

รายงานฉบับสมบูรณ์

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ ของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

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

มีนาคม 2566

คณะผู้วิจัย

พศ. ดร. ภาณุ.ณัฐธินา คำพล
พศ. ดร. ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย
พศ. ดร. ภาณุ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต
นพ.อุทริชาติ กมลวิศิษฐ์
พญ.ลลิตา ท้องเกียรติกุล
ศ. นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์
พญ.ปองหทัย บุญสิมมา
ภก.ณัฐวุฒิ สัมประสิทธิ์
ภญ.ปานทิพย์ จันทมา
ภญ.รมลวรรณ ดุลสัมพันธ์
ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช
รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย
ดร. นพ.ยศ ศีระวัฒนานนท์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลบางปะกอก 8
โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย
มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

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

คณะผู้วิจัย

ผศ.ดร.ภญ.ณัฐธิญา คำผล/ Nattiya Kapol¹

ผศ.ดร.ภก.สุรสีห์ ล้อจิตรอำนวย/ Surasit Lochid-amnuay¹

ผศ.ดร.ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต/ Namfon Sribundit¹

นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์/ Wuttichart Kamolvisit²

พญ.ลลิตา ก้องเกียรติกุล/ Lalida Kongkiattikul²

ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์/ Vorasuk Shotelersuk²

พญ.ปองหทัย บุญสิมมา/ Ponghatai Boonsimma²

ภก.ณัฐพล สัมประสิทธิ์/ Nathapol Samprasit³

ภญ.ปานทิพย์ จันทมา/ Parntip Juntama⁴

ภญ.ธมลวรรณ ดุลสัมพันธ์/ Thamonwan Dulsamphan⁴

ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช/ Chotika Suwanpanich⁴

รศ. ดร.วรรณฤดี อิศรานุวัฒน์ชัย/ Wanrudee Isaranuwatchai⁴

ดร.นพ.ยศ ธีระวัฒนานนท์/ Yot Teerawattananon⁴

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

² คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ โรงพยาบาลบางปะกอก 8

⁴ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัยไม่ใช่
ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ชื่อโครงการ	ภาษาไทย	การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อ งบประมาณของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ใน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ
	ภาษาอังกฤษ	Cost-utility analysis and budget impact of Next Generation Sequencing (NGS) in critically ill patient with unknown etiology

คณะผู้วิจัย

- ผศ.ดร.ภญ.ณัฐธิญา คำผล/ Nattiya Kapol¹
ผศ.ดร.ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ/ Surasit Lochid-amnuay¹
ผศ.ดร.ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต/ Namfon Sribundit¹
นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฐ์/ Wuttichart Kamolvisit²
พญ.ลลิตา ก้องเกียรติกุล/ Lalida Kongkiattikul²
ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์/ Vorasuk Shotelersuk²
พญ.ปองหทัย บุญสิมมา/ Ponghatai Boonsimma²
ภก.ณัฐพล สัมประสิทธิ์/ Nathapol Samprasit³
ภญ.ปานทิพย์ จันทมา/ Parntip Juntama⁴
ภญ.ธมลวรรณ ดุลสัมพันธ์/ Thamonwan Dulsamphan⁴
ภญ.โชติกา สุวรรณพานิช/ Chotika Suwanpanich⁴
รศ. ดร.วรรณฤดี อีสรานูวัฒน์ชัย/ Wanrudee Isaranuwatchai⁴
ดร.นพ.ยศ ติระวัฒนานนท์/ Yot Teerawattananon⁴
¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
² คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
³ โรงพยาบาลบางปะกอก 8
⁴ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย

มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

มีนาคม 2566

คำนำ

อาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตและทุพพลภาพได้หากไม่ได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและถูกต้อง ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากโรคทางพันธุกรรม การตรวจวินิจฉัยมาตรฐานต้องใช้เวลาและไม่สามารถวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม โดยเฉพาะโรคหายากได้ทั้งหมด ปัจจุบันมีการนำการตรวจรหัสพันธุกรรม rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ซึ่งเป็นเทคโนโลยี Next Generation Sequencing มาใช้ในการวินิจฉัย สามารถถอดรหัสลำดับเบสบนสายดีเอ็นเอได้ทั้งยีน มีความไวสูง (High Sensitivity) สามารถทำได้ในปริมาณมาก (High throughput) และทำพร้อมๆ กันได้หลายตัวอย่าง (Multiplex) มีการรายงานผลภายใน 3-14 วัน ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมโดยเฉพาะโรคหายากได้อย่างรวดเร็ว ในสภาวะเร่งด่วนในหอผู้ป่วยวิกฤติ (Intensive Care Units, ICU) การวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วจะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิต ลดจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล และประหยัดต้นทุนทางการแพทย์จากการวินิจฉัย และรักษาอื่นๆ ได้

ปัจจุบันการตรวจรหัสพันธุกรรม rWES ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพ และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาบรรจุการตรวจรหัสพันธุกรรม rWES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และใช้ประกอบการจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ เพื่อให้เกิดการเข้าถึงบริการอย่างทั่วถึง การวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำ และนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

คณะผู้วิจัย
มีนาคม 2566

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขผู้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัย และงานวิจัยนี้ยังได้รับความอนุเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย การทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขากุมารเวชศาสตร์ฉุกเฉินทุกท่าน ที่ให้ความกรุณาเข้าร่วมการประชุมเชิงปฏิบัติการ และให้ความเห็นต่อกรณีศึกษาเพื่อเป็นข้อมูลในการประมาณต้นทุน และผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

นอกจากนี้ ขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ได้แก่ ผู้แทนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม กลุ่มงานพัฒนาอุตสาหกรรมการแพทย์ ที่เข้าร่วมประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียและให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานวิจัยนี้

บทคัดย่อ

โรคทางพันธุกรรมเป็นหนึ่งในสาเหตุลำดับต้นๆ ของการเสียชีวิตและทุพพลภาพในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันซึ่งจำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล หรือหอผู้ป่วยวิกฤต การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานอาจไม่สามารถแยกโรคได้ หรืออาจใช้เวลานานในการวินิจฉัยโรค ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยที่ส่วนใหญ่เป็นเด็กเกิดการเสียชีวิตหรือทุพพลภาพได้ การใช้เทคโนโลยี rapid Next Generation Sequencing (rNGS) เช่น rapid Whole Exome Sequencing (rWES) สามารถนำมาประยุกต์ใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุได้ แต่อย่างไรก็ตามเทคโนโลยี rWES มีราคาสูงจึงควรมีการประเมินความคุ้มค่าของการใช้เทคโนโลยีในบริบทของประเทศไทย **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาต้นทุน อรรถประโยชน์และผลกระทบงบประมาณของการตรวจด้วย rWES เปรียบเทียบกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน และศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุมเทคโนโลยี rWES ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า **วิธีการศึกษา** การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในมุมมองของสังคมต่อการใช้เทคโนโลยี rWES ในการตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ เปรียบเทียบกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน การศึกษาใช้แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ และแผนภูมิมาร์คอฟ ในการประมาณต้นทุนและปีสุขภาวะของผู้ป่วยตลอดชีวิต ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม การทบทวนเวชระเบียน และการศึกษาโครงการย่อย ทำการวิเคราะห์ความไวของความไม่แน่นอนของตัวแปรในแบบจำลองด้วยวิธีการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว และการวิเคราะห์ความไวแบบความน่าจะเป็น **ผลการศึกษา** การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES สามารถประหยัดต้นทุนได้เมื่อเทียบกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่มเป็นค่าลบ คือ มีต้นทุนรวมที่น้อยกว่า และมีปีสุขภาวะที่สูงกว่า ตัวแปรที่มีความไวและส่งผลต่อผลการวิเคราะห์มากที่สุดคือ ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นทารก **อภิปราย และสรุปผลการศึกษา** การใช้เทคโนโลยี rWES มีความคุ้มค่าแต่ผลการศึกษายังมีความอ่อนไหวจึงควรบรรจุเทคโนโลยี rWES ในชุดสิทธิประโยชน์ในตอนตั้งต้นก่อน และควรศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้นก่อนทำการประเมินความคุ้มค่าในอนาคต

คำสำคัญ

ผู้ป่วยวิกฤต การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การตรวจรหัสพันธุกรรมอย่างรวดเร็ว โรคทางพันธุกรรม

Abstract

Genetic diseases are one of the leading causes of death and disability in critically ill patients requiring hospitalization or intensive care. Standard diagnostic tests may not be able to differentiate the disease, or the diagnosis may take a long time. Most of the patients, the majority of whom are children, die or are disabled as a result of this. Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) technologies, such as rapid Whole Exome Sequencing (rWES), can be used to help diagnose genetic diseases in critically ill patient with unknown etiology. However, the cost of rWES technology is high. Therefore, its cost-effectiveness should be assessed in the Thai context. **Objective:** To determine cost-utility and budget impact of rWES compared with standard methods, and to determine the practicality feasibility of rWES technology coverage in the benefit package of the universal health insurance system. **Methods:** This economic evaluation study compared rWES to standard methods for diagnosing critically ill patients with unknown etiology in a societal perspective. A decision tree and a Markov model were developed to determine patients' life time costs and quality adjusted life years (QALYs). The model variables obtained from literature reviews, medical record reviews, and a sub-study. The uncertainty of variables was analyzed by one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. Results: Diagnostic testing with rWES was cost saving compared to standard methods. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) value was negative with lower in total costs and more in QALYs. The probability of death in a neonate was the most sensitive variable to the analysis result. **Conclusion and discussion:** The rWES technology was cost-saving, but the results were sensitive. As a result, rWES should be included in the benefit package at the outset and should be studied further to gather more information before evaluating in the future.

Keywords

Critical ill, economic evaluation, rapid Whole Exome Sequencing (rWES), genomic disease

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทคัดย่อ	iii
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ที่มาและความสำคัญ	1
1.2 การทบทวนวรรณกรรม	2
1.3 กรอบแนวคิด	20
1.4 วัตถุประสงค์การศึกษา	21
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย	
2.1 ระเบียบวิธีวิจัย	22
2.1.1 รูปแบบการศึกษา	22
2.1.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย	22
2.1.3 มาตรการที่สนใจ	22
2.1.4 มาตรการเปรียบเทียบ	23
2.1.5 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	23
2.1.6 มุมมองของการศึกษา	24
2.1.7 กรอบเวลา	24
2.1.8 อัตราปลอด	24
2.1.9 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	24
2.1.10 สมมติฐานของแบบจำลอง	26
2.1.11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	26
2.2 การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	33
2.3 การวิเคราะห์ข้อมูล	33
2.3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค	33
2.3.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	33
2.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ	34
2.5 การประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุมและความพร้อมของการใช้เทคโนโลยี Rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า	35

บทที่ 3 ผลการศึกษา

3.1 ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์	36
3.2 ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	36
3.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES	39
3.4 ผลการประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุมและความพร้อมของการใช้เทคโนโลยี Rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า	41

บทที่ 4 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

4.1 ข้อค้นพบสำคัญในการศึกษานี้	42
4.2 การอภิปรายผล	42
4.3 จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษา	42
4.4 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	42
เอกสารอ้างอิง	44

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบการใช้วิธีมาตรฐาน และการใช้ rNGS ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี อาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ	3
ตารางที่ 2 การศึกษาประสิทธิภาพผลของ rWESหรือ rWGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ	6
ตารางที่ 3 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยี rWESหรือ rWGS ในผู้ป่วยที่มีอาการ รุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ	7
ตารางที่ 4 รายงานการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในภาวะวิกฤต	9
ตารางที่ 5 การเปรียบเทียบลักษณะและผลลัพธ์ของโรค OCD, MSUD และ IVA	18
ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบอัตราการตายในโรคหายากที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม	18
ตารางที่ 7 กลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามผลการวินิจฉัย การจัดการโรค และผลลัพธ์การรักษา	27
ตารางที่ 8 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ	28
ตารางที่ 9 ตัวแปรต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง	30
ตารางที่ 10 อรรถประโยชน์ด้านสุขภาพของผู้ป่วย	32
ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES และการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	36
ตารางที่ 12 ผลกระทบงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES	39

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ	20
รูปที่ 2 กรอบแนวคิดของการศึกษา	21
รูปที่ 3 แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ (Decision tree model)	25
รูปที่ 4 แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model)	26
รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว	37
รูปที่ 6 Cost-effectiveness acceptability curve	37
รูปที่ 7 Cost-effectiveness plane (CE plane)	38
รูปที่ 8 ผลกระทบด้านงบประมาณของการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานและใช้เทคโนโลยี rWES (กรณีผู้ป่วยใหม่ 200 คนต่อปี)	40
รูปที่ 9 ผลกระทบด้านงบประมาณของการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานและใช้เทคโนโลยี rWES (กรณีผู้ป่วยใหม่ 631 คนต่อปี)	40

บทที่ 1 บทนำ

1.1. ที่มาและความสำคัญ

โรคทางพันธุกรรมเป็นหนึ่งในสาเหตุลำดับต้นๆ ของการเสียชีวิตและคุณภาพในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันซึ่งจำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล (Inpatient department) หรือหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit) เช่น หัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ภาวะช็อก ภาวะชัก ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง เป็นต้น (1) โดยเฉพาะในกลุ่มเด็กทารกแรกเกิดและเด็ก โดยจากการเก็บสถิติการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดย Berry MA และคณะ(2) พบว่า 14% ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตเป็นโรคพันธุกรรมหรือแม้แต่ผู้ป่วยกลุ่มผู้ใหญ่ที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเองก็มี 1.9% ที่เป็นโรคพันธุกรรมซึ่งเพิ่งจะแสดงอาการตอนอายุมาก (3) เนื่องด้วยในปัจจุบันนี้มีโรคพันธุกรรมที่ทางการแพทย์ค้นพบแล้วประมาณอย่างน้อย 6,000 โรค(4) อีกทั้งอาการในแต่ละโรคมีความคล้ายคลึงกันมากจนทำให้การซักประวัติและตรวจร่างกาย หรือกระทั่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่การตรวจทางพันธุกรรมก็ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคเหล่านั้นได้ หรืออาจต้องใช้เวลานานจนไม่สามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันที่(5) ส่งผลเกิดภาวะคุณภาพและมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าที่ควร สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทยปีค.ศ.2010 ผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่อายุ 11,984 คน มีอุบัติการณ์การตายจากสาเหตุที่ไม่แน่ชัด (ill-defined conditions) ถึง 38.2 % ที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้(6)

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

สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับการส่งตรวจ NGS มาอย่างต่อเนื่องได้แก่ ในผู้ป่วยซึ่งสงสัยโรค Rare and undiagnosed diseases หรือ ใช้ใน Precision oncology, Pharmacogenomics โดยผู้ป่วยไทยจำนวน 4,000 ราย ที่ได้รับการตรวจ NGS ไปมี diagnostic yield 35%(9) การส่งตรวจ rNGS เพื่อช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในประเทศไทยโดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นเริ่มต้นตั้งแต่ปีพ.ศ. 2561 ถึงปัจจุบัน ซึ่งในขณะนี้มีการตรวจไปทั้งหมดประมาณ 54 ครอบครัว เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิต หรือ พิการถาวร หากแพทย์ไม่สามารถวินิจฉัยโรคดังกล่าวได้ทันเวลา ดังนั้นข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการนำไปใช้กำหนดนโยบายของทางภาครัฐ ทำให้ประชาชนชาวไทยสามารถเข้าถึงการตรวจ rNGS ได้มากขึ้น โดยประเทศอเมริกามีหลักฐานสนับสนุนมากมายว่าการผลักดันเทคโนโลยี NGS เข้าสู่ระบบสาธารณสุขควรเป็นหน้าที่ของหน่วยงานรัฐบาล ล่าสุดมีการศึกษาหาความคุ้มค่าของการใช้ NGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุทั้งหมด 13 การศึกษา จากทั้ง

ประเทศ สหรัฐอเมริกา อังกฤษ ยุโรป รวมถึงจีน ฮองกง และไต้หวัน ซึ่งทั้งหมดล้วนสรุปว่า การส่งตรวจ NGS มีประโยชน์ในการเปลี่ยนแปลงการรักษาและช่วยชีวิตผู้ป่วย รวมถึงบางการศึกษาอ้างกล่าวว่ามีคุณค่าทางเศรษฐกิจอีกด้วย ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงเล็งเห็นว่าถึงเวลาแล้วที่เราจะควรศึกษาคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์ของประเทศไทยต่อการส่งตรวจ rNGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

1.2. การทบทวนวรรณกรรม

1.2.1 การตรวจวินิจฉัยในปัจจุบัน และการตรวจวินิจฉัยใหม่

ในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ จำเป็นต้องอาศัยการตรวจและเครื่องมือหลากหลายชนิดขึ้นอยู่กับอาการแสดงของผู้ป่วย(10) ซึ่งได้แก่

