

ชื่อโครงการ

(ภาษาไทย) การประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการตรวจคัดกรองผู้ป่วย

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry

(ภาษาอังกฤษ) Economic evaluation and feasibility study of expanded new-born screening for inborn errors of metabolisms by tandem mass spectrometry

1. ผู้รับผิดชอบประกอบด้วย

1.1 หัวหน้าโครงการ

ดร.รุ่งนภา คำผาง

หน่วยงาน

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ถนนติวานนท์

ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

roongnapa.k@hitap.net

1.2 ผู้ร่วมงานวิจัย

3)

ดร. ญ.พัทธรา ลีฬหพงศ์

หน่วยงาน

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

1)

นายสรายุทธ ชันธะ

หน่วยงาน

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2)

นางสาววิไลลักษณ์ แสงศรี

หน่วยงาน

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

2.1 ลักษณะทั่วไปของโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inherited metabolic disorders หรือ inborn errors of metabolism) เป็นโรคหายาก (rare disease) ซึ่งประกอบด้วยโรคหลายร้อยชนิด อาการและอาการแสดงของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสามารถเลียนแบบโรคในเด็กได้เกือบทุกโรค ซึ่งอาการแสดงอาจคล้ายโรคติดเชื้อ เช่น ซึม ไม่ดูดนม อาเจียน ชัก หอบ เป็นต้น แพทย์จึงมักไม่ค่อยนึกถึง ทำให้ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้า (1, 2) หากทารกที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาล่าช้า อาจเป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อน ความพิการ หรือการเสียชีวิตในช่วงวัยทารกหรือวัยเด็ก (3)

2.2 ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกมีความแตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ หลักฐานทางวิชาการทั้งในและต่างประเทศมีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ (incidence) ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่สามารถตรวจพบจากการตรวจกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในต่างประเทศจากโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค

ประเทศ	จำนวนโรคที่มีการตรวจ	จำนวนทารกที่ได้รับการตรวจ	อุบัติการณ์
สหรัฐอเมริกา (4)	29	4,138,349	1:4,352
ญี่ปุ่น (5)	23	1,949,987	1:8,986
ไต้หวัน (6)	24	1,495,132	1:6,219
จีน (7)	17	371,942	1:3,795
สิงคโปร์ (8)	42	177,267	1:3,165
ฟิลิปปินส์ (9)	40	111,127	1:4,832
ไทย (ศิริราช, กทม.) (10)	40	150,000	1:6,000

เมื่อพิจารณาความชุกโรค พบว่า โรค phenylketonuria (PKU) มีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงในประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ เช่น 1 ต่อ 4,042 ในสเปน (11) 1 ต่อ 10,400 ในประเทศเยอรมัน (12) และ 1 ต่อ 18,750 ในประเทศแคนาดา (13) ส่วนประเทศในเอเชีย เช่น จีน ไต้หวัน และญี่ปุ่น มีอุบัติการณ์ของโรค PKU เท่ากับ 1 ต่อ 11,614 (7) 1 ต่อ 59,805 (14) และ 1 ต่อ 75,798 (15) ตามลำดับสำหรับอุบัติการณ์ของโรคอื่น ๆ ในประเทศแถบเอเชียที่พบ อาทิ ไต้หวันมีอุบัติการณ์โรค maple syrup urea disorder (MSUD) เท่ากับ 1 ต่อ 101,624 โรค methylmalonic acidemia (MMA) เท่ากับ 1 ต่อ 101,624 โรค isovaleric acidemia (IVA) เท่ากับ 1 ต่อ 660,562 และโรค propionic acidemia (PA) เท่ากับ 1 ต่อ 660,562 (14) ในประเทศญี่ปุ่นมีอุบัติการณ์โรค MMA เท่ากับ 1 ต่อ 67,376 โรค PA เท่ากับ 1 ต่อ 37,899 (15)

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาความชุก (prevalence) ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก แต่จากโครงการนำร่องการตรวจกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (expanded new-born screening) ของศูนย์แห่งความเป็นเลิศด้านโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกและตรวจกรองทารกแรกเกิด (Center of Excellence for Inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening) คณะแพทยศาสตร์ศิริราช โรงพยาบาลศิริราช ที่ดำเนินการตรวจคัดกรองทารกในเขตกรุงเทพมหานครจำนวน 13 โรงพยาบาลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 จนถึงปัจจุบัน ซึ่งได้ทำการตรวจทารกแรกเกิดทั้งหมด 150,000 ราย พบทารกแรกเกิดเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจำนวน 17 ราย โดยเป็น กลุ่มโรคกรดอะมิโน 3 ราย กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ 6 ราย และ กลุ่มโรคกรดไขมัน 8 ราย โดยทารกทุกรายได้รับการวินิจฉัยก่อน 14 วัน นอกจากนี้ยังนำไปสู่การค้นพบว่ามีมารดาและญาติทารกเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกเพิ่มเติม 8 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1:6,000 (10)

2.3 ผลกระทบจากโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและพิการในเด็ก (16) Waters และคณะ (17) วิเคราะห์เชิงอภิมานการเสียชีวิตของเด็กจากโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจากการศึกษาทั่วโลกพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ 3.2 รายต่อการเกิดมีชีพ 100,000 ราย ทั้งนี้ อัตราการเสียชีวิตมีความแตกต่างในแต่ละประเทศ เช่น ในประเทศบราซิลมีอัตราการเสียชีวิต 0.67 รายต่อการเกิดมีชีพ 10,000 ราย (หรือคิดเป็น 199 ราย

ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2014) (18) และในประเทศออสเตรเลียมีการเสียชีวิตอยู่ที่ 120 รายในทุกช่วงอายุ (คิดเป็น 63 รายในช่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี) คิดเป็นร้อยละ 3.5 ของการเสียชีวิตในเด็ก ระหว่างปี ค.ศ. 1997-2007 (19)

ผู้ป่วยพันธุกรรมเมตาบอลิกที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันที่ หากไม่เสียชีวิตมักมีอาการแทรกซ้อนที่สำคัญกล่าวคือ ผู้ป่วยจะมีภาวะที่สมองถูกทำลายและมีความผิดปกติทางสติปัญญาซึ่งมีระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยไปถึงรุนแรงมากเนื่องจากโรคส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากการศึกษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกลุ่มกรดอะมิโนในโรงพยาบาลศิริราชพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 36 และปัญญาอ่อนขั้นรุนแรงร้อยละ 30 (20) อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่เกิดร่วมซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละโรค เช่น ตับ ไต ตา กระดูก เลือด กล้ามเนื้อ ทางเดินอาหาร และผิวหนัง เป็นต้น (21) ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรค MMA อาจมีความผิดปกติของไต ผู้ป่วยโรค PA อาจมีความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย เป็นต้น (22)

นอกจากนี้ การพัฒนาการช้าทางสติปัญญาหรือภาวะปัญญาอ่อน (mental retardation) ในเด็กส่งผลให้เด็กไม่สามารถดูแลตนเองได้ต้องมีผู้ดูแลตลอดชีวิตและมีค่าใช้จ่ายจำนวนมาก การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า เด็กที่เกิดในปี ค.ศ. 2000 และมีภาวะปัญญาอ่อนจะมีต้นทุนการดูแลตลอดชีวิต 51.2 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ หรือคิดเป็น 1,014,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อ 1 ราย (ค่าเงินในปี ค.ศ. 2003) (23) หากผู้ป่วยเกิดความผิดปกติทางสมองจนถึงขั้นเสียชีวิต จะเป็นภาระที่หนักยิ่งต่อผู้ป่วย ครอบครัวผู้ป่วยตลอดจนสังคมและประเทศชาติ ในการรับภาระดูแลหรือสร้างสถานสงเคราะห์หรือศูนย์บริการเพื่อดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ (24)

2.4 การตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกมีลักษณะแตกต่างจากโรคพันธุกรรมอื่น ๆ คือ เป็นโรคที่มีการป้องกันและรักษาจำเพาะ แต่การรักษาจะได้ผลดีเมื่อเริ่มให้การรักษาก่อนมีอาการหรืออาการยังไม่มากก่อนสารที่เป็นพิษ (toxic metabolites) จะมีผลกระทบที่รุนแรงต่อสมองอันนำไปสู่ภาวะปัญญาอ่อนหรือเสียชีวิต เนื่องจากโรคกลุ่มนี้เป็นโรคที่พบน้อยและอาการแสดงไม่จำเพาะเจาะจงคล้ายโรคติดเชื้อ แพทย์จึงมักไม่ค่อยนึกถึง ทำให้ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้า การวินิจฉัยที่รวดเร็วจึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจกรองทารกแรกเกิด การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกเดิมตรวจได้ไม่กี่โรค เช่น โรค PKU ใช้การตรวจปัสสาวะโดยทำปฏิกิริยากับ ferric chloride เพื่อหาสาร phenylketones แต่มีความไวต่ำและผลการตรวจจะเป็นบวกเมื่อ phenylalanine ในเลือดเกิน 900–1200 micromol/L ต่อมาได้มีการตรวจโดยใช้วิธี Guthrie ซึ่งเป็นการทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* โดยใช้ความเข้มข้นของ phenylalanine ในเลือด (25, 26) นอกจากนี้ Guthrie test มี false negative และ false positive (27)

ปัจจุบันมีเทคโนโลยีที่สามารถตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก มากกว่า 40 โรค จากหยดเลือดบนกระดาษกรองชนิดเดียวกันกับ Guthrie test คือ การตรวจด้วยเครื่องมือ tandem mass spectrometry (TMS) หรือเรียกว่า MS/MS เป็นการตรวจระดับไอออนของสาร (molecular mass-to-charge ratio) และวัดความเข้มข้นของสารนั้น ๆ การตรวจด้วยเครื่อง MS/MS มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 99 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 99.995 ซึ่งมากกว่าการตรวจด้วยวิธี Guthrie ที่มีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 92 และ 99.9 ตามลำดับ (28)

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่สามารถตรวจกรองด้วยวิธีนี้แบ่งได้เป็นกลุ่ม ๆ เช่น กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (disorders of organic acid metabolism) กลุ่มโรคกรดอะมิโน (disorders of amino acid metabolism) กลุ่มโรคกรดไขมัน (disorders of fatty acid oxidation) และ กลุ่มโรควงจรยูเรีย (urea cycle disorders) (29) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 กลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

กลุ่มโรค	โรค
กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (disorders of organic acid metabolism) จำนวน 14 โรค	1. Glutaric acidemia type 1 (GA1) 2. Isovaleric acidemia (IVA) 3. Methylmalonic acidemia (MMA) 4. Propionic acidemia (PA) 5. Multiple carboxylase deficiency (MCD) 6. Adenosylcobalamin synthesis defects 7. Beta-Ketothiolase deficiency 8. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA lyase deficiency 9. Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency 10. 2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency 11. Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency 12. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency 13. Malonic aciduria 14. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria
กลุ่มโรคกรดอะมิโน (disorders of amino acid metabolism) จำนวน 10 โรค	1. Phenylketonuria (PKU) 2. Maple syrup urine disease (MSUD) 3. Tyrosinemia type 1 (TYR1) 4. Tyrosinemia type 2 (TYR2) 5. Tyrosinemia type 3 (TYR3) 6. Hyperphenylalaninemia 7. Bipterin cofactor deficiencies 8. Homocystinuria 9. Hypermethioninemia 10. Hyperornithinemia with gyrate atrophy
กลุ่มโรคกรดไขมัน (disorders of fatty acid oxidation) จำนวน 12 โรค	1. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency 2. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency 3. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency 4. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency 5. Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency 6. Trifunctional protein deficiency 7. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency 8. Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency

กลุ่มโรค	โรค
	9. Carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT1) deficiency 10. Neonatal carnitine palmitoyltransferase type 2 (CPT2) deficiency 11. Primary systemic carnitine deficiency (Carnitine uptake defect, CUD) 12. 2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency
กลุ่มโรควงจรยูเรีย (urea cycle disorders) จำนวน 4 โรค	1. Citrullinemia type 1 (CIT1) 2. Argininosuccinic aciduria 3. Argininemia 4. Hyperammonemia-Hyperornithinemia-Homocitrullinuria (HHH) syndrome

นอกจากนี้ โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแต่ละโรคมีการตรวจพิเศษเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค อย่างเช่น โรค PKU ตรวจ plasma amino acids โรค MSUD ตรวจ plasma amino acids and urine organic acids เป็นต้น (21) รายละเอียดในแต่ละโรคดังตารางที่ 4

2.5 แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกส่วนใหญ่เป็นการดูแลรักษาทางโภชนาการ การให้วิตามิน การกำจัดสารพิษที่สะสมในร่างกาย และการให้สารที่ร่างกายขาด ซึ่งในผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก จำเป็นต้องได้รับชนิดพิเศษและวิตามินที่จำเป็น ทั้งนี้ ในบางโรคอาจมีการปลูกถ่ายอวัยวะเช่น ตับหรือไต (30) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตัวอย่างแนวทางการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

ชื่อกลุ่มโรค/โรค	นม	ยา	Transplant
1. Organic acidemia and others (isovaleric acidemia (IVA), propionic acidemia (PA), methylmalonic acidemia (MMA), glutaric acidemia type 1, cobalamin defects etc)	✓	L-carnitine (oral) ^a and (IV) ^d , Glycine ^a , Sodium benzoate ^a , Sodium phenylbutyrate/acetate ^d , Carglumic acid ^a , Biotin ^c , Hydroxycobalamin ^a , Thiamine ^e , Riboflavin ^e	±/✓
2. Maple syrup urine disease (MSUD) โรคปัสสาวะ	✓	Sodium benzoate ^a , Thiamine ^e , Sodium phenylbutyrate/acetate ^d	±/✓
3. Urea cycle defects (UCD) โรควงจรยูเรียผิดปกติ (Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency, NAGS deficiency, Citrullinemia type 1, ASS deficiency, Arginase deficiency)	✓	Sodium benzoate ^a , Sodium phenylbutyrate/ acetate ^d , Arginine HCl ^a , Carglumic acid ^a	±/✓
4. Phenylketonuria (PKU) โรคฟีนิลคีโตนูเรีย	✓	Tetrahydrobiopterin (BH4) ^c	-
5. Tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency โรคขาดบีเอชเอฟ	✓	Tetrahydrobiopterin (BH4) ^c , 5-HTP ^c , L-dopa/carbidopa ^e	-
6. Multiple carboxylase deficiency (biotinidase deficiency/holocarboxylase deficiency)	-	Biotin ^a	-

