

**แบบข้อเสนอโครงการวิจัย**  
**เพื่อขอรับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)**  
**ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2567**

- 1 **ชื่อโครงการ (ภาษาไทย)** การประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการตรวจหาลำดับพันธุกรรมด้วยเทคนิค Next Generation Sequencing เพื่อวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในประเทศไทย
- ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ)** Economic evaluation and feasibility study of using next generation sequencing for diagnosis of patients with suspected hereditary neuromuscular diseases in Thailand
- คำสำคัญของการวิจัย** การตรวจทางพันธุกรรม, การประเมินความคุ้มค่า, โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม, การวินิจฉัย
- Keyword** economic evaluation, exome sequencing, hereditary neuromuscular, diagnosis

**หัวหน้าโครงการ**

ชื่อ-นามสกุล            ญ.โชติกา สุวรรณพานิช  
หน่วยงาน                โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ  
โทรศัพท์                02-590-4549  
โทรสาร                    02-590-4369  
E-mail address        [omt@hitap.net](mailto:omt@hitap.net), [chotika.s@hitap.net](mailto:chotika.s@hitap.net)

- 2 **แผนงานวิจัย โจทย์/ประเด็นวิจัย ตามที่ สวรส. กำหนด และความสอดคล้องกับผลสัมฤทธิ์ที่สำคัญ (Key Results) ตามแผน ววน.**

2.1 **แผนงานวิจัย โจทย์/ประเด็นวิจัย ตามที่ สวรส. กำหนด เลือกร 1 แผนงานหลัก และ 1 แผนงานย่อย รายประเด็น เท่านั้น**

- 2.1.1 **แผนงานพัฒนาระบบบริการเพื่อยกระดับความมั่นคงทางสุขภาพ**
- วิจัยจัดการเชิงระบบเพื่อสนับสนุนการบริหารเวชภัณฑ์ของประเทศ
  - การวิจัยเพื่อสนับสนุนการเข้าถึงยา
  - การเพิ่มประสิทธิภาพระบบบริการสุขภาพด้วยเทคโนโลยีทางการแพทย์
  - ระบบข้อมูลสุขภาพ
- 2.1.2 **แผนงานพัฒนาระบบสุขภาพในการตอบโต้ภาวะฉุกเฉินด้านสุขภาพและภัยสุขภาพ**
- พัฒนาระบบสุขภาพในการตอบโต้ภาวะฉุกเฉินด้านสุขภาพและภัยสุขภาพ
  - การขับเคลื่อนการใช้ประโยชน์จากงานวิจัยการกระจายอำนาจด้านสุขภาพ: การถ่ายโอน

รพ.สต ให้ อบจ.

- 2.1.3 แผนงานพัฒนาความเป็นธรรมในระบบสุขภาพ
  - แผนงานวิจัยประเมินความคุ้มค่าบริการสุขภาพเพื่อกำหนดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
  - พัฒนาระบบบริการแบบเน้นคุณค่า
  - แผนงานการวิจัยเพื่อสร้างความเป็นธรรมด้านสุขภาพให้แก่กลุ่มเปราะบาง
  - แผนงานวิจัยพัฒนาระบบการแพทย์ฉุกเฉิน
- 2.1.4 แผนงานสร้างความสามารถและยกระดับการให้บริการจีโนมิกส์ และการแพทย์แม่นยำให้เกิดบริการการรักษาที่มีความแม่นยำสูง
  - วิจัยจีโนมิกส์ประเทศไทย
  - การเพิ่มศักยภาพและยกระดับการให้บริการทางคลินิกด้วยการแพทย์จีโนมิกส์อย่างครบวงจร

## 2.2 ความสอดคล้องกับผลสัมฤทธิ์ที่สำคัญ (Key Results) ตามแผน ววน. สามารถเลือกได้มากกว่า 1 ข้อ ทั้งนี้โปรดระบุผลผลิต (3.10) ผลลัพธ์ (3.11) ให้สอดคล้องกับผลสัมฤทธิ์ที่ท่านเลือก)

- ร้อยละของระบบสุขภาพแบบบูรณาการระดับประเทศและ/หรือพื้นที่ ที่ใช้เทคโนโลยีและนวัตกรรมสมัยใหม่ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพประสิทธิผล ในการรับมือกับโรคระบาดระดับชาติและโรคอุบัติใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเข้าถึงวัคซีนและยาสำหรับโรคอุบัติใหม่ (เพิ่มขึ้นร้อยละ 80)
- จำนวนสถาบัน/ศูนย์วิจัยในสถาบันอุดมศึกษา และหน่วยงานภาครัฐและภาคเอกชน ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านโรคระบาดระดับชาติและโรคอุบัติใหม่มีจำนวนเพิ่มขึ้น และกระจายในทุกภูมิภาค (เพิ่มขึ้นเป็น 25 แห่ง)
- จำนวนเทคโนโลยี และนวัตกรรมสมัยใหม่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ประสิทธิผลในการรับมือกับโรคระบาดระดับชาติและโรคอุบัติใหม่ รวมถึงเทคโนโลยีที่สนับสนุนการเข้าถึงบริการ ที่ถูกนำไปใช้และประชาชนเข้าถึงบริการได้ (เพิ่มขึ้นจำนวน 100 ชิ้น)
- จำนวนข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย มาตรการ และการบริหารจัดการของระบบการเสริมสร้างความมั่นคงทางสุขภาพของประเทศโดยใช้ การวิจัยประเมินผลเชิงพัฒนา (Developmental Evaluation) ในระดับประเทศและพื้นที่ (เพิ่มขึ้นจำนวนปีละ 1 ชุด)
- จำนวนประชาชนที่ได้รับบริการจากระบบสุขภาพแบบบูรณาการระดับประเทศและพื้นที่ ซึ่งใช้เทคโนโลยีและนวัตกรรม สมัยใหม่ ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพ ประสิทธิผล ในการรับมือกับโรคระบาดระดับชาติและโรคอุบัติใหม่ (เพิ่มขึ้นจำนวน 10,000,000 คน)
- ประเทศไทยมีการให้บริการการแพทย์จีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ (เพิ่มขึ้น 2 รายการ)

### 3 รายละเอียดของโครงการ

#### 3.1 หลักการและเหตุผล

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม (Hereditary neuromuscular disease) หมายถึงโรคที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง อันเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายซึ่งมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (1-3) ความชุกของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงในประชากรทั่วโลก พบประมาณ 34-92 ต่อประชากร 100,000 คน โรคกลุ่มนี้มีอาการและอาการแสดงที่คล้ายกัน ได้แก่ อาการอ่อนแรง ตัวอ่อนปวกเปียก พัฒนาการช้าเฉพาะทางด้านกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหว อาจมีภาวะหยุดหายใจ หรือระบบหายใจล้มเหลว โดยมักจะเริ่มแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิดถึงวัยเด็ก ส่วนน้อยอาจเริ่มแสดงอาการในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ การดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะค่อยเป็นค่อยไป และอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะต่าง ๆ ส่งผลให้ทั้งผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความทุกข์ทรมานทั้งทางร่างกายและจิตใจ

การวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้จะอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย เช่น อาการแสดง อายุที่เริ่มแสดงอาการ อาการร่วมของระบบอื่น ๆ ลักษณะเด่นที่พบในแต่ละโรค แบบแผนการถ่ายทอดโรคในครอบครัว เป็นต้น หลังจากนั้นจึงเลือกการสืบค้นเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับโรคที่สงสัย (4-6) เช่น การตรวจเลือดค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (serum creatine kinase), การตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ (muscle biopsy), การตรวจคลื่นไฟฟ้าเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (nerve conduction study and electromyography) การให้การวินิจฉัยโรคที่แน่นอน คือ การตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing) เพื่อหาความผิดปกติของยีนก่อโรค ปัจจุบันในประเทศไทยสามารถส่งตรวจทางพันธุกรรมได้เฉพาะบางโรคเท่านั้น เช่น การส่งตรวจ Targeted mutation analysis ของยีน *SMN1/SMN2* ในโรค spinal muscular atrophy หรือ Multiplex ligand-dependent probe amplification ในโรค Duchenne muscular dystrophy (DMD) เป็นต้น (6,7) อย่างไรก็ตาม การตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรมดังกล่าวยังคงค่อนข้างจำกัดต่อโรคบางโรคที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว (single gene disease) เท่านั้น มีโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมอีกมากมายที่โรคหนึ่งโรคสามารถเกิดจากยีนที่ผิดปกติได้จากหลายยีน เช่น กลุ่มโรค Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) สามารถเกิดจากความผิดปกติของยีน *CHAT, COLQ, LAMB2, CHRNA, RAPSN* เป็นต้น และความผิดปกติของยีนเดียวกันก็สามารถทำให้มีการแสดงออกของโรคได้หลายโรค เช่น ยีน *LMNA* ทำให้เกิดโรค Limb girdle muscular dystrophy หรือ hereditary neuropathy รายละเอียดของแต่ละโรคมีดังนี้

Congenital myopathy (CM) และ Muscular dystrophy (MD) เป็นกลุ่มโรคความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ที่มีอาการและพยากรณ์โรคที่หลากหลายมาก บางโรคมีพยากรณ์โรคที่ดี กล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่มาก และไม่มีอาการทางระบบหัวใจ ผู้ป่วยสามารถมีอายุขัยที่ยาวนานจนเป็นผู้ใหญ่ได้อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี แต่บางโรคมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อาการอ่อนแรงรุนแรงมาก มีภาวะหายใจล้มเหลว หรือมีกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแอลงเรื่อย ๆ ทำให้ผู้ป่วยต้องเสียชีวิตในที่สุด ถึงแม้ว่าในปัจจุบันโรคกลุ่มนี้จะยังไม่มี การรักษาที่จำเพาะ แต่ความสำคัญของการวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ คือ การวินิจฉัยแยกจากโรคที่มีการรักษาที่จำเพาะได้ และการดูแลรักษาอย่างประคับประคอง รวมทั้งการตรวจรักษาโรคร่วม ให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ตามความสามารถสูงสุดที่ผู้ป่วยพึงมี (8-15)