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

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

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

4. การตรวจหาสาเหตุทางพันธุกรรมด้วยวิธีอื่นๆ เช่น Karyotyping และ Microarray ซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาเป็นหลักเดือนและให้ resolution ที่ไม่พอต่อการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมบางชนิด

การตรวจ NGS มีหลายวิธี และมีวิธีที่แตกต่างกันไป ได้แก่

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

สำหรับข้อดีของ rNGS คือ สามารถวินิจฉัยโรคพันธุกรรมซึ่งมีหลายโรคและอาการคล้ายคลึงกันได้อย่างรวดเร็ว สามารถวิเคราะห์ผลซ้ำที่ครั้งก็ได้ ส่วนข้อจำกัดคือ ต้องการทีมบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญ และต้องมีระบบและเครื่องมือที่พร้อม โดยการตรวจ rNGS ในปัจจุบันสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดเพียง 3-5 ml รวมถึงสามารถเก็บตัวอย่างจากน้ำลายหรือเนื้อเยื่อที่กระพุ้งแก้มของผู้ป่วยได้ด้วย (non-

invasive procedure) รวมถึงระยะเวลาที่ได้ผลการตรวจค่อนข้างรวดเร็ว และมีความสามารถในการวินิจฉัย (Diagnostic Yield) สูงกว่าวิธีมาตรฐาน(10) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบการใช้วิธีมาตรฐาน และการใช้ rNGS ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลัน โดยไม่ทราบสาเหตุ

หัวข้อการเปรียบเทียบ	วิธีมาตรฐาน	วิธี rNGS
ความสามารถในการวินิจฉัยใน 28 วันแรกหลังส่งตรวจ	1%	31%
เวลาในการออกผล	ชั่วโมง - เดือน ขึ้นกับประเภทของการตรวจ	เฉลี่ย 11 วัน, ระหว่าง 3-109 วัน
ผลข้างเคียงที่จะเกิดจากการตรวจ	ขึ้นกับประเภทการตรวจ (ได้รับรังสี - เสียชีวิต)(11)	เท่าการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ
การเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษา	บางประเภทสามารถเบิกได้	ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ทุกสิทธิการรักษา
การเข้าถึงการตรวจ	ส่งตรวจได้ทุกโรงพยาบาล ไม่มีตรวจในประเทศไทย	ปัจจุบันในประเทศไทย ทำได้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.2.2 เหตุผลของการประเมินความคุ้มค่าหรือผลที่คาดว่าจะได้รับจากการประเมินความคุ้มค่า

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

1.2.3 ประสิทธิภาพของการวินิจฉัย และการประเมินความคุ้มค่าของเทคโนโลยี rNGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

การศึกษาประสิทธิภาพผลของ rNGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุพบ การศึกษาที่เกี่ยวข้อง 16 เรื่อง (เมื่อรวมกับการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์) ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 พบว่า การส่งตรวจ rNG ทำให้วินิจฉัยโรคได้ (diagnosis yield) ร้อยละ 21-73 โดยระยะเวลาในการรายงานผลอยู่ใน ช่วงระหว่าง 4.6-16 วัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูแลผู้ป่วยได้ (change management) ร้อยละ 19-72.2 และการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ทางคลินิก (change outcome) ได้ร้อยละ 15-49 ตามลำดับ

สำหรับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยี rNGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุพบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 5 เรื่อง ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่า การศึกษาทางเศรษฐศาสตร์ของ เทคโนโลยีการวินิจฉัยด้วย rNGS ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากความสามารถในการลดต้นทุน การรักษาพยาบาล และเหตุการณ์ได้ (13-15) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาวิธีการศึกษาต้นทุน และผลลัพธ์ของ การศึกษายังมีรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน ได้แก่ การศึกษาต้นทุนแบบไปข้างหน้า (prospective) การศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomization controlled trials) การศึกษาต้นทุนแบบย้อนกลับ (retrospective cohort) โดยเปรียบเทียบกับคู่เปรียบเทียบกับในอดีต (match case control) และ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอง (self-comparison) โดยอาศัยวิธีทางคุณภาพ เช่น ข้อคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion) และเทคนิคเดลฟาย (Delphi method) เป็นต้น

การศึกษาของ Saunders และคณะ (8) ทำการศึกษาในเด็กที่มีปัญหาทางด้านพัฒนาการ (Neurodevelopmental disorders) จำนวน 119 คน พบว่าในเด็กที่อยู่ภาวะวิกฤตจะทำให้สามารถ วินิจฉัยโรคได้ ร้อยละ 73 โดยผู้ป่วยเด็กร้อยละ 45 จะได้รับการวินิจฉัยด้วย rNGS และในเด็กที่ติดตามใน คลินิกผู้ป่วยนอกจะได้รับการวินิจฉัยด้วย rNGS ร้อยละ 40 อย่างไรก็ตามต้นทุนเฉลี่ยก่อนที่จะวินิจฉัยโรคได้ เท่ากับ \$19,100 (ช่วงระหว่าง \$3,248-\$55,321) ซึ่ง rNGS จะมีความคุ้มค่าเมื่อมีต้นทุนการตรวจไม่เกิน \$2,996 ต่อคน

การศึกษาของ Farnaes และคณะ (15) ทำการศึกษาต้นทุนการนอนโรงพยาบาลของทารก 42 ครอบครัวที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย rNGS พบว่า เทคโนโลยี rNGS สามารถทำให้วินิจฉัยโรคได้ ร้อยละ 43 ซึ่ง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษา เปลี่ยนผลลัพธ์ทางคลินิกแก่คนไข้ และสามารถลดอัตราการตายได้ ร้อยละ 43 ผลการเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วย 6 ราย คิดเป็นต้นทุนที่ประหยัดได้เท่ากับ US\$ 800,000-\$2,000,000

การศึกษาของ Chung และคณะ (13) ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลระดับ tertiary ณ เขตบริหารพิเศษฮ่องกงที่ได้รับ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จำนวน 102 ครอบครัว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย (diagnostic yield) เท่ากับ ร้อยละ 31 และมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาร้อยละ 88 ผลลัพธ์ในการรักษาพบว่า Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ช่วยลดจำนวนวันนอนลง 566 วัน และลดต้นทุนการรักษาพยาบาลลง เท่ากับ HKD\$8,004,250 และจากการประเมินต้นทุนของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) และการลดต้นทุนดังกล่าวพบ net cost-saving หรือต้นทุนที่ประหยัดได้ทั้งหมดเท่ากับ HKD\$5,325,187

การศึกษาของ Sweeny คณะ (16) ที่ทำการศึกษาในเด็กที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) นอกจากนี้การศึกษาของ Dimmock และคณะ (14) ได้ทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกส์

พบว่า เทคโนโลยี rWES ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาได้มากถึง 10 เท่าเมื่อเทียบกับวิธีการวินิจฉัยแบบปกติ ดังนั้นหลายการศึกษาจึงสนับสนุนให้มีการตรวจ rWES ตั้งแต่แรก (first tier test) ของทารกที่เกิดภาวะวิกฤตโดยไม่ทราบสาเหตุ (13-15)

ตารางที่ 2 การศึกษาประสิทธิผลของ rWES หรือ rWGS เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

รายละเอียด	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วย	ความสามารถในการวินิจฉัย	การเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษา	เวลาในการรายงานผล	การเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ของการรักษา
Kamolvisit W 2021(17)	Thailand	Infant 52 คน	46%	44%	Median 12 วัน (5-27 วัน)	30%
Saunders CJ 2019(8)	UK	Newborns 5 คน	80%	NA	50 ชั่วโมง	NA
Meng L 2017(5)	USA	Infants 278 คน	36.7%	19%	Mean 13 วัน	NA
Mestek-Boukhibar L 2018(18)	UK	Infants 24 คน	42%	12.5%	Median 8.5 วัน	NA
Stark Z 2018(19)	Australia	Children 40 คน	52.5%	30%	Median 16 วัน (9-109 วัน)	NA
Petrikin JE 2018(10)	USA	Infants 32 คน	31%	41%	Median 13 วัน (1-84 วัน)	NA
French CE 2019(20)	UK	Children 195 คน	21%	65%	2-3 สัปดาห์	NA
Kingsmore SF 2019(21)	USA	Infants 213	rWES 20%, rWGS 19%	NA	rWES 11.2 วัน, rWGS 11 วัน	NA
Sanford EF 2019(22)	USA	Children 38 คน	45%	37%	13.6 วัน (1-56 วัน)	NA
Gubbels CS 2020(23)	USA	Infant 50 คน	58%	48%	4.9 วัน (4-9 วัน)	NA
Smigiel R 2020(24)	Poland	Children and adolescent 108 คน	51%	72.2%	5-14 วัน	NA

ตารางที่ 3 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยี rWESหรือ rWGS ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

รายละเอียด	ประเทศ	วิธีการศึกษาต้นทุน	จำนวนผู้ป่วย	ความสามารถในการวินิจฉัย	การเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษา	เวลาในการรายงานผล	การเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ของการรักษา
Soden SE 2014(25)	USA	Retrospective, cost identification analysis	Children 119 คน	73%	NA	16 วัน	49%
Farnaes L 2018(15)	USA	Retrospective self-comparison with Delphi method	Infants 42 คน	43%	31%	NA	26%
Dimmock DP 2020(14)	USA	Prospective, RCTs	Infants 201 คน	23%	28%	Median 11 วัน	15%
Chung CC 2020(13)	China	Prospective cohort of matched case control and self-comparison	Infants และ children 102 คน	31%	88%	Median 11 วัน	NA
Sweeney NM 2021(16)	USA	Retrospective, cost identification analysis by at least two pediatricians	Infants 31 คน	36%	NA	NA	NA

1.2.4. คุณภาพชีวิต และอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสภาวะวิกฤติ

การศึกษาของ Gerth AMJ และคณะ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาคุณภาพชีวิตหลังจากที่ผู้ป่วยออกจากห้องผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง รวม 48 เรื่อง ประกอบด้วยงานวิจัย 31 เรื่องที่วัดคุณภาพชีวิตด้วยเครื่องมือ SF-36 งานวิจัย 19 เรื่องที่วัดคุณภาพชีวิตด้วยเครื่องมือ EQ-5D และงานวิจัย 8 เรื่องที่วัดคุณภาพชีวิตด้วยเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด (26) และการศึกษาของ Lau VI และคณะ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์รูปแบบ Cost Utility Analyses ในผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่ต้องอาศัยข้อมูลของคุณภาพชีวิต และปีสุขภาวะของผู้ป่วย พบงานวิจัย CUA ทั้งหมด 80 เรื่อง มีการรายงานแบบ lifetime ร้อยละ 59 มีการรายงานด้วยปีสุขภาวะร้อยละ 29 ซึ่งกว่าร้อยละ 85 ใช้วิธีการวัดแบบ indirect method ด้วยเครื่องมือ EQ-5D ร้อยละ 52(27) ทั้งนี้สามารถนำเสนอเฉพาะงานวิจัย (original article) ที่วัดด้วยเครื่องมือ EQ-5D และมีรายงานคะแนนคุณภาพชีวิตเท่านั้น ซึ่งสามารถแสดงรายละเอียดได้ดังตารางที่ 4

Lau VI และคณะ ได้ทำการตรวจสอบ (validation) เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต โดยแนะนำให้ใช้ EQ-5D เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยภาวะวิกฤติ ซึ่งเป็น indirect method ที่ใช้กันแพร่หลายในยุโรป และ UK พบอุปสรรคและข้อจำกัดของการวัด ได้แก่ (1) การเก็บข้อมูลของผู้ป่วยอาจไม่ได้วัดโดยตรงจากคนไข้ (2) ข้อมูลคุณภาพชีวิต และอรรถประโยชน์ขึ้นกับผู้ตอบแบบวัดคุณภาพชีวิตแทนผู้ป่วย (3) ช่วงเวลาของการวัด ซึ่ง original article มักจะวัดที่เวลา 0, 3 และ 6 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล และ (4) การรายงาน quality-adjusted life-year อาจไม่สะท้อน health-utility และ health stage ที่แท้จริงของผู้ป่วย เช่น การเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากผู้ป่วย 10 คน พบว่า การรายงาน Cumulative quality-adjusted life-year เท่ากับ 5 ในระยะเวลา 1 ปี (health utility เท่ากับ 0.5) แตกต่างจาก Cumulative quality-adjusted life-year เท่ากับ 5 ในระยะเวลา 6 เดือน (health utility เท่ากับ 1) การศึกษานี้ได้เสนอให้มีเก็บคุณภาพชีวิตเป็น baseline ตั้งแต่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาล (admission) ระหว่างที่ผู้ป่วยนอนใน ICU และเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตในวันที่แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (discharge) และยังคงเสนอให้มีการรายงานความสมบูรณ์ของสุขภาพ (health-utility) ควบคู่ไปกับอัตราการเสียชีวิตด้วย Kaplan-Meier เพื่อรายงานการจำแนกความเจ็บป่วย และการตายของผู้ป่วย นอกจากนี้จะนำเสนอด้วยปีชีวิตที่ปรับด้วยคุณภาพ (quality-adjusted life-year) เพียงอย่างเดียว (28)

ตารางที่ 4 รายงานการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในภาวะวิกฤต

Study	Assessment (months)	Number surveyed	Response rate	Inclusion	Method	Major finding	Study purpose	Health Utility of EQ-5D measurement										
								Health stage	Parameter	Baseline	1	3	6	12	14	24	36	60
Orwelius L, 2010 (29)	6, 12, 24, 36 after discharge ICU	1,663	780 (47%)	All patients admitted ICU>24 hrs., 18-75 yrs. (Sweden)	Mail	Quality of life of pre-existing disease, improved to six months then plateaued	Association of pre-existing disease with Quality of life	EQ-5D (total)	Mean	0.84	NA	NA	0.66	0.68	NA	0.68	0.69	NA
									Median	0.85	NA	NA	0.72	0.73	NA	0.73	0.73	NA
								Pre-Existing disease	Mean	0.75	NA	NA	0.59	0.62	NA	0.61	0.62	NA
									Median	0.80	NA	NA	0.69	0.72	NA	0.72	0.72	NA
								Healthy	Mean	0.92	NA	NA	0.81	0.83	NA	0.84	0.82	NA
Median	1.0	NA	NA	0.80	0.85	NA	0.85		0.82	NA								
Khoudri I, 2012 (30)	3 after discharge ICU	175	145 (83%)	Survivor patients≥18 yrs. ICU>24 hrs. (Morocco)	Telephone or face-to-face	Worse QoL ~ more education and longer ICU stay	Validate EQ-5D in Morocco	EQ-5D	Median	NA	NA	0.52 (0.2-1.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Soliman IW, 2015 (31)	12 after discharge ICU	4647	3,034 (65%)	Adult patient with first admission in ICU (Netherlands)	Mail	QoL less than reference	QoL after ICU	EQ-6D-3L (Including cognitive functioning)	Median (total)	NA	NA	0.86 (0.85-0.86)	NA	0.83 (0.64-1) (Surviving patients)	NA	NA	NA	NA
									Median (cardiac surgery)	NA	NA	NA	NA	0.94 (0.74-1.0)	NA	NA	NA	NA
									Median (chronic renal failure)	NA	NA	NA	NA	0.65 (0.47-0.83)	NA	NA	NA	NA
									Median (3 comorbid conditions)	NA	NA	NA	NA	0.62 (0.44-0.78)	NA	NA	NA	NA
Vainiola T, 2010(32)	6, 12 after discharge ICU	1539	929 (61%)	All patients admitted at ICU and High-dependency units (Finland)	Mail	QoL improves	Compared EQ-5D vs 15D	EQ-5D (total)	Mean	NA	NA	NA	0.731	Not report	NA	MA	NA	NA
									Median	NA	NA	NA	0.760	Not report	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ 4 รายงานการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในภาวะวิกฤต

