



## บทความการศึกษาต่อเนื่อง

### แบบจำลองการวิเคราะห์การตัดสินใจ (Decision analysis model) II: แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) และการจัดการความไม่แน่นอน

ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), วท.ด. (เภสัชศาสตร์)\*

ณรร ชัยญาคุณาพฤกษ์ Pharm.D., Ph.D.\*#

\*ศูนย์วิจัยผลิตภัณฑ์ทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

#School of Pharmacy, Monash University Malaysia, Selangor, Malaysia

รหัสกิจกรรม: 1007-1-000-003-12-2559

จำนวนหน่วยกิต 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 30 ธ.ค. 2559

วันที่หมดอายุ: 29 ธ.ค. 2560

#### วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. ผู้อ่านเข้าใจการวิเคราะห์การตัดสินใจชนิดแบบจำลองมาร์คอฟ
2. ผู้อ่านเข้าใจการเลือกข้อมูลและการวิเคราะห์ความไวแบบต่างๆ

#### บทนำ

การตัดสินใจเป็นส่วนหนึ่งของการทำกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน เช่น การตัดสินใจเลือกวิธีการเดินทางไปทำงาน การตัดสินใจซื้ออาหาร เป็นต้น ซึ่งแต่ละการตัดสินใจจำเป็นต้องมีข้อมูลประกอบการตัดสินใจ เช่น การตัดสินใจเลือกวิธีการเดินทางไปทำงาน อาจต้องคำนึงถึงระยะเวลาที่ใช้ ค่าโดยสาร เวลาเข้าทำงาน เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ล้วนใช้ประกอบในการตัดสินใจเลือกวิธีการเดินทางไปทำงานทั้งสิ้น

ในทางสาธารณสุขก็เช่นเดียวกัน การตัดสินใจว่าจะเลือกซื้อหรือใช้ยา บริการสุขภาพ หรือเทคโนโลยีในการตรวจรักษา จึงจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ด้วย ยกตัวอย่างเช่น ประโยชน์ของยา ความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ราคา เป็นต้น

ปัญหาการตัดสินใจทางคลินิกที่สำคัญคือ ความสลับซับซ้อนของกระบวนการและขั้นตอนของการตัดสินใจ ในแต่ละทางเลือกจะมีความน่าจะเป็น (probability) ของการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ต่างกัน ทั้งในแง่ของประโยชน์และความเสี่ยง ทำให้ยากต่อการเปรียบเทียบว่าทางเลือกใดเหมาะสมที่สุด นอกจากนี้ภายใต้ความสลับซับซ้อนของการตัดสินใจ ยังมีความไม่แน่นอน (uncertainty) ในข้อมูลที่นำมาใช้ในการตัดสินใจ ดังนั้นจึงได้มีการนำหลักการวิเคราะห์การตัดสินใจ (decision analysis) มาช่วยวิเคราะห์ เพราะจะทำให้ปัญหาที่สลับซับซ้อนถูกวิเคราะห์อย่างเป็นระบบมากยิ่งขึ้น



## หลักการพื้นฐานของการวิเคราะห์การตัดสินใจ

หลักการพื้นฐานของการวิเคราะห์การตัดสินใจ คือ การวิเคราะห์เพื่อตัดสินใจเลือกทางเลือก (choices) **อย่างเป็นระบบ** โดยการใช้ข้อมูลต่างๆ จากแหล่งข้อมูลหลายแหล่งที่มีความน่าเชื่อถือ เพื่อให้การตัดสินใจเป็นไปอย่างรอบคอบและครอบคลุมในทุกด้านที่เกี่ยวข้อง

แบบจำลองการวิเคราะห์การตัดสินใจทางคลินิก มี 2 แบบจำลองหลักๆ ได้แก่

- 1) แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (Decision tree model) ซึ่งมักใช้ในกรณีที่มีผลกระทบของการตัดสินใจเกิดขึ้นในช่วงเวลาอันสั้น
- 2) แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งมักใช้ในกรณีที่มีผลกระทบของการตัดสินใจเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ยาวนาน มักใช้ในกรณีโรคเรื้อรัง และในกรณีที่มีการเกิดเหตุการณ์ซ้ำ

บทความเรื่อง แบบจำลองการวิเคราะห์การตัดสินใจ (Decision analysis model) I: แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (Decision tree model) ได้ทำการเสนอข้อมูลเกี่ยวกับพื้นฐานการวิเคราะห์การตัดสินใจรวมทั้งหลักการและแนวคิดของแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ไปอย่างละเอียดแล้ว

บทความนี้จะนำเสนอเรื่องแบบจำลองมาร์คอฟและการจัดการความไม่แน่นอน ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับทั้งแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้และแบบจำลองมาร์คอฟ

### แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model)

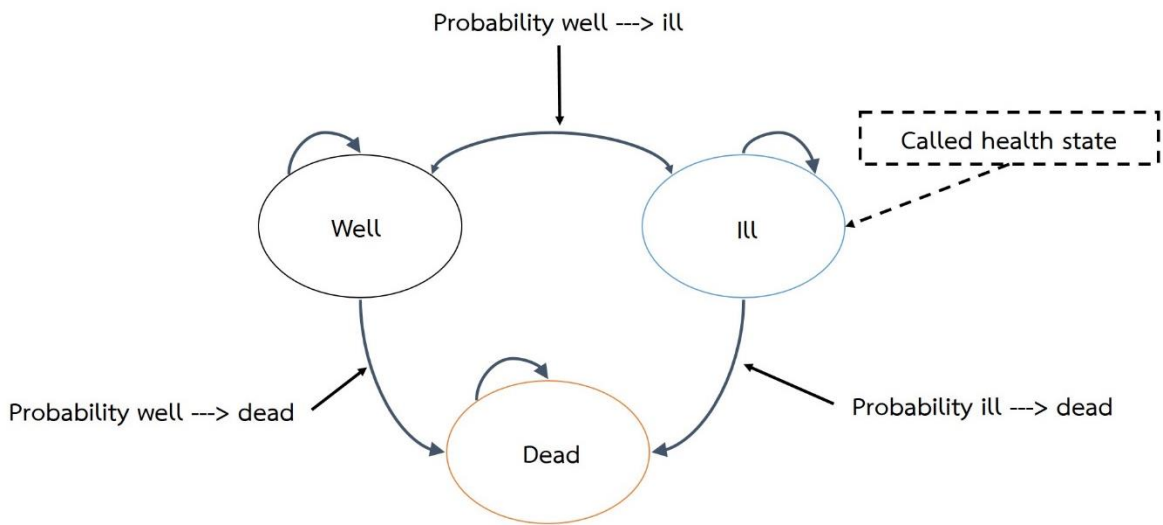
#### หลักการพื้นฐานของแบบจำลองมาร์คอฟ

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรังจะมีการดำเนินไปของโรคเปลี่ยนไปเมื่อเวลาเปลี่ยนไป ทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (health state) จากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังสถานะสุขภาพหนึ่งได้

แบบจำลองมาร์คอฟจะใช้สำหรับการจำลองการดำเนินไปของโรคในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง และใช้ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเคลื่อนย้ายสถานะสุขภาพของผู้ป่วย (เรียกว่า transition probability) เมื่อเวลาเปลี่ยนไปในระยะเวลาหนึ่งๆ (เรียกว่า cycle length เช่น 1 เดือน หรือ 1 ปี) ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกและต้นทุนของทางเลือกต่างๆ เปรียบเทียบกัน

ข้อกำหนดสำคัญของแบบจำลองมาร์คอฟ คือ ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่ง ไม่ขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ป่วยคนนั้นว่าเคยอยู่ในสถานะสุขภาพใดมาก่อน ภาวะ “Memoryless” นี้มักถูกเรียกเป็น “Markovian assumption”

ผลลัพธ์ทางคลินิกและต้นทุนของทางเลือกต่างๆ จะถูกคำนวณมาจากผลกระทบทางคลินิกและต้นทุนของแต่ละสถานะสุขภาพในช่วงเวลาที่กำหนดดังแสดงในรูปที่ 1



**รูปที่ 1** แบบจำลองมาร์คอฟอย่างง่าย แสดงถึงสถานะสุขภาพ (health state) และความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transition probability)

จากรูปที่ 1 แบบจำลองมาร์คอฟแสดงสถานะสุขภาพ 3 สถานะ ได้แก่ 1) สบายดี (well), 2) ป่วย (ill), และ 3) ตาย (dead) โดยสมมติให้ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพเป็นไปตามตารางที่ 1 และกำหนดช่วงเวลาในการเคลื่อนย้ายสถานะสุขภาพเป็น 1 ปี

**ตารางที่ 1** ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพสำหรับแบบจำลองมาร์คอฟตามรูปที่ 1

		To		
		Well	ill	Dead
From	Well	0.7	0.2	0.1
	ill	0.6	0.2	0.2
	Dead	0	0	1

**ณ จุดเริ่มต้นของปีที่ 1** หากมีประชากรเข้าสู่แบบจำลองจำนวน 100 คน

เมื่อสิ้นสุดปีที่ 1 (ก่อนเริ่มปีที่ 2) จะมีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well เป็น ill จำนวน 20 คน (คำนวณจาก  $100 \times 0.2 = 20$  คน) และมีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well เป็น dead 10 คน (คำนวณจาก  $100 \times 0.1 = 10$  คน)

ฉะนั้น ณ จุดสุดท้ายของปีที่ 1 ก่อนเริ่มปีที่ 2 จะมีประชากรที่อยู่ในสถานะสุขภาพ well = 70 คน, ill = 20 คน และ dead = 10 คน

**ณ จุดเริ่มต้นของปีที่ 2** จะมีประชากรที่อยู่ในสถานะสุขภาพ well = 70 คน, ill = 20 คน และ dead = 10 คน



เมื่อสิ้นสุดปีที่ 2

มีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well เป็น ill จำนวน 14 คน (คำนวณจาก 70 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.2 (ความน่าจะเป็นจาก well เป็น ill) = 14 คน)

มีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well เป็น dead จำนวน 7 คน (คำนวณจาก 70 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.1 (ความน่าจะเป็นจาก well เป็น dead) = 7 คน)

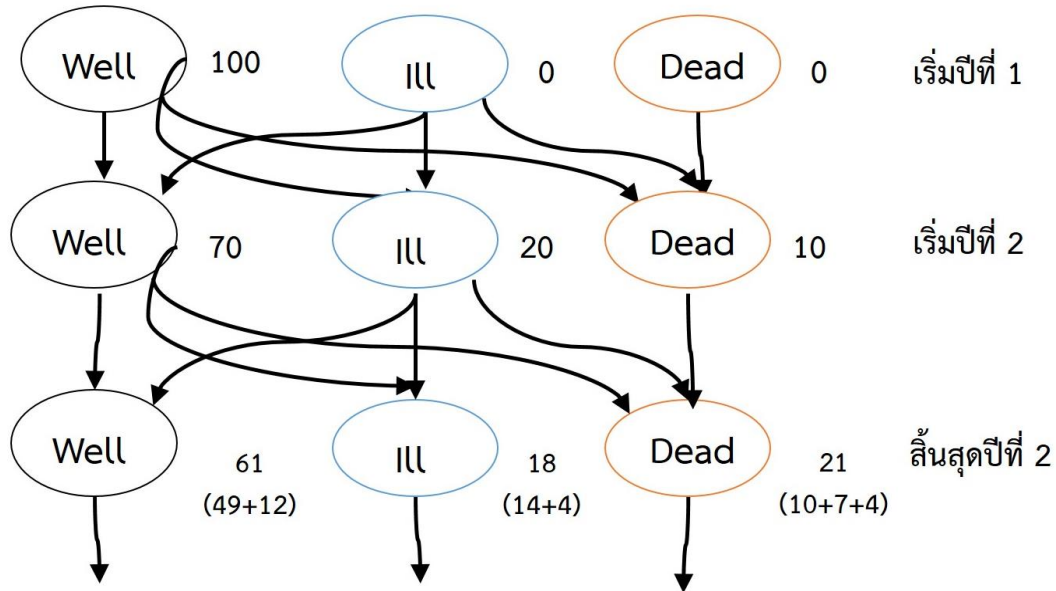
มีประชากรที่ยังคงอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมคือ well จำนวน 49 คน (คำนวณจาก 70 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.7 (ความน่าจะเป็นจาก well เป็น well) = 49 คน)

มีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ill เป็น well จำนวน 12 คน (คำนวณจาก 20 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.6 (ความน่าจะเป็นจาก ill เป็น well) = 12 คน)

มีประชากรที่เปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ill เป็น dead จำนวน 4 คน (คำนวณจาก 20 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.2 (ความน่าจะเป็นจาก ill เป็น dead) = 4 คน)

มีประชากรที่ยังคงอยู่ในสถานะสุขภาพเดิมคือ ill จำนวน 4 คน (คำนวณจาก 20 (เริ่มต้นปี) คูณกับ 0.2 (ความน่าจะเป็นจาก ill เป็น ill) = 4 คน)

ฉะนั้น ณ จุดสุดท้ายของปีที่ 2 ก่อนเริ่มปีที่ 3 จะมีประชากรที่อยู่ในสถานะสุขภาพ well = 49+12 = 61 คน, ill = 14+4 = 18 คน และ dead = 10 + 7 + 4 = 21 คน (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การดำเนินไปของผู้ป่วยในแบบจำลองมาร์คอฟ

รูปที่ 1 และรูปที่ 2 เป็นการจำลองการดำเนินไปของโรคโดยวิเคราะห์จากโอกาสของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transition probability) ในแต่ละช่วงเวลา (cycle length) โดยไม่ได้มีการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกในการรักษา



สมมติว่ามีการศึกษาเปรียบเทียบทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 สำหรับการลดอัตราการป่วยจากโรค A โดยจากข้อมูลพบว่าทางเลือกที่ 2 มีอัตราการป่วยจากโรค A คิดเป็น 0.8 เท่าของอัตราการป่วยจากทางเลือกที่ 1 ในระยะเวลา 1 ปี (relative risk = 0.8) อัตราการป่วยของทางเลือกที่ 1 เป็นไปดังตารางที่ 1 และอัตราการตายของทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 ไม่แตกต่างกัน

ในการเปรียบเทียบจะมีการสร้างแบบจำลองมาร์คอฟแยกระหว่างทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 ก่อนที่จะเอาผลการวิเคราะห์ของทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 มาเปรียบเทียบกัน โดยข้อมูลที่แตกต่างกันระหว่างทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 คือโอกาสของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transition probability)

จากสมมติฐานข้างต้นที่ว่า 1) ทางเลือกที่ 2 มีอัตราการป่วยจากโรค A คิดเป็น 0.8 เท่าของอัตราการป่วยจากทางเลือกที่ 1 ในระยะเวลา 1 ปี (relative risk = 0.8)

2) อัตราการป่วยของทางเลือกที่ 1 เป็นไปดังตารางที่ 1

3) อัตราการตายของทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 ไม่แตกต่างกัน

ดังนั้น เราสามารถใช้ค่า relative risk ที่หาได้ในการปรับอัตราการป่วยของทางเลือกที่ 2 ได้ ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพสำหรับแบบจำลองมาร์คอฟรูปที่ 1 ของทางเลือกที่ 2

		To		
		Well	Ill	Dead
From	Well	$1 - 0.16 - 0.1 = 0.74$	$0.2 * 0.8 = 0.16$	0.1
	Ill	0.6	0.2	0.2
	Dead	0	0	1

จากตารางที่ 2 เมื่อนำค่า relative risk เพื่อปรับความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพให้เป็นความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของทางเลือกที่ 2 จะเริ่มจาก

1) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well ไป ill คิดเป็น 0.2 (จากทางเลือกที่ 1) คูณกับ 0.8 (relative risk) เท่ากับ 0.16 ในขณะที่ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ill ไป well เป็นเท่าเดิมเนื่องจากข้อมูลไม่ได้บอกไว้ว่าการได้รับทางเลือกที่ 2 สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายได้เป็นก็เท่าของทางเลือกที่ 1

2) จากสมมติฐานที่ว่า อัตราการตายของทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 2 ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well ไป dead และ ill ไป dead เท่าเดิมคือ 0.1 และ 0.2 ตามลำดับ

3) จากข้อกำหนดของความน่าจะเป็นที่ความน่าจะเป็นรวมต้องเป็น 1 ดังนั้น ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก well ไป well คิดเป็น  $1 - 0.16 - 0.1 = 0.74$  ในขณะที่ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจาก ill ไป ill เป็น 0.2 เท่าเดิม



ข้อมูลข้างต้นเป็นตัวอย่างทางทฤษฎี (hypothetical example) ในการวิเคราะห์ในแบบจำลองมาร์คอฟ ซึ่งในทางปฏิบัติแล้ว แบบจำลองอาจมีความซับซ้อนมากกว่านี้เนื่องจากการดำเนินไปของโรคเรื้อรังอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละโรค และอาจมีสถานะสุขภาพที่สำคัญในโรคนั้นๆ ที่แตกต่างกัน

### ขั้นตอนในการสร้างแบบจำลองมาร์คอฟ

การสร้างแบบจำลองมาร์คอฟสามารถแบ่งออกเป็น 5 ขั้นตอนหลักๆ ได้แก่

#### 1) กำหนดสถานะสุขภาพต่างๆ ของโรค

ผู้วิจัยควรเลือกสถานะสุขภาพโดยคำนึงถึงเหตุการณ์หรือความรุนแรงของโรคที่มีความสำคัญทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์ สถานะสุขภาพแต่ละสถานะสุขภาพจะต้องมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ไม่มีความคาบเกี่ยวกัน (mutually exclusive)

#### 2) กำหนดช่วงเวลาในแต่ละวงจร (cycle length)

ช่วงเวลาของแบบจำลองมาร์คอฟ (cycle length) คือ ช่วงระยะเวลาในแต่ละรอบที่ผู้วิจัยจะศึกษาการเคลื่อนย้ายสถานะสุขภาพของผู้ป่วยในแบบจำลอง ผู้วิจัยควรกำหนดช่วงเวลาของแบบจำลองมาร์คอฟให้เหมาะสม โดยพิจารณาจากการดำเนินไปของโรคว่าปกติแล้วจะต้องใช้ระยะเวลาเท่าไรที่จะทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพ เช่น เป็นปี เป็นเดือน หรือ เป็นสัปดาห์ เป็นต้น

