1. ชื่อโครงการ

ภาษาไทย	การพัฒนาแนวทางการเบิกจ่ายและการกำหนดราคาบริการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS) การประเมินเศรษฐศาสตร์ด้านขนาดการให้บริการ และการจัดทำแนวปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับระบบบริการและการส่งต่อในประเทศไทย เพื่อสนับสนุนการบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบประกันสุขภาพไทย
ภาษาอังกฤษ	Development of reimbursement and pricing guidelines for Next Generation Sequencing (NGS) diagnostic services, assessment of economies of scale, and establishment of appropriate service and referral pathways to support inclusion in Thailand's national health benefit package
คำสำคัญของการวิจัย	การเบิกจ่าย การตรวจรหัสพันธุกรรม Next generation sequencing การวิเคราะห์ต้นทุน การประหยัดจากขนาด
Keyword	reimbursement guideline, genetic testing, Next generation sequencing, cost analysis, economies of scale

หัวหน้าโครงการ

ชื่อ-นามสกุล	ภญ.ธมลวรรณ ดุลสัมพันธ์
หน่วยงาน	มูลนิธิเพื่อการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
โทรศัพท์	02-590-4549
โทรสาร	02-590-4369
E-mail address	thamonwan.d@hitap.net
โทรศัพท์มือถือ	096-209-4255

2. สรุปย่อโครงการวิจัย

Next generation sequencing (NGS) หรือเทคโนโลยีการถอดรหัสทางพันธุกรรม เป็นเทคโนโลยีที่มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม ซึ่งช่วยให้แพทย์สามารถวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมตามข้อมูลพันธุกรรมเฉพาะรายบุคคล (1, 2) ปัจจุบันประเทศที่มีรายได้สูงหลายประเทศ เช่น สหราชอาณาจักรและแคนาดา ได้นำเทคโนโลยี NGS มาใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรค และบรรจุการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในระบบบริการสุขภาพแห่งชาติ (3, 4)

ประเทศไทยมีโครงสร้างพื้นฐานของการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS ซึ่งริเริ่มโดยโครงการจีโนมิกส์ประเทศไทย (Genomics Thailand) อย่างไรก็ตาม บริการตรวจรหัสพันธุกรรมดังกล่าวมุ่งเน้นเพื่อสร้างฐานข้อมูลพันธุกรรมของคนไทยสำหรับการวิจัยด้านสุขภาพ (5) ปัจจุบันการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS ยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบประกันสุขภาพของประเทศไทยในทุกกรณี และยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์

จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อเป็นแนวทางประกอบการตัดสินใจของผู้กำหนดนโยบาย เนื่องจากการทราบข้อมูลรหัส

พันธุกรรมจากการใช้เทคโนโลยี NGS ก่อให้เกิดประโยชน์ทั้งต่อตัวผู้ป่วยเองและคนในครอบครัว อีกทั้งเทคโนโลยี NGS สามารถวินิจฉัยได้หลายโรคในคราวเดียว การใช้ข้อมูลจากการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่พิจารณาทีละโรคอาจไม่ครอบคลุมถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด เพราะละเลยเรื่องความประหยัดจากการให้ประโยชน์หลายอย่างร่วมกัน ดังนั้น การพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS จึงจำเป็นที่จะต้องให้ความสำคัญกับปัจจัยที่สร้างคุณค่าของเทคโนโลยีอย่างรอบด้าน การศึกษานี้จึงใช้หลักการตัดสินใจแบบหลายหลักเกณฑ์ (multi-criteria decision analysis, MCDA) เป็นแนวทางในการพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS โดยข้อมูลที่ใช้ได้มาจากการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการร่วมกับผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย 7 กลุ่ม คือ ผู้กำหนดนโยบาย ผู้แทนคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ ผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์ นักวิชาการด้านสาธารณสุข เครือข่ายผู้ป่วย ผู้แทนจากภาคอุตสาหกรรม และผู้แทนจากหน่วยงานภาครัฐ ทั้งนี้ เพื่อให้การให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS สามารถนำไปใช้ในทางปฏิบัติได้จริงภายหลังจากการประกาศให้เป็นสิทธิประโยชน์ การศึกษานี้จะพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติที่ดีในประเทศไทย (Best practices in Thailand)

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วยของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS และการประหยัดต่อขนาด (economies of scale) เพื่อประมาณการณ์ขนาดต้นทุนต่อหน่วยของหน่วยบริการที่มีศักยภาพหรือปริมาณการให้บริการต่ำกว่าได้ เนื่องจากความคุ้มค่าของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS มีความสัมพันธ์กับจำนวนผู้รับบริการ ข้อมูลต้นทุนได้มาจากการเก็บข้อมูลการใช้ทรัพยากรตามกิจกรรมของแต่ละหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับบริการฯ และวิเคราะห์ต้นทุนด้วยวิธีมาตรฐาน ผลการศึกษาต้นทุนต่อหน่วยนี้จะเป็นเครื่องมือที่ช่วยกำหนดราคาเบิกจ่ายของเทคโนโลยี NGS ที่เหมาะสม และยังสามารถใช้อ้างอิงในการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในโรคต่าง ๆ ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาโครงสร้างของต้นทุนนี้จะนำมาพัฒนาเป็นเว็บไซต์คำนวณต้นทุนต่อหน่วยและจุดที่มีความประหยัดต่อขนาด เพื่อให้หน่วยงานที่จัดบริการสามารถคำนวณต้นทุนของตนเองได้

เนื่องจากประเทศไทยยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์ ในการพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ซึ่งแนวทางการประเมินความคุ้มค่าที่ใช้ในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดหลายประการดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ทั้งนี้ผู้วิจัยพิจารณาว่าจะมีการร้องขอจากผู้มีส่วนได้เสียมายังสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติให้พิจารณาเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการ NGS สำหรับการวินิจฉัยโรคต่าง ๆ มากขึ้นในอนาคต จึงมีความจำเป็นที่ระบบประเมินเทคโนโลยีในประเทศไทยจะต้องศึกษาทางออกที่เหมาะสมในการสนับสนุนผู้กำหนดนโยบาย ได้แก่ คณะอนุกรรมการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์และขอบเขตบริการภายใต้คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ให้สามารถพิจารณาเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการ NGS สำหรับการวินิจฉัยโรคต่าง ๆ ได้อย่างเป็นระบบ ในระยะเวลาอันสั้น มีความยุติธรรมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม และส่งเสริมให้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมีประสิทธิภาพและมีความยั่งยืน

3. รายละเอียดของโครงการ

3.1 ที่มาและความสำคัญ

การวินิจฉัยที่แม่นยำเป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยให้แพทย์วางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม (6) ปัจจุบันเทคโนโลยี Next generation sequencing (NGS) หรือเทคโนโลยีการถอดรหัสทางพันธุกรรม ได้แก่ การตรวจ whole exome sequencing (WES) ซึ่งเป็นการตรวจเฉพาะ DNA ส่วนที่มีการถอดรหัสเป็นโปรตีน (coding region) และ whole genome sequencing (WGS) ที่เป็นการตรวจ DNA โดยการอ่านลำดับเบสทุกตัวที่เป็นสารพันธุกรรมในร่างกายทั้งหมด (7) ได้เข้ามามีบทบาททางการแพทย์อย่างมาก เนื่องจากสามารถวินิจฉัยโรคได้แม่นยำและรวดเร็ว ซึ่งการทราบความผิดปกติของพันธุกรรมหรือยีนจะช่วยในการพยากรณ์โรคให้สอดคล้องกับสาเหตุของโรคบนพื้นฐานของพันธุกรรมเฉพาะรายบุคคล และนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม (1, 2)

สหราชอาณาจักรเป็นหนึ่งในประเทศที่ภาครัฐสนับสนุนให้การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคโนโลยี NGS สามารถเบิกจ่ายได้ในระบบบริการสุขภาพแห่งชาติ (National Health Service, NHS) ซึ่งจุดเริ่มต้นของการประกาศให้เป็นนโยบายเกิดจากโครงการถอดรหัสพันธุกรรม 100,000 Genomes หรือ Genomics England 100,000 Genomes Project ที่ให้ผู้ป่วยในระบบ NHS ที่สงสัยการเป็นโรคทางพันธุกรรม (suspected genetic diseases, SGD) หรือผู้ป่วยโรคมะเร็ง เข้ารับการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี WGS ได้อย่างเท่าเทียม เช่นเดียวกับประเทศแคนาดา ที่ประกาศให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี WES สามารถเบิกจ่ายได้ตามเงื่อนไขที่กำหนด แต่การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี WGS ยังไม่ครอบคลุมในระบบบริการสุขภาพแห่งชาติ อย่างไรก็ดี มีการกำหนดกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะที่รับบริการตรวจ WES เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการบกพร่องทางพัฒนาการทางประสาท (neurodevelopmental indications) ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์สำหรับโรคที่เป็นแต่กำเนิด (medical or congenital indications) เป็นต้น (3, 4) จะเห็นได้ว่า สิทธิประโยชน์การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS จะกำหนดโรคหรือกลุ่มอาการของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดจากการใช้เทคโนโลยีในการดูแลรักษาผู้ป่วย อีกทั้งยังเป็นการจัดสรรงบประมาณของระบบสาธารณสุขให้มีประสิทธิภาพอีกด้วย

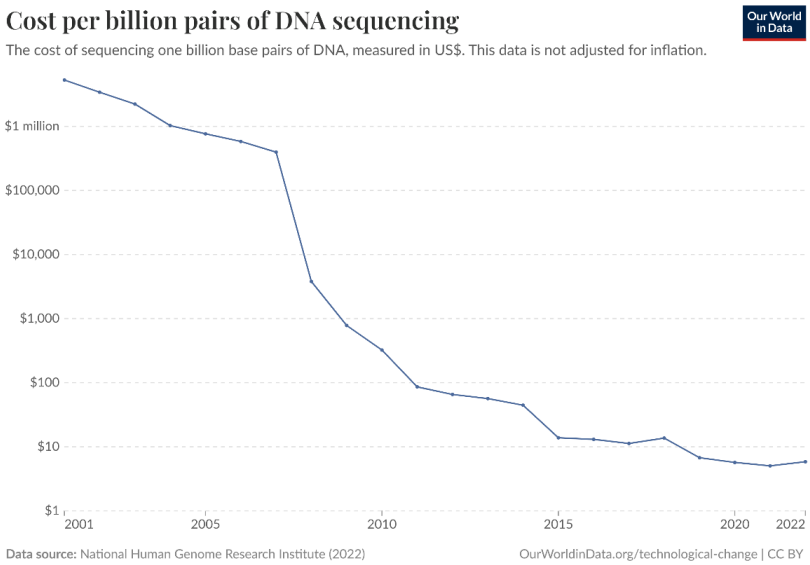
ประเทศไทยได้เห็นถึงความสำคัญของการนำเทคโนโลยี NGS มาใช้ทางการแพทย์ ในปีพ.ศ. 2562 ได้มีการกำหนดแผนปฏิบัติการบูรณาการจีโนมิกส์ประเทศไทย หรือ Genomics Thailand โดยมีวิสัยทัศน์เพื่อให้ “ประเทศไทยเป็นผู้นำด้าน Genomic medicine ระดับอาเซียน ภายใน 5 ปี ประชาชนไทยสามารถเข้าถึงบริการด้าน Genomic medicine อย่างมีคุณภาพ” การศึกษาพันธุศาสตร์จีโนมระดับประชากรนี้มุ่งเป้าที่ผู้ป่วย 5 กลุ่มโรค ได้แก่ กลุ่มโรคมะเร็ง โรคหายาก โรคติดเชื้อ โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง และกลุ่มเภสัชพันธุศาสตร์ ปัจจุบันมีเครือข่ายสถาบันวิจัยทางคลินิกกระจายอยู่ทุกภูมิภาคในประเทศไทย (5) เห็นได้ว่า ประเทศไทยมีโครงสร้างพื้นฐานที่รองรับการตรวจทางพันธุศาสตร์ แม้ว่าที่ผ่านมาการตรวจทางพันธุศาสตร์จะมุ่งเน้นที่การสร้างฐานข้อมูลพันธุกรรมอ้างอิงของคนไทย เพื่อให้นักวิจัยใช้ข้อมูลในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสุขภาพของคนไทย ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาให้มีความจำเพาะและมีประสิทธิภาพ

ประเทศไทยมีการพิจารณาเทคโนโลยีทางสุขภาพเพื่อบรรจุเข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงบริการที่มีประสิทธิภาพและส่งเสริมความเท่าเทียมในระบบสุขภาพ ปัจจุบันมีการเสนอหัวข้อการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ผ่านกระบวนการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยมี 7 หัวข้อการศึกษาของการใช้ WES สำหรับวินิจฉัยโรคหายาก ที่ผ่านการจัดลำดับความสำคัญ คือ 1) Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) 2) โรคลมชักไม่ตอบสนองต่อยากันชักในทารก (Drug resistance epilepsy) 3) ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิ (Primary

immunodeficiency) 4) Autoinflammatory diseases 5) Usher syndrome 6) Rare hereditary hemolytic anemias และ 7) Pendred syndrome ซึ่งคณะอนุกรรมการกำหนดประเภทและขอบเขตในการให้บริการสาธารณสุขอนุมัติให้ดำเนินการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ (health economic evaluation) เป็นเครื่องมือสำคัญที่ช่วยสนับสนุนการตัดสินใจจัดลำดับความสำคัญของเทคโนโลยีด้านสุขภาพให้มีความโปร่งใส (8) ที่ผ่านมามีการประเมินความคุ้มค่าฯ ของการตรวจรหัสพันธุกรรม NGS สำหรับการวินิจฉัยโรคต่าง ๆ เช่น โรคลมชัก (ประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย) (9) โรคทางพันธุกรรม (10) และโรคมะเร็ง (11, 12) อย่างไรก็ตาม การประเมินความคุ้มค่าฯ พิจารณาเพียงผลลัพธ์ทางสุขภาพที่อยู่ในรูปของอรรถประโยชน์เพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจไม่ครอบคลุมประโยชน์ด้านอื่นที่ได้จากการตรวจพบความผิดปกติของพันธุกรรม เช่น การพบยีนกลายพันธุ์ที่ก่อโรคอื่นซึ่งไม่ตรงกับโรคที่ต้องการตรวจวินิจฉัย (secondary finding) หรือการพบยีนกลายพันธุ์ในผู้ป่วยนำไปสู่การคัดกรองโรคของคนในครอบครัว ซึ่งจะช่วยให้คนในครอบครัวของผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการป้องกันและรักษาได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น (13)

นอกจากนี้ การประเมินความคุ้มค่าฯ โดยทั่วไปจะเป็นการศึกษาผู้ป่วยทีละโรคหรือทีละอาการ ซึ่งอาจไม่เหมาะสมสำหรับเทคโนโลยี NGS ที่สามารถวินิจฉัยได้หลายโรคในคราวเดียว (2) หากทำการประเมินความคุ้มค่าฯ ทีละโรคอาจเกิดการประมาณคุณค่าของการใช้เทคโนโลยี NGS ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง หรือละเลยเรื่องความประหยัดจากการให้ประโยชน์หลายอย่างร่วมกัน หรือ economies of scope ซึ่งเป็นความได้เปรียบทางต้นทุนที่เกิดขึ้นเมื่อเทคโนโลยีสามารถให้บริการหรือให้ประโยชน์หลายอย่างในกระบวนการเดียวกัน หรือใช้ทรัพยากรร่วมกันแล้วทำให้ต้นทุนรวมลดลงกว่าการให้บริการทีละอย่างแยกกัน เช่นในกรณีนี้คือการวินิจฉัยแยกโรคได้หลายโรคพร้อม ๆ กัน อีกทั้ง ความคุ้มค่าของการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS ยังขึ้นอยู่กับจำนวนคนไข้ที่เข้ารับบริการ การตรวจผู้ป่วยจำนวนมากมีผลให้ต้นทุนของการตรวจลดลง ซึ่งปัจจุบันต้นทุนของการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS ลดลงอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับในอดีต เป็นผลมาจากการแข่งขันที่เพิ่มขึ้นและเทคโนโลยีที่ก้าวหน้า (รูปที่ 1) (14)



รูปที่ 1 ต้นทุนของการตรวจรหัสพันธุกรรมที่ผันแปรตามเวลา

ปัจจุบันการตรวจรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS ไม่สามารถเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพในทุกกรณี ซึ่งการจัดลำดับความสำคัญของเทคโนโลยีที่มีคุณค่าหลายด้านอย่างเทคโนโลยี NGS การพิจารณาเพียงผลการศึกษาความคุ้มค่าฯ สำหรับวินิจฉัยโรคใดโรคหนึ่งอาจไม่เพียงพอ จึงควรพิจารณาปัจจัยที่สนับสนุนประสิทธิผลด้านอื่นด้วย การศึกษานี้จึงมุ่งพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS โดยใช้หลักการตัดสินใจแบบหลายหลักเกณฑ์ (multi-criteria decision analysis, MCDA) เพื่อเป็นแนวทางประกอบการตัดสินใจของผู้กำหนดนโยบาย

อย่างไรก็ดี ประเทศไทยมีโครงสร้างพื้นฐานสำหรับให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS กระจายอยู่ทั่วภูมิภาคของประเทศไทย เช่น โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เป็นต้น ซึ่งสถานพยาบาลเหล่านี้มีความพร้อมในการให้บริการฯ และสามารถรองรับการส่งตรวจภายในประเทศได้ (9) การศึกษานี้จะพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย เพื่อรองรับการขยายระบบการให้บริการเมื่อมีการประกาศให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นสิทธิประโยชน์ ผ่านการสัมภาษณ์ผู้ปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่มีการให้บริการฯ

นอกจากนี้ ยังศึกษาต้นทุนต่อหน่วยของการให้บริการและการประหยัดจากขนาด (economies of scale) ซึ่งจะเป็นเครื่องมือที่ช่วยกำหนดราคาเบิกจ่ายที่เหมาะสม ทำให้เกิดการบริหารงบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ โดยที่ภาครัฐ ประชาชน โรงพยาบาล และภาคเอกชนได้รับประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

