



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní léčbu
karcinomů prsu**

**Indirect comparison of devices for intraoperative treatment of
breast cancer**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Bc. Jan Dědina

Kladno 2022



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Dědina** Jméno: **Jan** Osobní číslo: **474113**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní léčbu karcinomů prsu.

Název diplomové práce anglicky:

Indirect comparison of devices for intraoperative treatment of breast cancer.

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní léčbu karcinomů prsu. V rámci diplomové práce analyzujte a zhodnoťte používané metody pro nepřímé porovnání a analyzujte možnou přístrojovou techniku používanou pro intraoperativní léčbu karcinomu prsu. V následné praktické části vyhledejte vhodné studie obsahující data pro nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní radioterapii karcinomu prsu. Pro nepřímé porovnání využijte metodu Mixed Treatment Comparison (MTC). Výsledné hodnoty porovnejte s výslednými hodnotami získanými při použití network meta-analýzy a tzv. naivního srovnání. V závěru práce odhadněte možný vliv jednotlivých v práci srovnávaných metod na výsledky ekonomického hodnocení.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Philippo a kol., Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal, Med Decis Making., ročník 38, číslo 2, 2018
- [2] Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A., Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review, Cancer Lett, ročník 313, číslo 1, 2011

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	13
1 Úvod	14
2 Současný stav problematiky nepřímého porovnání	15
2.1 Rozdíl přímého a nepřímé srovnání	15
2.2 Nepřímé srovnání v kontextu medicíny založené na důkazech	16
2.3 Využití nepřímého srovnání	17
2.3.1 Platnost nepřímých srovnání	19
2.3.2 Aktuální využití a přijetí agenturami.....	19
2.4 Metody pro nepřímé srovnání	19
2.4.1 Nevhodné metody.....	20
2.4.2 Vhodné metody	21
2.5 Interpretace výsledků nepřímých srovnání	35
2.6 Využití intraoperativní radioterapie (IORT)	35
3 Cíle práce.....	38
4 Metody	39
4.1 Systematická rešerše	39
Kritéria způsobilosti zařazení studií.....	40
Kritéria způsobilosti pro zařazení studií.....	41
Informační zdroje	42
Vyhledávací strategie	42
Zpracování záznamů	43
Analyzované výstupy	44
Relative risk (RR) a Odds ratio (OR).....	44
Syntéza dat	45
4.2 Mixed treatment comparison.....	45
4.2.1 MTC model s fixním účinkem	46
4.2.2 MTC model s náhodným účinkem	47
4.3 Analýza nákladové efektivity	48
5 Výsledky.....	52
5.1 Rešerše studií.....	52

5.2	Vytvoření sítě důkazů.....	55
5.3	Analýza klinického výstupu rekurence	56
5.3.1	Srovnání přístrojů dle principu fungování – lokální rekurence.....	57
5.3.2	Srovnání jednotlivých přístrojů – lokální rekurence	60
5.4	Analýza klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence	64
5.4.1	Srovnání přístrojů dle principu fungování – jakákoliv jiná rekurence	64
5.4.2	Srovnání jednotlivých přístrojů – jakákoliv jiná rekurence	65
5.5	Analýza klinického výstupu úmrtí z příčin karcinomu prsu	67
5.5.1	Srovnání přístrojů dle principu fungování – úmrtí z příčin karcinomu prsu	68
5.5.2	Srovnání jednotlivých přístrojů – úmrtí z příčin karcinomu prsu	70
5.6	Nevhodný přístup srovnání intervencí	72
5.6.1	Srovnání nepřímého a naivního přístupu.....	74
5.7	Analýza nákladové efektivity	75
5.7.1	Náklady na IORT	75
5.7.2	Analýza citlivosti.....	78
5.8	Analýza nákladové efektivity – naivní srovnání	82
5.8.1	Srovnání výsledků CEA	83
6	Diskuse.....	85
7	Závěr.....	88
8	Seznam použité literatury	89
9	Seznam použitých obrázků	94
10	Seznam použitých tabulek	95
11	Seznam použitých příloh.....	97
12	Přílohy.....	98

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní léčbu karcinomů prsu“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne: 12.5.2022

.....

Bc. Jan Dědina

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval především vedoucímu diplomové práce Ing. Vojtěchu Kamenskému za jeho cenné rady a precizní přístup ve vedení celé práce.

ABSTRAKT

Název práce: **Nepřímé porovnání přístrojů pro intraoperativní léčbu karcinomů prsu**

Cíl práce: Cílem diplomové práce je nepřímé porovnání efektivity různých přístrojů pro intraoperativní radioterapii (IORT) při léčbě časného karcinomu prsu a konvenční radioterapie zevním zářením (EBRT) metodou Mixed Treatment Comparison (MTC). Dílčími cíli jsou: analýza současného stavu v oblasti využití metod pro nepřímé porovnání, provedení systematické rešerše, aplikace metody MTC na klinické výstupy lokální rekurence, jakákoliv jiná rekurence a úmrtí na karcinom prsu, následná interpretace výsledků a analýza nákladové efektivity. Metody potřebné pro splnění cílů práce jsou uvedeny v praktické části diplomové práce.

Metody: Pro analýzu efektivity jednotlivých přístrojů u IORT při léčbě karcinomu prsu pomocí MTC byla provedena systematická rešerše. Data byla sbírána z databází Medline (rozhraní PubMed), Scopus a Web of Science. Při vyřazování studií na základě předem stanovených kritérií byl použit nástroj Rayyan. Celkem bylo do této práce zahrnuto 5 studií. Veškeré statistické výpočty byly provedeny ve statistickém programu R, z těchto dat byla následně provedena analýza nákladové efektivity.

Výsledky: V práci byly hodnoceny přístroje pro IORT využívající nízkoenergetické rentgenové záření (přístroj Intrabeam) a elektronové záření (přístroje Mobetron, Linac, Varian, Novac7, Liac) s intervencí EBRT, která vykazovala u jednotlivých klinických výstupů nejnižší riziko sledované události.

Závěr: Z výsledků této práce se nedá říct, že by léčba IORT, ať už na principu rentgenového nebo elektronového záření, byla ekonomicky nebo klinicky výhodná v porovnání s klasickou radioterapií.

Klíčová slova

Nepřímé porovnání, intraoperativní radioterapie, radioterapie s vnějším zářením, karcinom prsu

ABSTRACT

The title of the Thesis: Indirect comparison of devices for intraoperative treatment of breast cancer

The aim of the work: The aim of the diploma thesis is an indirect comparison of the effectiveness of various devices for intraoperative radiotherapy (IORT) in the treatment of early breast cancer and conventional radiotherapy with external radiation (EBRT) using the Mixed Treatment Comparison (MTC) method. The sub-objectives are: analysis of the current state in the use of methods for indirect comparison, systematic review, application of the MTC method to clinical outcomes of local recurrence, any other recurrence and death from breast cancer, subsequent interpretation of results and cost-effectiveness analysis. The methods needed to meet the objectives of the thesis are given in the practical part of the thesis.

Methods: A systematic review was performed to analyze the effectiveness of individual devices in intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer using Mixed treatment comparison. Data were collected from Medline databases (PubMed interface), Scopus and Web of Science. The Rayyan tool was used to exclude studies based on predetermined criteria. A total of 5 studies were included in this work. All statistical calculations were performed in the statistical program R. From these data, a cost-effectiveness analysis was performed.

Results: The device evaluated IORT devices using low-energy X-rays (Intrabeam device) and electron beams (Mobetron, Linac, Varian, Novac7, Liac devices) with EBRT intervention, which showed the lowest risk of the observed event for individual clinical outcomes.

Conclusion: From the results of this work, it cannot be said that the treatment of IORT either on the principle of X-ray or electron radiation would be economically or clinically advantageous in comparison with conventional radiotherapy.

Keywords

Indirect comparison, intraoperative radiotherapy, external beam radiotherapy, breast cancer

Seznam symbolů a zkratk

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
AIC	Upravené nepřímé srovnání (Adjusted Indirect Comparison)
CI	Interval spolehlivosti (Confidence interval)
EBM	Medicína založená na důkazech (Evidence based medicine)
EBRT	Terapie s vnějším zářením (External Beam Radiotherapy)
HR	Poměř rizik (Hazard ratio)
ICER	Inkrementální poměr nákladové efektivity
IORT	Intraoperativní radioterapie
ITC	Srovnání nepřímé léčby (Indirect treatment comparison)
MAIC	(Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MTC	Smíšené srovnání (Mixed treatment comparison)
NMA	Network metaanalýza (Network meta-analysis)
OR	Poměř šancí (Odds ratio)
QALY	Kvalitně upravený rok života (Quality Adjusted Life Year)
QoL	Kvalita života (Quality of life)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná studie (Randomized controlled trial)
RR	Relativní riziko (Relative risk)
STC	Simulované srovnání (Simulated treatment comparison)
WTP	Ochota platit (Willingness to pay)

1 Úvod

V dnešní době je standardem kauzálních metod randomizovaná kontrolovaná studie (RCT). Občas se ale, vyskytnou překážky, které brání přípravě pro randomizovanou studii. Nepřímé srovnání označuje metody, které umožňují spočítat odhad relativní účinnosti tam, kde nejsou RCT proveditelné.

Mixed treatment comparison (MTC) je metoda nepřímého srovnávání, která umožňuje získat výsledky tam, kde nejsou mezi intervencemi dostupné přímé srovnávací studie.

Cílem diplomové práce bude provedení nepřímého porovnání efektivity různých přístrojů pro intraoperativní radioterapii (IORT) při léčbě časného karcinomu prsu a konvenční radioterapie zevním zářením (EBRT) metodou MTC. Dílčími cíli jsou: analýza současného stavu v oblasti využití metod pro nepřímé porovnání, provedení systematické rešerše, aplikace metody MTC na klinické výstupy lokální rekurence, jakákoliv jiná rekurence a úmrtí na karcinom prsu, následná interpretace výsledků a analýza nákladové efektivity.

2 Současný stav problematiky nepřímého porovnání

V této kapitole je vysvětlen základní princip a rozdíl přímého a nepřímého srovnání, včetně ilustrace nepřímého srovnání v kontextu medicíny založené na důkazech, je vysvětleno jeho využití a jsou uvedeny nejtypičtější metody.

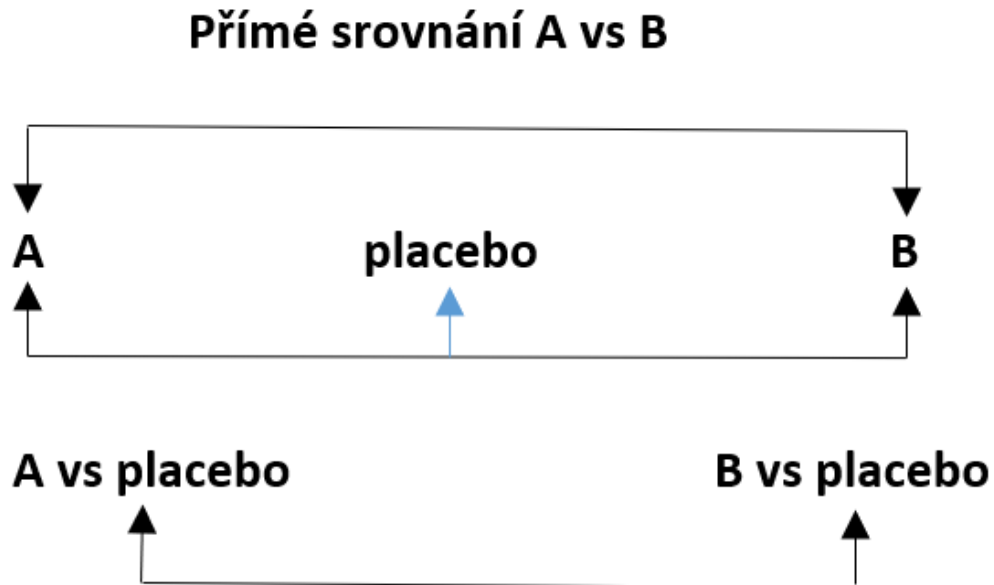
2.1 Rozdíl přímého a nepřímé srovnání

Přímé a nepřímé srovnání jsou dva přístupy používané k porovnání účinnosti nebo bezpečnosti dvou aktivních způsobů léčby, pro ilustraci je nazveme A a B, aby bylo možné rozhodnout, zda je A lepší nebo horší než B. Výsledky přímých srovnání lze kombinovat s výsledky nepřímých srovnání pomocí tzv. smíšeného přístupu, známého v literatuře jako Mixed Treatment Comparison (MTC) [1–3].

Pojem přímé srovnání používáme, když se dvě léčby A a B porovnávají přímo v randomizované klinické studii (avšak může se jednat i o jiný vhodný typ klinické studie s kontrolní skupinou). Tento typ pokusu se také nazývá pokus s aktivní kontrolou nebo právě přímé srovnání. Výsledkem tohoto typu pokusu je měřítko účinku A ve srovnání s B (jako ukazatele můžeme použít například relativní riziko, poměr šancí, rozdíl rizik, poměr rizik, absolutní nebo relativní rozdíl ve střední hodnotě atd.) Lze taktéž použít vhodný statistický test pro zhodnocení rozdílu účinků mezi léčbou A a B. Tímto designem studie, přímo srovnávající novou léčbu s akceptovanou standardní léčbou, prokazujeme v závislosti na cíli studie typicky inferioritu (nadřazenost) nebo non-inferioritu (nová intervence má horší výsledky, avšak není statisticky významně horší) nové léčby ve vztahu ke standardu [1, 3].

Pro nepřímé srovnání se účinnost dvou způsobů léčby A a B porovnává pomocí příslušné účinnosti obou typů léčby ve srovnání s běžnou kontrolou, obvykle placebem (zvláště u studiích hodnotících léčivé přípravky). Toto srovnání A a B je nepřímé, protože využívá třetí léčbu, společnou kontrolu. Pokusy A proti kontrole a B proti kontrole poskytují základní srovnání, ze kterých lze provést nepřímé srovnání A s B. Myšlenkou je rozhodnout, zda je A lepší nebo horší než B na základě výsledku srovnání A s kontrolou a výsledku srovnání B se stejnou kontrolou (situace přímého i nepřímého srovnání ilustruje obrázek 2-1). Z různých důvodů se placebem kontrolované studie obvykle

provádějí (opět zvláště v oblasti léčivých přípravků) přednostně před přímými studiemi, které vedou k potřebě následných nepřímých srovnání [1, 3].



Nepřímé srovnání A vs B

Obrázek 2-1 - Ilustrace principu přímého a nepřímého srovnání [1]

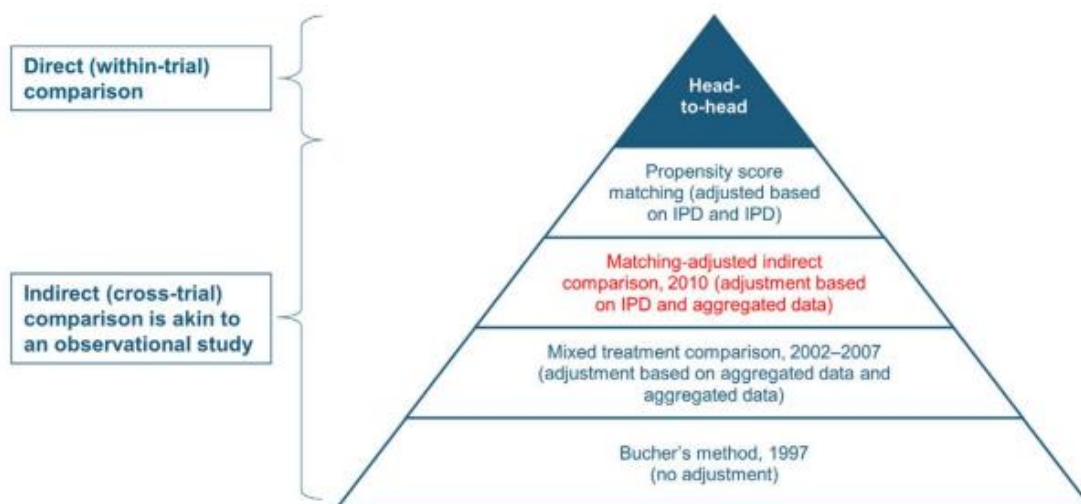
2.2 Nepřímé srovnání v kontextu medicíny založené na důkazech

Metody nepřímého srovnání mohou být aplikované na data, která získáme z randomizovaných studií, ale vždy srovnávají nerandomizované populace. Literatura uvádí, že závěry z nepřímých srovnání nám poskytují důkazy na úrovni observační studie. Pokud je v nepřímém porovnání využíván tzv. matching (tzv. Matching-Adjusted Indirect Comparisons, MAIC), využívající individuální patientská data, je vždy nadřazený metod bez individuálních dat. MAIC poskytuje důvěryhodnější závěry než například MTC (Mixed Treatment Comparison) a MTC poskytuje hodnotnější výsledky než neupravená nepřímá srovnání. Na obrázku 2-2 je zobrazen vztah jednotlivých metod (obrázek nezobrazuje všechny metody nepřímého porovnání, avšak umožní nám do kontextu zařadit i jiné používané metody) [2].

Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR, Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) uvádí, že „Všechny metody nepřímého srovnání umožňují pouze popsat asociace. Studie

založené na randomizaci (RCT a metaanalýzy RCT) zůstávají tedy jedinými metodami, které dokážou odhalit kauzální spojitosti mezi intervencí a zdravotním stavem. Častou interpretační chybou výsledků nepřímých srovnání je vyvozování konkrétních závěrů z nesignifikantního statistického rozdílu z překrývajících se intervalů spolehlivosti středních hodnot zkoumaného parametru u více intervencí.“ [2 s. 20].

V takovýchto případech by se měl počítat interval spolehlivosti okolo střední hodnoty rozdílů mezi srovnávanými intervencemi, a ne rozdíl hraničních hodnot intervalu spolehlivosti. Pokud by nastal případ, že tento interval spolehlivosti v sobě obsahuje nulu (tzn. přesahuje), pak nelze vyvodit závěr, že při dané úrovni spolehlivosti jsou srovnávané intervence statisticky významně rozdílné, ale ani že jsou stejné [2].



Obrázek 2-2 - Nepřímé srovnání v kontextu Evidence-based medicine [2]

2.3 Využití nepřímého srovnání

Nepřímé srovnání se používá stále častěji, protože umožňuje řešit běžné problémy při určení hierarchie účinnosti nebo bezpečnosti konkurenčních způsobů léčby [1].

V mnoha klinických oborech je konkurenční léčba hodnocena proti placebo a přímé srovnání je vzácné. Nepřímé srovnání umožňuje odhadnout vzájemnou relativní účinnost a bezpečnost terapií do doby, než budou k dispozici přímé srovnávací studie [1].

V některých případech může být provedení přímého srovnání nemožné z etických důvodů (např. u život ohrožujících poruch nebo poruch způsobujících krátkodobé zdravotní postižení) nebo z důvodů proveditelnosti v případě vzácných onemocnění.

V takových případech je nepřímé srovnání jedinou metodou, kterou lze použít k odhadu relativní účinnosti nebo bezpečnosti léčby [1].

Kromě toho charakteristika přímých srovnávacích studií jako „zlatého standardu“ je v některých případech diskutabilní, protože jejich metodická kvalita může být často nižší než u placebem kontrolovaných studií [1].

U mnoha onemocnění se možnosti dostupné léčby postupem času neustále rozšiřují. Například k léčbě depresivních a jiných duševních poruch je k dispozici velké množství různých (starých i nových) léčivých přípravků. Při takovýchto rozsáhlých možnostech léčby musí lékaři, pacienti a tvůrci zdravotní politiky musí často rozhodnout, která léčba je nákladově nejefektivnější. Pro výpočty nákladové efektivity musíme znát odhady efektivity jednotlivých druhů léčby [4].

Dobře provedené randomizované kontrolované studie poskytují nejaktuálnější odhady relativní účinnosti konkurenčních intervencí ve zdravotnictví. Mnoho intervencí však nebylo přímo srovnáváno v randomizovaných kontrolovaných studiích. Pokud neexistují nebo nejsou dostatečné důkazy z přímých srovnávacích studií, je možné použít výsledky různých pokusů k odhadu relativních účinků různých způsobů léčby pomocí nepřímých srovnání. Na rozdíl od přímého srovnání v rámci pokusu nepřímé srovnání znamená mezi studii srovnání různých intervencí [4].

Tabulka 2-1 - Výhody a omezení přímých a nepřímých srovnání týkající se shromáždění a kvality analyzovaných údajů [4]

Parametr	Přímé srovnání	Nepřímé srovnání
Čas na získání dat	Pozdní	Brzký (hned jak jsou k dispozici první zkoušky)
Metodologická kvalita zkoušek	Časté selhání Proměnná kvality (vylučuje metodologickou kvalitu)	Používá výsledky získané dvojité slepou metodou Používá výsledky, které dosahují nejvyšších požadavků na kvalitu
Povaha srovnání se všemi konkurenčními postupy v oboru	Vzácně Omezeno v některých oblastech Nemožnost používat data globálně	Konzistentní s metodami založenými na síti srovnání
Publikační zkreslení	Nepravděpodobné kvůli požadované velikosti populace	Lze se mu vyhnout zahrnutím všech provedených zkoušek Registr klinických studií pravděpodobně zlepší relevanci nepřímých srovnání

2.3.1 Platnost nepřímých srovnání

Existuje studie [5] empirických srovnání výsledků odvozených z nepřímých srovnání s výsledky odvozenými z přímých srovnání. Tato studie platnosti se týká metody upravených nepřímých srovnání. Použitým kritériem pro nesrovnalost byla přítomnost statisticky významného rozdílu mezi odhady léčebného účinku dvou přístupů. Ze čtyřiceti studovaných případů (použití dvou způsobů léčby dané poruchy) byly zjištěny pouze tři případy nesrovnalostí (např. statistické rozdíly).