7. Carnitine transport defect โรคคาร์นิทีนบกพร่อง	-	L-carnitine (oral) ^a and (IV) ^d , MCT oil ^a	-
8. Fatty acid oxidation defect โรควงจรเผาผลาญกรดไขมันผิดปกติ	✓	MCT oil ^a , L-carnitine (oral) ^a and (IV) ^d	-
9. Citrin deficiency (NICCD, Citrullinemia type 2)	-	Arginine ^a	-
10. Tyrosinemia type 1	✓	Nitisinone ^d (NTBC)	✓

± ทางเลือกในการรักษาพิจารณาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

a มีตรวจ/จำหน่ายโดย โรงพยาบาล ในโรงเรียนแพทย์บางแห่ง เบิกไม่ได้ตามสิทธิ

b ไม่มีจำหน่ายในประเทศ ผู้ป่วยได้รับบริจาคจากบริษัทฯ มีปัญหาขาดคราว ความไม่แน่นอนของยาบริจาค

c ไม่มีตรวจ/จำหน่ายในประเทศ ผู้ป่วยได้ตรวจ/รับยาจากต่างประเทศ เบิกไม่ได้ตามสิทธิ

d ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย มีจำหน่ายในต่างประเทศ และหาซื้อไม่ได้เนื่องจากราคาสูง หรือไม่สามารถหาที่ให้อื้อเข้ามาได้

e มีจำหน่ายในประเทศไทย และเบิกได้ตามสิทธิ

✓ จำเป็นสำหรับการรักษา

ที่มา เอกสารประกอบการประชุมเครือข่ายกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ประเทศไทย สรุปรายการการดูแลรักษาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่เสนอเข้าในชุดสิทธิประโยชน์ ตุลาคม 2562 (31)

การตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสารโมเลกุลเล็กมีค่าใช้จ่ายดังตารางที่ 4 ทั้งนี้ ค่าใช้จ่ายดังกล่าวจะได้รับการบรรจุเป็นสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ในปี 2563 แต่การคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแบบเพิ่มจำนวนโรคในทารกแรกเกิดยังไม่บรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคที่ทำให้ทารกไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงที

ตารางที่ 4 การคาดการณ์จำนวนผู้ป่วยและงบประมาณสำหรับผู้ป่วยรายใหม่ โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดโมเลกุลเล็ก

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดโมเลกุลเล็ก	จำนวนผู้ป่วยที่คาดการณ์สงสัยโรค/ปี (ราย)	ค่าใช้จ่ายการตรวจการวินิจฉัยเบื้องต้นในรายที่สงสัยโรค		จำนวนผู้ป่วยที่คาดการณ์เป็นโรคจริง/ปี (ราย)	ค่าใช้จ่ายการตรวจยืนยันวินิจฉัยและตรวจติดตามในรายที่เป็นโรคจริง/ปี		ค่าใช้จ่ายการรักษาในรายที่เป็นโรคจริง/ปี		รวมค่าใช้จ่ายทั้งหมดทุกคนรายโรค/ปี
		วิธีการตรวจ (ราคา/บาท)	รวมค่าใช้จ่ายทั้งปี(บาท)		วิธีการตรวจ(ราคา)/คน/ปีxจน. ครั้ง/ปี	รวมค่าใช้จ่ายการตรวจทั้งปี (บาท)	วิธีการรักษา(ราคา)/คน/ปี	รวมค่าใช้จ่ายการรักษาทั้งปี (บาท)	
1. Organic acidemia (IVA, MMA, PA, GA1, cobalamin defect etc.)	150	CMS (3,500) UOA (3,500) PAA (3,500)	525,000 525,000 525,000	12	-Genetic test (25,000) -PAA (3,500) x4	300,000 168,000	-นมเมแทบอลิก (108,000) -ยา (20,000) -การรักษาวิกฤต* (500,000)	1,296,000 240,000 6,000,000*	8,004,000
รวม 1						468,000		7,536,000	
2. MSUD				6	-Genetic test (25,000) -PAA (3,500) x6	125,000 105,000	-นมเมแทบอลิก(108,000) -การรักษาวิกฤต*(500,000)	540,000 2,500,000*	
รวม 2						230,000		3,040,000	
3. Urea cycle defect	150			12	-Genetic test (25,000) -PAA (3,500) x4	300,000 168,000	-นมเมแทบอลิก(108,000) -ยา (9,000) -การรักษาวิกฤต* (500,000)	1,296,000 108,000 6,000,000*	7,872,000
รวม 3						468,000		7,404,000	
รวม 1-3				30					
Grand total 1-3									
4. PKU	30	PAA (3,500)	105,000	5	-Genetic test (25,000) -PAA (3,500) x6	125,000 105,000	-นมเมแทบอลิก (108,000)	540,000	770,000
รวม 4						230,000		540,000	
5. Tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency				3	-Genetic test (25,000) -PAA (3,500) x3	75,000 31,500	-ยา (120,000)	360,000	
รวม 5						106,500		360,000	
รวม 4-5				8					1,236,500
Grand total 4-5									1,341,500

โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก ชนิดโมเลกุลเล็ก	จำนวนผู้ป่วย ที่คาดการณ์ สงสัยโรค/ปี (ราย)	ค่าใช้จ่ายการตรวจการวินิจฉัย เบื้องต้นในรายที่สงสัยโรค		จำนวนผู้ป่วยที่ คาดการณ์เป็น โรคจริง/ปี (ราย)	ค่าใช้จ่ายการตรวจยืนยันวินิจฉัยและตรวจติดตาม ในรายที่เป็นโรคจริง/ปี		ค่าใช้จ่ายการรักษาในรายที่เป็นโรคจริง/ปี		รวมค่าใช้จ่าย ทั้งหมดทุกคน รายโรค/ปี
		วิธีการตรวจ (ราคา/บาท)	รวมค่าใช้จ่าย ทั้งปี(บาท)		วิธีการตรวจ(ราคา)/คน/ปีxจน. ครั้ง/ปี	รวมค่าใช้จ่าย การตรวจทั้งปี (บาท)	วิธีการรักษา(ราคา)/คน/ปี	รวมค่าใช้จ่าย การรักษาทั้งปี (บาท)	
6. Multiple carboxylase deficiency (Biotinidase/ holocarboxylase deficiency)	30	CMS (3,500) UOA (3,500)	105,000 105,000	5	-Genetic test (25,000) -Enzyme activity (3,000)	75,000 15,000	-ยา (12,000) -การรักษาวิกฤต* (500,000)	60,000 2,500,000*	
Grand total 6	30		210,000	5		90,000		2,560,000	2,860,000
7. Systemic primary carnitine deficiency	60	CMS (3,500)	210,000	5	-Genetic test (25,000) -Plasma and urine carnitine level (7,000) x1 -Plasma carnitine level (3,500) x4	125,000 35,000 70,000	-ยา (20,000) -การรักษาวิกฤต* (500,000)	100,000 2,500,000*	
รวม 7						230,000		2,600,000	2,830,000
8. Fatty acid oxidation defect				5	-Genetic test (25,000) -Plasma acylcarnitine profile (3,500) x1	125,000 17,500	-ยา (10,000) -นมเมแทบอลิก (108,000) -การรักษาวิกฤต* (500,000)	50,000 540,000 2,500,000*	
รวม 8						142,500		3,090,000	3,232,500
รวม 7-8	60		210,000	10					6,062,500
Grand total 7-8									6,272,500
9. Mitochondrial diseases	50	Lactate (400)	20,000	20	-Genetic test (25,000)	500,000	-ยา (20,000) -การรักษาวิกฤต* (200,000)	400,000 4,000,000*	
Grand total 9	50		20,000	20		500,000		4,400,000	4,920,000
10. Neurotransmitter defects	30	PAA (3,500) CSF (3,500)	105,000 105,000	5	-Genetic test (25,000)	125,000	-ยา (8,000)	40,000	
Grand total 10	30		210,000	5				40,000	250,000
รวมจำนวนผู้ป่วยที่สงสัยโรค IEM ที่ต้องได้รับการตรวจ เพิ่มเติม/ปี	350 ราย		รวมจำนวน คาดการณ์ ผู้ป่วยราย ใหม่/ปี	78 ราย				รวมค่าใช้จ่าย คาดการณ์ทั้ง หมดผู้ป่วยราย ใหม่ทุกคน/ปี	36,365,000 บาท

* ค่าเฉลี่ยค่ารักษาวิกฤตทั้งหมด (เช่น ค่านอนโรงพยาบาลใน ICU, การทำหัตถการ Blood exchange transfusion/hemodialysis/hemoperfusion, การใส่สายสวนในเส้นเลือด เป็นต้น แล้วแต่กรณี) โดยบางส่วนสามารถเบิกได้จากสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า มีบางส่วนที่เป็นค่าใช้จ่ายส่วนเกินจากสิทธิฯ

* CMS, comprehensive metabolic test by TMS; PAA, plasma amino acids; UOA, urine organic acids

ที่มา เอกสารประกอบการประชุมเครือข่ายกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ประเทศไทย สรุปรายการการดูแลรักษาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่เสนอเข้าในชุดสิทธิประโยชน์ ตุลาคม 2562 (31)

2.6 การทบทวนวรรณกรรมการประเมินความคุ้มค่า

การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกโดยใช้เครื่อง MS/MS ในประเทศที่มีรายได้สูง (high-income country) ได้แก่ สหรัฐอเมริกา อังกฤษ ฟินแลนด์ แคนาดา ออสเตรเลีย ฝรั่งเศส เยอรมนี ฮังการี รวมถึงประเทศที่มีรายได้ปานกลางถึงสูงอย่างประเทศเลบานอน (upper-middle-income country) พบว่ามีความคุ้มค่า (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ในต่างประเทศ

Authors, year	Country	Study intervention	Condition for screening	Alternative	Perspective	Type of study	Approach used	Modeling approach	Outcome used	Time horizon	Source of effectiveness data	Result
Insinga et al, 2002 (32)	USA	MS/MS screening	14 amino acid, organic acid and fatty acid	MCAD only	State of Wisconsin	Cost-utility	Modeling	Decision analytic model	QALY	Lifetime	Wisconsin screening program	MS/MS is cost-effective
Schoen et al, 2002 (33)	USA	MS/MS screening	MSUD, MCADD (and other fatty acid oxidation) GA1, MMA, PPA, HCY, Urea cycle disorders	No screening	Private HMO, Northern California	Cost-utility	Other	Other	QALY	Lifetime	HMO cost data, Kaiser Permanente Northern California	MS/MS is cost-effective
Pandor et al, 2004 (34)	UK	Extend MS/MS screening to include MCAD	PKU, MCAD	PKU only	Societal	Cost- benefit	Modeling	Monte Carlo	Life years gained	Not stated	UK NHS	PKU + MCAD screening is cost-effective
Autti-Ramo et al, 2005 (35)	Finland	MS/MS screening	MCADD, GA1, PKU, LCHADD, Umbilical cord blood for CH, AutoDELFIA for CAH	CAH Analysis	Societal	Cost-utility	Modeling	Not stated	QALY	Not stated	Literature review and Expert opinion	Not stated
Feuchtbaum et al, 2006 (36)	USA	MS/MS screening	Not stated	PKU only	State of California	Cost- benefit, Cost- utility	Modeling	Not stated	QALY, Live saved	Lifetime	California screening program	MS/MS is cost effective

Authors, year	Country	Study intervention	Condition for screening	Alternative	Perspective	Type of study	Approach used	Modeling approach	Outcome used	Time horizon	Source of effectiveness data	Result
Carroll, 2006 (37)	USA	MS/MS screening	PKU, Biotinidase def, MSUD, GAL, HCY, MCADD, CAH, CH (considered using alternative approaches)	No screening	Societal	Cost-utility	Modeling	Decision tree	QALY	Lifetime		MS/MS is cost-effective
Cipriano et al, 2007 (38)	Canada	MS/MS screening	21 of amino acid, organic acid and fatty acid	PKU only	Societal	Cost-benefit	Modeling	Decision analytic model	Life years gained		Ontario newborn screening program	Group of 15 diseases is cost effective
Norman et al, 2009 (39)	Australia	MS/MS screening	Amino acid, organic acid, fatty acid and urea cycle disorder	No screening	Provider perspective	Cost-benefit	Modeling	Not stated	Life years gained, death averted	Lifetime	New South Wales, the Australian Capital Territory, South Australia, Tasmania screening program	MS/MS is cost effective
Tiwana et al, 2012 (40)	USA	Expand MS/MS screening	ASA, CIT, HCY, MSUD, MCADD, GA-1, COAD	No screening	Payer	Cost-effectiveness	Modeling	Decision tree	QALY	Lifetime	Texas screening program	Expand NBS is cost-effective
Hamers et al, 2012 (41)	France	MS/MS screening	MCADD	PKU only	Societal	Cost-effectiveness	Modeling	Decision tree	QALY	Lifetime	The French National Authority for Health	Expansion of NBS to MCADD is cost-effective

