผู้ป่วยมีอาการชักที่ดีขึ้นตามลำดับขั้นที่กำหนดในแบบจำลอง (มีการพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้น) นำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยกราฟแท่ง ที่แกน x แสดงสถานะสุขภาพ และแกน y แสดงอายุขัยของผู้ป่วย จากนั้นให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยาให้ความคิดเห็นต่อข้อมูลอายุขัยของผู้ป่วยที่ทำนายโดยแบบจำลอง

2.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

2.4.1 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ หากมีการบรรจุการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ทำการวิเคราะห์ใน 2 กรณี คือ 1) กรณีพิจารณาเฉพาะค่าตรวจวินิจฉัย และ 2) กรณีพิจารณาค่าตรวจวินิจฉัยและค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา

2.4.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ประชากรของการศึกษานี้คือผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จำลองสถานการณ์ของกลุ่มประชากรเปิด คือ มีผู้ป่วยเข้าใหม่ (เด็กเกิดใหม่) ในแต่ละปีจำนวนเท่ากันที่ปีละ 568,814 คน (ตามจำนวนการเกิดในปี 2563) จากนั้นคำนวณจำนวนผู้ป่วยต่อปีด้วยอุบัติการณ์ของโรค โดยจำนวนผู้ป่วยจะเพิ่มขึ้นสะสมทุกปี ส่วนต้นทุนการรักษาใช้ข้อมูลจากแบบจำลองมาร์คอฟ

2.4.3 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

เปรียบเทียบภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES กับสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

2.4.4 มุมมองของการศึกษาและต้นทุน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ซึ่งรวมเพียงต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์

2.4.5 ระยะเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้ระยะเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ สำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2556 ซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

2.4.6 อัตราลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตราลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการปรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget)

บทที่ 3 ผลการศึกษา

3.1 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

3.1.1 ต้นทุน

ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เมื่อพิจารณาในกรณีฐาน หรือ base case ซึ่งมีสัดส่วนของผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 36: 60: 4 พบว่า หากปรับลดต้นทุนด้วยอัตราลดร้อยละ 3 ต่อปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีต้นทุนตลอดชีวิตเท่ากับ 2,241,574 บาท และ 2,432,150 บาท ตามลำดับ หากไม่มีการปรับลดต้นทุนกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีต้นทุนตลอดชีวิตเท่ากับ 4,055,322 บาท และ 4,749,103 บาท ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาต้นทุนตลอดชีวิตจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย พบว่า หากปรับลดต้นทุนด้วยอัตราร้อยละ 3 ต่อปี กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 จะมีต้นทุนตลอดชีวิตเท่ากับ 2,307,505 บาท 2,194,689 บาท และ 2,370,136 บาท ตามลำดับ กรณีได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 จะมีต้นทุนตลอดชีวิตเท่ากับ 2,482,084 บาท 2,412,907 บาท และ 2,273,346 บาท ตามลำดับ รายละเอียดต้นทุนตลอดชีวิตแสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยกลุ่มที่	ต้นทุนตลอดชีวิต (บาท) (95%CI, SD)			
	คำนวณอัตราลดร้อยละ 3 ต่อปี		ไม่มีการคำนวณอัตราลด	
	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES
1	2,307,505 (880,214 - 5,056,574, SD 1,166,979)	2,482,084 (1,424,375 - 4,752,016, SD 872,735)	3,953,913 (1,346,267 - 10,066,115, SD 2,386,364)	4,525,389 (2,619,074 - 9,408,190, SD 1,796,007)
2	2,194,689 (1,172,716 - 4,276,213, SD 867,816)	2,412,907 (1,860,723 - 3,855,225, SD 513,744)	4,041,215 (2,126,951 - 9,175,889, SD 1,825,683)	4,857,391 (3,650,162 - 7,975,468, SD 1,128,527)
3	2,370,136 (1,521,440 - 3,515,992, SD 513,629)	2,273,346 (1,456,226 - 3,257,413, SD 470,919)	5,215,499 (3,593,729 - 7,573,893, SD 1,023,287)	5,112,915 (3,416,388 - 7,368,913, SD 974,566)

ผู้ป่วยกลุ่มที่	ต้นทุนตลอดชีวิต (บาท) (95%CI, SD)			
	จำนวนอัตราการร้อยละ 3 ต่อปี		ไม่มีการคำนวณอัตราการ	
	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (base case)	2,241,574 (1,155,298 - 4,515,102, SD 927,000)	2,432,150 (1,769,755 - 4,041,806, SD 573,941)	4,055,322 (2,058,881 - 9,408,155, SD 1,939,519.09)	4,749,103 (3,463,634 - 8,301,570, SD 1,244,228)

3.1.2 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

จากการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีสุขภาวะ กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เมื่อพิจารณาใน base case พบว่า หากปรับลดผลลัพธ์ด้วยอัตราร้อยละ 3 ต่อปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีปีสุขภาวะเท่ากับ 14.63 ปี และ 19.88 ปี ตามลำดับ หากไม่มีการปรับลดผลลัพธ์ กลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีปีสุขภาวะเท่ากับ 35.76 ปี และ 49.72 ปี ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ทางสุขภาพจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย พบว่า หากปรับลดผลลัพธ์ด้วยอัตราร้อยละ 3 ต่อปี กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 จะมีปีสุขภาวะเท่ากับ 12.68 ปี 14.96 ปี และ 27.38 ปี ตามลำดับ กรณีได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 จะมีปีสุขภาวะเท่ากับ 16.75 ปี 21.22 ปี และ 27.88 ปี ตามลำดับ รายละเอียดผลลัพธ์ทางสุขภาพแสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กรณีตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วย	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ: ปีสุขภาวะ (ปี) (95%CI, SD)			
	จำนวนอัตราการร้อยละ 3 ต่อปี		ไม่มีการคำนวณอัตราการ	
	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES
1	12.68 (4.20 - 21.14, SD 4.78)	16.75 (9.39 - 22.56, SD 3.58)	30.54 (8.70 - 52.54, SD 12.00)	41.34 (23.11 - 56.88, SD 8.91)
2	14.96 (8.06 - 21.05, SD 3.55)	21.22 (17.62 - 24.08, SD 1.72)	36.71 (20.69 - 52.94, SD 9.00)	53.32 (42.19 - 61.22, SD 4.83)
3	27.38 (24.09 - 28.08,	27.88 (27.57 - 28.16,	69.19 (61.33 - 71.10,	70.50 (69.71 - 71.22,

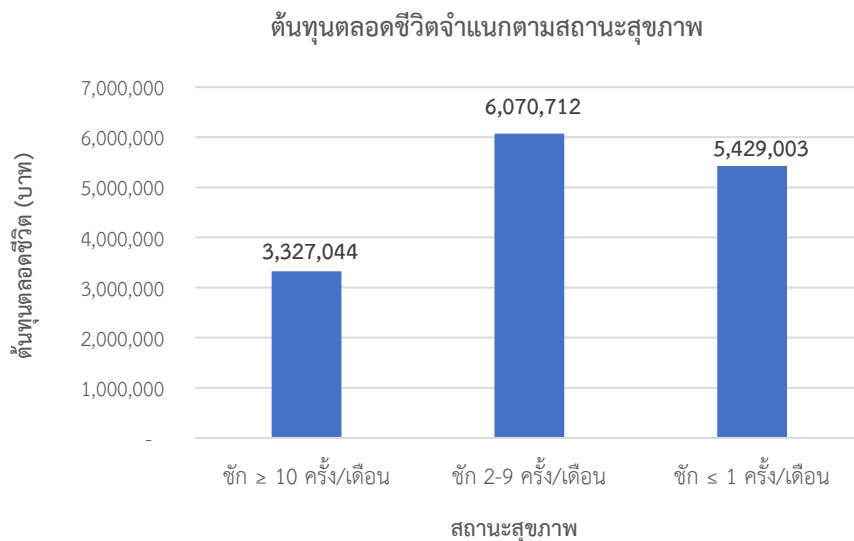
กลุ่มผู้ป่วย	ผลลัพธ์ทางสุขภาพ: ปีสุขภาวะ (ปี) (95%CI, SD)			
	คำนวณอัตราการร้อยละ 3 ต่อปี		ไม่มีการคำนวณอัตราลด	
	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES	การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	การตรวจรหัสพันธุกรรม ES
	SD 1.32)	SD 0.15)	SD 3.22)	SD 0.39)
ค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (base case)	14.63 (7.82 - 21.02, SD 3.73)	19.88 (15.70 - 23.17, SD 1.98)	35.76 (19.43 - 53.09, SD 9.41)	49.72 (38.75 - 58.71, SD 5.24)

จากข้อมูลต้นทุนตลอดชีวิตและผลลัพธ์ทางสุขภาพจำแนกตามกลุ่ม พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 หากได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีต้นทุนตลอดชีวิตและปีสุขภาวะที่มากกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 การตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีต้นทุนตลอดชีวิตที่น้อยกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน และมีปีสุขภาวะที่ไม่แตกต่างกัน จึงอาจสรุปได้ว่า แม้ในสถานการณ์ที่การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานจะสามารถหาสาเหตุของโรคได้ แต่การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถลดต้นทุนของการตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษาที่ไม่จำเป็นลงไปได้

3.2 ผลการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

3.2.1 ต้นทุน

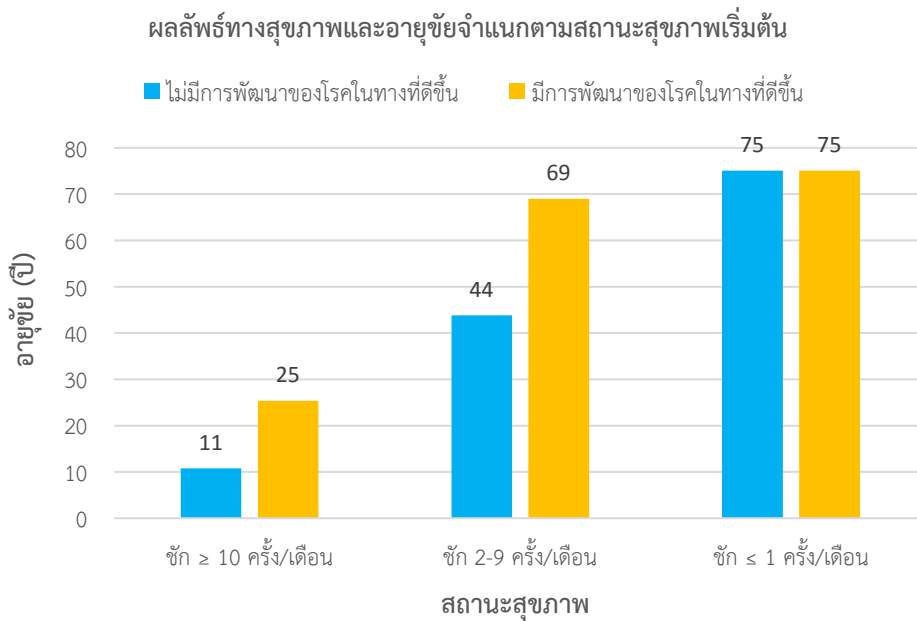
การวิเคราะห์ต้นทุนโดยอาศัยแบบจำลอง กรณีผู้ป่วยมีการพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้น (รูปที่ 4) จำแนกตามความถี่ในการชักเริ่มต้น คือ ชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน พบว่า ต้นทุนตลอดชีวิตเท่ากับ 5,429,003 บาท 6,070,712 บาท และ 3,327,044 บาท ตามลำดับ