Další dostupné studie platnosti pro nepřímá srovnání se zabývaly jedním klinickým oborem, a proto jsou cennější jako případové studie než jako empirické validační studie. Dostupná data nám naznačují závěry, že nepřímá srovnání jsou platná, ale autoři uvádějí, že k definitivnímu závěru je zapotřebí dalšího empirického výzkumu [1].

2.3.2 Aktuální využití a přijetí agenturami

Použití metod nepřímého srovnání již není neobvyklé. Jak uvádí report *Indirect comparisons Methods and validity*, francouzské HTA agentury již v roce 2007 bylo k dispozici více než sto publikací (vědecké články, guideliney, hodnocení zdravotnických technologií) využívajících tento přístup. Tyto studie, tak přispívají podstatnými empirickými zkušenostmi, avšak report uváděl, že stále existuje jen málo metod pro kritické zhodnocení validity takového typu studií [1].

Z organizací, které vytvářejí hodnocení nebo pokyny pro zdravotnické technologie, ve svých postupech zmiňují možnost použití nepřímého srovnání jako experimentálního přístupu, a to případ od případu. Je uvedeno, že standardní přístup zůstává přímým srovnáním [1].

2.4 Metody pro nepřímé srovnání

Metody nepřímého srovnání lze dělit na tzv. naivní nepřímé srovnání, neupravené nepřímé srovnání a upravené nepřímé srovnání. Nedávný průzkum publikovaných systematických přehledů zjistil, že metodologické problémy při používání nepřímých srovnání pro hodnocení intervencí ve zdravotnictví zahrnují použití nevhodných nebo chybných metod, nedostatek objektivních nebo validovaných metod k hodnocení podobnosti studie a nedostatečné srovnání nebo nevhodná kombinace přímých a nepřímé

důkazy. Zejména bylo často používáno srovnání smíšeného zacházení ke kombinaci přímých a nepřímých důkazů bez výslovného posouzení konzistence důkazů [4].

2.4.1 Nevhodné metody

Existují dvě metody, pravidelně uváděné v publikacích, které nejsou vhodné pro provádění platných nepřímých srovnání. V současné době neexistuje žádná specifická terminologie pro popis těchto metod. Označují se jako „naivní srovnání“ bodových odhadů nebo aktivní ramena ze samostatných kontrolovaných studií [1].

2.4.1.1 „Naivní srovnání“ bodových odhadů

Tento přístup, který spočívá ve srovnání bodových odhadů účinnosti A versus placebo a účinnosti B versus placebo, je nevhodný. Může se to jevit jako přirozený způsob myšlení při srovnání dvou aktivních způsobů léčby, ale bohužel takový přístup má mnoho nevýhod [1, 4].

Případová studie: Ve studii [6] bylo použito nevhodné nepřímé srovnání jednoduchým porovnáním bodových odhadů v rámci tvorby meta-analýzy zahrnující prevenci hluboké žilní trombózy během akutní fáze mozkové mrtvice. V závěru studie bylo uvedeno, že nepřímé srovnání nízkých a vysokých dávek standardního nefrakcionovaného heparinu (Unfractionated Heparin; UFH) a nízkomolekulárního neboli frakcionovaného heparinu (Low molecular weight heparins; LMWH) naznačuje, že nízké dávky LMWH mají nejlepší poměr přínosů a rizik u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou snížením rizika jak hluboké žilní trombózy, tak plicní embolie, bez jasného nárůstu ICH nebo ECH. Metaanalýza byla provedena pomocí zkušebních podskupin, jak je uvedeno v tabulce níže.

Tabulka 2-2 - Analýza podskupin podle antikoagulační dávky; vytvořeno na základě [6]

Intervence	Léčba n/N	Kontrola n/N	OR (95% CI)
Vysoké dávky heparinu	2/816	26/754	0,10 (0,03-0,31)
Nízké dávky heparinu	60/482	175/432	0,21 (0,14-0,30)

N: počet pacientů; n: počet pozorovaných událostí

Závěr byl vyvozen pouze z porovnání získaných poměrů šancí bez dalšího šetření.

2.4.1.2 „Naivní srovnání“ aktivních ramen

Další nevhodný přístup spočívá v porovnání aktivních ramen studií bez zohlednění randomizace, tj. náhodného přiřazení terapie v rámci studie. Na základě studií A proti placebo a B proti placebo jsou použity pouze údaje z intervenčních ramen studie A a druhé studie B. Dvě ramena placebo jsou v rámci hodnocení vůbec uvažována. Účinek A proti B se poté odhadne porovnáním výsledků skupiny A s výsledky skupiny B. Výsledkem je, že zavádějící faktory specifické pro každou studii tak nejsou kontrolovány. Došlo k úplné ztrátě kontrolované povahy obou pokusů. Získaný výsledek již neobsahuje zavádějící zkreslení. Výhoda randomizace je tak zcela ztracena a získané výsledné srovnání není prosté zkreslení výběru. Ve skutečnosti, i když je tento přístup založen na dvou randomizovaných kontrolovaných studiích, již nemá žádnou metodologickou spolehlivost a stává se čistě observační studií [1, 4].

Případová studie: Příkladem této nevhodné metody může být meta-analýza použitá v oftalmologii [7]. Cílem meta-analýzy bylo porovnat účinnost různých způsobů léčby nitroočního tlaku, které se u glaukomu používají. Tato studie využila 27 článků referujících o 28 randomizovaných klinických studiích. Tyto studie celkem souhrnně uváděly výsledky o 6953 účastníků. Výsledky ukazují průměrnou změnu nitroočního tlaku před a po v různých ramenech studií, přičemž každá léčba byla analyzována bez zohlednění kontrolního ramene. Výsledky pak byly použity k seřazení léčby podle těchto změněných hodnot, což vedlo k závěru, že tato meta-analýza naznačuje, že bimatoprost, travoprost, latanoprost a timolol jsou nejúčinnějšími látkami snižujícími nitrooční tlak u pacientů s primárním glaukomem s otevřeným úhlem (Primary open angle glaucoma; POAG) a oční hypertenzí (Ocular hypertension; OH). Avšak jak bylo uvedeno výše, jedná se o chybný postup, kde výsledky mohou být velmi výrazně zkresleny.

2.4.2 Vhodné metody

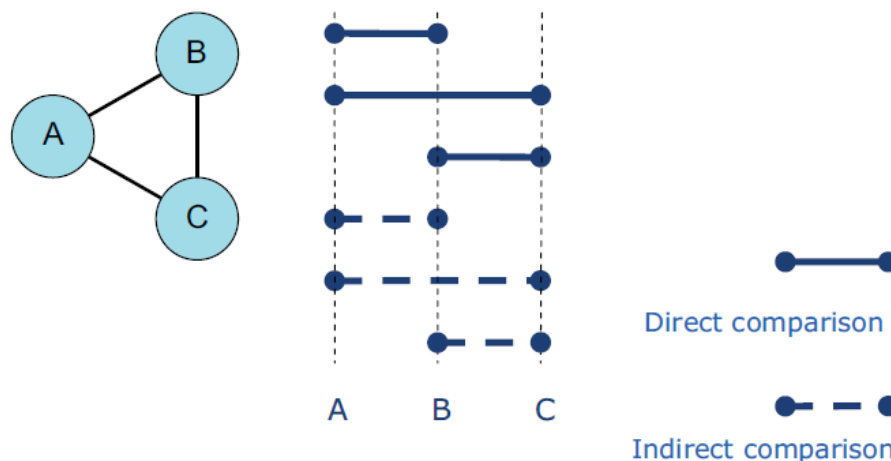
Abychom mohli vhodně použít nepřímé a smíšené srovnání léčby, musíme adekvátně pochopit základní předpoklady, z nichž vycházejí platné nepřímé přístupy. Posouzení podobnosti (homogenity) studií zahrnutých do upraveného nepřímého srovnání a posouzení konzistence důkazů ve srovnání se smíšenou léčbou by mělo být jasnější a systematictější [1].

Pojmy nepřímé srovnání, smíšené srovnání (MTC) a network metaanalýza (NMA) jsou často používány nekonzistentně. Network metaanalýza je vhodná pro srovnání, ve kterém jsou důkazy založeny na více než dvou randomizovaných klinických studiích srovnávajících více než dvě intervence. Pokud síťová struktura studií zařazených do srovnání obsahuje alespoň jeden uzavřený cyklus (existuje tedy kombinace intervencí, které lze srovnávat přímo i nepřímo), jedná se o smíšené srovnání (MTC) [2, 3].

Stejně jako u nepřímých srovnání obecně, i u smíšených srovnání je důležité, aby do srovnání nebyly zařazeny studie, které byly provedeny systematicky odlišným způsobem. Pokud charakteristiky populace, na níž byly srovnávány intervence A a B, a charakteristiky populace pro srovnání intervencí A a C jsou systematicky odlišné, nepřímé srovnání mezi B a C bude s velkou pravděpodobností zkreslené [2, 3]. V následujících částí kapitoly jsou popsány nejčastěji používané metody.

2.4.2.1 Mixed treatment comparison

Mixed treatment comparison (MTC) neboli smíšené srovnání se používá v případě, že pro danou indikaci existuje více možných intervencí. Pro zkoumání účinnosti je potřeba srovnání dané intervence s dalšími. Jak již bylo zmíněno, tak přímé srovnání na základě klinických studií, ale nemusí existovat pro všechny kombinace intervencí. Tento problém může být vyřešen metodou MTC, kdy na základě přímého srovnání intervencí A a B ve studii 1 a přímého srovnání intervencí B a C ve studii 2 můžeme nepřímo srovnávat chybějící kombinaci A a C [2, 3].



Obrázek 2-3 - Předpoklad konzistence ve srovnání smíšeného zacházení [6]

Často se argumentuje tím, že nepřímé srovnání je potřebné jen tehdy, kdy přímé srovnání intervencí není k dispozici. Je nutno dodat, že přímé i nepřímé srovnání přispívá

k celkovému souhrnu dostupných důkazů. Výsledky nepřímých srovnání v kombinaci s výsledky přímých srovnání mohou zvýšit kvalitu klinických důkazů. I když výsledky přímých srovnání jsou dostačující, kombinací s výsledky nepřímých srovnání v rámci MTC může přinést přesnější výsledky srovnání intervencí. Použití MTC rozšiřuje populaci zařazenou do srovnání, jelikož propojuje informace, s již zařazenými studiemi v síti klinických studií přímého srovnání s dalšími studiemi zařazenými do sítě díky nepřímému srovnání. Je nutné myslet na cílovou populaci pacientů, pro kterou je zdravotně-ekonomické hodnocení prováděno, tedy i pro tuto populaci přebírat data o účinnosti a bezpečnosti v rámci syntézy evidence (ať už MTC či jiných, dále popsanych metod nepřímého srovnání) [2, 3].

Důležitou charakteristikou sítě studií zařazených do MTC je, že vždy existuje alespoň jedna dvojice srovnávaných intervencí, pro kterou platí, že intervence tvořící tuto dvojici lze srovnávat přímo i nepřímo. To znamená, že síťový graf studií zařazených do MTC analýzy obsahuje smyčku, ve které intervence A a B jsou srovnatelné jak přímo, tak nepřímo [2, 3].

Prezentovaná případová studie [8] se věnovala porovnáním smíšené léčby dronedaronu, amiodaronu, sotalolu, flekainidu a propafenonu k léčbě fibrilace síní, jelikož přímá srovnání mezi dronedaronem a ostatními antiarytmiky byla omezená.

Vzhledem k nedostatku přímých údajů porovnávajících dronedaron a jiná antiarytmika bylo analyzováno 5 výsledků ze 40 různých randomizovaných kontrolovaných studií. Kromě konvenčních modelů meta-analýzy s náhodným účinkem, které hodnotily pouze přímé srovnání mezi léky, autoři vytvořili model, který v rámci dostupných údajů pojal srovnání přímého i nepřímého léčení.

V přímém srovnání měl amiodaron největší celkovou účinnost v prevenci fibrilace síní a byl lepší než sotalol i dronedaron. Pokud jde o bezpečnost, všechna zahrnutá antiarytmika byla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s placebem. V analýze smíšené léčby byl sotalol spojen se zvýšeným rizikem mortality ze všech příčin ve srovnání s placebem. Při omezování analýzy na studie s více než 100 pacienty v každé větvi došlo ke zvýšení pravděpodobnosti úmrtí u pacientů léčených amiodaronem a sotalolem. Porovnání smíšené léčby mezi dronedaronem a ostatními antiarytmiky prokázalo zlepšenou účinnost u ostatních antiarytmik.

Přímé i nepřímé srovnání v rámci meta-analýzy představují problémy při interpretaci a použitelnosti výsledků. Autoři této studie jako limitaci uváděli značnou statistickou a klinickou heterogenitu. Kromě toho došlo ve studiích k významným odchylkám v trvání a typu fibrilace síní. Ačkoli modely s náhodným efektem pojmají statistickou heterogenitu, jejich schopnost odpovídat za klinickou heterogenitu může být neúplná.

Druhá předkládaná případová studie [9] využila metodu MTC ke srovnání nežádoucích účinků jedenácti různých léků (ropinirol, rasagilin, rotigotin, entakapon, apomorfin, pramipexol, sumanirol, bromokriptin, piribedil, pergolid a levodopa) používaných k léčbě Parkinsonovy choroby.

Studie použité v této analýze byly získány z databází PubMed, EMBASE a Cochrane Library, které byly prohledávány pomocí klíčových slov jako jsou Parkinsonova choroba, léková terapie/medikace, nežádoucí příhody a randomizovaná kontrolovaná studie (Randomized Controlled Trial; RCT). Dle požadovaných kritérií bylo nalezeno 24 RCT.

Nejprve bylo provedeno tradiční přímé srovnání pro studie, které přímo porovnávaly různá léčebná ramena. Data byla prezentována jako souhrnné odhady poměrů šancí (Odds Ratio; OR) s 95% intervaly spolehlivosti (Confidence Interval; CI) nežádoucích účinků na Parkinsonovu chorobu. Heterogenita mezi studiemi byla testována chi-kvadrát testem a I² statistikou. Výsledky byly prezentovány pomocí přehledných tabulek a forest plotů.

Jako dílčí analýza bylo provedeno nepřímé srovnání léčebných metod, kdy se ukázalo, že léky ropinirol, bromokriptin a piribedil způsobují nejvyšší výskyt nežádoucích účinků jako je nauzea, dyskineze, halucinace, závratě, zácpy a ospalost. Autoři došli k závěru, že vzhledem k tomu, že tyto tři léky vyvolávají nejvíce nežádoucích účinků, nejsou vhodné jako doporučení k léčbě pacientů s Parkinsonovou chorobou.

Autoři v rámci interpretace výsledků studie uvedli několik omezení. Při zvažování rovnosti účinnosti intervencí nebylo možné vytvořit klastrový diagram a přímo zobrazit výsledky. Byla nalezena pouze jedna publikace, která zkoumala vedlejší účinky pergolidu a tak je ve studii nedostatek údajů, které by pomohly zhodnotit jeho výsledky. Aby autoři zajistili spolehlivost závěrů, tak pergolid nebyl zahrnut v závěrech studie. I přes všechna omezení se podařilo výsledky vícenásobného srovnání sjednotit, což přineslo významné a přesné výsledky v hodnocené oblasti.

Třetí případová studie [10] měla dva cíle. Za prvé, odhadnout účinnost a bezpečnost terapií modifikujících onemocnění (disease-modifying therapies; DMT) v dávkách schválených Evropskou komisí ve srovnání s placebem u dospělých s relapsně-remitující roztroušenou sklerózou (relapsing–remitting multiple sclerosis; RRMS) pomocí MTC. Za druhé, identifikovat a řešit metodologické výzvy při provádění MTC v RRMS, čímž se vytvoří základ pro srovnání s budoucími způsoby léčby.

Vhodná literatura pro tento MTC model byla vyhledávána ve 14 databázích s cílem identifikovat publikované nebo nepublikované prospektivní RCT všech DMT schválených Evropskou unií nebo DMT, u nichž se očekávalo schválení v blízké budoucnosti. Studie byly zahrnuty do MTC, pokud byly charakteristiky studií posouzeny jako dostatečně podobné. Do MTC bylo zahrnuto celkem 33 studií. Autoři uvádí, že výsledky MTC byly omezeny nedostatkem studií uvádějících přímá srovnání mezi zahrnutými léčbami a heterogenním vykazováním klíčových údajů o výsledcích.

Následně byly extrahovány základní informace ze zahrnutých studií, stejně jako velikost účinku a intervaly spolehlivosti definovaných výsledků. Provádění MTC bylo v souladu s pokyny pro síťovou meta-analýzu Mezinárodní společnosti pro farmakoekonomiku a výsledky (ISPOR) a preferovanými položkami pro systematické recenze a metaanalýzy (PRISMA). Heterogenita byla hodnocena pomocí statistiky I² a MTC model (autoři použili jak model s náhodnými, tak i fixními efekty) byl vytvořen pomocí bayesovského přístupu.

V několika případech údaje požadované jako vstupy do modelů MTC nebyly zahrnuty v zahrnutých studiích. Chybějící hodnoty byly vypočítány z dostupných dat pomocí standardních metod. Pokud chybějící hodnoty nebylo možné z dostupných údajů odhadnout, nebyly do analýzy zahrnuty.

Během analýzy MTC autoři identifikovali problémy jako: malé hlášení nežádoucích účinků; nedostatek základních údajů; řídké sítě, které mohly omezit analýzu citlivosti nebo podskupin a definování předpokladů podobnosti.

Výsledky studie potvrdily, že všechny DMT snižují míru relapsu u RRMS ve srovnání s placebem, jak je definováno zahrnutými studiemi. Tento výsledek se obecně shoduje s ostatními výsledky z MTC jiných autorů.

Autoři studie uvádí, že přestože MTC umožňuje srovnání intervencí tam, kde neexistují žádné přímé důkazy, je důležité poznamenat, že by neměly být používány

izolovaně jako nástroj napomáhající při rozhodování. Při posuzování individuálních rozhodnutí o léčbě je třeba vzít v úvahu charakteristiky a preference pacientů, heterogenitu průběhu onemocnění a neuspokojené potřeby. MTC poskytují odhady srovnávací účinnosti vzhledem k zahrnutým dostupným údajům. Další aplikace dat z reálného světa a srovnání využívající párování pomocí propensity skóre mají možnost tyto nálezy MTC zlepšit a rozšířit důkazy napříč populacemi mimo RCT. Ačkoli existuje riziko zavedení větší heterogenity, konvergence důkazů z různých zdrojů může pomoci zajistit větší přesnost závěrů při porovnávání v celé léčebné oblasti.

2.4.2.2 Network meta-analýza (NMA)

Network meta-analýza (NMA) je statistická analýza, která udává odhad relativní účinnosti intervence na základě přímého i nepřímého srovnání více než dvou RCT. Výsledky absolutní účinnosti získané v jednotlivých ramenech z jednotlivých RCT jsou použity jako primární vstup do NMA. Tvorbě NMA, stejně jako u jiných typů nepřímého srovnání, vždy předchází podrobná systematická rešerše literatury z různých datových zdrojů. Před samotným začátkem NMA je potřeba ověřit zda-li je přítomno publikační zkreslení (tzv. bias), které by mohlo výsledky analýzy zkreslit [2, 11].

NMA je komplexní metoda s významným potenciálem, která má vyšší množství předpokladů než běžná metaanalýza RCT. Základní předpoklady NMA jsou:

- a) nízká heterogenita,
- b) tranzitivita,
- c) konzistence.

Heterogenita představuje kvantitativní míru různosti výsledků jednotlivých studií zahrnutých do NMA. Pokud je pro dané srovnání k dispozici více studií, mohou být výsledky z vícero studií shromážděny v metaanalýzách před provedením upraveného nepřímého srovnání. Ve standardní metaanalýze se předpokládá, že různé pokusy odhadují stejný jediný účinek (model s pevnými efekty) nebo různé účinky jsou distribuovány kolem typické hodnoty (model náhodných efektů); to znamená, aby byla metaanalýza platná, výsledky z různých studií by měly být dostatečně homogenní. Heterogenitu výsledků napříč studii lze statisticky testovat například pomocí chí-kvadrát testu [4, 10].

Tranzitivita je kvantitativní míra různosti zařazených populací ve smyslu základních charakteristik a modifikátorů efektu. Konzistence je kvantifikovatelná míra souladu mezi

výsledky přímého a nepřímého srovnání u dvou stejných intervencí. Pokud jsou dostupné tyto dva typy srovnání, hovoříme o MTC [2, 11].

Výsledkem NMA jsou typicky prezentovány jako:

- a) relativní efekt intervence pro jednotlivé páry intervencí,
- b) řazení jednotlivých intervencí na základě jejich pravděpodobnosti být nejúčinnější (tzv. ranking).