CMS เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติแต่กำเนิดของ neuromuscular junction ที่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย รายงานในสหราชอาณาจักร 9.2 ต่อ 1,000,000 ประชากรที่อายุน้อยกว่า 18 ปี (16) การวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ค่อนข้างยาก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการและอาการแสดงที่คล้ายกับโรคในกลุ่ม CM และ MD (9) จึงทำให้วินิจฉัยแยกโรคได้ยาก การตรวจ repetitive nerve stimulation มีส่วนช่วยในการวินิจฉัยได้มาก อย่างไรก็ตามในเด็กเล็กก็ตรวจได้ยากเช่นกันเนื่องจากเด็กไม่สามารถให้ความร่วมมือในการตรวจได้ การรักษาและพยากรณ์โรคผู้ป่วยกลุ่ม CMS นี้แตกต่างกับกลุ่ม CM และ MD โดยสิ้นเชิง ในปัจจุบันตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของโรคกลุ่มนี้ถึงกว่า 24 ยีนแล้ว (17) ซึ่งชนิดของการกลายพันธุ์ในยีนนี้มักพบบ่อยแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ การทราบกลายพันธุ์ของยีนทำให้สามารถตัดสินใจเลือกยาที่ใช้รักษาในแต่ละโรคได้อย่างถูกต้อง เช่น การใช้ pyridostigmine ในโรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *CHAT*, *RAPSN*, *DOK7*, *MUSK*, *SCN4A* การใช้ ephedrine ในโรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *COLQ*, *LAMB2*, *DOK7*, *AGRN* หรือการใช้ fluoxetine ในโรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *CHRNA*, *CHRNB*, *CHRND* จะเห็นได้ว่าวิธีการรักษาแตกต่างกันในแต่ละยีน (18–21)

โรคพันธุกรรมเส้นประสาท (Hereditary neuropathy) หมายถึง โรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมทำให้มีอาการของเส้นประสาทผิดปกติ ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ชา และมีการเดินที่ผิดปกติ โรคพันธุกรรมเส้นประสาทนี้พบได้ 1 ต่อประชากร 2,500 คน นับว่าเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในบรรดาโรคทางระบบประสาท โรคนี้มีการแสดงออกของโรคในแต่ละบุคคลแตกต่างกันออกไป (Clinical variability) ตัวอย่างของโรคพันธุกรรมเส้นประสาทมีได้หลายแบบ เช่น Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) หรือ Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN), Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), Hereditary motor neuropathy (HMN) และ Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN) โรคพันธุกรรมเส้นประสาทมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้หลายแบบทั้ง autosomal dominant, autosomal recessive, x-linked หรือ การกลายพันธุ์ใหม่ (*de novo*) และมียีนที่เป็นสาเหตุของโรคมามากมาย (genetic heterogeneity) ปัจจุบันมีรายงานความผิดปกติของยีนที่เป็นสาเหตุของโรคพันธุกรรมเส้นประสาทนี้อย่างน้อย 100 ยีน และยังคงมีการค้นพบยีนใหม่ที่เป็นสาเหตุของโรคนี้มากขึ้น เนื่องจากมีการพัฒนาการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์แบบ NGS

การตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรมด้วยเทคนิค Next Generation Sequencing (NGS) (22) ซึ่งประกอบด้วย targeted gene panel, exome sequencing (ES), และ whole genome sequencing (WGS) เข้ามามีบทบาทมากขึ้นในวงการแพทย์ทุกแขนง โดยเฉพาะการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมทั้งหมดในกลุ่มโรคข้างต้น เนื่องจากโรคกลุ่มนี้มีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติในยีนได้หลายยีนและความผิดปกติในยีนเดียวกัน อาจเป็นสาเหตุของโรคได้มากกว่าหนึ่งโรค (genotype-phenotype heterogeneity) และความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ของโรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเบส เพียง locus เดียวของยีนใดๆ (single nucleotide variant; SNV) ซึ่งการตรวจ NGS มีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมที่มีสาเหตุจากหลายยีนและตรวจพบความผิดปกติแบบ SNV ได้ ต่างจาก

การตรวจ PCR-Sanger sequencing ที่ทำได้เพียงครั้งละ 1-2 ยีน ถ้าจะตรวจยีนทุกยีนที่เกี่ยวข้อง ค่าใช้จ่ายและระยะเวลาที่ใช้จะมากกว่า ES จึงได้รับความนิยมมากในปัจจุบัน

แนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่มีพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อและ neuromuscular junction ทางด้านพันธุศาสตร์ ล่าสุดของ American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) ปี ค.ศ.2021 (23) แนะนำให้การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้เริ่มต้นด้วย NGS เนื่องจากมีอัตราการวินิจฉัยโรคสูงและมีความคุ้มค่าในการส่งตรวจ หากการตรวจข้างต้นไม่พบสาเหตุจึงจะพิจารณาตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อต่อไป

อย่างไรก็ตาม การเข้าถึงการตรวจดังกล่าวในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เนื่องจากจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือสมัยใหม่ มีความซับซ้อนสูง มีค่าใช้จ่ายสูง ไม่ครอบคลุมในสิทธิ์การรักษา และต้องอาศัยบุคลากรผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์เฉพาะในการตรวจ อาศัยการวิเคราะห์ผลจากผู้มีความเชี่ยวชาญเกี่ยวกับ bioinformatics และใช้เวลาในการวิเคราะห์ผลนานหลายเดือน ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวทำให้คนไทยขาดโอกาสเข้าถึงการตรวจที่ปัจจุบันถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ในระดับนานาชาติ ผู้ป่วยที่สงสัยพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อจึงมักต้องได้รับการตรวจพยาธิสภาพกล้ามเนื้อซึ่งค่าใช้จ่ายครอบคลุมในสิทธิ์การรักษาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ทว่าการตรวจนี้มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ความเสี่ยงของการมีเลือดออกหรือติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด ความเสี่ยงของการดมยาสลบเมื่อทำหัตถการในผู้ป่วยเด็ก การจัดเก็บสิ่งส่งตรวจที่ต้องใช้ความชำนาญสูง และขนส่งภายใต้ความชื้นและอุณหภูมิที่เหมาะสมเพื่อไม่ให้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของชิ้นเนื้อ ซึ่งทำให้มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น หรือการที่ไม่สามารถระบุพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อได้ (unspecified myopathy) ซึ่งมักเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การเก็บชิ้นเนื้อในบริเวณที่ยังไม่เกิดพยาธิสภาพ หรือมีพยาธิสภาพมากเกินไปจนเกิดเป็นพังผืด เป็นต้น (24,25)

ข้อมูลที่ได้จากการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในโรคกลุ่มนี้มีประโยชน์อย่างมากต่อแนวทางการรักษา การบอกพยากรณ์โรค การให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์เพื่อการป้องกันบุตรคนต่อไปเป็นโรค การบอกการพยากรณ์โรคและผลแทรกซ้อนที่จะตามมาได้ในอนาคตได้ อีกทั้งยังช่วยในการเลือกจ่ายยาให้ถูกต้อง รวมถึงการค้นคว้าหาวิธีการรักษาใหม่ ๆ ในอนาคต

การรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาวิจัยเพื่อคิดค้นการรักษาในโรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาแบบ targeted therapy และ gene therapy ซึ่งเป็นการรักษาที่มุ่งเน้นตั้งแต่คนไข้ยังไม่มีอาการหรือมีอาการไม่มาก โดยต้องอาศัยข้อมูลความผิดปกติทางด้านพันธุศาสตร์เป็นสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาบางชนิดที่สามารถชะลออาการในบางโรคได้ เช่น การใช้ยา corticosteroid ในโรค DMD, การใช้ยา pyridostigmine หรือ fluoxetine หรือ ephedrine หรืออื่น ๆ ขึ้นอยู่กับชนิดของยีนที่ผิดปกติในโรค CMS การรักษาโรคนี้จึงเป็นการรักษาแบบประคับประคอง เช่น การกายภาพบำบัด การให้อุปกรณ์เสริมเพื่อช่วยการเคลื่อนไหว และการทำให้คุณภาพชีวิตใกล้เคียงกับปกติมากที่สุด การให้บริการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นองค์รวมโดยสหสาขาวิชา (multidisciplinary neuromuscular clinic) ได้แก่ กุมารแพทย์ประสาทวิทยา แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู แพทย์ออร์โธปิดิกส์ นักกายภาพบำบัด และ นักกายอุปกรณ์ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับความสะดวก และได้รับการบริการที่ดีขึ้นและครบวงจรในคลินิกเดียว (one stop

service) ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางพันธุกรรมแล้ว แพทย์จึงสามารถให้การรักษาอีกอย่างที่สำคัญสำหรับครอบครัว

แม้ว่าการตรวจ NGS ในผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมจะการนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม แต่การตรวจทางพันธุกรรม NGS ยังคงมีราคาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยโรคด้วยวิธีดั้งเดิม ซึ่งปัจจุบันยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในชุดสิทธิประโยชน์ทั้ง 3 กองทุน ได้แก่ กองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กองทุนประกันสังคม และกองทุนสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ เนื่องจากยังขาดหลักฐานการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจทางพันธุกรรม NGS เพื่อวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมในประเทศไทยประกอบการพิจารณาการตรวจเข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติถ้วนหน้า

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ ผู้วิจัยมีจุดประสงค์ที่จะศึกษาความคุ้มค่าในการตรวจ NGS เพื่อวินิจฉัยหายีนก่อโรคของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมที่การสืบค้นเพิ่มเติมแบบดั้งเดิมแล้วยังไม่ได้รับการวินิจฉัยได้แก่ กลุ่มโรค CMS, CM, MD, Hereditary neuropathy และ Unclassified neuromuscular disease เพื่อประโยชน์ในการนำไปปรับใช้ในทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยทำให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อไปในอนาคต และเพื่อเพิ่มโอกาสให้คนไทยได้รับการรักษาเฉพาะเจาะจงตั้งแต่ยังมีอาการไม่มากเพื่อหวังผลหายขาดและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ดีที่สุด

### 3.2 วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรม โดยมีวัตถุประสงค์เฉพาะ ดังนี้

1. เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) ของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมในบริบทประเทศไทย
2. เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis; BIA) ของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมที่มีต่อระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
3. เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ (feasibility analysis) ของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจกพันธุกรรมหากบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