รูปที่ 4 ต้นทุนตลอดชีวิตจำแนกตามสถานะสุขภาพ

3.2.2 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิตหรืออายุขัยโดยอาศัยแบบจำลอง กรณีผู้ป่วยมีการพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้น (รูปที่ 5) จำแนกตามความถี่ในการชักเริ่มต้น คือ ชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน พบว่า มีอายุขัยเท่ากับ 75 ปี 69 ปี และ 25 ปี ตามลำดับ หากผู้ป่วยไม่มีการพัฒนาของโรคในทางที่ดีขึ้น (อยู่ในสถานะสุขภาพเดิมจนเสียชีวิต) เมื่อมีความถี่ในการชักเริ่มต้น ≤ 1 ครั้งต่อเดือน ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน จะมีอายุขัยเท่ากับ 75 ปี 44 ปี และ 11 ปี ตามลำดับ จะเห็นได้ว่า สถานะสุขภาพเริ่มต้นที่จำแนกตามความถี่ในการชักมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับผลลัพธ์ทางสุขภาพ



รูปที่ 5 อายุขัยจำแนกตามสถานะความถี่การชักเริ่มต้นของผู้ป่วย

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่วิเคราะห์โดยแบบจำลอง พบว่า สถานะสุขภาพเริ่มต้นที่จำแนกตามความถี่ในการชักมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันตรงกับต้นทุนตลอดชีวิต ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่มีสถานะสุขภาพเริ่มต้นชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน มีต้นทุนตลอดชีวิตน้อยที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุขัยเฉลี่ยน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชักเริ่มต้น ≤ 1 ครั้งต่อเดือน และ ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน

3.3 ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แสดงดังตารางที่ 10 จากการศึกษาจะเห็นได้ว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามีต้นทุนรวมตลอดชีวิตสูงกว่าและมีผลลัพธ์ทางสุขภาพทั้งในแง่ของปีชีวิตและปีสุขภาพะสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

เมื่อวิเคราะห์หาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ICER พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ โดยมีค่า ICER เท่ากับ 36,252 บาทต่อปีสุขภาวะ ใน base case และเมื่อวิเคราะห์ค่า ICER จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่า ICER เท่ากับ 42,945 และ 34,866 บาทต่อปีสุขภาวะ ตามลำดับ และสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถประหยัดต้นทุนได้เท่ากับ 193,075 บาทต่อปีสุขภาวะ จะเห็นได้ว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ไม่ว่าจะทำการวิเคราะห์ใน base case หรือวิเคราะห์จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย

นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ค่า ICER กรณีใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยหลังจากการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักด้วยวิธีมาตรฐาน ที่อ้างอิงข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยของแพทย์กลุ่ม SHC พบว่า ผลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ยังคงมีความคุ้มค่าไม่เปลี่ยนแปลง รายละเอียดผลการวิเคราะห์ ICER แสดงดังภาคผนวก จ

ตารางที่ 10 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานและการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

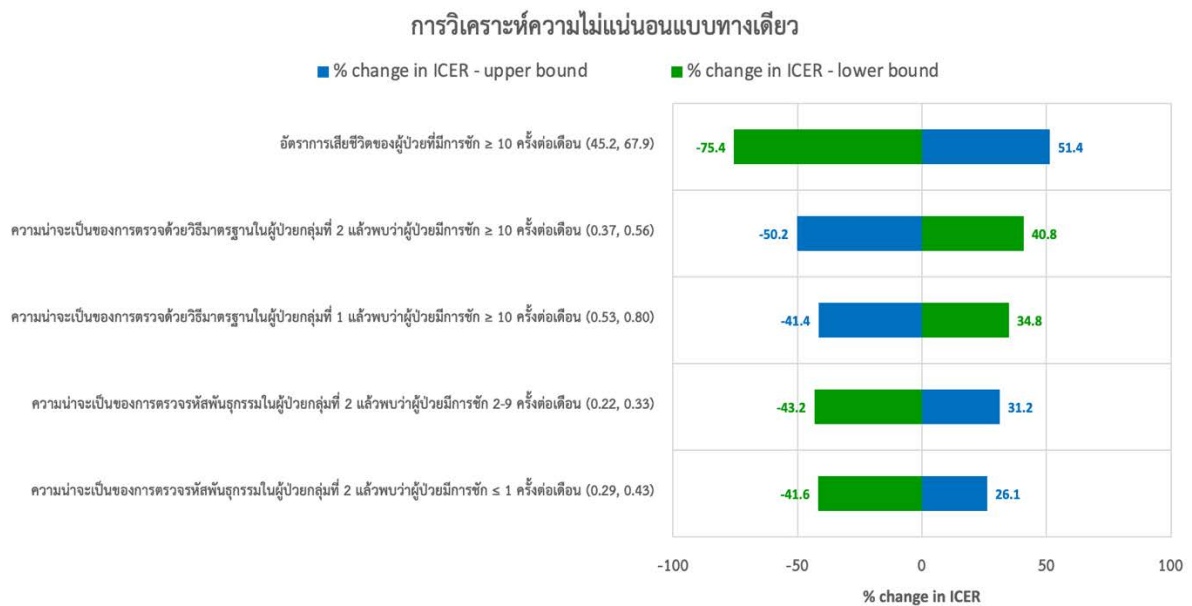
	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนตลอดชีพ (บาท)	2,241,574	2,432,150
ปีชีวิต (ปี)	15.96	21.42
ปีสุขภาวะ หรือ QALY (ปี)	14.63	19.88
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	190,576
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		5.25
ICER ต่อ 1 ปีสุขภาวะ		36,252
QALY, quality-adjusted life-year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio		

3.4 ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.4.1 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

จากการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis ของตัวแปรที่สำคัญในแบบจำลอง ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ต้นทุน ค่าอรรถประโยชน์ และอัตราการตาย พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน เป็นตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามากที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 6 นอกจากนี้ ตัวแปรอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่ารองลงมา ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 1 แล้วพบว่าผู้ป่วยมีการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน ความน่าจะเป็นของการตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วย

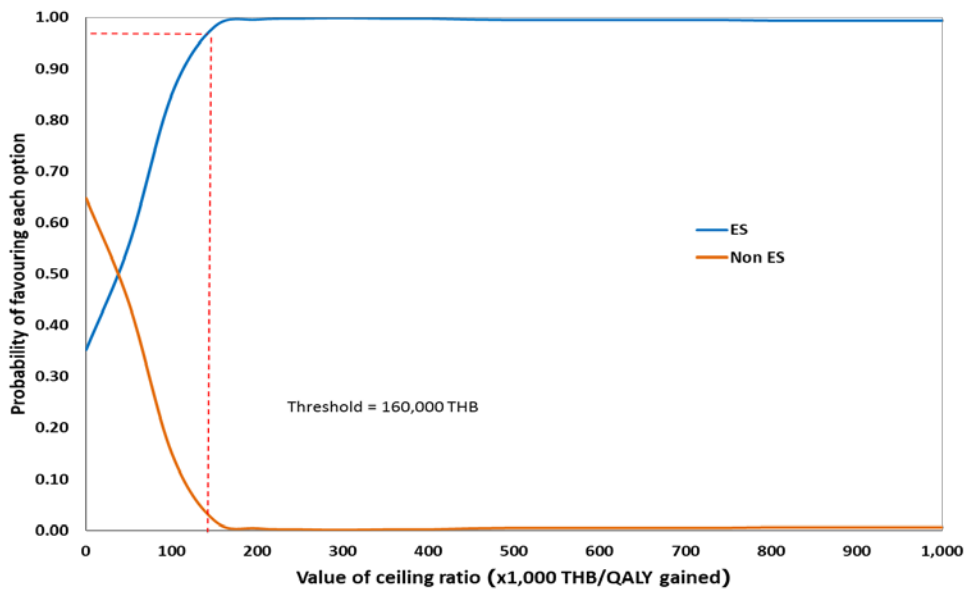
กลุ่มที่ 2 แล้วพบว่าผู้ป่วยมีการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และ ชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน จะเห็นได้ว่า อัตราการเสียชีวิตและความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะการชักเป็นปัจจัยสำคัญมีอิทธิพลต่อความคุ้มค่าของการศึกษานี้



รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

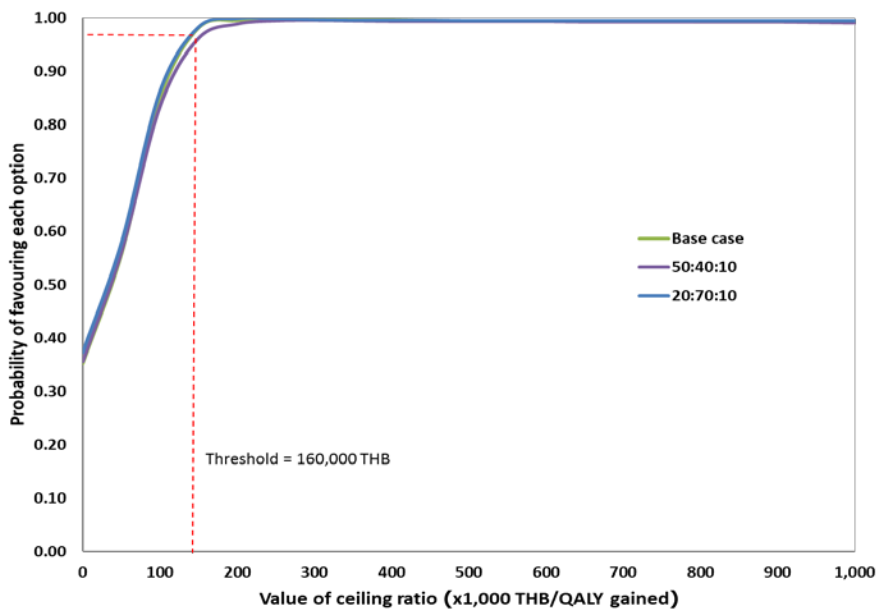
3.4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น

ผลการวิเคราะห์ PSA ในกรณี base case แสดงผลในรูปที่ 7 หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ พบว่า การตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน มีโอกาสเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าร้อยละ 1 และการตรวจหีสพันธุ์กรรม ES มีโอกาสเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าร้อยละ 99 โดยโอกาสความคุ้มค่าจะเพิ่มขึ้นเมื่อเกณฑ์ความคุ้มค่าเพิ่มขึ้นตามลำดับ และสังเกตได้ว่าโอกาสที่การตรวจหีสพันธุ์กรรม ES จะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า เริ่มที่ความเต็มใจจ่ายตั้งแต่ 50,000 บาทต่อปีสุขภาพ



รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์ PSA แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกณฑ์ความคุ้มค่าและระดับความคุ้มค่าของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อวิเคราะห์ใน base case

อย่างไรก็ตาม การศึกษาใน base case เป็นการคิดอุปติการณจากกลุ่มผู้ป่วย 104 ราย แต่สถานการณ์จริงอาจมีส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเปลี่ยนแปลงไป ดังนั้น ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ PSA โดยเปลี่ยนสัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มให้เพิ่มขึ้นและลดลง ดังนี้ กำหนดสัดส่วนของผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 50: 40: 10 (แสดงด้วยเส้นสีม่วง) และ 20: 70: 10 (แสดงด้วยเส้นสีน้ำเงิน) ผลการวิเคราะห์ PSA แสดงดังรูปที่ 8 หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ พบว่า ไม่ว่าสัดส่วนผู้ป่วยจะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร การตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีโอกาสเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากกว่าร้อยละ 90



รูปที่ 8 ผลการวิเคราะห์ PSA แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกณฑ์ความคุ้มค่าและระดับความคุ้มค่าของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อเปลี่ยนแปลงสัดส่วนผู้ป่วยที่ทำการวิเคราะห์

3.4.3 การวิเคราะห์ฉากทัศน์ (scenario analysis)

- กรณีตัวแปรอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในสถานะที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน ให้มีค่าเท่ากับ 7.52 เท่า ของอัตราการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป

เนื่องจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียมีข้อคิดเห็นว่า ผู้ป่วยในสถานะที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือนมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ชักปีละครั้ง จึงเสนอให้ผู้วิจัยปรับค่าของตัวแปรอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในสถานะที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน ให้มีค่าเท่ากับ 7.52 เท่าของอัตราการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป ดังภาคผนวก ฉ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แยกตามกลุ่มผู้ป่วย กรณีเปลี่ยนตัวแปรอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือนพบว่า ผลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ยังคงมีความคุ้มค่าไม่เปลี่ยนแปลง

- กรณีความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

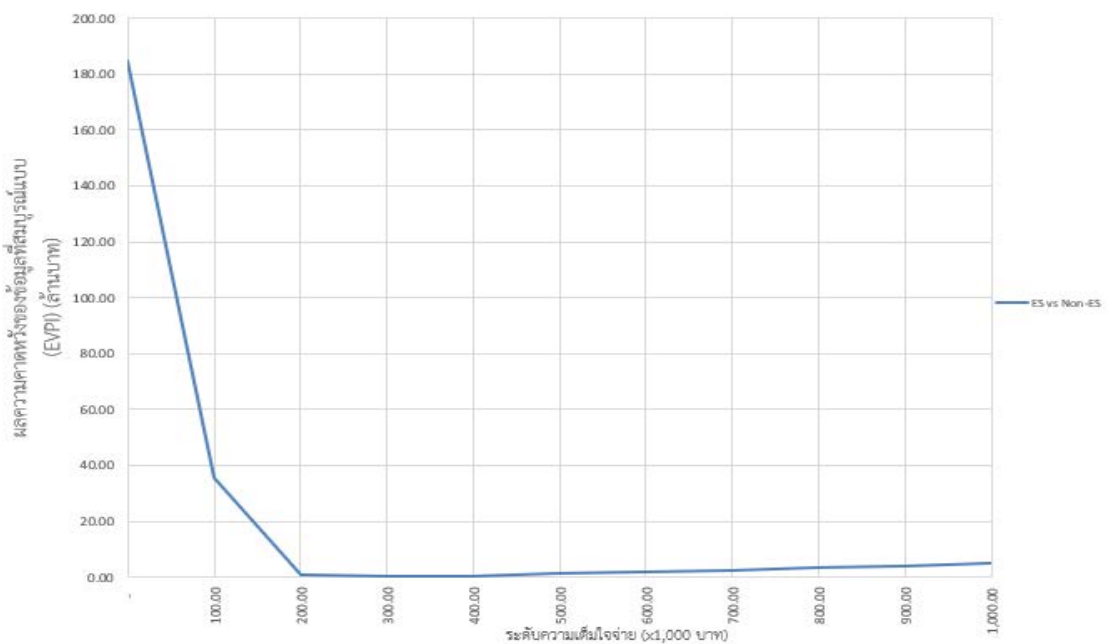
การศึกษานี้เลือกใช้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานจากผลการศึกษาโครงการวิจัยย่อยที่ได้จากการทำนายของแพทย์ที่ไม่ทราบผลวินิจฉัยสุดท้ายมาก่อน อย่างไรก็ตาม ในทางทฤษฎีผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 3 ที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ควรมีความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะที่ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ด้วยเหตุนี้ ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ค่า ICER

โดยกำหนดให้ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ในทั้งกลุ่มผู้ป่วย 1 และ 3 ดังภาคผนวก ข พบว่า ผลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ยังคงมีความคุ้มค่าไม่เปลี่ยนแปลง

3.5 ผลการวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบ

3.5.1 ผลการวิเคราะห์ Population EVPI

เมื่อพิจารณากราฟ EVPI ที่แสดงถึงค่าการสูญเสียจากการตัดสินใจเนื่องจากข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์แบบ จากผลต่างระหว่างค่าที่คาดหวังภายใต้สถานะที่มีข้อมูลที่สมบูรณ์แบบกับค่าเฉลี่ยของค่าคาดหวัง ดังรูปที่ 9 พบว่า ผลต่างของผลการศึกษาที่เป็นไปได้ของสถานะคุณค่าของข้อมูลปัจจุบันที่ระดับความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ กับค่าที่คาดหวังภายใต้สถานะที่มีข้อมูลที่สมบูรณ์แบบมีค่าน้อยมากและมีแนวโน้มลดลงและใกล้เคียง 0 เมื่อระดับเพดานความเต็มใจจ่ายมีค่ามากขึ้น จากผลการวิเคราะห์ EVPI พบว่า การตัดสินใจเชิงนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีความคุ้มค่ามากที่สุด มีโอกาสที่จะตัดสินใจผิดพลาดและเกิดค่าสูญเสียจากการตัดสินใจน้อย

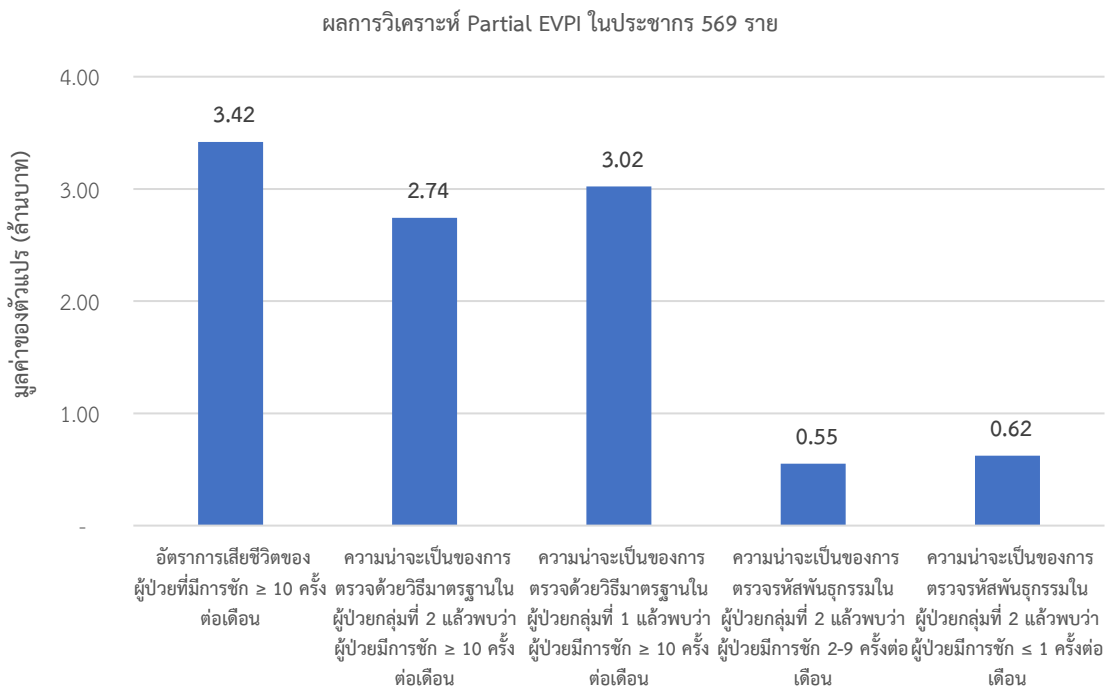


รูปที่ 9 กราฟผลการวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบของประชากรจำนวน 569 ราย

3.5.2 ผลการวิเคราะห์ Partial EVPI

จากผลจากการสุ่มตัวแปรแสดงถึงมูลค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปร 1 ตัว เมื่อเทียบกับความไม่แน่นอนของตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลอง ดังรูปที่ 10 ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้กำหนดระดับความเต็มใจจ่ายในการคำนวณ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ โดยผลการวิเคราะห์นำเสนอด้วยกราฟแท่ง แกน x แสดงตัวแปรที่วิเคราะห์ และแกน y แสดงมูลค่าของตัวแปร พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือนเป็นตัวแปรที่มีมูลค่าสูงสุดเท่ากับ 3,418,174 บาท นอกจากนี้ ตัวแปรอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อความคุ้มค่ารองลงมา ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แล้วพบว่าผู้ป่วย

มีการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน ซึ่งมีค่าเท่ากับ 3,021,271 และ 2,742,095 บาท ตามลำดับ และความน่าจะเป็นของการตรวจรหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 แล้วพบว่าผู้ป่วยมีการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือนและชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน มีมูลค่าเท่ากับ 623,457 บาท และ 551,191 บาท ตามลำดับ



รูปที่ 10 กราฟผลการวิเคราะห์ Partial EVPI

3.6 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

จากการประมาณการจำนวนผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษารายใหม่จำนวน 285-569 รายต่อปี พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักเท่ากับ 14.2-28.5 ล้านบาทต่อปี ในขณะที่การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน จะมีค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักที่น้อยกว่าอยู่ที่ 7.2-14.5 ล้านบาทต่อปี เมื่อพิจารณาในระยะเวลา 5 ปี การตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีงบประมาณที่ต้องลงทุนเพิ่มขึ้น 34.9-69.9 ล้านบาท ดังรายละเอียดในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาเฉพาะค่าตรวจวินิจฉัย