Study	Assessment (months)	Number surveyed	Response rate	Inclusion	Method	Major finding	Study purpose	Health Utility of EQ-5D measurement										
								Health stage	Parameter	Baseline	1	3	6	12	14	24	36	60
Wolters AE, 2014(33)	14 after discharge ICU	903	571 (63%)	ICU > 24h	Mail if no telephone reply	Delirium due to worse QoL, but not independently (not significant)	Association of delirium with QoL	EQ-6D (including cognitive functioning)	Mean (with delirium)	NA	NA	NA	NA	NA	0.75 (0.69-1.0)	NA	NA	NA
								Mean (without delirium)	NA	NA	NA	NA	NA	0.85 (0.72-1.0)	NA	NA	NA	
Batterham AM, 2014 (34)	9 week (shown 3th month), 26 week (shown 6th month) week after discharge ICU	30	25 (83%)	Patients with Trauma and Sepsis: Age 18-65, ICU > 72h, mechanical ventilation (England)	unknown	Rehabilitation improved short but not long-term recovery	Effect of supervised exercise rehabilitation	EQ-5D	Median (with exercise intervention)	0.689 (0.258-0.822)	NA	0.712	0.700	NA	NA	NA	NA	NA
									Median (with usual care)	0.725 (0.516-0.814)	NA	0.684	0.669	NA	NA	NA	NA	NA
Cuthberts on BH, 2009 (35)	0, 6, 12 after discharge ICU	136	115 (85%)	Survivor patients with multi-organ failure ≥18 yrs. Able to answer questions (Canada)	Mail	No effect of follow up clinics on QoL	Effect of nurse led follow up programmes	EQ-5D *Report by median	Mean (with nurse program)	0.52* (0.26-0.73)	NA	NA	0.63 (SD 0.31)	0.58 (SD 0.37)	NA	NA	NA	NA
									Median (with usual care)	0.49* (0.19-0.69)	NA	NA	0.62 (SD 0.30)	0.60 (SD 0.30)	NA	NA	NA	NA
Cuthberts on BH, 2010 (36)	3, 6, 12, 60 after discharge ICU	248	202 (81%)	Survivor patients with ventilated ≥18yrs. (Canada)	Telephone	Mental health improved steadily over five years	Changes in QoL after ICU	EQ-5D	Mean	NA	NA	NA	NA	0.666 (SD 0.280)	NA	NA	NA	0.677 (SD 0.301)
Das Neves AV, 2015 (37)	1, 6, 12 after discharge ICU	108	76 (70%)	Survivor patients with ventilated ≥15 yrs. (mean 33yrs., range 24-49 yrs.), first	Telephone or face to face	QoL improved with time	Changes in QoL after ICU	EQ-5D	Mean	NA	0.22 (0.01-0.69)	0.52 (0.08-0.81)	0.66 (0.17-0.79)	0.68 (0.26-0.86)	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ 4 รายงานการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในภาวะวิกฤต

Study	Assessment (months)	Number surveyed	Response rate	Inclusion	Method	Major finding	Study purpose	Health Utility of EQ-5D measurement											
								Health stage	Parameter	Baseline	1	3	6	12	14	24	36	60	
				admission in ICU>48hrs.															
Hodgson CL, 2017 (38)	6 after discharge ICU	373	262 (70%)	Survivor patients ≥18 years old (mean age 59±16 yrs.), English-speaking (Australia and New Zealand)	Telephone	Disability reduces QoL	Impact of disability on QoL after ICU	EQ-5D	Mean (none to mild disability)	NA	NA	NA	0.77 (SD 0.26)	NA	NA	NA	NA	NA	
									Mean (severe disability)	NA	NA	NA	0.50 (SD0.26)	NA	NA	NA	NA	NA	
Linko R, 2010 (39)	12 after discharge ICU	414	288 (70%)	Non-invasive or invasive ventilation > 6hrs.	Mail	QoL less than reference (except those > 75)	Quality-adjusted life year calculation	EQ-5D	Median (age match)	NA	NA	NA	NA	(0.70 (0.45-0.89)	NA	NA	NA	NA	
									Median (sex match)	NA	NA	NA	NA	0.84 (0.81-0.88)	NA	NA	NA	NA	
Cuthberts on BH, 2013 (40)	42 (3.5 yrs (shown 36 th month), 60 after discharge ICU	185	85 (46%)	Septic, age ≥ 18 years old, expected survival<28 days, (reported 58% mortality at 3.5 years and 61% mortality at 5 years.)	Telephone interview	No change in QoL between 3.5 and 5 years.	QoL after sepsis	EQ-5D	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.64 (SD 0.36)	0.68 (SD 0.32)	

1.2.5 โรคหายากที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

สำหรับโรคที่มักพบในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ประกอบด้วยโรค Ornithine transcarbomylase deficiency, Maple syrup urine disorder และ Isovaleric academia เป็นสำคัญ (17) จัดเป็นกลุ่มโรคความผิดปกติของการเผาผลาญพลังงานที่มีมาตั้งแต่เกิด มีรายละเอียดของแต่ละโรคดังนี้

1) Ornithine transcarbomylase (OTC) deficiency เป็นความผิดปกติของ gene encoding ที่ตำแหน่ง Xp 11.4 และอื่น ๆ อีกกว่า 400 variants บน OTC gene(41) เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดของกลุ่มโรค urea cycle disorders (UCDs) พบอุบัติการณ์ของโรคได้ 1 คนใน 63,000 คนในประเทศสหรัฐอเมริกา(42) มีลักษณะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-link recessive เกิดได้มากกว่าและรุนแรงในเพศชาย โดยเฉพาะในระยะ neonate onset เพศหญิงประมาณร้อยละ 10 ที่เป็นพาหะมักจะมีอาการแสดงของโรคด้วย(43)

OTC เป็นความผิดปกติของเมตาบอลิซึมใน urea cycle ของการเปลี่ยน nitrogen จากโปรตีนเป็น urea เพื่อขับออกจากร่างกาย ข้อมูลจากรายงานในปี ค.ศ. 2014 พบว่า ผู้ป่วย OTC จะมีอัตราการตายเท่ากับร้อยละ 11 (42) การวินิจฉัย OTC deficiency จะใช้ DNA mutation analysis แต่อาจพบ false-negative จากความผิดปกติของ single-base substitutions, microdeletion of part หรือ all ได้ ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ใช้ chromosome microarray analysis ในการวินิจฉัย ปัจจุบันยังมีการใช้ whole-exome analysis ช่วยในการวินิจฉัยอีกด้วย ผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงถึงโคมาตั้งแต่ neonate onset และอาจจะมี late onset ได้ ปัจจุบันยังพบ late onset cases ในผู้ป่วยเพศหญิง (พาหะ) ที่มีอายุมากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการมีเครือญาติเป็นเพศหญิงที่มีประวัติเป็นโรค โดยเกิดได้จากการกลายพันธุ์ของ OTC gene (44-46)

ข้อมูลการพยากรณ์ของ OCDs ได้จากผู้ป่วยเด็ก 28 คน (Median age of diagnosis 19 month, (range 2–144 months), median time of onset of symptoms 10 months (range 2–48 months) ที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วยการจำกัดโปรตีนในอาหาร และ alternative pathway therapy อื่นๆจะประเมิน neurological examination และ cognitive assessment ในเด็กอายุ 5 และ 16 ปี ตามลำดับ พบว่า ร้อยละ 32.14 (เด็ก 9 คน) สามารถเกิด hyperammonaemic encephalopathy (น้อยกว่า 3 ครั้ง) ได้อีก และร้อยละ 7.14 (เด็ก 2 คน) จะไม่เกิด hyperammonaemic encephalopathy อีกเลย ข้อมูลรายงานปัญหาการเรียนรู้ และการพัฒนาการระบบประสาทจากการทดสอบทางระบบประสาทที่สำคัญ พบว่า เด็กร้อยละ 64 (18 คน) จะมีปัญหาการเรียนรู้ (Learning difficulties) ซึ่งอาจมี (ร้อยละ 25, 7 คน) หรือไม่มี ความผิดปกติของระบบประสาท (neurological abnormality) ก็ได้ และอาจมี หรือไม่มีอาการ focal sign ก็ได้ (47)

การพยากรณ์ผลลัพธ์ของการศึกษาในประเทศจีนอีกการศึกษาหนึ่ง ได้จากการติดตามผู้ป่วย 65 คน (loss F/U 4 คน) ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา OCD deficiency ระยะเวลา 15 ปี พบว่า ในเพศชายมีอัตราการตายร้อยละ 48.5 (16/33 คน) และเพศหญิงมีอัตราการตายร้อยละ 25 (8/32 คน) (อัตราการเสียชีวิตรวมร้อยละ 36.92) ผู้ป่วยชาย และหญิงจะเสียชีวิตได้มัธยฐาน 7 คน (range 2 วัน-56 ปี) และ 3.9 ปี (1 เดือน-29 ปี) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่รอดชีวิต 41 คน จะพบความผิดปกติของระบบประสาท เช่น Developmental

delay, Intellectual disability, Learning disorder, Behavior disorders, Motor disorders และ Epilepsy ด้ร้อยละ 65.8 (27/41 คน) (48)

สำหรับข้อมูลของ UCDs (Main group of OTC deficiency) สามารถพบได้ 1 คนในประชากร 39,000 คนในประเทศฟินแลนด์ การศึกษาของ The National Institutes of Health (NIH) Rare Diseases Clinical Research Network จากผู้ป่วย 614 คน ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะยาวสามารถคำนวณอุบัติการณ์ของโรคได้ 1 คนต่อประชากร 35,000 คน โดย 2 ใน 3 จะเกิดขึ้นตั้งแต่เป็นทารกแรกเกิด มีอัตราการตายจาก neonate onset cases ร้อยละ 24 และ late onset cases ร้อยละ 11(49) UCDs สามารถพบได้หลากหลาย ได้แก่ Carbamyl phosphate synthetase I deficiency (CPSI-deficiency), Ornithine transcarbamylase deficiency (OTC deficiency), Argininosuccinate synthetase deficiency (ASS deficiency), Argininosuccinate lyase deficiency (ASL deficiency), N-acetyl glutamate synthetase deficiency, Arginase deficiency เป็นต้น) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ hyperammonemia จนถึงต้องช่วยชีวิตจาก metabolic decompensations ซึ่งภาวะนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมี severe neurologic injury โดยทั่วไป UCDs มีลักษณะของการถ่ายทอดพันธุกรรมของโรคจะเป็นแบบ autosomal recessive ยกเว้น OTC ที่มีลักษณะเป็น X-link recessive อาการแสดงของผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการคลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร มีอาการทางระบบประสาท และมี first episode of hyperammonemia ได้ในช่วงอายุก่อน 30 วันของทารก (neonate) ด้ร้อยละ 34, สามารถพบได้ในผู้ป่วยทารกที่มีอายุ 31 วัน ถึง 2 ปี ด้ร้อยละ 18, ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 20 ปี ด้ร้อยละ 20 ตามลำดับ (มัชฐานเท่ากับ 2 ปี, พิสัย 1 วัน-53 ปี)(50) การวินิจฉัยโรค จะอาศัยข้อมูล plasma ammonia concentration >100-150 micromol/L, การตรวจวัดปริมาณ specific enzyme deficiency, Enzyme analysis จาก tissue sample เช่น liver fibrosis, skin biopsy และวิธี molecular genetic testing เป็นหลัก การรักษา UCDs ประกอบด้วย (1) initial management of metabolic decompensation ได้แก่ volume repletion ด้วย D10W, การกำจัด ammonia (ด้วยการ dialysis และ medications เช่น sodium phenylbutyrate หรือ glycerolphenylbutyrate), การจำกัด protein (ยาที่มีผลกระตุ้น protein catabolism เช่น glucocorticoids, ยาที่ inhibit urea synthesis เช่น valproic acid), และการกระตุ้น anabolism, (2) management after stabilization และ (3) long term management ซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามทางห้องปฏิบัติการทุก 1-3 เดือนในผู้ป่วยที่มีอายุ < 2ปี ติดตาม ทุก 2-3 ครั้งต่อปีในเด็กที่มีอายุ 2-12 ปี และติดตามทุกๆ 1 ปีในช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยารักษา ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) และการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplantation) แม้การปลูกถ่ายตับในเด็กจะมี invasive น้อยกว่า มีโอกาสประสบความสำเร็จมากกว่า แต่ก็มีโอกาสที่จะเกิดอาการแทรกซ้อนได้มากโดยเฉพาะในทารกและเด็ก การศึกษาผู้ป่วยเด็ก 265 คน และผู้ใหญ่ 13 คนที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 5 ปี และ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 93, 89 และ 87 ตามลำดับ(51) ในผู้ป่วยทารกและเด็ก ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ ช้า จะยังสัมพันธ์กับอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่ไม่สามารถย้อนกลับได้ (irreversible neurologic complications) การพยากรณ์โรค UCDs ยังมีอัตราการตาย (Mortality rate) และอัตราการพิการ

(morbidity rate) ที่สูง รายงานจากประเทศญี่ปุ่นจากผู้ป่วย UCDs 216 คน ระหว่างปี ค.ศ. 1978-1995 พบว่ากว่าร้อยละ 43 (95 คน) จะเกิดอาการขึ้นตั้งแต่แรกเกิด และอายุมากกว่า 1 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 5 ปี ร้อยละ 22 และ 41 ตามลำดับ (52) ข้อมูลระหว่างปี ค.ศ. 1999-2009 รายงานจากผู้ป่วย 177 คน พบว่าผู้ป่วยมี neonatal onset และ late onset ร้อยละ 43.5 (77 คน) และ 51.4 (91 คน) โดยมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 5 ปี เท่ากับร้อยละ 83 และ 90 ตามลำดับ (53) รายงานในปี ค.ศ.2014 จากผู้ป่วยมากกว่า 500 คน พบว่า ผู้ป่วยที่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CPSI deficiency, OTC deficiency, ASS deficiency, ASL deficiency จะมีอัตราการตายเท่ากับร้อยละ 42, 11, 7 และ 6 ตามลำดับ (42) ผู้ป่วยที่รอดชีวิต มักมีปัญหาด้านพัฒนาการทางระบบประสาท และจะยังมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหากมีระดับ ammonia ในเลือดมากกว่า 350 micromol/L ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการเกิดภาวะวิกฤติ มีปัญหาด้านพัฒนาการทางระบบประสาทที่สำคัญ ได้แก่ developmental delay, intellectual disability, learning problems, speech disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), cerebral palsy, และ seizure disorder(54)

2. Maple syrup urine disorder (MSUD) หรือโรค branched-chain ketoaciduria ในประเทศไทยมีการให้นิยามว่า เป็นโรคปัสสาวะน้ำเชื่อมเมเปิ้ล (โรคน้ำหอม) เกิดจากการขาดเอนไซม์ BCKDC (Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex) ทำให้ร่างกายไม่สามารถสลายกรดอะมิโนบางชนิดในโปรตีนได้ ได้แก่ วาลีน (valine) ลิวซีน (leucine) และไอโซลิวซีน (isoleucine) ร่างกายจึงสะสมกรดอะมิโนที่สลายเป็น keto acids เพิ่มมากขึ้น เป็นพิษต่อสมอง และระบบปัสสาวะ ผู้ป่วยจะมีปัสสาวะมีกลิ่นคล้ายน้ำเชื่อมเมเปิ้ล ในอดีตสาเหตุของโรค เชื่อว่าเกิดจากการแต่งงานระหว่างเครือญาติ ที่มีสายพันธุ์-สายเลือดเดียวกัน (consanguinity) เช่น ชาว Mennonites ในเพนซิลเวเนีย หรือชาวเอมิช (พบความถี่ของ MSUD เป็น 1 ใน 200 คนของทารก)(55) ชาวจีนที่แต่งงานในสกุลเดียวกัน คนไทยในต่างจังหวัดที่อยู่หมู่บ้านเดียวกัน หรือใกล้เคียงกัน ซึ่งครั้งหนึ่งอาจเคยเกี่ยวดองกัน เป็นต้น

MSUD พบอุบัติการณ์ได้ในเด็กแรกเกิด 1 คนต่อเด็ก 86,800-185,000 คน(56) เป็นความผิดปกติของ gene encoding ที่ branched-chain alpha-ketoaciddehydrogenase complex (BCKDC) ของตำแหน่ง E1-alpha, E1-beta, E2, และ E3 บนโครโมโซมร่างกายที่ 19q13.1-q13.2 (*BCKDHA*), 6p22-p21 (*BCKDHB*), 1p31(dihydrolipoamide branched-chain transacylase E2 [*DBT*]), และ 7q31-q32 (dihydrolipoamiddehydrogenase [*DLD*]) (57, 58) มีลักษณะถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็น Autosomal recessive disease (55)

หากแบ่งประเภทของ MSUD ตาม phenotypes สามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ประเภท ได้แก่

(1) classic MSUD เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดจาก residual BCKDC enzyme activity น้อยกว่าร้อยละ 3 ทารกจะมีอาการ Ketouria และ/หรือ neonatal encephalopathy ภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอด และมีอาการแยลงใน 4 วัน ได้แก่ alternating lethargy และ irritability, dystonia, apnea, seizures, และอาการ cerebral edema ในกรณีที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ อาจเกิดอาการได้ช้าถึง 7 วัน เด็กอาจเสียชีวิตได้จาก cerebral edema และ herniation

(2) Intermittent MSUD สามารถพบได้บ่อยเป็นอันดับสอง เกิดจาก residual BCKDC enzyme activity ได้สูงกว่าชนิดแรก (classic MSUD) ผู้ป่วยสามารถมีอาการเจริญเติบโต และพัฒนาการได้ปกติ ผู้ป่วยจะมีอาการ ketoacidosis ได้จาก catabolic stress เช่น otitis media, หรือการได้รับโปรตีนมากกว่าปกติ อาจพบอาการของ neurotoxicity develop ระหว่าง episodes ได้ เช่น ataxia, lethargy, seizures, และ coma สาเหตุของการเสียชีวิตอาจเกิดขึ้นได้จากการดูแลและการรักษาที่ไม่เหมาะสม