Častým výstupem NMA je plocha pod křivkou kumulativního pořadí intervencí tzv. SUCRA (Surface Under Cumulative RAnking curve). Relativní efekt má stejný klinický význam jako u zdrojových RCT (risk ratio, hazard ratio atd.) a vstupuje stejným způsobem i do zdravotně-ekonomické analýzy. Ranking nemá klinický význam, ale názorněji reprezentuje smysl NMA v celé její komplexitě. SUCRA umožňuje ranking shrnout do jediného čísla a porovnávat tak u jednotlivých intervencí jejich pravděpodobnost být tou nejlepší z celé skupiny srovnávaných intervencí [2, 11].

Případová studie [12] použila metaanalýzu, aby porovnávala délku přežití otevřené a zavírací klínové vysoké tibiální osteotomií (High Tibial Osteotomy; HTO) 5 a 10 let od chirurgického zákroku.

Ve studii byla literatura vyhledávána elektronicky pomocí databází MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus, Cochraneově databázi a tři publikace byly přidány ručně. Celkově bylo nalezeno 1571 záznamů a do konečného zpracování bylo zahrnuto 23 studií. Všechny 23 studií zahrnutých v této meta-analýze bylo vyhodnoceno nízké riziko zkreslení.

Výsledky byly prezentovány pomocí tabulek, trychtýřových grafů a forrest plotů. Tato studie odhadovala přibližné míry přežití otevřeného a uzavřeného klínu HTO sdružením výsledků předchozích studií, z nichž většina byla série případů, které neporovnávaly dvě techniky přímo. Studie ukázala, že míra přežití HTO s otevřeným klínem byla vyšší než u HTO s uzavřeným klínem po 10 letech od operace, přičemž u 5letého přežití od operace se výsledky téměř nelišily. Toto byla první metaanalýza, která neukazovala žádný rozdíl v pětiletém přežití HTO s otevřeným a uzavřeným klínem

Případová studie 2 [13] byla provedena za účelem srovnání účinnosti terapeutických látek a celkového přežití u mužů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC). Studie měla za úkol zjistit, jestli je kombinovaná terapie

s jakýmkoli z činidel (docetaxelu, abirateron, enzalutamidu nebo apalutamidu) významnější ve srovnání se samotným ADT (androgen-deprivační terapie).

Při vyhledávání literatury pro tuto metaanalýzu bylo provedeno rozsáhlé vyhledávání ve více databázích (MEDLINE, Embase, Science-Direct, Cochrane Libraries atd.) související s mHSPC od roku 2014 do roku 2019. Bylo nalezeno 7 studií, která splňovala kritéria. Heterogenita studií byla hodnocena vizuálně pomocí forest plotů a statistiky I². Bylo prokázáno, že I² > 50 % vykazuje statisticky významnou heterogenitu.

Všechny intervence prokázaly výrazně lepší celkové přežití ve srovnání se samotným ADT. Tyto čtyři intervence byly navzájem statisticky srovnatelné, přičemž žádný nebyl jasně lepší.

Omezením této metaanalýzy by mohlo být to, že neobsahuje žádné informace o kvalitě života, což by mělo být důležitým hlediskem z pohledu pacienta a existují také podstatné rozdíly v toxicitě každého léku.

Případová studie 3 [14] zkoumala účinnost různých terapií elektrickou stimulací (ES) pro úlevu od bolesti pacientů s kolenní osteoartritidou (OA). Použitá bayesovská síťová metaanalýza je metoda kombinující všechny dostupné přímé a nepřímé důkazy o účincích relativní léčby, což umožnilo jednotnou a koherentní analýzu všech RCT. Meta-analýza porovnávala šest léčebných režimů (vysokofrekvenční tzv. h-TENS, nízkofrekvenční tzv. l-TENS, NMES, IFC, PES a NIN) s kontrolní skupinou (simulovaná nebo žádná intervence) pro úlevu od bolesti pacientů s OA kolene.

Elektronické databáze a webové stránky byly prohledávány pomocí klíčových slov souvisejících s OA. Při prohledávání databází a webových stránek bylo nalezeno celkem 1375 záznamů, a nakonec bylo do výzkumu zahrnuto 27 studií. Metodické hodnocení kvality ukázalo, že celkem osm studií vykazovalo nízkou kvalitu, deset střední kvalitu a devět studií dosáhlo vysoké kvality. Pro síťovou metaanalýzu byla k použita data z 20 studií, které zahrnují osm přímých srovnání a 995 pacientů s OA kolene.

K porovnání relativního léčebného účinku byla použita metaanalýza Bayesovské sítě s náhodným efektem. V této studii byl účinek léčby bolesti vyjádřen jako standardizovaný rozdíl průměrů (Standardized Mean Difference; SMD) mezi různými léčebnými rameny. Kladná hodnota představovala lepší účinek úlevy od bolesti a záporná hodnota znamenala menší úlevu od bolesti po ošetření. Rovněž byla provedena párová metaanalýza k vyhodnocení heterogenity napříč studiemi a zkrácením publikací.

Data z tabulek a grafů naznačovala, že IFC se zdá být nejslibnější léčbou úlevy od bolesti při léčbě OA kolene. Důkazy však byly omezené kvůli heterogenitě a malému počtu zahrnutých studií.

2.4.2.3 Meta-regrese

Další metodou, kterou lze použít k provedení nepřímého srovnání, je meta-regrese. Meta-regrese je standardní metaanalytická metoda, která spočívá v modelování účinků pozorovaných ve studiích s použitím kovariabilních proměnných. Často jde o lineární regresi s použitím proměnných popisujících hodnocenou léčbu (dávka, léčivé přípravky atd.) jako vysvětlující proměnné [15].

Metodika meta-regrese byla vyvinuta za účelem rozšíření možností meta-analýz. Meta-regrese se, jak bylo naznačeno podobá vícenásobné lineární regresi a odhaduje vztah mezi závislou proměnnou a seznamem vysvětlujících proměnných. Rozdíl oproti standardní vícenásobné lineární regresi je v tom, že každé pozorování v meta-regresi je na úrovni studie, a ne na úrovni subjektu. Meta-regrese má oproti klasickým meta-analýzám širší rozsah, protože nejsou omezeny na srovnání průměrů a procent, ale umožňují úpravu kovariancí [15].

Meta-regresní analýzy poskytují větší vhled do potenciálu pro validaci nepřímých srovnání, a usnadňují tak optimální volbu léčby. Možnost provádění úprav umožňuje vytvářet robustnější závěry. Zjevné nesrovnalosti lze přímo začlenit do modelu a vyhodnotit jejich vliv na výsledky [15].

První prezentovaná případová studie [15] se zabývala zahájením dvou nových antidepresiv escitalopramu a venlafaxinu XR, jenž jsou vysoce selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Cílem studie bylo porovnat výsledky získané metodou meta-regrese na publikované placebem kontrolované studie zahrnující jednu ze dvou alternativ léčby s výsledky publikovaných přímých srovnání. Pomocí přímého srovnání escitalopramu s venlafaxinem XR studie zkoumala rozdíly mezi těmito dvěma sloučeninami prostřednictvím nepřímého srovnání.

Bylo provedeno podrobné vyhledávání v databázích CENTRAL, Medline a Embase, aby byly získány všechny studie porovnávající escitalopram s venlafaxinem XR nebo jedním z těchto dvou léčiv s placebem. K výběru placebem kontrolovaných studií, které měli být zahrnuty do výpočtu nepřímých srovnání, byla použita kritéria pro zařazení

a vyloučení z přímých srovnání (jakou omezení na dospělé ambulantní pacienti diagnostikovány jako trpící závažnou depresivní poruchou).

Výsledky studií s escitalopramem se zdají být homogenní i přes rozdíly v pozorovaných charakteristikách pacientů. Studie venlafaxinu se zdají být více heterogenní. Závěr studie [14] byl, že escitalopram, jak je zde zkoumán, nemusí být horší než venlafaxin XR. Autoři uvádějí, že při absenci dobře poháněných, randomizovaných přímých srovnávacích studií se meta-regrese jeví nejen jako platná, ale i flexibilní metoda pro syntézu dat z různých zdrojů. Proces výběru studií zařazených do analýz musí být pečlivě provedený. Meta-regrese se díky své schopnosti začlenit kovarianty přímo do modelu jeví jako platná metoda pro nepřímé porovnávání léků.

Případová studie 2 [16] zkoumala účinnost subkutánní imunoterapie (SCIT) a sublinguální imunoterapie (SLIT) u pacientů s těžkou alergickou rýmou. Ačkoli existovaly důkazy o účinnosti SCIT respektive SLIT ve srovnání s placebem, nebyla identifikováno dostatečné množství přímých srovnání SCIT versus SLIT. Z těchto důvodů autoři použili k porovnání těchto dvou přístupů meta-analýzu s meta-regresní metodou.

Pomocí bibliografických databází byly vyhledávány RCT SCIT nebo SLIT versus placebo nebo SCIT versus SLIT. Studie splňovaly kritéria, pokud zahrnovaly dospělé nebo děti se středně těžkou až těžkou alergickou rýmou. Celkem bylo identifikováno 17 placebem kontrolovaných RCT pro SCIT, 11 pro SLIT a pouze jednu studii, která přímo porovnávala SCIT versus SLIT. Studie byly heterogenní z hlediska typu alergenu, obsahu hlavních alergenů, schématu podávání, velikosti studie, délky léčby a hodnocených výsledků. Celkově se kritéria pro zařazení a charakteristiky pacientů jevila mezi populacemi SCIT a SLIT podobně.

Pro SCIT nebo SLIT versus placebo byla využita meta-analýza a pro SCIT versus SLIT byla použita nepřímá srovnávací meta-analýza a nepřímá srovnávací meta-regrese. V meta-analýzách pro některá výsledná opatření existovaly rozdíly v délce trvání studie, typu a množství alergenu a statistických důkazech mírné heterogenity. Protože existovaly důkazy ukazující na heterogenitu studií, byla provedena nepřímá srovnávací meta-regrese s různými kovariantami za účelem prozkoumání a potenciálního snížení této heterogenity.

Závěr studie byl, že i přes jasné důkazy o účinnosti SCIT i SLIT, nebylo možné prokázat nadřazenost jedné metody nad druhou prostřednictvím nepřímého srovnání a bylo by zapotřebí dalšího výzkumu, aby se zjistila účinnost SCIT versus SLIT.

Případová studie 3 [5] použila nepřímou meta-analýzu s meta-regresní metodou při zkoumání účinnosti a bezpečnosti u inhibitorů sodík-glukózový kotransportér 2 (Sodium-glucose cotransporter 2; SGLT2) a dipeptidyl peptidázy-4 (dipeptidyl peptidase 4; DPP4) v kombinaci s inzulínovou terapií v léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Doposud nebyly provedeny žádné randomizované kontrolované studie vzájemného srovnání obou inhibitorů jako doplňkové perorální látky k inzulínové terapii. Proto bylo provedeno nepřímé srovnání pomocí studií buď s inhibitorem SGLT2, nebo s DPP4, který byl použit navíc k již existující inzulínové terapii u pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu.

Celkem bylo zahrnuto 14 RCT, které porovnávaly inhibitor SGLT2 s placebem plus inzulínem nebo inhibitorem DPP4 plus inzulínem a byli použity k následné analýze. Před vytvořením nepřímého odhadu účinku léčby SGLT2i/insulin versus DPP4i/insulin se zkontrolovala adekvátnost syntézy. Poté se použil meta-regresní model pro úpravu kovariátů. Homogenita výsledků ze skupiny s placebem jako společného komparátoru pro nepřímé srovnání byla nejprve hodnocena mezi zahrnutými studiemi a poté bylo vyhodnoceno, zda jsou výsledky léčebného účinku dostatečně homogenní, aby byly sloučeny v rámci každého srovnání. Za potenciální faktory možné nerovnováhy, které by mohly ovlivnit výsledky se považoval věk pacientů, pohlaví, body mass index (BMI), trvání diabetu a výchozí dávka inzulínu. Výsledky potvrdily, že nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl mezi výsledky ve skupinách s placebem studií inhibitorů SGLT2 a studií inhibitorů DPP4, což byl indikátor srovnatelnosti studie pro nepřímou meta-analýz. Dále na základě výsledků studie autoři uvádí, že inhibitory kotransportéru 2 sodné glukosy dosáhly větší účinnosti než inhibitory DPP4.

Tato studie měla určitá omezení. Za prvé, výsledky byly založeny na nepřímo řízeném srovnání. Za druhé, počet studií zahrnutých do analýzy byl relativně malý. Nakonec kvůli nedostatku informací nebyly hodnoceny některé bezpečnostní aspekty terapie.

2.4.2.4 Adjusted indirect comparison (AIC)

AIC je metoda, která umožňuje provádět nepřímé srovnání. Tato metoda dvou nepřímých srovnání zahrnuje odhad účinku A proti placebo a účinku B proti placebo. Zachovává tedy randomizaci a zachovává metodologické vlastnosti randomizované kontrolované studie. AIC se přizpůsobuje rozdílům ve studovaných populacích tak, že vezme údaje o jednotlivých pacientech z jedné studie, kterým přiřadí určitou váhu tak, aby odpovídaly souhrnným údajům z jiné studie. Proto lze AIC použít i k porovnání výsledků ve studiích s heterogenními studijními populacemi [2, 17].

Pokud je k dispozici běžný komparátor, jako je placebo, říká se, že je AIC ukotveno. Pokud není k dispozici žádný společný komparátor, je AIC nezakotveno a porovnávají se vážené výsledky v jednotlivých ramenech [2, 17].

AIC přiděluje větší váhu pacientům ve studii A, kteří jsou podobní pacientům ve studii B, a menší váhu pacientům, kteří nejsou podobní. To vyžaduje individuální údaje o pacientech ze studie A a souhrnné údaje ze studie B. Po provedení metody AIC se populace shodují v parametrech, což vytváří menší (všichni pacienti z ramena A nejsou využití), ale homogennější populaci pro srovnání [17].

AIC vyžaduje určité překrývání studovaných populací. Lze provést různá srovnání v závislosti na dostupnosti údajů o jednotlivých pacientech z různých studií a výměně rolí studií. Například použití údajů o jednotlivých pacientech ze studie B a souhrnných údajů ze studie A. Toto srovnání bude mít jiný klinický kontext a může dojít k různým závěrům [17].

Aby bylo upravené nepřímé srovnání platné, je vyžadován předpoklad podobnosti, pokud jde o moderátory relativního efektu léčby; to znamená zahrnutí pacientů, kteří jsou dostatečně podobní ve dvou sadách placebem kontrolovaných studií. Relativní účinky odhadované ve studiích mohou také souviset s metodickou kvalitou studií. Empirické důkazy naznačují, že nekvalitní studie mohou vykazovat větší účinky léčby než studie dobré kvality, zejména jsou-li výsledky měřeny subjektivně. Matematicky lze dokázat, že výsledky upraveného nepřímého srovnání budou nestranné, pokud budou obě sady pokusů podobně zkreslené. V upraveném nepřímém srovnání by proto měla být brána v úvahu jak klinická, tak metodologická podobnost. Pokud není splněn předpoklad podobnosti studie, budou odhady z upravených nepřímých srovnání neplatné a zavádějící [4].

Přestože AIC umožňuje nepřímé srovnání mezi studii s heterogenními studijními populacemi má metoda svá omezení. Proces přiřazování vah zasahuje do randomizace v ukotveném AIC a snižuje efektivní velikost vzorku. AIC se může přizpůsobit pouze známým (publikovaným) charakteristikám, takže heterogenita může přetrvávat. Zatímco randomizované kontrolované studie zůstávají nejlepším zdrojem důkazů, AIC poskytuje doplňující důkazy což dokládá i zvyšující se uznání metody mezi regulačními orgány [17].

V případové studii [18] bylo provedeno upravené nepřímé srovnání dvou léků u pacientů s akutními koronárními syndromy (ACS). Clopidogrel se používá při léčbě ACS, nicméně nové údaje naznačovaly nadřazenost prasugrelu nebo tikagreloru ve srovnání s clopidogrelem. Neexistovalo však srovnání prasugrel vs. ticagrelor, a proto se provedla upravená nepřímá meta-analýza porovnávající prasugrel vs. tikagrelor pro léčbu ACS.

Primárními hodnocenými parametry účinnosti byla míra celkové úmrtnosti na ACS, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody při nejdelším dostupném sledování. Primárním bezpečnostním koncovým parametrem byla míra závažného s bypassem nesouvisející koronární arterie při nejdelším dostupném sledování (hodnocení krvácení dle TIMI). Sekundární koncové body zahrnovaly celkovou úmrtnost, kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, definitivní nebo pravděpodobnou trombózu stentu, velké krvácení dle TIMI, velké nebo menší krvácení dle TIMI a vysazení léku [18].

V závěru studie [18] autoři uvádí, že prasugrel i tikagrelor jsou u pacientů s ACS lepší než clopidogrel. Konkrétně se zjistilo několik klinických přínosů včetně statisticky významného snížení celkové úmrtnosti. Přímé srovnání naznačuje podobnou účinnost a bezpečnost prasugrelu a tikagreloru, i když prasugrel může více chránit před trombózou stentu, ale je u něj větší riziko krvácení.

Jiné studie poskytli kvalitativní přehledy nebo neupravená srovnání mezi prasugrelem a tikagrelem, ale nedosáhli využití společného komparátoru (terapie clopidogrelem) k provedení upraveného nepřímého srovnání prasugrel versus tikagrelor, proto tato studie dosahuje přesnějších odhadů.

2.4.2.5 Simulated Treatment Comparison (STC)

Simulované srovnání (Simulated Treatment Comparison; STC) je jedním z možných postupů pro srovnání konkurenčních intervencí. Cílem STC je zjistit, jaký by byl rozdíl mezi konkurenčními intervencemi, pokud by byly tyto intervence srovnávány přímo v jedné klinické studii. STC je na rozdíl od ostatních metod nepřímého srovnání založeno na jiném principu. Závěry STC nejsou formovány na základě síťových vztahů (ať už přímých, nebo nepřímých), ale chybějící rameno je přímo vloženo do studie z jiného zdroje a výsledky pro tuto intervenci jsou simulovány ve společné studii. Metoda STC tak doplňuje chybějící rameno do původní klinické studie, a tím vytvoří studii, která slouží k přímému srovnání intervencí, pro které předtím neexistovala přímá evidence [2].

Pro STC jsou využívána individuální data pacientů v klinické studii pro hodnocenou intervenci A, společně se souhrnnými daty z jedné nebo vícero publikovaných studií pro komparátor. Cílem STC je určit výstupy při intervenci B pro populaci studie intervence A a vyčíslit rozdíl mezi analyzovanými ukazateli mezi A a B [2].

Prezentovaná případová studie [19] zkoumala celkové přežití mezi dospělými pacienty s dříve neléčenou akutní myeloidní leukémií (AML) při léčbě různými léčivými kombinacemi (GLAS) v kombinaci s nízkými dávkami cytarabinu (LDAC), azacitidinu (AZA) a decitabinu (DEC)). S použitím metod ITC a STC, které upravují základní rozdíly mezi studii, byla srovnávací účinnost GLAS + LDAC porovnána s AZA nebo DEC. Systematický přehled literatury identifikoval tři publikované studie. Individuální data o pacientech autoři extrahovali ze studie [25], která hodnotila GLAS + LDAC versus LDAC pro dospělé pacienty s dříve neléčenou AML. Byly provedeny dvě různé výpočty STC, nejprve GLAS + LDAC versus AZA a poté GLAS + LDAC versus DEC, aby poskytly populačně specifické odhady celkového přežití. Jako poslední krok v STC bylo provedeno standardní ITC za účelem dokončení srovnávací účinnosti mezi studii.

Celkové výsledky této studie byly prezentovány pomocí tabulek, grafů a forest plotů. Závěr studie uvedl, že použité STC modely prokázaly nadřazenost GLAS + LDAC vůči AZA a DEC.

Metoda ITC zde upravovala rozdíly ve studiích v přírůstcích přežití, zatímco STC upravovala zkreslení v důsledku rozdílů v populaci pacientů ve studiích. Primárním omezením v této STC analýze byl obecný nedostatek priority v publikované literatuře (ve studii popsáno u multikriteriálního rozhodování pro provádění a vyhodnocování STC)

a nedostatek odhadů poměrů rizik. Pokud by zde byla použita metoda AIC mohla by se snížit efektivní velikost vzorku, zvýšit nejistota kolem bodových odhadů a omezit populační interpretace výsledků. Silnou stránkou STC je tedy to, že je zachován celý soubor údajů o pacientech, což potenciálně zlepšuje robustnost odhadů a umožňuje větší zobecnitelnost pro širší populace pacientů.

2.5 Interpretace výsledků nepřímých srovnání

Při interpretaci výsledků nepřímých srovnání existují dva typy potenciálních chyb, které pocházejí ze srovnávacích sítí:

- vyvození závěrů ekvivalentní účinnosti pro dvě léčby, pokud není statisticky významný rozdíl;
- nesprávné ustanovení hierarchie naivním srovnáním bodových odhadů [1].

Jako příklad se dá uvést studie [20], kde na základě výsledků získaných z meta-analýzy účinku antihypertenziv při nástupu diabetu není vhodné vyvodit závěr, že beta-blokátory jsou stejně účinná jako diuretika. Stejně tak závěr, že blokátory receptoru pro angiotensin (ARB) vedou k menšímu počtu nových případů cukrovky než inhibitory ACE nebo blokátory kalciových kanálů (CCB), je založen na naivním srovnání bodových odhadů. Ideálním způsobem, jak se těmto obtížím vyhnout, by bylo vzít léčbu, která je považována za nejlépe tolerovanou jako referenční a ukázat, že všechny ostatní jsou statisticky významně nižší.