3.2 การทบทวนวรรณกรรม

(1) เทคโนโลยีการวิเคราะห์รหัสพันธุกรรม

- **พัฒนาการของเทคโนโลยีการวิเคราะห์รหัสพันธุกรรม**

เทคโนโลยีสำหรับการอ่านผลำดับดีเอ็นเอได้พัฒนาอย่างก้าวกระโดดในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา (15-19) นำไปสู่ความก้าวหน้าที่สำคัญในการหาลำดับดีเอ็นเอ และเกิดการแบ่งยุคของเทคโนโลยีการหาลำดับออกเป็นสามยุคหรือสามเจเนอเรชันของเทคโนโลยีการหาลำดับดีเอ็นเอ ดังนี้

<u>(1) เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่หนึ่ง (First-generation sequencing platforms)</u>

Frederick Sanger ได้นำเสนอเทคนิค chain termination sequencing ที่อาศัยการใช้ dideoxynucleotides (ddNTPs) เพื่อยุติการยืดตัวของสายดีเอ็นเอระหว่างกระบวนการจำลอง ทำให้สามารถอ่านลำดับดีเอ็นเอได้ยาวหลายร้อยเบส ด้วยความแม่นยำสูงและความเสถียรของวิธีการ เทคนิคนี้จึงได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางและกลายเป็นมาตรฐานในการสร้างข้อมูลลำดับพันธุกรรม (20, 21)

การพัฒนาเทคโนโลยีเชิงอุตสาหกรรมเริ่มก้าวหน้าอย่างชัดเจนในปี ค.ศ. 1987 เมื่อมีการพัฒนาเครื่องหาลำดับพันธุกรรมแบบอัตโนมัติเครื่องแรก คือ Applied Biosystems ABI 370 ซึ่งใช้ ddNTPs ที่ติดฉลากเรืองแสงร่วมกับเทคนิค capillary electrophoresis ช่วยให้การหาลำดับพันธุกรรมมีความรวดเร็ว เที่ยงตรง และรองรับการทำงานในระดับ high-throughput ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น (22-24) เครื่อง ABI 370 จึงกลายเป็นมาตรฐานอุตสาหกรรม และการพัฒนารุ่นถัดมาทำให้สามารถอ่านลำดับได้ยาวขึ้นและผลิตข้อมูลปริมาณมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

<u>(2) เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สอง (Second-generation sequencing platforms)</u>

เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สอง หรือที่มักเรียกรวม ๆ ว่า Next generation sequencing (NGS) เป็นเทคโนโลยี high-throughput sequencing ซึ่งสามารถหาลำดับเบสได้จำนวนมากในเวลาอันรวดเร็ว แตกต่างจากเทคนิค Sanger แบบดั้งเดิมที่สามารถหาลำดับทีละสายเท่านั้น การหาลำดับด้วย NGS จึงสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ทั้งในงานวิจัยจีโนมิกส์และการวินิจฉัยทางคลินิก

แพลตฟอร์มที่ใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ Roche 454 sequencing ซึ่งอาศัยเทคนิค pyrosequencing อีกหนึ่งแพลตฟอร์มคือ Ion Torrent sequencing ซึ่งตรวจจับการปล่อยไอออนของไฮโดรเจนระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอเพื่อกำหนดลำดับเบส อย่างไรก็ตาม แพลตฟอร์มที่ได้รับความนิยมมากที่สุด คือ Illumina sequencing ใช้หลักการ sequencing-by-synthesis โดยอาศัย reversible dye terminators นอกจากนี้ยังมี SOLiD sequencing (Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection) ซึ่งใช้วิธี ligation-based พร้อม reversible terminators ในการหาลำดับดีเอ็นเอ

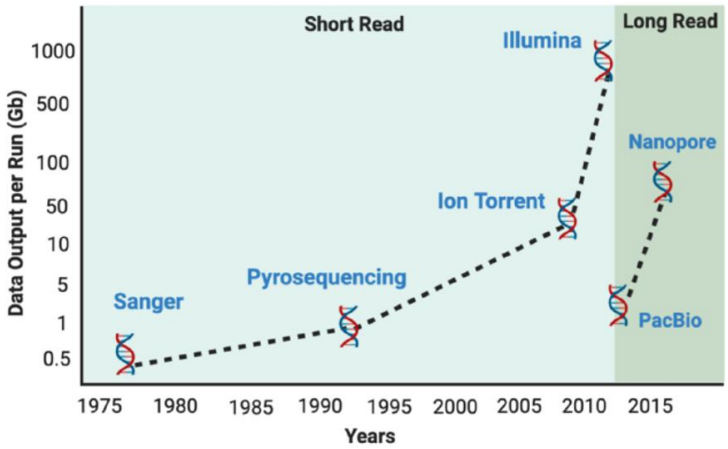
เทคโนโลยี NGS มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนางานพันธุศาสตร์ทางคลินิก โดยช่วยให้สามารถดำเนินการวิเคราะห์ยีนจำนวนมากได้พร้อมกันอย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งในด้านความรวดเร็ว ความถูกต้อง และความคุ้มค่า เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิคแบบดั้งเดิม (25-27)

<u>(3) เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สาม (Third-generation sequencing platforms)</u>

เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สามเป็นความก้าวหน้าล่าสุดของการหาลำดับพันธุกรรม มีความสามารถในการอ่านลำดับเบสสายยาว (long read sequencing technology) ซึ่งอ่านได้ครั้งละมากกว่า 10,000 นิวคลีโอไทด์ ถือเป็นการแก้ข้อจำกัดของเทคโนโลยียุคก่อนหน้า (เทคโนโลยีการอ่านลำดับเบสสายสั้น (short read sequencing technology) ซึ่งอ่านได้ครั้งละไม่เกิน 150 นิวคลีโอไทด์

ตัวอย่างเทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สาม ได้แก่ PacBio Sequencing ซึ่งใช้หลักการ single-molecule, real-time (SMRT) โดยใช้ nucleotide ที่ติดฉลากด้วยฟลูออเรสเซนซ์ ทำให้สามารถอ่านลำดับดีเอ็นเอยาวได้ถึงหลายหมื่นเบส อีกเทคโนโลยีหนึ่งคือ Oxford Nanopore sequencing ซึ่งอาศัยเทคโนโลยี nanopore โดยให้สายดีเอ็นเอเดี่ยวผ่าน nanopore และวัดการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าเพื่อกำหนดลำดับเบสของดีเอ็นเอ วิธีนี้ให้ความสามารถในการอ่านลำดับยาวและวิเคราะห์แบบเรียลไทม์ (Real-time analysis)

พัฒนาการของเทคโนโลยีการวิเคราะห์รหัสทางพันธุกรรม (Sequencing Technologies) จากยุคที่หนึ่งถึงสาม แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 พัฒนาการของเทคโนโลยีการวิเคราะห์รหัสทางพันธุกรรม (Sequencing Technologies)

ที่มา: Satam และคณะ (2024) (28)

เทคโนโลยี NGS ที่กล่าวถึงในการศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะเทคโนโลยี NGS ยุคที่สอง (Second-generation sequencing) เท่านั้น

- **หลักการและกระบวนการวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing**

เทคโนโลยี NGS แบ่งออกเป็น 3 วิธีการหลัก ได้แก่

(1) การตรวจด้วยแผงยีนแบบจำเพาะ หรือ Targeted gene panels

การตรวจด้วย Targeted gene panels หรือ NGS gene panels เป็นการวิเคราะห์ชุดยีนเฉพาะกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับโรคหรือภาวะทางคลินิกที่ทราบแล้ว โดยในการตรวจจะครอบคลุมเพียงชุดยีนที่กำหนดไว้ล่วงหน้า ซึ่งมักมีจำนวนประมาณ 50–500 ยีน ขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของโรคและวัตถุประสงค์การตรวจ การจำกัดขอบเขตการตรวจเฉพาะยีนที่เกี่ยวข้องช่วยให้การวิเคราะห์มีความไวสูง (high analytical sensitivity) เนื่องจากการตรวจสอบลำดับเป้าหมายอย่างละเอียดและครอบคลุม (deep coverage) (29)

ในทางคลินิก Targeted gene panels มีความสำคัญอย่างยิ่งเมื่ออาการของผู้ป่วยบ่งชี้ถึงกลุ่มโรคที่ทราบลักษณะชัดเจนและมีความหลากหลายทางพันธุกรรม เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathies) โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disorders) โรคจอประสาทตาที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (inherited retinal dystrophies) ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่สืบทอดทางพันธุกรรม (inherited

immunodeficiencies) ภาวะเสี่ยงมะเร็งทางพันธุกรรม (inherited cancer predispositions) และการดูแลรักษามะเร็งเนื้อเยื่อแข็ง (solid tumour management) (28, 30-33)

อย่างไรก็ตาม แผงยีนเหล่านี้สามารถปรับปรุงและอัปเดตเพิ่มเติมยีนใหม่ได้เมื่อมีการยืนยันความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมกับโรคใหม่ ทำให้ Targeted gene panels เป็นเครื่องมือที่มีความยืดหยุ่นสูง และเหมาะสมสำหรับการประยุกต์ใช้ในการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) (34)

(2) การอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับเอ็กโซม หรือ whole exome sequencing (WES)

Whole exome sequencing (WES) เป็นวิธีการวินิจฉัยทางพันธุกรรมที่มีความครอบคลุมมากกว่า Targeted gene panels เนื่องจากสามารถถอดรหัสและวิเคราะห์บริเวณรหัสโปรตีน (protein-coding regions) คิดเป็นประมาณร้อยละ 2 ของจีโนมทั้งหมด ซึ่งเป็นบริเวณที่มีตัวแปรทางพันธุกรรมที่ก่อโรคส่วนใหญ่อยู่ นอกจากนี้ WES ยังแตกต่างจาก Targeted gene panels ตรงที่ไม่ได้จำกัดเฉพาะชุดยีนที่กำหนดไว้ล่วงหน้า จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในกรณีที่สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคยังไม่ชัดเจน (35-37)

WES ได้เข้ามามีบทบาทในการวินิจฉัยกลุ่มโรคที่เกิดจากหลายปัจจัยและมีสาเหตุทางพันธุกรรมที่ไม่ชัดเจน (multifactorial diseases with poorly defined genetic etiologies) ไม่ว่าจะเป็นโรคพัฒนาการสมอง (neurodevelopmental disorders) เช่น ออทิสติกสเปกตรัม (autism spectrum disorder) ความบกพร่องทางสติปัญญา (intellectual disability) โรคจิตเวช (psychiatric disorders) หรือโรคเมตาบอลิก (metabolic conditions) นอกจากนี้ การใช้ WES จะช่วยให้สามารถระบุตัวแปรทางพันธุกรรมที่หายากหรือยีนใหม่ (rare or novel variants) ทั่วทั้ง exome ได้ ซึ่งส่งผลต่อทั้งความแม่นยำในการวินิจฉัยและการค้นพบยีนใหม่ (35, 36, 38-42)

นอกจากนี้ เมื่อใช้ WES ในการวิเคราะห์แบบ trio-based analysis (การวิเคราะห์สารพันธุกรรมของผู้ป่วยร่วมกับพ่อแม่) จะสามารถตรวจพบตัวแปร de novo ตัวแปรสืบทอด หรือ compound heterozygous variants ซึ่งให้ข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับโครงสร้างและลักษณะของปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคซับซ้อน (genetic architecture of complex diseases) แม้ว่าการวิเคราะห์ด้วย WES จะใช้เวลาและทรัพยากรมากกว่า และมีความเสี่ยงในการพบผลพันธุกรรมแฝง (incidental findings) แต่ WES ยังคงเป็นเครื่องมือสำคัญในสาขาเวชพันธุศาสตร์ทางคลินิกสมัยใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่วิธีการวินิจฉัยมาตรฐานไม่สามารถให้ผลที่ชัดเจนได้

(3) การอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับจีโนม หรือ whole genome sequencing (WGS)

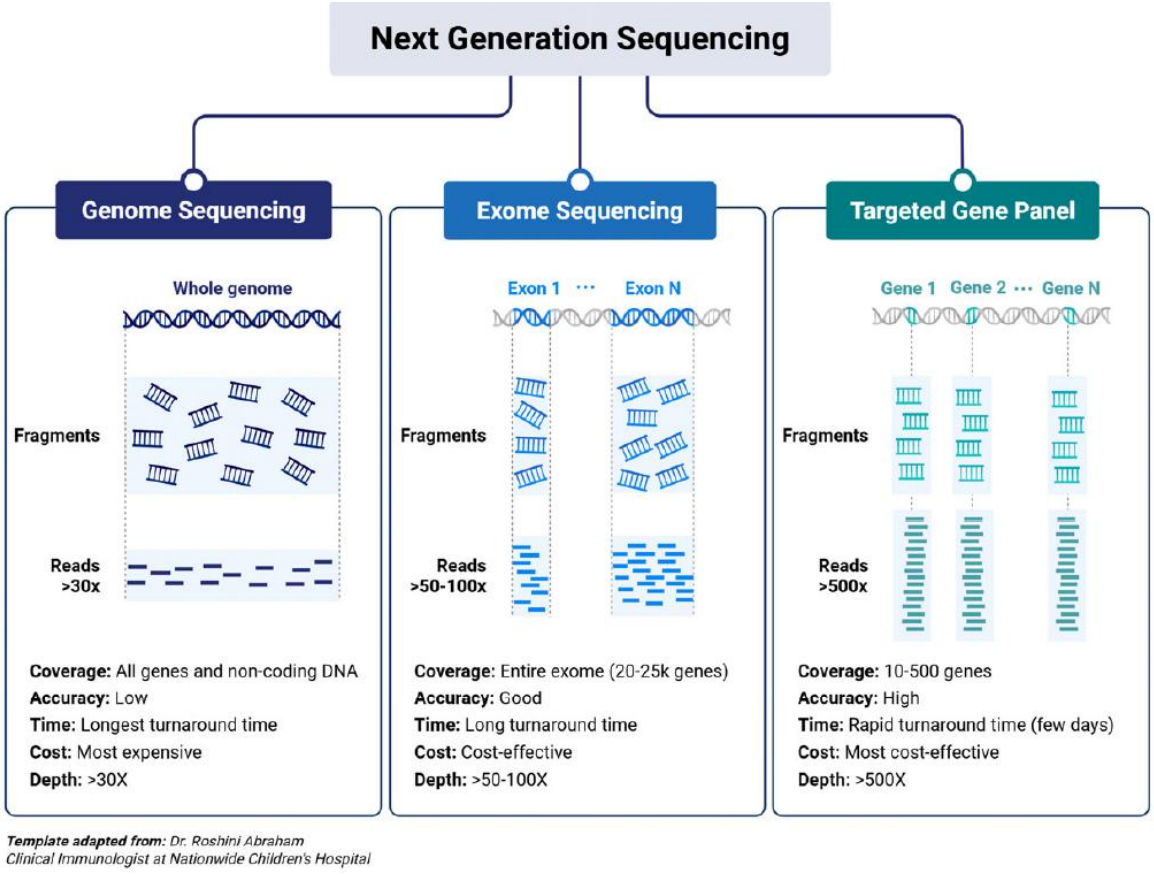
Whole genome sequencing (WGS) เป็นการวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในระดับจีโนม ครอบคลุมบริเวณรหัสโปรตีน (coding regions) และบริเวณที่ไม่เข้ารหัส (non-coding regions) (43, 44) ทำให้สามารถให้ภาพรวมของจีโนมมนุษย์ได้ครบถ้วนที่สุด แตกต่างจาก Targeted gene panels หรือ WES ตรงที่ WGS สามารถตรวจพบตัวแปรทางพันธุกรรมได้หลากหลายชนิดมากกว่า รวมถึงตัวแปรโครงสร้าง (structural variants) ความแปรผันของจำนวนสำเนา (copy number variations, CNVs) และการกลายพันธุ์ในอินทรอนเชิงลึก (deep intronic mutations)

แม้ว่าการตรวจด้วย WGS จะมีค่าใช้จ่ายสูง มีปริมาณข้อมูลขนาดใหญ่ และมีความซับซ้อนในการตีความผลซึ่งยังคงเป็นความท้าทาย แต่ WGS มีคุณค่าอย่างยิ่งโดยเฉพาะในกรณีที่การวินิจฉัยมาตรฐานไม่สามารถให้ผลสรุปได้และในโรคที่เกิดจากหลายปัจจัย (multifactorial diseases) เช่น โรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) ซึ่งวิธีการตรวจทางพันธุกรรมแบบมาตรฐานไม่สามารถระบุสาเหตุได้ (45)

ตารางที่ 1 วิธีการตรวจด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing: การตรวจด้วยแผงยีนแบบจำเพาะ การอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับเอ็กโซม และการอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับจีโนม

	Targeted Gene Panels	WES	WGS
บริเวณที่ทำการวิเคราะห์	ตรวจเฉพาะกลุ่มยีนที่สนใจ (50–500 ยีน)	บริเวณ exon ที่เป็นรหัสโปรตีนทั้งหมด (~ ร้อยละ 1-2 ของจีโนม)	บริเวณ genome
จำนวนเฉลี่ยของ reads ที่จัดเรียงตรงกับจีโนมอ้างอิง	5-20 ล้าน	50-100 ล้าน	600-900 ล้าน
ความสม่ำเสมอของความครอบคลุมการหาลำดับพันธุกรรม	สูงมากเฉพาะในบริเวณเป้าหมายที่เลือกตรวจ (targeted region)	ผลลัพธ์ไม่คงที่ ขึ้นกับ capture efficiency	ความลึกของการอ่านลำดับสูงและกระจายอย่างสม่ำเสมอในบริเวณที่ต้องการวิเคราะห์
โอกาสในการค้นพบยีนใหม่	ไม่มี เนื่องจากการตรวจจะครอบคลุมยีนเฉพาะที่อยู่ใน panel ที่เลือกตรวจเท่านั้น	ปานกลาง	สูง
ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	ภาวะหรือโรคที่มีฟีโนไทป์ชัดเจนและมีข้อมูลยีนก่อโรคที่ได้รับการยืนยัน - ข้อมูลจำกัด ไม่ครอบคลุมยีนที่ไม่อยู่ใน panel - ต้องมีความรู้ล่วงหน้าว่าจะตรวจยีนใด	โรคหายาก โรคทางระบบประสาทและจิตเวช และลักษณะทางคลินิกหรืออาการที่มีหลายปัจจัยและหลายลักษณะร่วมกัน	กรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้แน่ชัดหรือโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม
ระยะเวลาการรายงานผล (turnaround time)	เร็ว	ปานกลาง	ช้า
ราคาการตรวจวินิจฉัย	ต่ำ	ปานกลาง	สูง
ตัวย่อ: WGS: whole-genome sequencing (การหาลำดับจีโนมทั้งหมด), WES: whole-exome sequencing (การหาลำดับเอ็กโซม)			