(3) Intermediate MSUD เกิดจาก residual BCKDC enzyme activity ได้ระหว่างร้อยละ 3-30 จากปกติ ผู้ป่วยมักมีอาการได้ตามช่วงอายุ อาจพบอาการ acute neurologic symptoms (irritability, dystonia) และ developmental delay ได้ สำหรับภาวะ acute metabolic decompensation สามารถพบได้น้อย

(4) Thiamine-responsive MSUD เป็น rare phenotype โดย thiamine pyrophosphate เป็น product ของ thiamine ภายในเซลล์ ช่วยเพิ่ม stability ของ BCKDC enzyme (โดยเพิ่ม half-life และ residual enzyme activity) ซึ่งผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการได้รับ thiamine supplement

(5) E3-deficient MSUD เป็น rare phenotype เกิดจากการขาด BCKDC enzyme, pyruvate และ alpha-ketoglutaratedehydrogenase complexes ลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายกับ intermediate MSUD แต่จะเกิดได้ตั้งแต่ทารก ที่มีอาการ lacticacidosis เป็นสำคัญ (59)

การรักษาโรค MSUD แบ่งออกการจัดการได้ออกเป็น 2 ด้านหลัก ได้แก่ (1) Dietary therapy to promote normal growth and development มีวัตถุประสงค์เพื่อลด toxic metabolites ควบคุมระดับ branched-chain amino acids (โดยเฉพาะลิวซีน ควบคุมให้ได้ plasma leucine ระหว่าง 75-200 micromole/L ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี, 75-300 micromole/L ในเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปี เพื่อให้ได้ intellectual outcome ที่ดี การติดตาม Follow up plasma amino acid จะติดตามทุกๆ 1-2 สัปดาห์ ในช่วงอายุ 6 เดือน-12 เดือนแรก) และให้ supplement วาลีน และไอโซลิวซีน เพื่อกระตุ้น anabolism, การส่งเสริมพัฒนาการด้านร่างกาย สติและปัญญา และ (2) Aggressive treatment of episodes of acute metabolic decompensation สำหรับการปลูกเปลี่ยนถ่ายตับ (Liver transplantation) จะเป็นการรักษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยใน Classic MSUD มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี poor metabolic control และ poor quality of life ซึ่งประเมินได้จาก psychomotor disabilities, ความถี่ของการเกิด acute metabolic decompensations ที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (60)

การศึกษาแบบ retrospective study ในผู้ป่วย 35 คน มีอายุเฉลี่ย 16.3 ปี มีช่วงอายุระหว่าง 2.1-49 ปี พบ metabolic decompensations (plasma leucine >380 micromol/L) ได้ในปีแรกของการวินิจฉัย และหลังจากนั้น 15 ปีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ และปัญหาความไม่ร่วมมือในการจำกัดอาหาร การรายงาน Acute metabolic events ตามช่วงอายุของผู้ป่วยสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 6 ผู้ป่วยร้อยละ 56 จำเป็นต้องได้รับคำปรึกษาจากจิตแพทย์ หรือแก้ไขปัญหาด้านจิตใจ (เช่น externalizing, mood, emotional และ anxiety disorders) (61)

การติดตามผู้ป่วยที่มีขนาดใหญ่ที่สุดไปชั่วชีวิตของผู้ป่วยจากข้อมูล CSC clinical databases และ Mennonite historical records ของผู้ป่วย MSUD จำนวน 184 คน แบ่งออกเป็น classic MSUD 176 คน, intermediate 6 คน และ intermittent 2 คน พบว่า คนไข้เด็กที่เกิดระหว่างปี ค.ศ. 1963-1988 (n=30) มีอัตราการตายร้อยละ 37 (11 คนใน 30 คน) จากภาวะแทรกซ้อนจาก metabolic encephalopathy ในขณะที่ไข้มีอายุได้เพียง 36 วันถึง 9.7 และในผู้ป่วย classic MSUD ที่เกิดตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1988 มีอัตราการตายรวมร้อยละ 1.4 (ร้อยละ 1.5 หรือ 2 คนใน 146 คน เสียชีวิตจาก cerebral edema ที่อายุ 9.6 และ 15.4 ปี และร้อยละ 0.7 หรืออีก 1 คน เสียชีวิตจาก acute viral myocarditis ที่อายุ 2.3 ปี) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วย classic MSUD จะมีอัตราการตายจากโรค ร้อยละ 7.95 (14 คนใน 176 คน) ตลอดชั่วชีวิตของคนไข้ที่อายุ 55 ปี ทั้งนี้คนไข้จะต้อง dietary therapy ให้มี average plasma leucine ได้ 282 micromol/L เมื่อพิจารณาภาวะ Acute metabolic intoxication ของผู้ป่วย MSUD จากประวัตินอนโรงพยาบาลทั้งหมด 296 ครั้งระหว่างปี ค.ศ. 1990-2019 มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ (infection) ร้อยละ 75, ภาวะอาหารอับเสบ (Gastroenteritis) ร้อยละ 44 และอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ catabolic stresses ผู้ป่วยจะ admit ในโรงพยาบาลตั้งแต่มีอายุน้อย 5.5 ปี (range ตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 39.8 ปี) อัตราการนอนโรงพยาบาลจะลดลงตั้งปี ค.ศ. 1989-2015 ผู้ป่วยร้อยละ 33 (61 คนใน 184 คน) ได้รับ liver transplantation การติดตามด้านพัฒนาการของเด็กมักพบปัญหาด้านพัฒนาการ (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD และ Obsessive-compulsive disorder, OCD) และอารมณ์ (affective illness)(62, 63) ในระยะยาวจะพบปัญหา long-term cognitive outcome, mental health และ Movement disorder (จากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 17 คน (mean age 27.5 ปี) พบว่า ร้อยละ 70.6 (12 คนใน 17 คน) มีอาการ primarily tremor, dystonia และ/หรือทั้ง 2 อย่าง) (64)

3. Isovaleric academia (IVA) เป็น Organic acidemias (OGA) ชนิดหนึ่งของกลุ่มโรคความผิดปกติของการเผาผลาญพลังงานที่มีมาตั้งแต่เกิด (inborn errors of metabolism) ดังแสดงได้ดังรูปที่ 8 เป็นภาวะที่ผิดปกติจากความบกพร่องของเอนไซม์บางชนิด ทำให้เกิดการสะสมกรดอินทรีย์มากขึ้น และขับออกทางปัสสาวะ สำหรับ Isovaleric academia เป็นภาวะพร่องเอนไซม์ isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency ของวิถีการสลายกรดอะมิโนในร่างกาย มีลักษณะการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ Autosomal recessive disease ผู้ป่วยจะมีกลิ่นเฉพาะตัว เรียกว่า sweaty feet ผู้ป่วยจะมีอาการ vomiting, ketoacidosis, lethargy, และ coma ภายในปีแรกของการเกิด การรายงานอุบัติการณ์ในประเทศจีน พบได้ 1 คนต่อประชากร 84,469 คน (65) ผู้ป่วยจำเป็นต้องจำกัดโปรตีนที่ไม่มี leucine เป็นส่วนประกอบ มีการ supplement ด้วย Glycine 150-250 mg/kg/day เพื่อเพิ่มการกำจัด of isovalerylglycine หรือให้ L-carnitine 100-200 mg/kg/day

สำหรับ OGA แบ่งได้เป็น (1) Branched-chain organic acidemias ประกอบด้วย methylmalonic acidemia (MMA), propionic acidemia (PA), isovaleric acidemia (IVA), 3-methylcrotonylglycinuria (3-MCG) และ 3-methylglutaconic aciduria (3-MGA), (2) Multiple carboxylase deficiency (inborn errors of biotin metabolism), ประกอบด้วย holocarboxylase

synthetase deficiency และ biotinidase deficiency และ (3) Cerebral organic acidemias ประกอบด้วย glutaric acidemia type 1 (GA1), aspartoacylase deficiency (Canavan disease) และ 4-hydroxybutyric aciduria (66) การวินิจฉัยแรกเริ่ม จำเป็นต้องตรวจวัดระดับ pH, carbon dioxide tension, bicarbonate, ammonia, lactate, pyruvate, glucose, electrolytes, creatinine, urea, และ ketones เพื่อประเมิน severe metabolic acidosis จากการเพิ่มขึ้นของ anion gap, ketosis, และ hyperammonemia อาการอื่นๆ โดยทั่วไป ได้แก่ hypoglycemia, electrolyte imbalance และ volume depletion การดูแลผู้ป่วยประกอบด้วย (1) การแก้ไขภาวะ metabolic decompensation ได้แก่ การจำกัดโปรตีน, การให้ intralipid, (2) Long-term management ได้แก่ การจำกัดอาหาร, การให้ยา เช่น L-carnitine supplements, Carglumic acid เป็นต้น, (3) การติดตามอย่างสม่ำเสมอ เช่น Metabolic laboratory tests ต่างๆ อย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี และอาจมาได้ถึง 6 ครั้งต่อปี

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย Propionic acidemia 35 คนที่ได้รับการวินิจฉัยคัดกรองรวดเร็วตั้งแต่แรกเกิด (Early diagnosis by newborn screening, NBS) สัมพันธ์กับจะมีอัตราการตายต่ำที่สุดใน long-term survivors อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับ NBS ร้อยละ 63 จะมีอาการ academia แล้ว และอีกร้อยละ 10 ที่ไม่มีอาการ พบว่า ร้อยละ 76 ของเด็กมี IQ < 69 โดยระดับของ IQ นี้จะสัมพันธ์กับจำนวนครั้งของการเกิด metabolic decompensation ตรงกันข้ามอีกการศึกษาหนึ่ง มีการรายงานว่า IQ ไม่สัมพันธ์กับจำนวนครั้งของการเกิด metabolic decompensation แต่สัมพันธ์กับช่วงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรค (67)

สำหรับการพยากรณ์โรค IVA โดยเฉพาะในระยะยาว ถือว่าดีกว่าผู้ป่วย กลุ่ม Methylmalonic academia และ Propionic academia ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตและพัฒนาการได้เป็นปกติ มีพยากรณ์โรคดีขึ้นตามช่วงอายุ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทารกกว่าร้อยละ 50 มักจะเสียชีวิตได้ การศึกษาผู้ป่วย IVA แบบ retrospective study จำนวน 21 คนในเด็กและผู้ใหญ่ ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคในปี ค.ศ. 1976-1999 พบว่า ร้อยละ 57 (12 คน ใน 21 คน) ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่แรกเกิด และร้อยละ 43 (9 คนใน 21 คน) ได้รับวินิจฉัยในช่วงวัยเด็ก การติดตามผู้ป่วย พบว่า ร้อยละ 44 (7 คนใน 16 คน) มีอาการ mild motor dysfunction และร้อยละ 19 (3 คนใน 16 คน) มี cognitive deficits การทบทวนข้อมูลย้อนหลัง 155 คน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม early diagnosis มีอัตราการตายร้อยละ 33 ผู้ป่วยจะเสียชีวิต (initial episode of severe metabolic acidosis) ได้ตั้งแต่อายุ 7 วันแรก ในขณะที่ กลุ่ม late diagnosed late มีอัตราการตายร้อยละ 3 (67) ข้อมูลการทบทวนผู้ป่วย IVA 29 คน พบอัตราการตายร้อยละ 48 (14/29 คน) ที่เกิดขึ้นภายใน 15 วันแรกเกิด ผู้ป่วยมีปัญหา Intelligence, development และ mental retardation ร้อยละ 17.24 (5/29 คน), ผู้ป่วยมีพัฒนาการปกติ ร้อยละ 24.14 (7/29 คน) และไม่สามารถจัดกลุ่มได้ ร้อยละ 6.9 (2/29 คน) (68)

จากการทบทวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง สามารถสรุปรายละเอียดของโรคได้ดังตารางที่ 5 และสรุปอัตราการเสียชีวิตได้ดังตารางที่ 6 โดยผู้ป่วยจะมีการตายสูงในช่วงแรกของการวินิจฉัยโรค และหากรอดชีวิตภายหลังการได้รับวินิจฉัย การรักษา หรือคำแนะนำต่างๆ อัตราการตายจะเริ่มลดลง

ตารางที่ 5 การเปรียบเทียบลักษณะและผลลัพธ์ของโรค OCD, MSUD และ IVA

เปรียบเทียบ	OCD	MSUD	IVA
กลุ่มโรค	Urea cycle disorders of inborn error	Inborn error	Organic acidemias of inborn error
อุบัติการณ์	≈1:36,000-63,000	≈1:86,800-185,000	≈1:84,000
การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	X-link recessive disease	Autosomal recessive disease	Autosomal recessive disease
ผลลัพธ์ทางคลินิก (ร้อยละ)			
-เสียชีวิต	36-43	8-37	33-48
-มีปัญหาด้านพัฒนาการ/การเรียนรู้/IQ	64-65.8	NA	19-76
-มีปัญหา mental health, mood disorder	NA	56	NA
-มีปัญหา motor dysfunction	NA	70	44
-เกิด Critical visit ซ้ำ	32.14	NA	63
-ผู้ป่วยปกติ	NA	NA	24

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบอัตราการตายในโรคหายากที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

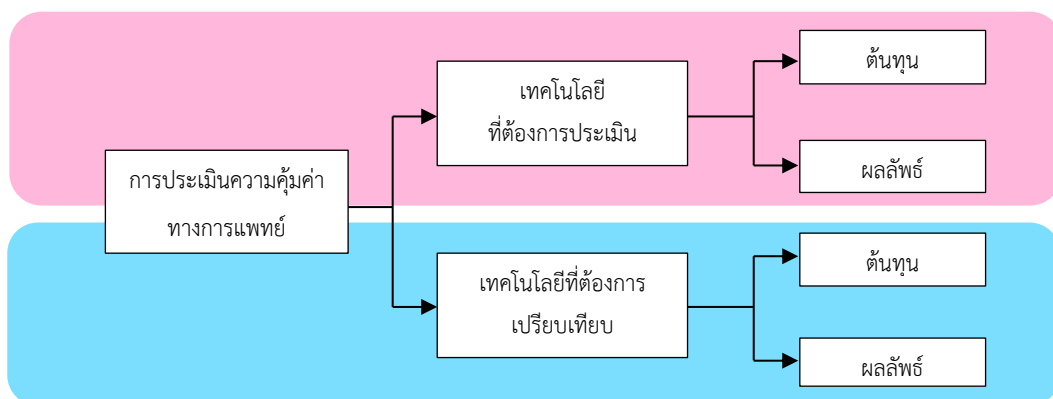
Genetic disease	Year of publication	Diagnostic onset	Mortality	Data source
Urea cycle disorders (UCD)	2014 (42)	Neonate onset	40/167	From 619 UCDs (report 614 patients) in 14 sites in the U.S., Canada and Europe. This study represents a 91% retention rate over 7 years.
		Late onset	49/447	
	2020 (48)	Median onset (1.5 years)	24/65	From 15 UCDs in China and 15 years of follow-up

Genetic disease	Year of publication	Diagnostic onset	Mortality	Data source
		(range 1 day–56 years)		
	1998 (52)	Neonate onset	72/92	Report 5-year survival rate in neonate was 22% in Japan and late onset was 41%
		Late onset	68/116	
	2012 (53)	Neonate onset	13/77	From 177 UCDs in Japan, this study report with 5-year survival rate
		Late onset	10/99	
Ornithine transcarbamylase deficiency (OTC)	2012 (53)	Neonate onset	19/28	From 108 OTDs /177 UCDs in Japan, this study report with 5-year survival rate
		Late onset	9/80	
	2014 (42)	Total	40/367	Report mortality rate 11% in 367 OTCs
Maple syrup urine disorder (MSUD)	2020 (62)	Born 1963-1988	11/30	184 MSUD follow classic exponential curve, $y = a^x$, $0 < a < 1$, Lifetime was 9.7 years in MSUD born during 1963-1988. Lifetime was 15.4 years in MSUD born 1988
		Born 1988	3/146	
		Lifetime (55 year)	14/176	From 11/30 MSUDs born 1963-1988 and 3/146 MSUDs born 1988, lifetime 55 years old
Isovaleric academia (IVA)	2021 (68)	Early neonate onset	14/29	From 14/29 IVAs in China, lifetime 15 days
	2012 (67)	Early diagnostic (within 5	27/81	From 155 IVA published in the international literature and 21 IVAs in retrospective

Genetic disease	Year of publication	Diagnostic onset	Mortality	Data source
		weeks)		study.
		Late diagnostic	2/74	
		Total (follow 25 years old)	29/155	From early diagnostic 27/81 IVA and 2/74 IVA, follow up IQ range 2.2- 25.3 years old