2.6 Využití intraoperativní radioterapie (IORT)

Intraoperativní radioterapie je technika ozáření tkáně bezprostředně po chirurgickém vyjmutí nádoru, kdy se jednorázově aplikuje vysoká radiační dávka na oblast tumoru. O využívání této techniky roste zájem tam, kde není možné dodat vysokou radiační dávku do cílového objemu. Výhodou IORT je to, že šetří čas, snižuje vedlejší účinky jako podráždění pokožky a vyrážka, kritické orgány nejsou tolik zatíženy radiační dávkou, díky čemuž se může aplikovat vyšší radiační dávka do oblasti tumoru.

Díky metodě IORT by pacienti nemuseli podstupovat léčby, kde se ionizující záření aplikuje ve vícero frakcích. IORT mělo skvělé výsledky například u gynekologických karcinomů, karcinomu slinivky nebo žaludku. IORT vykazovalo lepší výsledky zejména

u pacientů s pokročilými či rekurentními nádory ve srovnání s klasickou konvenční radioterapií. Použití IORT je tedy vhodnou alternativou při léčbě časného karcinomu prsu. V dnešní době je pro IORT dostupných několik přístrojů, kterými lze léčbu provést [21, 22].

Jedná se zejména o použití lineárních urychlovačů (LU), které mohou využívat elektronové nebo fotonové záření. Pomocí speciálních aplikátorů je dodání dávky omezeno pouze do vybrané oblasti, kde došlo k chirurgickému odstranění tumoru. Dále se využívá technika HDR brachyterapie. Jedná se o terapii s vysokým dávkovým příkonem, kdy je radioaktivní zdroj fotonů aplikován do místa chirurgického zákroku pouze po dobu ozařování a pak je odstraněn. Poslední technika se nazývá XRay-IORT, což je technika využívající rentgenové ozařovače [23].

Od vzniku v 60. letech v Japonsku a 70. letech ve Spojených státech amerických, bylo IORT používáno při léčbě hluboce uložených nádorů pánve, břicha, mozku a dalších míst v těle. V této době několik center, které se zabývaly novou technikou IORT publikovali výsledky léčby rakoviny slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva, konečníku a CNS (centrálního nervového systému). Pro léčbu rakoviny prsu tato technika byla zakázána až na udělenou výjimku pro lékařské fakulty v Ohio [24].

Během 90. let začalo několik středisek prokazovat, že IORT v kombinaci s chirurgickým zákrokem zachovávající prs a konvenční pooperační EBRT, by mohl být impozantní doplněk pro raná stádia karcinomu mléčné žlázy. Zdůvodnění pilotních studií bylo přesnější zaměření paprsků s dermální, subkutánní a plicní tkáně, které byly vyloučené z těchto paprsků. Výsledek by mohl vést k lepší kosmezi, méně dermálních fibrotik, teleangiektické změny, zlepšení lokální kontroly rakoviny a redukce v době potřebné k podání celkového průběhu kombinované modální terapie, aniž by byla ohrožena účinnost léčby [24].

V posledních letech se jeví zájem o použití IORT jako techniky pro časný karcinom prsu. Konkrétně se jedná o techniku TARGIT IORT, která se od roku 2007 stala nejpoužívanější technikou. TARGIT IORT se používá ve více než 350 centrech v 35 zemích a bylo léčeno více než 20 tisíc pacientů. Pacienti s rakovinou prsu, kteří by za normálních okolností podstoupili lumpectomii následovanou ozářením, jsou vhodnými

kandidáty pro IORT. Jedná se zejména o pacienty s časným stádiem rakoviny prsu, kteří jsou starší 50 let a mají malé nádory [22].

V současné době jsou na trhu k dispozici tři LU pro IORT. Přístroje jsou navrženy jako mobilní zařízení bez nutnosti rekonstrukce pro montáž na zeď. Tímto způsobem zamezují transportu pacienta, protože pohyb urychlovače je umožněn směrem k pacientovi, nikoli naopak [25].

Možné přístroje pro IORT využívající elektronové záření [25];

- Mobetron
- Liac
- Novac7

Současné LU generují elektronové paprsky s energií mezi 4 a 12 MeV. Energie paprsku se postupně zvyšuje po 2 nebo 3 MeV. LU s vyšší energií než 12 MeV se nabízejí zřídka, protože při tak vysoké energii dochází ke kontaminaci neutronů, a to by vyžadovalo dodatečné stínění. Pro lineární urychlovače IORT od výrobců Soriani, Loi, Jaradat a Biggs je prokázáno, že produkované dávky neutronů jsou podstatně menší než dávky u konvenčních LU [25].

Možné přístroje pro IORT využívající fotonové záření

- externí kV X-Ray generátory

Nejčastěji používaným zařízením je systém Intrabeam od výrobce Carl Zeiss Meditec AG. Intrabeam je miniaturní rentgenový generátor (50 kV). Výrobce Carl Zeiss zakoupil systém, který nemění fyzikální vlastnosti generovaných rentgenových paprsků. Tento systém je základní technologií Intrabeamu. Zařízení bylo prvně použito pro ozařování mozkových nádorů. S použitím sférických plastových aplikátorů se dnes používá k intraoperačnímu ozařování prsu. Technika umožňuje zrychlení a zesílení léčby částečného ozáření prsu (APBI-Accelerated Partial Breast Irradiation) [25].

Možné brachyterapeutické přístroje pro IORT

- Elektronová brachyterapie (Xoft Axxent)

Technika, která díky svým malým rozměrům umísťuje zdroj do aplikátoru pomocí flexibilního vodního chladicího katétru. Používá se pro IORT prsu společně s balónkovým katétre. Zdroj má napětí 40 kV, 45 kV a 50 kV [33].

Hlavní výhodou kV-IORT oproti LU je potřeba menší radiační ochrany [25].

3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je zhodnocení nepřímého srovnání efektivity intraoperativní radioterapie (IORT) při léčbě časného karcinomu prsu pomocí metody Mixed treatment comparison. V rámci diplomové práce bude provedena analýza, která porovnává léčbu IORT a terapii s vnějším zářením. Jako komparátor byla vybrána terapie s vnějším zářením (EBRT). Práce bude zaměřena na léčbu časného karcinomu prsu a výskytu klinického výstupu přežití pacientů a četnost úmrtí na onemocnění. Dílčími cíli, pomocí kterých se splní cíl práce jsou: nastavení systematické rešerše včetně kritérií pro zařazení a vyřazení relevantních studií a provedení analýzy pomocí statistického programu R. Dále bude provedeno ekonomické hodnocení.

4 Metody

V této kapitole jsou popsány metody, které budou využity v praktické části této diplomové práce pro splnění cílů. Kapitola se zabývá popisem systematické rešerše současně s metodou nepřímého srovnávání, konkrétně Mixed Treatment Comparison (MTC) a jejími možnými modely. Dále je zde popsána analýza nákladové efektivity.

V této diplomové práci bude provedena systematická rešerše týkající se problematiky hodnocení klinického efektu intraoperativní radioterapie. Z vhodných studií budou následně extrahována data ohledně klinického efektu. Tato data budou dále zpracována ve statistickém programu R a následně budou interpretována pomocí grafů a tabulek pro zhodnocení klinického efektu.

4.1 Systematická rešerše

Cílem systematické rešerše bylo identifikovat, vyhodnotit a shrnout všechny relevantní studie týkající se srovnání dvou možných přístupů (IORT a EBRT) u léčby časného karcinomu prsu u pacientů ve věku 40 let a výše.

V této diplomové práci byla provedena systematická rešerše, která se zabývala hodnocením klinických efektů při léčbě časného karcinomu prsu intraoperativní radioterapií (IORT). Systematická rešerše byla provedena na základě doporučení PRISMA, která popisuje správný postup provedení systematické rešerše. Pro tuto rešerši byly veškeré studie vyhledávány v databázích Medline (přístup přes Pubmed), Web of Science a Scopus. Do systematické rešerše byly zařazeny pouze studie, které splňovaly kritéria nastavení PICO.

Kritéria způsobilosti zařazení studií

Do systematické rešerše byly zařazeny pouze studie, které splňovaly kritéria nastavení PICO. V tabulce 4-1 jsou kritéria blíže specifikována.

Tabulka 4-1 - Nastavení PICO

ID	Položka	Nastavení
P	Pacient (<i>Patient</i>)	Pacientky s karcinomem prsu v časně fázi určené pro radioterapeutickou léčbu.
	Populace (<i>Population</i>)	Pacientky s časným karcinomem prsu ve věku 45 až 50 let a výše.
	Problém (<i>Problem</i>)	Pacientky s časným karcinomem prsu bez přítomnosti metastáz (dle TNM klasifikace).
I	Intervence (<i>Intervention</i>)	Intraoperativní ozáření ložiska po odstraněném karcinomu prsu v rámci operace.
C	Komparátor (<i>Comparator</i>)	Externí celkové ozáření prsu po operačním odstranění karcinomu prsu.
O	Výstupy (<i>Outcome</i>)*	Lokální rekurence, jakákoliv jiná rekurence, úmrtí z příčin karcinomu prsu

Kritéria způsobilosti pro zařazení studií

V tabulce 4-2 jsou vidět kritéria, na základě kterých probíhal proces hodnocení zaznamenaných výsledků vyhledávání v příslušných databázích. Tabulka je rozdělena na kritéria zařazení do analýzy a kritéria vyřazení.

Tabulka 4-2 - Kritéria pro zařazení a vyřazení studií

Kritéria zařazení	Kritéria vyřazení
Studie se musí zabývat problematikou IORT při léčbě karcinomu prsu.	Studie se nezabývá léčbou karcinomu prsu.
Studie porovnávají dvě léčebné metody: IORT a EBRT nebo dva různé způsoby provedení IORT.	Studie se nezabývá léčbou IORT v porovnání s EBRT.
Musí se jednat o randomizovanou studii.	Studie bez designu randomizace pacientů.
Studie musí obsahovat minimálně jeden z těchto klinických výstupů: lokální rekurence onemocnění, jakákoliv jiná rekurence, úmrtí z příčin karcinomu prsu.	Studie neobsahující minimálně jeden z těchto výstupů: lokální rekurence onemocnění, jakákoliv jiná rekurence, úmrtí z příčin karcinomu prsu.
Studie musí být v českém nebo anglickém jazyce.	Studie není v českém nebo anglickém jazyce.
Není omezeno časové období vyhledávání.	

Informační zdroje

Pro tuto rešerši byly potřebné studie vyhledávány v databázích Medline (přístup přes Pubmed), Web of Science a Scopus.

Tabulka 4-3 - Databáze pro vyhledávání studií

Databáze	Zdůvodnění vhodnosti
Pubmed	PubMed je volně přístupné rozhraní k databázi MEDLINE, která obsahuje citace a většinou i abstrakty biomedicínských odborných článků, u většiny článků je i odkaz na plný text.
Web of Science	Web of Science je světově nejdůvěryhodnější globální citační databáze nezávislá na vydavatelích. Web of Science je nejvýkonnějším výzkumným nástrojem, který poskytuje nejlepší publikační a citační data ve své třídě pro spolehlivé objevování, přístup a hodnocení.
Scopus	Scopus je největší abstraktová a citační databáze recenzované literatury – vědeckých časopisů, knih a sborníků z konferencí.

Vyhledávací strategie

V následující tabulce jsou uvedena některá klíčová slova, jež byla použita společně s jejich alternativami a ukázkou klinického příkazu pro vyhledávání vhodných studií v jednotlivých databázích.

Tabulka 4-4 - Klíčová slova

Intraoperativní	radioterapie	karcinom	prso
intraoperative	radiotherapy	cancer	breast
IORT	irradiation	carcinom	
		carcinoma	
		tumor	

Příklad vyhledávacího dotazu: (Intraoperative OR IORT) AND (radiotherapy OR irradiation) AND (cancer OR carcinom OR carcinoma OR tumor) AND breast

Zpracování záznamů

V této části nastavení systematické rešerše je popsán způsob, jakým byly zpracovány záznamy a jak probíhal proces sběru dat z identifikovaných vhodných záznamů. Jednotlivé nadefinované oblasti můžeme vidět v následující tabulce:

Tabulka 4-5 - Popis práce s daty z identifikovaných studií

Položka	Popis
Práce s vyhledanými záznamy	Při práci s vyhledávanými záznamy byl využit online nástroj Rayyan, který slouží k nahrávání a uspořádání výsledků získaných z vyhledávání studií.
Proces výběru studií	Záznamy byly analyzovány autorem práce, který odstranil duplikace a vyřadil studie dle nastavených kritérií způsobilosti na základě názvu záznamu a abstraktu práce. V případě nejasností rozhodoval o zařazení či vyřazení vedoucí práce Ing. Vojtěch Kamenský. Po identifikaci vhodných záznamů byly vyhledány plné texty prací a oba hodnotitelé (autor práce, Ing. Vojtěch Kamenský) rozhodli nezávisle na sobě o zařazení či vyřazení studie. V případě neshody hodnotitelů bylo rozhodnuto o záznamu na základě diskuse hodnotitelů či přizvání externího poradce.
Proces extrakce dat ze studií	Extrakce dat byla provedena do připraveného formuláře, který je přílohou této práce. V případě nejasností s extrakcí dat byl problém konzultován s vedoucím práce Ing. Vojtěchem Kamenským.
Extrahované informace ze studií	Parametry, které byly extrahovány z vhodných studií: <ul style="list-style-type: none">• název studie,• autor studie,• rok publikace,• použitý přístroj + nastavení EBRT,• doba sledování,• počet pacientů zahrnutých ve studii,• věk pacientů,• četnosti výskytů jednotlivých sledovaných výstupů.

Analyzované výstupy

Výstupy, které byly extrahovány ze studií a hodnoceny dle výše uvedeného nastavení PICO jsou: přežití pacientů, četnost úmrtí na karcinom prsu a celková četnost úmrtí na karcinom prsu. Na výstupy četnosti úmrtí byl použit výpočet relativního rizika a poměru šancí.

Relative risk (RR) a Odds ratio (OR)

Relativní riziko (RR) porovnává riziko exponovaných a neexponovaných subjektů, zatímco poměr šancí (OR) porovnává šance. Poměr relativního rizika nebo šancí větší než jedna znamená, že expozice je škodlivá, zatímco hodnota menší než jedna znamená ochranný účinek. Například RR = 1,2 znamená, že exponovaní lidé mají o 20 % vyšší pravděpodobnost onemocnění, RR = 1,4 znamená o 40 % vyšší pravděpodobnost. OR = 1,2 znamená, že šance onemocnění je u exponovaných osob o 20 % vyšší [26, 27].

Tabulka 4-6 - Možné výsledky pro každou ze dvou skupin [27]

Událost	Intervenční skupina	Kontrolovaná skupina	Celkem
ano	a	b	a + b
ne	c	d	c + d
Celkem	a + c	b + d	n

Výpočet RR a OR:

$$RR = \frac{P_{inter}}{P_{kontr}} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

kde P_{inter} je pravděpodobnost výskytu sledované události v intervenční skupině, P_{kontr} je pravděpodobnost kontrolované skupiny

$$OR = \frac{odds_{inter}}{odds_{kontr}} = \frac{\frac{P_{inter}}{1-P_{inter}}}{\frac{P_{kontr}}{1-P_{kontr}}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

kde $odds_{inter}$ je šance výskytu sledované události v intervenční skupině, $odds_{kontr}$ je poměr šance výskytu sledované události v kontrolované skupině.

Syntéza dat

Syntéza dat probíhala na základě nepřímého porovnání. Nepřímé porovnání probíhalo metodou MTC, která je dále popsána v následující části práce. V rámci zpracování dat bylo provedeno i nevhodné „naivní“ srovnání, kde pro efekty terapie bylo vypočítáno RR dle výše uvedeného vzorce.

4.2 Mixed treatment comparison

Mixed treatment comparison (MTC), neboli srovnání smíšené léčby je statistická metoda, která používá jak přímé důkazy (ze studií přímo srovnávajících intervence, které nás zajímají), tak nepřímé důkazy (ze studií srovnávajících každou intervenci, která je předmětem zájmu s další alternativou) k odhadu srovnání účinnosti nebo bezpečnosti pro definovanou populaci. MTC metoda je zobecněním tradiční metaanalýzy [2, 3]

Jak již bylo zmíněno, přímé srovnání na základě klinických studií, ale nemusí existovat pro všechny kombinace intervencí. Tento problém řeší metoda MTC, kdy na základě přímého srovnání intervencí A a B ve studii 1 a přímého srovnání intervencí B a C ve studii 2 můžeme nepřímě srovnávat chybějící kombinaci A a C [2, 3].

Existuje několik metodologií pro nepřímé srovnání intervencí, stejně jako způsoby implementace takových metodologií. Patří mezi ně zakotvená nepřímá srovnání a Bayesian MTC. V nejjednodušší podobě mohou být intervence, které jsou hodnoceny proti společnému komparátoru v samostatných studiích, vzájemně nepřímě porovnávány pomocí ukotveného přístupu srovnávání nepřímé léčby. Jako zobecnění nepřímých srovnání, kdy se nepřímě srovnávají více než dvě léčby a alespoň jedna dvojice léčebných postupů je srovnávána přímo i nepřímě (je přítomna uzavřená smyčka), jak přímé, tak nepřímé typy dat lze použít k odhadu účinků v síťové metaanalýze pomocí bayesovského nebo frekvenčního rámce [28].

Terminologie specifická pro MTC:

Síťová metaanalýza: Obecně určena k definování simultánní syntézy důkazů všech párových srovnání ve více než dvou intervencích [28],

Uzavřená smyčka: Každé srovnání má přímé i nepřímé důkazy. Například zkoušky AB, AC a BC. Srovnání BC má přímé důkazy ze studií BC a nepřímé důkazy ze studií AB a AC (a podobně pro srovnání AB a AC srovnání) [28].

Srovnání smíšené léčby (MTC): Statistický přístup používaný k analýze sítě důkazů s více než dvěma intervencemi, které jsou srovnávány nepřímo, a alespoň jedním párem intervencí srovnávaných přímo i nepřímo [28].

Bayesovský přístup: Bayesovský přístup smíšeného srovnávání je zobecněním standardní párové metaanalýzy pro studie A vs. B na složitější sítě důkazů. Libovolnou kombinaci studií lze kombinovat, pokud jsou všechny nějakým způsobem propojeny. Přímé i nepřímé důkazy lze kombinovat a počet ramen v dané studii není nijak omezen. Bayesian MTC umožňuje simultánní dedukci o všech léčbách zahrnutých do analýzy, což umožňuje odhadnout výsledky účinku pro všechna párová srovnání a léčby poté seřadit podle relativní účinnosti. Bayesovská MTC metoda je implementována v bayesovském rámci, který poskytuje sofistikovanější metody pro začlenění dalších zdrojů dat, jako jsou pozorovací studie nebo expertní názory. Byly také navrženy a použity metody, které kombinují bayesovské MTC a metaregresi, což umožňuje začlenění kovariát na úrovni studie (např. nastavení, průměrné charakteristiky pacienta, rok publikace) do bayesovského rámce MTC jako prostředek ke snížení nekonzistence, ačkoli tato adaptace má své důsledky. Takové kovariáty by mohly potenciálně odpovídat za určitou heterogenitu mezi studii [3, 26].

Lumleyho síťová metaanalýza: Metoda síťové metaanalýzy navržená Lumleyem umožňuje kombinaci přímých i nepřímých důkazů. V následujícím textu se „síťová metaanalýza“ vztahuje konkrétně na Lumleyho metodu. Tato metodika vyžaduje, aby data obsahovala strukturu uzavřené smyčky. V závislosti na složitosti návrhu uzavřené smyčky je obecně možné vypočítat relativní účinnost řadou cest. Je možné vypočítat míru shody mezi výsledky získanými při použití různých vazebných šetření. Tato dohoda tvoří základ míry nekoherence, která se používá k odhadu konzistence síťových cest. Nekoherence se používá k výpočtu 95% intervalu spolehlivosti pro nepřímé srovnání [3, 28].

4.2.1 MTC model s fixním účinkem

V modelech s fixním účinkem se předpokládá, že skutečný účinek léčby je v každé studii stejný. Použití modelu fixního účinku tedy vyplývá z předpokladu, že variabilita mezi studii je zcela způsobena náhodou [3, 28].

Vzorec pro model s fixním účinkem vypadá následovně:

$$ES = \frac{\sum ES_i * \omega_i}{\sum \omega_i}$$

kde ES je odhad celkové velikosti účinku a $\omega_i = \frac{1}{v_i} = \frac{1}{SE_i^2}$ je inverze rozptylu odhadů jednotlivých studií [3, 28].

4.2.2 MTC model s náhodným účinkem

V modelech s náhodnými účinky se předpokládá, že se účinek léčby v každé studii pohybuje kolem celkového průměrného účinku léčby. Jelikož model náhodných účinků předpokládá pro každou studii jiný základní účinek, má tendenci vést k širším intervalům spolehlivosti než model s fixním efektem. Když jsou uváděné velikosti efektů homogenní, přístup fixních a náhodných účinků poskytuje velmi podobné výsledky [3, 28].

Model s náhodnými efekty vypočítává vážené průměry odhadu studií, ale už

nepočítá s podmínkami studií: $\omega_i^* = \frac{1}{v_i^*} = \frac{1}{v_i + \tau^2}$

kde $\tau^2 = \frac{Q - k - 1}{\sum \omega_i - \left(\frac{[\sum \omega_i^2]}{\sum \omega_i} \right)}$ je variance odhadů mezi jednotlivými studiemi.