### 3.3 การทบทวนวรรณกรรม

ปัจจุบันการตรวจ Next generation sequencing (NGS) ได้แก่ Gene panel และ Exome sequencing (ES) เริ่มเข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ (25) โดยการศึกษาต่างประเทศที่ผ่านมามีพบว่า อัตราการวินิจฉัยโรคในกลุ่มโรคกล้ามเนื้อและเส้นประสาทอ่อนแรงแจกพันธุกรรม (Neuromuscular disease) ด้วยวิธี Next generation sequencing อยู่ที่ประมาณร้อยละ 37-60 (26-29) ในกลุ่ม myopathies อยู่ที่ร้อยละ 13-79 (30-32) ในกลุ่ม hereditary neuropathy ในเด็กอยู่ที่ร้อยละ 67-76 (33,34) การศึกษาในประเทศไทยพบว่า ES มีอัตราการวินิจฉัยโรค Muscular dystrophies and congenital myopathies ใน

ผู้ป่วยเด็กอยู่ที่ร้อยละ 70 ซึ่งผลที่ได้จากการวินิจฉัยดังกล่าวช่วยเปลี่ยนแนวทางการรักษาผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ 73 อีกทั้งยังเพิ่มโอกาสในการทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เฉพาะเจาะจงเพื่อหวังผลให้หายขาดหรือชะลอตัวโรค เช่น การรักษาด้วยยีนบำบัด (31)

ผลจากการทราบการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำจากการตรวจทางพันธุกรรม NGS จะนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะกับความผิดปกติของยีนที่ตรวจพบ โดยอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงยาในการรักษาซึ่งแบ่งเป็น 3 กรณีได้แก่

1. ยารักษาโรคครอบคลุมในสิทธิการรักษาแล้ว เช่น โรค CMS ที่รักษาด้วยยา pyridostigmine, ephedrine, fluoxetine การทราบกลายพันธุ์ของยีนทำให้สามารถตัดสินใจเลือกยาที่ใช้รักษาในแต่ละยีนได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากผู้ป่วยโรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีนต่างกัน ตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน โรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน CHAT, RAPSN, DOK7, MUSK, SCN4A จะตอบสนองต่อยา pyridostigmine ในขณะที่โรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน COLQ, LAMB2, DOK7, AGRN จะตอบสนองต่อยา ephedrine และโรค CMS ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน CHRNA, CHRNB, CHRND จะตอบสนองต่อยา fluoxetine (18–21) การไม่ทราบยีนก่อโรคพบว่าในทางปฏิบัติแพทย์อาจพิจารณาให้ยา pyridostigmine รักษาไปก่อนเนื่องจากยีนในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยานี้พบมากที่สุดจากข้อมูลนานาชาติ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยร้อยละ 20-30 ที่หากได้รับยาดังกล่าวจะพบว่าอาการแย่ลงจนทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะหายใจล้มเหลวจนเสียชีวิตตามมา (35) ทั้งนี้การศึกษาในประเทศไทยพบว่า COLQ เป็นยีนก่อโรค CMS ที่พบมากที่สุดซึ่งไม่ตอบสนองต่อยา pyridostigmine (36) ดังนั้นการทราบยีนก่อโรคและพิจารณาให้ยาที่เหมาะสม ทำให้อาการดีขึ้นและไม่เสียชีวิต โรค DMD ที่รักษาด้วยยา prednisolone ผู้ป่วยต้องได้รับวินิจฉัยโรค DMD ก่อนจึงจะได้รับยา prednisolone ซึ่งช่วยในการชะลอตัวโรคและมีประสิทธิผลหลายประการ ได้แก่ การเพิ่มความสามารถของกล้ามเนื้อ (ยี่ดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะเดินได้อีก 2 ปี) ลดความจำเป็นในการผ่าตัดกระดูกสันหลังคด ชะลอการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจและหายใจ (37,38) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ผู้ป่วยโรคนี้จะมีทุกรายเมื่อเข้าสู่ระยะท้ายของโรคและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ของโรคนี้ การไม่ทราบผลการวินิจฉัยที่แน่นอน หากแพทย์ให้การรักษา prednisolone ไปโดยไม่มีผลยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยจะได้รับความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของยาโดยไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง กระดูกหัก ข้อกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน และเกิดอาการอื่นทางระบบอาหาร รวมถึงโรคทางเมตาบอลิก เช่น โรคเบาหวาน (39) และในผู้ป่วยที่เป็น DMD แต่ไม่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone จะทำให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่มากขึ้นและมีผลแทรกซ้อนดังกล่าวทำให้ต้องมีการใช้เครื่องช่วยหายใจและยารักษาโรคหัวใจ ซึ่งไม่เพียงแต่ทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยแย่ลงแต่ยังเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาอย่างมากด้วย

2. ยารักษา ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยแล้วแต่ยังไม่ครอบคลุมในสิทธิการรักษา โรค SMA: ยา Onasemnogene abeparvovec และ Risdiplam ซึ่งยาทั้ง 2 ตัวนี้เป็น targeted therapy มีงานวิจัยทางคลินิกรับรองประสิทธิภาพในการรักษาโรค สามารถยืดอายุได้ ลดการใช้เครื่องช่วยหายใจ และเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (40–44) ซึ่งได้รับการรับรองจาก US FDA, EMA และได้รับการเบิกจ่ายได้ในหลายประเทศทั่วโลก สำหรับในประเทศไทยยาทั้งสองตัวขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยแล้ว แต่ในเรื่องของการ

เบิกจ่าย ยังอยู่ในขั้นตอนการพิจารณาเพื่อเข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ของ สปสช.ผ่านทางคณะกรรมการโรคหายาก ทั้งนี้ได้ผ่านการวิจัยประเมินความคุ้มค่าแล้ว ผลงานวิจัยการประเมินต้นทุนความเจ็บป่วยผลลัพธ์ด้านสุขภาพ และผลกระทบด้านงบประมาณของการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง Spinal Muscular Atrophy (SMA) แสดงให้เห็นว่า ยา Onasemnogene abeparvovec มีประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น incremental QALY 17.42 ปีใน SMA type 1 และยา Risdiplam มีประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น incremental QALY 7.62 ปีใน SMA type 1, incremental QALY 15.78 ปีใน SMA type 1 การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเนื่องจากไม่ได้วินิจฉัยโรค ผู้ป่วย SMA type 1 ซึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุด (ประมาณร้อยละ 60) จะเสียชีวิตที่อายุ 2 ปี ผู้ป่วย SMA type 1 ซึ่งเป็นชนิดที่พบรองลงมาจะต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่อายุ 11 เดือน ก่อนที่จะเสียชีวิตที่อายุ 2 ปี (45)

3. ยารักษายังไม่ครอบคลุมในสิทธิการรักษาที่กำลังอยู่ในกระบวนการยื่นข้อเสนอจากสมาคมกุมารประสาทวิทยา เพื่อให้เข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ เช่น โรค DMD ที่รักษาด้วยยา atarulen ซึ่งยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรค DMD ชนิดที่การกลายพันธุ์ไม่สามารถตรวจได้ด้วยเทคนิค MLPA ซึ่งมีอยู่แล้วในประเทศไทย จำเป็นต้องตรวจด้วย NGS เพื่อให้การวินิจฉัย (12) การไม่ได้ตรวจ NGS จะทำให้คนไข้เสียโอกาสในการได้รับยา ซึ่งยาดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งในการเสนอหัวข้อปัญหาและ/ หรือเทคโนโลยี ด้านสุขภาพปี 2566 ของ สปสช.ณ วันที่ 22/1/2567 หัวข้อ “การป้องกัน วินิจฉัย รักษา และฟื้นฟูสุขภาพ/การรักษาแบบประคับประคองโรคพันธุกรรมกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิด Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) อย่างครบวงจรและเป็นองค์รวม” โดยได้ผ่านการพิจารณาโดยคณะทำงานโรคหายากคัดเลือกหัวข้อเข้าสู่การประเมินความคุ้มค่าต่อไป วันที่ 30 เมษายน 2567

ทั้งนี้ ยาทั้งหมดที่ยกตัวอย่างข้างต้นมีประสิทธิภาพผลดีกว่าการรักษาแบบประคับประคอง

จากการศึกษาของ Thongsing และคณะ (46) ที่ศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยใช้เครื่องมือ The Pediatric Quality of life 3.0 Neuromuscular Module (PedsQL™) ในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยที่สามารถเดินได้มีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ย 74.9 คะแนนจากคะแนนเต็ม 100 ร้อยคะแนน และผู้ป่วยที่ไม่สามารถเดินได้จะมีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ยลดลงเหลือ 60.7 คะแนนจากคะแนนเต็ม 100 ร้อยคะแนน ดังนั้น การที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่แน่ชัดและการรักษาที่เหมาะสมผู้ป่วยยังสามารถเดินได้จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้ แม้จะมีการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังไม่มีการแปลงค่าคุณภาพชีวิตที่เก็บได้เป็นค่าอรรถประโยชน์เพื่อมาใช้ประกอบการประเมินความคุ้มค่า

ในด้านความคุ้มค่า การศึกษาของ Schofield, Alam (47) และคณะในประเทศออสเตรเลียพบว่า ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของการส่งตรวจ Neuromuscular disease gene panel และ Whole exome sequencing เปรียบเทียบกับการส่งตรวจพยาธิสภาพกล้ามเนื้อในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อชนิด Congenital muscular dystrophies และ Nemaline myopathy มีความคุ้มค่า และช่วยประหยัดต้นทุนได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยลดค่าใช้จ่ายจาก 16,495 ดอลลาร์สหรัฐต่อรายเหลือเพียง 3,706 ดอลลาร์สหรัฐสำหรับการตรวจ Neuromuscular disease gene panel และ 5,646 ดอลลาร์สหรัฐ



ต่อรายสำหรับการตรวจ Whole exome sequencing และการศึกษาของ Atehortúa, Lugo (48) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยถึงความคุ้มค่าของ NGS ในโรคกลุ่มนี้

สำหรับความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการตรวจทางพันธุกรรม NGS การศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์หัตถ์พันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ศึกษาการกระจายตัวของ การตรวจทางพันธุศาสตร์และการขนส่งสิ่งส่งตรวจ ในปี พ.ศ. 2565 (49) โดย ขณะนั้นมีโรงพยาบาลภาครัฐที่ให้บริการจำนวน 7 โรงพยาบาล ซึ่งกระจายอยู่ทั่วประเทศไทย ได้แก่ ภาคเหนือจำนวน 1 แห่ง คือ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ภาคกลางจำนวน 5 แห่ง คือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และภาคใต้จำนวน 1 แห่ง คือ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าการก่อสร้างที่มีอยู่ในปัจจุบันมีความพร้อมในการให้บริการตรวจพันธุกรรม และมีความสะดวกในการส่งสิ่งส่งตรวจไปยังหน่วยให้บริการ อย่างไรก็ตาม การตรวจทางพันธุกรรมก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของบุคลากรที่เกี่ยวข้องในกระบวนการตรวจ ได้แก่ แพทย์ที่ส่งผลการตรวจคืนกลับไปให้ผู้ป่วย โดยนอกจากแพทย์จะเป็นผู้แจ้งผลวินิจฉัยผู้ป่วยแล้ว แพทย์จะต้องให้คำแนะนำและวางแผนครอบครัวของผู้ป่วยสำหรับการมีบุตรคนถัดไป ซึ่งจะต้องมีความชำนาญและผ่านการฝึกอบรม รวมทั้งนักวิทยาศาสตร์ที่วิเคราะห์และแปลผลจากหัตถ์คอมพิวเตอร์ให้เป็นผลการตรวจทางการแพทย์ยังมีอยู่อย่างจำกัด

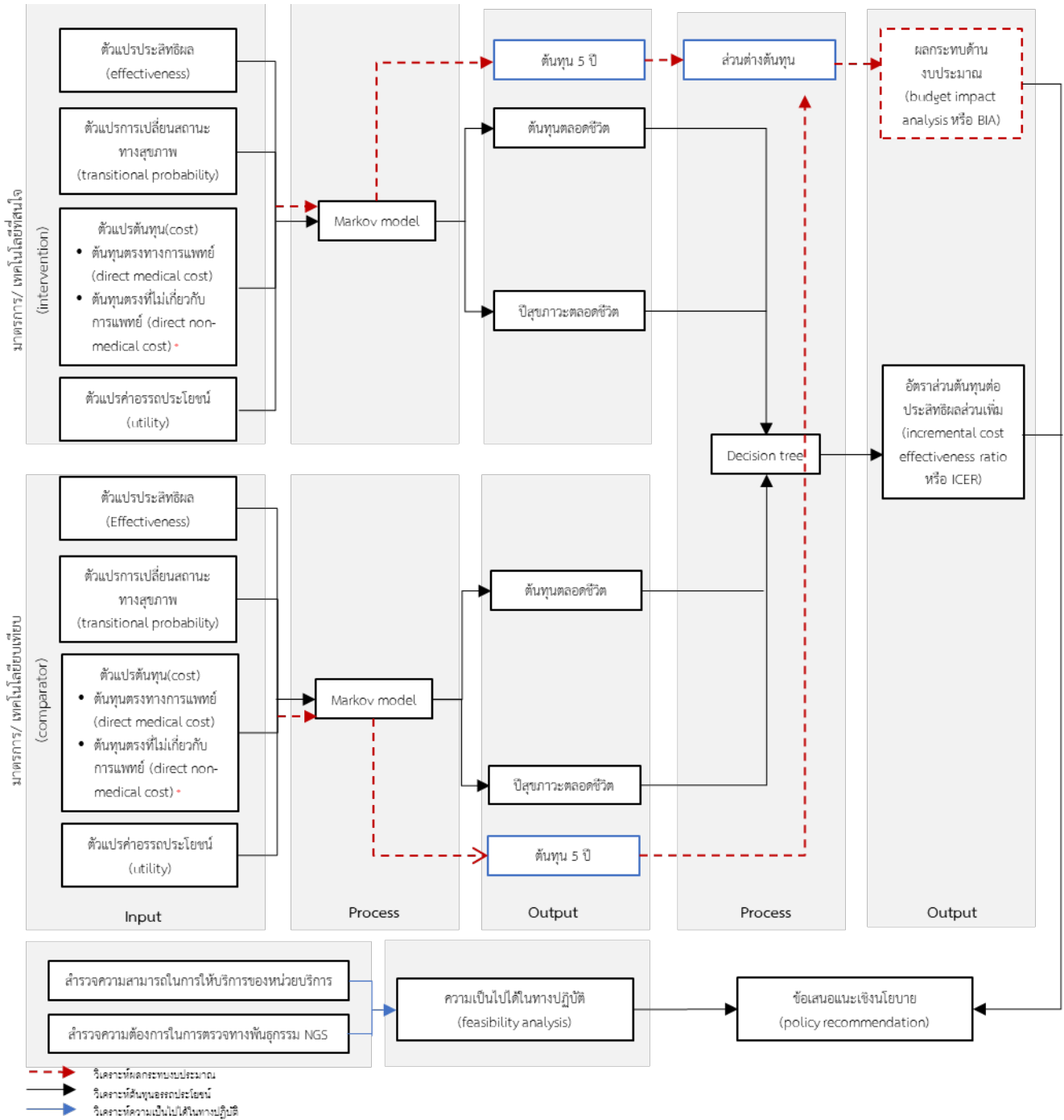
### 3.4 กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework)

กรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่าแบบเต็มรูปแบบ (full economic evaluation) จะเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ระหว่างที่มาตรการที่สนใจ (intervention) กับมาตรการเปรียบเทียบ (comparator) ซึ่งมาตรการเปรียบเทียบนั้นมักเป็นมาตรการที่ใช้อยู่เป็นมาตรฐานหรือใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยต้นทุนจะวัดเป็นหน่วยของเงิน ในขณะที่ผลลัพธ์อาจวัดเป็นผลลัพธ์เป็นหน่วยของเงิน ปีสุขภาวะ (quality adjust life years; QALYs) หรือผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น จำนวนผู้ป่วยที่สามารถวินิจฉัยสาเหตุได้ (diagnostic yield) เป็นต้น (50,51)

การศึกษานี้ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ การศึกษาจะนำข้อมูลตัวแปรประสิทธิผลของมาตรการ ตัวแปรการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ตัวแปรต้นทุนซึ่งประกอบด้วยต้นทุนตรงทางการแพทย์และต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ และตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ มาวิเคราะห์ในแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งจำลองการดูแลรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในระยะยาว เพื่อประมาณการต้นทุนและผลลัพธ์ตลอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งที่ได้รับมาตรการที่สนใจและได้รับมาตรการเปรียบเทียบ จากนั้นเปรียบเทียบต้นทุนตลอดชีวิตและผลลัพธ์ตลอดชีวิตของมาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบด้วยแบบจำลองต้นไม้ตัดสินใจ (decision tree) เพื่อหาค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio หรือ ICER) ดังภาพที่ 1

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะนำข้อมูลตัวแปรประสิทธิผลของมาตรการ ตัวแปรการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ตัวแปรต้นทุนตรงทางการแพทย์ มาวิเคราะห์ในแบบจำลองมาร์คอฟเพื่อประมาณ

การต้นทุนของการใช้มาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบในระยะเวลา 5 ปี จากนั้นหาส่วนต่างระหว่าง ต้นทุนของมาตรการที่สนใจกับมาตรการเปรียบเทียบ รวมทั้งการศึกษานี้ได้มีการวิเคราะห์ความเป็นไปได้ ในทางปฏิบัติโดยทำการสำรวจความสามารถในการให้บริการของหน่วยบริการและสำรวจความต้องการในการ ตรวจทางพันธุกรรม NGS จากนั้นรวบรวมผลการวิเคราะห์ทั้ง 3 ส่วนและสรุปเป็นข้อเสนอแนะเชิงนโยบายใน การบรรจุการตรวจทางพันธุกรรม NGS สำหรับผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการประเมินความคุ้มค่า ผลกระทบด้านงบประมาณและความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ

### 3.5 ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

#### 3.5.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอัตราประโยชน์โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ผสมระหว่างแบบจำลองต้นไม้ตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟ เพื่อหาค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio; ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาพ ดำเนินการศึกษาตามคำแนะนำของคู่มือประเมินเทคโนโลยีและการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของประเทศไทยฉบับที่ 1 ปี พ.ศ. 2551 ฉบับที่ 2 ปี พ.ศ. 2556 และฉบับที่ 3 ปี พ.ศ. 2564 (50–52) รวมถึงวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณและศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติหากการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม โดยการสำรวจทั้งความสามารถในการให้บริการ และความต้องการในการตรวจทางพันธุกรรม NGS เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุการตรวจทางพันธุกรรม NGS เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสำหรับผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

#### 1. ประชากรที่ต้องการศึกษา (population)

##### ● เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (inclusion criteria):

- 1) ผู้ป่วยอายุแรกเกิด ถึง 80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ที่ยังไม่ทราบยีนผิดปกติที่เป็นสาเหตุของโรค รวมทั้งบิดามารดาและเครือญาตินอกเหนือจากบิดามารดาที่มีอาการคล้ายผู้ป่วย (หากมี)
- 2) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปียินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยและผู้ปกครองของเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

##### ● เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงที่ทราบสาเหตุทางพันธุกรรมจากการตรวจพบยีนก่อโรคแล้ว
- 2) ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากสาเหตุอื่นที่ทราบแล้วไม่ใช่จากพันธุกรรม

#### 2. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน (intervention)

การตรวจทางพันธุกรรม NGS ซึ่งมีขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์ดังนี้

- 1) การให้คำแนะนำปรึกษาผู้ป่วยและครอบครัว (pretest counseling)
- 2) การเก็บตัวอย่างเลือดและสกัด DNA (blood sample acquisition & DNA extraction) ของผู้ป่วย
- 3) การระบุลำดับเบส (sequencing)
- 4) ขั้นตอนการวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยีชีวสารสนเทศ (Bioinformatics analysis)
- 5) การแปลผล (interpretation)
- 6) การแจ้งผลกับครอบครัว (posttest counseling)

### 3. เทคโนโลยีที่ใช้เปรียบเทียบ (comparator)

การตรวจด้วยวิธีมาตรฐานที่มีในประเทศไทย (standard diagnostic practice) รวมทั้งการตรวจ muscle biopsy (53)