ที่มา: Brancato และคณะ (2025) (46)



รูปที่ 3 การหาลำดับพันธุกรรมด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing: การอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับจีโนม การอ่านลำดับสารพันธุกรรมระดับเอ็กโซม และการตรวจด้วยแผงยีนแบบจำเพาะ

ที่มา: Brancato และคณะ (2025) (46)

การประยุกต์ใช้กระบวนการวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยี NGS มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับรูปแบบการหาลำดับพันธุกรรมที่เลือกใช้ สำหรับการนำเทคโนโลยี NGS มาใช้ในการวินิจฉัยทางคลินิกจำเป็นต้องมีการกำหนดโครงสร้างของกระบวนการทำงานที่ชัดเจน ซึ่งผสานขั้นตอนทางชีววิทยาระดับโมเลกุลเข้ากับการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงชีวสารสนเทศ และการตีความผลทางคลินิกอย่างเป็นระบบ

ภาพรวมของขั้นตอนการทำงานของ NGS และการเปรียบเทียบระหว่าง targeted gene panel WES และ WGS มีดังนี้ (46) (รูปที่ 6)

(1) การเก็บตัวอย่างเลือด (blood sample): เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้เป็นแหล่งของดีเอ็นเอจีโนม

(2) การสกัดดีเอ็นเอ (DNA extraction): แยกดีเอ็นเอจีโนมออกจากตัวอย่างโดยใช้วิธีการสกัดมาตรฐาน

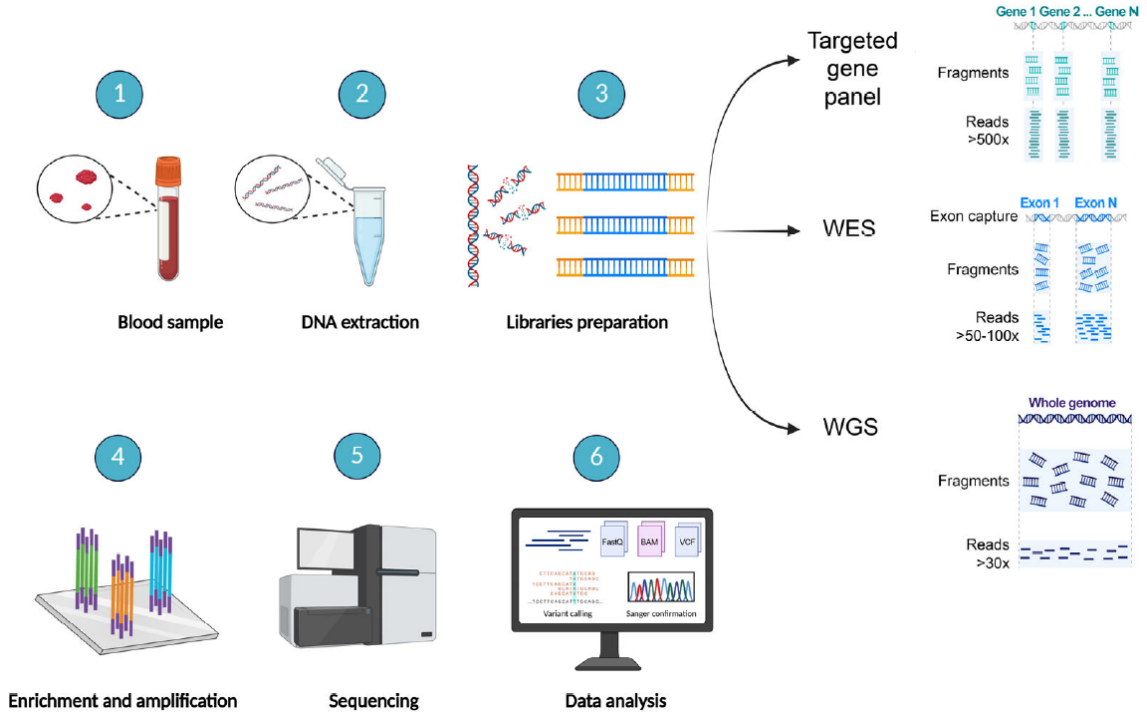
(3) การเตรียมดีเอ็นเอต้นแบบ (Libraries preparation): ทำให้ดีเอ็นเอแตกเป็นชิ้นส่วนแล้วเชื่อมต่ออะแดปเตอร์สำหรับการหาลำดับพันธุกรรมเพื่อสร้าง library ขั้นตอนนี้อาจแตกต่างกันไปตามวิธีการหาลำดับพันธุกรรม

(4) การเพิ่มปริมาณและการเพิ่มความเข้มข้นของบริเวณเป้าหมาย (Enrichment and amplification): กระบวนการนี้จะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้วิเคราะห์ กล่าวคือ กรณีตรวจด้วย targeted gene panels ที่บริเวณเป้าหมาย (regions of interest, ROIs) จะถูกจับด้วยเทคนิคแบบ

hybridization เพื่อเพิ่มความเข้มข้นเฉพาะชุดยีนที่เกี่ยวข้องกับโรค กรณีการตรวจด้วย WES จะจับบริเวณ exon ทั้งหมด และการตรวจด้วย WGS จะไม่มีขั้นตอน enrichment

(5) การหาลำดับพันธุกรรม (Sequencing): library ที่เตรียมจะถูกนำไปหาลำดับพันธุกรรมด้วยเครื่อง high-throughput sequencing ซึ่งให้ข้อมูลการอ่านลำดับเบสสายสั้น (short read sequencing technology) จำนวนหลายล้านรายการ

(6) การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis): การวิเคราะห์เชิงชีวสารสนเทศประกอบด้วยการจัดเรียงลำดับของ reads ให้ตรงกับจีโนมอ้างอิงและการระบุความแปรผันทางพันธุกรรม การวิเคราะห์ขั้นต่อไปประกอบด้วยการจำแนกตัวแปร การยืนยัน และการตีความผลทางคลินิก



รูปที่ 4 กระบวนการวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing และการเปรียบเทียบระหว่างการตรวจแบบ Targeted Gene Panel การหาลำดับจีโนมทั้งหมด และการหาลำดับเอ็กโซม

ที่มา: Brancato และคณะ (2025) (46)

(2) เทคโนโลยี Next generation sequencing กับบทบาททางคลินิก

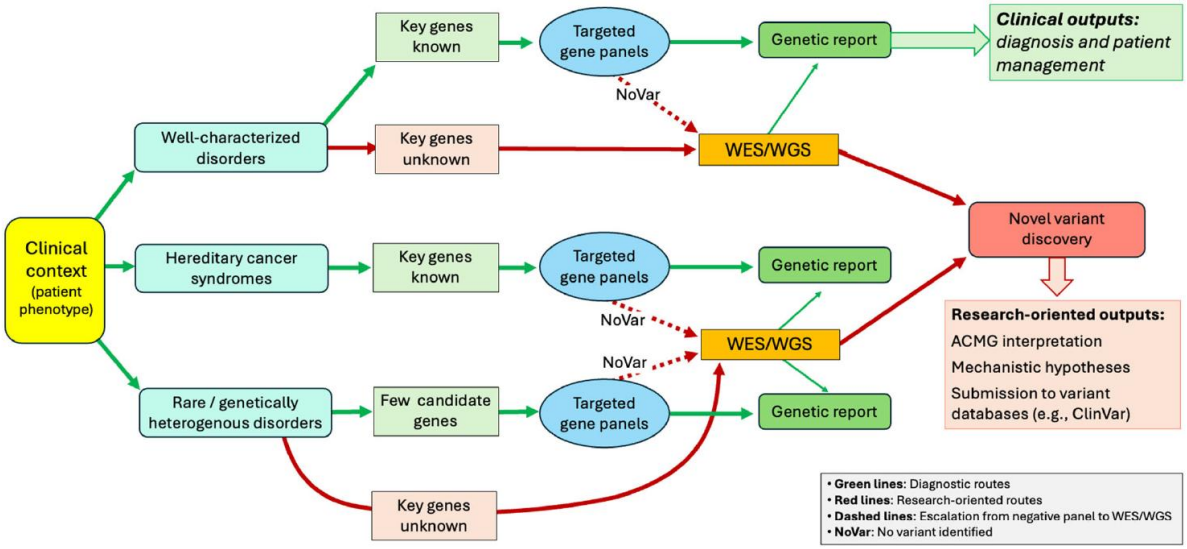
การเลือกวิธีตรวจด้วยเทคโนโลยี NGS ที่เหมาะสมที่สุดขึ้นอยู่กับบริบททางคลินิก ลักษณะของโรค และการพิจารณาอัตราการวินิจฉัยพบโรคหรือความสามารถของการตรวจในการหาสาเหตุหรือความผิดปกติที่ทำให้วินิจฉัยโรคได้ (diagnostic yield) ระยะเวลาการรายงานผล (turnaround time) และค่าใช้จ่าย

กรณีโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเพียงยีนเดียว (monogenic disorders) ที่ทราบยีนก่อโรคที่ชัดเจน การตรวจแบบ targeted gene panel เป็นวิธีการตรวจที่มีประสิทธิภาพที่สุดและแนะนำให้เลือกตรวจเป็นลำดับแรก (first-line approach) เนื่องจากให้ผลรวดเร็ว คุ้มค่า และช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยและแนวทางการดูแลผู้ป่วยได้โดยตรง

เมื่อการตรวจแบบจำเพาะไม่สามารถระบุความแปรผันที่เป็นสาเหตุได้หรือเมื่อยีนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคยังไม่ถูกค้นพบ การทำ WES จะเข้ามามีบทบาทในการตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรม WES จึงถูกนำมาใช้ในโรคหายากหรือโรคที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับยีน ที่มีความผิดปกติหลายยีน (47, 48)

แม้ว่าการตรวจ WGS จะให้ภาพรวมที่ครอบคลุมที่สุด เพราะรวมการวิเคราะห์ในบริเวณที่ไม่เข้ารหัส (non-coding regions) ครอบคลุมความแปรผันเชิงโครงสร้าง (structural variants) และการจัดเรียงจีโนมที่ซับซ้อน (complex genomic rearrangements) (48) แม้ว่าปัจจุบันการใช้ WGS จะยังไม่แพร่หลายในการวินิจฉัยปกติ เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายสูงและมีความซับซ้อนในการวิเคราะห์ แต่ WGS ได้เริ่มมีบทบามมากยิ่งขึ้นเมื่อการตรวจด้วย WES ไม่สามารถให้ผลที่ชัดเจน หรือเมื่อสงสัยความแปรผันเชิงโครงสร้าง หรือในบริบทงานวิจัยที่มุ่งเน้นการค้นพบความแปรผันใหม่ (49, 50)

กระบวนการตัดสินใจเลือกแนวทางการตรวจวินิจฉัยหลักและแนวทางการขยับระดับการตรวจตามบริบทของโรค แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 กระบวนการตัดสินใจเลือกแนวทางการตรวจวินิจฉัยหลักและแนวทางการปรับระดับการตรวจตามบริบทของโรค

จากแนวทางการตรวจวินิจฉัยข้างต้น จะเห็นได้ว่า การตรวจด้วย WES และ WGS มีบทบาทสำคัญในการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ซับซ้อน รวมถึงการค้นพบความแปรผันทางพันธุกรรมที่ยังไม่ทราบมาก่อน ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางพันธุกรรม ดังนั้น ในการศึกษานี้จึงมุ่งเน้นเฉพาะการตรวจโดยเทคโนโลยี NGS ประเภท WES และ WGS เท่านั้น

3.3 วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวทางการพิจารณาให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พร้อมกำหนดราคาเบิกจ่ายที่เหมาะสม และจัดทำแนวปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับการให้บริการและการส่งต่อในระบบสุขภาพของประเทศไทย

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1) เพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
2) เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วยและองค์ประกอบต้นทุนของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
3) เพื่อศึกษาการประหยัดจากขนาด (Economies of scale) ของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
4) เพื่อพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS สำหรับใช้เป็นแนวปฏิบัติที่ดีในประเทศไทย (Best practices in Thailand)

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการใช้เทคโนโลยี NGS ในการตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม[1] ในบริบทของประเทศไทยเท่านั้น

การศึกษานี้ประกอบด้วยการศึกษา 4 ส่วนหลักตามวัตถุประสงค์เฉพาะของโครงการ จึงขอนำเสนอรายละเอียดของการศึกษาจำแนกตามวัตถุประสงค์เฉพาะ

[1] โรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม” ในการศึกษานี้ครอบคลุมโรคทางพันธุกรรมแต่กำเนิด (congenital genetic disorders) โรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (inherited genetic diseases) โรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (de novo mutations) ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal abnormalities) โรคโมโนจีนิกและโรคหลายยีน (monogenic and polygenic disorders)

การศึกษาส่วนที่ 1: การพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย (วัตถุประสงค์เฉพาะข้อที่ 1)

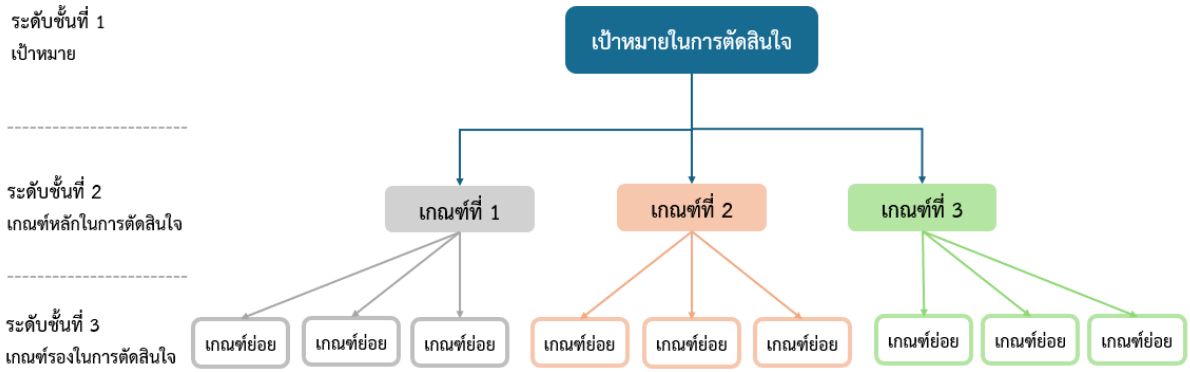
การทบทวนวรรณกรรม

(1) การตัดสินใจแบบหลายหลักเกณฑ์ด้วยกระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น

การตัดสินใจแบบหลายหลักเกณฑ์ (multi-criteria decision analysis, MCDA) คือ วิธีในการค้นหาทางเลือกของการตัดสินใจเพื่อให้ได้ทางเลือกที่ดีที่สุด (51) ซึ่งกระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น (Analytic Hierarchy Process, AHP) เป็นกระบวนการช่วยในการตัดสินใจที่อาศัยหลักของการตัดสินใจแบบแบบพหุเกณฑ์ ถูกคิดค้นและพัฒนาขึ้นเมื่อปลายปีค.ศ. 1970 โดย Saaty (52)

AHP เป็นเทคนิคหนึ่งที่นิยมและได้รับการยอมรับในระดับสากล (53) จุดเด่นที่สำคัญคือการเลียนแบบกระบวนการคิดของมนุษย์โดยการสร้างแผนภูมิที่เป็นลำดับชั้น จึงทำให้ง่ายต่อการใช้และการทำความเข้าใจ อีกทั้งผลลัพธ์ที่ได้อยู่ในรูปของตัวเลขจึงทำให้ง่ายต่อการจัดลำดับความสำคัญ นอกจากนี้ ในการเก็บข้อมูลสามารถใช้ความคิดเห็นจากผู้ที่เกี่ยวข้องหลายคนก่อนนำมาวิเคราะห์ผลร่วมกัน จึงทำให้ผลการวิเคราะห์มีความน่าเชื่อถือและลดอคติที่อาจเกิดจากการตัดสินใจได้ ปัจจุบันมีการนำวิธี AHP มาประยุกต์ใช้ในการตัดสินใจอย่างกว้างขวาง ทั้งการตัดสินใจเกี่ยวกับการดำเนินการทางธุรกิจ การกำหนดกลยุทธ์ทางการตลาด รวมถึงใช้ในการบริหารทรัพยากรบุคลากรในองค์กร (53, 54)

ในการวิเคราะห์ด้วยวิธี AHP ใช้หลักการแบ่งโครงสร้างของปัญหาเป็นชั้นตามความสำคัญ โดยชั้นบนสุดเป็นการกำหนดเป้าหมายของการตัดสินใจ ซึ่งจะมีเพียงปัญหาหรือเป้าหมายเดียวเท่านั้น ระดับชั้นถัดมาคือชั้นของเกณฑ์หลัก (criteria) ซึ่งได้จากการสังเคราะห์องค์ประกอบของปัญหา และอาจประกอบด้วยเกณฑ์ย่อย (subcriteria) ตามความเหมาะสม ดังแสดงในรูปที่ 6 (54)



รูปที่ 6 โครงสร้างของกระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น

หลังจากกำหนดโครงสร้างลำดับชั้นแล้ว ขั้นต่อไปคือการเปรียบเทียบเป็นคู่ (pairwise comparison) ระหว่างเกณฑ์ย่อยหรือระหว่างทางเลือก (ตารางที่ 2) เพื่อให้ผู้ประเมินสามารถให้เหตุผลได้ว่าปัจจัยใดมีความสำคัญมากกว่ากัน