Volba mezi modely s náhodným a fixním efektem je kontextově specifická a rozhodnutí je často učiněno po posouzení heterogenity. Příklady běžných měření heterogenity zahrnují I2 a Q. Značná heterogenita naznačuje použití modelu náhodných efektů, ale také vyvolává otázku, zda jsou studie skutečně srovnatelné. Použití náhodných efektů má důsledky pro interpretaci výsledků a mělo by být prodiskutováno rozdělení odhadů efektů. Měla by být také uvedena míra heterogenity na podporu volby mezi modelem pevných a náhodných efektů. Pokud je přítomna relevantní nebo vysvětlitelná heterogenita, pak by použití modelu s fixním efektem nebylo správné. V takových případech by měl být model s pevným efektem prezentován pouze ve zvláštních situacích (např. několik studií, kde se velikost vzorků značně liší) [3, 28]. V této práci byla použita metoda MTC s náhodným účinkem. V práci bude použit model s náhodnými efekty z důvodů velké předpokládané heterogenity studií z hlediska nastavení i použitých přístrojů.

4.3 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity (CEA, cost-effectiveness analysis) je jedna ze základních nákladových analýz, které slouží při rozhodování v HTA. Podstatou CEA je zjistit náklady na výstupu, kterými jsou při použití této analýzy přirozené jednotky a ne pěněžní. Analýzu nákladové efektivity lze provádět z různých perspektiv (plátce zdravotní péče, poskytovatel zdravotní péče). V ČR je nejčastější perspektiva plátce zdravotní péče (zdravotní pojišťovny). Ve většině případů se srovnává nová technologie (intervenční) k technologii zavedené (komparační). Efektivita se vypočítává s ohledem na časový horizont [29, 30].

Nákladová efektivita se dá vyjádřit jako náklady na jednotku výstupu:

$$\frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B}$$

kde C_A jsou náklady na technologii A, E_A je efekt technologie A, C_B náklady na technologii B a E_B efekt technologie B.

Obdobně lze nákladovou efektivitu vyjádřit jako efekt na jednotku nákladů, přičemž uvedené veličiny jsou totožné s těmi v předchozí rovnici

$$\frac{E_A}{C_A} > \frac{E_B}{C_B}$$

K rozhodování, zdali je technologie nákladově efektivní, nám slouží ukazatel ICER (Incremental cost-effectiveness ratio, poměr vzrůstajících nákladů a přínosů), což je koeficient, který udává poměr rozdílů nákladů a rozdílů efektivity.

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

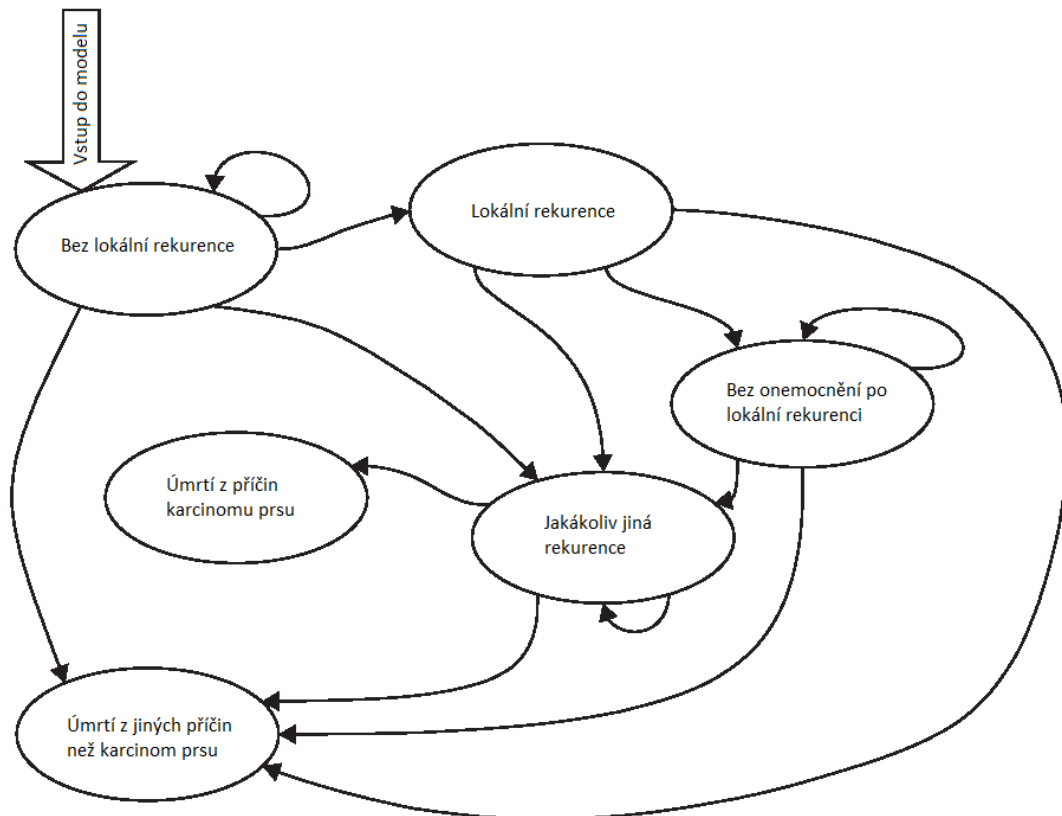
kde C_1 jsou náklady na původní technologii, C_2 náklady na novou technologii, E_1 efekty původní technologie a E_2 efekty nové technologie [29, 30].

Je důležité zmínit, že náklady a výsledky analýzy se mohou lišit v závislosti na výběru perspektivy ekonomické analýzy, komparátoru a časového horizontu.

Pro analýzu nákladové efektivity byl aplikován Markovův model pro hodnocení onemocnění karcinomu prsu po operaci a následnou léčbu pomocí IORT nebo EBRT. Model byl převzat ze studie Kamenského a kol. [23], který převzal model ze studie Picot a kol. [31] Do tohoto modelu vstupovala pravděpodobnostní data z jednotlivých možných stavů získaná ze studie Vaidya a kol. [32], která je součástí systematické rešerše. Tato data jsou pro IORT (princip nízkoenergetického rentgenového záření) použita stejně jako ve studii Kamenského a kol. [23], kde jsou uvažované jednotlivé stavy:

- bez příznaků karcinomu prsu,
- lokální rekurence,
- bez příznaků karcinomu prsu po lokální rekurenci,
- rekurence jiná než lokální,
- úmrtí na karcinom prsu,
- úmrtí z jiného důvodu.

Grafický návrh modelu a jeho stavů s možnými přechody je vidět na obrázku níže.



Obrázek 4-1 - Možné přechody v modelu mezi jednotlivými stavy [23]

Tabulka níže zobrazuje jednotlivé stavy a pravděpodobnosti přechodů pro jednotlivé intervence.

Tabulka 4-7 - Pravděpodobnosti přechodu

Stav/přechod	IORT	EBRT
jakákoliv jiná rekurence → žádná rekurence	0,0098	0,0096
jakákoliv jiná rekurence → lokální rekurence	0,0514	0,0514
úmrť z příčin karcinomu prsu	0,0067	0,0055
jakákoliv jiná rekurence → úmrť z příčin karcinomu prsu	0,6832	0,5698
bez lokální rekurence → lokální rekurence	mění se v čase	mění se v čase
úmrť z jiných příčin než karcinomu prsu	mění se v čase	mění se v čase

Ve stejné studii jsou uvedeny hodnoty kvality života použité i v této diplomové práci. Následující tabulka uvádí přehled použitých hodnot.

Tabulka 4-8 - Hodnoty QoL použité v modelové struktuře

Zdravotní stav	EQ-5D (SE)*
bez známek rekurence v prvním roce	0,7728 (0,0079)
bez známek rekurence po prvním roce	0,8112 (0,0072)
lokální rekurence	0,8112 (0,0072)
bez známek onemocnění po lokální rekurenci	0,8112 (0,0072)
ostatní rekurence	0,6850 (0,0293)

SE – standardní chyba

Tabulka 4-9 – Nastavení analýzy nákladové efektivity

Parametr	Nastavení v analýze
Popis populace	Pacienti s časným karcinomem prsu ve věku 40 let a výše
Perspektiva	Z pohledu plátce zdravotní péče
Intervence	Přístrojová technika pro IORT dle systematické rešerše rozdělena na přístroje založené na principu nízkoenergetického rentgenového záření a přístroje založené na principu elektronů.
Komparátor	Externí zevní radioterapie (EBRT)
Časový horizont	5 let*
Diskontování	0 %
Efekt	Doba přežití
Měření efektivity	Sběr dat z nepřímého porovnání pomocí Mixed treatment comparsion
Náklady	Přímé zdravotnické náklady
Měření nákladů	V peněžních jednotkách
Uvažovaná měna	Koruna česká (Kč)
Senzitivita	Deterministická jednocestná <ul style="list-style-type: none"> • Variace pořizovacích cen • Variace nákladů na léčbu rekurence • Variace efektů

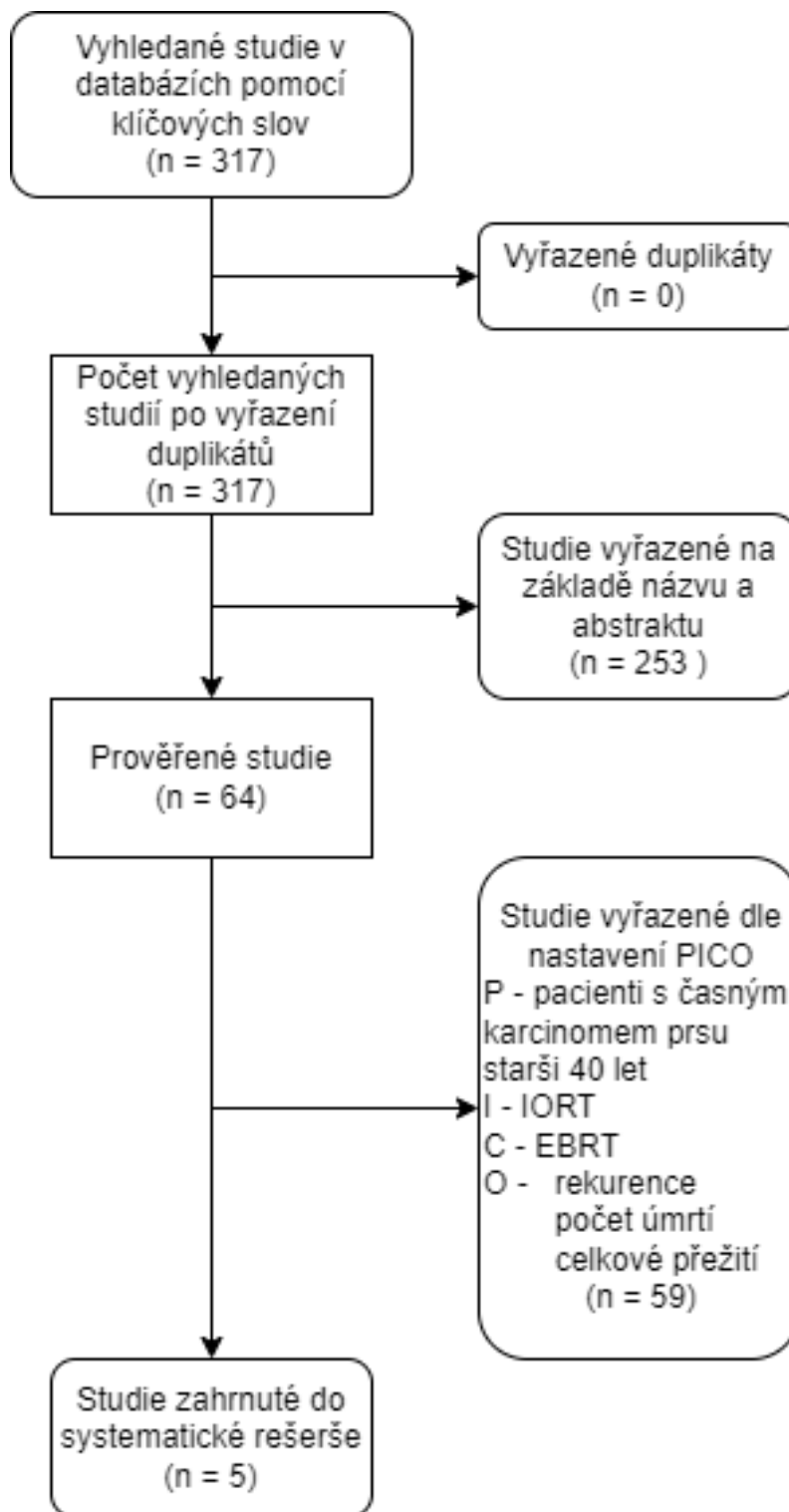
**Časový horizont byl zvolen dle délky studií zahrnutých do systematické rešerše*

5 Výsledky

V této kapitole je popsán proces tvorby systematické rešerše, zahrnuté studie vhodné pro tuto práci a analýza dat z těchto studií. Dále je zde popsána tvorba Mixed treatment comparison, která byla použita na datech klinických výstupů pro zhodnocení efektivity a jejich následná interpretace. V poslední části této kapitoly jsou popsány náklady, jejich kalkulace a zdroje, které byly použity pro jednotlivé přístroje u IORT.

5.1 Rešerše studií

V této systematické rešerši bylo pomocí sestavených klinických dotazů v databázích Medline (rozhraní PubMed), Web of Science a Scopus nalezeno 317 studií. Pro metodu mixed treatment comparison byla stanovena podmínka, aby v práci byla zahrnuta alespoň jedna studie obsahující přímé důkazy porovnávaných přístrojů pro IORT. Vyhledávání bylo zaměřeno především na randomizované kontrolované studie, ale byly vyhledávány i meta-analýzy pro zhodnocení relevantních studií a network meta-analýzy pro porovnání výsledků s metodou mixed treatment comparison. Celkem bylo pro vytvoření mixed treatment comparison zařazeno 5 studií. Seznam zařazených studií s podrobnějšími informacemi je uveden v tabulce 5-1. Veškerá analýza studií probíhala v online nástroji Rayyan, do kterého byly importovány informace týkající se nalezených studií z použitých databází. Duplikace byly vyřazovány při vyhledávání a nahrávání do nástroje Rayyan, proto v rámci diagramu nejsou vyřazeny žádné duplikace. Pokud nebylo jisté, zdali je studie vhodná pro tuto práci, proběhla konzultace s vedoucím diplomové práce.



Obrázek 5-1 - Postup provedení systematické rešerše

Tabulka 5-1 - Přehled relevantních studií

Název studie	Autor studie	Rok publikace	Použitý přístroj + nastavení EBRT	Doba sledování	Počet pacientů zahrnutých ve studii	Věk pacientů	Četnost úmrtí	Rekurence
Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery	Zhou, S.-F. a Shi a kol.	2012	IORT – Varian, EBRT	32 měsíců	IORT – 72, EBRT - 71	≥ 40 let	IORT - 0, EBRT - 0,	IORT - 2, EBRT - 1
Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial	Veronesi, U. a Orecchia a kol.	2013	IOERT - Novac7, EBRT	5,8 let	IORT - 651, EBRT - 654	48 - 75 let	IORT – 34, EBRT – 31	IORT – 35, EBRT - 4
External Beam Radiation Therapy Versus Intraoperative Radiation Therapy for Breast-Conserving Therapy: A Large Single-Institution Matched-Pair Evaluation	Vanoni a kol.	2014	IORT-Linac, EBRT	3 – 5 let	IORT - 258, EBRT - 258	≤ 49 - ≥ 60	IORT – 12, EBRT - 11	IORT – 11, EBRT - 7
Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial	Vaidya JS a kol.	2013	IORT – Intrabeam, EBRT	5 let	IORT – 1721, EBRT - 1730	≥ 45	IORT – 42, EBRT - 56	IORT – 24, EBRT – 11
Long-term Outcomes of Intraoperative Radiotherapy For Early-stage Breast Cancer in China: A multicenter Real-World Study	Xin Wang a kol.	2022	IORT – Mobetron, IORT - Intrabeam	5,4 let	IORT Mobetron– 253 IORT Intrabeam – 198	≥ 40	IORT Mobetron – 0, IORT Intrabeam - 4	IORT Mobetron – 8, IORT – Intrabeam 5

5.2 Vytvoření sítě důkazů

V této podkapitole jsou zpracovány výsledky pro klinické výstupy rekurence a celkového přežití metodou MTC. Data byla zpracovávána ve statistickém programu R verze 4.1.2. V programu R byly použity příkazy, pomocí kterých byl vytvořen model MTC pro nepřímé porovnání. Pro tento model byla nutná instalace doplňkových balíčků „gemtc“ a „rjags“.

Pro analýzu klinických výstupů pomocí výše zmíněných balíčků bylo nutné v excelu vytvořit jednotlivé tabulky, které obsahovaly veškerá data týkající se informací o lokální rekurenci, výskytu jakýchkoliv jiných rekurencí, úmrtí z příčin karcinomu prsu a celkového přežití pacientů. Tyto tabulky byly následně importovány do programu R.

V rámci zpracování dat byly porovnávány přístroje při intraoperativní radioterapii na principu elektronů a na principu nízkoenergetického rentgenového záření. Do skupiny přístrojů založených na principu elektronů můžeme zařadit:

- Přístroj Varian hodnocený ve studii Zhou, S.-F. a Shi a kol.
- Přístroje Novac7 a Liac hodnocené ve studii Veronesi a kol.
- Přístroj Linac (blíže nespecifikovaný) ve studii Vanoni a kol.
- Přístroj Mobetron hodnocený ve studii Xin Wang a kol.

Do skupiny přístrojů založených na principu nízkoenergetického rentgenového záření můžeme zařadit:

- Přístroj Intrabeam hodnocený ve studiích Vaidya JS a kol. a Xin Wang a kol.

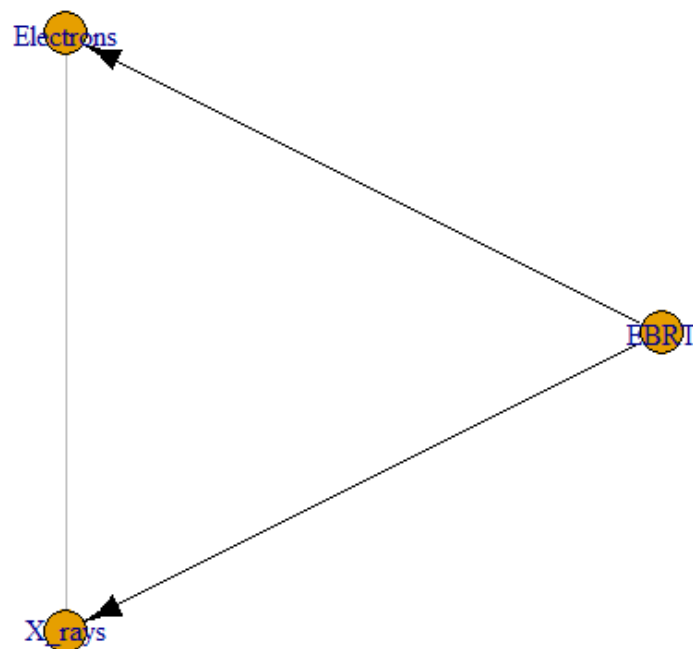
Zde můžeme vidět, že byly získány studie srovnávající přístroje založené na principu emitace elektronů s EBRT a přístroje založené na emitaci nízkoenergetického rentgenového záření s EBRT a jedna studie, která přímo srovnávala přístroj založený na emitaci elektronů a přístroj založený na emitaci nízkoenergetického rentgenového záření. V tomto případě tudíž můžeme pro porovnání použít metodu MTC.

Pro porovnání jednotlivých typů přístrojů je nutné použít metodu nepřímého porovnání NMA, protože pro jednotlivé typy přístrojů nebyla dohledána studie, která by

přímo srovnávala jednotlivé přístroje. Tuto skutečnost můžeme vidět na zobrazení sítě nepřímého porovnání na obrázcích 5-2 a 5-3.

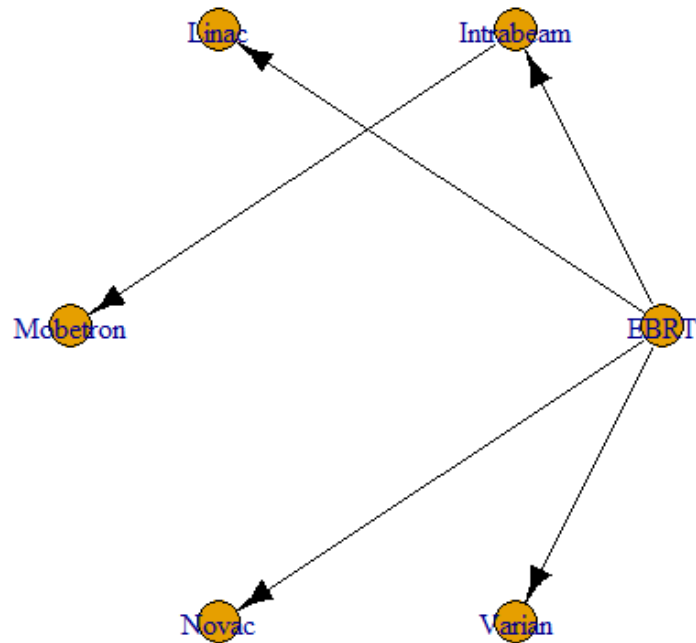
5.3 Analýza klinického výstupu rekurence

Obrázek 5-2 graficky znázorňuje síť vytvořenou pro porovnání typů přístrojů založených na různých principech pomocí metody mixed treatment comparison. Jedná se o přístroje využívající elektronové, nízkoenergetické rentgenové záření vůči metodě EBRT. Jednotlivé čáry mezi léčebnými uzly ukazují, která srovnání byla provedena. Velikost uzlu odpovídá počtu náhodně přiřazených pacientů neboli velikosti vzorku.