#### 3) กำหนดความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transition probability)

ผู้วิจัยจะต้องหาความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ซึ่งอาจหาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (ถ้าเป็นไปได้)

หากโรคที่ทำการศึกษามีรูปแบบการดำเนินไปของโรคแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นฐาน ผู้วิจัยอาจจำเป็นต้องทำการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างหรือประชากรในพื้นที่นั้นๆ เพื่อหารูปแบบการดำเนินไปของโรคและความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพที่เหมาะสมกับพื้นที่นั้นๆ

#### 4) กำหนดผลลัพธ์ในแบบจำลองมาร์คอฟ

การกำหนดผลลัพธ์ในแบบจำลองมาร์คอฟ โดยปกติแล้วจะกำหนดเป็นผลทางคลินิกเป็นจำนวนปีที่มียชีวิตที่คาดหวัง (life expectancy) ซึ่งเป็นผลลัพธ์สุดท้ายที่สนใจในการรักษาทางคลินิกส่วนใหญ่ แต่อย่างไรก็ตามก็อาจมีการกำหนดผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ เช่น การเกิดโรคหัวใจ การเกิดการแพ้ยา ได้เช่นกัน

ในกรณีงานวิจัยที่เป็นลักษณะต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ผู้วิจัยสามารถกำหนดผลลัพธ์เป็นค่า quality-adjusted life year (QALY) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่เกิดจากจำนวนปีที่มียชีวิตที่คาดหวังถ่วงน้ำหนักด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility) โดยที่ผลลัพธ์ที่เป็น QALY เป็นผลลัพธ์ที่ได้รับคำแนะนำให้ใช้สำหรับการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ของประเทศไทยโดยคณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของประเทศไทย เนื่องจากเป็นผลลัพธ์ที่สามารถนำไปเปรียบเทียบข้ามกลุ่มโรคได้ เช่น การเปรียบเทียบยารักษาโรคหัวใจใช้ผลลัพธ์เป็นจำนวนปีที่มียชีวิตที่คาดหวัง ในขณะที่การ



เปรียบเทียบยารักษาสิ่วใช้ผลลัพธ์เป็นการหายจากสิ่ว ซึ่งผลลัพธ์ทั้งสองนี้ไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ แต่หากทำการปรับผลลัพธ์เป็น QALY ก็จะสามารถเปรียบเทียบกันได้โดยตรง เป็นต้น

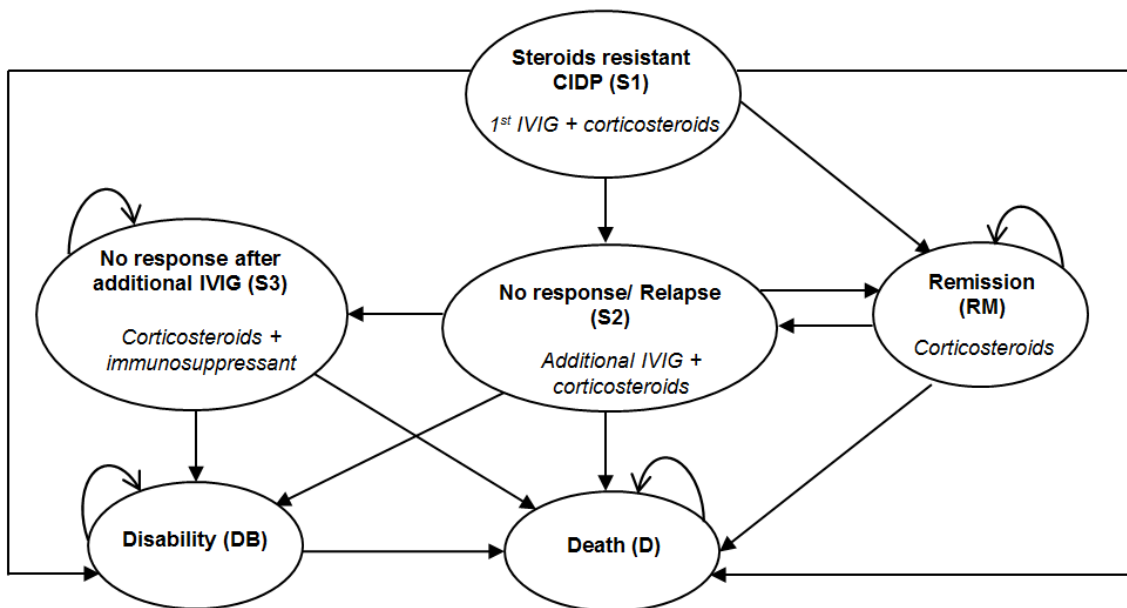
นอกจากนี้ผู้วิจัยยังสามารถกำหนดผลลัพธ์เป็นต้นทุน เพื่อคำนวณความแตกต่างของต้นทุนที่เกิดขึ้นจากทางเลือกที่แตกต่างกันได้อีกด้วย

### 5) วิเคราะห์ผลในแบบจำลองมาร์คอฟ

การวิเคราะห์ผลของแบบจำลองมาร์คอฟจะเป็นการวิเคราะห์ผลรวมของผลลัพธ์และต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละช่วงเวลาของแบบจำลองมาร์คอฟ (cycle length) และนำมาเปรียบเทียบกันระหว่างทางเลือก

#### ตัวอย่างการใช้แบบจำลองมาร์คอฟในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

รูปที่ 3 แสดงการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย



รูปที่ 3 แบบจำลองมาร์คอฟของการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย (adapted from Bamrungswad N, et al. Clin Drug Investig. 2016 Jul;36(7):557-66.)