1.3. กรอบแนวคิด

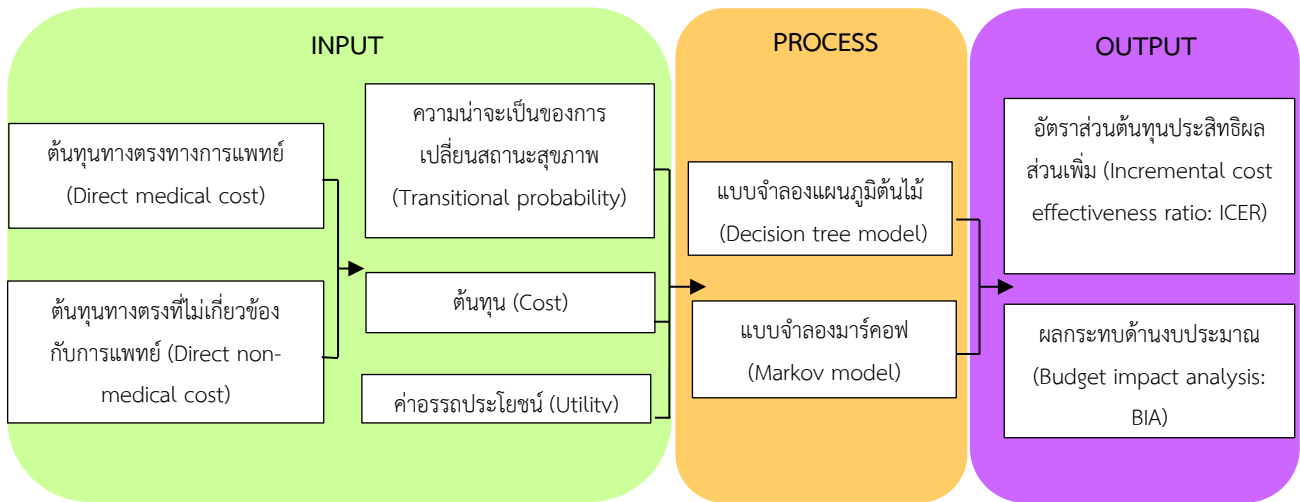
คณะอนุกรรมการกำหนดประเภทและขอบเขตในการให้บริการสาธารณสุขที่จำเป็นต่อสุขภาพและการดำรงชีวิต คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการพิจารณาบริการในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าไว้ดังนี้ คือ บริการควรมีความคุ้มค่า มีผลกระทบต่อประมาณไม่มากจนทำให้เกิดความไม่ยั่งยืนของระบบประกันสุขภาพ และมีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติที่จะให้บริการในผู้มีความจำเป็นได้อย่างเสมอภาค เท่าเทียมกัน



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ

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

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของเทคโนโลยี rNGS จะนำข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ และค่าอรรถประโยชน์ มาวิเคราะห์โดยใช้แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (Decision tree model) และแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ทำนายต้นทุน และผลลัพธ์ตลอดปีชีวิตของผู้ป่วยเพื่อหาค่าอัตราส่วนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) และประมาณการผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis หรือ BIA)



รูปที่ 2 กรอบแนวคิดของการศึกษา

1.4. วัตถุประสงค์การศึกษา

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

2 เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis หรือ BIA) ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) หากนำมาบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

3 เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุม Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย

2.1. ระเบียบวิธีวิจัย

2.1.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้จะเป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) จะใช้เครื่องมือการประเมินต้นทุนหรือประโยชน์ (cost – utility analysis หรือ CUA) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาพะ อ้างอิงตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2562 (69) รวมถึงวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ หากมีการบรรจุการตรวจทางพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี rNGS เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยมีรายละเอียดของวิธีการศึกษาดังนี้

2.1.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ประชากรกลุ่มเป้าหมายของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลัน โดยไม่ทราบสาเหตุทุกช่วงอายุ

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีอาการเจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลัน
- 2) แพทย์ผู้ดูแลยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ และ
- 3) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุศาสตร์ คาดว่ามีโอกาสเป็นโรคพันธุกรรม

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

ไม่มี

2.1.3 มาตรการที่สนใจ

มาตรการที่สนใจ คือ เทคโนโลยี Rapid Next Generation Sequencing (rNGS) โดยวิธี Rapid whole-exome sequencing (rWES) แบบ trio โดยตรวจในผู้ป่วยและบิดามารดา เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่สามารถเลือกกลุ่มยีนที่จะใช้ส่งตรวจ gene panel ได้ และ whole genome sequencing มีราคาสูง และมีข้อจำกัดด้านการแปลผลในส่วน non-coding variant งานวิจัยนี้จึงได้เลือกวิธี whole exome sequencing ซึ่งหากเลือดบิดา มารดาสามารถเก็บได้ด้วยก็จะเลือกทำ Trio (ผู้ป่วย บิดา มารดา) เนื่องจาก Diagnostic yield สูงกว่า Singleton (ผู้ป่วย)(70) ขั้นตอนการทำ rNGS ประกอบด้วย (71)

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

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

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

2.1.4 มาตรการเปรียบเทียบ

มาตรการที่ใช้ในการเปรียบเทียบ คือ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานที่มีในประเทศไทย (standard diagnostic practice) ได้แก่

- 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, multiplex dependent probe amplification, Chromosome X-inactivation study, Cytogenetic screening เป็นต้น
- 5) การตรวจพิเศษอื่น ๆ เช่น skin, muscle biopsy, electromicroscopy, metabolic testing, biochemical assays, Biopsy (lumbar puncture) และ histology of biopsy เป็นต้น

2.1.5 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การตรวจรหัสพันธุกรรม rWES ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุช่วยให้แพทย์ระบุสาเหตุของโรคได้ถูกต้องมากขึ้น ลดอัตราการตาย และการเปลี่ยนแปลงการรักษาที่เหมาะสม ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและ/หรือมีอายุขัยเพิ่มมากขึ้น

การศึกษานี้จึงวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีสุขภาวะ (Quality-Adjusted Life-Years หรือ QALYs) ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) จากการตรวจรหัสพันธุกรรม rWES เปรียบเทียบกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน ซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทั้งด้านคุณภาพ คือ ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอย่างสมบูรณ์โดยใช้ค่าอรรถประโยชน์ และวัดผลลัพธ์ด้านปริมาณ คือ จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตรอดที่ยืนยาวขึ้น ดังสมการ

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

ผลลัพธ์รองในการศึกษา (secondary outcomes) คือ ต้นทุนการวินิจฉัยและรักษาที่ลดลงเนื่องจากการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วด้วย rWES การลดวันนอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย คุณภาพชีวิตของผู้ดูแลผู้ป่วย เป็นต้น

2.1.6 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ศึกษาด้านทุนในมุมมองทางสังคม (societal perspective) และการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ (budget holder perspective)

2.1.7 ระยะเวลา

กำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ตลอดชีพของผู้ป่วย (life-time horizon) เพื่อครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ สำหรับผลกระทบต่อด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

2.1.8 อัตราปรับลด

เนื่องจากกรอบระยะเวลาของการศึกษานี้มากกว่า 1 ปี ดังนั้น จึงมีการปรับลดทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตให้เป็นมูลค่าในปัจจุบัน ซึ่งกำหนดให้ปี พ.ศ.2565 เป็นปีฐาน และปรับลดด้วยอัตรา (discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี ซึ่งคำนวณจากสูตรดังต่อไปนี้

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

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

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

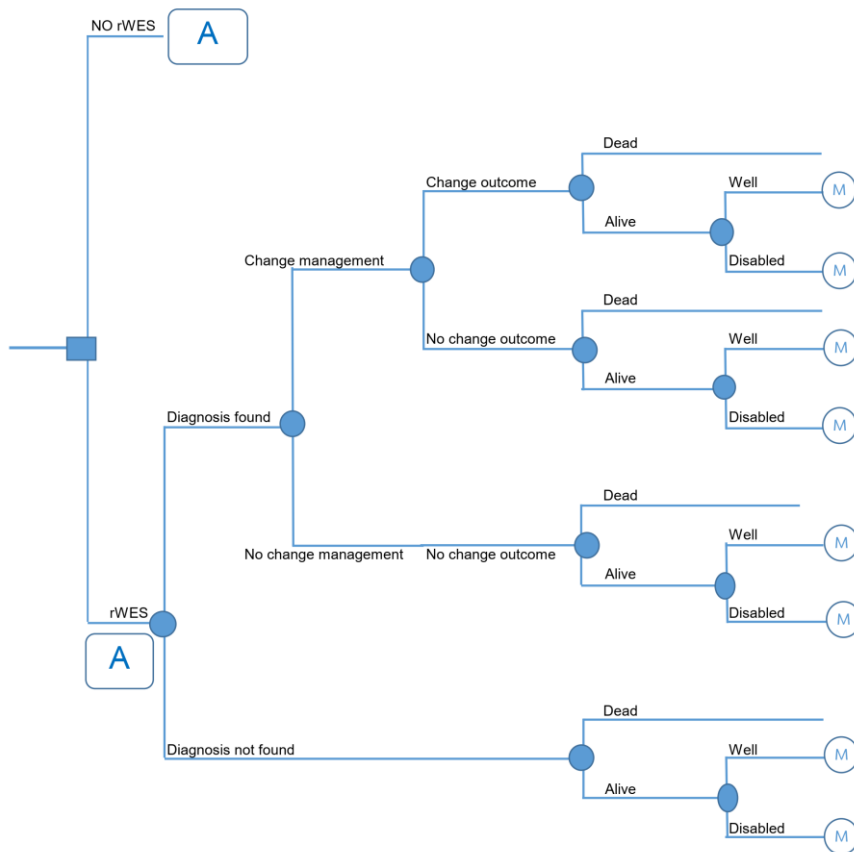
อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนงบประมาณที่แท้จริง

2.1.9 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

การศึกษานี้ใช้แบบจำลอง 2 ชนิดร่วมกันคือ แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ (Decision tree model) และแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 1) แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ (Decision tree model) แสดงสถานการณ์ตั้งแต่การตรวจหาสาเหตุของการเกิดโรค การจัดการรักษาโรค จนกระทั่งถึงผลลัพธ์การรักษาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยแบบจำลองเริ่มจากผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันได้รับการตรวจด้วยทางเลือกดังนี้ กลุ่ม 1 ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน กลุ่ม 2 ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วย rapid whole exome sequencing (rWES) ภายหลังจากตรวจหาสาเหตุแล้ว ทั้งสองกลุ่มจะมีโอกาสตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม (diagnosis

found) และตรวจไม่พบ ในผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมมีโอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงการจัดการโรค (change management) หรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงการจัดการโรค หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีโอกาสที่ผลลัพธ์การรักษาเปลี่ยนแปลงและผลลัพธ์การรักษาไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับผลลัพธ์การรักษาที่เกิดขึ้นมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีชีวิต (alive) ควบคุมอาการได้ (well) ควบคุมอาการไม่ได้ (disable) และเสียชีวิต (dead) ดังรูปที่ 3 หลังจากผู้ป่วยมีผลลัพธ์การรักษาที่ alive จะได้รับการรักษาต่อในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 14 วันและสามารถกลับบ้านได้

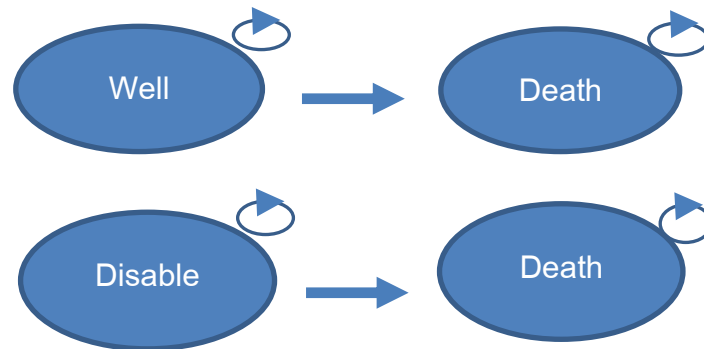


รูปที่ 3 แบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจ (Decision tree model)

2) แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) จะแสดงการดำเนินไปของโรคหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาสาเหตุของโรคและจัดการโรคในโรงพยาบาลแล้ว โดยแบบจำลองมาร์คอฟจะเริ่มจากผลลัพธ์การรักษาที่เกิดขึ้นจากแบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจซึ่งมี 2 ผลลัพธ์ คือ ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่และควบคุมอาการได้ (well) และผู้ป่วยมีชีวิตอยู่และควบคุมอาการไม่ได้ (disable) โดยในแต่ละแบบจำลองจะมีสถานะสุขภาพ 2 สถานะสุขภาพดังนี้ (รูปที่ 4)

2.1) แบบจำลองของผู้ที่ควบคุมอาการได้ จะมีโอกาสอยู่ในสถานะสุขภาพควบคุมอาการได้ (well) และมีโอกาสเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็นเสียชีวิต

2.2) แบบจำลองของผู้ที่ควบคุมอาการไม่ได้ ก็มีโอกาสอยู่ในสถานะสุขภาพควบคุมอาการไม่ได้ (disable) และมีโอกาสเปลี่ยนสถานะสุขภาพเสียชีวิต



รูปที่ 4 แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model)

2.1.10 สมมติฐานของแบบจำลอง

แบบจำลองมีสมมติฐานดังนี้

1. ความน่าจะเป็นในการมีชีวิตอยู่และควบคุมอาการได้ และการมีชีวิตอยู่และควบคุมอาการไม่ได้ในผู้ป่วยที่ผลลัพธ์การรักษาไม่เปลี่ยนแปลง จะมีความน่าจะเป็นเท่ากันทั้งในกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงการรักษาหรือไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา

2.1.11 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีลักษณะโรค อากาโร สาเหตุการเกิดโรค และการจัดการโรคได้หลายแบบ ซึ่งมักมีข้อจำกัดในด้านขนาดและลักษณะประชากร ทำให้ไม่สามารถดำเนินการวิจัยทางคลินิกในลักษณะการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ได้ ผู้วิจัยจึงได้มีการทำการศึกษาย่อย เรื่อง การประเมินผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤตโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ เพื่อประมาณต้นทุนและผลลัพธ์สำหรับการตรวจหาสาเหตุโรคด้วย rWES และการตรวจหาสาเหตุโรคด้วยวิธีมาตรฐาน (ภาคผนวก ก)

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟได้จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศ การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และผลจากการศึกษาย่อย ทั้งนี้ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองได้ผ่านการพิจารณาจากผู้เชี่ยวชาญแล้ว

ข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษา

ข้อมูลของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษามาจากการศึกษาของ Kamolvisit และคณะ (17) และการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยการศึกษาของ Kamolvisit และคณะเป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

เฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุและได้รับการตรวจวินิจฉัยสาเหตุโรคด้วย rWES ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 54 ราย ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยได้รับการส่งต่อมาจาก 11 โรงพยาบาลทั่วประเทศ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 54 รายพบว่า ค่ากลางอายุ (median) คือ 3 เดือน (range 2 วัน – 55 ปี) แบ่งเป็น เด็ก 47 ราย ผู้ใหญ่ 7 ราย มีเพศชายจำนวน 52% การตรวจวินิจฉัยด้วย rWES ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย การจัดการโรค และผลลัพธ์การรักษา จำแนกได้เป็น 4 กรณี แสดงดังตารางที่ 7 ตารางที่ 7 กลุ่มผู้ป่วยจำแนกตามผลการวินิจฉัย การจัดการโรค และผลลัพธ์การรักษา

	กรณีที่ 1		กรณีที่ 2		กรณีที่ 3		กรณีที่ 4	
ร้อยละของผู้ป่วย	29.63%		14.81%		1.85%		53.70%	
เทคโนโลยี rWES	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี
เปลี่ยนการวินิจฉัย	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗
เปลี่ยนการจัดการโรค	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
เปลี่ยนผลลัพธ์การรักษา	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗

ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตามแบบจำลองแผนภูมิการตัดสินใจสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES ได้ข้อมูลจากการศึกษาของ Kamolvisit และคณะ (17) ร่วมกับข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 52 ราย หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องแล้วจะมีความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงการจัดการโรคและการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษาเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน หรือกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES เป็นข้อมูลที่ไม่สามารถเก็บได้จริง ผู้วิจัยได้ใช้ข้อมูลจากโครงการย่อย การทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ โดยใช้สัดส่วนของแพทย์ที่ตรวจวินิจฉัยได้ถูกต้องของกลุ่มที่ไม่มีเทคโนโลยี rWES เทียบกับกลุ่มที่มีเทคโนโลยี rWES ในกรณีที่ 1-3 ตามตารางที่ 7