Obrázek 5-2 - Network mixed treatment comparison pro typy záření u klinického výstupu lokální rekurence

Obrázek 5-3 graficky znázorňuje vytvořenou síť pro porovnání typů přístrojů založených na různých principech pomocí metody network meta-analýzy, kde vidíme, že nemáme žádné přímé srovnání.



Obrázek 5-3 - Network meta-analýza pro klinický výstup lokální rekurence

Na obrázcích 5-2 a 5-3 jsou zobrazeny sítě pro klinický výstup lokální rekurence. Pro ostatní analyzované klinické výstupy jsou sítě shodné, liší se jen použitím jiných vstupních dat ve formě četnosti výskytu pozorovaných událostí.

5.3.1 Srovnání přístrojů dle principu fungování – lokální rekurence

Pro porovnání přístrojů založených na různých principech fungování byly použity parametry poměr šancí (OR) a relativní riziko (RR). Tyto informace poté budou následně využity v návrhu začlenění výstupů nepřímého srovnání do analýzy nákladové efektivity.

Interpretace poměru šancí (OR)

Poměr šancí srovnává šanci výskytu sledovaného jevu v jednotlivých skupinách. Šance vyjadřuje poměr dvou pravděpodobností výskytu sledovaného jevu a doplňku této pravděpodobnosti. Tabulka 5-2 zobrazuje vstupní data vybraných studií následně použitá pro výpočet OR:

- počet pacientů v jednotlivých skupinách (n_1 , n_2),
- počet událostí (rekurence), které se při léčbě vyskytly (event1, event2),
- druh použitého přístroje/metody (lecba1, lecba2),

přičemž každá studie rozdělovala pacienty do dvou skupin: intervenční a kontrolní. Kontrolní skupina podstoupila léčbu EBRT a intervenční skupina v každé studii

podstoupila léčbu IORT za použití konkrétního přístroje založeném na různých principech fungování.

Tabulka 5-2 - Tabulka s daty pro klinický výstup lokální rekurence

Lokální rekurence							
autor studie	n1	event1	n2	event2	lecba1	přístroj	lecba2
Zhou, S.- F. and Shi a kol.	72	2	71	1	Electrons	Varian	EBRT
Veronesi, U. a Orecchia a kol.	651	21	654	4	Electrons	Novac7 a Linac	EBRT
Vanoni a kol.	258	8	258	3	Electrons	Linac	EBRT
Vaidya JS a kol.	1721	24	1730	11	low X- rays	Intrabeam	EBRT
Xin Wang a kol.	253	4	198	3	Electrons	Mobetron/ Intrabeam*	low X- rays

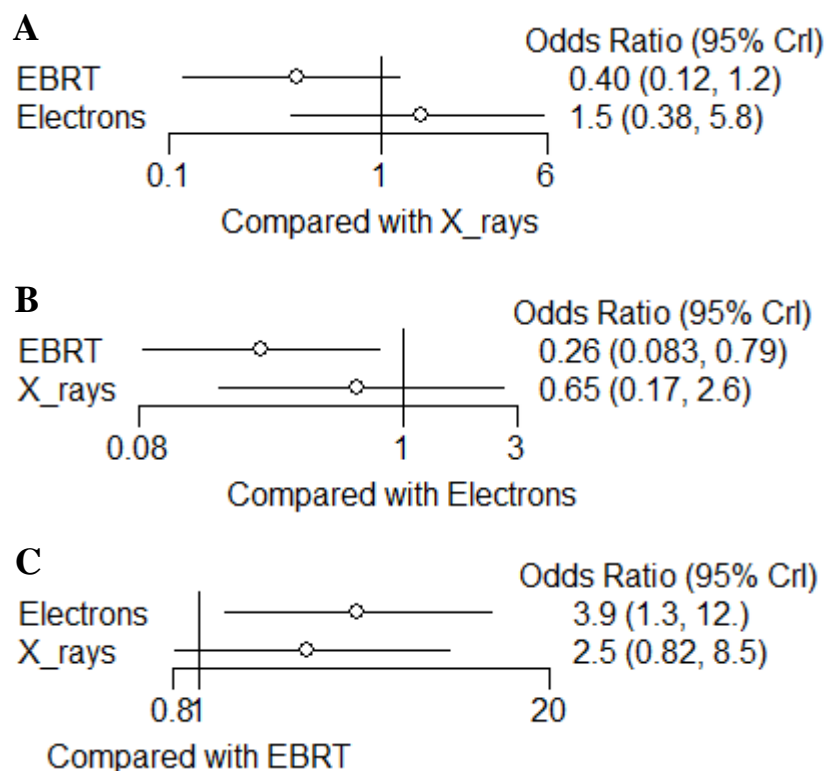
* *Intrabeam je použitý přístroj pro low X-rays*

Interpretace relativního rizika (RR)

Relativní riziko srovnává pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu v jednotlivých skupinách. Při výpočtu RR uvažujeme stejná vstupní data z tabulky 5-2 jako pro výpočet OR:

- počet pacientů v jednotlivých skupinách (n1, n2),
- počet událostí (rekurence), které se při léčbě vyskytly (event1, event2),
- druh použitého přístroje/metody (lecba1, lecba2).

Nejprve byl analyzován poměr šancí srovnávající léčbu elektrony (přístroje Varian, Novac, Linac a Mobetron) a nízkoenergetickým rentgenovým zářením (Intrabeam) s metodou EBRT.



Obrázek 5-4 - Forest ploty parametru OR - lokální rekurence; A – ve srovnání s nízko energetickým rtg; B – srovnání s přístroji na principy elektronů; C – ve srovnání s EBRT

Z forest plotů uvedených na obrázku 5-4 vykazuje metoda EBRT nejnižší šanci vzniku lokální rekurence oproti léčbě elektronovým a rentgenovým zářením. Nejvyšší šanci zde vykazuje léčba elektronovým zářením, a to jak v porovnání s EBRT, tak s přístroji založenými na principu nízko energetického rentgenového záření. V rámci grafu jsou zobrazeny i 95% intervaly. V případě analýzy klinického výstupu lokální rekurence můžeme mluvit o statistické významnosti pouze u srovnání přístrojů na principu elektronů a EBRT, ve všech ostatních případech intervaly obsahují i hodnotu 1. Přehledné výsledky jsou zobrazeny v následující tabulce 5-3.

Tabulka 5-3 – Výsledné OR pro klinický výstup lokální rekurence

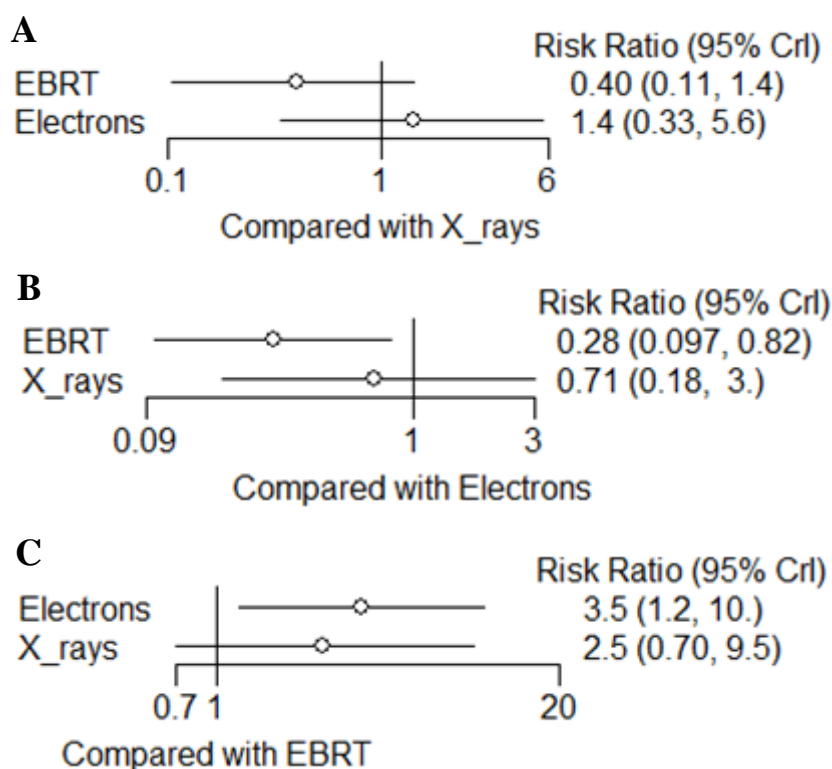
	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,65	2,50
Electrons	1,50	-	3,90
EBRT	0,40	0,26	-

Při hodnocení RR můžeme z forest plotů uvedených na obrázku 5-5 vyčíst, že metoda EBRT má nejnižší riziko vzniku lokální rekurence oproti léčbě elektronovým a rentgenovým zářením. Nejvyšší riziko zde vykazuje opět léčba elektronovým zářením.

Tabulka 5-4 – Výsledné RR pro klinický výstup lokální rekurence

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,71	2,50
Electrons	1,40	-	3,50
EBRT	0,40	0,28	-

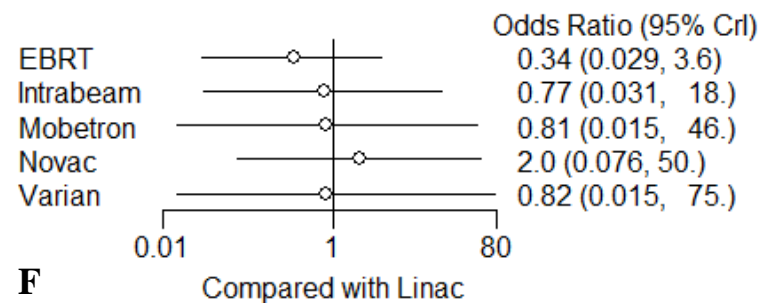
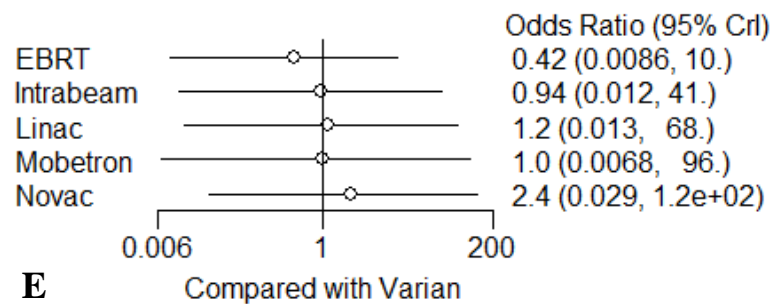
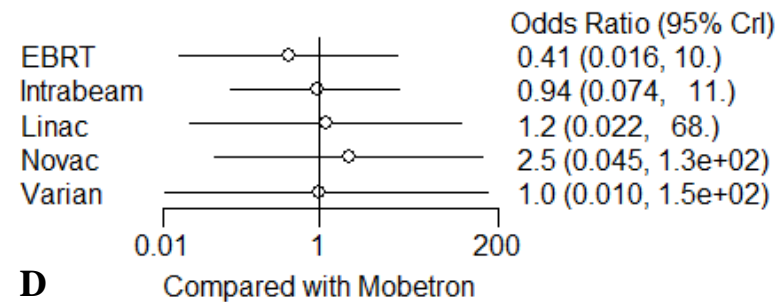
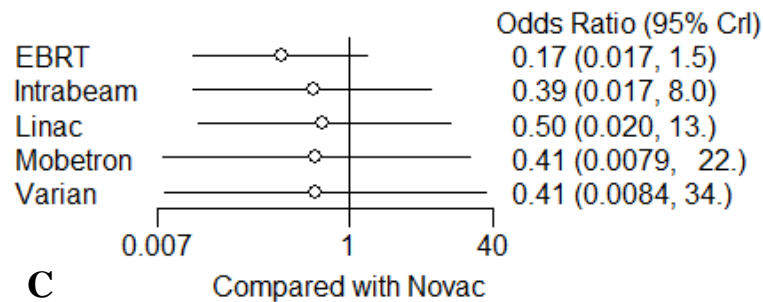
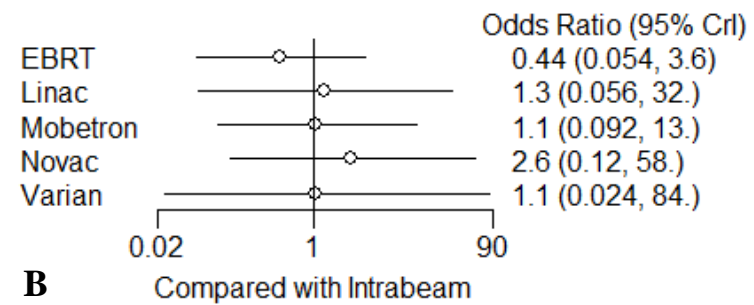
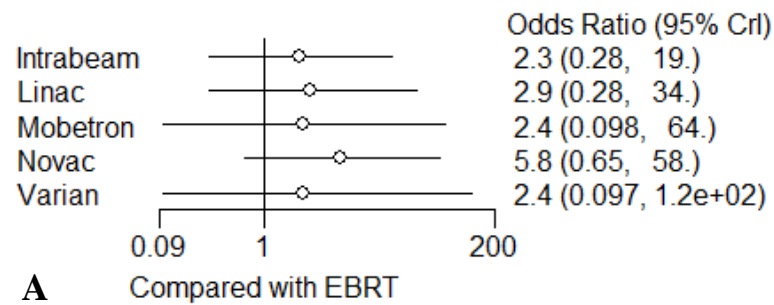
I zde můžeme hovořit o statistické významnosti pouze u srovnání přístrojů na principu elektronů a EBRT, ve všech ostatních případech intervaly pro RR obsahují i hodnotu 1.



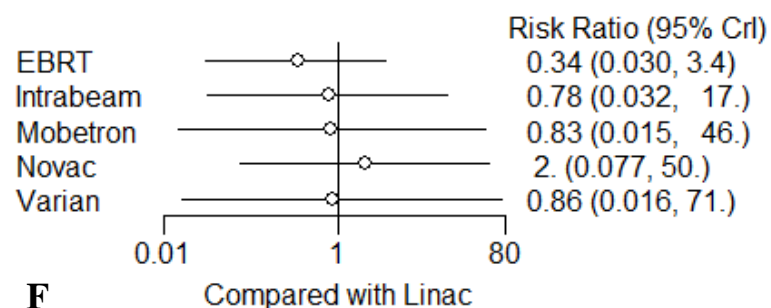
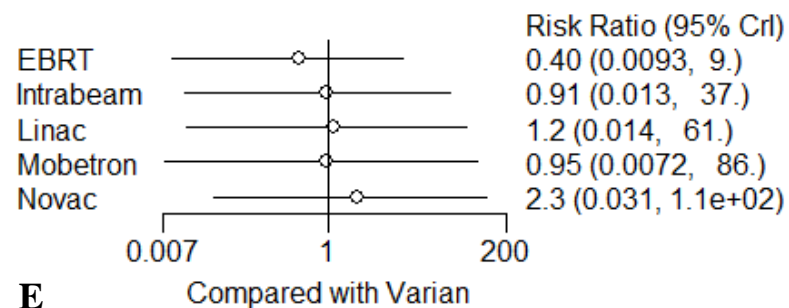
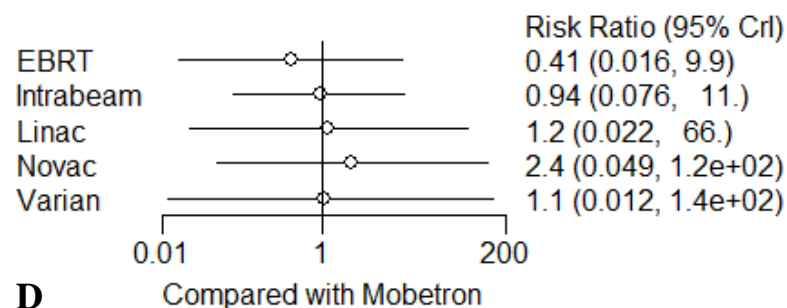
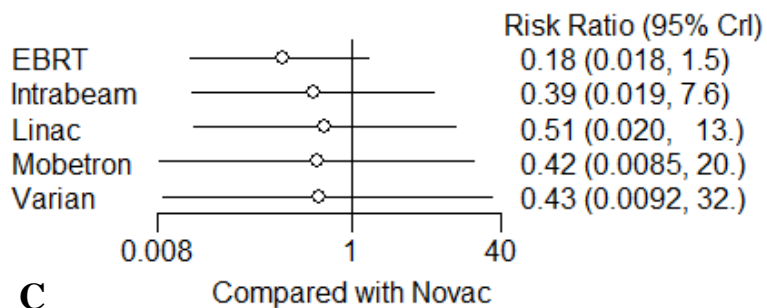
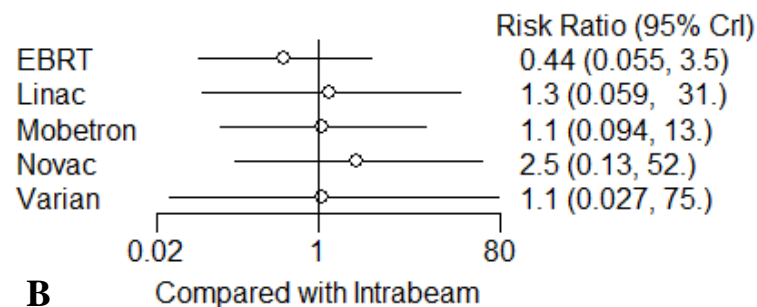
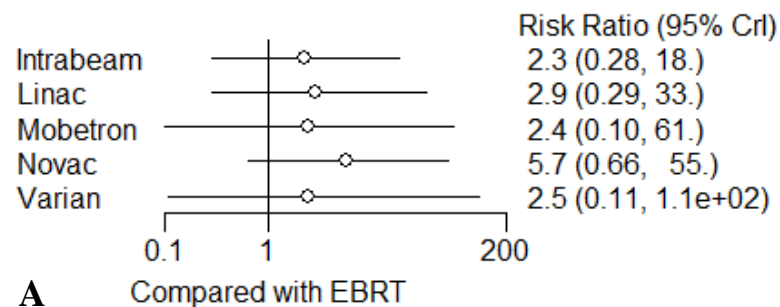
Obrázek 5-5 - Forest ploty parametru RR - lokální rekurence; A – ve srovnání s nízko energetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – ve srovnání s EBRT

5.3.2 Srovnání jednotlivých přístrojů – lokální rekurence

Stejně jako u porovnání přístrojů z hlediska jejich principu fungování, stejným způsobem byly porovnány jednotlivé přístroje. Oproti předchozímu porovnání zde nemůžeme použít metodu MTC (chybí min. jedno přímé srovnání) a je tedy použita metoda NMA pro nepřímé porovnání. V následujícím obrázku 5-6 můžeme vidět výsledné hodnoty ve formě OR.



Obrázek 5-6 - Forest ploty parametru OR - lokální rekurence; porovnání typů přístrojů



Obrázek 5-7 - Forest ploty parametru RR - lokální rekurence; porovnání typů přístrojů

Na obrázku 5-6 a 5-7 můžeme vidět v části A srovnání přístrojů vůči EBRT, v části B srovnání vůči přístroji Intrabeam, v části C srovnání vůči přístrojům Novac7 a Liac, v části D srovnání vůči přístroji Mobetron, v části E srovnání vůči přístroji Varian a v části F srovnání vůči přístroji Linac (neuvedený přesný typ přístroje).

Z forest plotů, které jsou uvedeny na obrázku 5-6 můžeme vidět, že metoda EBRT vykazuje nejnižší šanci vzniku lokální rekurence a naopak nevyšší šanci vzniku rekurence mají přístroj Novac7 a Liac. Avšak oproti porovnání přístrojů založených na principech jejich hodnocení v tomto případě, všechny 95% intervaly spolehlivosti obsahují hodnotu 1. Kvůli příliš širokým intervalům spolehlivosti, které obsahují hodnotu 1, tak nelze mluvit o statistické významnosti.

Ke stejným závěrům dospějeme i při hodnocení pravděpodobnosti výskytu lokální rekurence. Nejlepší technologií je EBRT a nejhůře výsledky vychází pro Novac7 a Liac, avšak i zde všechny 95% intervaly obsahují hodnotu 1 a nemůžeme tedy hovořit o statisticky významně vyšším či nižším riziku.

Následující dvě tabulky (tabulka 5-5 a 5-6) přehledně prezentují výsledné hodnoty OR a RR, které můžeme vyčíst z grafů.