Authors, year	Country	Study intervention	Condition for screening	Alternative	Perspective	Type of study	Approach used	Modeling approach	Outcome used	Time horizon	Source of effectiveness data	Result
Pfeil et al, 2013 (42)	Germany	MS/MS screening	Glutaric aciduria type I (GA-I)	No screening	Provider	Cost-effectiveness	Modeling	Decision analytic	DALY	20 and 70 years	Literature review and Expert opinion	Extending MS/MS represents a highly cost-effective
Lee et al, 2014 (43)	Hongkong	MS/MS screening	6-PyruvoylTetrahydropterin Synthase (PTPS) Deficiency	No screening	Societal	Cost-benefit	Other	Other	Annual savings	Not stated	Hongkong medical system	Expanded newborn screening program is cost-effective
Khneisser et al, 2015 (44)	Lebanon	MS/MS screening	Inborn errors of metabolism (21 conditions)	No screening	Provider	Cost-benefit	Modelling	Not stated	Annual savings	18 years	Saint Joseph University, Newborn Screening Laboratory	Costs saved are important to justify universal publicly funded screening

การศึกษาส่วนใหญ่ใช้วิธีการประเมินแบบต้นทุนผลได้ (34, 36, 38, 39, 43, 44) และต้นทุนอรรถประโยชน์ (32, 33, 35-37) มีบางการศึกษาใช้วิธีประเมินแบบต้นทุนประสิทธิผล (40-42) การศึกษาส่วนใหญ่ใช้มุมมองทางสังคม (34, 35, 37, 38, 41, 43) มุมมองของรัฐบาลหรือผู้ให้บริการ (32, 33, 36, 39, 42, 44) และมุมมองของผู้จ่ายเงิน (40) ตัวเปรียบเทียบการตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS ส่วนใหญ่คือไม่มีการตรวจคัดกรอง (33, 37, 39, 42-44) และเปรียบเทียบกับการคัดกรองโรคเดียว ได้แก่ PKU (34, 36, 38, 41), MCAD (32), CAH (35) โดยความแตกต่างระหว่างผลการศึกษาสามารถอธิบายได้จากความแตกต่างจากการใช้ค่าตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง เช่น ประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงทำให้การตรวจคัดกรองมีความคุ้มค่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มโรคที่การรักษาให้ประสิทธิผลที่ดี (45) ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยได้เร็วก่อนมีอาการแสดงทางคลินิกและต้นทุนการรับการรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกแล้วมีความสำคัญต่อผลการวิเคราะห์เช่นเดียวกัน โดยมีการศึกษาที่พบว่าต้นทุนการรักษาผู้ป่วยก่อนแสดงอาการทางคลินิกมีค่าน้อยกว่าต้นทุนการรักษาผู้ป่วยที่แสดงอาการแล้ว (33) อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการศึกษาที่มีผลการวิเคราะห์ในทางตรงข้าม (39) หรือบางการศึกษาไม่พบความแตกต่างของต้นทุนการรักษาระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ (34) อีกทั้งประสิทธิผลของการคัดกรองต่อการยืดอายุผู้ป่วยซึ่งนักวิจัยได้มีการกำหนดสมมติฐานที่ต่างกัน (เนื่องจากไม่มีข้อมูลเชิงคลินิกสนับสนุนเพียงพอ บางการศึกษาจึงใช้การตั้งสมมติฐาน) การศึกษาที่มีผลความคุ้มค่าอย่างมากมักกำหนดสมมติฐานให้ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยก่อนแสดงอาการทางคลินิกสามารถยืดอายุผู้ป่วยได้ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่แสดงอาการทางคลินิกแล้ว (33, 38, 39) คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอีกตัวแปรที่มีความสำคัญ บางการศึกษามีการกำหนดค่าคุณภาพชีวิตจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญและผู้วิจัยเองที่ค่อนข้างสูงซึ่งมีผลต่อความคุ้มค่าได้ (35, 36, 40)

นอกจากนี้ การศึกษาเหล่านี้ยังดำเนินการในบริบทประเทศรายได้สูง ซึ่งมีค่าเกณฑ์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness threshold) สูงกว่าประเทศไทย (120,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ณ ปี พ.ศ. 2558) อย่างเช่น การศึกษาในสหราชอาณาจักรใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าอยู่ที่ 20,000 – 30,000 ปอนด์ (หรือ 800,000 – 1,200,000 บาท) ต่อปีสุขภาวะ (34) การศึกษาในสหรัฐอเมริกามีเกณฑ์ความคุ้มค่าอยู่ที่ 50,000 ดอลลาร์ (1.6 ล้านบาท) ต่อปีสุขภาวะ (32, 33, 36, 37, 40) การศึกษาในเขต Ontario ประเทศแคนาดาใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าอยู่ที่ 100,000 ดอลลาร์ (3.2 ล้านบาท) ต่อปีสุขภาวะ (38) ทั้งนี้เกณฑ์ความคุ้มค่าเป็นสิ่งที่แสดงถึงความสามารถด้านการเงินการคลังของรัฐในการลงทุนด้านสุขภาพ

Richard Norman (45) และ Bridget Wilcken (46) ได้รวบรวมข้อมูลและบททวนวรรณกรรมเกี่ยวกับข้ออภิปรายที่อาจทำให้การตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ไม่มีความคุ้มค่า เช่น 1) ความคลาดเคลื่อนของการตรวจคัดกรอง (false positive) ที่นำไปสู่การวินิจฉัยที่ผิดพลาดและการรักษาที่ไม่จำเป็น 2) สภาวะของโรคบางโรค ที่มีความรุนแรงมาก แม้มีการค้นพบได้รวดเร็ว มีการรักษาที่ราคาสูง แต่ไม่สามารถยืดชีวิตได้นาน ทำให้ต้นทุนที่เกิดขึ้นมากกว่าปีสุขภาวะที่ได้จากการรักษา เช่น โรค Glutaric acidemia type II, arginemia, arginosuccinic aciduria, and citrullinemia เป็นต้น 3) ความชุกของโรคในแต่ละพื้นที่ รวมถึงการพยากรณ์โรค 4) ความแตกต่างของการประเมินคุณภาพชีวิต เป็นต้น

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในหลายประเทศที่พบว่า การตรวจกรองทารกแรกเกิดเครื่อง MS/MS สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและพิการในเด็กได้เป็นจำนวนมาก เช่น ประเทศญี่ปุ่นเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตและพิการของผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่ได้รับการตรวจกรองทารกแรกเกิดเครื่อง MS/MS กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจกรอง พบว่าอัตราการเสียชีวิตและพิการลดลงจากร้อยละ 73 เหลือร้อยละ 15 (5) และมีการศึกษาในประเทศออสเตรเลียพบว่าอัตราการเกิดความพิการของผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกลด

ลงจากร้อยละ 18.1 เหลือร้อยละ 2.8 เมื่อมีการตรวจกรองเครื่อง MS/MS (47) ดังนั้นการตรวจเครื่อง MS/MS จึงถือเป็นการตรวจกรองทารกแรกเกิดที่เป็นมาตรฐานในประเทศที่พัฒนาแล้ว ส่วนสถานการณ์การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ในประเทศแถบทวีปเอเชียมีความแตกต่างกันตามบริบทของแต่ละประเทศ ทั้งจำนวนและชนิดของโรคในการตรวจคัดกรอง และการเบิกจ่ายค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองจากภาครัฐ โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 6 เช่นประเทศสิงคโปร์มีการตรวจกรอง 40 โรคในทารกแรกเกิดโดยใช้เทคโนโลยี MS/MS ตั้งแต่ปี 2006 (8) และประเทศฟิลิปปินส์เริ่มมีการตรวจกรองทารกแรกเกิดตรวจกรองทารกแรกเกิดโดยใช้เครื่อง MS/MS ตั้งแต่ปี 2019

ตารางที่ 6 สถานการณ์การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทวีปเอเชีย*

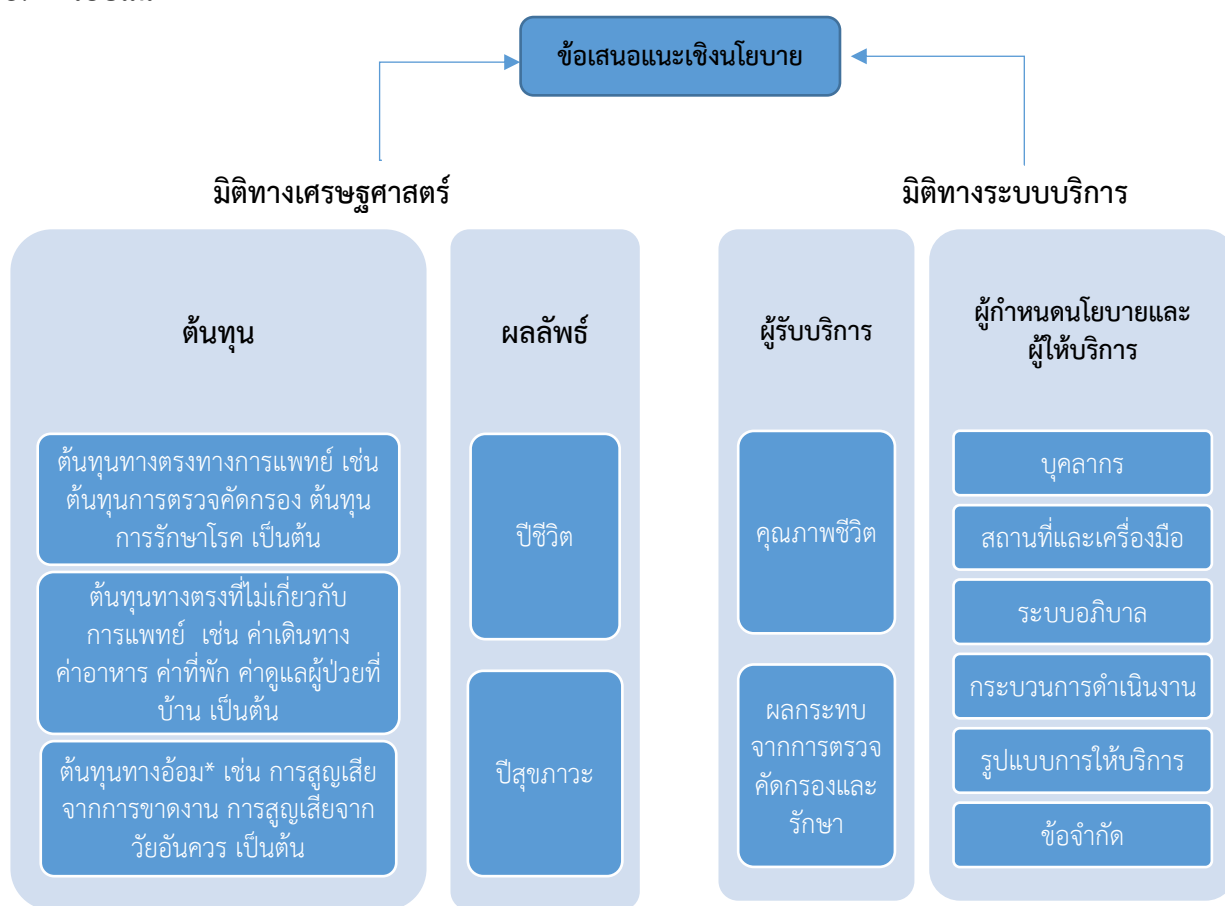
	Japan	Korea	Taiwan	China	Malaysia	Vietnam	Philippines	Thailand	
								MOPH	SIRIRAJ
1. NBS initiation	1977	1985	1985	1980	1998	2007	1996	1996	2005
2. Pilot project MS/MS	1997 – 2007	1997	2001	2000 – 2007	2006	No data	2012	2003 – 2005	2014
3. Current Screening (Diseases)	30	6	11	2 (whole country)	2 (CH & G6PD)	2 (CH, G6PD)	6 – 28 (ENBS)	2 (CH & PKU)	40 (Expanded NBS)
4. Routine MS/MS	2011	2001	2006	Beijing, China, Jinan	Only in private sectors	-	Started in May 2019	-	17 hospitals in BKK
5. Total number screened by TMS	3.3 million	3 million	1.3 million	18 million	no data	Very few	no data	46,000 (pilot)	165,078
6. Reimbursement from Gov. (TMS)	Yes	Co-pay (40-80% coverage)	Yes	Yes	No	No	Yes (1,077 baht)	-	Yes (CH + expanded NBS in BKK = 635 baht)
7. Overall IEM prevalence	1:8,557	1:13,205	1:7,030	1:5,800	-	-	-	1:6,571	1:6,114
8. Common IEM (Hospital – based)	PA, PKU, Citrin def.	3MCC, Citrullinemia	Pompe, PKU, HPA, 3MCC	PKU, MMA, PCD	OA, AA, UCD	MSUD, Beta-ketothiolase	MSUD, PKU	MSUD, IVA	PCD, MSUD, IVA, GA1
Authors	SEIJI YAMAGUCHI	HAN-WOOK YOO, HYE-RAN YOON	WUHLIANG HWU, KJ HSHIAO	XUE FAN GU	MK THONG	Vu Chi Dung, Nguyen Khac Han Hoan	PADILLA	MOPH	P. WASANT

* รวบรวมโดย ศ. เกียรติคุณ พญ.พรสวรรค์ วสันต์ และ รศ. นพ.นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์