### 4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcome)

การตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมช่วยให้แพทย์ระบุสาเหตุของโรคได้ถูกต้องมากขึ้น และนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม มีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น การศึกษานี้จึงวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปแบบของปีสุขภาพ (Quality – Adjusted life years หรือ QALYs) ซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทั้งในด้านคุณภาพและด้านปริมาณ ในด้านคุณภาพวัดผลลัพธ์เป็นค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งหมายถึงการมีชีวิตอยู่อย่างสมบูรณ์ของผู้ป่วย และในด้านปริมาณวัดผลลัพธ์เป็นจำนวนปีที่มีชีวิตอยู่ (life expectancy) โดยนำมาคำนวณเป็น QALYs ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{QALYs} = \text{utility} \times \text{life expectancy}$$

### 5. มุมมองการศึกษา (perspective)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ศึกษาดำเนินในมุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งครอบคลุมต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกคนในสังคม ได้แก่ ต้นทุนของผู้ป่วย ต้นทุนของผู้ให้บริการ ต้นทุนของผู้จ่ายเงิน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะวิเคราะห์ต้นทุนในมุมมองของผู้ให้บริการ (provider perspective) เพื่อประมาณการงบประมาณที่ผู้ให้บริการต้องจัดเตรียมหากการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ถูกบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

### 6. กรอบเวลาการศึกษา (time horizon)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีกรอบเวลาการศึกษาตลอดชีวิตผู้ป่วย (lifetime horizontal) เพื่อให้ระยะเวลาการติดตามนานเพียงพอที่จะครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณมีกรอบเวลาการศึกษา 5 ปี ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ภาครัฐผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ หรือกองทุนประกันสุขภาพ (budget holder) วางแผนการใช้งบประมาณ

### 7. อัตราลด (discount rate)

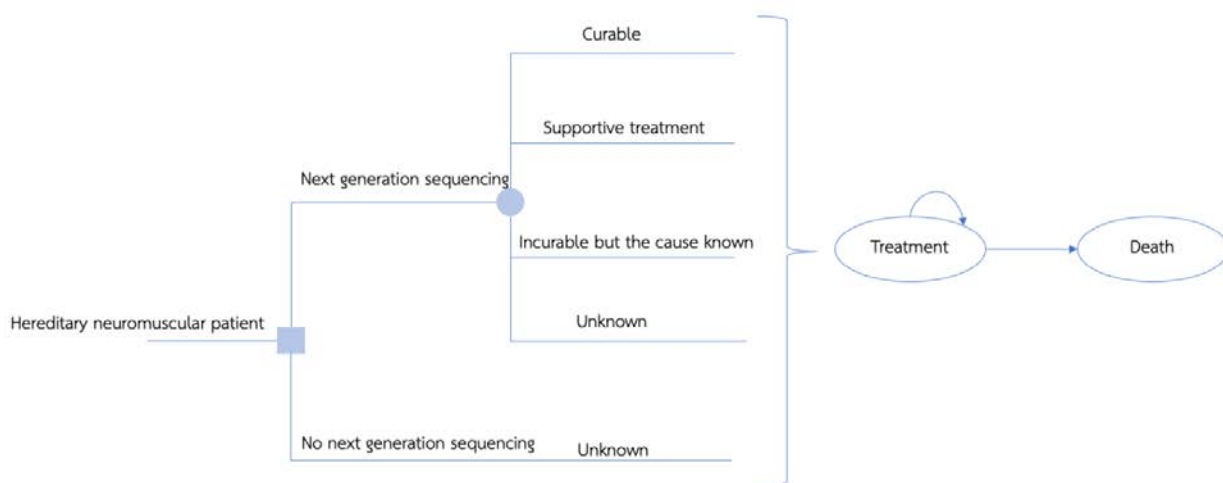
เนื่องจากการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีกรอบระยะเวลาการศึกษามากกว่า 1 ปี จึงมีต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคต ซึ่งไม่สามารถนำต้นทุนและผลลัพธ์มาคำนวณเป็นค่าสุทธิได้เนื่องจากต้นทุนและผลลัพธ์เกิดขึ้นในเวลาที่แตกต่างกัน ดังนั้นต้องมีการปรับต้นทุนและผลลัพธ์ให้มีค่าเป็นปัจจุบันโดยใช้อัตราลด (discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปีทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ก่อนนำต้นทุนและผลลัพธ์มาวิเคราะห์ โดยใช้สมการปรับลด ดังต่อไปนี้

$$\text{มูลค่าต้นทุนหรือผลลัพธ์ในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{มูลค่าต้นทุนหรือผลลัพธ์ในปีที่ } t}{(1 + \text{อัตราดอกเบี้ย})^{\text{เวลา ณ ปีที่ } t}}$$

การวิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณแม้ว่ากรอบระยะเวลาการศึกษามากกว่า 1 ปี แต่จะต้องประมาณการงบประมาณที่แท้จริงเพื่อให้ภาครัฐ ผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ หรือกองทุนประกันสุขภาพเตรียมงบประมาณได้อย่างเพียงพอ ดังนั้นจึงไม่ปรับลดต้นทุนสำหรับการวิเคราะห์นี้

## 8. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ผสมระหว่างแบบจำลองต้นไม้ตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟ ดังแสดงในภาพที่ 2 แบบจำลองต้นไม้ตัดสินใจใช้ในการเปรียบเทียบต้นทุนตลอดและผลลัพธ์ตลอดชีวิต ระหว่างมาตรการการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมและมาตรการการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม แบบจำลองมาร์คอฟซึ่งจำลองการดูแลรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในระยะยาว เพื่อประมาณการต้นทุนและผลลัพธ์ตลอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งมาตรการที่ใช้การตรวจทางพันธุกรรม NGS และมาตรการที่ใช้การตรวจมาตรฐาน ทั้งนี้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์อาจมีการเปลี่ยนแปลงหลังจากมีการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย



ภาพที่ 2 แสดงแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ผสมระหว่างแบบจำลองต้นไม้ตัดสินใจและแบบจำลองมาร์คอฟ

ทั้งนี้คณะผู้วิจัยตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (model validation) โดย 3 วิธีดังต่อไปนี้

- 1) **Face validation** การนำแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ เพื่อยืนยันว่าแบบจำลองที่พัฒนาขึ้นสะท้อนถึงการดำเนินไปของโรคและการรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม
- 2) **Predicted validation** การใช้แบบจำลองทำนายข้อมูลและเปรียบเทียบกับข้อมูลระบาดวิทยาของผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมจริง เช่น ทำนายอายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้อง เป็นต้น

3) External validation การเปรียบเทียบผลการศึกษากับการศึกษาในประเทศอื่น ๆ ที่ศึกษาก่อนหน้า

## 9. ตัวแปรในแบบจำลอง

### 9.1. ประสิทธิภาพของการตรวจ

ข้อมูลประสิทธิภาพของการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม คือ ความสามารถในการวินิจฉัยโรค (diagnostic yield) (31) ได้แก่

1. ความน่าจะเป็นได้ผลการวินิจฉัยจากการตรวจทางพันธุกรรม NGS
2. ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงแนวทางการจัดการผู้ป่วย (management change) ทั้ง investigation change และ treatment change

ข้อมูลข้างต้นจะได้รับการทบทวนวรรณกรรมร่วมกับการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในโรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา รวมทั้งจากความเห็นจากแพทย์ในสมาคมกุมารประสาทวิทยา

### 9.2. ต้นทุน

การศึกษานี้จะวิเคราะห์ต้นทุน 2 ประเภท ประกอบด้วย ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) และต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)

- **ต้นทุนตรงทางการแพทย์** เช่น ต้นทุนการตรวจทางพันธุกรรม NGS ต้นทุน ต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนการให้บริการการแพทย์อื่น ๆ ต้นทุนค่ายา ต้นทุนค่าเวชภัณฑ์ ต้นทุนค่าห้องพักรับผู้ป่วย ต้นทุนค่าหัตถการ เป็นต้น
- **ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์** เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พัก เป็นต้น

### 9.3. ค่าอรรถประโยชน์

รวบรวมข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแลผู้ป่วยจากการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ และการทบทวนวรรณกรรม

#### 3.5.2 วิธีการเก็บข้อมูล

งานวิจัยนี้ใช้การทบทวนวรรณกรรมร่วมกับการเก็บข้อมูลปฐมภูมิเพื่อใช้วิเคราะห์ผลในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ โดยการทบทวนวรรณกรรมดำเนินการที่โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข และการเก็บข้อมูลปฐมภูมิคาดว่าจะทำการเก็บข้อมูลต้นทุนของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมที่โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร และโรงพยาบาลอื่น ๆ รวมทั้งการจัดงานประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อการศึกษาเชิงทดลองกับแพทย์ผู้ให้การรักษาเพื่อประมาณค่าตัวแปรที่ไม่ปรากฏจากการทบทวนวรรณกรรมหรือไม่พบข้อมูลที่น่าเชื่อถือ ดังที่ทีมวิจัยได้เคยดำเนินการมาในโครงการก่อนหน้านี้และประสบความสำเร็จด้วยดี ซึ่งพิจารณารายละเอียดได้จากบทความต่อไป

1. Kapol N, Kamolvisit W, Kongkiattikul L, Huang-Ku E, Sribundit N, Lochid-Amnuay S, Samprasit N, Dulsamphan T, Juntama P, Suwanpanich C, Boonsimma P, Shotelersuk V, Teerawattananon Y. Using an experiment among clinical experts to determine the cost and clinical impact of rapid whole exome sequencing in acute pediatric settings. *Front Pediatr.* 2023 Jul 3;11:1204853. doi: 10.3389/fped.2023.1204853. PMID: 37465423; PMCID: PMC10350589.
2. Dulsamphan T, Juntama P, Suwanpanich C, Isaranuwachai W, Silzle M, Poonmaksatit S, Boonsimma P, Shotelersuk V, Visudtibhan A, Lusawat A, Kamolvisit W, Kapol N, Lochid-Amnuay S, Sribundit N, Samprasit N, Morton A, Teerawattananon Y. Can knowledgeable experts assess costs and outcomes as if they were ignorant? An experiment within precision medicine evaluation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2023 Nov 17;40(1):e4. doi: 10.1017/S0266462323002714. PMID: 37973547; PMCID: PMC10859837.