ในแบบจำลองมาร์คอฟสำหรับผู้ป่วยที่ควบคุมอาการได้จะใช้อัตราการเสียชีวิตของคนไทยปกติ ส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้ใช้ข้อมูลการเสียชีวิตจากการทบทวนวรรณกรรม โดยใช้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย 3 โรคทางพันธุกรรมที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงเฉียบพลันซึ่งพบได้มากในประเทศไทย คือ Ornithine transcarbomylase deficiency, Maple syrup urine disorder และ Isovaleric academia โดยอัตราการเสียชีวิตได้จำแนกเป็นกลุ่มเด็กอายุ 0-1 ปี (neonate/ early diagnosis) และกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 1 ปีขึ้นไป (late diagnosis)(42, 53, 62, 67) ตัวแปรความน่าจะเป็นทั้งหมดแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ตัวแปรในแบบจำลอง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อน มาตรฐาน	รูปแบบการ กระจาย	อ้างอิง
ความน่าจะเป็นในการวินิจฉัยได้ถูกของกลุ่มที่มีเทคโนโลยี rWES	0.4630	0.0338	Beta	(17)
สัดส่วนในการวินิจฉัยได้ถูกของกลุ่มที่ตรวจวิธีมาตรฐานเทียบกับกลุ่มที่มีเทคโนโลยี rWES	0.55556	0.0556	Gamma	โครงการ ย่อย
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	0.96000	0.0052	Beta	(17)
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษา	0.66667	0.0302	Beta	(17)
ความน่าจะเป็นในการมีชีวิตอยู่เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษา	1.00000	0.0000	Fix	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการมีชีวิตอยู่เมื่อไม่มีการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษา	0.83333	0.0327	Beta	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการควบคุมอาการได้ เมื่อเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษา	0.73333	0.0461	Beta	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการควบคุมอาการได้ เมื่อไม่ได้เปลี่ยนแปลงผลลัพธ์การรักษา	0.15385	0.0307	Beta	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการมีชีวิตอยู่ เมื่อไม่ทราบผลการวินิจฉัย	0.83871	0.0251	Beta	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการควบคุมอาการได้ เมื่อไม่ทราบผลการวินิจฉัย	0.15385	0.0242	Beta	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตในกลุ่มเด็กอายุ 0-1 ปี	0.2638	0.1942	Beta	(53, 67)
ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 1 ปีขึ้นไป	0.0075	0.0074	Beta	(42, 53, 62, 67)

ต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองประกอบด้วยต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1) **ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost)** เป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงทั้งในการวินิจฉัยและรักษาโรคทั้งในระหว่างการตรวจและภายหลังการตรวจด้วยเทคโนโลยี rWES ได้แก่ ค่าตรวจวินิจฉัยต่างๆ ค่ายา ค่าเวชภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยา ค่าหัตถการ ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าอุปกรณ์ในการบำบัดรักษาโรค ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าห้องและค่าอาหารระหว่างรักษาในโรงพยาบาล เป็นต้น ทั้งนี้ต้นทุนที่วิเคราะห์จำแนกออกเป็น 2 ช่วงคือ

1.1) **ต้นทุนระหว่างผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ**

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ต้นทุนได้มาจากฐานข้อมูลการเงินผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จำนวน 52 ราย โดยคิดต้นทุนที่เกิดขึ้นทั้งหมดตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ คิดเป็นต้นทุนเฉลี่ยของผู้ป่วยจำแนกตามลักษณะของผลการวินิจฉัย การเปลี่ยนแปลงการจัดการโรค และผลลัพธ์การรักษา สำหรับต้นทุนการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ชนิด trio คิดเป็นมูลค่า 80,000 บาท

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน ทำการวิเคราะห์ต้นทุนโดยใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย การทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ เพื่อหาสัดส่วนต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคในกลุ่มที่มีการตรวจด้วย rWES กับกลุ่มที่มีการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน และทำการคำนวณเป็นต้นทุนที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน ทั้งนี้โครงการวิจัยย่อยใช้ข้อมูลต้นทุนต่อหน่วยจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (72) และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (DMSIC)

1.2) **ต้นทุนภายหลังได้รับการตรวจวินิจฉัยและออกจากโรงพยาบาลแล้ว หรือเป็นต้นทุนในการตรวจรักษาและติดตามอาการภายหลังออกจากโรงพยาบาลแล้ว**

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ต้นทุนได้มาจากฐานข้อมูลการเงินผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จำนวน 52 ราย เป็นข้อมูลต้นทุนที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้ออกจากโรงพยาบาลแล้ว และผู้ป่วยกลับมาติดตามอาการและตรวจรักษาโรคเพิ่มเติม สำหรับต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์อื่นๆ ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจำนวน 14 รายถึงต้นทุนที่ผู้ป่วยต้องจ่ายไปสำหรับการรักษาโรค เช่น ค่าสารอาหารพิเศษ เป็นต้น

ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัยย่อย การทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ เช่นเดียวกับต้นทุนที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

2) **ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)** เป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยและรักษาโรค ได้แก่ ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าสูญเสียโอกาสในการ

ทำงานของญาติในระหว่างการพาผู้ป่วยไปรับการรักษาและติดตามอาการ เป็นต้น ต้นทุนนี้ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุและได้ออกจากโรงพยาบาลแล้ว จำนวน 14 ราย ทั้งนี้สำหรับผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปีจะใช้การสัมภาษณ์ผู้ปกครองแทน

ตัวแปรต้นทุนแสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ตัวแปรต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรในแบบจำลอง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์				
ต้นทุนระหว่างผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล				
กลุ่มที่ได้รับการตรวจด้วย rWES				
ค่าตรวจวินิจฉัยด้วย rWES ชนิด trio	80,000.00	8,000.00	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในแผนกวิกฤต ในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	19,486.05	4,120.13	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในแผนกวิกฤต ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	34,669.07	11,947.89	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในแผนกวิกฤตใน กลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคไม่ถูก	15,295.31	2,604.22	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยใน ในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	3,742.46	638.29	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในผู้ป่วยใน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	9,630.30	3,318.86	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยใน ในกลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคไม่ถูก	3,412.96	591.15	Gamma	ฐานข้อมูล รพ.จุฬาฯ
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกวิกฤต ในกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	36.67	21.17	Gamma	Primary data
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกวิกฤต ในกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	34.00	8.01	Gamma	Primary data
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกวิกฤต ในกลุ่มที่วินิจฉัยโรคไม่ถูก	17.97	3.23	Gamma	Primary data
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยใน ใน	60.33	34.83	Gamma	Primary

ตัวแปรในแบบจำลอง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค				data
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยใน ในกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนแปลงการจัดการโรค	49.44	11.65	Gamma	Primary data
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยใน ในกลุ่มที่วินิจฉัยโรคไม่ถูก	19.81	3.56	Gamma	Primary data
กลุ่มที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน				
สัดส่วนต้นทุนของกลุ่มที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐานต่อต้นทุนที่ตรวจด้วย rWES	0.63	0.06	Gamma	โครงการย่อย
ต้นทุนภายหลังได้รับการตรวจวินิจฉัยและออกจากโรงพยาบาลแล้ว				
จำนวนครั้งของ OPD visit ต่อปี ในกลุ่มที่ควบคุมอาการได้	13.50	7.63	Gamma	Primary data
จำนวนครั้งของ OPD visit ต่อปี ในกลุ่มที่ควบคุมอาการไม่ได้	12.10	4.01	Gamma	Primary data
จำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล ต่อปี ในกลุ่มที่ควบคุมอาการได้	7.75	1.44	Gamma	Primary data
จำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล ต่อปี ในกลุ่มที่ควบคุมอาการไม่ได้	55.40	15.97	Gamma	Primary data
ต้นทุนต่อวันของการรักษาตัวในโรงพยาบาล	6,604.00	1966.79	Gamma	ฐานข้อมูลรพ.จุฬาฯ
ต้นทุนของ OPD visit ต่อครั้ง	1,514.04	151.40	Gamma	ฐานข้อมูลรพ.จุฬาฯ
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์				
ต้นทุนค่าเดินทางต่อวัน	169.50	53.19	Gamma	Primary data
ต้นทุนค่าอาหารต่อวัน	119.75	93.83	Gamma	Primary data
ต้นทุนค่าเดินทางต่อครั้ง	1,886.80	1550.40	Gamma	Primary data
ค่าสูญเสียรายได้ของญาติต่อวัน	114.11	42.31	Gamma	(72)
จำนวนของผู้ดูแลผู้ป่วย ในกลุ่มที่ควบคุมอาการได้	1.25	0.25	Gamma	Primary data

ตัวแปรในแบบจำลอง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
จำนวนของผู้ดูแลผู้ป่วย ในกลุ่มที่ควบคุมอาการไม่ได้	1.60	0.16	Gamma	Primary data
ต้นทุนของผู้ดูแลผู้ป่วยต่อเดือน ในกลุ่มที่ควบคุมอาการได้	2,500.00	250.00	Gamma	Primary data
ต้นทุนของผู้ดูแลผู้ป่วยต่อเดือน ในกลุ่มที่ควบคุมอาการไม่ได้	9,850.00	5540.06	Gamma	Primary data
ต้นทุนค่าปรับปรุงบ้าน ในกลุ่มที่ควบคุมอาการได้	400.00	40.00	Gamma	Primary data
ต้นทุนค่าปรับปรุงบ้าน ในกลุ่มที่ควบคุมอาการไม่ได้	12,950.00	6022.39	Gamma	Primary data

ค่าอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพของผู้ป่วย

อรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยทางโทรศัพท์ โดยผู้วิจัยติดต่อผู้ที่เคยเข้ารับการรักษาด้วยอาการรุนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีผู้ยินดีให้การสัมภาษณ์จำนวน 14 คน เครื่องมือที่ใช้ประเมินอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยจะเก็บจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ5D-5L สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตอบแบบเก็บข้อมูลได้ ทีมวิจัยจะเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจากบิดามารดา หรือผู้ดูแลแทนและแบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ5D-Y ฉบับ proxy สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี สำหรับเครื่องมือที่จะใช้ในงานวิจัยได้ลงทะเบียนขออนุญาตใช้เลขที่ 46723 กับ EuroQol group แล้ว ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 อรรถประโยชน์ด้านสุขภาพของผู้ป่วย

ตัวแปรในแบบจำลอง	ค่าเฉลี่ย	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ผู้ป่วยที่ควบคุมอาการได้				
ระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล	0.6820	0.0111	Beta	Primary data
ภายหลังออกจากโรงพยาบาล	0.8410	0.0700	Beta	Primary data
ผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้				
ระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล	0.2500	0.1580	Beta	Primary data

ภายหลังออกจากโรงพยาบาล	0.2730	0.1050	Beta	Primary data
------------------------	--------	--------	------	--------------

2.2 การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การดำเนินงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติดำเนินการจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1262/2022

ในส่วนขั้นตอนการทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ (Assessing impact of Next Generation Sequencing (NGS) in diagnosis and treatment of critical ill patient with unknown etiology by experts under hypothetical situations) ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เลขที่ COE 65.0314-045

2.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

2.3.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ หรือ CUA เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพและคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม หรือ ICER ระหว่างสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน หรือ Non-rWES กับสถานการณ์ที่มีการตรวจรหัสพันธุกรรม rWES โดยการวิเคราะห์หาผลต่างของต้นทุนและผลต่างของปีสุขภาวะใช้สูตร ดังนี้

$$ICER = \frac{Cost (rWES) - Cost (non - rWES)}{QALYs (rWES) - QALYs (non - rWES)}$$

2.3.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองผู้วิจัยใช้วิธีการวิเคราะห์เป็น 3 วิธี ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) โดยการเปลี่ยนค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการเปลี่ยนค่าของตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ใช้การปรับค่าของตัวแปรเพิ่มขึ้นและลดลงตาม range ของตัวแปรที่เป็นไปได้ น้อยที่สุด และมากที่สุด ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram

2) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 รอบ ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองพร้อมกันทุกตัวแปรในแบบจำลอง (Bayesian random technique) ตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวข้อมูล ได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง $+\infty$) นำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-

effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (73)

2.3.3 การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation)

1) การทดสอบความตรงเชิงปรากฏ (Face validity) เป็นการตรวจสอบแนวคิดของแบบจำลอง โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ฉุกเฉินพิจารณาแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ และแบบจำลองมาร์คอฟ เพื่อยืนยันว่าสถานะสุขภาพในแบบจำลองสะท้อนการดำเนินไปของโรคที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ

2.4 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

2.4.1 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ หากมีการบรรจุการตรวจหาลักษณะพันธุกรรม rWES เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ทำการวิเคราะห์และแสดงผลด้านงบประมาณใน 2 ส่วน คือ 1) ค่าตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES และ 2) ค่าตรวจวินิจฉัยและค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา

2.4.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ประชากรของการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ จำลองสถานการณ์ว่ามีผู้ป่วยใหม่ในแต่ละปี จากการทบทวนพบว่า ยังขาดข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในประเทศไทย จึงใช้การประมาณการจำนวนผู้ป่วยด้วย 2 วิธี คือ 1) ใช้ประมาณการจำนวนผู้ป่วยฉุกเฉินเด็กทั้งหมดในประเทศไทยเป็นตัวคำนวณ จากนั้นคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้ารับการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ต่อปี ด้วยอัตราส่วนของการเข้ารับการตรวจวินิจฉัยได้จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และจากความคิดเห็นของแพทย์ในทีมวิจัย 2) ใช้ประมาณการเริ่มจากจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคหายาก (rare disease) จากนั้นใช้สถิติจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคทางพันธุกรรมในกลุ่มผู้ป่วยโรคหายากคำนวณหาจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรม และคำนวณหาจำนวนผู้ป่วยที่เป็น early diagnosis และจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้ารับการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES

ในการวิเคราะห์ใช้จำนวนผู้ป่วยคงที่ทุกปี เนื่องจากผู้ป่วยจะมีระยะเวลาที่ตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ภายในปีแรกเท่านั้น ส่วนต้นทุนการรักษาใช้ข้อมูลจากแบบจำลองมาร์คอฟ

2.4.3 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

การเปรียบเทียบภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจหาลักษณะพันธุกรรม rWES เปรียบเทียบกับสถานการณ์ที่ใช้การวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

2.4.4 มุมมองของการศึกษาและต้นทุน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณหรือกองทุนประกันสุขภาพ ซึ่งรวมเพียงต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์

2.4.5 กรอบเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้กรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการตรวจรหัสพันธุกรรม rWES ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

2.4.6 อัตรารับลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตรารับลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget)

2.5 การประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุมและความพร้อมของการใช้เทคโนโลยี

Rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

การประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุม Rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยการศึกษาขีดความสามารถของหน่วยบริการสาธารณสุขที่ให้บริการ Rapid Whole Exome Sequencing ในประเทศไทย โดยการสอบถามผู้เชี่ยวชาญถึงความพร้อมของหน่วยงานในประเทศไทย

บทที่ 3 ผลการศึกษา

3.1 ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ พบว่า เมื่อตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานจะมีต้นทุนรวมสูงกว่า และปีสุขภาวะสูงกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES ใน base case โดยการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานจะมีต้นทุนรวม 9,177,964 บาท มีปีสุขภาวะ 7.44 ปี ส่วนการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จะมีต้นทุนรวม 9,060,580 บาท มีปีสุขภาวะ 8.59 ปี เมื่อพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ration: ICER) พบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES มีต้นทุนที่น้อยกว่า และมีปีสุขภาวะที่สูงกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน ดังนั้น การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จึงเป็นทางเลือกที่ช่วยประหยัดต้นทุนได้ (cost-saving) ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์แสดงดังตารางที่ 11

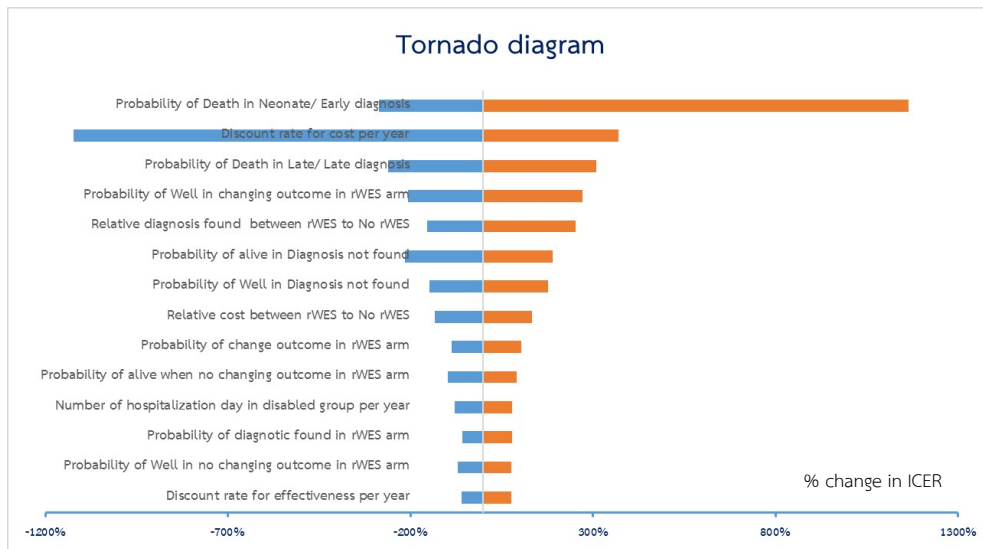
ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES และการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