การเปรียบเทียบความสำคัญใช้มาตราส่วนตัวเลข 1-9 ของ Saaty (รายละเอียดแสดงในตารางที่ 3) ซึ่งจะช่วยให้การตัดสินใจเป็นระบบและลดอคติลงได้ (52) โดยที่ a_{ij} คือ สมาชิกในแถวที่ i หลักที่ j ของเมตริกซ์แสดงถึงผลการเปรียบเทียบความสำคัญระหว่างปัจจัย A_i และ A_j

เมื่อได้ผลการเปรียบเทียบแต่ละคู่แล้ว จึงคำนวณค่าน้ำหนักของแต่ละเกณฑ์ออกมาเป็นตัวเลข เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของแต่ละเกณฑ์อย่างชัดเจน จากนั้น คำนวณน้ำหนักความสำคัญจากการ

เปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่โดยทำการปรับผลรวมของแต่ละคอลัมน์ให้เท่ากับ 1 เพื่อปรับค่าคะแนนให้อยู่ในมาตรฐานเดียวกัน จะช่วยลดความแตกต่างของหน่วยหรือช่วงคะแนน แล้วคำนวณหาค่าเฉลี่ยของแต่ละแถวเพื่อหาค่าน้ำหนักสุดท้าย ซึ่งใช้ในการจัดลำดับความสำคัญในแต่ละปัจจัย

ตารางที่ 2 ตัวอย่างตารางเมตริกซ์เปรียบเทียบเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจเป็นคู่

เกณฑ์/ปัจจัยการตัดสินใจ		เกณฑ์/ปัจจัย				
		A1	A2	A3	A4	A5
เกณฑ์/ปัจจัย	A1	a_{11}	a_{12}	a_{13}	a_{14}	a_{15}
	A2	a_{21}	a_{22}	a_{23}	a_{24}	a_{25}
	A3	a_{31}	a_{32}	a_{33}	a_{34}	a_{35}
	A4	a_{41}	a_{42}	a_{43}	a_{44}	a_{45}
	A5	a_{51}	a_{52}	a_{53}	a_{54}	a_{55}

ตารางที่ 3 สเกลในการเปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่

ระดับความสำคัญ	**คำนิยาม**	**Intensity of importance definition**
1	มีความสำคัญเท่ากัน	equal importance
2	มีความสำคัญเท่ากันถึงปานกลาง	equal to moderate importance
3	มีความสำคัญปานกลาง	moderate importance
4	มีความสำคัญปานกลางถึงค่อนข้างมาก	moderate to strong importance
5	มีความสำคัญค่อนข้างมาก	strong importance
6	มีความสำคัญค่อนข้างมากถึงมาก	strong to very strong importance
7	มีความสำคัญมาก	very strong importance
8	มีความสำคัญมากถึงมากที่สุด	very to extremely strong importance
9	มีความสำคัญมากที่สุด	extremely strong importance

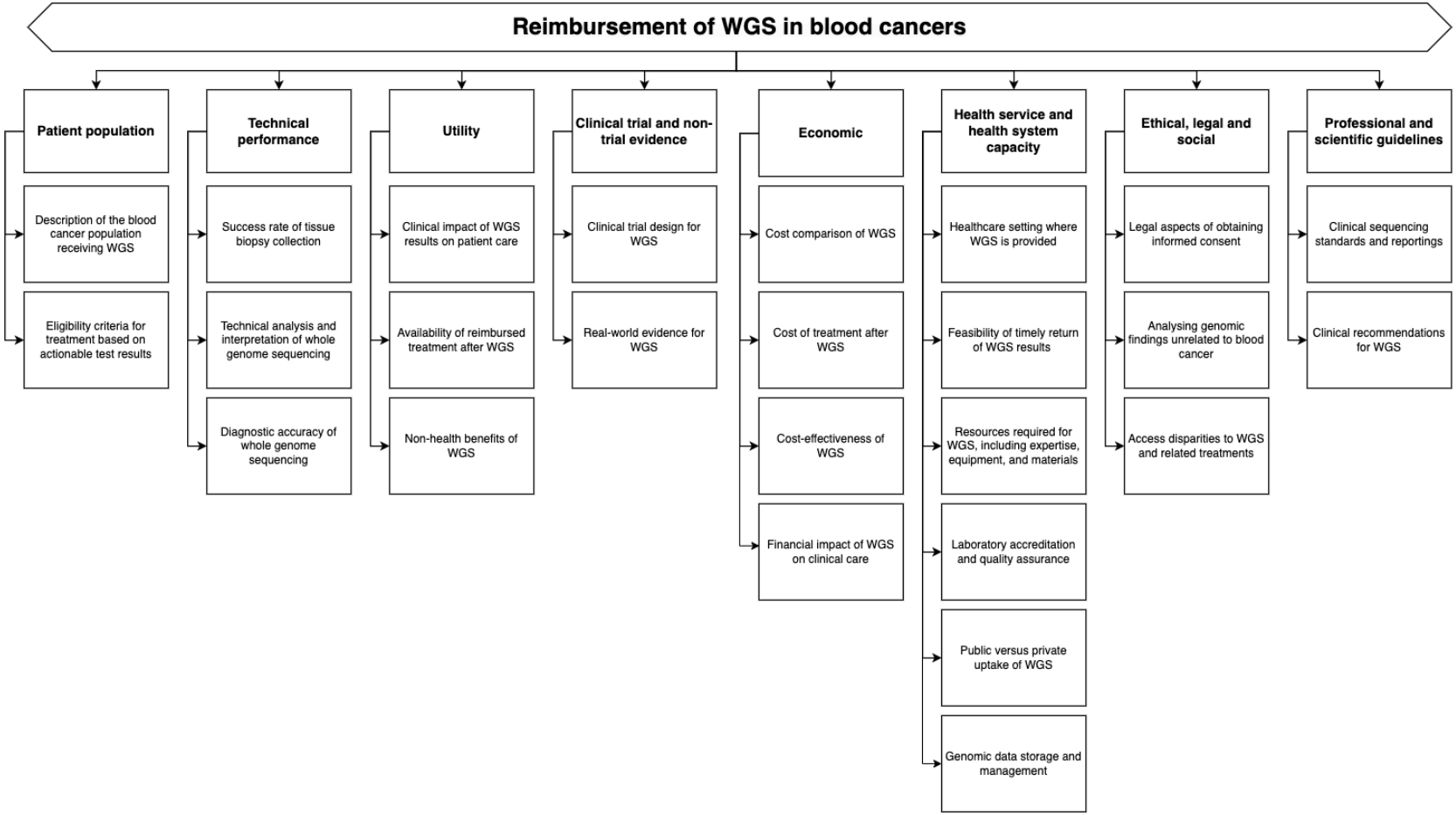
หลังจากคำนวณค่าน้ำหนักของแต่ละเกณฑ์แล้ว ขั้นตอนถัดไปคือการตรวจสอบความสอดคล้องของการให้เหตุผล (consistency check) เพื่อประเมินว่าการให้คะแนนแบบเปรียบเทียบเป็นคู่นั้นมีความสมเหตุสมผลเพียงใด การตรวจสอบนี้ดำเนินการผ่านค่าดัชนีความสอดคล้อง (Consistency Index, CI) ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการคำนวณ และนำไปเทียบกับค่าดัชนีความสอดคล้องแบบสุ่ม (Random Index, RI) เพื่อหาค่าอัตราความสอดคล้อง (Consistency Ratio, CR) (วิธีการคำนวณดังรายละเอียดในหัวข้อการวิเคราะห์ข้อมูล: การประมาณค่าความสอดคล้อง)

ค่า CR จะใช้เป็นตัวบ่งชี้ระดับความสอดคล้องของการตัดสินใจ โดยมีเกณฑ์สากลกำหนดว่า หากค่า CR น้อยกว่า 0.1 (หรือร้อยละ 10) จะถือว่าการให้เหตุผลมีความสอดคล้องในระดับที่ยอมรับได้ และหากค่า CR มากกว่าหรือเท่ากับ 0.1 แสดงว่าการให้คะแนนมีความไม่สอดคล้องสูงเกินไป จำเป็นต้องกลับไปทบทวนการให้คะแนนใหม่ ซึ่งในกรณีที่ค่า CR ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ คณะผู้ประเมินจะทบทวนตรรกะในการเปรียบเทียบทีละคู่ อธิบายเหตุผลประกอบ และทำการปรับปรุงค่าการให้คะแนนเพื่อให้สามารถลดความไม่สอดคล้องของเมตริกซ์ลงให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ จากนั้นจึงทำการคำนวณน้ำหนักและตรวจสอบความสอดคล้องซ้ำอีกครั้งจนได้ค่า CR ที่เหมาะสม (52, 55)

(2) การประยุกต์ใช้กระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้นในการตัดสินใจเชิงนโยบายด้านสาธารณสุขเกี่ยวกับเทคโนโลยี NGS

สำหรับการใช้วิธี AHP ในการตัดสินใจทางด้านสาธารณสุข มีการศึกษาปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการ WGS ในผู้ป่วยมะเร็งโรคเลือด (blood cancer) (4) โดยขั้นตอนการศึกษาเริ่มจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเบิกจ่ายฯ ผลการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยที่เกี่ยวข้อจำนวน 25 ปัจจัย สามารถจัดกลุ่มปัจจัยหลักได้ 8 กลุ่ม คือ 1) ประชากรที่เข้ารับบริการ (patient population) 2) ประสิทธิภาพทางเทคนิค (technical performance) 3) ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (utility) 4) หลักฐานสนับสนุนทางวิชาการ (clinical trial and non-clinical trial evidence) 5) ผลลัพธ์ทางด้านเศรษฐศาสตร์ (economic) 6) ระบบบริการสุขภาพ (health service and health system capacity) 7) ผลกระทบทางจริยธรรม กฎหมาย และสังคม (ethical, legal, and social) และ 8) แนวทางเวชปฏิบัติ (professional and scientific guidelines) (รูปที่ 7) ภายหลังจากได้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องแล้วจะใช้กระบวนการวิจัยด้วยวิธี AHP คือ นำปัจจัยทั้ง 25 รายการ ให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียให้คะแนนตามความสำคัญเพื่อคัดเลือกปัจจัยที่มีความสำคัญมากที่สุด ซึ่งจะนำไปสู่กระบวนการเปรียบเทียบความสำคัญ จากนั้น ทำการวิเคราะห์ผลและนำเสนอสถานการณ์ที่เหมาะสม

ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการ WGS ได้แก่ หลักฐานทางคลินิกที่ชัดเจน ต้นทุนที่ใกล้เคียงกับการตรวจมาตรฐานที่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์อยู่แล้ว และการเข้าถึงการรักษาอย่างกว้างขวางหลังทราบผลการวินิจฉัยที่ชัดเจน ถึงแม้ว่าต้นทุนอรรถประโยชน์ของ WGS อาจเกินเกณฑ์ความคุ้มค่าที่นิยมใช้ในประเทศออสเตรเลียที่ 50,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อปีสุขภาวะ แต่ยังคงอยู่ต่ำกว่าเกณฑ์ 100,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อปีสุขภาวะ

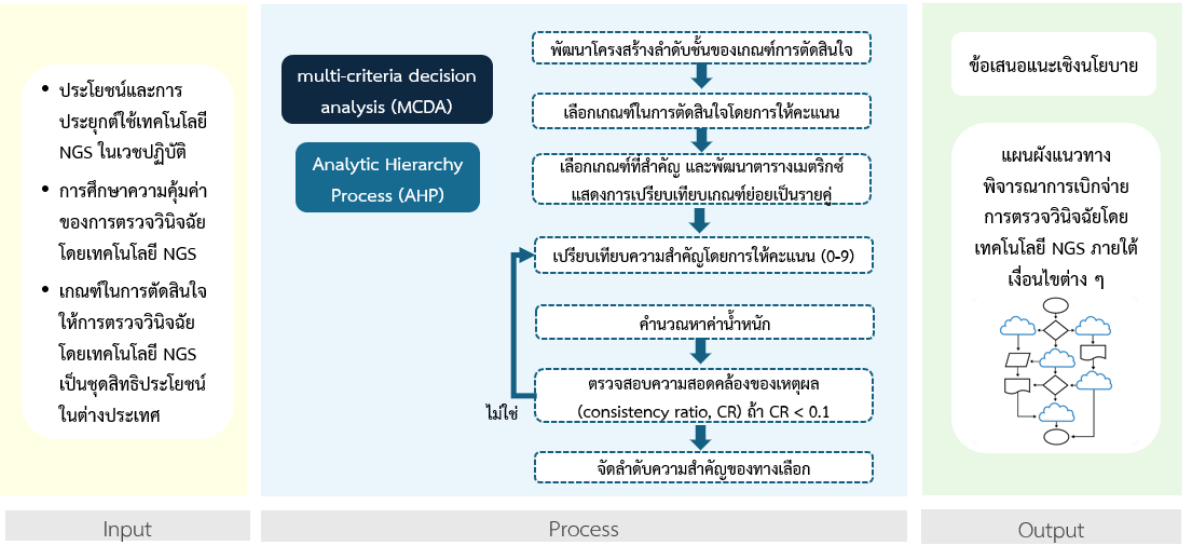


Abbreviations: WGS, whole genome sequencing.

รูปที่ 7 โครงสร้างลำดับชั้นของปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการ WGS ในผู้ป่วยมะเร็งโรคเลือด

กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework)

ผู้วิจัยแบ่งการศึกษาส่วนนี้ออกเป็น 5 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การทบทวนประโยชน์และการประยุกต์ใช้ NGS ในเวชปฏิบัติ การศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS และทบทวนนโยบายจากหน่วยงานประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในต่างประเทศ เกี่ยวกับเกณฑ์หรือปัจจัยในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์ 2) สร้างโครงสร้างลำดับชั้นของการตัดสินใจที่จำแนกตามเกณฑ์หลักและเกณฑ์ย่อย 3) กลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียคัดเลือกเฉพาะเกณฑ์ที่มีความสำคัญและสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย 4) เปรียบเทียบความสำคัญของเกณฑ์เป็นรายคู่ โดยผู้วิจัยพัฒนาตารางเมตริกซ์แสดงการเปรียบเทียบเกณฑ์ย่อยเป็นรายคู่ และให้กลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเป็นผู้ให้คะแนนตามความสำคัญ และ 5) วิเคราะห์ค่าถ่วงน้ำหนักและตรวจสอบความสอดคล้องของผลการวิเคราะห์ก่อนนำทางเลือกของสถานการณ์ดังกล่าวมาจัดลำดับความสำคัญและพัฒนาเป็นแผนผังแนวทางพิจารณาการเบิกจ่ายการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ภายใต้เงื่อนไขต่าง ๆ (decision-making flowchart) (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 กรอบแนวคิดการพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS

รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย ประยุกต์ใช้กระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น ซึ่งเป็นหนึ่งในวิธีวิเคราะห์การตัดสินใจแบบพิจารณาหลายเกณฑ์

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการใช้เทคโนโลยี NGS สำหรับตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในบริบทของประเทศไทยเท่านั้น

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่ร่วมกระบวนการพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญจาก 7 ภาคส่วน คือ 1) ผู้กำหนดนโยบาย ได้แก่ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง 2) ผู้แทนคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ ได้แก่ คณะอนุกรรมการกำหนดประเภทและ

ขอบเขตในการให้บริการสาธารณสุข คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข คณะทำงานพัฒนาระบบบริการและประเภทและขอบเขตบริการสาธารณสุขในการดูแลรักษาโรคหายากในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 3) ผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์ ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาเวชพันธุศาสตร์ แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยโรคหายาก ผู้แทนราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ผู้แทนราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย 4) นักวิชาการด้านสาธารณสุข ได้แก่ นักวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่รับประเมินความคุ้มค่าเพื่อพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์สำหรับระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 5) เครือข่ายผู้ป่วย ได้แก่ ผู้แทนจากมูลนิธิเพื่อผู้ป่วยโรคหายาก ผู้แทนจากกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง 6) ผู้แทนจากภาคอุตสาหกรรม ได้แก่ ผู้แทนจากบริษัทผู้ผลิตหรือนำเข้าเทคโนโลยี NGS เพื่อการวินิจฉัยโรค และ 7) ผู้แทนจากหน่วยงานภาครัฐ ได้แก่ ผู้แทนจากสมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ (สวพจ.) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ (TCELS)

ผู้วิจัยมีความคาดหวังว่าจะเชิญตัวแทนของกลุ่มผู้มีส่วนได้เสียทั้ง 7 กลุ่ม กลุ่มละ 3 คน รวม 21 คน มาร่วมกิจกรรมประชุมเชิงปฏิบัติการ (ดังรายละเอียดในหัวข้อ: ระเบียบวิธีวิจัย ส่วนที่ 2) ทั้งนี้ รายการและจำนวนผู้มีส่วนได้ส่วนเสียอาจมีการปรับเปลี่ยนขึ้นกับข้อคิดเห็นที่ได้จากการจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อนำเสนอโครงร่างการวิจัยในขั้นต้น

ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

ระเบียบวิธีวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัยของการศึกษาเพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS มีขั้นตอนการดำเนินงานแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

<u>ส่วนที่ 1</u>: เป็นการทบทวนประโยชน์และการประยุกต์ใช้ NGS ในเวชปฏิบัติ การศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS และทบทวนนโยบายจากหน่วยงานประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในต่างประเทศ เกี่ยวกับเกณฑ์หรือปัจจัยในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์แบบกำหนดเป้าหมาย (targeted review) เพื่อหาเกณฑ์หรือปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS แบบไม่จำเพาะเจาะจงโรค มีขั้นตอนดังนี้

1) กำหนดขอบเขตในการทบทวนวรรณกรรม คือ ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมจากการศึกษาของ Vu และคณะ (4) โดยคัดเข้าการศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS แบบไม่จำเพาะเจาะจงโรค และทบทวนนโยบายจากหน่วยงานประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในต่างประเทศ เช่น สหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย แคนาดา เป็นต้น
2) สังเคราะห์ข้อมูลเกณฑ์หรือปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเบิกจ่ายฯ และจัดกลุ่มให้อยู่ในรูปของแผนภูมิการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น