จะเห็นได้ว่า การศึกษาดังกล่าวทำการกำหนดสถานะสุขภาพไว้ทั้งหมด 6 สถานะ ได้แก่ 1) Steroid – resistant CIPD, 2) No response/relapse, 3) Remission, 4) No response after additional IVIg, 5) disability และ 6) death





การศึกษากำหนดสิ่งสนใจ คือ การใช้ IVIg ร่วมกับ corticosteroids เปรียบเทียบกับการใช้ Immunosuppressant ร่วมกับ corticosteroids กำหนดให้ระยะเวลาในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (cycle length) เป็น 12 สัปดาห์และกำหนดผลลัพธ์ทางคลินิกเป็น QALYs

โดยผู้วิจัยได้ทำการสืบค้นข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกที่จำเป็นทั้งหมดเป็นไปดังรูปที่ 4

**Table 1** Clinical input parameter values used in base-case analysis

Model parameters	Value	95 % CI	Distribution	Source
<b>Efficacy</b>				
Probability of response to first IVIG plus corticosteroids	0.310	0.170–0.450	Beta	[21–24], risk difference model
Probability of response to immunosuppressant plus corticosteroids	0.000	–	Beta	Assumption
Probability of relapse in patients responding to IVIG plus corticosteroids	0.072	0.020–0.143	Beta	Assumption from IVIG relapse rate as 1st line therapy [9]
Probability of relapse in patients responding to immunosuppressant plus corticosteroids	0.072	0.020–0.143	Beta	Assumption from IVIG relapse rate as 1st line therapy [9]
<b>Disability</b>				
Probability of becoming disabled in patients non-responding to therapy	0.098	–	Beta	Medical record reviews
<b>Mortality</b>				
Age-specific mortality in Thai population				MOPH [30]
<b>Utility</b>				
Pre-disabled	0.546	0.495–0.597	Beta	Patient interview
Disabled	–0.178	–0.542 to 0.186	Beta	Patient interview

IVIG intravenous immunoglobulin, MOPH Ministry of Public Health, CI confidence interval

**รูปที่ 4** แสดงข้อมูลที่จำเป็นในแบบจำลองมาร์คอฟ สำหรับการศึกษาค่าประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย

จะเห็นว่าข้อมูลที่จำเป็นที่นำมาใช้ในแบบจำลองมาร์คอฟนั้นได้มาจากหลายแหล่ง เช่น ข้อมูลประสิทธิภาพจากวรรณกรรม ข้อมูลการเกิดภาวะพิการ (disability) จากการทบทวนข้อมูลจากแฟ้มประวัติ และข้อมูลอัตราประโยชน์จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง เป็นต้น

นอกจากนี้ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ผลออกมาในรูปของ incremental cost-effectiveness ratio (ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อผลลัพธ์ที่เพิ่มขึ้น โดยการศึกษาวิเคราะห์ออกมาเป็น เหรียญสหรัฐ/QALY ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ICER = 1,672 เหรียญสหรัฐ/QALY แปลผลได้ว่า การใช้ IVIg ร่วมกับ corticosteroids จะต้องใช้เงินเพิ่มขึ้น 1,672 เหรียญสหรัฐเพื่อให้ผู้ป่วยโรค CIPD มี QALY เพิ่มขึ้น 1 หน่วยเปรียบเทียบกับการใช้ Immunosuppressant ร่วมกับ corticosteroids เป็นต้น





## การจัดการความไม่แน่นอน

ความไม่แน่นอน (uncertainty) เป็นอีกหนึ่งส่วนสำคัญของการสร้างแบบจำลองการตัดสินใจเนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองการตัดสินใจมาจากหลายแหล่ง ข้อมูลอาจมีความแตกต่างกันเมื่อเวลาหรือสถานที่ในการทำการศึกษาเปลี่ยนไป ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่จะต้องประเมินผลของความไม่แน่นอนในแบบจำลอง

การจัดการความไม่แน่นอนในแบบจำลองการตัดสินใจทั้งแบบจำลองมาร์คอฟ และแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (นำเสนอไว้ในบทความก่อนหน้านี้) ได้แก่ การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

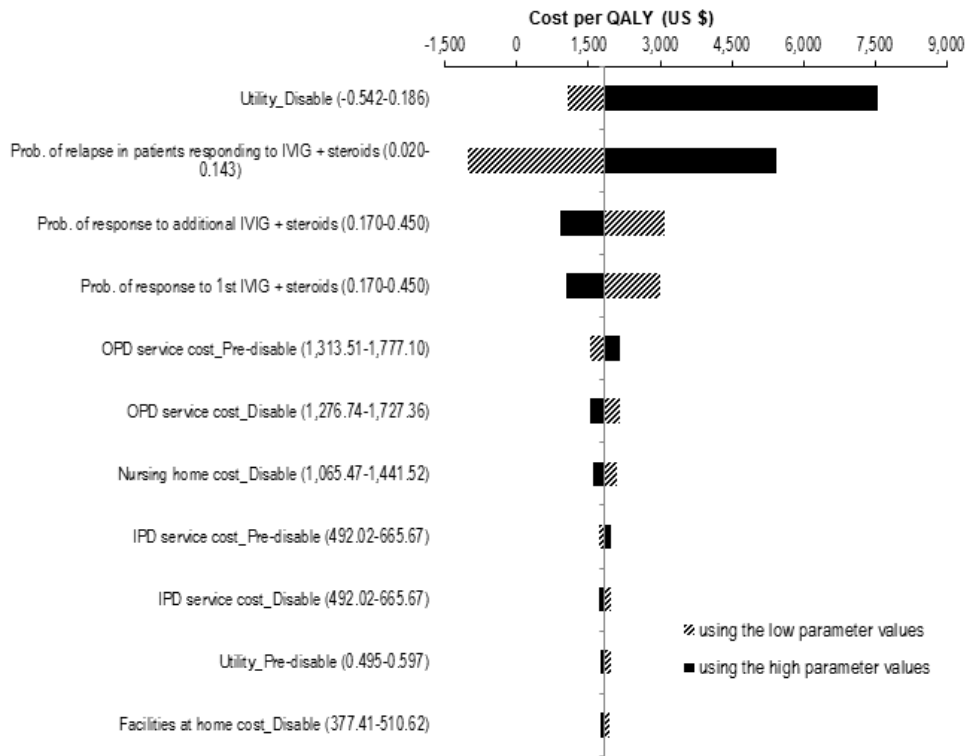
การวิเคราะห์ความไวเป็นวิธีที่ใช้ในการประเมินผลกระทบของความไม่แน่นอนของข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองต่อผลการวิจัย หรืออาจกล่าวได้ว่า ผู้วิจัยต้องการทราบว่าผลลัพธ์มีความมั่นคงแค่ไหน หรือเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยแค่ไหน ถ้าข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองเปลี่ยนไป