Tabulka 5-5 – Výsledné OR pro lokální rekurenci – srovnání přístrojů

	EBRT	Intrabeam	Novac/Liac	Mobetron	Varian	Linac
EBRT	-	0,44	0,17	0,41	0,42	0,34
Intrabeam	2,3	-	0,39	0,94	0,94	0,77
Novac/Liac	5,8	2,6	-	2,5	2,4	2
Mobetron	2,4	1,1	0,41	-	1,0	0,81
Varian	2,4	1,1	0,41	1,0	-	0,82
Linac	2,9	1,3	0,50	1,2	1,2	-

Tabulka 5-6 – Výsledné RR pro lokální rekurenci – srovnání přístrojů

	EBRT	Intrabeam	Novac/Liac	Mobetron	Varian	Linac
EBRT	-	0,44	0,18	0,41	0,4	0,34
Intrabeam	2,3	-	0,39	0,94	0,91	0,78
Novac/Liac	5,7	2,5	-	2,4	2,3	2
Mobetron	2,4	1,1	0,42	-	0,95	0,83
Varian	2,5	1,1	0,43	1,1	-	0,86
Linac	2,9	1,3	0,51	1,2	1,2	-

5.4 Analýza klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence

V následující části práce jsou zpracovány výsledky pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence (mimo lokální). Tento výstup je zpracováván pro potřeby následného ekonomického hodnocení. V ekonomickém hodnocení bude využit výstup RR, proto jsou zde prezentovány výsledky pouze ve formě RR. Tato část kapitoly je opět rozdělena na část hodnotící přístroje dle jejich principu fungování a poté dle jednotlivých hodnocených přístrojů. V následující tabulce 5-7 jsou uvedena vstupní data pro výpočet RR.

Tabulka 5-7 - Tabulka s daty pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence

Jakákoliv jiná rekurence							
autor studie	n1	event1	n2	event2	lecba1	přístroj	lecba2
Zhou, S.- F. and Shi a kol.	72	2	71	2	Electrons	Varian	EBRT
Veronesi, U. a Orecchia a kol.	651	66	654	48	Electrons	Novac7 a Linac	EBRT
Vanoni a kol.	258	9	258	9	Electrons	Linac	EBRT
Vaidya JS a kol.	1721	46	1730	37	low X- rays	Intrabeam	EBRT
Xin Wang a kol.	253	8	198	4	Electrons	Mobetron/ Intrabeam*	low X- rays

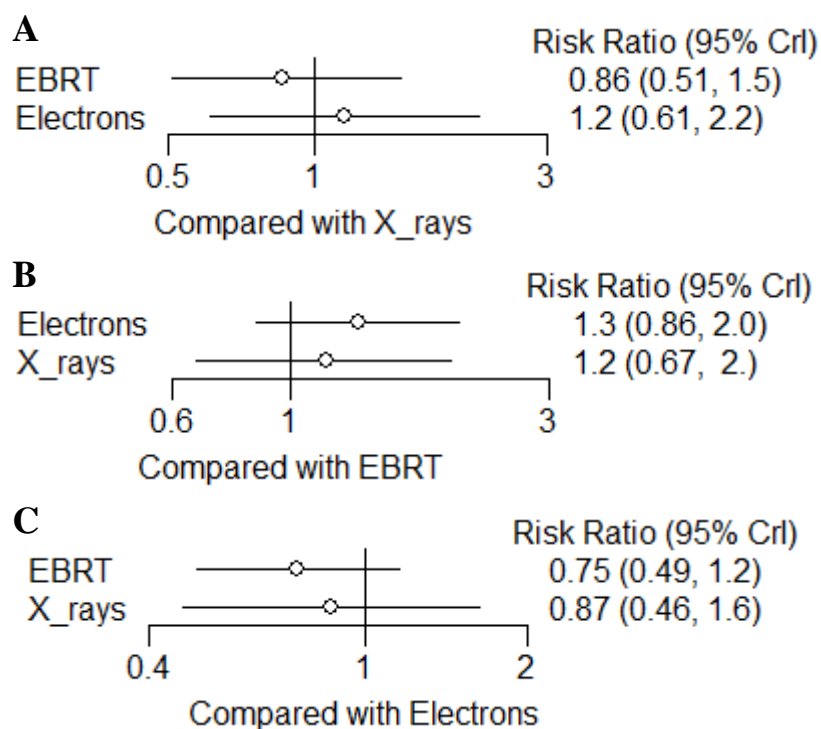
* Intrabeam je použitá přístroj pro low X-rays

5.4.1 Srovnání přístrojů dle principu fungování – jakákoliv jiná rekurence

Pro porovnání přístrojů dle jejich principu byla opět použita metoda MTC. Grafické znázornění sítě je stejné jako u klinického výstupu lokální rekurence (obrázek 5-2).

Relativní riziko je tedy počítáno pro srovnání léčby elektrony (přístroje Varian, Novac7 a Liac, Linac a Mobetron), nízkoenergetickým rentgenovým zářením (Intrabeam) s metodou EBRT.

Z forest plotů uvedených na obrázku 5-8 vykazuje metoda EBRT nejnížší riziko vzniku jakékoli jiné rekurence oproti léčbě elektronovým a rentgenovým zářením. Nejvyšší riziko zde vykazuje léčba elektronovým zářením.



Obrázek 5-8 - Forest ploty parametru RR – jakákoliv jiná rekurence; A – srovnání s nízkoenergetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – srovnání s EBRT

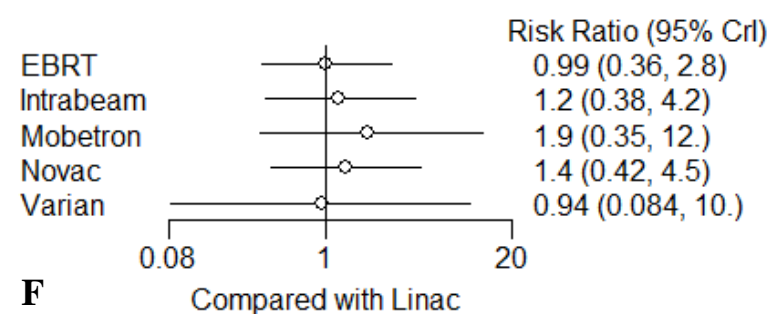
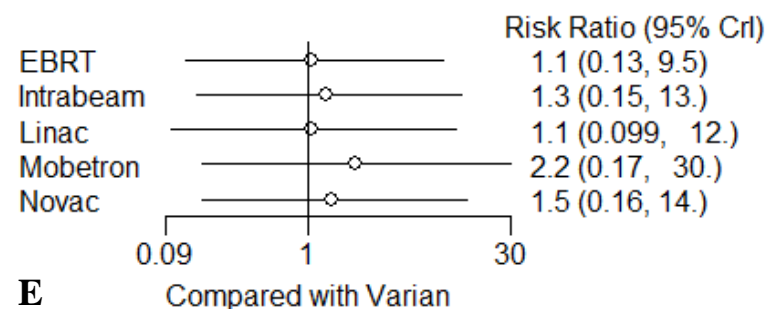
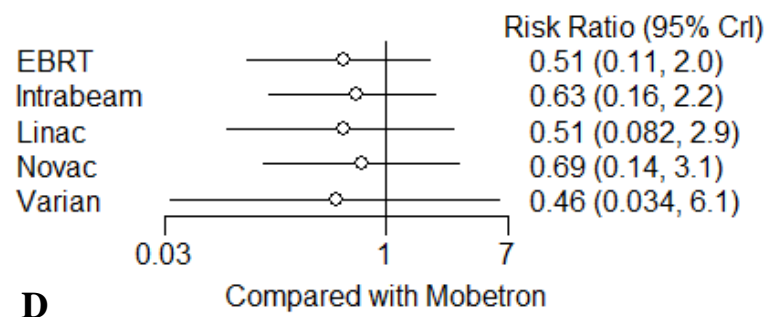
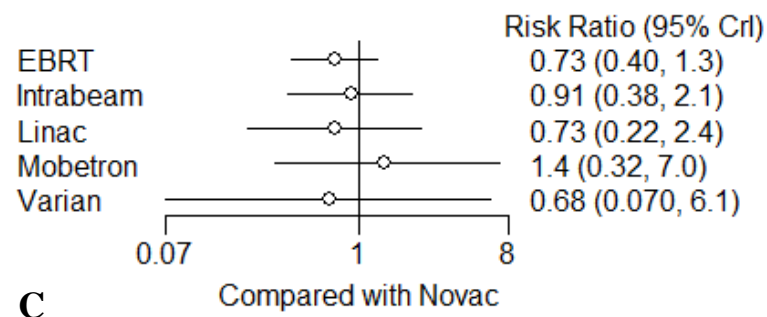
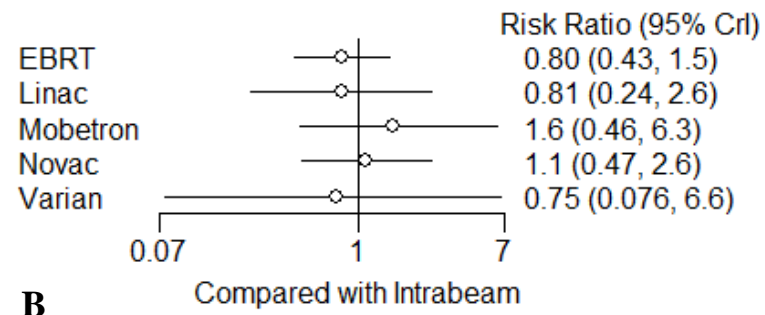
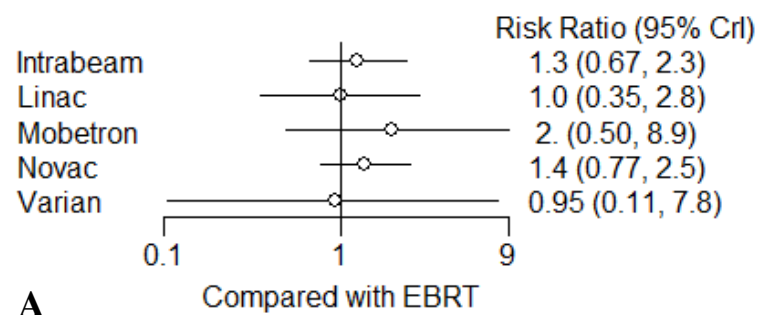
Oproti lokální rekurenci zde nemůžeme u žádného porovnání mluvit o statisticky významné hodnotě RR, jelikož 95% intervaly spolehlivosti obsahují hodnotu 1. Následující tabulka 5-8 shrnuje výsledné hodnoty.

Tabulka 5-8 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,87	1,2
Electrons	1,2	-	1,3
EBRT	0,86	0,75	-

5.4.2 Srovnání jednotlivých přístrojů – jakákoliv jiná rekurence

Pro porovnání přístrojů dle jejich principu byla opět použita metoda NMA. Grafické znázornění sítě je stejné jako u klinického výstupu lokální rekurence (obrázek 5-9).



Obrázek 5-9 - Forest ploty parametru RR – jakákoliv jiná rekurence; porovnání typů přístrojů

Z forest plotů uvedených na obrázku 5-9 vyplývá, že nejnižší riziko vzniku jakékoli jiné rekurence vykazuje přístroj Varian, avšak je potřeba zmínit, že se jedná o studii s nejmenším vzorkem pacientů. Nejvyšší riziko vzniku jakékoli jiné rekurence má přístroj Mobetron. Opět ani v tomto případě všechny RR nejsou statisticky významné, protože 95% interval spolehlivosti obsahuje hodnotu 1. Výsledné hodnoty jsou dále přehledně prezentovány v tabulce 5-9.

Tabulka 5-9 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence; srovnání přístrojů

	EBRT	Intrabeam	Novac/Liac	Mobetron	Varian	Linac
EBRT	-	0,80	0,73	0,51	1,1	0,99
Intrabeam	1,3	-	0,91	0,63	1,3	1,2
Novac/Liac	1,4	1,1	-	0,69	1,5	1,4
Mobetron	2,0	1,6	1,4	-	2,2	1,9
Varian	0,95	0,75	0,68	0,46	-	0,94
Linac	1,0	0,81	0,73	0,51	1,1	-

5.5 Analýza klinického výstupu úmrtí z příčin karcinomu prsu

V následující části práce jsou zpracovány výsledky pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu. Taktéž tento výstup je zpracováván pro potřeby následného ekonomického hodnocení. V ekonomickém hodnocení bude využit výstup RR, proto jsou zde prezentovány výsledky pouze ve formě RR. Tato část kapitoly je opět rozdělena na část hodnotící přístroje dle jejich principu fungování a poté dle jednotlivých hodnocených přístrojů. V následující tabulce 5-10 jsou uvedena vstupní data pro výpočet RR.

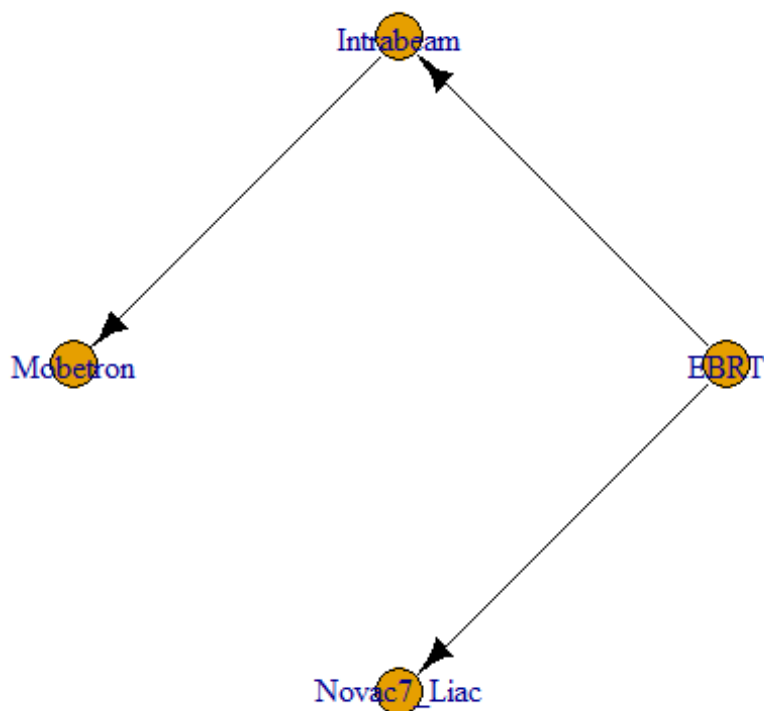
Pro přístroj Varian a Linac (neurčený typ přístroje) nebylo možné zjistit ve studii počet pacientů, kteří zemřeli z příčin rakoviny prsu, proto tento přístroj nebyl zahrnut do této analýzy.

Z těchto důvodů je pro porovnání přístrojů prezentována upravená síť důkazů, která je zobrazena na obrázku 5-10.

Tabulka 5-10 - Tabulka s daty pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu

Jakákoliv jiná rekurence							
autor studie	n1	event1	n2	event2	lecba1	přístroj	lecba2
Veronesi, U. a Orecchia a kol.	651	66	654	48	Electrons	Novac7 a Linac	EBRT
Vaidya JS a kol.	1721	46	1730	37	low X-rays	Intrabeam	EBRT
Xin Wang a kol.	253	8	198	4	Electrons	Mobetron/ Intrabeam*	low X-rays

* Intrabeam je použitý přístroj pro low x-rays

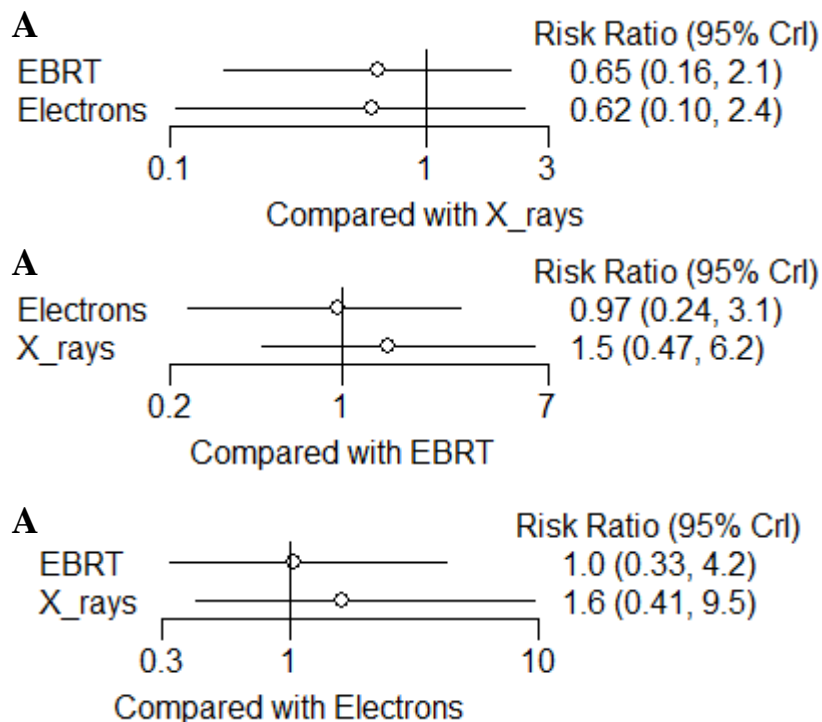


Obrázek 5-10 - Network meta-analýza pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu

5.5.1 Srovnání přístrojů dle principu fungování – úmrtí z příčin karcinomu prsu

Pro porovnání přístrojů dle jejich principu byla opět použita metoda MTC. Grafické znázornění sítě je stejné jako u klinického výstupu lokální rekurence (obrázek 5-2).

Relativní riziko je však v tomto případě počítáno pro srovnání léčby elektrony (přístroje Novac7 a Liac a Mobetron), nízkoenergetickým rtg zářením (Intrabeam) s metodou EBRT.



Obrázek 5-11 - Forest ploty parametru RR – úmrtí na karcinom prsu; A – srovnání s nízkoenergetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – srovnání s EBRT

Z forest plotů uvedených na obrázku 5-11 lze vidět, že metoda EBRT a léčba elektronovým zářením má téměř totožný efekt a vykazuje nižší riziko úmrtí oproti léčbě rentgenovým zářením. Nejhůře hodnoceným přístrojem je v tomto případě Intrabeam. Přehled výsledných RR je uveden v následující tabulce 5-11. I v tom případě 95% intervaly spolehlivosti obsahují hodnotu 1 a žádný z RR není tedy statisticky významný.

Tabulka 5-11 - Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí na karcinom prsu

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	1,6	1,5
Electrons	0,62	-	0,97
EBRT	0,65	1,0	-

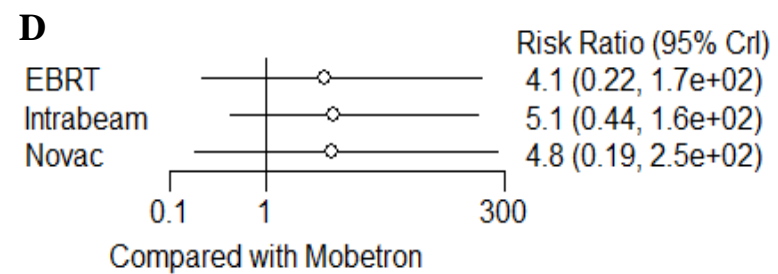
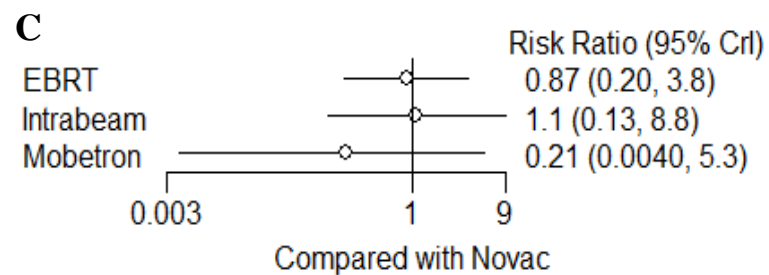
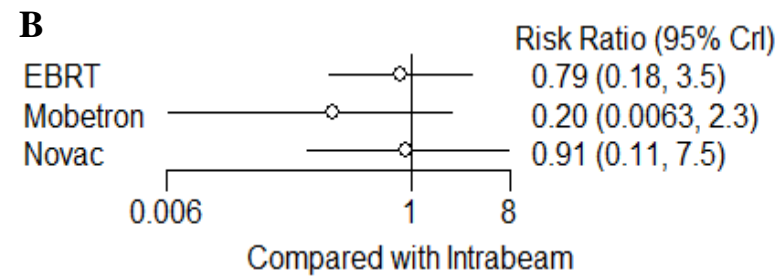
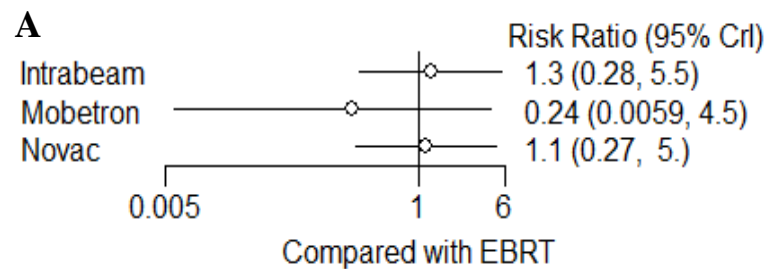
5.5.2 Srovnání jednotlivých přístrojů – úmrtí z příčin karcinomu prsu

Pro porovnání přístrojů dle jejich principu byla opět použita metoda NMA. V tomto případě jsou hodnoceny pouze 4 přístroje, jak můžeme vidět z prezentované sítě na obrázku (5-10). Hodnocené přístroje založené na principu elektronů jsou Mobetron a Novac7 a Liac, na principu nízkoenergetického rtg záření Intrabeam a komparátor EBRT.

Z forest plotů uvedených na obrázku 5-12 vyplývá, že nejnižší riziko úmrtí vykazuje přístroj Mobetron. Nejvyšší riziko úmrtí má přístroj Intrabeam. Opět ani v tomto případě všechny RR nejsou statisticky významné, protože 95% intervaly spolehlivosti obsahují hodnotu 1. Výsledné hodnoty jsou přehledně prezentovány v tabulce 5-12.