	ผู้ป่วยที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน	ผู้ป่วยที่ตรวจด้วย rWES
ต้นทุนรวม (บาท)	9,177,964	9,060,580
ปีชีวิต (ปี)	16.89	17.53
ปีสุขภาวะ (ปี)	7.44	8.59
ผลต่างของต้นทุน (บาท)		-117,383
ผลต่างของปีสุขภาวะ (ปี)		1.15
ICER (บาท/ปีสุขภาวะ)		Cost-saving

3.2 ผลการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.2.1 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis

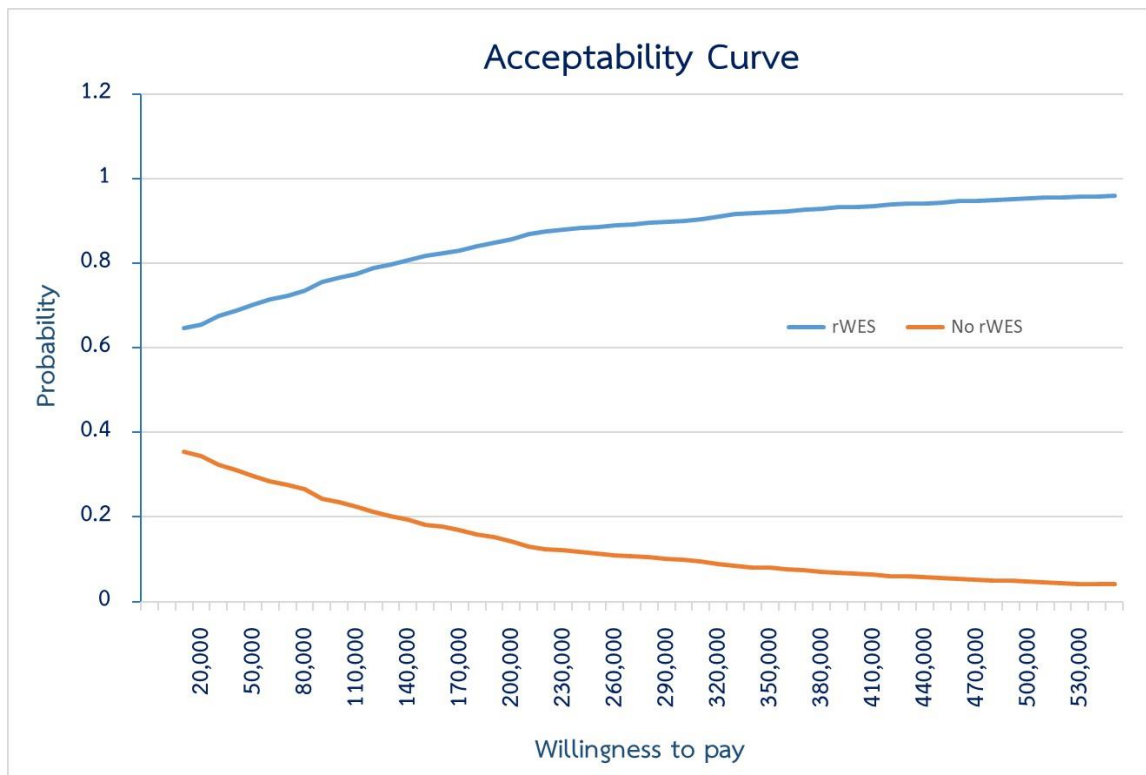
เมื่อทำการเปลี่ยนตัวแปรที่ละตัวในแบบจำลอง และดูผลการเปลี่ยนแปลงของผลการวิเคราะห์ ICER แสดงผลในรูปแบบของ tornado diagram ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียวพบว่า ตัวแปรที่มีความไวมากที่สุด หรือมีผลต่อการทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงมากที่สุดคือ ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นทารก (neonate) หรือผู้ที่ early diagnosis รองลงมา คือ อัตราปรับลดของต้นทุน และความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ late diagnosis ตามลำดับ แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว

3.2.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis หรือ PSA)

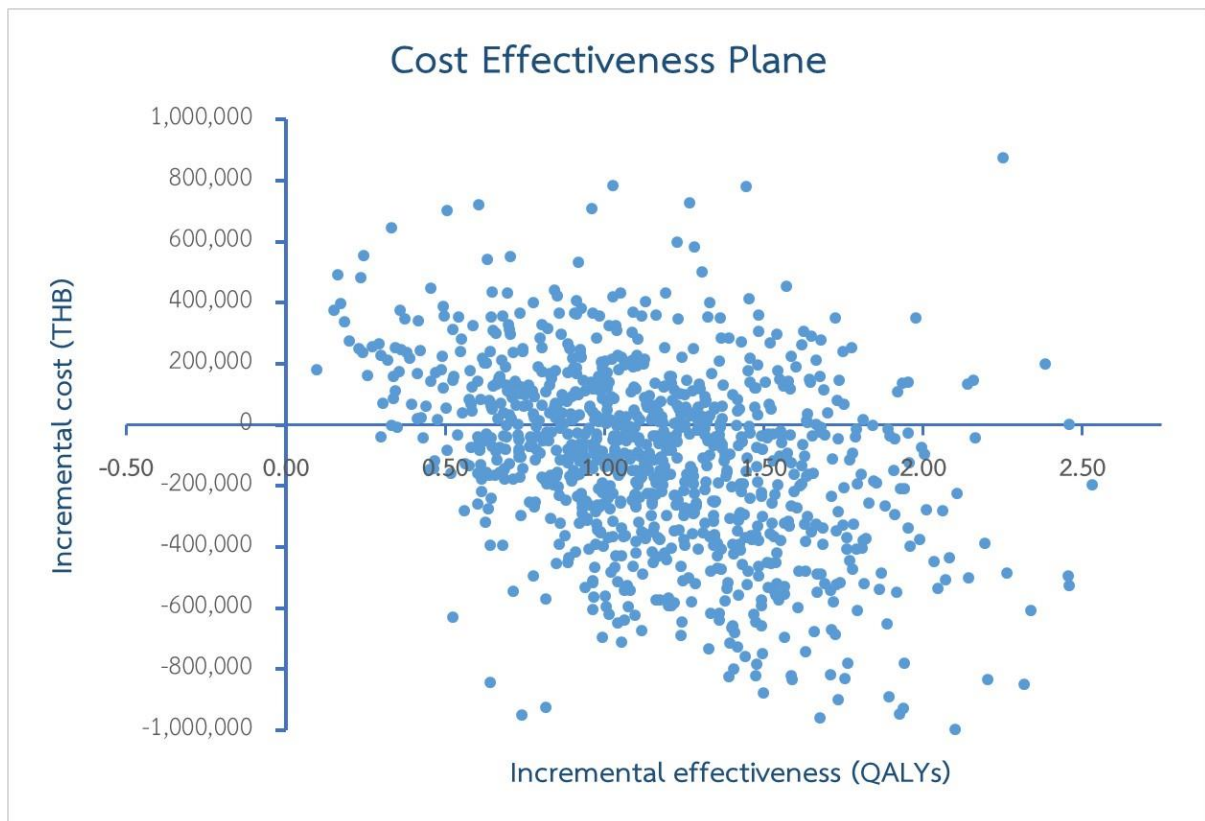
เมื่อทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรโดยสุ่มตัวแปรทุกตัวพร้อมกันจำนวน 1,000 ครั้ง แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของ cost-effectiveness acceptability curve ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 Cost-effectiveness acceptability curve

รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างมูลค่าความเต็มใจที่จะจ่าย (willingness to pay) ของสังคมที่ระดับต่างๆ (แกน X) และระดับความน่าจะเป็นที่ทำให้การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (แกน Y) จากรูปพบว่า เมื่อพิจารณาเกณฑ์ความคุ้มค่าของการเต็มใจจ่ายของประเทศไทย อยู่ที่มูลค่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ร้อยละ 80

เมื่อวิเคราะห์ส่วนต่างของต้นทุน (incremental cost) และส่วนต่างของปีสุขภาพ (incremental QALY) ของการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES เปรียบเทียบกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน แสดงผลรูปของ cost-effectiveness plane (CE plane) ดังรูปที่ 7 โดยแกน X แสดงส่วนต่างของปีสุขภาพ และแกน Y แสดงส่วนต่างของต้นทุน พบว่า การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จะมีปีสุขภาพสูงกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน แต่การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จะมีโอกาสที่ต้นทุนสูงกว่าใกล้เคียงกับมีโอกาสที่ต้นทุนต่ำกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน



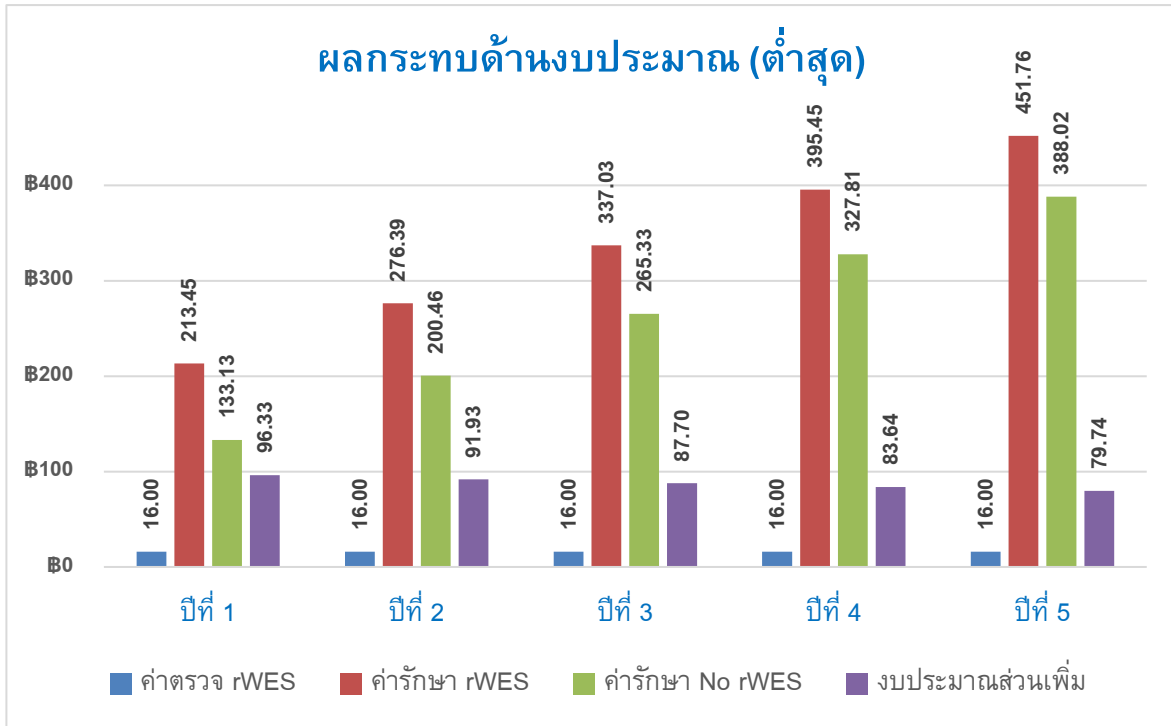
รูปที่ 7 Cost-effectiveness plane (CE plane)

3.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES

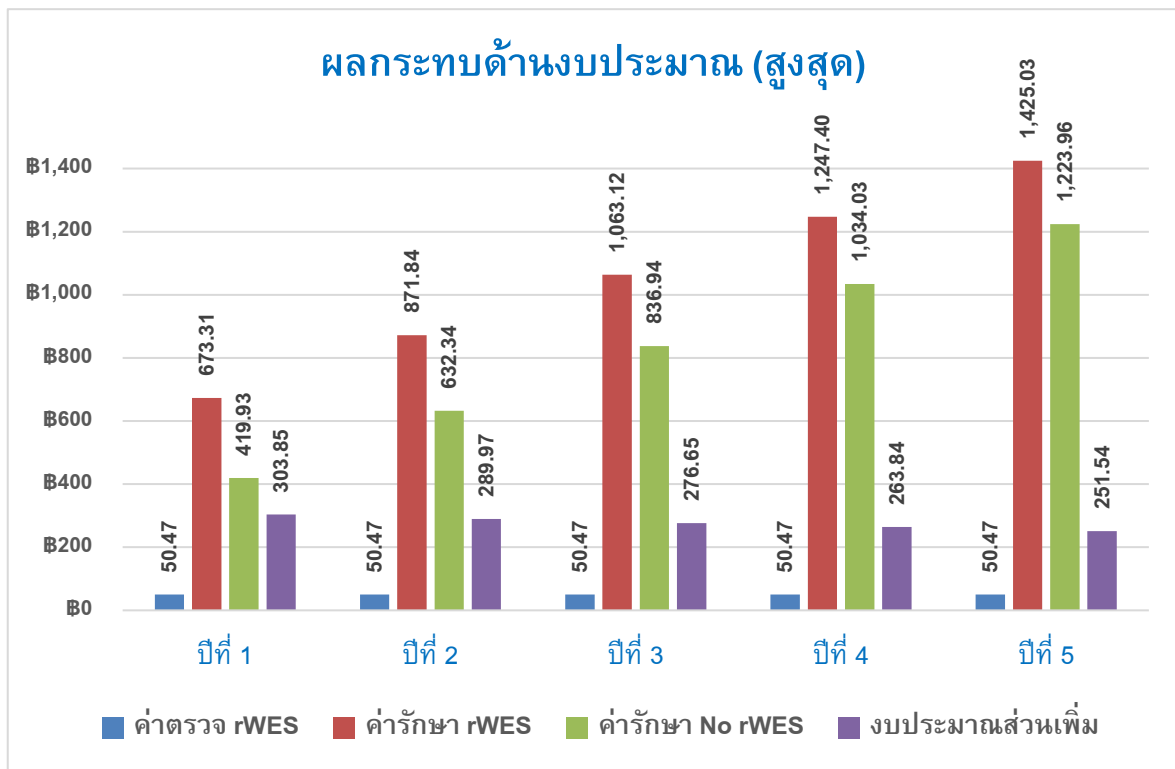
การประมาณการจำนวนผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ 2 วิธี ได้จำนวนผู้ป่วยประมาณการคือ 200-631 คนต่อปี เมื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเฉพาะการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES มีมูลค่า 16.0 – 50.5 ล้านบาทต่อปี และเมื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ปีทั้งค่าตรวจวินิจฉัยและค่ารักษาพยาบาล พบว่างบประมาณรวมสำหรับการตรวจด้วยเทคโนโลยี rWES มีมูลค่า 1,754 – 5,533 ล้านบาท ดังตารางที่ 12 และส่วนต่างของต้นทุนในกลุ่มที่ตรวจวินิจฉัยด้วย rWES และวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน แสดงดังรูปที่ 8-9

ตารางที่ 12 ผลกระทบงบประมาณของการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES

ปีที่	ต้นทุนรวมการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES (ล้านบาท) (ผู้ป่วยใหม่ 200 คนต่อปี)			ต้นทุนรวมการตรวจวินิจฉัยด้วย rWES (ล้านบาท) (ผู้ป่วยใหม่ 631 คนต่อปี)		
	ค่าตรวจ วินิจฉัย	ค่ารักษา	งบประมาณ รวม	ค่าตรวจ วินิจฉัย	ค่ารักษา	งบประมาณ รวม
1	16.00	213.45	229.45	50.47	673.31	723.78
2	16.00	276.39	292.39	50.47	871.84	922.31
3	16.00	337.03	353.03	50.47	1,063.12	1,113.59
4	16.00	395.45	411.45	50.47	1,247.40	1,297.87
5	16.00	451.76	467.76	50.47	1,425.03	1,475.50
รวม 5 ปี	80.00	1,674.09	1,754.09	252.35	5,280.70	5,533.05



รูปที่ 8 ผลกระทบด้านงบประมาณของการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานและใช้เทคโนโลยี rWES (กรณีผู้ป่วยใหม่ 200 คนต่อปี)



รูปที่ 9 ผลกระทบด้านงบประมาณของการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานและใช้เทคโนโลยี rWES (กรณีผู้ป่วยใหม่ 631 คนต่อปี)

3.4 การประเมินความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการครอบคลุมและความพร้อมของการใช้เทคโนโลยี Rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า

สำหรับความพร้อมของหน่วยงานในประเทศไทยที่สามารถตรวจวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมได้นั้น ในปัจจุบันมีหน่วยงานที่มีความพร้อมในการตรวจ rWES 1 แห่งคือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ดังนั้น ด้วยข้อจำกัดของการลงทุนในเทคโนโลยีและเครื่องมือ ศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์ และความพร้อมของการให้บริการ จึงแนะนำให้มีการจัดระบบบริการแบบรวมศูนย์ (Centralization) ให้โรงพยาบาลในส่วนกรุงเทพมหานคร ปริมณฑล และส่วนภูมิภาคที่ยังไม่มีเทคโนโลยี สามารถส่งสิ่งส่งตรวจมาที่ศูนย์กลางที่มีความพร้อมได้