ในอดีตประเทศไทยได้มีการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจำนวน 6 โรค ได้แก่ IVA, MMA, PA, MSUD, PKU, และ MCD ด้วยเครื่อง MS/MS เปรียบเทียบกับสถานการณ์ที่มีการตรวจคัดกรองเฉพาะโรค PKU โดยวิธี Guthrie เท่านั้น ผลการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS ไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย หากพิจารณาเฉพาะการรักษาโรคเหล่านี้พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกก่อนมีอาการแสดงทางคลินิกเปรียบเทียบกับสถานการณ์ที่รักษาเมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกแล้วนั้นมีความคุ้มค่า (48) อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ความคุ้มค่า ณ เวลาที่ทำการศึกษาคือ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพ ซึ่งปัจจุบันเกณฑ์ความคุ้มค่าได้ปรับเป็น 160,000 บาทต่อปีสุขภาพ นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดด้านข้อมูลระยะบาดวิทยาของโรค ต้นทุนการรักษาพยาบาล และการประมาณค่าอรรถประโยชน์ (49, 50) กล่าวคือ ในประเทศไทย ณ ขณะนั้นมีเพียงการคัดกรองโรค PKU ที่ทำให้สามารถคาดการณ์อุบัติการณ์ของโรคนี้ได้แต่ก็อาจไม่ใช่ตัวเลขที่ถูกต้องเนื่องจากมีทารกที่ไม่ได้ตามกลับมาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ในขณะที่โรคอื่น ๆ มีความจำต้องอ้างอิงอุบัติการณ์ในต่างประเทศที่ลักษณะประชากรใกล้เคียงกับประเทศไทยและมีข้อมูลเพียงพอ เช่น จีน และญี่ปุ่น เป็นต้น รวมถึงการกำหนดค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยโรคเหล่านี้ไม่สามารถทำได้ คณะผู้วิจัยจึงใช้ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญในแต่ละโรงพยาบาลที่ให้การรักษากำหนดค่าอรรถประโยชน์แทนการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและผู้ดูแลโดยตรง การศึกษานี้ได้ให้ข้อเสนอแนะต่อการปรับปรุงตัวแปรในแบบจำลอง ดังนี้ 1) ควรมีการศึกษาด้านระยะบาดวิทยาของโรคกลุ่มนี้ในประเทศไทยเพื่อให้สามารถคาดการณ์จำนวนผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องมากขึ้น 2) ควรมีการประเมินต้นทุนการรักษาพยาบาลผู้ป่วยในกลุ่มโรคนี้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนแสดงอาการทางคลินิก (จากการตรวจคัดกรอง) และกลุ่มผู้ป่วยที่แสดงอาการทางคลินิกแล้ว ซึ่งเดิมใช้ข้อมูลเดียวกัน 3) การกำหนดสมมติฐานของประสิทธิผลของการคัดกรองโรคตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการตีพิมพ์เพิ่มขึ้น 4) ควรมีการประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโดยใช้เครื่องมือที่เป็นมาตรฐานตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย 5) รวมถึงการประเมินการตรวจคัดกรองโรคทุกโรคที่ตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS ได้ จากการศึกษาเดิมที่ประเมิน 6 โรคที่มีความสำคัญลำดับต้น เนื่องจากเครื่องนี้สามารถตรวจครั้งเดียวเพื่อคัดกรองได้หลายโรคโดยไม่มีต้นทุนการตรวจคัดกรองเพิ่มเติมต่อโรคที่เพิ่มขึ้น 6) ตลอดจนการประเมินการตรวจคัดกรองโรคควบคู่กับการรักษาและฟื้นฟูผู้ป่วย เพื่อให้ผลการวิเคราะห์ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นหลังการตรวจคัดกรองด้วย

ทั้งนี้ ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2557 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เขต 13 กรุงเทพมหานคร ได้ให้การสนับสนุนโครงการนำร่อง (pilot project) การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบขยายจำนวนโรค (expanded newborn screening) ด้วยเครื่อง MS/MS จำนวน 17 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลสิรินธร โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลวชิรพยาบาล โรงพยาบาลตำรวจ โรงพยาบาลสมเด็จพระปิยะเกล้า โรงพยาบาลตากสิน โรงพยาบาลกลาง โรงพยาบาลราชพิพัฒน์ โรงพยาบาลหลวงพ่отวิศศักดิ์ โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมี โรงพยาบาลลาดกระบัง โรงพยาบาลราชวิถี สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี และ โรงพยาบาลเลิดสิน รวมเป็นจำนวน 40,000 รายต่อปี ที่ได้รับการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบขยายจำนวนโรค(31) ซึ่งโรงพยาบาลศิริราชเป็นส่วนหนึ่งของโครงการนำร่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 จนถึงปัจจุบันได้ทำการตรวจทารกแรกเกิดทั้งหมด 150,000 ราย ทำให้ได้ข้อมูลใหม่จำนวนมากเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของโรค ผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด ผลการรักษา และค่าใช้จ่ายในการคัดกรองโรคและดูแลรักษาผู้ป่วย ดังนั้น ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเหล่านี้มีความสำคัญต่อการปรับปรุงตัวแปรในแบบจำลองเพื่อให้ผลการศึกษามีความใกล้เคียงกับสถานการณ์ปัจจุบันมากที่สุด ตลอดจนเป็นการเพิ่มความน่าเชื่อถือของแบบจำลอง

3. กรอบแนวคิด



รูปที่ 1 กรอบแนวคิด

การศึกษานี้มีเป้าประสงค์เพื่อพัฒนาข้อเสนอแนะเชิงนโยบายในการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ตลอดจนการรักษาพยาบาลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งในมิติทางเศรษฐศาสตร์และมิติทางระบบบริการ (ดังรูปที่ 1) มิติทางเศรษฐศาสตร์ครอบคลุมต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษาพยาบาลโดยตรง เช่น ต้นทุนการตรวจคัดกรอง ต้นทุนการรักษาโรค การดูแลและฟื้นฟูโดยโรงพยาบาล เป็นต้น ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาลภายนอกโรงพยาบาลจากการเดินทางของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าที่พักใกล้โรงพยาบาลกรณีผู้ป่วยและผู้ดูแลต้องเดินทางล่วงหน้า รวมถึงค่าใช้จ่ายดูแลผู้ป่วยที่บ้าน ตลอดจนต้นทุนที่เกิดจากการสูญเสียผลิตภาพจากการขาดงานและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ผลลัพธ์ที่สนใจในการศึกษานี้ประกอบด้วยปีชีวิตและปีสุขภาวะของผู้ป่วย และความคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่แตกต่างกันระหว่างกรณีที่มีและไม่มีการตรวจคัดกรองโรคด้วยเครื่อง MS/MS รวมถึงการวิเคราะห์ผลกระทบทางงบประมาณที่เกิดขึ้นกับรัฐบาล หากมีการบรรจุการตรวจคัดกรองโรคด้วยเครื่อง MS/MS ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งมีความจำเป็นต่อกองทุนสุขภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งกองทุนหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าในการจัดสรรงบประมาณให้ครอบคลุมประชากรอย่างมีประสิทธิภาพ

มิติทางระบบบริการเป็นการวิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการให้บริการตรวจคัดกรองโรคด้วยเครื่อง MS/MS ทั่วประเทศ โดยพิจารณาความพร้อมของผู้ให้บริการไม่ว่าจะเป็นศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์ สถานที่และเครื่องมือในการให้บริการในปัจจุบัน ตลอดจนการเตรียมความพร้อมให้บริการอีก 5 ปีข้างหน้า อย่างเช่น การพัฒนาขีดความสามารถของบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น รวมถึงผู้กำหนดนโยบายในการ

ออกแบบข้อกำหนดด้านนโยบายและการปฏิบัติ การจัดทำแผนปฏิบัติการและแผนบริหารจัดการ กระบวนการสื่อสารนโยบายระดับปฏิบัติการ ระบบสนับสนุน ระบบข้อมูล การเบิกจ่ายค่าชดเชย และการติดตามและประเมินผลโครงการ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับบริการจะมีการพิจารณาด้านคุณภาพและผลกระทบที่เกิดขึ้นกับทั้งทางตรงและทางอ้อมเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อการพัฒนาระบบบริการในอนาคต

4. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry

4.1 วัตถุประสงค์เฉพาะ

- 1) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของการตรวจคัดกรองและรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก
- 2) เพื่อศึกษาต้นทุนทางอ้อมที่เกิดจากการสูญเสียผลิตภาพจากความพิการและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร
- 3) เพื่อวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของการตรวจคัดกรองและรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก
- 4) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการบรรจุการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (expanded newborn screening) ในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ทั้งนี้ การดำเนินงานในแต่ละวัตถุประสงค์จะใช้ระเบียบวิธีวิจัยที่แตกต่างกัน ในภาพรวมจะเริ่มจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในฐานข้อมูล PubMed Embase Scopus และฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพื่อหาคำตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองสำหรับประเมินความคุ้มค่า ได้แก่ ประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยก่อนแสดงอาการทางคลินิกและหลังแสดงอาการทางคลินิกของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจำนวน 40 โรค (หากมีการศึกษาประสิทธิภาพมากกว่า 1 การศึกษาต่อ 1 โรค จะทำการวิเคราะห์อภิมาน meta-analysis) และทบทวนข้อมูล sensitivity และ specificity ของเครื่อง Tandem Mass Spectrometry รวมทั้งอุบัติการณ์ของโรค IEM ในประเทศไทยหรือต่างประเทศ

ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่าและผลกระทบงบประมาณต้องมีการเก็บข้อมูลเบื้องต้นในบางตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดยก่อนเริ่มเก็บข้อมูลคณะผู้วิจัยจะพัฒนาแบบเก็บข้อมูล ได้แก่ 1) แบบบันทึกต้นทุนการรักษาคัดกรองและการวินิจฉัย 2) แบบเก็บข้อมูลประวัติการตรวจและการรักษาโรค โดยขอให้แพทย์ที่รับผิดชอบในแต่ละโรงพยาบาล (รวมทั้งสิ้น 6 โรงพยาบาล โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน) กรอกข้อมูลให้จากการทบทวนเวชระเบียน รวมทั้งขอให้เจ้าหน้าที่ IT ดึงข้อมูลจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลและฐานข้อมูล สปสช. ประกอบกัน 3) แบบเก็บข้อมูลผู้ดูแลผู้ป่วย (คุณภาพชีวิตและต้นทุนด้านการเดินทางเพื่อมารับบริการ ค่าอาหาร ค่าที่พักที่เกี่ยวข้อง การขาดงาน การรับการรักษาที่โรงพยาบาลปฐมภูมิ การรับบริการฟื้นฟู) จะใช้ในการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ ผู้ป่วยจำนวนประมาณ 300 คน โดยข้อมูลที่ได้อาจทั้งหมดจะต้องนำมาวิเคราะห์ก่อนนำไปใส่ในแบบจำลอง การวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนการคัดกรอง การตรวจวินิจฉัยและการรักษาทั้งจากโรงพยาบาลและจาก สปสช. แยกรายโรค จำนวน 40 โรค หรือกลุ่มโรค 6 กลุ่ม ขึ้นกับจำนวนข้อมูลที่ได้ การวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) แยกรายโรค จำนวน 40 โรค หรือ

กลุ่มโรค 6 กลุ่ม เพื่อหาความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ การเกิด complications และการเสียชีวิต เป็นตัวแปรนำเข้าในแบบจำลอง เมื่อได้ค่าตัวแปรต่างๆครบถ้วน จะมีการจัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย เพื่อให้เห็นต่อค่าตัวแปรเหล่านี้ ซึ่งหลังจากนั้นจะมีการแก้ไขบางตัวแปรตามข้อเสนอแนะของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย โดยบางครั้งอาจเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลซ้ำหรือเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์ข้อมูลใหม่ เมื่อข้อมูลตัวแปรเหมาะสมแล้ว คณะผู้วิจัยจะวิเคราะห์ความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลอง decision tree และ Markov model จำนวน 6 แบบจำลอง รวมทั้งการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของผลการศึกษา วิเคราะห์ threshold analysis หากพบว่าการคัดกรองไม่คุ้มค่า วิเคราะห์ผลกระทบงบประมาณ 2 scenarios (ใช้อัตราเบิกจ่ายและต้นทุนที่เก็บข้อมูลได้) และการวิเคราะห์ต้นทุนทางอ้อมจากการพิการหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควร เมื่อได้ผลการศึกษาเบื้องต้นจะนำเสนอต่อผู้มีส่วนได้ส่วนเสียอีกครั้ง ซึ่งหลังจากนั้นจะมีการแก้ไขตามข้อเสนอแนะของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (เปลี่ยนข้อมูลบางตัวแปรและวิเคราะห์ความคุ้มค่าและผลกระทบงบประมาณเพิ่มเติม)

ในประเด็นความความเป็นไปได้ของการมีนโยบายตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก คณะผู้วิจัยจะทบทวนเอกสารในด้านความเป็นไปได้ของการมีนโยบายตรวจคัดกรอง โดยพิจารณารายงานผลการดำเนินโครงการนำร่องการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในประเทศไทยและเอกสารของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เช่น คณะแพทยศาสตร์ศิริราช โรงพยาบาลศิริราชโรงพยาบาลอื่นๆ สปสช. เขต 13 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น รวมทั้งการทบทวนรายงานวิจัยและ/หรือ รายงานการดำเนินงานการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในต่างประเทศ เพื่อศึกษาประสบการณ์การดำเนินงานเพื่อเป็นบทเรียนสำหรับจัดทำข้อเสนอแนะในประเทศไทย นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะเก็บข้อมูล (primary data collection) ด้วยการสำรวจศักยภาพการให้บริการ เป็นคำถามปลายเปิดที่ตอบโดยแพทย์ ใน 6 โรงพยาบาล สัมภาษณ์เชิงลึกด้วยคำถามปลายเปิดโดยใช้แบบสอบถามเชิงลึกผู้กำหนดนโยบาย แบบสอบถามเชิงลึกผู้ดำเนินโครงการนำร่อง แบบสอบถามเชิงลึกผู้ปฏิบัติงาน และแบบสอบถามเชิงลึกผู้ดูแลผู้ป่วย รวมทั้งสิ้น 78 คน จากนั้นจะทำการวิเคราะห์ผลการสำรวจศักยภาพการดำเนินงาน และการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพด้วย content analysis ผลการศึกษาเบื้องต้นจะนำเสนอต่อผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย และแก้ไขตามข้อเสนอแนะของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

5. ระเบียบวิธีวิจัยการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการคัดกรองและการรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกครั้งนี้ปรับปรุงตัวแปรในแบบจำลอง (model) จากการศึกษาก่อนหน้านี้ (48) โดยใช้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันตลอดจนการมีส่วนร่วมจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาแบบจำลอง ข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ และความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา

ตารางที่ 7 ตัวแปรและแหล่งข้อมูล

ตัวแปร	แหล่งข้อมูล	
	การศึกษาปี 2005	การศึกษาปัจจุบัน
อุบัติการณ์ของโรค	วรรณกรรมต่างประเทศ	ฐานข้อมูลโรงพยาบาล
โรคที่ประเมิน	6 โรคที่มีความสำคัญลำดับต้น	ทุกโรคที่สามารถคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS โดยวิเคราะห์รวมทุกโรค และแยกรายโรค
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ	เวชระเบียนของผู้ป่วยและการวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) จากข้อมูลของโรงพยาบาล 4 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	เวชระเบียนของผู้ป่วยและการวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) จากข้อมูลของโรงพยาบาล 6 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์
ประสิทธิผล	วรรณกรรมต่างประเทศ	วรรณกรรมต่างประเทศ โดยใช้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน
ต้นทุน	ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ครอบคลุมการคัดกรองและการรักษา จากการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยและ/หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ ได้แก่ ต้นทุนค่าเดินทาง ด้านค่าอาหาร ที่พัก ซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ปกครองโดยใช้แบบสอบถาม	ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ เพิ่มเติมต้นทุนการรับการรักษาที่สถานพยาบาลปฐมภูมิ ต้นทุนพัฒนาการฟื้นฟูภาวะความพิการซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนระยะยาวของโรค ต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ เพิ่มเติมต้นทุนการดูแลที่บ้าน (ในกรณีที่ผู้ปกครองต้องออกจากงาน) ซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ปกครองโดยใช้แบบสอบถาม เพิ่มเติมต้นทุนทางอ้อม แม้คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556 จะไม่นับต้นทุนนี้ในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ แต่ต้นทุนดังกล่าวมีความสำคัญมากในการสะท้อนสถานการณ์ของการรักษาโรค IEM จึงจะมีการวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยวิธี Human-capital method
อรรถประโยชน์	ความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญจากโรงพยาบาล 4 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	การสัมภาษณ์ผู้ปกครองโดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D ในโรงพยาบาล 6 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์

5.1 รูปแบบการศึกษา

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์เป็นการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) ในหน่วยบาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น เปรียบเทียบสถานการณ์ระหว่าง 1) การมีการตรวจคัดกรองโรคด้วยเครื่อง MS/MS และรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก และ 2) สถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจคัดกรอง (no screening) การศึกษานี้จึงวิเคราะห์ประเมินรายโรคแยกกัน รวมทั้งประเมินรวมทุกโรคที่สามารถคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS และพบผู้ป่วยในประเทศไทย เนื่องจากเครื่อง MS/MS สามารถคัดกรองได้หลายโรคจากการตรวจเพียงครั้งเดียว และไม่มีต้นทุนที่เพิ่มขึ้นหากจำนวนโรคเพิ่มขึ้น

5.2 ประชากรเป้าหมายสำหรับการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

การศึกษานี้คัดเข้าผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดสารโมเลกุลเล็กทั้งหมดในประเทศไทย เนื่องจาก โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดสารโมเลกุลเล็กเป็นโรคหายาก และจากการตรวจคัดกรองทารกในเขตกรุงเทพมหานครจำนวน 13 โรงพยาบาลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 จนถึงปัจจุบัน ซึ่งได้ทำการตรวจทารกแรกเกิดทั้งหมด 150,000 ราย พบทารกแรกเกิดเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจำนวน 17 ราย (10) โดยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดสารโมเลกุลเล็กที่สนใจ แสดงดังตารางที่ 1

5.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (life year) และปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year: QALY) ซึ่งคำนวณได้จากการนำเอาจำนวนปีที่จะมีชีวิตอยู่คูณกับค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจ (preference) ของบุคคลต่อสถานะสุขภาพอันมีค่าตั้งแต่ 0 (สถานะที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต) ถึง 1 (สถานะที่แข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด)

5.4 มุมมองของการศึกษา

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) และมุมมองของผู้ให้บริการ (provider perspective) ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ คือ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาล ค่ายา ค่าอาหารเสริมและนมสูตรพิเศษ และค่าใช้จ่ายฝึกพัฒนาการฟื้นฟูภาวะความพิการ หากเป็นมุมมองทางสังคมจะรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร ค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ค่าอุปกรณ์อำนวยความสะดวก รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติ (ต้นทุนค่าเสียเวลาของผู้ดูแล) (รูปที่ 2) การศึกษานี้จะไม่นำต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) ที่เกิดจากการสูญเสียผลิตภาพจากการเจ็บป่วยหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควรของผู้ป่วยมารวมในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยจะถูกประเมินระดับคุณภาพชีวิตของตนเอง (โดยใช้การประเมินผู้ปกครองเป็น proxy) จากสถานะทุกอย่างที่ได้รับทั้งการเจ็บป่วยทางกาย ทางใจ และความเครียดจากการขาดงานหรือปฏิบัติการกิจส่วนตัวไม่ได้และนำระยะเวลาที่ป่วยทั้งหมดซึ่งรวมทั้งระหว่างรับการรักษาและพักฟื้นมาคำนวณรวมเป็นปีสุขภาวะหากนำเวลาการทำงานที่ขาดหายไปมาแปลงเป็นต้นทุนอีก จะเป็นการนับผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นซ้ำสองครั้ง ฉะนั้นในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ จะไม่รวมต้นทุนทางอ้อมที่เกิดจากเวลาที่สูญเสียไปของผู้ป่วยซึ่งนับเวลาทั้งในช่วงรับการรักษาและพักฟื้น ซึ่งดำเนินการตามข้อเสนอแนะในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556 (การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในประเทศไทยส่วนใหญ่ใช้วิธีเดียวกัน เพื่อให้การศึกษาสามารถเปรียบเทียบกันได้กับการศึกษาความคุ้มค่าของโรคอื่นๆ (49) อย่างไรก็ตามเนื่องจากต้นทุนทางอ้อมเป็นต้นทุนที่มีความสำคัญมากโดยเฉพาะในโรคที่เกิดขึ้นกับเด็กและการรักษาสามารถทำให้อาการหายขาดหรือลดภาวะความพิการได้

[illegible]

5.5 กรอบเวลา

5.6 อัตราปรับลด

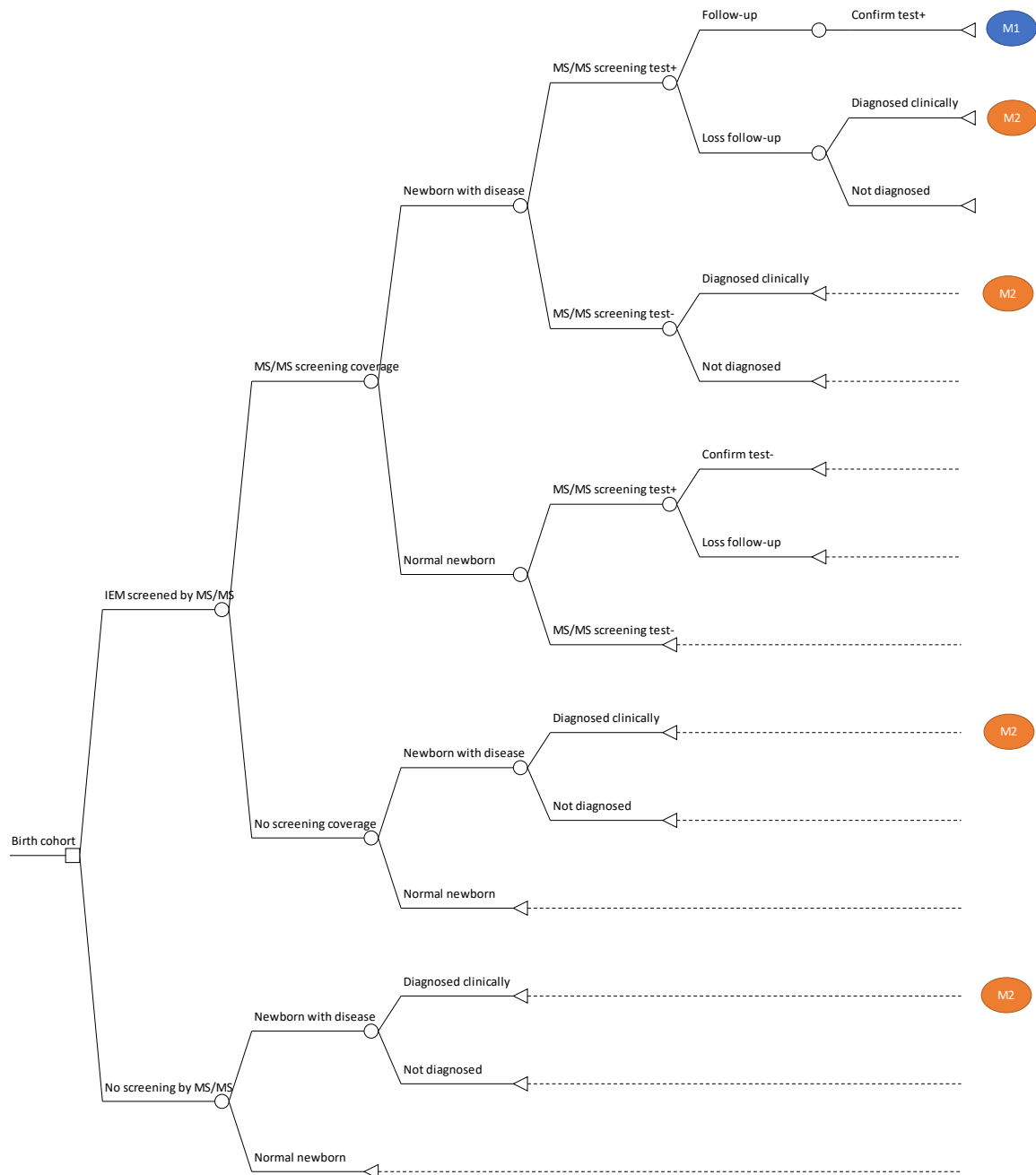
$$\text{มูลค่าปัจจุบัน} = (\text{ต้นทุน หรือ ผลลัพธ์ ที่เวลา } t) / (1 + \text{อัตราดอกเบี้ย})^t$$
$$\text{มูลค่าในปัจจุบัน} = (\text{CPI ปี พ.ศ. 2563} / \text{CPI ปี } t) \times \text{ต้นทุน ณ ปีที่ } t$$

t คือ จำนวนปีที่แตกต่างจากปีฐาน

5.7 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้จะประกอบไปด้วย 2 ประเภทคือ แบบจำลอง decision tree ดังแสดงในรูปที่ 3 สำหรับการจำลองสถานการณ์ของการตรวจคัดกรองโรค และแบบจำลอง มาร์คอฟ (Markov model) ดังแสดงในรูปที่ 4 สำหรับการจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

การวิเคราะห์ด้วยแบบจำลอง decision tree เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกในตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกซึ่งมีทางเลือก 2 สถานการณ์ ได้แก่ สถานการณ์ที่ 1 คือ การมีการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS โดยผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองและมีการตรวจยืนยันว่าเป็นโรค ซึ่งจะได้รับการรักษาก่อนมีอาการแสดงทางคลินิก (M1) หากผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง ไม่มีการตรวจยืนยันหรือผลการคัดกรองเป็น negative จะได้รับการรักษาเมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกแล้ว (M2) และสถานการณ์ที่ 2 คือ การไม่มีการตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS ทั้งนี้ ผู้ป่วยด้วยกลุ่มโรคนี้ จะได้รับการรักษาเมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกแล้ว (M2)



รูปที่ 3 แบบจำลอง decision tree ในการวิเคราะห์การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS เปรียบเทียบกับสถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจคัดกรอง

การวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองมาร์คอฟ (รูปที่ 4) เป็นการจำลองการดำเนินไปของโรคจากผู้ป่วยที่มีสถานะสุขภาพไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีภาวะแทรกซ้อน และเสียชีวิต โดยแบบจำลองมาร์คอฟแบ่งตามลักษณะการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ 5 แบบ (ตารางที่ 8) ได้แก่

- 1) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง (neurological complications) (รูปที่ 2ก.)
- 2) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตา (visual complications) (รูปที่ 2ข.)
- 3) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมระหว่างระบบประสาทและสมอง และไต (renal complications) (รูปที่ 2ค.)
- 4) โรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง และตับ (liver diseases) แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมระหว่างระบบประสาทและสมอง ตับ และไต (รูปที่ 2ค.)
- 5) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง หรือกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) อย่างใดอย่างหนึ่ง แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมของระบบประสาทและสมอง และกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (รูปที่ 2ง.)