<u>ส่วนที่ 2</u>: คณะผู้วิจัยจัดประชุมกลุ่มย่อยร่วมกับตัวแทนผู้เชี่ยวชาญด้านการแพทย์ เพื่อนำเสนอข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ขอข้อเสนอแนะ/ข้อคิดเห็นและร่วมปรับปรุงสื่อนำเสนอให้เหมาะสมต่อการนำไปใช้ในการประชุมเชิงปฏิบัติการซึ่งประกอบด้วยผู้เข้าร่วมที่มาจากหลายภาคส่วน

<u>ส่วนที่ 3</u>: จัดประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อเก็บข้อมูลจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย แผนการเก็บข้อมูลใช้เวลา 2 วัน ระเบียบวิธีวิจัยอ้างอิงจากการศึกษาของ Huizingh และคณะ (56) มีขั้นตอนการศึกษาดังนี้

1) วันที่ 1

1.1) ทีมวิจัยนำเสนอภาพรวมโครงการ วัตถุประสงค์ของการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการ รวมถึงอธิบายหลักการและแนวทางในการเก็บข้อมูล พร้อมเปิดเวทีซักถามข้อสงสัย

1.2) ทีมวิจัยนำเสนอข้อมูลเกณฑ์หรือปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเบิกจ่ายฯ ต่อผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย (ผลจากการศึกษาส่วนที่ 2) เพื่อขอความคิดเห็นในประเด็นความครอบคลุมของหลักเกณฑ์หากนำมาใช้ในบริบทของประเทศไทย ซึ่งผู้มีส่วนได้ส่วนเสียสามารถเสนอเกณฑ์หรือปัจจัยเพิ่มเติมได้ในขั้นตอนนี้

1.3) ทีมวิจัยนำเกณฑ์ที่ผ่านการรับรองจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในข้อ 1.2 พัฒนาเป็นแบบสอบถามออนไลน์ โดยใช้โปรแกรม Survey Sparrow

1.4) ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจัดลำดับความสำคัญของเกณฑ์โดยการให้คะแนน โดยแต่ละท่านจะมี 100 คะแนน เมื่อพิจารณาเกณฑ์ทุกข้ออย่างรอบคอบจะต้องให้คะแนนเกณฑ์ที่มีความสำคัญต่อการตัดสินใจให้เทคโนโลยีการวินิจฉัยโดย NGS เป็นสิทธิประโยชน์ คะแนนที่มากหมายถึงเกณฑ์ข้อนั้นมีความสำคัญมาก และในการให้คะแนนจะไม่จำกัดจำนวนเกณฑ์ที่เลือกแต่ผลรวมของคะแนนในทุกเกณฑ์จะต้องเท่ากับ 100

1.5) ทีมวิจัยตรวจสอบความถูกต้องของการให้คะแนนและวิเคราะห์ผลการให้คะแนน

1.6) ทีมวิจัยจัดลำดับความสำคัญของเกณฑ์ โดยเรียงลำดับจากเกณฑ์ที่มีความสำคัญมากไปน้อย (เรียงลำดับจากคะแนนมากไปน้ย) สำหรับเกณฑ์ที่ได้คะแนนสูงสุด 6 ลำดับแรก จะถูกนำไปพัฒนาเป็นตารางเมตริกซ์เปรียบเทียบเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจเป็นคู่ (pairwise comparison matrix)

2) วันที่ 2

2.1) ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียให้คะแนนความสำคัญจากการเปรียบเทียบเกณฑ์เป็นรายคู่ โดยใส่คะแนนในตารางเมตริกซ์ การให้คะแนนแบ่งตามระดับความสำคัญ 9 ระดับ (ตารางที่ 3) ผู้วิจัยคำนวณน้ำหนักความสำคัญจากการเปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่ (ดังรายละเอียดในหัวข้อการวิเคราะห์ข้อมูล: การคำนวณน้ำหนักความสำคัญจากการเปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่)

2.2) ผู้วิจัยตรวจสอบความสมเหตุสมผลของข้อมูล โดยการประมาณค่าความสอดคล้อง (estimation of the consistency ratio) เพื่อตรวจสอบว่าค่าถ่วงน้ำหนักที่ได้จากการเปรียบเทียบโดยผู้มีส่วนได้ส่วนเสียมีความสอดคล้องกันและนำไปใช้ในการวิเคราะห์ได้หรือไม่ (ดังรายละเอียดในหัวข้อการวิเคราะห์ข้อมูล: การประมาณค่าความสอดคล้อง) หากพบว่า ค่าสัดส่วนที่ได้ไม่มีความสอดคล้องกันให้เริ่มกระบวนการในข้อ 2.1 อีกครั้ง

2.3) ผู้วิจัยจัดลำดับความสำคัญของเกณฑ์และพัฒนาเป็นแผนผังแนวทางการเบิกจ่ายการคัดกรองด้วย NGS ภายใต้เงื่อนไขต่าง ๆ

ทั้งนี้ ในขั้นตอนของการให้คะแนน ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจะต้องพิจารณาด้วยตนเองโดยปราศจากความคิดเห็นจากผู้อื่น

การเก็บข้อมูล

การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เก็บข้อมูลคะแนนที่แสดงถึงความสำคัญของเกณฑ์หรือปัจจัยแต่ละข้อ เพื่อนำมาวิเคราะห์หาเกณฑ์หรือปัจจัยที่มีความสำคัญสูงสุด

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวพิจารณาการเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย มีการเก็บข้อมูลจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียจากหลายภาคส่วนผ่านการจัดประชุมเชิงปฏิบัติการ ซึ่งจะเริ่มดำเนินการภายหลังจากโครงร่างการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ผู้วิจัยชี้แจงโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ และแนวทางดำเนินการศึกษาให้แก่ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เข้าร่วมประชุมฯ พร้อมทั้งให้เอกสารแนะนำผู้ให้ข้อมูล ซึ่งให้ผู้ให้ข้อมูลสามารถสอบถามข้อสงสัยและให้ข้อเสนอแนะแก่ผู้วิจัยได้ จากนั้น ผู้วิจัยจะขอให้ผู้ให้ข้อมูลลงนามในใบยินยอมโดยสมัครใจ 2 ฉบับ สำหรับผู้วิจัยและผู้ให้ข้อมูลเก็บไว้เป็นหลักฐาน เมื่อสิ้นสุดการประชุมฯ ผู้ให้ข้อมูลจะได้รับค่าตอบแทนจำนวน 2,500 บาทต่อราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การคำนวณน้ำหนักความสำคัญจากการเปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่

เมื่อได้ค่าน้ำหนักจากการให้คะแนนโดยผู้มีส่วนได้ส่วนเสียแล้ว จะนำตัวเลขมาคำนวณหาค่าน้ำหนักความสำคัญ ตามขั้นตอนดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 หาผลรวมในแต่ละคอลัมน์

ขั้นตอนที่ 2 หารค่าในตารางด้วยผลรวมของแต่ละคอลัมน์ (normalized matrix)

ขั้นตอนที่ 3 คำนวณหาค่าเฉลี่ยของแต่ละแถวของ normalized matrix ซึ่งค่าน้ำหนักที่ได้จะรวมกันเท่ากับ 1

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการคำนวณน้ำหนักความสำคัญจากการเปรียบเทียบความสำคัญเป็นคู่

เกณฑ์	**ขั้นตอนที่ 1**			**ขั้นตอนที่ 2**			**ขั้นตอนที่ 3**	**weight**
	เกณฑ์ 1	เกณฑ์ 2	เกณฑ์ 3	เกณฑ์ 1	เกณฑ์ 2	เกณฑ์ 3		
เกณฑ์ 1	1	5	2	0.588	0.811	0.222	(0.588 +0.811+0.222)/3	0.540
เกณฑ์ 2	1/5	1	6	0.118	0.162	0.667	(0.118+0.162+0.667)/3	0.316
เกณฑ์ 3	1/2	1/6	1	0.294	0.027	0.111	(0.294+0.027+0.111)/3	0.144
	1.70	6.17	9.00	1.000	1.000	1.000		1.000

การประมาณค่าความสอดคล้อง (Estimation of the consistency ratio)

การตรวจสอบความสอดคล้องกันของเหตุผลโดยการคำนวณค่าดัชนีความสอดคล้อง (consistency ratio, CR) เป็นการตรวจสอบว่าค่าถ่วงน้ำหนักที่ได้จากการเปรียบเทียบมีความสอดคล้องกันและนำไปใช้ในการวิเคราะห์ได้หรือไม่ วิธีการคำนวณแสดงดังสมการ

$$\mathrm{CR} = \frac{\mathrm{CI}}{\mathrm{RI}}$$

โดยค่าดัชนีความสอดคล้อง (consistency index, CI) คำนวณจากสมการ

$$\mathrm{CI} = \frac{\lambda - \mathrm{n}}{\mathrm{n} - 1}$$

เมื่อ n คือ จำนวนหลักเกณฑ์ที่นำมาพิจารณา

λ คือ ค่าเฉลี่ยจากการวิเคราะห์ความสอดคล้อง

ค่าดัชนีความสอดคล้องแบบสุ่ม (random index, RI) ขึ้นกับจำนวนของหลักเกณฑ์ที่ใช้เปรียบเทียบ กำหนดค่าดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าดัชนีความสอดคล้อง

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RI	0.00	0.00	0.58	0.90	1.12	1.24	1.32	1.41	1.45	1.49	1.51	1.48	1.56	1.57	1.59

ในการแปลผลความสอดคล้องของการให้เหตุผล หากค่า CR < 0.1 แสดงว่าค่าสัดส่วนความสอดคล้องอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ แต่ถ้าค่า CR ≥ 0.1 แสดงว่าผลการให้คะแนนมีความไม่สอดคล้อง และจำเป็นต้องกลับไปทบทวนการให้คะแนนของเกณฑ์ต่าง ๆ ใหม่อีกครั้ง ในกรณีนี้ คณะผู้วิจัยจะทำการอธิบายและชี้แจงเหตุผลของการกำหนดเกณฑ์ พร้อมให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียซักถามข้อสงสัย หลังจากนั้นจึงเริ่มกระบวนการทบทวนและให้คะแนนน้ำหนักเชิงเปรียบเทียบตามข้อ 2.1 ใหม่อีกครั้งจนกว่าจะได้รับค่าที่ยอมรับได้ (53, 55, 57)

การศึกษาส่วนที่ 2: การวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วยและองค์ประกอบต้นทุนของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย (วัตถุประสงค์เฉพาะข้อที่ 2)

การทบทวนวรรณกรรม

เทคโนโลยี NGS ทั้ง WGS และ WES จัดเป็นเทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สอง (second generation of sequencing) ที่พัฒนาจาก Sanger sequencing ซึ่งเป็น first generation โดยคุณสมบัติพื้นฐานของ second generation คือ สามารถถอดรหัสพันธุกรรมทั่วจีโนมแบบสายสั้น (short-read) กระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมมีความรวดเร็วมากขึ้น มีต้นทุนต่ำลงเมื่อเปรียบเทียบกับ first generation และไม่จำเป็นต้องใช้กระบวนการอิเล็กโตรโฟเรซิส (electrophoresis) ในการแปลผลลัพธ์ (58) โดยขั้นตอนในบริการถอดรหัสพันธุกรรม NGS ประกอบด้วย 7 ขั้นตอนหลัก ได้แก่ 1) การรับสิ่งส่งตรวจ (specimen reception) 2) การสกัดสารพันธุกรรม (DNA extraction) 3) การเตรียมดีเอ็นเอต้นแบบให้อยู่ในรูปแบบที่พร้อมทำ NGS (library preparation) 4) การทำ sequencing เพื่อหาลำดับดีเอ็นเอด้วยวิธีการเติมเบสเข้าไปในดีเอ็นเอต้นแบบ (sequencing) 5) การอ่านลำดับดีเอ็นเอโดยการใช้ชีวสารสนเทศศาสตร์วิเคราะห์ข้อมูล (bioinformatics) 6) การรายงานผล (results) และ 7) การเก็บข้อมูล (data archiving) (59, 60)

แพลตฟอร์มของเทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สองแบ่งออกเป็น 3 แพลตฟอร์มหลัก (sequencing platform) ได้แก่ Roche/454 sequencing Illumina/Solexa และ ABI/SOLiD ซึ่งแต่ละแพลตฟอร์มมีลักษณะเฉพาะทางเทคนิคที่แตกต่างกัน ส่งผลให้มีความเหมาะสมต่อการประยุกต์ใช้ในบริบททางคลินิกและงานวิจัยที่แตกต่างกันไป ความแตกต่างดังกล่าวครอบคลุมวิธีการเตรียมดีเอ็นเอต้นแบบ (DNA library) วิธีการเพิ่มจำนวนโมเลกุลดีเอ็นเอก่อนการหาลำดับเบส (amplification) หลักการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบส (sequencing chemistry) ความยาวของลำดับเบสที่ได้ (read length) และความถูกต้องของข้อมูล (accuracy) (58, 61, 62) ปัจจุบันพบว่า แพลตฟอร์มของ Illumina ได้รับความนิยมมากที่สุด และมีสัดส่วนการสร้างข้อมูลลำดับดีเอ็นเอคิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของข้อมูลลำดับดีเอ็นเอทั้งหมดทั่วโลก (20, 63)

แม้ว่าขั้นตอนหลักในการถอดรหัสพันธุกรรมโดยเทคโนโลยี NGS จะเหมือนกัน แต่ในขั้นตอนการวิเคราะห์หาลำดับเบสของแต่ละ sequencing platform มีความแตกต่างกัน กล่าวคือ เครื่อง Roche/454 ใช้หลักการหาลำดับเบสแบบ pyrosequencing ซึ่งเป็นการตรวจวัดไพโรฟอสเฟตจากปฏิกิริยาเคมีและใช้การอ่านสัญญาณตามจังหวะแสงของเบสคู่สมหลายพันเบสในครั้งเดียว ขั้นตอนที่สำคัญของวิธีนี้คือการตรึงยึดดีเอ็นเอกับเม็ดบีด (beads) ในสภาวะที่เป็นน้ำมัน สำหรับเครื่อง Illumina ใช้หลักการหาลำดับเบสโดยการติดฉลากเบสด้วยสารเรืองแสง (fluorescent reversible terminators) และเพิ่มปริมาณของสายดีเอ็นเอเชื่อมต่อกัน (bridge amplification) จะได้กลุ่มของสายดีเอ็นเอที่แตกต่างกัน ส่วนเครื่อง ABI/SOLiD ใช้หลักการหาลำดับเบสเช่นเดียวกับเครื่อง Roche/454 แต่มีวิธีการเตรียมดีเอ็นเอต้นแบบที่ต่างกัน (64) จะเห็นได้ว่าการใช้ sequencing platform ที่แตกต่างกันจะมีรายละเอียดขั้นตอนในการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ทรัพยากรที่ใช้ในแต่ละกิจกรรมต่างกัน ทำให้ต้นทุนต่อหน่วยที่เกิดขึ้นมีค่าไม่เท่ากัน รายละเอียดคุณสมบัติแพลตฟอร์มของเทคโนโลยี NGS ยุคที่สอง แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 คุณสมบัติแพลตฟอร์มของเทคโนโลยี Next generation sequencing ยุคที่สอง (Second-generation sequencing platforms)

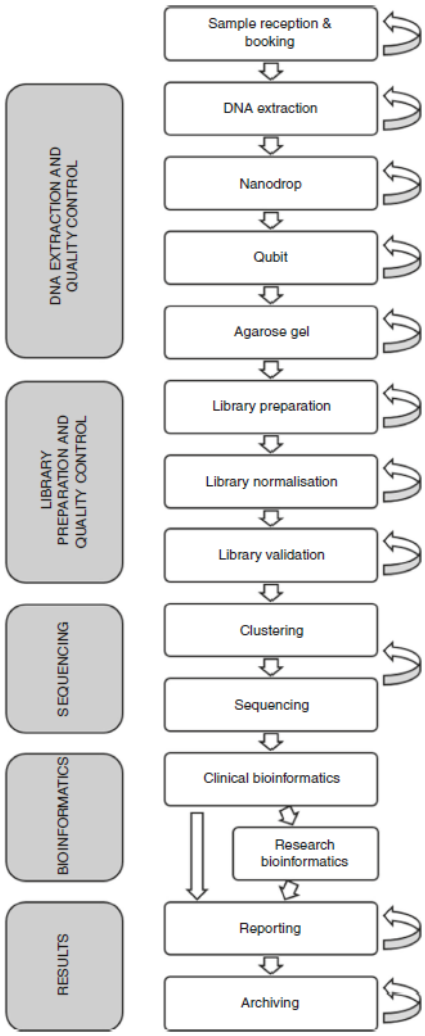
NGS platform	Roche/454	Illumina/Solexa	ABI/SOLiD
ปีค.ศ.	2005	2011	2011
กลไก/เคมีที่ใช้ในการหาลำดับพันธุกรรม	Pyrosequencing	Polymerase-based	Ligation-based
วิธีการเพิ่มจำนวนโมเลกุลดีเอ็นเอก่อนการหาลำดับเบส (amplification)	Emulsion PCR	Bridge Amplification	Emulsion PCR
หลักการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบส (sequencing chemistry)	Pyrosequencing	Reversible dye terminators	Oligonucleotide probe ligation
ความยาวของลำดับเบส (read length) (bp)	100-500	100-300	25-75
จำนวนการอ่านลำดับ (reads) ที่ได้ต่อวัน (Mb)	700	50,000	5,000
ชนิดของความคลาดเคลื่อนที่พบได้บ่อย	InDel	Substitution	Mismatch
อัตราความผิดพลาด	0.5-1.5%	0.2-2%	< 0.1%
ราคาต่อ Mb	$20.00	$0.50	$0.50
ตัวย่อ: PCR: Polymerase Chain Reaction, Mb: megabases, bp: base pairs, InDel: insertion-deletion mutation			

ที่มา: Akintunde และคณะ (2024) (62), อลิสา วิลันโท และคณะ (2012) (64), Ku และคณะ (2013) (65)

จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทย ไม่พบการวิเคราะห์ต้นทุนการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาต้นทุนการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งและโรคหายาก ในประเทศรายได้สูง (High-income country) ได้แก่ ประเทศออสเตรเลีย แคนาดา สหราชอาณาจักร เนเธอร์แลนด์ และฝรั่งเศส (66) แสดงให้เห็นว่า ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ของแต่ละประเทศมีค่าแตกต่างกันมาก เช่น การตรวจ WES ในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีต้นทุนระหว่าง 716 ถึง 4,817 ดอลลาร์สหรัฐต่อการตรวจผู้ป่วย 1 ราย หรือการตรวจ WGS ในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีต้นทุน 2,236 ดอลลาร์สหรัฐต่อการตรวจผู้ป่วย 1 ราย ในขณะที่การตรวจ WGS ในผู้ป่วยโรคหายาก ซึ่งตรวจทั้งผู้ป่วย บิดาและมารดาของผู้ป่วย (trio-based testing) มีต้นทุนอยู่ที่ 9,418 ดอลลาร์สหรัฐต่อการตรวจผู้ป่วย 1 ราย โดยสาเหตุที่ต้นทุนการตรวจมีค่าแตกต่างกันเนื่องมาจากความแตกต่างของ sequencing platform ที่ส่งผลให้แนวทางปฏิบัติในขั้นตอนการตรวจ (workflow steps) ต่างกัน

นอกจากนี้ มีการศึกษาต้นทุนรายบุคคลของการให้บริการ WGS ด้วยเครื่อง Illumina HiSeq 4000 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งและโรคหายากในสหราชอาณาจักร โดยวิธีวิเคราะห์ต้นทุนจุลภาค (micro-costing) (59) ทำการเก็บข้อมูลจากแบบสอบถามการใช้ทรัพยากรตามกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับบริการของ Oxford

Molecular Diagnostics Center (OMDC) เริ่มตั้งแต่ขั้นตอนของการรับสิ่งส่งตรวจจนถึงการเก็บข้อมูล (รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 9) กรณีทรัพยากรที่จัดซื้อโดยหน่วยงาน OMDC อ้างอิงข้อมูลต้นทุนจากเอกสารการจัดซื้อ สำหรับรายการทรัพยากรที่ไม่พบในเอกสารข้างต้น ผู้วิจัยขอความอนุเคราะห์ข้อมูลจากบริษัทผู้จำหน่าย ในส่วนของตัวอย่างที่ตรวจจริง (sample throughput) มีจำนวน 399 ตัวอย่าง ประกอบด้วยข้อมูลจาก 2 ส่วน คือ จำนวนผู้รับบริการในหน่วยงาน OMDC ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึง 25 พฤศจิกายน ค.ศ. 2016 จำนวน 224 ตัวอย่าง และจำนวนตัวอย่างที่ได้รับการตรวจซ้ำจากอัตราความผิดพลาดในการวิเคราะห์ในแต่ละขั้นตอน (error rates) ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ต้นทุนหลักของการให้บริการตรวจจีโนมด้วยเครื่อง Illumina HiSeq 4000 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งและโรคหายาก คือ ต้นทุนในขั้นตอน sequencing (มีค่าวัสดุเป็นต้นทุนหลัก) รองลงมาคือต้นทุนในขั้นตอน bioinformatics และการรายงานผล สำหรับผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของจำนวนตัวอย่างที่ส่งตรวจ พบว่า เมื่อจำนวนตัวอย่างที่ส่งตรวจต่อปีเพิ่มขึ้นต้นทุนต้นทุนต่อหน่วยจะมีแนวโน้มลดลง ซึ่งหากมีการขยายการใช้งาน NGS เป็นการตรวจมาตรฐานในระบบสาธารณสุขระดับประเทศ จะสามารถใช้ประโยชน์จากการประหยัดจากขนาด (economies of scale) เช่น การลดต้นทุนวัสดุสิ้นเปลืองและอุปกรณ์ ผ่านการสั่งซื้อแบบจำนวนมากได้

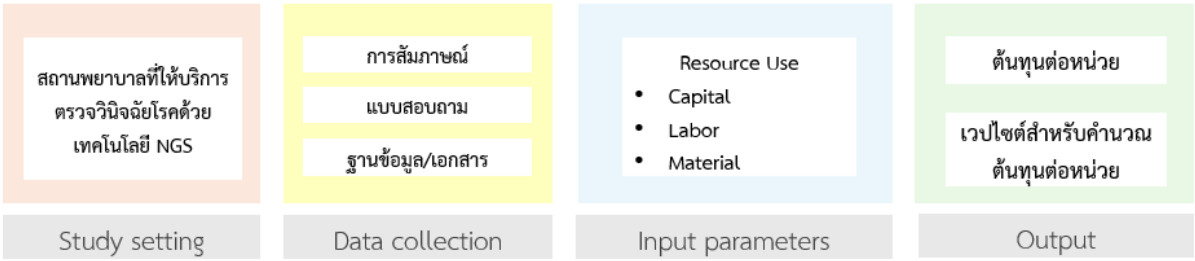


รูปที่ 9 ขั้นตอนในการถอดรหัสพันธุกรรม NGS ด้วยเครื่อง Illumina HiSeq 4000

กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework)

การทราบต้นทุนต่อหน่วยของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย เป็นประโยชน์ต่อการประเมินความคุ้มค่าฯ และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของเทคโนโลยีดังกล่าว อย่างไรก็ดี ต้นทุนของเทคโนโลยี NGS มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาขึ้นกับความสามารถและราคาของเทคโนโลยีหลัก ประเภทและจำนวนบริการที่เกิดขึ้น ซึ่งหากมีการศึกษาต้นทุนอย่างละเอียดจะทำให้ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาต้นทุนอย่างเต็มรูปแบบทุกครั้งและตลอดไป การศึกษาต้นทุนในครั้งนี้จึงวางแผนจำแนกประเภทของต้นทุนตามโอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างต้นทุนในอนาคต และจะพิจารณาประเด็นความประหยัดจากการให้ประโยชน์หลายอย่างร่วมกัน หรือ economies of scope และประเด็นการประหยัดจากขนาด หรือ economies of scale ควบคู่กันไปด้วย เพื่อจะใช้เป็นโครงสร้างมาตรฐานสำหรับคำนวณต้นทุนต่อหน่วยของการใช้เทคโนโลยี NGS ในอนาคต

เนื่องจากบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นเทคโนโลยีด้านสุขภาพชนิดใหม่ จึงยังขาดแนวทาง กรอบการวิเคราะห์หรือการจำแนกประเภทของต้นทุน ผู้วิจัยจะเริ่มต้นพิจารณาทรัพยากรที่เกี่ยวข้องกับการให้บริการตามกรอบทั่วไปก่อน คือ จำแนกประเภทต้นทุนเป็น ต้นทุนค่าลงทุน (capital cost) ต้นทุนค่าแรง (labor cost) และต้นทุนค่าวัสดุ (material cost) จากนั้นวิเคราะห์ต้นทุนด้วยวิธีมาตรฐาน (standard cost method) ร่วมกับพิจารณาผลลัพธ์ (output) ที่เกิดขึ้นจากการให้บริการ ซึ่งจะทำให้ทราบถึงต้นทุนต่อหน่วยของบริการฯ (รูปที่ 10) การศึกษาใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ตามแบบสอบถาม แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ข้อมูลจากฐานข้อมูลและเอกสารของหน่วยงานที่ให้บริการ



รูปที่ 10 กรอบแนวคิดสำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนในการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS

จากนั้นผู้วิจัยจะจำแนกประเภทของต้นทุนแต่ละชนิดตามโอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างต้นทุนในอนาคต ด้วยการทบทวนเอกสารการสั่งซื้อหรือการจัดซื้อในอดีตร่วมกับการขอความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในสถานพยาบาลที่ให้บริการ NGS อย่างน้อย 3 แห่งในประเทศไทย ครอบคลุมโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย เพื่อนำไปพัฒนาเป็นโครงสร้างมาตรฐานสำหรับคำนวณต้นทุนต่อหน่วยของ NGS ในอนาคตในรูปแบบของเว็บไซต์

รูปแบบการวิจัย (research design)

การวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วย (unit cost analysis) ของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนในมุมมองของผู้ให้บริการ (provider perspective) ตามแนวคิดการประเมินต้นทุนอิงกิจกรรม (activity-based costing) โดยใช้วิธีคำนวณต้นทุนแบบมาตรฐาน (standard costing approach)

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการใช้เทคโนโลยี NGS ในการตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในบริบทของประเทศไทยเท่านั้น

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

หน่วยงานที่จะทำการเก็บข้อมูลต้นทุนต่อหน่วยประกอบด้วยสถานพยาบาลอย่างน้อย 3 แห่ง โดยในเขตกรุงเทพมหานคร เก็บข้อมูลจากศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านจีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และพิจารณาเก็บข้อมูลจากสถานพยาบาลในเขตภูมิภาคอีก 2 แห่ง ทั้งนี้ ผู้วิจัยยังไม่สามารถระบุชื่อของสถานที่เก็บข้อมูลในเขตภูมิภาคได้ในขณะนี้ เนื่องจากต้องรอประสานงานและประเมินเทียบเกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ 1) มีการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ภายในกรอบเวลาในการวิเคราะห์ที่กำหนด 2) มีความพร้อมของระบบข้อมูลเพื่อการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และ 3) ยินยอมให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลโดยสมัครใจ

ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

ระเบียบวิธีวิจัย

ในการศึกษานี้มีขั้นตอนในการวิเคราะห์ต้นทุน ดังนี้

1) กำหนดกรอบระยะเวลาในการวิเคราะห์ องค์ประกอบของต้นทุน แหล่งข้อมูล และศูนย์ต้นทุน รวมถึงกำหนดหน่วยงานและกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
2) เก็บข้อมูลการใช้ทรัพยากรตามกิจกรรมของแต่ละหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง จำแนกตามประเภทของทรัพยากร จากฐานข้อมูลการให้บริการของสถานพยาบาลซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่าง ร่วมกับการสัมภาษณ์ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการให้บริการและการตอบแบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง
3) ดำเนินการคำนวณทีละศูนย์ต้นทุน
4) คำนวณค่าแรงทางตรงต่อหน่วยของแต่ละกิจกรรม โดยการคูณสัดส่วนของการทำงานต่อกิจกรรม
5) จัดทำตารางราคาต่อหน่วยของค่าวัสดุที่ใช้ โดยดึงรายการวัสดุที่ใช้ออกมาเป็นตารางรายการวัสดุ
6) คำนวณค่าวัสดุที่ใช้ต่อครั้งของกิจกรรม โดยการคูณราคาต่อหน่วยด้วยปริมาณที่ใช้
7) คำนวณต้นทุนทางตรงรวมต่อหน่วยของแต่ละกิจกรรม โดยการรวมค่าแรงและค่าวัสดุ
8) คำนวณต้นทุนทางตรงรวมทั้งหมดของทุกกิจกรรม โดยการคูณต้นทุนทางตรงรายกิจกรรมด้วยปริมาณผลงาน แล้วรวมทุกกิจกรรมเข้าด้วยกัน
9) คำนวณต้นทุนรวมของแต่ละกิจกรรมหรือต้นทุนต่อหน่วย ด้วยการบวกต้นทุนทางตรงต่อหน่วยกิจกรรม กับต้นทุนอ้อมต่อหน่วยกิจกรรม
10) นำเสนอต้นทุนต่อหน่วยของแต่ละกิจกรรมบริการ โดยองค์ประกอบต้นทุนต่อหน่วยที่คำนวณจะประกอบด้วย 3 ลักษณะ ได้แก่ 1) ต้นทุนที่รวมเฉพาะค่าแรง และค่าวัสดุ ทางตรง 2) ต้นทุนที่รวมค่าแรง และค่าวัสดุ ทั้งทางตรงและทางอ้อม 3) ต้นทุนที่รวมค่าแรง ค่าวัสดุ และค่าลงทุน ทั้งทางตรงและทางอ้อม รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ค่าสูงสุด (maximum) ค่าต่ำสุด (minimum) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) โดยมีการปรับต้นทุนในอดีตให้เป็นมูลค่าในปีพ.ศ. 2569

การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้ครอบคลุมต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) มีรายการจำแนกตามประเภทต้นทุน ดังนี้

1) **ต้นทุนค่าลงทุน (Capital cost)** คิดในรูปแบบของค่าเสื่อมราคาอาคารที่ตั้งของหน่วยให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS และค่าเสื่อมราคาของครุภัณฑ์ โดยคิดต้นทุนค่าเสื่อมราคาแบบเส้นตรง (straight line method) กล่าวคือเฉลี่ยค่าเสื่อมราคาออกไปเป็นปีละเท่า ๆ กันตามปีที่ใช้งาน
2) **ต้นทุนค่าแรง (Labor cost)** หมายถึง ค่าแรงของผู้ที่ปฏิบัติงานให้หน่วยบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เท่านั้น ทั้งการปฏิบัติงานเต็มเวลาและการปฏิบัติงานเป็นบางเวลา โดยเก็บข้อมูลค่าแรงในส่วนที่เป็นเงินเดือน ค่าจ้าง และค่าสวัสดิการต่าง ๆ เฉพาะที่เกิดขึ้นในหน่วยให้บริการฯ ดังนั้น ต้องมีการกระจายตามสัดส่วนของเวลาในการปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการฯ โดยเจ้าหน้าที่แต่ละคนต้องทำการประมาณสัดส่วนเวลาในการปฏิบัติงาน ส่วนผู้ที่ได้รับค่าตอบแทนเป็นรายครั้งของการให้บริการจะคิดเป็นต้นทุนทั้งหมดของค่าล่วงเวลา
3) **ต้นทุนค่าวัสดุ (Material cost)** หมายถึง ค่าวัสดุสิ้นเปลืองที่ใช้ระหว่างการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เท่านั้น

การวิเคราะห์ต้นทุนของหน่วยให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในฝั่งของผู้ให้บริการของการศึกษานี้จะไม่รวมการใช้เทคโนโลยี NGS เพื่อการศึกษาวิจัย เก็บข้อมูลการใช้ทรัพยากรและต้นทุนต่อหน่วยจากหน่วยให้บริการ โดยใช้วิธีการสัมภาษณ์ผู้ปฏิบัติงานตามแบบสอบถาม การใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง และในกรณีที่หัวหน้าหน่วยงานอนุญาตจะตรวจทานข้อมูลจากฐานข้อมูลและเอกสารของหน่วยงานที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้วิจัยและ/หรือผู้ปฏิบัติงานในหน่วยงานนั้น ๆ

สำหรับการเก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง คณะผู้วิจัยจะจัดทำแบบบันทึกข้อมูลพร้อมอภิธานศัพท์ ซึ่งระบุคำนิยามและขอบเขตของค่าใช้จ่ายในแต่ละหมวด รวมถึงตัวอย่างรายการค่าใช้จ่ายที่อาจพบให้แก่ผู้บันทึกข้อมูล ก่อนเริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลจะมีการประชุมชี้แจงร่วมกับผู้ให้ข้อมูลเพื่ออธิบายรายละเอียด แนวทางการบันทึกข้อมูล และเปิดให้ผู้บันทึกซักถามข้อสงสัย เพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ตรงกัน ลดความคลาดเคลื่อนและลดความเสี่ยงในการบันทึกค่าใช้จ่ายต่ำกว่าความเป็นจริง

เนื่องจากบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นเทคโนโลยีด้านสุขภาพชนิดใหม่ ผู้วิจัยจึงวางแผนพัฒนาแบบเก็บข้อมูลต้นทุนของบริการฯ จากแบบเก็บข้อมูลต้นทุนทั่วไป โดยผู้วิจัยจะเข้าศึกษาระบบบริการฯ ที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านจีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย เพื่อระบุกรอบการวิเคราะห์และจำแนกประเภทของต้นทุนที่จำเพาะเจาะจงกับการให้บริการฯ ทั้งนี้ แบบเก็บข้อมูลและแบบสัมภาษณ์จะถูกทดสอบที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านจีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ จากนั้น ผู้วิจัยจะปรับแก้ให้เหมาะสมก่อนเริ่มต้นเก็บข้อมูล

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

การเก็บข้อมูลต้นทุนของหน่วยให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS จะดำเนินการภายหลังจากโครงร่างการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และได้รับอนุญาตจากหน่วยงานที่จะเก็บข้อมูล โดยข้อมูลที่จำเป็นของการศึกษานี้ได้แก่ 1) ข้อมูลทุติยภูมิทางบัญชีที่เปิดเผยได้เกี่ยวกับทรัพยากรที่ใช้และต้นทุนต่อหน่วย 2) ข้อมูลปฐมภูมิที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ปฏิบัติงาน

ก่อนเริ่มการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยทำการชี้แจงโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ และแนวทางดำเนินการศึกษาให้แก่ผู้ให้ข้อมูลซึ่งได้รับมอบหมายจากหน่วยงานที่ให้บริการนั้น ๆ (ผู้ให้ข้อมูล) พร้อมทั้งให้เอกสารแนะนำผู้ให้ข้อมูล ซึ่งผู้ให้ข้อมูลสามารถสอบถามข้อสงสัยและให้ข้อเสนอแนะแก่ผู้วิจัยได้ จากนั้น ผู้วิจัยจะขอให้ผู้ให้ข้อมูลลงนามในใบยินยอมโดยสมัครใจ 2 ฉบับ สำหรับผู้วิจัยและผู้ให้ข้อมูลเก็บไว้เป็นหลักฐาน เมื่อสิ้นสุดการให้ข้อมูล ผู้ให้ข้อมูลจะได้รับค่าตอบแทนจำนวน 900 บาทต่อราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