การวิเคราะห์ความไวที่นิยมใช้แบ่งออกได้เป็น 2 แบบหลัก ได้แก่ 1) การวิเคราะห์โดยการเปลี่ยนแปลงข้อมูลที่ละตัว (deterministic sensitivity analysis) เช่น การวิเคราะห์ความไวด้านเดียว (one-way sensitivity analysis), การวิเคราะห์ความไวแบบกรณีแย่สุดและดีที่สุด (worst and best case scenario sensitivity analysis) และ 2) การวิเคราะห์ความไวที่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน (probabilistic sensitivity analysis; PSA)

### *การวิเคราะห์โดยการเปลี่ยนแปลงข้อมูลที่ละตัว*

การวิเคราะห์ความไวโดยการเปลี่ยนแปลงข้อมูลที่ละตัว (deterministic sensitivity analysis) ที่นิยมใช้ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวด้านเดียว (one-way sensitivity analysis) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลค่าใดค่าหนึ่ง ซึ่งส่วนใหญ่จะนำเสนอในรูปแบบของ tornado diagram

เช่น การศึกษาการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย ได้ทำการวิเคราะห์ความไวแบบการวิเคราะห์ความไวด้านเดียวและได้แสดงผลการวิเคราะห์ไว้ในรูปที่ 5



รูปที่ 5 tornado diagram ของการวิเคราะห์ความไวด้านเดียว ในการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าทาง การแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย (adapted from Bamrungswad N. et al. Clin Drug Investig. 2016 Jul;36(7):557-66.)

จะเห็นได้ว่าข้อมูลที่มีความไวสูงในการเปลี่ยนแปลงผลการศึกษาได้แก่ ค่าอรรถประโยชน์ของผู้พิการ (utility disable) กล่าวคือ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่าจากค่ากลาง (-0.178; ในรูปที่ 4) เป็น -0.542 จะทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงจาก 1,672 เหรียญสหรัฐ/QALY เป็นประมาณ 950 เหรียญสหรัฐ/QALY และเมื่อเปลี่ยน ค่าดังกล่าวเป็น 0.186 จะทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงจาก 1,672 เหรียญสหรัฐ/QALY เป็นประมาณ 6,850 เหรียญสหรัฐ/QALY ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มากที่สุด แสดงว่า ค่าอรรถประโยชน์ของผู้พิการ เป็นข้อมูลที่ไว ต่อการเปลี่ยนแปลงในการศึกษานี้ หากผู้ที่จะนำผลการศึกษาไปใช้อาจต้องมีความระมัดระวังว่า ค่า อรรถประโยชน์ของผู้พิการที่จะนำไปปรับใช้นั้นแตกต่างจากค่าอรรถประโยชน์ของผู้พิการที่อยู่ในการศึกษา หรือไม่ มากน้อยเพียงใด เป็นต้น

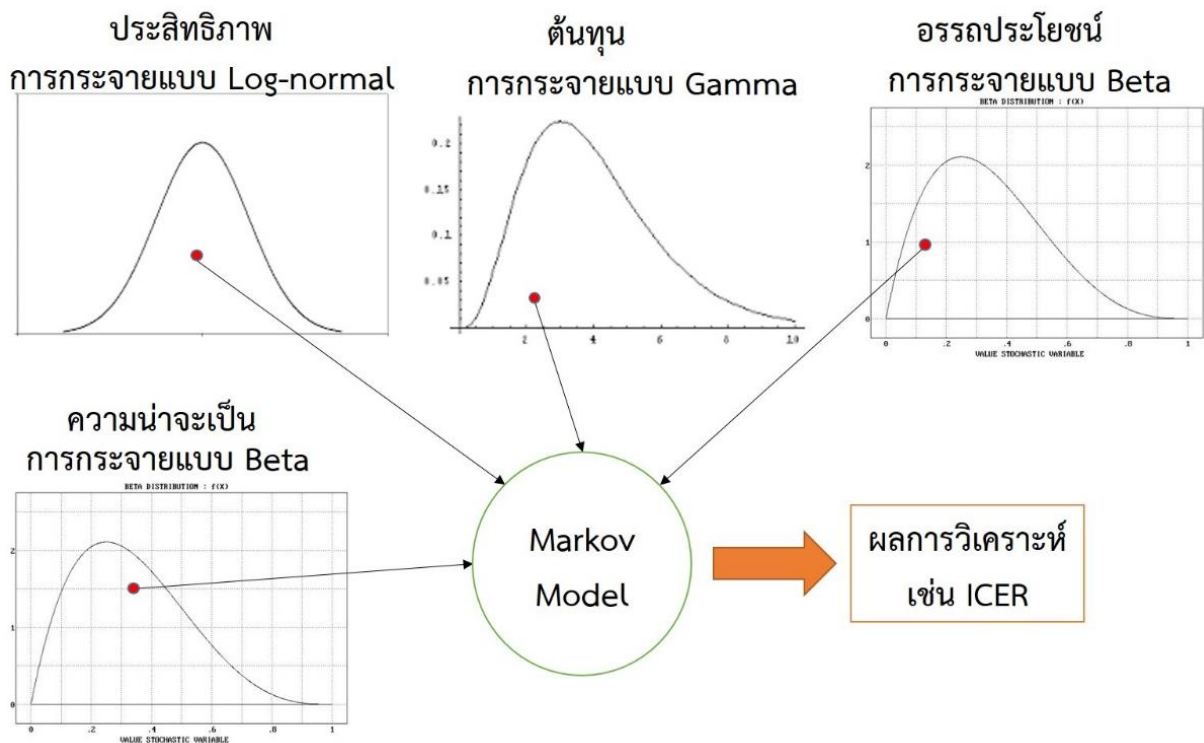
#### การวิเคราะห์แบบไวที่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน

การวิเคราะห์แบบไวที่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน (probabilistic sensitivity analysis; PSA) จะเป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ เมื่อการเปลี่ยนแปลงข้อมูลทุกตัวมีการ เปลี่ยนแปลงพร้อมๆ กัน ในการวิเคราะห์แบบนี้ อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Monte Carlo simulation