ตารางที่ 8 โรคและภาวะแทรกซ้อน

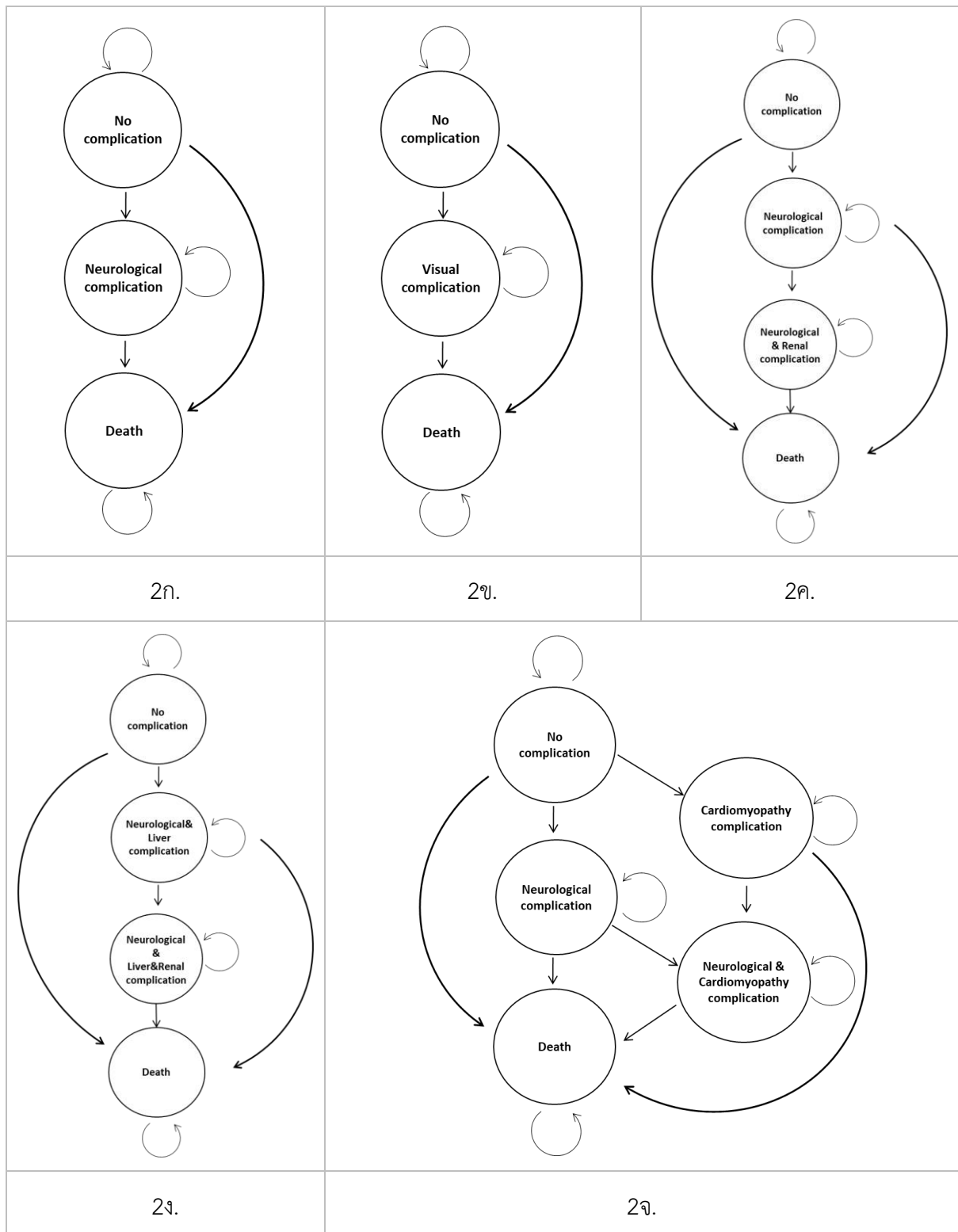
แบบจำลอง	โรคที่มีผู้ป่วยในประเทศไทย		ภาวะแทรกซ้อน	
	มี	ไม่มี*	แบบเดี่ยว	แบบผสม
2ก.	กลุ่มโรคกรดอะมิโน 1. Phenylketonuria (PKU) 2. Maple syrup urine disease (MSUD) 3. Bioprotein cofactor deficiencies 4. Homocystinuria 5. Hyperphenylalaninemia	6. Tyrosinemia type 3 (TYR3) 7. Hypermethioninemia	Neurological	ไม่มี
	กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ 8. Multiple carboxylase deficiency (MCD) 9. Beta-Ketothiolase deficiency 10. Glutaric acidemia type 1 (GA1) 11. Isovaleric acidemia (IVA) 12. Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	13. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA lyase deficiency 14. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency 15. 2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency		
	กลุ่มโรคกรดไขมัน 16. Carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT1) deficiency	18. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency		

แบบ จำลอง	โรคที่มีผู้ป่วยในประเทศไทย		ภาวะแทรกซ้อน	
	มี	ไม่มี*	แบบเดี่ยว	แบบผสม
	17. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency กลุ่มโรควงจรรูเรีย 20. Citrullinemia type 1 (CIT1) 21. Argininosuccinic aciduria 22. Argininemia 23. Hyperammonemia-Hyperornithinemia-Homocitrullinuria (HHH) syndrome	19. Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency		
2ข.	กลุ่มโรคกรดอะมิโน 24. Hyperornithinemia with gyrate atrophy	25. Tyrosinemia type 2 (TYR2)	Visual	ไม่มี
2ค.	กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ 26. Methylmalonic acidemia (MMA) 27. Adenosylcobalamin synthesis defects 28. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria		Neurological	Neurological + Renal
2ง.	กลุ่มโรคกรดอะมิโน 29. Tyrosinemia type 1 (TYR1)		ไม่มี	Neurological + Liver / Neurological + Liver + Renal
2จ.	กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ 30. Propionic acidemia (PA)		Neurological / Cardiomyopathy	Neurological + Cardiomyopathy
	กลุ่มโรคกรดไขมัน 31. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency			
	32. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency	33. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency 34. Trifunctional protein deficiency		
	35. Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency	36. Neonatal carnitine palmitoyltransferase type 2 (CPT2) deficiency		

แบบ จำลอง	โรคที่มีผู้ป่วยในประเทศไทย		ภาวะแทรกซ้อน	
	มี	ไม่มี*	แบบเดี่ยว	แบบผสม
	37. Carnitine uptake defect (CUD)	กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ 38. Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency 39. Malonic aciduria		

* โรคที่ไม่พบอุบัติการณ์และความชุกในประเทศไทย แต่เป็นโรคที่มีภาวะแทรกซ้อนและแนวทางการรักษาเหมือนโรคที่มีผู้ป่วยในประเทศไทย

หมายเหตุ โรค 2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency ไม่พบผู้ป่วยในประเทศไทย อีกทั้งผู้ป่วยทั่วโลกมีจำนวน 4 ราย (51) ซึ่งโรคนี้อย่างไม่มีแนวทางการรักษา จึงถูกคัดออกจากการศึกษาครั้งนี้



รูปที่ 4 แบบจำลองมาร์คอฟจำลองการดำเนินไปของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

5.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

5.8.1 อุบัติการณ์ของโรคที่สนใจในการศึกษา

อุบัติการณ์ของโรคที่สนใจในการศึกษาโรคใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในโรงพยาบาล โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน โดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์เป็นผู้ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน กรณีที่ข้อมูลไม่เพียงพอและไม่สามารถวิเคราะห์ได้จะใช้วิธีทบทวนวรรณกรรม

5.8.2 ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (probability) จากสถานะที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน ไปสู่สถานะที่ผู้ป่วยมีโรคแทรกซ้อนตามลักษณะของโรค ได้แก่

- 1) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง
- 2) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตา
- 3) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมระหว่างระบบประสาทและสมอง และไต
- 4) โรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง และตับ แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมระหว่างระบบประสาทและสมอง ตับ และไต
- 5) กลุ่มโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทและสมอง หรือกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ อย่างใดอย่างหนึ่ง แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมของระบบประสาทและสมอง และกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ

โดยใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในโรงพยาบาลเช่นเดียวกับการเก็บข้อมูลอุบัติการณ์ของโรค โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน และใช้การวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) เพื่อหาโอกาสในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ กรณีที่ข้อมูลไม่เพียงพอและไม่สามารถวิเคราะห์ได้จะใช้วิธีทบทวนวรรณกรรม

5.8.3 ประสิทธิภาพของการตรวจ

ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของการตรวจคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS รวมถึงประสิทธิภาพของการตรวจในการลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนและลดโอกาสการเสียชีวิตจากโรคใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรม

5.8.4 ต้นทุน

ข้อมูลด้านต้นทุนประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ ซึ่งต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เป็นการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยและ/หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกและทรัพยากรต้นทุนในโรงพยาบาล เพื่อรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการคัดกรองและการรักษาทั้งหมด รวมทั้งเก็บข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์จากผู้ป่วย โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน ซึ่งข้อมูลประกอบด้วยค่าบริการทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยนอก (OPD) ต่อการรับบริการ 1 ครั้ง (visit) และผู้ป่วยใน (IPD) ต่อระยะเวลานอนในโรงพยาบาล (length of stay) เพื่อวิเคราะห์กรณีฐาน (base case analysis) และ/หรือใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลทุติยภูมิจากสถานพยาบาลคู่สัญญา กับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (อัตราค่าบริการ) เพื่อการวิเคราะห์ภาพทัศน์ (scenario analysis) ได้

สำหรับต้นทุนทางตรงที่มีใช้ทางการแพทย์ใช้วิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแล โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน โดยใช้แบบสอบถามซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน ดังนี้ 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 2) ต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและผู้ดูแลระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล 3) ต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและผู้ดูแลระหว่างการรักษานอก

โรงพยาบาล กรณีที่ข้อมูลไม่เพียงพอและไม่สามารถวิเคราะห์ได้จะใช้วิธีทบทวนวรรณกรรม การศึกษานี้จะเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล 6 แห่งได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ ตัวแปรของต้นทุนในการศึกษานี้จะแยกตามรูปแบบการรักษาหลัก ๆ แม้ว่าบางแห่งจะรักษาโรคเดียวกันด้วยวิธีที่ต่างกัน แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเป็นผู้ทบทวนเวชระเบียนและดึงข้อมูลต้นทุนเฉพาะ visit ที่เป็นผลจากการเจ็บป่วยของโรค อย่างไรก็ตามการรักษาในโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิ จะไม่สามารถเก็บข้อมูลแบบเดียวกับโรงพยาบาลดังกล่าวได้ เนื่องจากข้อจำกัดด้านเวลาและการบริหารจัดการ แต่จะมีการสอบถามผู้ดูแลผู้ป่วยว่าได้เข้ารับบริการที่สถานพยาบาลใกล้บ้านหรือไม่ และเข้ารับการรักษาอะไร มีค่าใช้จ่ายอย่างไร (หากได้ข้อมูลกิจกรรมบริการและความถี่ของการรับบริการจะสามารถนำมาประมาณการต้นทุน โดยใช้ข้อมูลจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพได้) ข้อมูลต้นทุนที่ได้จะนำมาหาค่าเฉลี่ย และค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) ซึ่งจะนำไปวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรต่อได้ (หากค่ารักษาเปลี่ยนแปลงตามค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน ค่า ICER จะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร) นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะวิเคราะห์ต้นทุนทางอ้อมหรือ productivity cost คือ มูลค่าของผลผลิตที่ขาดหายไปเนื่องจากความพิการถาวรรุนแรงจนทำงานไม่ได้ หรือการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากข้อมูลปีชีวิตที่คำนวณได้จากแบบจำลอง และใช้การคำนวณต้นทุนเวลาที่เสียไปด้วยวิธีการ human-capital method กล่าวคือ การวิเคราะห์นี้จะคำนวณต้นทุนทางอ้อมจากการเสียชีวิตหรือพิการถาวรในระดับที่ทำงานไม่ได้เลย โดยใช้ค่ารายได้ประชาชาติเฉลี่ยต่อหัวประชากรต่อปี (Per capita Gross National Income, GNI) โดยคำนวณนับจากปีที่เสียชีวิตหรือพิการถาวรจนตลอดอายุขัยเฉลี่ยสำหรับการขาดงาน และคำนวณจากจำนวนวันที่ขาดงานคูณด้วยรายได้มวลรวมประชาชาติเฉลี่ยต่อคนต่อวัน ซึ่งคำนวณจากรายได้มวลรวมประชาชาติเฉลี่ยต่อคนต่อปีหารด้วย 365 วัน และกำหนดให้ทุกคน ไม่ว่าจะมียายุเท่าใด มีความสูญเสียผลิตภาพเหมือนกัน

5.8.5 อรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ใช้วิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแลในโรงพยาบาล โรงพยาบาลละประมาณ 50 คน โดยใช้แบบเก็บข้อมูล EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D) กรณีที่ข้อมูลไม่เพียงพอและไม่สามารถวิเคราะห์ได้จะใช้วิธีทบทวนวรรณกรรม

5.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

5.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจคัดกรอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis: CUA) เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) ระหว่างสถานการณ์ที่ไม่มีการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก กับสถานการณ์ที่มีการตรวจกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดอื่น ๆ ด้วยเครื่อง MS/MS โดยการวิเคราะห์

หาผลต่างของต้นทุนและผลต่างของปีสุขภาวะใช้สูตร ดังนี้

$$ICER = \frac{\text{Cost (IEMs by MS/MS)} - \text{Cost (no screening)}}{\text{QALYs (IEMs by MS/MS)} - \text{QALYs (no screening)}}$$

5.9.2 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษา

การเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ และคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ระหว่างการรักษาผู้ป่วยก่อนที่จะมีอาการแสดงทางคลินิก และการรักษาในสถานการณที่รักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งการวิเคราะห์ในส่วนนี้จะไม่นวมต้นทุนของการตรวจคัดกรองโรค เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปศึกษาต้นทุนการตรวจคัดกรองที่จะทำให้การตรวจกรองและรักษาโรคมมีความคุ้มค่าต่อไป (threshold analysis) โดยใช้สูตร ดังนี้

$$\text{Treatment ICER} = \frac{\text{Cost (early treatment)} - \text{Cost (late treatment)}}{\text{QALYs (early treatment)} - \text{QALYs (late treatment)}}$$