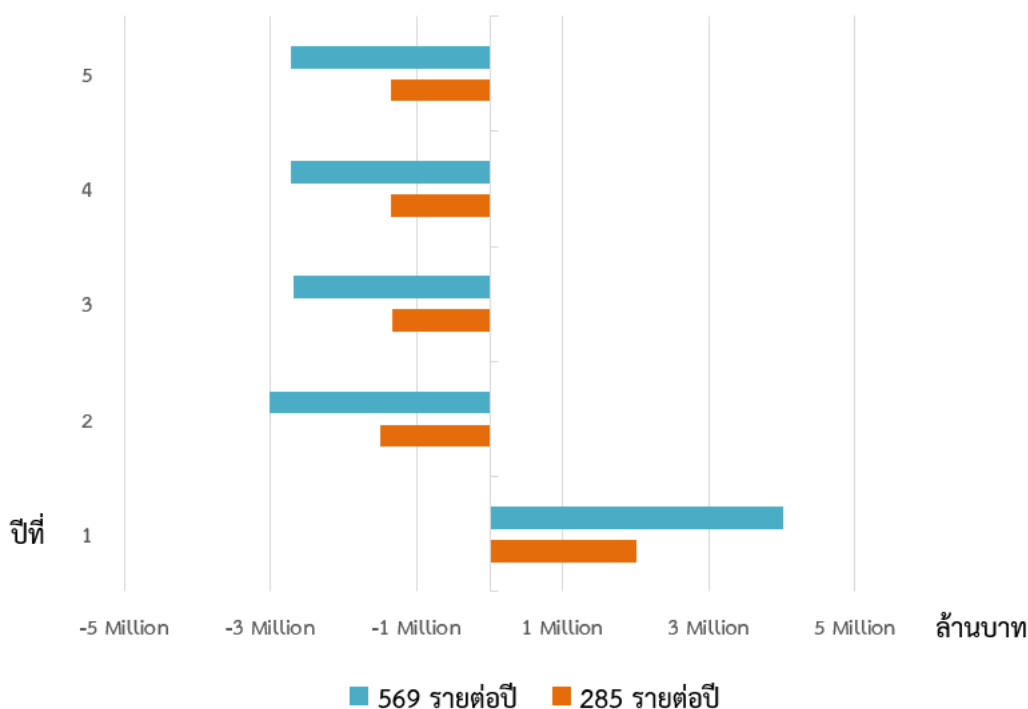
	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ค่าตรวจวินิจฉัยต่อปี (บาท)	7,245,965-14,491,929	14,233,450-28,466,900
งบประมาณที่ต้องลงทุนเพิ่ม สำหรับผู้ป่วย 285-569 รายต่อปี (ระยะเวลา 5 ปี) (บาท)		34,937,426- 69,874,853

ผลจากการหาสาเหตุของโรคลมชักจะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษา ดังนั้น ผู้วิจัยจึงได้นำค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาภาวะโรคร่วมกับค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย กรณีจำนวนผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา รายใหม่จำนวน 285-569 รายต่อปี พบว่า หากคณะอนุกรรมการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และระบบบริการ สปสช. พิจารณาบรรจุการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อการวินิจฉัยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในเด็ก จะสามารถประหยัดงบประมาณ 3.6-7.1 ล้านบาท ในระยะเวลา 5 ปีข้างหน้า จากผลของการลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา ดังรายละเอียดในตารางที่ 12 และ รูปที่ 11

ตารางที่ 12 ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาค่าตรวจวินิจฉัยและค่าดูแลรักษา

	ค่าตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษา (บาท)			
	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน		ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES	
	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี
ปีที่ 1	132,769,751	265,539,501	134,773,457	269,546,914
ปีที่ 2	173,615,576	347,231,152	172,110,214	344,220,427
ปีที่ 3	207,218,411	414,436,823	205,879,713	411,759,426
ปีที่ 4	238,032,846	476,065,692	236,672,895	473,345,791
ปีที่ 5	266,325,618	532,651,236	264,966,256	529,932,512
รวม	1,017,962,202	2,035,924,404	1,014,402,535	2,028,805,070
ผลกระทบด้านงบประมาณที่ลดลง สำหรับผู้ป่วย 285-569 รายต่อปี (ระยะเวลา 5 ปี) (บาท)			3,559,667-7,119,333	

ผลกระทบด้านงบประมาณ (งบประมาณที่ต้องลงทุนเพิ่มรายปี)



รูปที่ 11 ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจหาสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อพิจารณาค่าตรวจวินิจฉัยและค่าดูแลรักษาจำแนกรายปี

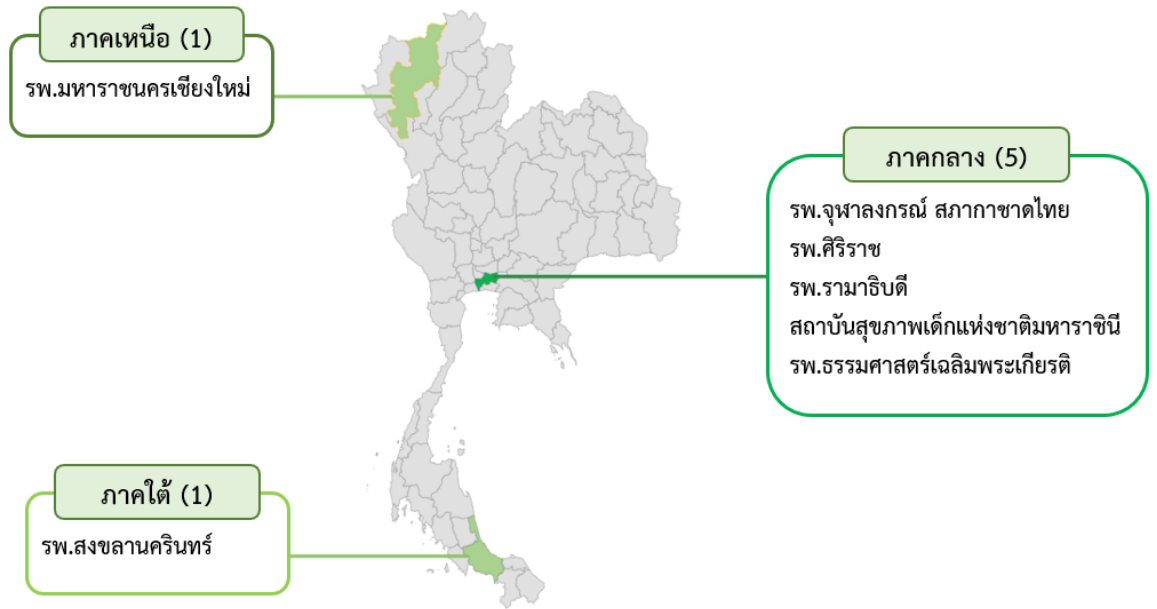
นอกจากนี้ ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ความไวของผลกระทบด้านงบประมาณ โดยกำหนดสัดส่วนของผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 50:40:10 และ 20:70:10 จะสามารถประหยัดงบประมาณในระยะเวลา 5 ปีข้างหน้า เท่ากับ 902,567-1,805,133 และ 9,849,532-19,699,064 บาท ตามลำดับ ดังภาคผนวก ซ

3.7 ผลการศึกษาความเป็นไปได้ของเทคโนโลยี

3.7.1 การกระจายตัวของเทคโนโลยีและการขนส่งสิ่งส่งตรวจ

ข้อมูลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ พบว่า ปัจจุบันมีโรงพยาบาลภาครัฐที่มีความพร้อมในการให้บริการตรวจทางพันธุศาสตร์ จำนวน 7 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งกระจายตัวอยู่ในภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคใต้ ดังรูปที่ 12 โครงการจีโนมิกส์ไทยแลนด์ ภายใต้การสนับสนุนของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ได้มีส่วนช่วยในการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานด้านครุภัณฑ์ ได้แก่ เครื่องถอดลำดับสารพันธุกรรม เครื่องคอมพิวเตอร์สำหรับแปลผล เป็นต้น แม้ไม่มีหน่วยงานใดที่สามารถให้บริการตรวจได้อย่างครบวงจร แต่การขนส่งสิ่งส่งตรวจระหว่างโรงพยาบาลทำได้สะดวกมากขึ้น เนื่องจาก ปัจจุบันมีการประสานเครือข่ายระหว่างโรงพยาบาลเพื่อดำเนินการส่งสิ่งส่งตรวจ ทั้งนี้ ตัวอย่างเลือดสามารถเก็บได้ที่อุณหภูมิต้องเป็นเวลา 7 วัน จึงไม่มีปัญหาในการขนส่งระยะทางไกล

ซึ่งผู้เชี่ยวชาญจากที่ประชุมมีความเห็นว่า จากโครงสร้างของสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการให้บริการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีการกระจายตัวในหลายภูมิภาคซึ่งน่าจะสามารถรองรับการส่งตรวจภายในประเทศได้ ทั้งนี้ หากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากภาครัฐจะเป็นการต่อยอดการใช้ประโยชน์จากโครงสร้างพื้นฐานเดิมที่เป็นไปเพื่อการวิจัยให้มีการนำมาใช้ประโยชน์ในด้านการรักษาผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 12 การกระจายตัวของโรงพยาบาลภาครัฐที่มีความพร้อมในการให้บริการตรวจทางพันธุศาสตร์ตามภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย

3.7.2 การกระจายตัวของบุคลากร

ข้อจำกัดที่พบในปัจจุบัน คือ แพทย์ผู้ส่งต่อผลให้แก่ผู้ป่วยมีอยู่อย่างจำกัด เนื่องจากแพทย์จำเป็นต้องมีความชำนาญและผ่านการฝึกอบรม นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ที่ช่วยวิเคราะห์และแปลผลจากรหัสคอมพิวเตอร์ให้เป็นความหมายด้านการแพทย์ก็มีอยู่อย่างจำกัดเช่นกัน ด้วยเหตุนี้ สมาคมกุมารประสาทวิทยาและสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยได้จัดสรรแพทย์อนุสาขากุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยาให้กระจายอยู่ทุกเขตสุขภาพ เพื่อให้มีแพทย์ผู้ทำการส่งตรวจทางพันธุกรรมและส่งต่อผลสู่ผู้ป่วย แต่หากมีการเพิ่มหน่วยให้บริการในอนาคต แพทย์ผู้ส่งตรวจและรักษาอาจมีจำนวนไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม โครงการจีโนมิกส์ไทยแลนด์กำลังดำเนินการพัฒนาระบบการส่งต่อข้อมูลสู่ผู้ป่วยเมื่อมีการส่งส่งตรวจมายังหน่วยให้บริการ โดยนักวิทยาศาสตร์จะแปลผลการตรวจและส่งต่อข้อมูลผ่านทางอิเล็กทรอนิกส์ เช่น อีเมลหรือโทรสาร ไปโรงพยาบาลต้นทาง ให้เกิดการใช้ประโยชน์จากการตรวจทางพันธุศาสตร์อย่างมีประสิทธิภาพ

บทที่ 4 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

4.1 ข้อค้นพบสำคัญในการศึกษานี้

จากการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจหาลิ้นกระดูก ES เพื่อหาสาเหตุของโรคในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่า ในกรณี base case การตรวจหาลิ้นกระดูก ES มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ที่ระดับความเต็มใจจ่ายของประเทศ ไทย 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ โดยมีค่า ICER 36,252 บาทต่อปีสุขภาพ

เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม พบว่า การตรวจหาลิ้นกระดูก ES มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยทุกกลุ่ม โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 การตรวจหาลิ้นกระดูก ES มีต้นทุนตลอดชีวิตและปีสุขภาพที่มากกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการตรวจหาลิ้นกระดูก ES นั้นนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และในผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 การตรวจหาลิ้นกระดูก ES มีต้นทุนตลอดชีวิตที่ต่ำกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ในขณะที่ปีสุขภาพไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าการตรวจหาลิ้นกระดูก ES สามารถลดต้นทุนการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่ไม่จำเป็นได้ ดังนั้น ถึงแม้ว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะมีสัดส่วนในแต่ละกลุ่มเปลี่ยนแปลงไป แต่การตรวจหาลิ้นกระดูก ES ก็ยังคงมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการนำมาวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคลมชัก

จากการประมาณการภาระด้านการเงิน หากภาครัฐสนับสนุนการตรวจหาลิ้นกระดูก ES เป็นสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าสำหรับการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ภาครัฐจำเป็นต้องสนับสนุนงบประมาณเพิ่มเติมสำหรับค่าตรวจวินิจฉัยเป็นจำนวน 34.9–69.9 ล้านบาท ในระยะเวลา 5 ปี หรือเฉลี่ย 7-14 ล้านบาทต่อปี แต่หากพิจารณาในภาพรวมถึงประโยชน์ที่ได้จากการดูแลรักษา การลงทุนในการตรวจหาลิ้นกระดูก ES จะช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านค่าตรวจวินิจฉัยและค่าดูแลรักษา ในภายภาคหน้าได้ ซึ่งคิดเป็นเงินที่ประหยัดได้ในอนาคตประมาณ 18-36 ล้านบาท สำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 285-569 รายต่อปี ในระยะเวลา 5 ปีข้างหน้า

4.2 การอภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรม พบการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของการตรวจหาลิ้นกระดูก ES ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Palmer (19) การศึกษาของ Howell ในประเทศออสเตรเลีย (20) และการศึกษาของ Fernandez ในประเทศแคนาดา (27) ซึ่งวัดผลลัพธ์ของการวินิจฉัยสาเหตุของโรคเปรียบเทียบระหว่างการตรวจหาลิ้นกระดูก ES และการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานหรือการวินิจฉัยอื่นที่ไม่ใช่การตรวจหาลิ้นกระดูก ES พบว่า ตรวจหาลิ้นกระดูก ES สามารถวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่วินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน การศึกษาของ Palmer ที่ศึกษาการตรวจหาลิ้นกระดูก tES เปรียบเทียบกับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน พบว่า ต้นทุนเฉลี่ยต่อการวินิจฉัย 1 ครั้ง เท่ากับ 19,074 AUD และ 189,243 AUD ตามลำดับ ทั้งนี้ การศึกษาดังกล่าวพบว่า การตรวจหาลิ้นกระดูก tES สามารถลดต้นทุน 5,236 AUD ต่อการวินิจฉัยที่เพิ่มขึ้น (per additional diagnosis) เปรียบเทียบกับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Howell (20) ที่ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจหาลิ้นกระดูก ES ในระยะต่าง ๆ ของการวินิจฉัยสาเหตุกับการตรวจวินิจฉัยที่ไม่ใช่การตรวจหาลิ้นกระดูก ES

พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ร่วมกับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน มีต้นทุนรวมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน และการตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ในระดับที่ประหยัดต้นทุน (Dominant) ต่อการวินิจฉัยที่เพิ่มขึ้น การศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ Fernandez (27) ได้ศึกษาผลลัพธ์ของการวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้เพิ่มขึ้นและอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม โดยเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกการตรวจรหัสพันธุกรรม 3 วิธี ได้แก่ CMA, EP และ ES กับการตรวจวินิจฉัยอื่นที่ไม่ใช่การตรวจรหัสพันธุกรรม พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES สามารถวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้มากที่สุด (ร้อยละ 45) และมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 15,000 USD

เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ผ่านมา การศึกษานี้ถือเป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ครั้งแรกที่ทำเนิการในประเทศกำลังพัฒนา โดยกลุ่มเป้าหมายคือ ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หากเปรียบเทียบกับการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ก่อนหน้านี้ในประเทศที่พัฒนาแล้ว จะเห็นได้ว่า การวินิจฉัยมีการเรียงลำดับเครื่องมือวินิจฉัยที่แตกต่างกัน บางการศึกษาเริ่มการตรวจรหัสพันธุกรรม ES พร้อมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือภาพรังสีวินิจฉัยอื่น ๆ แต่ในบางการศึกษาเริ่มการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือภาพรังสีวินิจฉัยก่อนการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แม้การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่วัดผลลัพธ์เป็นการวินิจฉัยสาเหตุที่เพิ่มขึ้น ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่วัดผลลัพธ์เป็นปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น แต่ผลการศึกษาทั้งหมดให้ข้อสรุปเดียวกัน คือ การตรวจรหัสพันธุกรรม ES มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม อาจมีความแตกต่างของบริบทในแต่ละประเทศ เช่น ราคาการตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่าบริการทางการแพทย์ที่แตกต่างกัน เป็นต้น ประเทศที่มีค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการสูง การตรวจรหัสพันธุกรรม ES จะมีความคุ้มค่ามากขึ้น เนื่องจากช่วยประหยัดค่าตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ

การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ที่รวดเร็วในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักจะมีต้นทุนที่ถูกกว่าและได้รับผลดีกว่าการวินิจฉัยที่ล่าช้า ดังการศึกษาของ Demos ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี จำนวน 180 คนที่เป็นโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยสาเหตุมาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนจะมีต้นทุนรวมในการวินิจฉัยน้อยกว่า และสามารถวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยมามากกว่า 6 เดือน การศึกษาของ Howell (20) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในช่วงแรกของการวินิจฉัยสาเหตุจะมีต้นทุนที่ต่ำกว่าการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ภายหลังได้รับการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่น ๆ

การศึกษาของ Palmer (19) ที่กล่าวถึงประโยชน์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม tES ที่สนับสนุนการตรวจคนในครอบครัวเพื่อการวินิจฉัยที่มีความไวมากขึ้น และเปิดโอกาสในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันการกลับเป็นโรซ้ำของทายาทคนอื่นในครอบครัว การวางแผนการมีบุตร เป็นต้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Lee (15) การศึกษาของ Farwell (16) การศึกษาของ Retterer (17) และการศึกษาของ Monies (18) พบว่า การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ใน บิดาและมารดาของผู้ป่วยร่วมด้วยมีอัตราการวินิจฉัยสาเหตุของโรคที่มากกว่าการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในผู้ป่วยเพียงรายเดียว ประมาณร้อยละ 7-16 การศึกษา

นี้จึงแนะนำการตรวจรหัสพันธุกรรมแบบ tES ซึ่งเป็นการตรวจในผู้ป่วย บิดา และมารดา เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อการวินิจฉัยและให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์เพื่อการวางแผนครอบครัว

4.3 จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษา

4.3.1 ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ของผู้ป่วยที่ตรวจรหัสพันธุกรรม ES

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ของผู้ป่วยที่ตรวจรหัสพันธุกรรม ES จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพียงแห่งเดียว เนื่องจากข้อจำกัดด้านทรัพยากรบุคคลและระยะเวลาในการศึกษา ทั้งนี้ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิที่รับการส่งตัวหรือรับให้คำปรึกษาเพื่อส่งตรวจรหัสพันธุกรรม ES จากโรงพยาบาลทุกภูมิภาคในประเทศไทย คิดเป็นร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั้งหมด ซึ่งถือเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในการใช้เป็นตัวแทนข้อมูลของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในประเทศไทย

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์จากประวัติการรักษาย้อนหลังที่ได้จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งไม่มีการจำแนกประเภทของค่าใช้จ่าย เช่น ค่ายา ค่าหัตถการ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าห้องพักผู้ป่วยกรณีนอนโรงพยาบาล เป็นต้น ดังนั้น ในการศึกษานี้จึงไม่สามารถแจกแจงรายละเอียดค่าใช้จ่ายได้

ทั้งนี้ หากการตรวจทางพันธุกรรม ES ถูกให้เป็นวงกว้างมากขึ้น การศึกษาประเมินความคุ้มค่าของการตรวจทางพันธุกรรม ES ในอนาคตควรพิจารณาเก็บข้อมูลจากหน่วยบริการในแต่ละภูมิภาคทั่วประเทศ และเก็บข้อมูลจำแนกประเภทของค่าใช้จ่ายแต่ละประเภท เพื่อที่จะสามารถอธิบายได้เพิ่มเติมว่าการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เปลี่ยนแปลงค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างไร

4.3.2 ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์และผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยที่ตรวจด้วยวิธี

มาตรฐาน

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อยในการทำนายต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์และการดำเนินไปของโรคในผู้ป่วยที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน (31) เนื่องจากข้อจำกัดด้านวิธีวิจัยและจริยธรรมการวิจัย ผู้วิจัยเลือกใช้ผลการทำนายข้อมูลจากแพทย์ที่ไม่ทราบผลการตรวจรหัสพันธุกรรมมาก่อน เพื่อให้มีความใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด

4.3.3 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้คำนวณจากค่าเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าเสียเวลาของผู้ดูแลเมื่อมีการพาผู้ป่วยไปติดตามการรักษาที่โรงพยาบาล โดยไม่ได้นำค่าจ้างผู้ดูแล ค่าอุปกรณ์เสริมอื่น ๆ สำหรับเด็กที่มีอาการรุนแรงมาคำนวณร่วมด้วย เนื่องจากการระบาดของโรคโควิด-19 ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลด้วยการสัมภาษณ์ผู้ดูแลผู้ป่วยได้ ดังนั้น ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้จึงเป็นการประมาณค่าที่ต่ำกว่าความเป็นจริง

4.3.4 ค่าอรรถประโยชน์

จากการระบาดของโรคโควิด-19 อย่างรุนแรงในช่วงการเก็บข้อมูล ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตด้วยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยได้ ประกอบกับการศึกษาด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็ก

ที่เป็นโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในประเทศไทยมีจำกัด การศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศซึ่งอาจมีความแตกต่างจากคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไทย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้ในอนาคตหากสถานการณ์เอื้ออำนวยในการเก็บข้อมูล

4.3.5 สัดส่วนผู้ป่วย

สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 36, 60, 4 ตามลำดับ คิดเป็นสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES และสามารถระบุสาเหตุได้เท่ากับร้อยละ 64 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลสัดส่วนของการศึกษานี้ได้จากการทบทวนเวชระเบียนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว อาจมิได้เป็นสัดส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในประเทศไทย ซึ่งผู้วิจัยตระหนักถึงข้อจำกัดของการเข้าถึงข้อมูลเพียงแหล่งเดียว จึงได้ทำการวิเคราะห์หากทัศนคติโดยเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของผู้ป่วยในแบบจำลองจากการวิเคราะห์กรณีฐาน คือ สัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 50: 40: 10 และ 20: 70: 10 พบว่า ไม่ว่าสัดส่วนผู้ป่วยจะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร การตรวจรหัสพันธุกรรม ES ยังคงเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า และผลสรุปของการศึกษาไม่เปลี่ยนแปลง