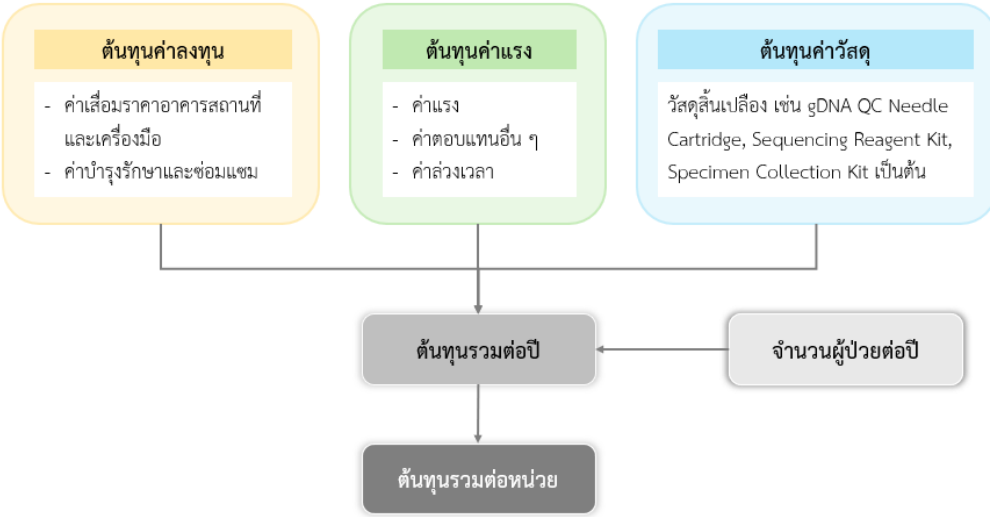
การวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วย (unit cost)

การวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วยแสดงดังรูปที่ 11 โดยคำนวณต้นทุนที่เกิดขึ้นดังสมการ

$$\text{ต้นทุนต่อหน่วย (บาทต่อครั้ง)} = \frac{\text{ต้นทุนรวม (บาท)}}{\text{จำนวนผู้รับบริการทั้งหมด (ราย)}}$$

<u>หมายเหตุ</u> คำนวณต้นทุนรวมใน 3 ลักษณะ ได้แก่

1) ต้นทุนที่รวมเฉพาะค่าแรง และค่าวัสดุ ทางตรง
2) ต้นทุนที่รวมค่าแรง และค่าวัสดุ ทั้งทางตรงและทางอ้อม
3) ต้นทุนที่รวมค่าแรง ค่าวัสดุ และค่าลงทุน ทั้งทางตรงและทางอ้อม



รูปที่ 11 กรอบการวิเคราะห์ต้นทุนต่อหน่วย

เนื่องจากต้นทุนบางรายการเป็นต้นทุนในอดีต การศึกษานี้จึงทำการปรับต้นทุนจากอดีตให้เป็นปีปัจจุบันด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI) เพื่อให้เป็นมูลค่าเงินในปีที่วิเคราะห์ (พ.ศ. 2569) ดังสูตร

$$\text{มูลค่าในปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{CPI ปี 2569}}{\text{CPI ปี t}} \times \text{ต้นทุน ณ ปีที่ t}$$

การนำเสนอข้อมูล

ข้อมูลต้นทุนจะถูกนำเสนอทั้งในรูปแบบที่จำแนกตามขั้นตอนในการถอดรหัสพันธุกรรม NGS และข้อมูลต้นทุนต่อหน่วยในภาพรวมของการให้บริการผู้ป่วยต่อราย

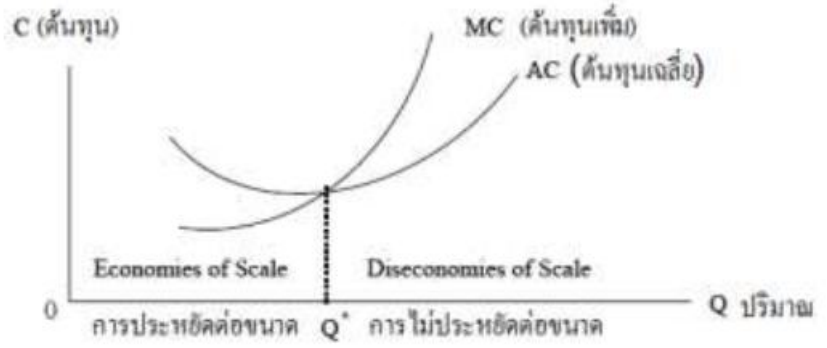
การศึกษาส่วนที่ 3 การศึกษาการประหยัดจากขนาด (Economies of scale) ของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย (วัตถุประสงค์เฉพาะข้อที่ 3)

การทบทวนวรรณกรรม

การประหยัดต่อขนาด (Economies of scale)

การดำเนินงานอย่างมีประสิทธิภาพทำให้บริษัทสามารถผลิตสินค้าได้ในต้นทุนที่ต่ำที่สุด โดยที่บริษัทจำเป็นต้องทราบข้อมูลต้นทุนในการผลิตสินค้าของตนหากต้องมีการตัดสินใจทางธุรกิจ ต้นทุนที่เกี่ยวข้องในการผลิตหรือการให้บริการ ได้แก่ ต้นทุนคงที่ (fixed cost) ซึ่งเป็นต้นทุนที่เกิดขึ้นแม้จะไม่มีการผลิต เช่น ค่าใช้จ่ายในการติดตั้ง (setup cost) ต้นทุนผันแปร (variable cost) คือ ค่าใช้จ่ายที่เปลี่ยนแปลงตามระดับการผลิตหรือการให้บริการ (n) เช่น ค่าวัสดุที่ใช้ ค่าจ้าง ค่าไฟฟ้า และค่าใช้จ่ายสำหรับทรัพยากรต่าง ๆ โดยทั่วไปเมื่อระดับการผลิตเพิ่มขึ้น ต้นทุนผันแปรก็จะเพิ่มขึ้นเช่นกัน ต้นทุนรวม (total cost) คือ ผลรวมของต้นทุนคงที่และต้นทุนแปรผันทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง และต้นทุนเฉลี่ยหรือต้นทุนเฉลี่ยต่อหน่วย (average cost) คือ ต้นทุนรวมหารด้วยจำนวนผลผลิตหรือการให้บริการ นอกจากนี้ ยังมีแนวคิดที่เกี่ยวข้องกับต้นทุนรวม คือ ต้นทุนส่วนเพิ่ม (marginal cost) ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นของต้นทุนที่เกิดจากการผลิตสินค้าเพิ่มอีกหนึ่งหน่วย เนื่องจากต้นทุนคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อระดับการผลิตเพิ่มขึ้น ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของต้นทุนรวมเมื่อระดับการผลิตเพิ่มขึ้นจึงสอดคล้องกับต้นทุนแปรผัน

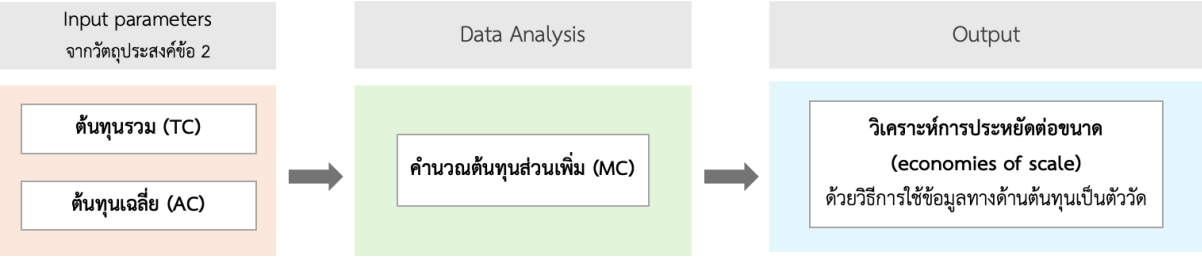
เมื่อปริมาณการผลิต (output) เพิ่มขึ้น ต้นทุนเฉลี่ยอาจมีค่าคงที่ เพิ่มขึ้น หรือลดลง ในช่วงแรกที่ปริมาณการผลิตยังไม่มาก ต้นทุนเฉลี่ยจะมีค่ามากเนื่องจากต้นทุนคงที่ ต่อมาเมื่อมีการขยายขนาดการผลิตจะทำให้ต้นทุนเฉลี่ยมีขนาดลดลง เช่น โรงงานพิมพ์ชิ้นส่วนรถยนต์ โดยปกติต้องมีการทำแม่พิมพ์พิเศษเพื่อใช้ผลิตชิ้นส่วนให้เป็นรูปทรงที่ต้องการ ยิ่งผลิตชิ้นส่วนได้มากขึ้นจากแม่พิมพ์เดียว ต้นทุนการผลิตเฉลี่ยก็จะยิ่งต่ำลง หากต้นทุนเฉลี่ยต่อหน่วยลดลงเมื่อปริมาณการผลิตเพิ่มขึ้น จึงอาจกล่าวได้ว่าธุรกิจมีการประหยัดต่อขนาด (economies of scale) หรือการผลิตอยู่ในช่วงผลได้ต่อขนาดการผลิตเพิ่มขึ้น (increasing returns to scale) หรือถ้าต้นทุนเฉลี่ยต่อหน่วยมีค่าคงที่ไม่เปลี่ยนตามขนาดการผลิตที่เพิ่มขึ้น การผลิตอยู่ในภาวะที่ผลได้ต่อขนาดคงที่ (constant returns to scale) และหากต้นทุนเฉลี่ยต่อหน่วยเพิ่มขึ้นเมื่อมีการผลิตมากขึ้น อาจกล่าวได้ว่าไม่มีการประหยัดต่อขนาด (diseconomies of scale) หรือมีผลได้ต่อขนาดลดลง (decreasing returns to scale) (67) ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 การประหยัดต่อขนาดและไม่ประหยัดต่อขนาด

กรอบแนวคิดการวิจัย (conceptual framework)

จากการศึกษาตามวัตถุประสงค์ข้อที่ 2 จะทำให้ผู้วิจัยได้ข้อมูลต้นทุนรวมและต้นทุนต่อหน่วยของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ข้อมูลต้นทุนดังกล่าวจะถูกนำมาคำนวณหาต้นทุนส่วนเพิ่ม (MC) และวิเคราะห์การประหยัดต่อขนาด (economies of scale)



รูปที่ 13 กรอบแนวคิดการศึกษาการประหยัดต่อขนาด

รูปแบบการวิจัย (research design)

ศึกษาการประหยัดต่อขนาด (economies of scale) ของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย ด้วยวิธีการใช้ข้อมูลต้นทุนเป็นตัววัด เปรียบเทียบระหว่างจำนวนผู้มารับบริการกับต้นทุนการบริการฯ ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ได้มาจากการศึกษาตามวัตถุประสงค์ข้อที่ 2 เพื่อนำมาคำนวณต้นทุนเฉลี่ย (AC) และต้นทุนส่วนเพิ่ม (MC) สำหรับนำไปวิเคราะห์หาการประหยัดต่อขนาด

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการใช้เทคโนโลยี NGS ในการตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในบริบทของประเทศไทยเท่านั้น

ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

ระเบียบวิธีวิจัย

ในการศึกษานี้มีขั้นตอนในการศึกษาการประหยัดต่อขนาด ดังนี้

1) รวบรวมข้อมูลต้นทุนที่ได้จากการศึกษาตามวัตถุประสงค์ข้อที่ 2 ได้แก่ ต้นทุนคงที่ (fix cost) ต้นทุนผันแปร (variable cost) ของการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อนำมาจัดทำตารางข้อมูล
2) คำนวณต้นทุนรวม (total cost) ด้วยการบวกต้นทุนคงที่กับต้นทุนผันแปร จากนั้น คำนวณหาต้นทุนเฉลี่ย (average cost, AC) และต้นทุนส่วนเพิ่ม (marginal cost)
3) จัดทำตารางข้อมูล ตามตัวอย่างดังนี้

จำนวนผู้มารับบริการ (คน)	ต้นทุนคงที่	ต้นทุนผันแปร	ต้นทุนรวม	ต้นทุนเฉลี่ย	ต้นทุนส่วนเพิ่ม
n					
n+1					

4) คำนวณอัตราส่วนของต้นทุนเฉลี่ยและต้นทุนส่วนเพิ่ม เพื่อหาการประหยัดจากขนาด

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาการประหยัดต่อขนาด (Economies of scale)

การศึกษาการประหยัดต่อขนาดมีต้นทุนที่เกี่ยวข้องได้แก่ ต้นทุนรวม (total cost, TC) ต้นทุนเฉลี่ย (average cost, AC) และต้นทุนส่วนเพิ่ม (marginal cost, MC) โดยต้นทุนรวมนั้นได้มาจากผลรวมของต้นทุนคงที่ (fixed cost, FC) และ ต้นทุนผันแปร (variable costs, VC) ดังนี้

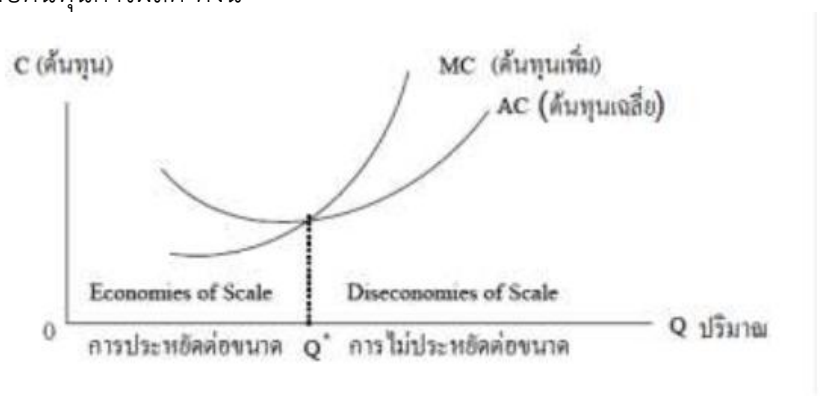
$$\textit{ต้นทุนรวม} = \textit{ต้นทุนคงที่} + \textit{ต้นทุนผันแปร}$$

คำนวณต้นทุนเฉลี่ย (AC) และต้นทุนส่วนเพิ่ม (MC) ดังนี้

$$\text{ต้นทุนเฉลี่ย} = \frac{\text{ต้นทุนรวม}}{\text{จำนวนคนที่รับบริการ } (n)}$$

$$\text{ต้นทุนส่วนเพิ่ม} = \text{ต้นทุนรวม}_{n+1} - \text{ต้นทุนรวม}_{n}$$

ศึกษาการประหยัดต่อขนาด (economies of scale) ด้วยวิธีการใช้ข้อมูลทางด้านต้นทุนเป็นตัววัด โดยดูที่ระดับผลผลิตกับต้นทุนการผลิต ดังนี้



$$S = \frac{\text{ต้นทุนเฉลี่ย}}{\text{ต้นทุนส่วนเพิ่ม}}$$

โดยที่ ถ้า S > 1 แสดงว่า เกิดการประหยัดต่อขนาด (economies of scale)

ถ้า S = 1 แสดงว่า ผลได้ต่อขนาดคงที่

ถ้า S < 1 แสดงว่า ไม่เกิดการประหยัดต่อขนาด (diseconomies of scale)

การศึกษาส่วนที่ 4 การพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติที่ดีในประเทศไทย (Best practices in Thailand) (วัตถุประสงค์เฉพาะข้อที่ 4)

รูปแบบการวิจัย (research design)

การพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย ใช้ระเบียบวิธีวิจัยเชิงคุณภาพ (Qualitative Research) โดยประยุกต์กรอบแนวคิดเชิงระบบสุขภาพ (Health Systems Sciences Perspective) ซึ่งครอบคลุมผู้ให้ข้อมูลตามระดับระบบสุขภาพ 3 ระดับ ได้แก่ (1) ระดับปฏิบัติการ (2) ระดับการจัดการและประสานงานระหว่างหน่วยงาน และ (3) ระดับนโยบาย

การเก็บข้อมูลดำเนินการผ่านการสัมภาษณ์เชิงลึก (In-depth interviews) และการอภิปรายกลุ่ม (Focus group discussions) ตามลักษณะบทบาทของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียแต่ละระดับ เพื่อนำข้อมูลเชิงประสบการณ์ กระบวนการทำงาน และมุมมองเชิงนโยบายไปสังเคราะห์เป็นแนวปฏิบัติที่ดีสำหรับบริบทประเทศไทย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างของสถานพยาบาลในการศึกษานี้จะครอบคลุมสถานพยาบาลที่มีการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS โดยเลือกสถานพยาบาลให้ครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศไทย อย่างน้อยภูมิภาคละ 1 แห่ง รวมเป็น 4 แห่ง สถานพยาบาลกลุ่มตัวอย่างจะถูกคัดเลือกแบบเจาะจง (purposive selection) โดยผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย

ผู้ให้ข้อมูลตามระดับระบบสุขภาพ

- **ระดับปฏิบัติการ** ได้แก่ แพทย์ผู้ส่งตรวจและดูแลผู้ป่วย บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการเก็บตัวอย่าง การจัดการตัวอย่างและการรายงานผล นักเทคนิคการแพทย์ห้องปฏิบัติการ NGS

  <u>เกณฑ์การคัดเลือกผู้ให้ข้อมูล</u>

  (1) มีประสบการณ์ในการทำงานเกี่ยวกับการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS อย่างน้อย 12 เดือน หรือมีส่วนร่วมกับกระบวนการอย่างน้อย 10 เคส/เดือน เป็นระยะเวลา 6 เดือนขึ้นไป

  (2) มีบทบาทปฏิบัติจริงในกระบวนการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS (ไม่ใช่ตำแหน่งบริหาร)

- **ระดับการจัดการและประสานงาน** ได้แก่ หัวหน้าห้องปฏิบัติการ ผู้ประสานงานระหว่างแผนกที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ระบบสารสนเทศการแพทย์ ผู้รับผิดชอบระบบคุณภาพและมาตรฐาน

  <u>เกณฑ์การคัดเลือกผู้ให้ข้อมูล</u>

  (1) อยู่ในบทบาทการจัดการหรือประสานงานที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการให้บริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน

  (2) มีหน้าที่เกี่ยวกับนโยบายภายในการส่งตัวอย่าง การรายงานผล หรือการประกันคุณภาพ

- **ระดับนโยบาย** ได้แก่ ผู้แทนกระทรวงสาธารณสุข หน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องกับมาตรฐานและบริการพันธุกรรมทางการแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญด้านนโยบายสุขภาพหรือพันธุศาสตร์การแพทย์ ผู้แทนหน่วยงานด้านสิทธิประโยชน์หรือการจัดสรรงบประมาณ