### 1. ข้อมูลต้นทุน

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลต้นทุนจากหลายแหล่งข้อมูล ได้แก่ การทบทวนวรรณกรรม การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ ตามรายการต้นทุนดังตาราง 1

ตาราง 1 ตารางแสดงรายการต้นทุนและที่มาของข้อมูล

ประเภทต้นทุน	รายละเอียดต้นทุน	แหล่งข้อมูลของต้นทุน
1. ต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost)	ต้นทุนการตรวจทางพันธุกรรม NGS ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนการให้บริการทางการแพทย์อื่น ๆ	ต้นทุนต่อหน่วยของการตรวจ NGS จากโรงพยาบาล เพื่อค่าบริการการตรวจ NGS ของโรงพยาบาลและปรับเป็นต้นทุนด้วย cost-to-charge ratio ของโรงพยาบาล
	ต้นทุนการรักษา เช่น ต้นทุนค่ายา ต้นทุนค่าเวชภัณฑ์ ต้นทุนค่าห้อง ต้นทุนค่าหัตถการ เป็นต้น	ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาล หรือทบทวนวรรณกรรมต้นทุนการรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในประเทศไทย หากไม่มีข้อมูลจะทบทวนวรรณกรรมใน

ประเภทต้นทุน	รายละเอียดต้นทุน	แหล่งข้อมูลของต้นทุน
		ต่างประเทศ หากไม่มีข้อมูลต้นทุน จะทบทวนข้อมูลการใช้ทรัพยากรในการรักษาในต่างประเทศและตรวจสอบความถูกต้องกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ คำนวณให้เป็นต้นทุนของประเทศไทย โดยใช้ข้อมูลจากรายการข้อมูลมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพและศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข
2. ต้นทุนตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost)	ค่าเดินทางมาโรงพยาบาล ค่าอาหาร ส่วนเพิ่มของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าเสียโอกาสจากการทำงานของผู้ดูแล	เก็บข้อมูลจากผู้ดูแลผู้ป่วย หรือรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ

ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจากพันธุกรรมประกอบด้วยหลายโรค เช่น โรค CMS, CM, MD, Hereditary neuropathy และ Unclassified neuromuscular disease และแต่ละโรคผู้ป่วยอาจมีความแปรผันทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันซึ่งส่งผลถึงการตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้งต้นทุนในการรักษาของผู้ป่วย (36) ดังนั้น จึงเป็นไปได้ยากที่ผู้ป่วยในกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งไม่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในชีวิตจริงจะมีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS ซึ่งจะส่งผลถึงส่วนต่างของต้นทุนระหว่าง 2 มาตรการ จึงอาจประมาณการต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในกลุ่มเปรียบเทียบโดยการจัดการวิจัยเชิงทดลอง เพื่อขอความคิดเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในชีวิตจริงและให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญวินิจฉัยและให้การรักษาในกรณีที่ไม่พบผลการตรวจทางพันธุกรรม NGS โดยมีขั้นตอนการดำเนินการดังนี้

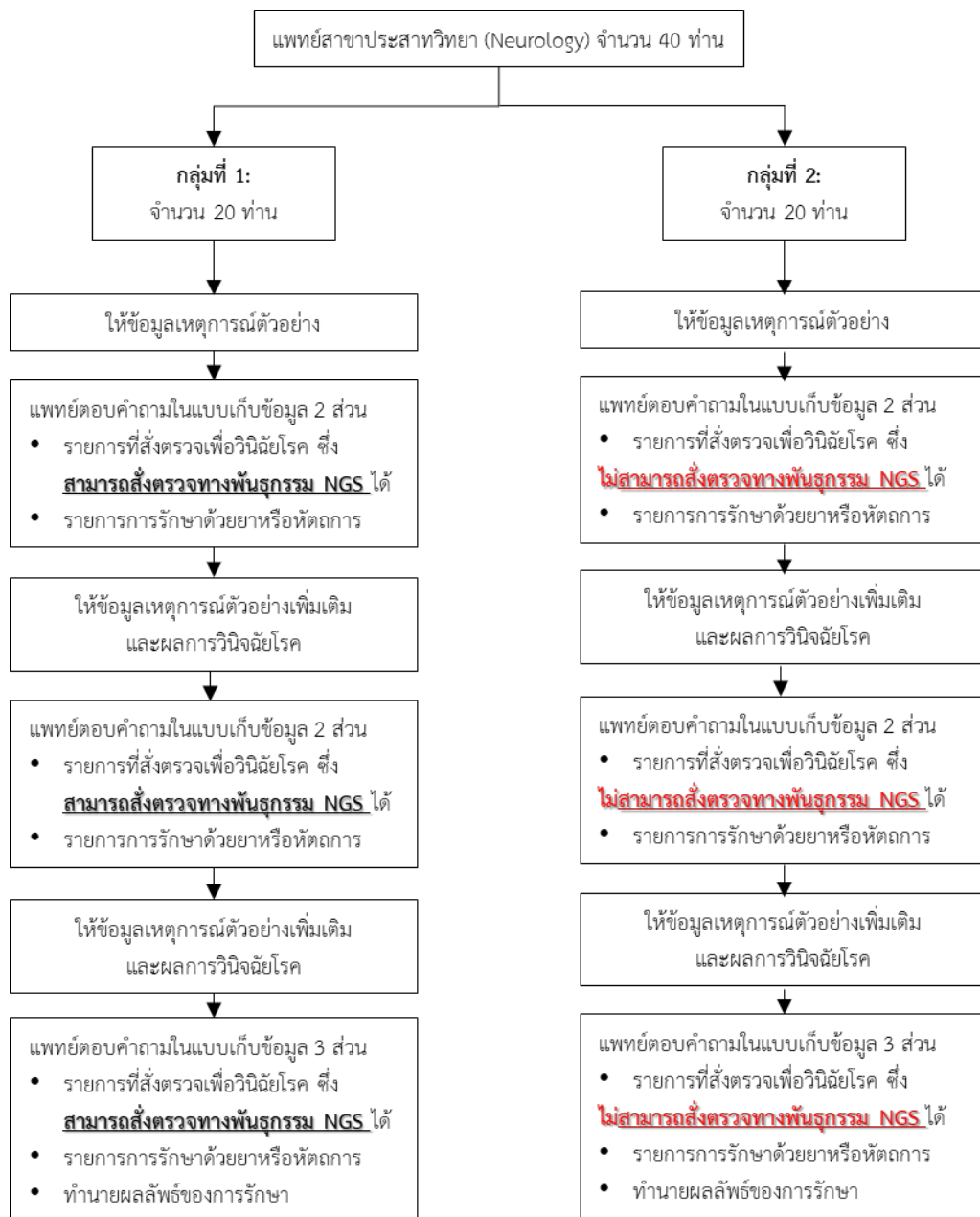
### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง โดยเป็นการขอความเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประมาณต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแจากพันธุกรรมซึ่งขั้นตอนต่าง ๆ ถูกพัฒนามาจาก Reference Case Methods for Expert Elicitation in Health Care Decision Making (54)

ผู้วิจัยเชิญแพทย์สาขาประสาทวิทยา (Neurology) หรือสาขาที่เกี่ยวข้องจำนวน 40 ท่านที่สะดวกเข้าร่วมการศึกษาในวันที่กำหนด จากนั้นแบ่งกลุ่มแพทย์เป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งพวก (Stratified Sampling) (55) กลุ่มละ 20 ท่าน แต่ละกลุ่มจะได้รับเหตุการณ์ตัวอย่างครั้งละ 1 เหตุการณ์ซึ่งเป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการ จากนั้นให้แพทย์ผู้เข้าร่วมตอบแบบเก็บข้อมูลที่เป็นอิสระต่อกัน โดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลผลการตรวจต่าง ๆ ของผู้ป่วยเพิ่มเติมเมื่อแพทย์เลือกสิ่งตรวจ เพื่อให้แพทย์ใช้ประกอบการพิจารณาเลือกแนว



ทางการรักษาผู้ป่วยต่อไป ซึ่งแบบเก็บข้อมูลประกอบด้วยข้อคำถาม 3 ส่วนได้แก่ 1) การส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค เช่น Creatinine kinase (CK), muscle biopsy โดยแพทย์กลุ่มหนึ่งสามารถเลือกตรวจทางพันธุกรรม NGS ได้ และแพทย์อีกกลุ่มหนึ่งไม่สามารถเลือกตรวจทางพันธุกรรม NGS ได้ 2) การสั่งการรักษาด้วยยาหรือหัตถการ และ 3) เมื่อสิ้นสุดการจำลองสถานการณ์ แพทย์จะต้องทำนายผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยในเหตุการณ์นั้น ๆ กระบวนการวิจัยดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงกระบวนการวิจัยเชิงทดลองเพื่อขอความเห็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

**ประชากรที่ศึกษาและการแบ่งกลุ่ม**

เกณฑ์การคัดเลือก:

1. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาประสาทวิทยาที่ยังคงปฏิบัติงานอยู่
2. สมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย
3. สอดคล้องเดินทางเข้าร่วมประชุมเพื่อเก็บข้อมูลในวันที่กำหนด

#### **เกณฑ์การคัดออก:**

1. ไม่เข้าใจภาษาไทย

#### **การแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย:**

ผู้เข้าร่วมจะถูกแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่มแบบ Stratified Sampling โดยพิจารณาจาก 1) เพศ 2) ประสบการณ์ในการทำงาน (จำนวนปีที่ปฏิบัติงาน) 3) พื้นที่ที่ปฏิบัติงาน (กรุงเทพมหานคร/ ปริมณฑล/ ต่างจังหวัด) และ 4) ประเภทโรงพยาบาลที่ปฏิบัติงาน (โรงพยาบาลเอกชน/ โรงพยาบาลรัฐบาล) เพื่อให้แพทย์ ทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะ (characteristic) ที่ไม่แตกต่างกัน (56)

#### **การคำนวณขนาดตัวอย่าง**

เนื่องจากกระบวนการขอความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญตาม Reference Case Methods for Expert Elicitation in Health Care Decision Making ไม่ได้ระบุขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Dulsamphan และคณะ(56) ซึ่งเก็บข้อมูลต้นทุนโดยใช้วิธีการขอความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญเช่นเดียวกัน พบว่าผลการศึกษามีความสำคัญทางสถิติซึ่งอาจเกิดขึ้นจากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ดังนั้นผู้วิจัยจึงกำหนดให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้นจากการศึกษาเดิม คือมากกว่า 14 ท่าน