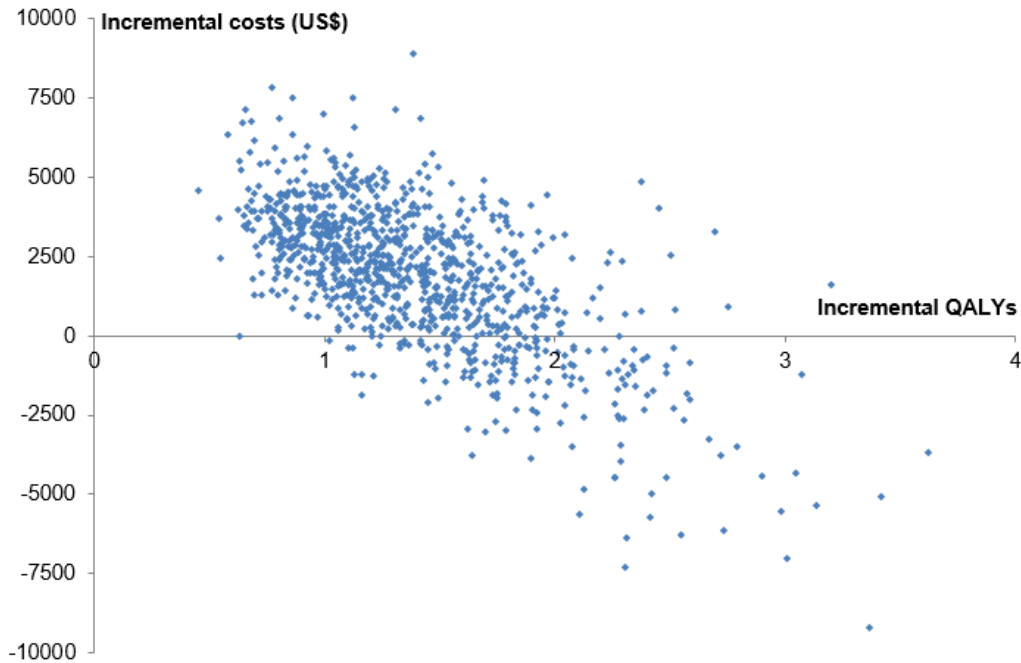
การวิเคราะห์ความไวชนิดนี้จะทำการสุ่มค่าของข้อมูลแต่ละข้อมูลพร้อมๆ กันแล้วทำการวิเคราะห์หาผลลัพธ์ และทำการสุ่มซ้ำๆ กันประมาณ 1,000 – 10,000 รอบเพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ยของผลลัพธ์และค่าการกระจายของผลลัพธ์ที่วิเคราะห์ได้จากการสุ่มข้อมูล

การวิเคราะห์ความไวที่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกันนั้น จำเป็นต้องรู้ลักษณะการกระจายของข้อมูลในแต่ละข้อมูล (ตัวแปร) เพื่อใช้ในการสุ่ม ซึ่งการวิเคราะห์การตัดสินใจด้วยแบบจำลองนั้น โดยปกติแล้วจำเป็นต้องใช้ข้อมูลจากหลายแหล่ง การที่จะรู้ลักษณะการกระจายของข้อมูลทุกข้อมูลเป็นไปได้ยาก ดังนั้นจึงได้มีแนวทางในการกำหนดลักษณะการกระจายของข้อมูลเป็นไปดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 การกระจายของข้อมูลแบบต่างๆ ที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบ probabilistic sensitivity analysis

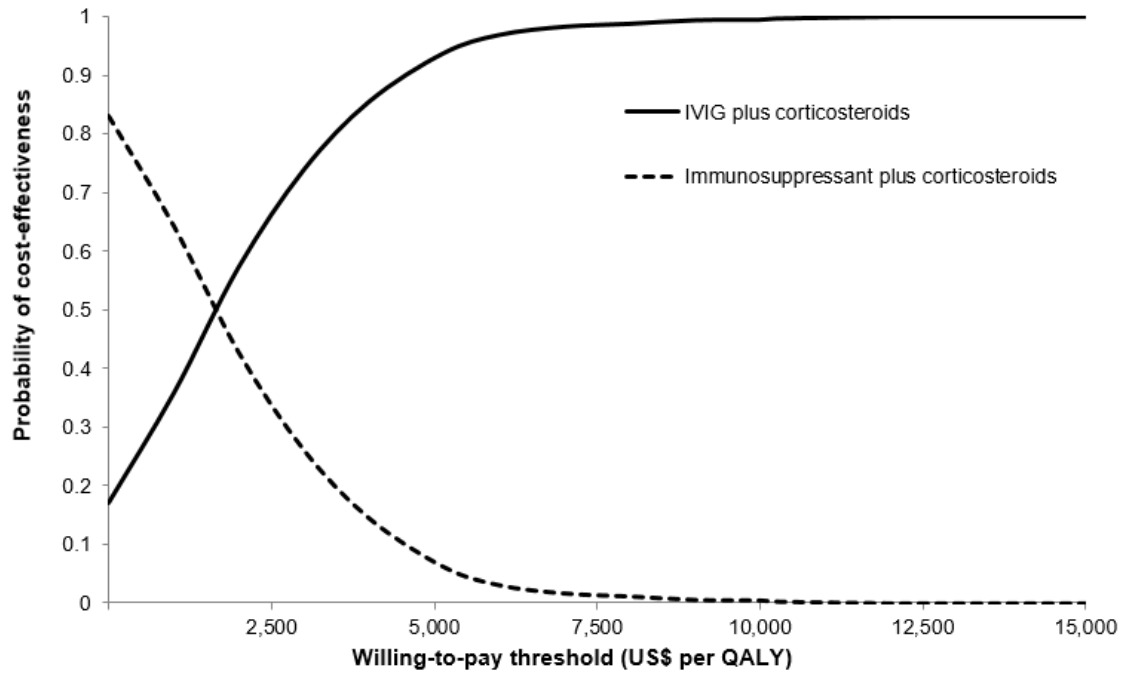
การนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวแบบ probabilistic sensitivity analysis สามารถนำเสนอได้ในหลายรูปแบบ เช่น การนำเสนอในแบบระนาบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis plane) ซึ่งจะนำเสนอโดย กำหนดให้จุดหนึ่งจุดในระนาบต้นทุนประสิทธิผลแทนการวิเคราะห์ (ที่ใช้ข้อมูลจากการสุ่ม) หนึ่งครั้ง (1 iteration) ดังรูปที่ 7



**รูปที่ 7** ตัวอย่างการรายงานผลการวิเคราะห์ความไวแบบเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน ใน การศึกษาการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา intravenous immunoglobulin (IVIg) ร่วมกับยา corticosteroids ในการรักษาโรค steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) ในประเทศไทย (adapted from Bamrungsawad N, et al. Clin Drug Investig. 2016 Jul;36(7):557-66.)