  <u>เกณฑ์การคัดเลือกผู้ให้ข้อมูล</u>

  (1) มีประสบการณ์ในบทบาทนโยบายหรือการกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องกับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS หรือการวางระบบบริการทางพันธุกรรมอย่างน้อย 12 เดือน

  (2) มีอำนาจ/บทบาทในการให้ความคิดเห็นหรือตัดสินใจเชิงนโยบายระดับชาติหรือระดับภูมิภาค

โดยคณะผู้วิจัยจะคัดเลือกตัวแทนผู้ให้ข้อมูลแต่ละระดับระบบสุขภาพอย่างน้อย 4 ท่านต่อกลุ่ม ซึ่งจะประกอบด้วยผู้แทนจากส่วนกลางและส่วนภูมิภาค เพื่อสะท้อนบริบทระบบบริการของประเทศ ทั้งนี้คณะผู้วิจัยจะปรึกษาคณะผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับความครอบคลุมของผู้ให้ข้อมูลก่อนดำเนินการประสานเพื่อขอเก็บข้อมูล

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ครอบคลุมเฉพาะการใช้เทคโนโลยี NGS ในการตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในบริบทของประเทศไทยเท่านั้น

ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้จะใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากบุคคลด้วยวิธีการสัมภาษณ์เชิงลึกและการอภิปรายกลุ่มจากผู้ให้ข้อมูลโดยตรง (face to face interview) ผู้วิจัยจะใช้วิธีการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์เชิงลึกกับผู้ให้ข้อมูลตามทั้ง 3 ระดับระบบสุขภาพ

นอกจากนี้ ใช้วิธีการเก็บข้อมูลโดยการอภิปรายกลุ่มกับผู้ให้ข้อมูลระดับปฏิบัติการที่เป็นบุคลากรในสถานพยาบาล โดยจัดกลุ่มการอภิปรายขนาดเล็ก แต่ละกลุ่มมีผู้เข้าร่วมการอภิปราย 3-5 คนที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน (homogenous group) เช่น บุคลากรที่มีตำแหน่งหน้าที่ใกล้เคียงกัน เป็นต้น เพื่อให้ผู้ให้ข้อมูลสะดวกใจในการเปิดเผยข้อมูล ลดความเกรงกลัวหรือเกรงใจผู้ที่อาวุโสกว่า ไม่ให้ผู้อาวุโสชี้นำการอภิปราย ซึ่งช่วยให้คณะผู้วิจัยสามารถควบคุมคุณภาพของการอภิปรายกลุ่มได้

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

การศึกษาเพื่อพัฒนาแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติที่ดีในประเทศไทย มีการเก็บข้อมูลจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียและผู้เชี่ยวชาญจากหลายภาคส่วน ซึ่งจะเริ่มดำเนินการภายหลังจากโครงร่างการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ก่อนเริ่มการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยทำการชี้แจงโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ และแนวทางดำเนินการศึกษา พร้อมทั้งให้เอกสารแนะนำผู้ให้ข้อมูล ซึ่งผู้ให้ข้อมูลสามารถสอบถามข้อสงสัยและให้ข้อเสนอแนะแก่ผู้วิจัยได้ จากนั้น ผู้วิจัยจะขอให้ผู้ให้ข้อมูลลงนามในใบยินยอมโดยสมัครใจ 2 ฉบับ สำหรับผู้วิจัยและผู้ให้ข้อมูลเก็บไว้เป็นหลักฐาน เมื่อสิ้นสุดการเก็บข้อมูล ผู้ให้ข้อมูลจะได้รับค่าตอบแทนจำนวน 900 บาทต่อราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยจะวิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมได้จากการสัมภาษณ์และการอภิปรายกลุ่ม โดยวิเคราะห์ข้อมูลวิเคราะห์ข้อมูลแยกตามระดับระบบสุขภาพและวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบข้ามระดับ

ผู้วิจัยจะประกันคุณภาพของการศึกษาโดยการสอบทานข้อมูลแต่ละประเด็นที่รวบรวมได้จากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ (triangulation) โดยเริ่มการสอบทานตั้งแต่อยู่ในขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล หากพบความแตกต่างหรือไม่สอดคล้องซึ่งกันและกัน ผู้วิจัยจะหาสาเหตุหรือคำอธิบายความแตกต่างของข้อมูลในประเด็นนั้น ๆ และหาข้อยุติ หากไม่สามารถหาข้อยุติได้ ผู้วิจัยจะนำเสนอความแตกต่างที่พบในการอภิปรายผลเพื่อประโยชน์ทั้งด้านนโยบายและด้านวิชาการต่อไป

จากนั้น สังเคราะห์ข้อมูลและพัฒนาเป็นแนวทางการให้บริการและการส่งต่อสำหรับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติที่ดีในประเทศไทย

ขั้นตอนการดำเนินงานของโครงการวิจัย

1) จัดประชุมทีมวิจัยเพื่อ
   1.1) กำหนดขอบเขตของการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศเกี่ยวกับเกณฑ์หรือปัจจัยในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์
   1.2) กำหนดกรอบระยะเวลาในการวิเคราะห์องค์ประกอบของต้นทุน แหล่งข้อมูล ศูนย์ต้นทุน หน่วยงานและกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจคัดกรอง และประเมินความเป็นไปได้ในการเลือกกลุ่มตัวอย่างสำหรับเก็บข้อมูลต้นทุน

   ทั้งนี้ จะมีการประชุมทีมวิจัยเดือนละ 2 ครั้ง เพื่อสรุปความคืบหน้าการดำเนินงาน
2) จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญ ครั้งที่ 1 เพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อขอบเขตการศึกษา
3) พัฒนาข้อเสนอโครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ
4) ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากสำนักพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์ (สคม.) และโรงพยาบาลกลุ่มเป้าหมาย 3 แห่ง
5) ทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ (targeted review) เพื่อรวบรวมข้อมูลหลักเกณฑ์ในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์
6) จัดประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาแผนผังแนวทางการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS เป็นชุดสิทธิประโยชน์
7) สัมภาษณ์เชิงลึกและอภิปรายกลุ่มกับผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในสถานพยาบาลกลุ่มตัวอย่าง
8) เก็บข้อมูลต้นทุนต่อหน่วยของบริการตรวจวินิจฉัยโดยเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
9) จัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาจากแหล่งต่าง ๆ
10) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ครั้งที่ 2 เพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น
11) เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์ตามความเห็นของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย
12) ร่างนิพนธ์ต้นฉบับ (manuscript) และจัดทำเอกสารเชิงนโยบาย (policy brief) เพื่อเผยแพร่ผลการศึกษา

4. การจัดเก็บและจัดการข้อมูลจากงานวิจัย

ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่เป็นข้อมูลความลับส่วนบุคคลจะมีการตั้งรหัสผ่านการเข้าถึงไฟล์อิเล็กทรอนิกส์ มีการจำกัดสิทธิในการเข้าถึงข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยในการศึกษานี้เท่านั้น ข้อมูลทั้งหมดจะถูกสรุป วิเคราะห์ และนำเสนอเป็นผลการศึกษาในภาพรวมเท่านั้น โดยไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนบุคคลต่อสาธารณะและจะไม่มีการระบุชื่อและที่อยู่เป็นรายบุคคลในผลการศึกษา ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมดจะถูกเก็บนาน 5 ปี หลังจากโครงการวิจัยเสร็จสิ้นลงก่อนทำลาย

5. ระยะเวลาการดำเนินงาน

1 เมษายน 2569 – 31 มีนาคม 2570

เอกสารอ้างอิง

1. Bergant G, Maver A, Lovrecic L, Čuturilo G, Hodzic A, Peterlin BJGiM. Comprehensive use of extended exome analysis improves diagnostic yield in rare disease: a retrospective survey in 1,059 cases. 2018;20(3):303-12.
2. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, กัญญา ศุภปีติพร, ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ. การตั้งและพัฒนาระบบการตรวจลำดับสารพันธุกรรมให้แก่ผู้ป่วยโรคพันธุกรรม โรคหายากและพิการ. คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. 2564.
3. Phillips KA, Douglas MP, Wordsworth S, Buchanan J, Marshall DAJBgh. Availability and funding of clinical genomic sequencing globally. 2021;6(2):e004415.
4. Vu M, Degeling K, Westerman D, IJzerman MJJJoCP. Scenario analysis and multi-criteria decision analysis to explore alternative reimbursement pathways for whole genome sequencing for blood cancer patients. 2024;41:100501.
5. สรนิต ศิลธรรม. จีโนมิกส์ ประเทศไทย : สถานภาพปัจจุบันและทิศทางอนาคต Genomics Thailand: Present and Future. 2022.
6. Strande NT, Berg JSJArog, genetics h. Defining the clinical value of a genomic diagnosis in the era of next-generation sequencing. 2016;17(1):303-32.
7. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. Cancer Biol Med. 2019;16(1):4-10.
8. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. ขั้นตอนในกระบวนการสิทธิประโยชน์ [Available from: https://ucbp.nhso.go.th/about/steps.html.
9. ปองหทัย บุญสิมมา, ธมลวรรณ ดุลสัมพันธ์, ปานทิพย์ จันทมา, โชติกา สุวรรณพานิช. รายงานวิจัย เรื่อง การประเมินความคุ้มค่าของการตรวจวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2566. Available from: https://www.hitap.net/documents/188301.
10. Rezapour A, Souresrafil A, Barzegar M, Sheikhy-Chaman M, Tatarpour PJCg. Economic evaluation of next-generation sequencing techniques in diagnosis of genetic disorders: a systematic review. 2023;103(5):513-28.
11. Arriola E, Bernabé R, Campelo RG, Biscuola M, Enguita AB, López-Ríos F, et al. Cost-effectiveness of next-generation sequencing versus single-gene testing for the molecular diagnosis of patients with metastatic non–small-cell lung cancer from the perspective of Spanish reference centers. 2023;7:e2200546.
12. Weymann D, Pataky R, Regier DAJJPO. Economic evaluations of next-generation precision oncology: a critical review. 2018;2:1-23.
13. Regier DA, Weymann D, Buchanan J, Marshall DA, Wordsworth SJViH. Valuation of health and nonhealth outcomes from next-generation sequencing: approaches, challenges, and solutions. 2018;21(9):1043-7.

14. Institute NHGR. Cost per billion pairs of DNA sequencing 2022 [Available from: https://ourworldindata.org/grapher/cost-per-gigabase-dna-sequencing.
15. Metzker MLJGr. Emerging technologies in DNA sequencing. 2005;15(12):1767-76.
16. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL, editors. Next-generation sequencing and emerging technologies. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2024: Thieme Medical Publishers.
17. Sakamoto Y, Sereewattanawoot S, Suzuki AJJohg. A new era of long-read sequencing for cancer genomics. 2020;65(1):3-10.
18. Goto Y, Akahori R, Yanagi I, Takeda K-iJJohg. Solid-state nanopores towards single-molecule DNA sequencing. 2020;65(1):69-77.
19. Salk JJ, Schmitt MW, Loeb LAJNRG. Enhancing the accuracy of next-generation sequencing for detecting rare and subclonal mutations. 2018;19(5):269-85.
20. Heather JM, Chain BJG. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. 2016;107(1):1-8.
21. Sanger F, Nicklen S, Coulson ARJPotnaos. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. 1977;74(12):5463-7.
22. Barba M, Czosnek H, Hadidi AJV. Historical perspective, development and applications of next-generation sequencing in plant virology. 2014;6(1):106-36.
23. Schuster SCJNm. Next-generation sequencing transforms today's biology. 2008;5(1):16-8.
24. Hutchison III CAJNar. DNA sequencing: bench to bedside and beyond. 2007;35(18):6227-37.
25. Rehm HLJNrg. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. 2013;14(4):295-300.
26. Mardis ERJNp. DNA sequencing technologies: 2006–2016. 2017;12(2):213-8.
27. Katsanis SH, Katsanis NJNRG. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. 2013;14(6):415-26.
28. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. 2023;12(7):997.
29. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfied MJ, et al. Integrating genomics into healthcare: a global responsibility. 2019;104(1):13-20.
30. Wang L, Zhang J, Chen N, Wang L, Zhang F, Ma Z, et al. Application of whole exome and targeted panel sequencing in the clinical molecular diagnosis of 319 Chinese families with inherited retinal dystrophy and comparison study. 2018;9(7):360.
31. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS platforms for genetic screening and gene discovery in primary immunodeficiencies. 2019;10:316.

32. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. 2019;110(1):6-15.
33. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, et al. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. 2019;177(1):32-7.
34. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HVJNRG. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. 2018;19(5):253-68.
35. Hegde M, Santani A, Mao R, Ferreira-Gonzalez A, Weck KE, Voelkerding KVJAoP, et al. Development and validation of clinical whole-exome and whole-genome sequencing for detection of germline variants in inherited disease. 2017;141(6):798-805.
36. Iglesias A, Anyane-Yeboa K, Wynn J, Wilson A, Truitt Cho M, Guzman E, et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. 2014;16(12):922-31.
37. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu Y-F, McSweeney K, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. 2015;17(10):774-81.
38. Tetreault M, Bareke E, Nadaf J, Alirezaie N, Majewski JJEromd. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. 2015;15(6):749-60.
39. Posey JE, Rosenfeld JA, James RA, Bainbridge M, Niu Z, Wang X, et al. Molecular diagnostic experience of whole-exome sequencing in adult patients. 2016;18(7):678-85.
40. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. 2016;18(7):696-704.
41. Wang W, Corominas R, Lin GNJFig. De novo mutations from whole exome sequencing in neurodevelopmental and psychiatric disorders: from discovery to application. 2019;10:258.
42. Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, El Chehadeh-Djebbar S, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. 2016;89(6):700-7.
43. Austin-Tse CA, Jobanputra V, Perry DL, Bick D, Taft RJ, Venner E, et al. Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. 2022;7(1):27.
44. Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, Lanpher B, et al. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. npj Genomic Medicine. 2020;5(1):56.
45. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? Current Psychiatry Reports. 2020;22(4):18.
46. Brancato D, Treccarichi S, Bruno F, Coniglio E, Vinci M, Saccone S, et al. NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to Disease-Specific Applications. 2025;26(19):9597.
47. Fung JL, Yu MH, Huang S, Chung CC, Chan MC, Pajusalu S, et al. A three-year follow-up study evaluating clinical utility of exome sequencing and diagnostic potential of reanalysis. 2020;5(1):37.

48. Seo GH, Kim T, Choi IH, Park Jy, Lee J, Kim S, et al. Diagnostic yield and clinical utility of whole exome sequencing using an automated variant prioritization system, EVIDENCE. 2020;98(6):562-70.
49. Saccone S, Brancato D, Bruno F, Coniglio E, Sturiale V, Federico CJG. Origin and Evolution of Genes in Eukaryotes: Mechanisms, Dynamics, and Functional Implications. 2025;16(6):702.
50. Pandey R, Brennan NF, Trachana K, Katsandres S, Bodamer O, Belmont J, et al. A meta-analysis of diagnostic yield and clinical utility of genome and exome sequencing in pediatric rare and undiagnosed genetic diseases. 2025:101398.
51. ธวัชระพงษ์ วงศ์กสุล. การกำหนดค่าน้ำหนักหลักเกณฑ์เพื่อการตัดสินใจ. Journal of Industrial Technology Buriram Rajabhat University. 2019;1(2):63-71.
52. Saaty TLJEjoor. How to make a decision: the analytic hierarchy process. 1990;48(1):9-26.
53. สถาบันเทคโนโลยีป้องกันประเทศ. กระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น (Analytic Hierarchy Process: AHP) 2012 [Available from: https://www.dti.or.th/page_bx.php?cid=24&cno=4187#.
54. วราวุธ วุฒิวณิชย์. การตัดสินใจโดยกระบวนการวิเคราะห์ตามลำดับชั้น 2546 [Available from: https://irre.ku.ac.th/pubart/pdf/53-AHP-paper.pdf.
55. Saaty T. The analytic hierarchy process, paperback edition. RWS Publications, Pittsburgh. First appeared; 1980.
56. Huizingh EK, Vrolijk HC. Decision support for information systems management: applying analytic hierarchy process. 1995.
57. Atanasova-Pacemska T, Lapevski M, Timovski R. Analytical Hierarchical Process (AHP) method application in the process of selection and evaluation. 2014.
58. Kchouk M, Gibrat J-F, Elloumi MJB, medicine. Generations of sequencing technologies: from first to next generation. 2017;9(3).
59. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. 2020;22(1):85-94.
60. Mordaunt DA, Gonzalez FS, Lunke S, Eggers S, Sadedin S, Chong B, et al. The cost of proband and trio exome and genome analysis in rare disease: A micro-costing study. 2024;26(4):101058.
61. กิตติพัฒน์ อุโฆษกิจ, มาริสา รักสุขสมบัติ, สุภาภรณ์ ขานโบ. เทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสยุคที่สองและสาม: Second and Third Generation Sequencing Technologies. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ปีที่ 23 ฉบับที่ 4 ตุลาคม - ธันวาคม 2558. 2015:633-50.
62. Akintunde O, Tucker T, Carabetta VJJHTGSM, Protocols. The evolution of next-generation sequencing technologies. 2024:3-29.

63. Pervez MT, Hasnain MJU, Abbas SH, Moustafa MF, Aslam N, Shah SSMJBRI. [Retracted] A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. 2022;2022(1):3457806.
64. อลิสา วิลันโท, อรนุช ประดิษฐ์ทรัพย์, วรรณวิสาข์ เจริญฉิม. เทคโนโลยีเอ็นจีเอสและการประยุกต์ในงานวิจัยโอมิกส์. Thai Journal of Genetics 2012, 5(2): 104-129. 2012.
65. Ku C-S, Pawitan Y, Wu M, Roukos DH, Cooper DNJNGSiCRVDtCG. The evolution of high-throughput sequencing technologies: From sanger to single-molecule sequencing. 2013:1-30.
66. Gonzalez FS, Mordaunt D, Stark Z, Dalziel K, Christodoulou J, Goranitis IJGiM. Microcosting diagnostic genomic sequencing: a systematic review. 2023;25(6):100829.
67. Carlton DW, Perloff JM. Modern Industrial Organization: Pearson; 2015.