#### **การคัดเลือกเหตุการณ์ตัวอย่าง**

เหตุการณ์ตัวอย่างที่ใช้ในการประกอบการศึกษามาจากข้อมูลผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมจริงที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียน โดยจะปิดบังข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อไม่ให้เชื่อมโยงตัวผู้ป่วยได้ จากนั้นจัดกลุ่มผู้ป่วยตามประโยชน์ของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่การตรวจพันธุกรรมเปลี่ยนแปลงการรักษา กลุ่มผู้ป่วยที่การตรวจพันธุกรรมไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา และเหตุการณ์ตัวอย่างกลุ่มละ 1 เหตุการณ์เพื่อมาประกอบการดำเนินการการศึกษา

## **2. ข้อมูลคุณภาพชีวิต**

รวบรวมข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแลผู้ป่วย (proxy) จากการทบทวนวรรณกรรมร่วมกับ การสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแลผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมในโรงพยาบาลด้วยเครื่องมือ EQ-5D-Y-3L EQ-5D-5L และ Visual analogue scale (VAS) ดังตาราง 2 ทั้งนี้ อาร่วมกับเครื่องมืออื่น ๆ ที่สะท้อนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมและสามารถเปลี่ยนเป็นค่าอรรถประโยชน์ได้

ตาราง 2 แสดงเครื่องมือและวิธีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ (57)

อายุผู้ป่วย	เครื่องมือเก็บข้อมูล	ผู้ให้ข้อมูล
อายุต่ำกว่า 7 ปี	EQ-5D-Y-3L EQ-5D-5L และ VAS	proxy
อายุระหว่าง 8 – 12 ปี	EQ-5D-Y-3L EQ-5D-5L และ VAS	ผู้ป่วย หรือ proxy ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ข้อมูลได้
อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี	EQ-5D-5L และ VAS	ผู้ป่วย

### 3. ข้อมูลความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ

การศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการบรรจุการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จะครอบคลุมประเด็นที่จะศึกษา ได้แก่ 1) ความสามารถในการให้บริการ NGS และ 2) ความต้องการในการตรวจทางพันธุกรรม NGS ซึ่งผู้วิจัยจะสร้างแบบสำรวจในรูปแบบออนไลน์ (online survey) และกระจายแบบสอบถามให้หน่วยให้บริการตรวจทุกแห่งเป็นผู้ตอบแบบสำรวจในข้อที่ 1 และกระจายแบบสำรวจผ่านราชวิทยาลัยหรือสมาคมที่เกี่ยวข้องให้แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมทั่วประเทศเป็นผู้ตอบแบบสำรวจในข้อที่ 2

การศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติข้อที่ 1 ความสามารถในการให้บริการ NGS จะประกอบไปด้วย ประเด็นจำนวนผู้ป่วยที่สามารถตรวจได้ในต่อวันของแต่ละหน่วยบริการ ระยะเวลาในการส่งผลคืนแพทย์ผู้รักษาในผู้ป่วยแต่ละราย (turnaround time) ราคาค่าตรวจทางพันธุกรรม NGS ที่ยอมรับได้ ซึ่งอาจรวมถึงข้อจำกัดในการให้บริการของหน่วยบริการ

การศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติข้อที่ 2 ความต้องการในการตรวจทางพันธุกรรม NGS จะประกอบไปด้วย จำนวนผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมที่ความต้องการของการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในโรงพยาบาลที่ปฏิบัติงาน สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS ต่อผู้ป่วยที่ควรจะได้รับการตรวจ และ turnaround time ในการตรวจที่แพทย์ผู้รักษายอมรับได้ ราคาค่าตรวจทางพันธุกรรม NGS ที่ยอมรับได้ รวมทั้งเหตุผลที่แพทย์ไม่ส่งผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมตรวจ

เพื่อให้ขนาดประชากรเพียงพอต่อการคำนวณสัดส่วนของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมที่ไม่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS ผู้วิจัยคำนวณโดยใช้สูตรการคำนวณสัดส่วนในกรณีที่ไม่ทราบขนาดประชากร (58) ดังแสดง

$$n = (p)(1 - p) \left( \frac{Z_{1-\alpha/2}}{d} \right)^2$$

โดย

n = sample size

p = proportion in population

d = margin of error

$Z_{1-\alpha/2}^2$  = level of statistical significance

ทั้งนี้ เนื่องจากไม่ทราบสัดส่วนของผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่ไม่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม NGS จึงกำหนดให้สัดส่วนในประชากร (p) เท่ากับ 0.5 ค่ามาตรฐาน  $Z_{1-\alpha/2}$  เท่ากับ 1.96 และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 15% ดังนั้น ต้องสำรวจข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 42 ราย

### 3.5.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

#### 1. การวิเคราะห์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม

##### 1.1. การวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยและต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ เช่น ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าที่พัก และค่าดูแลอย่างไม่เป็นทางการของผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้จากการสัมภาษณ์จะวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analysis) ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ค่าสูงสุด (maximum) ค่าต่ำสุด (minimum) ต่อหน่วยเวลา จากนั้นนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อทำนายต้นทุนรวมตลอดชีวิตของผู้ป่วย

สำหรับข้อมูลคุณภาพชีวิตที่ได้จากการสัมภาษณ์โดยแบบสอบถาม EQ-5D-5L ผู้วิจัยจะนำมาคำนวณเป็นค่าอรรถประโยชน์โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์ของแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา เพื่อนำค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสถานะสุขภาพมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

ทั้งนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมจากการศึกษาก่อนหน้านี้ การคำนวณขนาดของประชากรที่เก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตจึงใช้สูตรการคำนวณสัดส่วน (58) ดังแสดง

$$n = (p)(1 - p) \left( \frac{Z_{1-\alpha/2}}{d} \right)^2$$

โดย n = sample size

p = expected prevalence

d = margin of error

$Z_{1-\alpha/2}^2$  = level of statistical significance

เมื่อกำหนดให้ความซุก (p) เท่ากับร้อยละ 0.092 (16) ค่ามาตรฐาน  $Z_{1-\alpha/2}$  เท่ากับ 1.96 และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 10% ดังนั้น ต้องสำรวจข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 32 ราย

##### 1.2. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์วิเคราะห์ส่วนต่างของต้นทุนผลลัพธ์ ระหว่างการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมกับการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน โดยแสดงเป็นค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio; ICER) ซึ่งคำนวณ ดังสูตรต่อไปนี้

$$ICER = \frac{\text{cost (NGS)} - \text{cost (No NGS)}}{\text{QALYs (NGS)} - \text{QALYs (No NGS)}}$$

หากค่า ICER ต่ำกว่าความเต็มใจที่จะจ่าย (willingness to pay) ของประเทศไทยที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ หมายความว่า การตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน

### 1.3. การวิเคราะห์ความไวของตัวแปรในแบบจำลอง (sensitivity analysis)

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไวของตัวแปรในแบบจำลอง 2 วิธี ได้แก่

#### 1.3.1. การวิเคราะห์ตัวแปรแบบกำหนดตัวแปร (deterministic sensitivity analysis; DSA)

##### 1.3.1.1. การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดี่ยวนั้นจะเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรครั้งละ 1 ตัวแปร ในช่วงของค่าที่เป็นไปได้ของตัวแปรนั้น เช่น ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) เป็นต้น ในขณะที่ตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ คำนวณหาร้อยละของค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลงไปจากการวิเคราะห์รากฐาน (base case) เพื่อให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลต่อค่า ICER มากที่สุด ซึ่งหมายถึงตัวแปรนั้นหากมีการเปลี่ยนแปลงจะส่งผลถึงความคุ้มค่าของการตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม และนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วย Tornado diagram

##### 1.3.1.2. การวิเคราะห์ขีดจำกัด (threshold analysis)

ในกรณีที่การตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรมไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ จะทำการวิเคราะห์ขีดจำกัด เพื่อหาราคาที่การตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพื่อนำเสนอต่อผู้กำหนดนโยบายและใช้เป็นข้อมูลในการต่อรองราคา

#### 1.3.2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA)

พิจารณาเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรทุกตัวแปรที่มีความไม่แน่นอน เปลี่ยนแปลงค่าทุกตัวแปรโดยสุ่มค่าตัวแปรตามลักษณะการกระจายของข้อมูล (data distribution) พร้อม ๆ กัน โดยการทำให้ Monte Carlo simulation ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ จำนวน 1,000 ครั้ง นำเสนอผลการวิเคราะห์เป็นค่า ICER จากการสุ่มแต่ละครั้ง บนระนาบของความคุ้มค่า (cost-effectiveness plane) และกราฟแสดงโอกาสที่การตรวจทางพันธุกรรม NGS ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากพันธุกรรม จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่ายระดับต่าง ๆ (cost-effectiveness acceptability curve; CEAC)

### 1.4. การวิเคราะห์หามูลค่าของข้อมูล (value of Information)

ความไม่แน่นอนของข้อมูลอาจนำมาสู่การตัดสินใจเชิงนโยบายที่ผิดพลาดในการเลือกมาตรการที่คิดว่ามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และทำให้สูญเสียโอกาสในทางเศรษฐกิจ ดังนั้นจึงคำนวณมูลค่าของการสูญเสีย

ในรูปของค่าเงิน เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาว่าควรตัดสินใจบนข้อมูลที่มีอยู่ หรือควรชะลอการตัดสินใจและทำวิจัยเพิ่มเติมโดยนำข้อมูลที่มีความแม่นยำมากขึ้นมาวิเคราะห์ใหม่อีกครั้ง ซึ่งจะวิเคราะห์ด้วยวิธีต่อไปนี้