บทที่ 4 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

4.1 ข้อค้นพบสำคัญในการศึกษานี้

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้เทคโนโลยี rapid Next Generation Sequencing (NGS) คือ rapid Whole Exome Sequencing (rWES) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ เพื่อใช้ในการตรวจหาลักษณะการกลายพันธุ์ในการช่วยวินิจฉัยอาการของโรค พบว่า การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานจะมีต้นทุนรวม 9,177,964 บาท มีปีสุขภาวะ 7.44 ปี ส่วนการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จะมีต้นทุนรวม 9,060,580 บาท มีปีสุขภาวะ 8.59 ปี เมื่อพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ration: ICER) พบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES มีต้นทุนที่น้อยกว่า และมีปีสุขภาวะที่สูงกว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน ดังนั้น การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rWES จึงเป็นทางเลือกที่ช่วยประหยัดต้นทุนได้ (cost-saving) แต่อย่างไรก็ตามผลการวิเคราะห์นี้ยังมีความอ่อนไหว มีตัวแปรที่ส่งผลให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ได้

ตัวแปรที่มีความไวมากที่สุด หรือมีผลต่อการทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงมากที่สุดคือ ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นทารก (neonate) หรือผู้ที่ early diagnosis รองลงมา คือ อัตราปรับลดของต้นทุน และความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ late diagnosis ตามลำดับ ทั้งนี้ผลกระทบต่อขนาดประมาณของการใช้เทคโนโลยี rWES จะมีมูลค่าเฉพาะการตรวจด้วย rWES ที่ 16.0 – 50.5 ล้านบาทต่อปี

4.2 การอภิปรายผล

การตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเทคโนโลยี rapid Next Generation Sequencing (NGS) คือ rapid Whole Exome Sequencing (rWES) สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในฮ่องกง (13) ในสหรัฐอเมริกา (15) ที่พบว่า rNGS สามารถประหยัดต้นทุน (cost-saving) ได้ เนื่องจาก rNGS ช่วยให้วินิจฉัยโรคได้มากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยลดวันนอนโรงพยาบาล ลดค่ารักษาพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยการศึกษาพบว่า การวินิจฉัยด้วย rNGS จะทำให้ความสามารถในการวินิจฉัยโรคเพิ่มขึ้น ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและค่ารักษาพยาบาลของผู้ป่วยลดลง และอัตราการเสียชีวิตลดลง เป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี rNGS มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และช่วยประหยัดต้นทุนเมื่อเทียบกับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐานที่ไม่มีการตรวจ rNGS

สำหรับข้อมูลต้นทุนและผลลัพธ์ของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในการศึกษานี้ได้มาจากผู้ป่วยทั้งกลุ่มเด็กและผู้ใหญ่ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปีถึงเด็กอายุ 5 ปี โดยการศึกษานี้ยังไม่ได้แยกวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ตามกลุ่มเป้าหมายที่แตกต่างกัน หากมีการศึกษาเพิ่มเติมและแบ่งกลุ่มเป้าหมายเพื่อวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ อาจจะได้ข้อมูลที่น่าไปใช้ประโยชน์ได้มากขึ้น นอกจากนี้หากมีการนำเทคโนโลยี rNGS ไปใช้ในทางปฏิบัติ โดยใช้การตรวจแบบ trio ควรมีการวางแผนเพื่อเตรียมความพร้อมของการตรวจและรักษาเพื่อรองรับการจัดระบบบริการอย่างครบวงจรด้วย

4.3 จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้เทคโนโลยี rWES สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในประเทศไทย ซึ่งมีข้อจำกัดด้านระเบียบวิธีวิจัยในส่วนของการศึกษาทางคลินิกที่เป็น randomized controlled trial ที่ไม่สามารถศึกษาได้ด้วยประเด็นของวิธีการศึกษา และจริยธรรมในการวิจัย นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้มีการเก็บข้อมูลต้นทุน และอรรถประโยชน์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในประเทศไทย ซึ่งสามารถใช้เป็นต้นทุน และผลลัพธ์ทางสุขภาพที่สะท้อนประชากรไทยได้ แต่จำนวนผู้ป่วยที่สามารถเก็บข้อมูลได้อาจมีจำนวนจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยเป็นโรคร้าย และผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ไม่ดี ในขณะที่การศึกษาในต่างประเทศอื่นๆ(13) จะใช้วิธีการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort) เปรียบเทียบกับคู่เทียบในอดีต (match case control) หรือเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอง (self-comparison) ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ อาจมีอคติของ measurement bias ในการใช้ self-comparison ที่เกิดจากผู้วิจัยและผู้วินิจฉัยเป็นบุคคลเดียวกันได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้พยายามแก้ไขอคตินี้ด้วยการทำโครงการย่อย เรื่องการทดสอบผลกระทบของเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญภายใต้เหตุการณ์สมมติ (Expert elicitation) กับแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยวิกฤติในหลายสถาบัน และนำตัวอย่างเคสที่เกี่ยวข้องมาจำลองสถานการณ์ เพื่อให้ได้ข้อมูลด้านต้นทุนและผลลัพธ์ของการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มที่มีการวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน

4.4 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. การใช้เทคโนโลยี rWES สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในประเทศไทย มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่ผลการประเมินความคุ้มค่ายังมีความอ่อนไหว จึงเสนอให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) พิจารณาบรรจุการตรวจหาลักษณะพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี rWES ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในช่วงตั้งต้นก่อนเป็นระยะเวลา 3 ปี (Coverage with evidence development) เพื่อให้ผู้ป่วยวิกฤตเข้าถึงการวินิจฉัยโรคได้อย่างทันท่วงที และดำเนินการศึกษาเพื่อให้ได้หลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับความสามารถในการวินิจฉัยโรค และข้อมูลตัวแปรต่างๆ ของโรคในโลกแห่งความเป็นจริง (real-world evidence) มากขึ้น แล้วจึงประเมินความคุ้มค่าด้วยแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อการตัดสินใจอีกครั้งในอนาคต (value-based decision making)

2. ควรให้มีการจัดระบบบริการแบบรวมศูนย์ (Centralization) สำหรับการตรวจด้วยเทคโนโลยี rWES โดยให้โรงพยาบาลที่ยังไม่มีเทคโนโลยี บุคลากรทางการแพทย์ และความพร้อมในการให้บริการสามารถส่งสิ่งส่งตรวจมาที่ศูนย์กลางที่มีความพร้อมได้

5. เอกสารอ้างอิง

1. Xu J, Murphy SLK, Kenneth D. Arias, Elizabeth. . Mortality in the United States, 2018. . Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2020.
2. Berry M, Shah P, Brouillette R, Hellmann J. Predictors of mortality and length of stay for neonates admitted to children's hospital neonatal intensive care units. *Journal of Perinatology*. 2008;28(4):297-302.
3. Dye DE, Brameld KJ, Maxwell S, Goldblatt J, O'Leary P. The impact of single gene and chromosomal disorders on hospital admissions in an adult population. *Journal of community genetics*. 2011;2:81-90.
4. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM. org: leveraging knowledge across phenotype–gene relationships. *Nucleic acids research*. 2019;47(D1):D1038-D43.
5. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of exome sequencing for infants in intensive care units: ascertainment of severe single-gene disorders and effect on medical management. *JAMA pediatrics*. 2017;171(12):e173438-e.
6. Rao C, Porapakham Y, Pattaraarchachai J, Polprasert W, Swampunyaalert N, Lopez AD. Verifying causes of death in Thailand: rationale and methods for empirical investigation. *Population health metrics*. 2010;8(1):1-13.
7. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature genetics*. 2010;42(1):30-5.
8. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Science translational medicine*. 2012;4(154):154ra35-ra35.
9. Shotelersuk V, Tongsimma S, Pithukpakorn M, Eu-ahsunthornwattana J, Mahasirimongkol S, editors. Precision medicine in Thailand. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2019: Wiley Online Library.
10. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, Willig LK, Sweeney NM, Farrow EG, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ genomic medicine*. 2018;3(1):6.
11. Lorenz J, Blum M, editors. Complications of percutaneous chest biopsy. *Seminars in interventional radiology*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New

12. Wu CC, Maher MM, Shepard J-AO. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(6):W678-W82.
13. Chung CC, Leung GK, Mak CC, Fung JL, Lee M, Pei SL, et al. Rapid whole-exome sequencing facilitates precision medicine in paediatric rare disease patients and reduces healthcare costs. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 2020;1:100001.
14. Dimmock DP, Clark MM, Gaughran M, Cakici JA, Caylor SA, Clarke C, et al. An RCT of rapid genomic sequencing among seriously ill infants results in high clinical utility, changes in management, and low perceived harm. *The American Journal of Human Genetics*. 2020;107(5):942-52.
15. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, Clark MM, Chowdhury S, Nahas S, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ genomic medicine*. 2018;3(1):10.
16. Sweeney NM, Nahas SA, Chowdhury S, Batalov S, Clark M, Caylor S, et al. Rapid whole genome sequencing impacts care and resource utilization in infants with congenital heart disease. *NPJ genomic medicine*. 2021;6(1):29.
17. Kamolvisit W, Phowthongkum P, Boonsimma P, Kuptanon C, Rojnueangnit K, Wattanasirichaigoon D, et al. Rapid exome sequencing as the first-tier investigation for diagnosis of acutely and severely ill children and adults in Thailand. *Clinical Genetics*. 2021;100(1):100-5.
18. Mestek-Boukhibar L, Clement E, Jones WD, Drury S, Ocala L, Gagunashvili A, et al. Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children. *Journal of medical genetics*. 2018;55(11):721-8.
19. Stark Z, Lunke S, Brett GR, Tan NB, Stapleton R, Kumble S, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1554-63.
20. French CE, Delon I, Dolling H, Sanchis-Juan A, Shamardina O, Mégy K, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive care medicine*. 2019;45:627-36.
21. Kingsmore SF, Cakici JA, Clark MM, Gaughran M, Feddock M, Batalov S, et al. A randomized, controlled trial of the analytic and diagnostic performance of singleton and trio, rapid genome and exome sequencing in ill infants. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;105(4):719-33.

22. Sanford EF, Clark MM, Farnaes L, Williams MR, Perry JC, Ingulli EG, et al. Rapid whole genome sequencing has clinical utility in children in the pediatric intensive care unit. *Pediatric critical care medicine: A journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric intensive and critical care societies*. 2019;20(11):1007.
23. Gubbels CS, VanNoy GE, Madden JA, Copenheaver D, Yang S, Wojcik MH, et al. Prospective, phenotype-driven selection of critically ill neonates for rapid exome sequencing is associated with high diagnostic yield. *Genetics in Medicine*. 2020;22(4):736-44.
24. Śmigiel R, Biela M, Szmyd K, Błoch M, Szmida E, Skiba P, et al. Rapid whole-exome sequencing as a diagnostic tool in a neonatal/pediatric intensive care unit. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2220.
25. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, Farrow EG, Smith LD, Petrikin JE, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Science translational medicine*. 2014;6(265):265ra168-265ra168.
26. Gerth A, Hatch R, Young J, Watkinson P. Changes in health-related quality of life after discharge from an intensive care unit: a systematic review. *Anaesthesia*. 2019;74(1):100-8.
27. Lau VI, Xie F, Basmaji J, Cook DJ, Fowler R, Kiflen M, et al. Health-related quality-of-life and cost utility analyses in critical care: a systematic review. *Critical Care Medicine*. 2021;49(4):575-88.
28. Lau VI, Johnson JA, Bagshaw SM, Rewa OG, Basmaji J, Lewis KA, et al. Health-related quality-of-life and health-utility reporting in critical care. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2022;11(4):236.
29. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Simonsson E, Bäckman C, Samuelsson A, et al. Pre-existing disease: the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness: a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Critical Care*. 2010;14(2):1-10.
30. Khoudri I, Belayachi J, Dendane T, Abidi K, Madani N, Zekraoui A, et al. Measuring quality of life after intensive care using the Arabic version for Morocco of the EuroQol 5 Dimensions. *BMC Research Notes*. 2012;5(1):1-8.
31. Soliman IW, de Lange DW, Peelen LM, Cremer OL, Slooter AJ, Pasma W, et al. Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *Journal of critical care*. 2015;30(1):181-6.

32. Vainiola T, Pettilä V, Roine RP, Räsänen P, Rissanen AM, Sintonen H. Comparison of two utility instruments, the EQ-5D and the 15D, in the critical care setting. *Intensive care medicine*. 2010;36:2090-3.
33. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2014;18:1-7.
34. Batterham A, Bonner S, Wright J, Howell S, Hugill K, Danjoux G. Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness: an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(1):130-7.
35. Cuthbertson B, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *Bmj*. 2009;339.
36. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Critical care*. 2010;14:1-12.
37. Das Neves AVV, Daniela N, Loudet CI, Intile D, Sáenz MG, Marchena C, Gonzalez AL, et al. Symptom burden and health-related quality of life among intensive care unit survivors in Argentina: A prospective cohort study. *Journal of critical care*. 2015;30(5):1049-54.
38. Hodgson CL, Udy AA, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Bucknall T, et al. The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive care medicine*. 2017;43:992-1001.
39. Linko R, Suojaranta-Ylinen R, Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Pettilä V. One-year mortality, quality of life and predicted life-time cost-utility in critically ill patients with acute respiratory failure. *Critical Care*. 2010;14(2):1-9.
40. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Critical Care*. 2013;17:1-8.
41. Gordon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2003;7(3):115-21.
42. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Consortium UCD. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;113(1-2):127-30.
43. Donovan K, Guzman N. Ornithine transcarbamylase deficiency. 2019.

44. Daijo K, Kawaoka T, Nakahara T, Nagaoki Y, Tsuge M, Hiramatsu A, et al. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency associated with hyperammonemia. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2017;10:383-7.
45. Koya Y, Shibata M, Senju M, Honma Y, Hiura M, Ishii M, et al. Hyperammonemia in a woman with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Internal Medicine*. 2019;58(7):937-42.
46. Gitto L, Fuller CE, Calleo VJ, Tawil M, Thach R, Revercomb C. Late-onset of ornithine transcarbamylase deficiency: A rare medical examiner case. *Journal of Forensic Sciences*. 2022;67(2):813-9.
47. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(1):54-6.
48. Lu D, Han F, Qiu W, Zhang H, Ye J, Liang L, et al. Clinical and molecular characteristics of 69 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:1-13.
49. Orwelius L, Lobo C, Teixeira Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A, Granja C. Sepsis patients do not differ in health-related quality of life compared with other ICU patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(9):1201-5.
50. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta paediatrica*. 2008;97(10):1420-5.
51. Yu L, Rayhill S, Hsu E, Landis C, editors. Liver transplantation for urea cycle disorders: analysis of the united network for organ sharing database. *Transplantation Proceedings*; 2015: Elsevier.
52. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *Journal of inherited metabolic disease*. 1998;21:151-9.
53. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2012;35(5):777-85.

54. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med.* 1984;310(23):1500-5.
55. Puffenberger E, editor Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
56. Overview of maple syrup urine disease: UpToDate, Inc.; 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/>].
57. Zhang B, Zhao Y, Harris R, Crabb D. Molecular defects in the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex that cause maple syrup urine disease. *Molecular biology & medicine.* 1991;8(1):39-47.
58. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of clinical genetics.* 2017:57-66.
59. Zhou M, Lu G, Gao C, Wang Y, Sun H. Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm). *Journal of Biological Chemistry.* 2012;287(28):23397-406.
60. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Molecular genetics and metabolism.* 2014;112(3):210-7.
61. Abi-Wardé MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.* 2017;40(6):783-92.
62. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Molecular genetics and metabolism.* 2020;129(3):193-206.
63. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Brain branched-chain amino acids in maple syrup urine disease: implications for neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(20):7490.

64. Carecchio M, Schneider SA, Chan H, Lachmann R, Lee PJ, Murphy E, et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Movement disorders*. 2011;26(7):1324-8.
65. Lin Y, Chen D, Peng W, Wang K, Lin W, Zhuang J, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509:25-9.
66. Organic acidemias: An overview and specific defects 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com>.
67. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1):1-9.
68. Wu F, Fan S-J, Zhou X-H. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(2):436.
69. development TcoThtag. Guidelines for health technology assessment in Thailand2021.
70. Tan TY, Lunke S, Chong B, Phelan D, Fanjul-Fernandez M, Marum JE, et al. A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *European Journal of Human Genetics*. 2019;27(12):1791-9.
71. Dragojlovic N, Elliott AM, Adam S, van Karnebeek C, Lehman A, Mwenifumbo JC, et al. The cost and diagnostic yield of exome sequencing for children with suspected genetic disorders: a benchmarking study. *Genetics in Medicine*. 2018;20(9):1-9.
72. Riewpaiboon A. Standard cost list for health technology assessment 2010 [Available from: <https://costingmenu.hitap.net>.
73. Barton GR, Briggs AH, Fenwick EA. Optimal cost-effectiveness decisions: the role of the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF), and the expected value of perfection information (EVPI). *Value in health*. 2008;11(5):886-97.