จากรูปที่ 7 แผลผลได้ว่า ผลการศึกษาส่วนใหญ่ยังคงไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือ การใช้ IVIg ร่วมกับ corticosteroids มีประสิทธิภาพทางคลินิกในรูปแบบ QALY (Incremental QALY; แกน X) ที่มากกว่าการใช้ Immunosuppressant ร่วมกับ corticosteroids แต่ต้นทุนรวมก็สูงกว่าด้วย เช่นกัน (Incremental cost; แกน Y) [จุดส่วนใหญ่อยู่ในช่องขวาบน] แต่อย่างไรก็ตาม ก็ยังคงมีความไม่แน่นอนอยู่สูง เนื่องจากมีการวิเคราะห์บางส่วนให้ผลแตกต่างกันไป กล่าวคือบางส่วนอยู่ในช่องขวากลาง (ประสิทธิภาพสูงกว่า แต่ ต้นทุนต่ำกว่า)

นอกจากนี้การนำเสนอการวิเคราะห์ความไวแบบ probabilistic sensitivity analysis อาจนำเสนอ อยู่ในรูปของ cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) ได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งการสร้าง CEAC นั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงค่าเต็มใจจ่ายไปเรื่อยๆ แล้วดูผลว่าโอกาสที่ทางเลือกที่เราสนใจนั้นจะมีความคุ้มค่าทางการแพทย์จะเป็นเท่าไร ยกตัวอย่างดังรูปที่ 8



รูปที่ 8 ตัวอย่างการรายงานผลการวิเคราะห์ความไวแบบ probabilistic sensitivity analysis ด้วย cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

จากรูปที่ 8 สามารถแปลผลได้ว่า ที่ความเต็มใจจ่ายที่ประมาณ 2,000 เหรียญสหรัฐ จะมีโอกาสที่การใช้ IVIg ร่วมกับ corticosteroids จะมีความคุ้มค่าเท่ากับการใช้ Immunosuppressant ร่วมกับ corticosteroids และที่ความเต็มใจจ่ายที่ประมาณ 5,000 เหรียญสหรัฐ การใช้ IVIg ร่วมกับ corticosteroids จะมีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่ามากกว่า 90% ในขณะที่การใช้ Immunosuppressant ร่วมกับ corticosteroids จะมีโอกาสที่จะมีความค้มน้อยกว่า 10%

### สรุป

แบบจำลองมาร์คอฟเป็นแบบจำลองที่มีประโยชน์และมีความสำคัญสำหรับการวิเคราะห์การตัดสินใจ โดยเฉพาะการตัดสินใจเชิงนโยบายที่จำเป็นต้องใช้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจอย่างครบถ้วน

แบบจำลองมาร์คอฟสามารถใช้ได้ทั้งสำหรับการจำลองการดำเนินไปของโรคและการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของทางเลือกต่างๆ นอกจากนี้ แบบจำลองมาร์คอฟสามารถถูกนำมาใช้ในการประเมินโรคเรื้อรังได้ดีกว่าแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ แต่ก็มีข้อจำกัดที่ซับซ้อนกว่าเช่นกัน

นอกจากนี้การวิเคราะห์การตัดสินใจด้วยแบบจำลองทั้งแบบมาร์คอฟและแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้จำเป็นต้องทำการวิเคราะห์ความไวเพื่อแสดงผลของความไม่แน่นอนของข้อมูลที่มีอยู่ในแบบจำลอง โดยการวิเคราะห์ความไวที่นิยมได้แก่ การวิเคราะห์ความไวด้านเดียว และการวิเคราะห์ความไวแบบเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน ซึ่งสามารถแสดงถึงความไวในการเปลี่ยนแปลงผลการรักษาเมื่อข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงไปได้เป็นอย่างดี



## บรรณานุกรม

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2005.
2. Myriam Hunink MG, Weinstein MC, Wittenberg E, et al. Decision making in health and medicine: integrating evidence and values. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2014.
3. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making. 1994;14(1):52-8.
4. Petitti DM. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2000.
5. Weinstein MC, Fineberg HV. Clinical decision analysis. Philadelphia: W.B. Saunders; 1980.
6. Briggs A, Sculpher M. An introduction to markov modeling for economic evaluation. Pharmacoeconomics. 1998;13(4):397-409.
7. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, et al. Primer on medical decision analysis: Part 1 - Getting started. Medical Decision Making. 1997;17(2):123-5.
8. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, et al. Primer on medical decision analysis: Part 2 - Building a tree. Medical Decision Making. 1997;17(2):126-35.
9. Naglie G, Krahn MD, Naimark D, et al. Primer on medical decision analysis: Part 3 - Estimating probabilities and utilities. Medical Decision Making. 1997;17(2):136-41.
10. Krahn MD, Naglie G, Naimark D, et al. Primer on medical decision analysis: Part 4 - Analyzing the model and interpreting the results. Medical Decision Making. 1997;17(2):142-51.
11. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. Pharmacoeconomics. 2000;17(5):479-500.
12. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press Inc.; 2006.
13. Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. New York: University Press Inc.; 2010.
14. Bamrungsawad N, Upakdee N, Pratoomsot C, et al. Economic Evaluation of Intravenous Immunoglobulin plus Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Resistant Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Thailand. Clin Drug Investig. 2016 Jul;36(7):557-66.
15. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบุรณ์, บรรณธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทย. นนทบุรี: เดอะ กราฟิโก ซิสเต็ม; 2552.
16. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, บรรณธิการ. การประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทย ฉบับที่ 2. นนทบุรี: โรงพิมพ์ วชรินทร์ พี.พี.; 2556.