#### 1.4.1. การวิเคราะห์ความคาดหวังของข้อมูลที่สมบูรณ์แบบ (expected value of perfect information; EVPI )

การวิเคราะห์นี้จะมองมูลค่าของข้อมูลในแบบจำลองทุกตัวแปร ซึ่งมีสมมติฐานว่าผู้กำหนดนโยบายจะตัดสินใจเลือกมาตรการที่มีประโยชน์ทางเศรษฐกิจสูงสุด (maximum net monetary benefit หรือ maximum NMB) วิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการสุ่มตัวแปรทุกตัวพร้อม ๆ กัน 1,000 ครั้ง จากการวิเคราะห์ PSA ประมาณการผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดขึ้นภายใต้เงื่อนไขที่ทุกตัวแปรปราศจากความไม่แน่นอน โดยคำนวณค่าเฉลี่ยของทางเลือกที่ได้ประโยชน์สูงสุดทางเศรษฐกิจในแต่ละครั้งการสุ่มจำนวน 1,000 ครั้ง (expected of maximum NMB) เปรียบเทียบกับประโยชน์ทางเศรษฐกิจของทางเลือกที่มีค่าเฉลี่ยสูงสุด (maximum of expected NMB) จากการสุ่ม 1,000 ครั้ง ดังสูตรต่อไปนี้

$$EVPI = \text{expected of maximum NMB} - \text{maximum of expected NMB}$$

#### 1.4.2. การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลอง (population EVPI )

การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลองเป็นการนำปัจจัยเรื่องจำนวนผู้ที่ได้รับผลกระทบจากมาตรการมาคำนวณร่วมกับค่า EVPI เนื่องจากการตัดสินใจเลือกมาตรการเป็นการตัดสินใจเชิงนโยบายระดับประเทศ ผู้ที่ได้รับผลกระทบคือผู้ป่วยทั้งหมดในประเทศไทย การวิเคราะห์มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลองนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบกราฟเส้นพลอตระหว่างแกน X คือ ค่าความเต็มใจที่จะจ่ายต่าง ๆ และแกน Y คือ มูลค่าของตัวแปรในภาพรวมระดับประชากรของแบบจำลอง

## 2. การวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาเชิงทดลองเพื่อขอความเห็นผู้เชี่ยวชาญ

ข้อมูลที่ได้จากแบบเก็บข้อมูลใน 2 ส่วนแรกได้แก่ 1) ข้อมูลการสังเกตเพื่อวินิจฉัยโรค และ 2) ข้อมูลการรักษาด้วยยาหรือหัตถการจะถูกคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์แยกตามเหตุการณ์ตัวอย่าง ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด และใช้การทดสอบที (T-test for independent samples) ทดสอบความแตกต่างของค่าใช้จ่ายระหว่างกลุ่มที่มีการตรวจทางพันธุกรรม NGS และกลุ่มที่ไม่มีการตรวจทางพันธุกรรม NGS

สำหรับข้อมูลในส่วนที่ 3 คือผลการทำนายผลลัพธ์การรักษาจะถูกนำมาคำนวณเป็นโอกาสการเปลี่ยนสถานะของผู้ป่วย (transitional probability) เพื่อใช้ในแบบจำลอง ซึ่งวิเคราะห์โดยสถิติเชิงพรรณนาแยกตามเหตุการณ์ตัวอย่าง ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด

ทั้งนี้ค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานที่ได้จะเป็นตัวแปรหนึ่งในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ ค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดจะใช้ในการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะใช้ในการวิเคราะห์ probabilistic sensitivity analysis







## เอกสารอ้างอิง

1. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3175–86.
2. Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord*. 1996 Jan;6(1):69–73.
3. Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjärdén PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):262–9.
4. McDonald CM. Clinical approach to the diagnostic evaluation of hereditary and acquired neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):495–563.
5. Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *J Hum Genet*. 2016 Nov;61(11):931–42.
6. Jackson CE. A clinical approach to muscle diseases. *Semin Neurol*. 2008 Apr;28(2):228–40.
7. Vento JM, Schmidt JL. Genetic testing in child neurology. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Dec;19(4):167–72.

8. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Apr;12(2):165–74.
9. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014 Feb;24(2):97–116.
10. Emery AEH. Muscular dystrophy into the new millennium. *Neuromuscul Disord.* 2002 May;12(4):343–9.
11. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bönnemann CG, Rutkowski A, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2015 Mar 31;84(13):1369–78.
12. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2015 Jul 28;85(4):357–64.
13. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):701–7.

14. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part I: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Mar;67(1):144–68.
15. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part II: a review of pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Jun;67(2A):343–62.
16. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014 Jun;99(6):539–42.
17. Beeson D. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2016 Oct;29(5):565–71.
18. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol.* 2012 Mar;46(3):141–8.
19. Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol.* 2013 Apr;13(2):80–91.
20. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol.* 2014 Oct;27(5):566–75.
21. Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):420–34.
22. Sanmaneechai O. Pediatric neuromuscular diseases prevalence in siriraj hospital, thailand’s largest tertiary referral hospital. *Smj.* 2020 Apr 27;72(2):125–31.

23. Nicolau S, Milone M, Liewluck T. Guidelines for genetic testing of muscle and neuromuscular junction disorders. *Muscle Nerve*. 2021 Sep;64(3):255–69.
24. Joyce NC, Oskarsson B, Jin L-W. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):609–31.
25. Waisyarat J. Muscle Biopsy: A Useful Tool and Approach for Diagnostic Evaluation of Muscle Disease. *Ramathibodi Medical Journal [Internet]*. 2015 [cited 2023 Jan 21];38(2):154–72. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ramajournal/article/view/95930>
26. Lace B, Micule I, Kenina V, Setlere S, Strautmanis J, Kazaine I, et al. Overview of neuromuscular disorder molecular diagnostic experience for the population of latvia. *Neurol Genet*. 2022 Jun;8(3):e685.
27. Tian X, Liang W-C, Feng Y, Wang J, Zhang VW, Chou C-H, et al. Expanding genotype/phenotype of neuromuscular diseases by comprehensive target capture/NGS. *Neurol Genet*. 2015 Aug 13;1(2):e14.
28. Todd EJ, Yau KS, Ong R, Slee J, McGillivray G, Barnett CP, et al. Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 17;10:148.
29. Chae JH, Vasta V, Cho A, Lim BC, Zhang Q, Eun SH, et al. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. *J Med Genet*. 2015 Mar;52(3):208–16.

30. Ng KWP, Chin H-L, Chin AXY, Goh DL-M. Using gene panels in the diagnosis of neuromuscular disorders: A mini-review. *Front Neurol.* 2022 Oct 12;13:997551.
31. Summa S, Ittiwut C, Kulsirichawaroj P, Paprad T, Likasitwattanakul S, Sanmaneechai O, et al. Utilisation of exome sequencing for muscular disorders in Thai paediatric patients: diagnostic yield and mutational spectrum. *Sci Rep.* 2023 Jan 25;13(1):1376.
32. O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, Waddell L, Oates EC, Punetha J, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Ann Neurol.* 2016 Jul;80(1):101–11.
33. Fernández-Ramos JA, López-Laso E, Camino-León R, Gascón-Jiménez FJ, Jiménez-González MD. [Experience in molecular diagnostic in hereditary neuropathies in a pediatric tertiary hospital]. *Rev Neurol.* 2015 Dec 1;61(11):490–8.
34. Cornett KMD, Menezes MP, Bray P, Halaki M, Shy RR, Yum SW, et al. Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease. *JAMA Neurol.* 2016 Jun 1;73(6):645–51.
35. Abicht A, Müller J, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
36. Pattakornkul N, Ittiwut C, Boonsimma P, Boonyapisit K, Khongkhatithum C, Sanmaneechai O, et al. Congenital myasthenic syndromes in the Thai population: Clinical findings and novel mutations. *Neuromuscul Disord.* 2020 Oct;30(10):851–8.

37. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jun 19;95(12):1057–61.
38. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):465–72.
39. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017 Nov;39(11):2216–29.
40. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1713–22.
41. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med*. 2020 Jul 13;9(7).
42. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018 Aug 9;61(15):6501–17.
43. Cheung AK, Hurley B, Kerrigan R, Shu L, Chin DN, Shen Y, et al. Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018 Dec 27;61(24):11021–36.

44. ZOLGENSMA-related fatal acute liver failure. *Reactions Weekly*. 2022 Sep 24;1925(1):6–6.
45. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810–7.
46. Thongsing A, Suksangkarn Y, Sanmaneechai O. Reliability and validity of the Thai pediatric quality of life inventory™ 3.0 neuromuscular module. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jul 20;18(1):243.
47. Schofield D, Alam K, Douglas L, Shrestha R, MacArthur DG, Davis M, et al. Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. *NPJ Genom Med*. 2017 Mar 3;2.
48. Atehortúa SC, Lugo LH, Ceballos M, Orozco E, Castro PA, Arango JC, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Colombia. *Value in Health Regional Issues*. 2018 Dec;17:1–6.
49. บุญสิมมา ป, Boonsimma P, ดุลสัมพันธ์ ธ, Dulsamphan T, จันทมา ป, Juntama P, et al. การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา. 2566 Aug;
50. ฉายเกล็ดแก้ว. คู่มือประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. ตีระพัฒนานนท์, editor. 2008.
51. ฉายเกล็ดแก้ว. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. ตีระพัฒนานนท์, editor. 2013.

52. 2564 คพศ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program: HITAP). 2022;
53. Thavorntanaburt S, Tanboon J, Liksitwattanakul S, Sangruchi T, Nishino I, Ngerncham M, et al. Impact of muscle biopsy on diagnosis and management of children with neuromuscular diseases: A 10-year retrospective critical review. *J Pediatr Surg*. 2018 Mar;53(3):489–92.
54. Bojke L, Soares MO, Claxton K, Colson A, Fox A, Jackson C, et al. Reference case methods for expert elicitation in health care decision making. *Med Decis Making*. 2022 Feb;42(2):182–93.
55. Kapol N, Kamolvisit W, Kongkiattikul L, Huang-Ku E, Sribundit N, Lochid-Amnuay S, et al. Using an experiment among clinical experts to determine the cost and clinical impact of rapid whole exome sequencing in acute pediatric settings. *Front Pediatr*. 2023 Jul 3;11.
56. Dulsamphan T, Juntama P, Suwanpanich C, Isaranuwachai W, Silzle M, Poonmaksatit S, et al. Can knowledgeable experts assess costs and outcomes as if they were ignorant? an experiment within precision medicine evaluation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023 Nov 17;1–27.
57. How to obtain EQ-5D | EuroQol [Internet]. [cited 2024 May 5]. Available from: <https://euroqol.org/register/obtain-eq-5d/how-to-obtain-eq-5d/>



58. Naing L, Nordin RB, Abdul Rahman H, Naing YT. Sample size calculation for prevalence studies using Scalex and ScalaR calculators. *BMC Med Res Methodol.* 2022 Jul 30;22(1):209.

Sciwheel inserting bibliography...