4.4 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ควรพิจารณาบรรจุการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และพิจารณากำหนดแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยโรคลมชักที่ระบุเกณฑ์ เงื่อนไขการตรวจรหัสพันธุกรรม ES และการให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์แก่ครอบครัว ร่วมกับสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และโครงการจีโนมิกส์ประเทศไทย เพื่อป้องกันการตรวจวินิจฉัยที่เกินความจำเป็นและเป็นการบริหารงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อประชาชน

2) พิจารณาให้เบิกค่าตรวจตรวจรหัสพันธุกรรม ES สำหรับผู้ป่วยและบิดามารดา ในราคาเหมาจ่าย 50,000 บาทต่อผู้ป่วยหนึ่งราย ซึ่งครอบคลุมการตรวจทางพันธุกรรมของผู้ป่วย บิดา และมารดาของผู้ป่วย คิดเป็นภาระงบประมาณในระยะเวลา 5 ปี ประมาณ 35-70 ล้านบาท ขึ้นกับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละปี เพื่อเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยที่ถูกต้องและการให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

3) ควรพิจารณาเพิ่มการให้บริการการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ได้แก่ การส่งตัวอย่างเลือด การแปลผล การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ สำหรับโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศ เพื่อให้ประชาชนกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถเข้าถึงการวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพและเท่าเทียมกันทั่วประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์. กาญจนา อ้นวงศ์ บ, editor. กรุงเทพฯ: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2559.
2. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019 Aug 1;142(8):2303–18.
3. Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki A-E. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1594–601.
4. Stödberg T, Tomson T, Barbaro M, Stranneheim H, Anderlid B-M, Carlsson S, et al. Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: A population-based study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2486–99.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069–77.
6. Sands TT, Choi H. Genetic testing in pediatric epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 May;17(5):45.
7. Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1505–14.
8. Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet*. 2019 Nov;51(11):1560–5.
9. Zhang Y, Kong W, Gao Y, Liu X, Gao K, Xie H, et al. Gene Mutation Analysis in 253 Chinese Children with Unexplained Epilepsy and Intellectual/Developmental Disabilities. *PLoS ONE*. 2015 Nov 6;10(11):e0141782.
10. Mercimek-Mahmutoglu S, Patel J, Cordeiro D, Hewson S, Callen D, Donner EJ, et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):707–16.
11. Allen NM, Conroy J, Shahwan A, Ennis S, Lynch B, Lynch SA, et al. Chromosomal microarray in unexplained severe early onset epilepsy - A single centre cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jul;19(4):390–4.

12. Segal E, Pedro H, Valdez-Gonzalez K, Parisotto S, Gliksman F, Thompson S, et al. Diagnostic Yield of Epilepsy Panels in Children With Medication-Refractory Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2016 Nov;64:66–71.
13. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*. 2017 Mar;81(3):419–29.
14. Zhou P, He N, Zhang JW, Lin ZJ, Wang J, Yan LM, et al. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav*. 2018 Nov;17(8):e12456.
15. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1880–7.
16. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med*. 2015 Jul;17(7):578–86.
17. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med*. 2016 Jul;18(7):696–704.
18. Monies D, Abouelhoda M, ALSayed M, Alhassnan Z, Alotaibi M, Kayyali H, et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet*. 2017 Aug;136(8):921–39.
19. 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*. 2018 Mar;6(2):186–99.
20. Howell KB, Eggers S, Dalziel K, Riseley J, Mandelstam S, Myers CT, et al. A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia*. 2018 Jun;59(6):1177–87.
21. Demos M, Guella I, DeGuzman C, McKenzie MB, Buerki SE, Evans DM, et al. Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy. *Front Neurol*. 2019 May 21;10:434.

22. Tarailo-Graovac M, Shyr C, Ross CJ, Horvath GA, Salvarinova R, Ye XC, et al. Exome sequencing and the management of neurometabolic disorders. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2246–55.
23. Bearden D, Strong A, Ehnot J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol*. 2014 Sep;76(3):457–61.
24. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, Heron SE, Nair U, Trager C, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol*. 2014 Apr 14;75(4):581–90.
25. Devinsky O, Vezzani A, O’Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 3;4:18024.
26. Boonsimma P, Ittiwut C, Kamolvisit W, Ittiwut R, Chetruengchai W, Phokaew C, et al. Exome sequencing as first-tier genetic testing in infantile-onset pharmacoresistant epilepsy: diagnostic yield and treatment impact. *Eur J Hum Genet*. 2023 Feb;31(2):179–87.
27. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Gaínza-Lein M, Sheidley BR, Poduri A. Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology*. 2019 Jan 4;92(5):e418-28.
28. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2556.
29. Selai C, Kaiser S, Trimble M, Price M, V in H. PNP15 Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. 2002;6(5):512–3.
30. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009 Apr;132(Pt 4):989–98.
31. Dulsamphan T, Juntama P, Suwanpanich C, Isaranuwatjai W, Silzle M, Poonmaksatit S, et al. Can knowledgeable experts assess costs and outcomes as if they were ignorant? an experiment within precision medicine evaluation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023 Nov 17;1–27.
32. Myland M, Buysse B, Tsong W, Power GS, Nordli D, Chin RFM. Seizure frequency, healthcare resource utilisation and mortality in childhood epilepsy: a retrospective cohort study using the THIN database. *Arch Dis Child*. 2019 Nov;104(11):1070–6.

33. อاهر. รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ.
34. Fallah A, Weil AG, Wang S, Lewis E, Baca CB, Mathern GW. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Behav.* 2016 Oct;63:79–88.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา

ตารางแสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา

รายการ	
จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา (จำนวน)	104
เพศ (% , จำนวน)	
ชาย	54% (56)
หญิง	46% (48)
ประเภทของผู้ป่วยจำแนกตามลักษณะการเข้ารับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES (% , จำนวน)	
เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	79% (82)
รับปรึกษา	21% (22)
สถานะการช้กก่อนเริ่มรักษา (% , จำนวน)	
ไร้การช้ก	0% (0)
ความถี่ในการช้ก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	4% (4)
ความถี่ในการช้ก 2-9 ครั้งต่อเดือน	19% (20)
ความถี่ในการช้ก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	63% (66)
ไม่มีข้อมูล	13% (14)

ตารางแสดงสถานะการช้กจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย

สถานะสุขภาพ	ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n = 28)		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (n = 47)		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 (n = 4)	
	ก่อนการ รักษา (%, จำนวน)	หลังการ รักษา (%, จำนวน)	ก่อนการ รักษา (%, จำนวน)	หลังการ รักษา (%, จำนวน)	ก่อนการ รักษา (%, จำนวน)	หลังการ รักษา (%, จำนวน)
ไร้การช้ก	0% (0)	4% (1)	0% (0)	11% (5)	0% (0)	100% (4)
ความถี่ในการช้ก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	7% (2)	21% (6)	2% (1)	36% (17)	0% (0)	0% (0)
ความถี่ในการช้ก 2-9 ครั้งต่อเดือน	22% (6)	21% (6)	32% (15)	28% (13)	0% (0)	0% (0)
ความถี่ในการช้ก \geq 10 ครั้งต่อเดือน	71% (20)	43% (12)	66% (31)	10% (5)	100% (4)	0% (0)
เสียชีวิต	0% (0)	11% (11)	0% (0)	15% (7)	0% (0)	0% (0)

ภาคผนวก ข การคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพในสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

โครงการวิจัยย่อยเพื่อประเมินความเที่ยงตรงแม่นยำของวิธีการศึกษาย้อนหลังไปในอดีต ในการประมาณต้นทุนและผลลัพธ์สำหรับการประเมินความคุ้มค่าของการแพทย์เฉพาะบุคคล เป็นการวิจัยเชิงทดลองในแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยา โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างแพทย์ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 แพทย์จะได้รับข้อมูลกรณีศึกษาของผู้ป่วยในลักษณะ SHC คือ ทราบผลการตรวจรหัสพันธุกรรม ES และกลุ่มที่ 2 แพทย์จะได้รับข้อมูลกรณีศึกษาผู้ป่วยในลักษณะ Blinded-HC คือ ไม่ทราบข้อมูลผลการตรวจรหัสพันธุกรรม ES จากนั้นแพทย์ทั้งสองกลุ่มจะเป็นผู้ให้ข้อมูลวิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค แนวทางการรักษาผู้ป่วยระหว่างที่ยังไม่ทราบผลการวินิจฉัย ตลอดจนพยากรณ์โรคลมชักที่จะเกิดขึ้นใน 2 ปีข้างหน้า

กรณีศึกษาที่ใช้ในการวิจัยได้จากการสุ่มผู้ป่วยจากกลุ่มที่จำแนกผู้ป่วยตามประโยชน์ที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ทั้ง 3 กลุ่ม กลุ่มละ 1 กรณีศึกษา โดยกรณีศึกษาที่ 1 เป็นตัวแทนของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แต่ไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคลมชักได้ กรณีศึกษาที่ 2 เป็นตัวแทนของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES และสามารถระบุสาเหตุของโรคลมชักได้ และกรณีศึกษาที่ 3 เป็นตัวแทนของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานซึ่งสามารถระบุสาเหตุของโรคลมชักได้ เช่นเดียวกับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในกรณีสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานหรือสถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เป็นสถานการณ์ที่ไม่เกิดขึ้นจริง ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพใน cycle ที่ 0 ได้จากการคำนวณผลการพยากรณ์โรคจากโครงการวิจัยย่อยของการศึกษานี้เปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐาน (baseline) การชักของผู้ป่วยในการศึกษา โดยกำหนดให้ข้อมูลการพยากรณ์โรคจากแพทย์ในกลุ่ม Blinded-HC เป็น base case เพื่อเป็นการลดอคติต่อการให้ข้อมูล และข้อมูลจากแพทย์ในกลุ่ม SHC จะนำมาวิเคราะห์ scenario analysis

หลักการคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพใน cycle ที่ 0

1. หากความน่าจะเป็นของการพยากรณ์โรคในแต่ละระดับ (จำแนกตามกลุ่มผู้ป่วย) มีรายละเอียด ดังนี้
 - 1.1 คำตอบของการพยากรณ์โรคแบ่งออกเป็น 4 ระดับตามความรุนแรงของการชัก คือ 1) การชักหายขาด 2) การชักลดลง 3) การชักเท่าเดิม และ 4) การชักเพิ่มขึ้น แพทย์ทำนายความน่าจะเป็นของการดำเนินไปของการชักในผู้ป่วยแต่ละรายโดยแสดงเป็นตัวเลข ซึ่งผลรวมของการพยากรณ์โรคในทุกระดับเท่ากับ 100
 - 1.2 หากค่าเฉลี่ยของการพยากรณ์โรคในแต่ละระดับและคำนวณความน่าจะเป็น
2. คำนวณความน่าจะเป็นในแต่ละสถานะสุขภาพ โดยเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของการพยากรณ์โรคลมชักแต่ละระดับกับ baseline การชักของผู้ป่วยในการศึกษา
3. พิจารณาผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายตามกลุ่ม และหาค่าเฉลี่ยของความน่าจะเป็นในแต่ละสถานะ