5.9.3 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

- 1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) โดยการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ตัวแปรอื่น ๆ ที่ใช้ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของตัวแปร หากตัวแปรใดไม่มีค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ใช้การปรับค่าขึ้นและลดลงร้อยละ 30 หรือ 50 เป็นต้น ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่เปลี่ยนแปลง โดยนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram
- 2) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยการทำให้ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูลได้แก่ Beta (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง 0-1) Gamma (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0 ถึง +∞) และ Lognormal (การกระจายตัวของข้อมูลที่มีค่าระหว่าง >0, 1.0, >1) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น
- 3) ในกรณีพบว่าการตรวจกรองด้วยเครื่อง MS/MS ไม่ทำให้เกิดความคุ้มค่า การศึกษานี้จะทำการวิเคราะห์ส่วนต่างระหว่างเกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่าและต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เพื่อหาต้นทุนต่อการตรวจคัดกรองทารก 1 รายที่ทำให้การตรวจกรองมีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศไทยที่ 160,000 บาท ต่อปีสุขภาวะ (ceiling threshold) ซึ่งคำนวณได้จากสูตรดังนี้

$$\text{Screening cost} = \frac{\text{Ceiling Threshold} - \text{Treatment ICER}}{\text{Number needed to detect}}$$

โดยที่

Ceiling Threshold คือ เกณฑ์ตัดสินความคุ้มค่าที่ 160,000 ต่อปีสุขภาวะ

Treatment ICER คือ ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

Number needed to detect คือ จำนวนทารกที่ต้องตรวจกรองเพื่อให้ได้ผู้ป่วยที่เป็นโรค 1 ราย

6. ระเบียบวิธีวิจัยการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ

6.1 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) เป็นการวิเคราะห์เพื่อคาดการณ์ภาระด้านการเงินการคลังของผู้กำหนดนโยบายและ/หรือรัฐบาล หากมีการสนับสนุนเทคโนโลยีใหม่ ซึ่งในการศึกษานี้คือ การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ซึ่งจะวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเป็น 2 สถานการณ์ คือ 1) ตามอัตราการเบิกจ่ายภาครัฐ และ 2) ตามข้อมูลต้นทุนจริงของการคัดกรองและการรักษา

6.2 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

การศึกษานี้คัดเข้าผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกชนิดสารโมเลกุลเล็กที่สามารถตรวจคัดกรองได้ด้วย MS/MS ที่ได้รับการรักษาติดตามในโรงพยาบาลทั้ง 6 แห่ง ทั้งกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจคัดกรอง และกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มเดียวในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยจะทำการจำลองสถานการณ์ของกลุ่มประชากรเปิด (open cohort) คือมีผู้ป่วยเข้าใหม่ (เด็กเกิดใหม่) ของแต่ละปีและปรับด้วยอัตราการป่วย การเสียชีวิต การมีชีวิตรอด เพื่อประมาณการณ์จำนวนเด็กที่ต้องคัดกรองและผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษา

6.3 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน/เปรียบเทียบ

การเปรียบเทียบภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเทคโนโลยีใหม่คือ MS/MS ซึ่งเป็นการตรวจแบบเพิ่มจำนวนโรค (expanded newborn screening) เปรียบเทียบกับสถานการณ์ไม่มีการตรวจคัดกรอง

6.4 มุมมองของการศึกษาและต้นทุน

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองผู้ให้บริการ (provider's perspective) ซึ่งรวมเพียงต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์

6.5 กรอบเวลา

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้กรอบเวลา 5 ปีข้างหน้า ตามที่แนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพซึ่งถือว่าเพียงพอที่จะสามารถครอบคลุมการเปลี่ยนแปลงกรณีมีการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

6.6 อัตราปรับลด

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้อัตราลดที่ร้อยละ 0 หรือไม่มีการปรับลด เพื่อนำเสนอผลกระทบด้านงบประมาณที่แท้จริง (actual budget)

7. ระเบียบวิธีวิจัยการศึกษาความเป็นไปได้

การศึกษาความเป็นไปได้นี้ จะพิจารณาความเป็นไปได้ในเชิงความเป็นไปได้ทางด้านเทคนิค (technical feasibility) ซึ่งครอบคลุมประเด็นศักยภาพและความเชี่ยวชาญของหน่วยงานที่จะทำการตรวจคัดกรองและรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก รวมถึงการนำนโยบายไปสู่การปฏิบัติ (operational feasibility) โดยพิจารณาความเป็นไปได้ของกระบวนการสำคัญในการดำเนินงานของการคัดกรองและรักษาโรค ซึ่งเริ่มด้วยกระบวนการกำหนดเกณฑ์ผู้ที่ควรได้รับการตรวจคัดกรอง การให้ข้อมูลเพื่อเชิญชวนให้ผู้ปกครองของทารกเข้าร่วมโครงการและยินดีให้ทารกรับการตรวจคัดกรอง จากนั้นเป็นกระบวนการเก็บตัวอย่างส่งตรวจโดยหน่วยบริการที่ทารกคลอด การส่งตัวอย่างไปยังโรงพยาบาลเพื่อรับการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS การแจ้งผลการตรวจไปยังหน่วยบริการที่ทารกคลอด การติดตามทารกที่มีผลคัดกรองผิดปกติมารับการวินิจฉัย การส่งต่อเพื่อรับการรักษา จนถึงการรักษาและติดตามผลการรักษา

7.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษาความเป็นไปได้อาศัยระเบียบวิธีแบบผสม (mixed methods) กล่าวคือ ใช้วิธีวิจัยทั้งเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพในการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูล โดยเริ่มจากการสำรวจเชิงปริมาณเพื่อให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับศักยภาพปัจจุบันของการให้บริการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS และความคิดเห็นต่อศักยภาพของการตรวจคัดกรองภายใน 5 ปีข้างหน้า ซึ่งคณะผู้วิจัยจะใช้แบบสอบถามกับหน่วยบริการที่สามารถให้บริการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในปัจจุบันหรือกำลังจะมีบริการดังกล่าวในอนาคตอันใกล้ รวมทั้งศักยภาพในการรักษาโรคดังกล่าวในหน่วยบริการจำนวน 6 แห่ง ได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะสัมภาษณ์เชิงลึกผู้กำหนดนโยบาย ผู้นำนโยบายไปสู่การปฏิบัติ แพทย์ พยาบาลที่ให้บริการ และนักวิทยาศาสตร์ในห้องปฏิบัติการ รวมทั้งสิ้น 78 คน เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับแผนด้านระบบอภิบาลหากการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยระบบอภิบาลในที่นี้ คือ แนวทางหรือกระบวนการที่มีรูปแบบชัดเจนเป็นระบบในการตัดสินใจและนำผลการตัดสินใจไปปฏิบัติ ผู้วิจัยจะพิจารณาระบบอภิบาลทั้งในระดับประเทศและระดับหน่วยบริการ โดยศึกษาในประเด็นต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบข้อกำหนดด้านนโยบายและการปฏิบัติ การจัดทำแผนปฏิบัติการและแผนบริหารจัดการ แนวทางการเชื่อมโยงบริการตรวจคัดกรองและรักษา ในมุมมองของหน่วยงานที่รับผิดชอบหลักในกระทรวงสาธารณสุข ได้แก่ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กรมอนามัย และกรมการแพทย์ กระบวนการสื่อสารนโยบายระดับปฏิบัติการ ระบบสนับสนุน ระบบข้อมูล การเชื่อมต่อข้อมูลผลการตรวจคัดกรอง การติดตามผู้ป่วยหลังจากการตรวจคัดกรอง และการนำเข้าสู่การรักษา การเบิกจ่ายค่าชดเชย และการติดตามและประเมินผลโครงการ รวมทั้งการผลิตหรือจัดหาผลิตภัณฑ์นมและยาพิเศษสำหรับผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในประเทศไทยและกฎระเบียบที่เกี่ยวข้อง

นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะศึกษาความความเห็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้เกี่ยวข้องประเด็นกระบวนการสำคัญในการดำเนินงานของการคัดกรองและรักษาโรค ซึ่งเริ่มด้วยกระบวนการกำหนดเกณฑ์ผู้ที่ควรได้รับการตรวจคัดกรอง การให้ข้อมูลเพื่อเชิญชวนให้ผู้ปกครองของทารกเข้าร่วมโครงการและยินดีให้ทารกรับการตรวจคัดกรอง จากนั้นเป็นกระบวนการเก็บตัวอย่างส่งตรวจโดยหน่วยบริการที่ทารกคลอด การส่งตัวอย่างไปยังโรงพยาบาล

เพื่อรับการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS การแจ้งผลตรวจกลับไปยังหน่วยบริการที่ทารกคลอด การติดตามทารกที่มีผลคัดกรองผิดปกติมารับการวินิจฉัย การส่งต่อเพื่อรับการรักษา ตลอดจนการรักษาและติดตามผลการรักษา ทีมผู้ประเมินจะศึกษาข้อคิดเห็นเกี่ยวกับรูปแบบในการให้บริการที่เป็นไปได้ (บริการทั้งประเทศหรือการจัดทำโครงการนำร่องในบางพื้นที่ก่อนขยายผล) รวมทั้งปัจจัยและข้อจำกัดที่ควรพิจารณาหากมีการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค โดยศึกษาบทเรียนจากการคัดกรองโรคพร่องไทโรยด์ฮอโมนในทารกแรกเกิดทั่วประเทศ รวมทั้งศึกษาบทเรียนของการดำเนินโครงการนำร่องการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS ในทารกแรกเกิดในกรุงเทพมหานครที่ดำเนินการโดยคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

7.2 ผู้ให้ข้อมูล

การคัดเลือกผู้ให้ข้อมูลเข้าร่วมโครงการวิจัยคือ ผู้ให้ข้อมูลที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการกำหนดนโยบายในส่วนกลาง ผู้บริหารหน่วยบริการ ผู้ให้บริการที่ยินยอมและเต็มใจเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งจะต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 ประเด็นและผู้ให้ข้อมูล

ประเด็นการศึกษา	ผู้ให้ข้อมูล	จำนวน
ระบบอภิบาลโครงการ เช่น ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบข้อกำหนดด้านนโยบายและการปฏิบัติ การจัดทำแผนปฏิบัติการและแผนบริหารจัดการ กระบวนการสื่อสารนโยบายระดับปฏิบัติการ ระบบสนับสนุน ระบบข้อมูล การเบิกจ่ายค่าชดเชย และการติดตามและประเมินผลโครงการ	ผู้กำหนดนโยบายของ สปสช. และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ราชวิทยาลัยที่เกี่ยวข้อง	10
	ผู้บริหารหน่วยบริการที่สามารถให้บริการตรวจคัดกรองหรือรักษากลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกโมเลกุลเล็ก	6
	ผู้บริหารและแพทย์ในหน่วยบริการระดับทุติยภูมิและตติยภูมิ (ที่ไม่มีบริการคัดกรองหรือรักษากลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกโมเลกุลเล็ก)	8
	กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์	12
ข้อเสนอในกระบวนการสำคัญในการดำเนินงาน ได้แก่ กระบวนการกำหนดเกณฑ์ผู้ที่ควรได้รับการตรวจคัดกรอง การให้ข้อมูลเพื่อเชิญชวนให้ผู้ปกครองของทารกเข้าร่วมโครงการและยินดีให้ทารกรับการตรวจคัดกรอง จากนั้นเป็นกระบวนการเก็บตัวอย่างส่งตรวจโดยหน่วยบริการที่ทารกคลอด การส่งตัวอย่างไปยังโรงพยาบาลเพื่อรับการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS การแจ้งผลตรวจกลับไปยังหน่วยบริการที่ทารกคลอด การ	กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์และนักวิทยาศาสตร์/นักเทคนิคการแพทย์ในห้องปฏิบัติการตรวจรอกทารกแรกเกิดหรือพันธุกรรมเมตาบอลิก	15
	กุมารแพทย์ พยาบาล และนักวิทยาศาสตร์/นักเทคนิคการแพทย์ในหน่วยบริการระดับทุติยภูมิและตติยภูมิ (ที่ไม่มีแพทย์เวชพันธุศาสตร์)	12

ประเด็นการศึกษา	ผู้ให้ข้อมูล	จำนวน
ติดตามทารกที่มีผลคัดกรองผิดปกติมารับการวินิจฉัย การส่งต่อเพื่อรับการรักษา ตลอดจนการรักษาและติดตามผลการรักษา		
ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับรูปแบบในการให้บริการที่เป็นไปได้	กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์และนักวิทยาศาสตร์/นักเทคนิคการแพทย์ในห้องปฏิบัติการตรวจกรองทารกแรกเกิดหรือพันธุกรรมเมตาบอลิก	15
	กุมารแพทย์ พยาบาล และนักวิทยาศาสตร์/นักเทคนิคการแพทย์ในหน่วยบริการระดับทุติยภูมิและตติยภูมิ (ที่ไม่มีแพทย์เวชพันธุศาสตร์)	12
ปัจจัยและข้อจำกัดที่ควรพิจารณาหากมีการตรวจคัดกรองกลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกโมเลกุลเล็กในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค	ผู้กำหนดนโยบายของ สปสช.และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข	6
	ผู้บริหารหน่วยบริการที่สามารถให้บริการตรวจคัดกรองหรือรักษากลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสารโมเลกุลเล็ก	6
	ผู้บริหารและแพทย์ในหน่วยบริการระดับทุติยภูมิและตติยภูมิ (ที่ไม่มีแพทย์เวชพันธุศาสตร์)	8
	กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์	12
คุณภาพชีวิตและผลที่ได้รับหลังจากที่ได้รับการคัดกรองและรักษา รวมทั้งข้อเสนอแนะเพื่อการคัดกรองและรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในอนาคต	ผู้ดูแลผู้ป่วย	20

หมายเหตุ ตารางที่ 9 มีผู้ให้ข้อมูลซ้ำกันในบางประเด็น ทั้งนี้ มีจำนวนผู้ให้ข้อมูลทั้งสิ้น 78 คน