หมายเหตุ สำหรับผู้ป่วยในการศึกษาที่เสียชีวิต จะกำหนดให้อยู่ในสถานะเสียชีวิตเช่นเดียวกัน ทั้งในกรณีของ สถานการณ์ที่มีการตรวจหาค่าพันธุกรรม ES และสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

ตัวอย่าง การคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพใน cycle ที่ 0 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (กรณีศึกษาที่ 1)

1. หากความน่าจะเป็นของการพยากรณ์โรคของกรณีศึกษาที่ 1 โดยใช้ข้อมูลจากแพทย์กลุ่ม Blinded-HC

รหัสกลุ่มตัวอย่าง	การพยากรณ์โรคลมชัก: ระดับความรุนแรงของการชัก			
	การชักหายขาด (%)	การชักลดลง (%)	การชักเท่าเดิม (%)	การชักเพิ่มขึ้น (%)
B01	0	20	40	40
B02	0	0	50	50
B03	0	0	30	70
B04	0	0	50	50
B05	0	10	50	40
B06	0	30	50	20
B07	0	20	30	50
ค่าเฉลี่ย	0	11.4	42.9	45.7
ค่าความน่าจะเป็น	0	0.114	0.429	0.457

2. คำนวณความน่าจะเป็นในแต่ละสถานะสุขภาพ โดยเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของการพยากรณ์โรคลมชักแต่ละระดับกับ baseline การชักของผู้ป่วย

2.1 คำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ เมื่อ baseline การชักของผู้ป่วย มีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน

ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย		baseline การชักของผู้ป่วยในการศึกษา	ค่าความน่าจะเป็น
การพยากรณ์โรคลมชัก	ค่าความน่าจะเป็น		
การชักหายขาด	0	สถานะไร้การชัก	0
การชักลดลง	0.114	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	0.114
การชักเท่าเดิม	0.429	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	0.429
การชักเพิ่มขึ้น	0.457	ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.457

- แนวทางการคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ
 - 1) ความน่าจะเป็นของการอยู่ในสถานะสุขภาพเดิม (ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน) เทียบได้กับการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักเท่าเดิม ความน่าจะเป็นเท่ากับ 0.429
 - 2) ความน่าจะเป็นของการมีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน เทียบได้กับการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักลดลง ความน่าจะเป็นเท่ากับ 0.114

3) ความน่าจะเป็นของการมีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน เทียบได้กับการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักเพิ่มขึ้น ความน่าจะเป็นเท่ากับ 0.457

2.2 การคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ เมื่อ baseline การชักของผู้ป่วย มีความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน

ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย		baseline การชักของผู้ป่วยในการศึกษา	ค่าความน่าจะเป็น
การพยากรณ์โรคลมชัก	ค่าความน่าจะเป็น		
การชักหายขาด	0	สถานะไร้การชัก	0
การชักลดลง	0.114	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	0.543
การชักเท่าเดิม	0.429	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	0.229
การชักเพิ่มขึ้น	0.457	ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.229

■ แนวทางการคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ

1) เนื่องจาก baseline การชักของผู้ป่วยอยู่ในสถานะการชักที่รุนแรงน้อยที่สุด ดังนั้นความน่าจะเป็นของการอยู่ในสถานะเดิม (ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน) เทียบได้กับผลรวมระหว่างการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักเท่าเดิมและความถี่ในการชักลดลง ความน่าจะเป็นเท่ากับ $0.429+0.114 = 0.543$

2) ความน่าจะเป็นของการมีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน เทียบได้กับการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักเพิ่มขึ้น ซึ่งความน่าจะเป็นของทั้ง 2 สถานะสุขภาพเท่ากับ $0.457/2 = 0.229$

2.3 การคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ เมื่อ baseline การชักของผู้ป่วย มีความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้ง/เดือน

ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย		baseline การชักของผู้ป่วยในการศึกษา	ค่าความน่าจะเป็น
การพยากรณ์โรคลมชัก	ค่าความน่าจะเป็น		
การชักหายขาด	0	สถานะไร้การชัก	0
การชักลดลง	0.114	ความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	0.057
การชักเท่าเดิม	0.429	ความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	0.057
การชักเพิ่มขึ้น	0.457	ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.886

■ แนวทางการคำนวณความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพ

1) เนื่องจาก baseline การชักของผู้ป่วยอยู่ในสถานะการชักที่รุนแรงมากที่สุด ดังนั้นความน่าจะเป็นของการอยู่ในสถานะเดิม (ความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน) เทียบได้กับผลรวมระหว่างการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักเท่าเดิมและความถี่ในการชักเพิ่มขึ้น ความน่าจะเป็นเท่ากับ $0.429+0.457 = 0.886$

2) ความน่าจะเป็นของการมีความถี่ในการชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน และความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน เทียบได้กับการพยากรณ์โรคลมชักที่มีความถี่ในการชักลดลง ซึ่งความน่าจะเป็นของทั้ง 2 สถานะสุขภาพเท่ากับ $0.114/2 = 0.057$

3. พิจารณาผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายตามกลุ่ม และหาค่าเฉลี่ยของความน่าจะเป็นในแต่ละสถานะ

ID ของผู้ป่วยในการศึกษา	Baseline การชัก	ความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพใน cycle ที่ 0 (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1)				
		สถานะไร้การชัก	ชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	ชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	เสียชีวิต
ID_056	ชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.057	0.057	0.886	0.000
ID_063	ชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.057	0.057	0.886	0.000
ID_071	ชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.543	0.229	0.229	0.000
ID_072	ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.114	0.429	0.457	0.000
ID_074	ชัก ≥ 10 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.057	0.057	0.886	0.000
.....
.....
.....
ID_100	ชัก 2-9 ครั้งต่อเดือน	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000
ค่าเฉลี่ย		0.000	0.096	0.130	0.667	0.107

ภาคผนวก ค การคำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตามแบบจำลองมาร์คอฟตั้งแต่ cycle ที่ 1 เป็นต้นไป

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการวัดผลลัพธ์ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก เพื่อคำนวณค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ และนำไปใช้ในแบบจำลองมาร์คอฟตั้งแต่ cycle ที่ 1 เป็นต้นไป อ้างอิงจากการศึกษาของ Sillanpää (30) ซึ่งได้วิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก ณ เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากได้รับการรักษา โดยในการศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

ตัวแปรที่อ้างอิง	Baseline การชัก	ผลลัพธ์ของการรักษา
1YTR (<w)	น้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์	ไม่มีการชักภายใน 1 ปี และจนถึงการติดตามผู้ป่วยในครั้งล่าสุดก็ไม่มีการชัก
1YTR (w)	1 ครั้งต่อสัปดาห์	ไม่มีการชักภายใน 1 ปี และจนถึงการติดตามผู้ป่วยในครั้งล่าสุดก็ไม่มีการชัก
1YR (<w)	น้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์	ไม่มีการชักภายใน 1 ปี
1YR (w)	1 ครั้งต่อสัปดาห์	ไม่มีการชักภายใน 1 ปี

1YTR: one year terminal remission, 1YR: one-year remissions

สมมติฐานในการคำนวณค่าความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

1. การเปลี่ยนสถานะของการชักจะเปลี่ยนไปยังสถานะที่ติดขึ้นเท่านั้น
2. ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะของการชักแบ่งตามระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย คือ ที่ 10 ปี 25 ปี และ 40 ปี
3. หลังการติดตามผู้ป่วยในปีที่ 40 เป็นต้นไป ไม่มีการเปลี่ยนสถานะของการชัก
4. กำหนดให้ตัวแปรอ้างอิงในการศึกษาเทียบเคียงกับการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วยในแบบจำลองมาร์คอฟ ดังนี้

ตัวแปรที่อ้างอิง	การเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแบบจำลอง
1YTR (<W)	จากสถานะความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้ง/เดือน เป็นสถานะไร้การชัก
1YR (<W)	จากสถานะความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน เป็นความถี่ในการชัก ≤ 1 ครั้ง/เดือน
1YR (W)	จากสถานะความถี่ในการชัก ≥ 10 ครั้ง/เดือน เป็นความถี่ในการชัก 2-9 ครั้ง/เดือน

ในการคำนวณความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพใช้ข้อมูลผลการวิเคราะห์การรอดชีพ โดยใช้โปรแกรม Digital Plotting ช่วยระบุค่า proportion in remission (รูปที่ 13) ค่าที่ได้เป็นค่าความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ที่ระยะเวลาต่าง ๆ แต่เนื่องจากแบบจำลองมาร์คอฟกำหนด cycle length ที่ 1 ปี ดังนั้น จึงต้องคำนวณความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ที่ระยะเวลา 1 ปี เพื่อให้สามารถนำค่าตัวแปรไปใช้ในแบบจำลองได้ ซึ่งมีขั้นตอนการคำนวณดังนี้

1. แปลงค่าความน่าจะเป็น (probability) เป็นอัตรา (rate)

โดยใช้สูตร
$$r = -[\ln(1-P)]/t$$

2. แปลงค่าอัตรา (rate) เป็นความน่าจะเป็น (probability) ในช่วงเวลาที่สนใจ

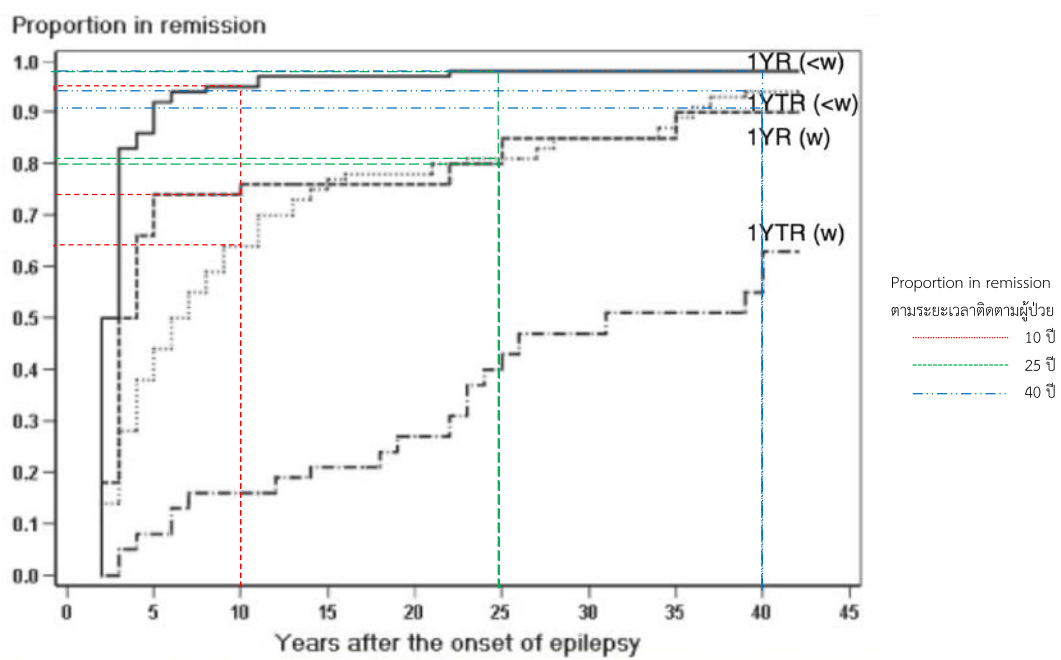
โดยใช้สูตร $P=1-\exp(-rt)$

เมื่อ P คือ ความน่าจะเป็น

r คือ อัตรา

t คือ ช่วงเวลาที่สนใจ

รูปที่ 13 Kaplan–Meier estimates of the cumulative probability of mortality in patients according to seizure frequency and etiology of the epilepsy