7.3 เครื่องมือเก็บข้อมูล

การสำรวจเชิงปริมาณโดยใช้แบบสอบถามกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการตรวจคัดกรองและรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก โดยมีประเด็นดังนี้ ศักยภาพของการให้บริการคัดกรองด้วยเครื่อง MS/MS ตั้งแต่มีเครื่องดังกล่าวจนถึงปัจจุบัน (จำนวน test ต่อปี ระยะเวลาต่อ 1 test ระยะเวลาการแจ้งผล ระยะเวลาการตรวจวินิจฉัยและส่งต่อเพื่อรับการรักษา) ศักยภาพของการให้บริการวินิจฉัยและรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในปัจจุบัน การคาดการณ์ศักยภาพการคัดกรอง การวินิจฉัยและการรักษาในอนาคต ทั้งกรณีที่มีและไม่มี การสนับสนุนค่าตรวจคัดกรองจาก สปสช. (จำนวน test จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ ระยะเวลาที่ทราบผลการตรวจ ระยะเวลาในการตรวจวินิจฉัย ระยะเวลาในการส่งต่อเพื่อรักษา) ปัจจัยและข้อจำกัดที่ควรพิจารณาหากมีการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค

การสัมภาษณ์เชิงลึกจะใช้แนวคำถามแบบกึ่งมีโครงสร้างที่ประกอบด้วยคำถามแบบปลายเปิดซึ่งพัฒนาให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์การศึกษาตามประเด็นดังที่กล่าวมาแล้ว ก่อนนำแนวคำถามไปใช้ คณะผู้วิจัยจะหารือผู้เชี่ยวชาญเพื่อช่วยพิจารณาความแม่นยำตรงของเนื้อหา การศึกษานี้ทำการเลือกผู้ให้ข้อมูล

แบบเจาะจง โดยในระหว่างการสัมภาษณ์เชิงลึก ผู้ประเมินผลจะบันทึกคำสัมภาษณ์โดยใช้เครื่องบันทึกเสียง ซึ่งได้รับการยินยอมจากผู้ให้ข้อมูล

7.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจากการสำรวจจะใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายศักยภาพในปัจจุบันและแนวโน้มศักยภาพในอีก 5 ปีข้างหน้า ซึ่งเป็นข้อมูลภาพรวมของประเทศ ข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์เชิงลึกจะนำไปถอดเทปแบบคำต่อคำ (verbatim transcription) แล้วนำไปวิเคราะห์โดยใช้วิธีวิเคราะห์เนื้อหา (content analysis) เพื่อจัดเป็นหมวดหมู่ตามประเด็นหลัก (themes) และนำเสนอในลักษณะของการบรรยายความ และภายหลังจากการวิเคราะห์ข้อมูลคณะผู้วิจัยจะมีการนำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นให้แก่ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียและผู้เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นการตรวจสอบความถูกต้องและพัฒนาข้อเสนอแนะของการศึกษา

8. การตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย

8.1 การทบทวนข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลอง และรายงานวิจัยโดยผู้เชี่ยวชาญ

การวิจัยครั้งนี้จะมีแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญพิเศษในสาขา เวชพันธุศาสตร์ 2 ท่าน และนักวิทยาศาสตร์ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry 1 ท่าน (รวม 3 ท่าน) ให้คำแนะนำด้านข้อมูลและตัวแปรที่จะใช้ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่าและผลกระทบงบประมาณ ตลอดจนให้ความเห็นต่อร่างผลการศึกษาคือความเป็นไปได้ของการมีนโยบายการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry และข้อเสนอเชิงนโยบาย เพื่อให้มั่นใจว่าผลการศึกษาสอดคล้องกับข้อมูลทางคลินิกและการปฏิบัติในปัจจุบัน โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิเศษในสาขา เวชพันธุศาสตร์ ท่านที่ 1 จะให้ความเห็นในเชิงการปฏิบัติในปัจจุบัน ความเป็นไปได้ของการมีนโยบายการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry ในระดับนโยบาย ระบบอภิบาล การพัฒนาศักยภาพผู้ให้บริการ การนำนโยบายไปสู่การปฏิบัติ และการกำกับติดตามนโยบาย แพทย์มีความเชี่ยวชาญพิเศษในสาขา เวชพันธุศาสตร์ ท่านที่ 2 จะให้ความเห็นในเชิงคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินของโรค การเกิด complications ต่างๆ การคัดกรอง การวินิจฉัย และการรักษาโรค สนับสนุนข้อมูลวิชาการที่เกี่ยวข้อง ส่วนนักวิทยาศาสตร์จะเน้นให้เห็นในประเด็น sensitivity specificity ความแม่นยำของการตรวจคัดกรองโรค IEM ด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry การตรวจวินิจฉัย รวมทั้งหากมีนโยบายตรวจคัดกรอง ควรดำเนินการในเชิงปฏิบัติอย่างไร

8.2 การประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย

การศึกษานี้จะมีการนำเสนอผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย 2 ครั้ง โดยประมาณการจำนวนผู้มีส่วนได้ส่วนเสียครั้งละ 15 คน ครั้งที่ 1 จะจัดขึ้นเพื่อให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียตรวจสอบข้อมูลตัวแปรที่จะใช้ในแบบจำลองสำหรับวิเคราะห์ความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณ ครั้งที่ 2 จะจัดขึ้นเพื่อนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นทั้งความคุ้มค่า ผลกระทบงบประมาณ และประเด็นความเป็นไปได้ของการมีนโยบายการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง tandem mass spectrometry

9. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การดำเนินการวิจัยนี้จะขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของหน่วยงานที่คัดเลือกเข้าในการศึกษา

10. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาคาดว่าจะนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจเพื่อบรรจุให้การตรวจคัดกรองและการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และคาดการณ์ผลกระทบด้านงบประมาณที่จะเกิดขึ้นหากมีการให้บริการตรวจคัดกรองและการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก อีกทั้ง เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยเข้าถึงการคัดกรองและการรักษาที่จำเป็นอย่างทั่วถึงโดยไม่เป็นปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงิน

11. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล

หลังจากทำการศึกษาเสร็จสิ้นแล้ว คณะผู้วิจัยวางแผนเผยแพร่ข้อมูลโดยนำเสนอผลการศึกษาต่อผู้กำหนดนโยบายที่เกี่ยวข้อง รวมถึงเผยแพร่ผลการศึกษาต่อสาธารณชน ตลอดจนการตีพิมพ์บทความวิชาการ

12. แผนการดำเนินงาน (18 เดือน)

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เดือนที่ดำเนินการ																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1) ทบทวนวรรณกรรม	/	/	/	/														
2) ขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	/	/	/	/														
3) ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง และตรวจสอบข้อมูลต้นทุนการรักษาในโรงพยาบาล โดยกุมารแพทย์ 6 รพ. รวมทั้งสิ้น 300 ตัวอย่าง				/	/	/												
4) เก็บข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับต้นทุนค่าเดินทาง อาหาร ที่พัก และคุณภาพชีวิต รพ.ละ 50 คน รวม 300 คน				/	/	/												
5) ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาตัวแปรที่จะใช้ในแบบจำลอง						/												
6) สสำรวจเชิงปริมาณเกี่ยวกับศักยภาพปัจจุบันของการให้บริการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยเครื่อง MS/MS 6 รพ.							/											
7) สัมภาษณ์เชิงลึก/หรือการสนทนากลุ่มผู้กำหนดนโยบาย ผู้นำนโยบายไปสู่การปฏิบัติ แพทย์ พยาบาลที่ให้บริการ และนักวิทยาศาสตร์ในห้องปฏิบัติการ รวม 78 คน										/	/	/						
8) วิเคราะห์ข้อมูล						/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
9) การทบทวนแบบจำลองโดยผู้เชี่ยวชาญ												/						
10) ประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น												/						
11) ร่างรายงานผลการศึกษา														/	/	/		
12) การทบทวนรายงานผลการศึกษาโดยผู้เชี่ยวชาญ																/		
13) จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์																	/	/

หมายเหตุ เนื่องจากสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อาจทำให้แผนและระยะเวลาในการดำเนินงานเปลี่ยนแปลง ซึ่งหากมีการเปลี่ยนแปลงแผนการดำเนินงานข้างต้น ทีมวิจัยจะแจ้งให้แหล่งทุนรับทราบเป็นลายลักษณ์อักษร

13. เอกสารอ้างอิง

1. พรสวรรค์ วสันต์. ตำรากุมารเวชศาสตร์พันธุกรรมเมตาบอลิกในเด็ก. กรุงเทพมหานคร: สาขาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2546.
2. Vatanavicharn N, Ratanarak P, Liammongkolkul S, Sathienkijkanchai A, Wasant P. Amino acid disorders detected by quantitative amino acid HPLC analysis in Thailand: an eight-year experience. Clin Chim Acta. 2012;413(13-14):1141-4.
3. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย และสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. E-Book Pediatric เรื่อง Genetics. กรุงเทพฯ 2542. Available from: <http://www.thaipediatrics.org/pages/Doctor/Detail/44/196>.
4. Therrell B LF, Eaton R, Frazier D, Hoffman G, Boyle C, et al. . MMWR [serial online] 2008 Impact of Expanded Newborn Screening-United States, 2006 2008 [Available from: Available from: URL:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5737a2.htm>.
5. Yamaguchi S, Purevusrin J, Kobayashi H. Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. J Jap Soc Mass Screen. 2013;23:270-6.
6. Niu DM, Chien Yh Fau - Chiang C-C, Chiang Cc Fau - Ho H-C, Ho Hc Fau - Hwu W-L, Hwu Wl Fau - Kao S-M, Kao Sm Fau - Chiang S-H, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. (1573-2665 (Electronic)).
7. Shi XT, Cai J, Wang YY, Tu WJ, Wang WP, Gong LM, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism in mainland china: 30 years of experience. JIMD Rep. 2012;6:79-83.
8. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. Mol Genet Metab. 2014;113(1-2):53-61.
9. Padilla C. Case detection of selected inherited disorders through expanded newborn screening in the Philippines. Acta Medica Philippina. 2012;46:24-9.
10. นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์, สมพร เหลี่ยมมงคลกุล พว. ข้อเสนอพัฒนาสิทธิประโยชน์สำหรับการตรวจกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (Expanded Newborn Screening) และการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (Inborn Errors of Metabolism) ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติปี 2562.
11. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. Mol Genet Metab. 2011;104(4):470-5.
12. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

13. Lowry RB, Tischler B, Cockcroft WH, Renwick DH. Incidence of phenylketonuria in British Columbia, 1950-1971. *Can Med Assoc J.* 1972;106(12):1299-302.
14. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
15. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):13-5.
16. Thomason MJ LJ, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, Wilcox AH, Seymour CA. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med.* 1998 Sep;20(3):331-43.
17. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health.* 2018;8(2):021102.
18. de Bitencourt FH, Schwartz IVD, Vianna FSL. Infant mortality in Brazil attributable to inborn errors of metabolism associated with sudden death: a time-series study (2002–2014). *BMC Pediatrics.* 2019;19(1):52.
19. Goel H, Lusher A, Boneh A. Pediatric Mortality Due to Inborn Errors of Metabolism in Victoria, Australia: A Population-Based Study. *JAMA.* 2010;304(10):1070-2.
20. Vatanavicharn N, Ratanarak P, Liammongkolkul S, Sathienkijkanchai A, Wasant P. Amino acid disorders detected by quantitative amino acid HPLC analysis in Thailand: an eight-year experience. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2012;413(13-14):1141-4.
21. Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1981-90.
22. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. ‘Classical’ organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2006;29(2):383-9.
23. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(3):57-9.
24. พรสวรรค์ วสันต์. การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด (Newborn screening). สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเขต 13 กรุงเทพมหานคร ร่วมกับ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. 2554:158.
25. Armstrong MD, Shaw KN, Robinson KS. Studies on phenylketonuria. II. The excretion of o-hydroxyphenylacetic acid in phenylketonuria. *J Biol Chem.* 1955;213(2):797-804.
26. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics.* 1963;32:338-43.

27. McCabe L, Kuhlman K, McCabe ERB. Reliability of the guthrie bacterial inhibition assay (BIA) for phenylalanine. *Pediatr Res.* 1985;19(4):316.
28. Mak CM, Lee H-CH, Chan AY-W, Lam C-W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2013;50(6):142-62.
29. Chen B, Mei J, Kalman L, Shahangian S, Williams I, Gagnon MB, et al. Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2012;61(RR-2):1-37.
30. Clarke JTR. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases.* 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
31. เอกสารประกอบการประชุม กุมารแพทย์ สาขาเวชพันธุศาสตร์ ประเทศไทย.
32. Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr.* 2002;141(4):524-31.
33. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics.* 2002;110(4):781-6.
34. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(12):iii, 1-121.
35. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr.* 2005;94(8):1126-36.
36. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S280-6.
37. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S287-95.
38. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97.
39. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia. *Pediatrics.* 2009;123(2):451.
40. Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health.* 2012;15(5):613-21.
41. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr.* 2012;12:60.

42. Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kolker S, Lindner M, Burgard P. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:167.
43. Lee HH, Mak CM, Poon GW, Wong KY, Lam CW. Cost-benefit analysis of hyperphenylalaninemia due to 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (PTPS) deficiency: for consideration of expanded newborn screening in Hong Kong. *J Med Screen.* 2014;21(2):61-70.
44. Khneisser I, Adib S, Assaad S, Megarbane A, Karam P. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Screen.* 2015;22(4):182-6.
45. Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy.* 2009;89(3):252-60.
46. Wilcken B. Newborn screening for all identifiable disorders with tandem mass spectrometry is cost effective: the negative case. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):36-3.
47. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009;124(2):e241-8.
48. Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. *PloS one.* 2015;10(8):e0134782-e.
49. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
50. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการประชุมคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ครั้งที่ 2/2556. 22 พฤษภาคม พ.ศ.2556.
51. Pomerantz DJ, Ferdinandusse S, Cogan J, Cooper DN, Reimschisel T, Robertson A, et al. Clinical heterogeneity of mitochondrial NAD kinase deficiency caused by a NADK2 start loss variant. *Am J Med Genet A.* 2018;176(3):692-8.