ภาคผนวก ง หนังสือรับรองการดำเนินการวิจัยในมนุษย์



COA No. 1274/2022

IRB No. 0327/65

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองการพิจารณาจริยธรรมแบบเร่งด่วน

(COA No. 1274/2022)

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจหาลักษณะพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี whole exome sequencing ในทารกที่เป็นโรคลมชักรุนแรง

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : ดร.นพ.ศ ตีระพัฒน์นันท์

สังกัดหน่วยงาน : โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนิน โครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :


1. โครงร่างวิจัย VERSION 3-2565, 8 กันยายน 2565
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ VERSION 1-2565, 7 มีนาคม 2565
3. Clinical Record Form for Pediatric Epilepsy Patients Version 3, 12 May 2017
4. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Yot Teerawattananon, M.D., Ph.D.
 - Prof. Vorasuk Shotelersuk, M.D.

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขขดงที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



- Assoc.Prof. Dr. Wanrudee Isaranuwatjai
- Ponghatai Boonsimma, M.D.
- Sathida Poonmaksatit, M.D.
- Miss Thamonwan Dulsamphan
- Miss Parntip Juntama

ลงนาม 
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม 
(รองศาสตราจารย์สุพิชา วิทโยเลิศปัญญา)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 16 กันยายน 2565
วันหมดอายุ : 15 กันยายน 2566

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

ภาคผนวก จ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แยกตามกลุ่มผู้ป่วย กรณีเลือกใช้ข้อมูลโครงการวิจัยย่อยในแพทย์กลุ่มที่ทราบผลการวินิจฉัยทางพันธุกรรมมาก่อน

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,285,641	2,482,084
ปีชีวิต (ปี)	13.8	18.0
ปีสุขภาวะ (ปี)	12.5	16.8
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	196,443
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		4.2
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		46,740

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,140,951	2,412,907
ปีชีวิต (ปี)	14.6	22.8
ปีสุขภาวะ (ปี)	13.4	21.2
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	271,955
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		7.9
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		34,636

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,277,494	2,273,346
ปีชีวิต (ปี)	29.0	29.7
ปีสุขภาวะ (ปี)	27.1	27.9
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	-4,149

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		0.7
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		-5,603

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกรณีคำนวณค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (base case)

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,197,679	2,432,150
ปีชีวิต (ปี)	14.9	21.4
ปีสุขภาวะ (ปี)	13.6	19.9
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	234,471
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		6.3
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		37,335

ภาคผนวก ฉ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES แยกตามกลุ่มผู้ป่วย กรณีเปลี่ยนตัวแปรอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีความถี่การชัก ≤ 1 ครั้งต่อเดือน

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,307,505	2,482,084
ปีชีวิต (ปี)	14.0	18.2
ปีสุขภาวะ (ปี)	12.7	16.8
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	174,578
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		4.1
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		42,945

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,194,689	2,412,907
ปีชีวิต (ปี)	16.3	22.8
ปีสุขภาวะ (ปี)	15.0	21.2
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	218,218
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		6.3
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		34,866

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,370,136	2,273,346
ปีชีวิต (ปี)	29.2	29.7
ปีสุขภาวะ (ปี)	27.4	27.9

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	-96,790
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		0.5
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		-193,075

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกรณีคำนวณค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (base case)

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,241,574	2,432,150
ปีชีวิต (ปี)	16.0	21.4
ปีสุขภาวะ (ปี)	14.6	19.9
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	190,576
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		5.3
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		36,252

ภาคผนวก ข ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES กรณีกำหนดให้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพภายหลังการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพภายหลังการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกรณีกำหนดให้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ภายหลังการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ภายหลังการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,299,305	2,432,150
ปีชีวิต (ปี)	17.46	21.42
ปีสุขภาวะ (ปี)	16.07	19.88
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	132,844.80
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		3.81
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		34,861.47

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกรณีกำหนดให้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ภายหลังการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ภายหลังการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,237,653.24	2,432,149.91
ปีชีวิต (ปี)	15.98	21.42
ปีสุขภาวะ (ปี)	14.65	19.88
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	194,496.66
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		5.24
ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)		37,134.48

ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของนโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES ในกรณีกำหนดให้ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ภายหลังจากการตรวจรหัสพันธุกรรม ES เท่ากับความน่าจะเป็นของการเข้าสู่สถานะสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ภายหลังจากตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

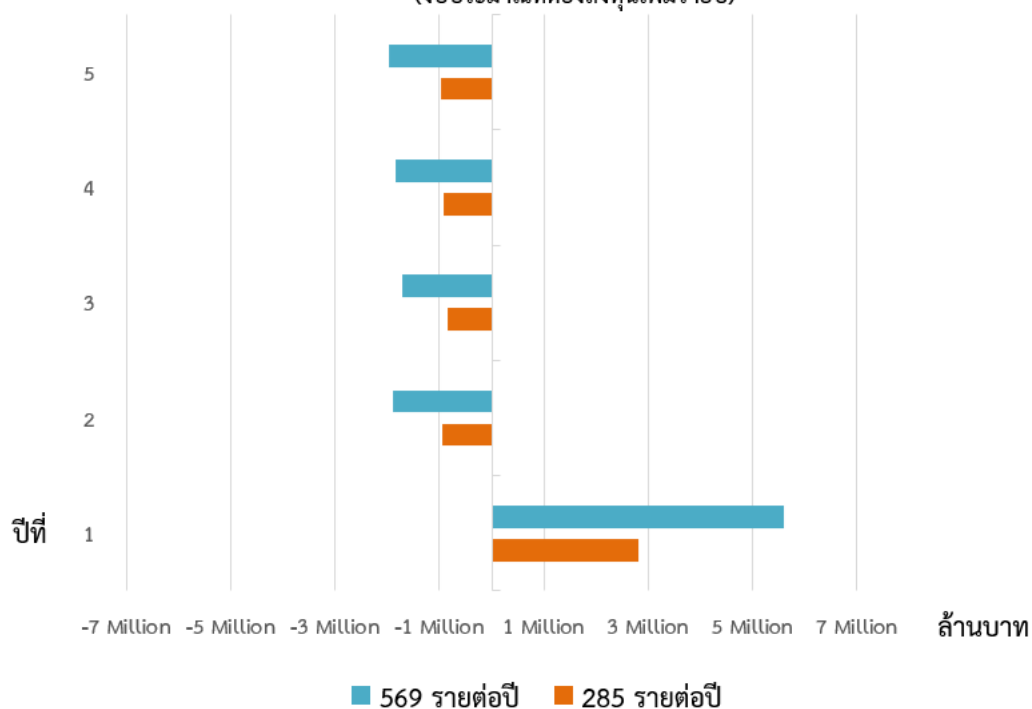
	นโยบายการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	นโยบายการตรวจรหัสพันธุกรรม ES
ต้นทุนรวม (บาท)	2,295,384.78	2,432,149.91
ปีชีวิต (ปี)	17.48	21.42
ปีสุขภาพ (ปี)	16.09	19.88
ผลต่างของต้นทุน (บาท)	Reference	136,765.12
ผลต่างของปีสุขภาพ (ปี)		3.79
ICER (บาทต่อปีสุขภาพ)		36,072.78

ภาคผนวก ข ผลการวิเคราะห์ความไวของผลกระทบด้านงบประมาณ

ผลการวิเคราะห์ความไวของผลกระทบด้านงบประมาณ ในกรณีเปลี่ยนแปลงสัดส่วนผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1:กลุ่มที่ 2:กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 50:40:10

	ค่าตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษา (บาท)			
	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน		ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES	
	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี
ปีที่ 1	139,999,621	279,999,242	142,799,526	285,599,052
ปีที่ 2	180,027,688	360,055,375	179,080,110	358,160,221
ปีที่ 3	212,926,100	425,852,200	212,074,836	424,149,673
ปีที่ 4	243,209,914	486,419,828	242,285,892	484,571,783
ปีที่ 5	271,107,395	542,214,791	270,127,787	540,255,574
รวม	1,047,270,718	2,094,541,436	1,046,368,151	2,092,736,303
ผลกระทบด้านงบประมาณที่ลดลง สำหรับผู้ป่วย 285-569 รายต่อปี (ระยะเวลา 5 ปี) (บาท)				902,567 - 1,805,133

ผลกระทบด้านงบประมาณ กรณีสัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 50:40:10 (งบประมาณที่ต้องลงทุนเพิ่มรายปี)



ผลการวิเคราะห์ความไวของผลกระทบด้านงบประมาณ ในกรณีเปลี่ยนแปลงสัดส่วนผู้ป่วยในแบบจำลองกลุ่มที่ 1:กลุ่มที่ 2:กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 20:70:10

	ค่าตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษา (บาท)			
	ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน		ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรหัสพันธุกรรม ES	
	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 285 รายต่อปี	จำนวนผู้ป่วยใหม่ 569 รายต่อปี
ปีที่ 1	126,590,940	253,181,880	128,364,796	256,729,592
ปีที่ 2	166,708,928	333,417,855	164,220,843	328,441,687
ปีที่ 3	199,420,371	398,840,742	196,694,092	393,388,185
ปีที่ 4	229,450,799	458,901,598	226,378,226	452,756,452
ปีที่ 5	257,080,775	514,161,550	253,744,323	507,488,646
รวม	979,251,813	1,958,503,626	969,402,281	1,938,804,561
ผลกระทบด้านงบประมาณที่ลดลง สำหรับผู้ป่วย 285-569 รายต่อปี (ระยะเวลา 5 ปี) (บาท)			9,849,532 - 19,699,064	

ผลกระทบด้านงบประมาณ กรณีสัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 1: กลุ่มที่ 2: กลุ่มที่ 3 เท่ากับ 20:70:10 (งบประมาณที่ต้องลงทุนเพิ่มรายปี)