Tabulka 5-12 - Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu; srovnání přístrojů

	EBRT	Intrabeam	Novac/Liac	Mobetron
EBRT	-	0,79	0,87	4,1
Intrabeam	1,3	-	1,1	5,1
Novac/Liac	1,1	0,91	-	4,8
Mobetron	0,24	0,2	0,21	-



Obrázek 5-12 - Forest plots parametru RR – úmrtí z příčin karcinomu prsu; porovnání typů přístrojů

5.6 Nevhodný přístup srovnání intervencí

V této části práce byly pro srovnání spočteny hodnoty tzv. naivního srovnání bodových odhadů. Tento přístup, jak bylo uvedeno v teoretické části práce je nevhodný.

V následující tabulce jsou uvedena sumární data (vycházející z tabulek použitých pro nepřímé porovnání) pro klinický výstup lokální rekurence.

Tabulka 5-13 – Vstupy pro výpočet RR lokální rekurence – naivní srovnání

	Výskyt události	Událost se nevyskytla	Celkem pacientů
EBRT	19	2 694	2 713
low X-rays	27	1 892	1 919
Electrons	35	1 199	1 234

Následně byly vypočítány hodnoty RR pro jednotlivá porovnání. Tyto hodnoty poté budou následně srovnány s výsledky z nepřímého srovnání.

Tabulka 5-14 – Výsledné RR pro klinický výstup lokální rekurence – naivní srovnání

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,50	2,01
Electrons	2,01	-	4,05
EBRT	0,50	0,24	-

V následující tabulce jsou uvedena sumární data (vycházející z tabulek použitých pro nepřímé porovnání) pro klinický výstup jakékoliv jiné rekurence.

Tabulka 5-15 – Vstupy pro výpočet RR jakékoliv jiné rekurence – naivní srovnání

	Výskyt události	Událost se nevyskytla	Celkem pacientů
EBRT	96	2 617	2 713
low X-rays	50	1 869	1 919
Electrons	85	1 149	1 234

Následně byly vypočítány hodnoty RR pro jednotlivá porovnání. Tyto hodnoty poté budou srovnány s výsledky z nepřímého srovnání.

Tabulka 5-16 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence – naivní srovnání

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,38	0,74
Electrons	2,64	-	1,95
EBRT	1,36	0,51	-

V následující tabulce jsou uvedena sumární data (vycházející z tabulek použitých pro nepřímé porovnání) pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu.

Tabulka 5-17 – Vstupy pro výpočet RR úmrtí z příčin karcinomu prsu – naivní srovnání

	Výskyt události	Událost se nevyskytla	Celkem pacientů
EBRT	36	2 348	2 384
low X-rays	23	1 896	1 919
Electrons	24	880	904

Následně byly vypočítány hodnoty RR pro jednotlivá porovnání. Tyto hodnoty budou následně srovnány s výsledky z nepřímého srovnání.

Tabulka 5-18 – Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu – naivní srovnání

	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,45	0,79
Electrons	2,22	-	1,76
EBRT	1,26	0,57	-

5.6.1 Srovnání nepřímého a naivního přístupu

V následující tabulkách můžeme vidět jaké jsou rozdíly v hodnotách RR pro parametry vstupující následně do modelové struktury v případě, že použijeme metody nepřímého porovnání (MTC) a v případě, že použijeme pouze naivní srovnání.

Tabulka 5-19 ukazuje to, že kdyby bylo použito naivní srovnání, na výsledné interpretaci by se nic nezměnilo. Jelikož se nikde nezměnil výsledek RR, tak že by byl větší nebo menší než 1, je interpretace výsledků pro vznik lokální rekurence stejná

Tabulka 5-19 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu lokální rekurence

Nepřímé srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,71	2,50
Electrons	1,40	-	3,50
EBRT	0,40	0,28	-
Naivní srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,50	2,01
Electrons	2,01	-	4,05
EBRT	0,50	0,24	-

Tabulka 5-20 opět potvrzuje to, že kdyby bylo použito naivní srovnání, metoda EBRT by vykazovala vůči léčbě nízkoenergetickým rentgenovým zářením vyšší riziko vzniku jakékoliv jiné rekurence.

Tabulka 5-20 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence

Nepřímé srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,87	1,2
Electrons	1,2	-	1,3
EBRT	0,86	0,75	-
Naivní srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,38	0,74
Electrons	2,64	-	1,95
EBRT	1,36	0,51	-

V tabulce 5-21 je vidět, že při použití naivního srovnání by léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením měla nejnižší riziko úmrtí. Použití nepřímé srovnávací metody MTC však tento závěr vyvrátil.

Tabulka 5-21 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu úmrtí na karcinom prsu

Nepřímé srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	1,6	1,5
Electrons	0,62	-	0,97
EBRT	0,65	1,0	-
Naivní srovnání	low X-rays	Electrons	EBRT
low X-rays	-	0,45	0,79
Electrons	2,22	-	1,76
EBRT	1,26	0,57	-

5.7 Analýza nákladové efektivity

V rámci této kapitoly je ukázáno, jakým způsobem je možné začlenit výsledky z nepřímého porovnání do analýzy nákladové efektivity (CEA) a jaký vliv může mít použití naivního srovnání. Práce je primárně zaměřena na využití nepřímého srovnání a v rámci výpočtů CEA se tedy jedná u ukázkou začlenění těchto výsledků do této analýzy.

Pro tuto analýzu bylo nutné určit náklady na jednotlivé intervence. Data o nákladech pro IORT byla převzata ze studie Kamenského a kol. [23] a byla aktualizována dle současných údajů o nákladech na intervenci, materiál a lidské zdroje [33].

5.7.1 Náklady na IORT

Jelikož se hodnocené přístroje pro IORT pro léčbu karcinomu prsu v České republice prozatím nepoužívají, bylo nutné náklady na tuto intervenci odhadnout dle návrhu výkonu. Uvažovaná délka pro tuto intervenci byla odhadována na 45 minut. V tabulkách níže jsou konkrétně rozpočítány náklady pro tento zákrok. Následující náklady jsou uvedeny v příloze: náklady na spotřebovaný materiál (Příloha 3), lidské zdroje (Příloha 4), provoz sálu a režijní náklady (Příloha 5) byly počítány zvlášť. Pořizovací náklady pro konkrétní přístroj u IORT byly přebírány ze zahraničních zdrojů jako jsou věstníky veřejných zakázek, databáze ECRI nebo studie, ve kterých byla pořizovací cena zmíněna. Ceny jednotlivých přístrojů byly převzaty bez DPH, kdy při převodu na korunu českou byla cena násobená průměrným kurzem konkrétní měny v daném roce, který stanovovala Česká národní banka. Celkové náklady jsou pak shrnuty v následujících tabulkách.

K nákladům je ještě nutné přičíst pořizovací cenu konkrétního přístroje pro IORT. V úvaze bylo pro všechny přístroje počítáno se stejnou životností přístroje 10 let, průměrným počtem 126 výkonů za rok a roční servis ve výši 10 % z pořizovací ceny [23].

Tabulka 5-22 - Zprůměrované pořizovací ceny přístrojů pro IORT

Přístroj pro IORT	Průměrná pořizovací cena bez DPH (Kč)	Zdroj
Intrabeam	11 344 550	[34–36]
Mobetron	25 652 475	[34, 37]
Novac7	12 183 830	[38–40]
Liac	15 740 705	[40, 41]

Celkové náklady na jeden výkon pro konkrétní přístroj u IORT jsou uvedeny v tabulce 5-23. Veškeré náklady jsou uvedeny v Kč.

Tabulka 5-23 - Celkové náklady na výkon pro jednotlivé přístroje u IORT

Intrabeam		Mobetron	
Náklady na přístroj	18 089	Náklady na přístroj	40 922
Náklady na materiál	7 029	Náklady na materiál	7 029
Náklady na lidské zdroje	2 439	Náklady na lidské zdroje	2 439
Náklady na režii a provoz	378	Náklady na režii a provoz	378
Celkem	27 935	Celkem	50 768
Novac7		Liac	
Náklady na přístroj	19 436	Náklady na přístroj	25 110
Náklady na materiál	7 029	Náklady na materiál	7 029
Náklady na lidské zdroje	2 439	Náklady na lidské zdroje	2 439
Náklady na režii a provoz	378	Náklady na režii a provoz	378
Celkem	29 282	Celkem	34 956

Dále byly z tabulky 5-23 zprůměrovány náklady na léčbu IORT využívající nízkoenergetického rentgenového záření (Intrabeam), které vychází na 27 935 Kč a léčbu elektronovým zářením (Mobetron, Novac7, Liac), které vychází na 38 335 Kč.

V uvažované modelové struktuře bylo vycházeno z parametrů pro přístroje založené na nízko energetickém záření rtg, protože pro tuto technologii byla v práci uvažována pouze jedna technologie – Intrabeam. Pro přístroje založené na léčbu elektronovým

záření a EBRT byly pravděpodobnosti přechodů upraveny dle hodnot RR získaných z nepřímého srovnání. Parametry, které byly rozdílné mezi přístroji byly:

- pravděpodobnost lokální rekurence,
- pravděpodobnost jakékoliv jiné rekurence,
- pravděpodobnost úmrtí z příčin karcinomu prsu.

Následující tabulka ukazuje přehled hodnot RR použitých v modelové struktuře.

Tabulka 5-24 – Uvažované hodnoty RR

Klinický výstup	Elektronové záření	EBRT
Pravděpodobnost lokální rekurence	1,4	0,40
Pravděpodobnost jakékoliv jiné rekurence	1,2	0,86
Pravděpodobnost úmrtí z příčin karcinomu prsu	0,62	0,65

V tabulce níže jsou pak vypočítány náklady a zisk kvality života v horizontu 5 let pro jednotlivé intervence.

Tabulka 5-25 - Náklady a zisk QALY

Intervence	Náklady (Kč)	QALY
IORT X_rays	33 574 010	3 933
EBRT	38 932 061	3 954
IORT Electrons	45 152 712	3 929

Z tabulky 5-25 vychází následující závěry základního scénáře uvažující krátkodobý časový horizont 5 let:

- léčba metodou IORT využívající nízkoenergetické rentgenové záření je levnější než metoda EBRT, ale má nižší účinek
- léčba metodou IORT využívající rentgenové záření je levnější než metoda IORT využívající elektronové záření a má vyšší účinek
- léčba metodou EBRT je levnější než metoda IORT využívající elektronové záření a má vyšší účinek

Při výpočtu hodnoty parametru ICER můžeme získat následující hodnoty:

Tabulka 5-26 – Inkrementální analýza základního scénáře

Intervence	Rozdíl nákladů (Kč)*	Rozdíl efektů*	ICER	Referenční intervence
IORT X_rays	-11 579	0,00434	-2 665 653	IORT Electrons
EBRT	5 358	0,02094	255 903	IORT X_rays

** Rozdíl hodnot je uveden v přepočtu na jednoho pacienta*

Můžeme zde vidět, že v tomto základním scénáři je léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením dominantní intervencí nad léčbou využívající elektronové záření, jelikož má nižší náklady a vyšší efekt. Pro léčbu EBRT je hodnota ICER v mezích nákladové efektivity (při uvažování hodnoty doporučené SÚKL).

5.7.2 Analýza citlivosti

V rámci analýzy citlivosti byla spočítána jednocestná deterministická analýza citlivosti, kde byly parametry měněny v rozsahu $\pm 20\%$ dle doporučení ČFES.

Následující tabulka ukazuje nastavení jednotlivých parametrů.

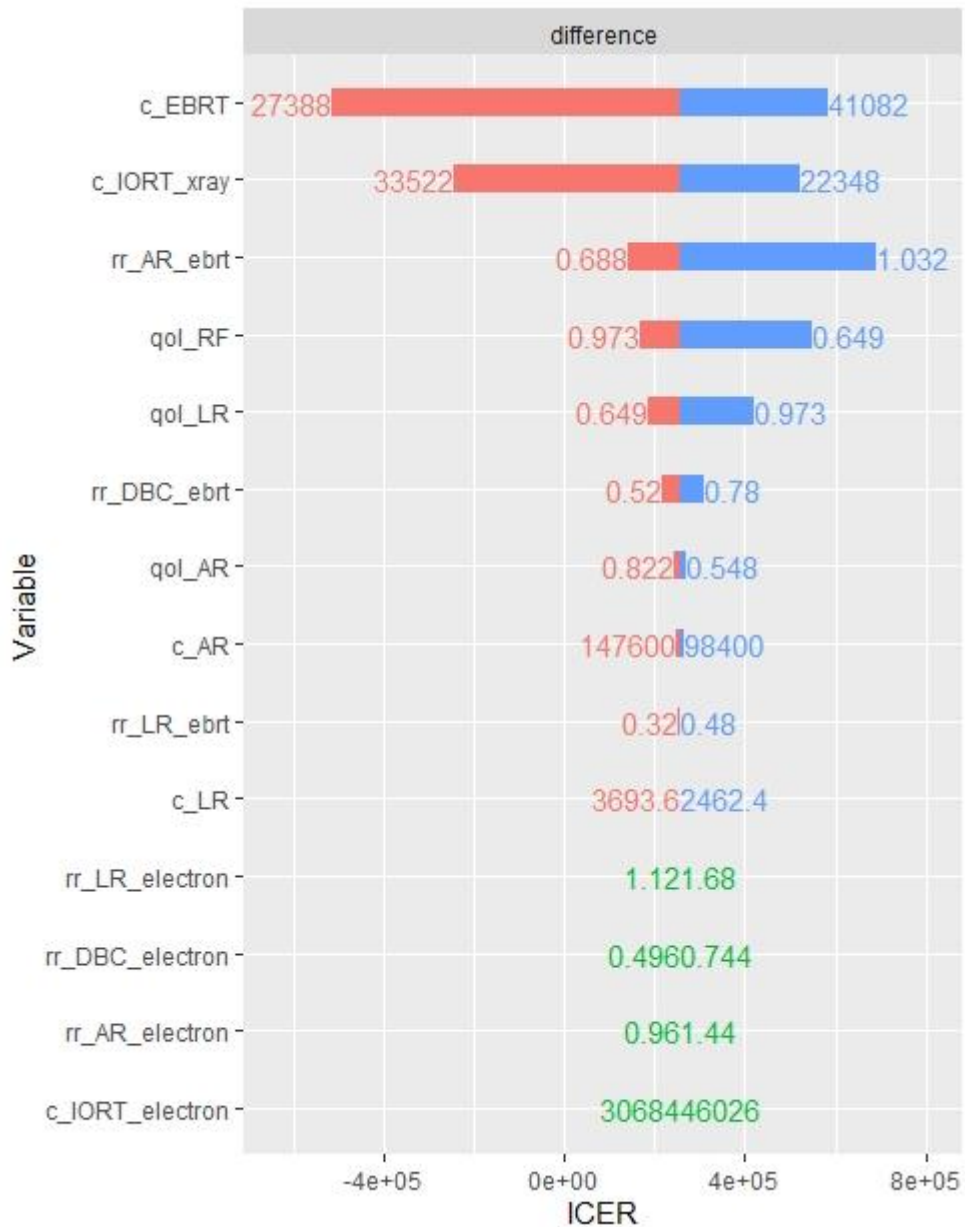
Tabulka 5-27 – Nastavení jednocestné deterministické analýzy citlivosti

Parametr	Zkratka	Základní scénář	Dolní mez	Horní mez
kvalita života bez rekurence	qol_RF	0,811	0,649	0,973
kvalita života při lokální rekurenci	qol_LR	0,811	0,649	0,973
kvalita života při jakékoliv jiné rekurenci	qol_AR	0,685	0,548	0,822
náklady pro metodu EBRT	c_EBRT	34 235	27 388	41 082
náklady pro nízkoenergetické rentgenové záření	c_IORT_xray	27 935	22 348	33 522
náklady na pro elektronové záření	c_IORT_electron	38 355	30 684	46 026
náklady při lokální rekurenci	c_LR	3 078	2 462	3 694
náklady při jakékoliv jiné rekurenci	c_AR	123 000	98 400	147 600
riziko vzniku jakékoliv rekurence u metody EBRT	rr_AR_ebtr	0,86	0,688	1,032
riziko vzniku lokální rekurence u metody EBRT	rr_LR_ebtr	0,4	0,32	0,48
riziko úmrtí u metody EBRT	rr_DBC_ebtr	0,65	0,52	0,78
riziko vzniku jakékoliv jiné rekurence u léčby elektrony	rr_AR_electron	1,2	0,96	1,44
riziko vzniku lokální rekurence u léčby elektrony	rr_LR_electron	1,4	1,21	1,68
riziko úmrtí u léčby elektrony	rr_DBC_electron	0,62	0,496	0,744

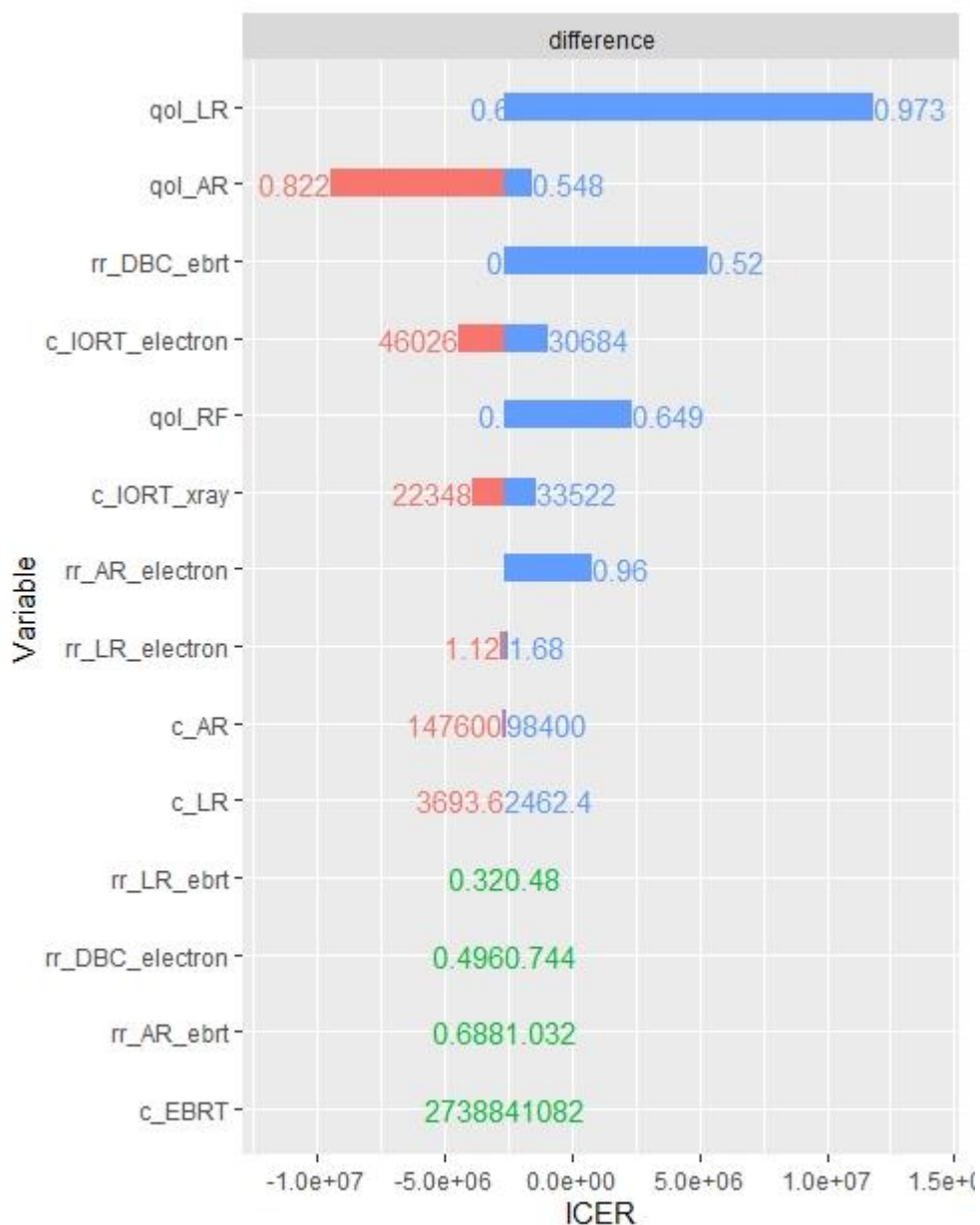
Výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti jsou prezentovány pomocí tzv. tornádo grafů. Na prvním obrázku (5-13) můžeme vidět vliv změny parametrů na hodnotu ICER pro intervenci EBRT.

Můžeme vidět, že největší vliv na změnu hodnoty ICER má změna nákladů na EBRT a změna nákladů na terapii pomocí nízko energetického rentgenového záření, kdy se stává

intervence EBRT nákladově neefektivní. Naopak nejmenší vliv má změna nákladů na terapii využívající elektronové záření. Žádné jiné parametry nemají vliv na naše rozhodnutí, pouze mění hodnotu ICER, která je, avšak vždy pod uvažovanou hranicí WTP.



Obrázek 5-13 - Tornádo diagram pro hodnoty ICER – intervence EBRT



Obrázek 5-14 - Tornádo diagram pro hodnoty ICER – intervence IORT X-ray

Na druhém obrázku (5-14) můžeme vidět vliv změny parametrů na hodnotu ICER pro intervenci IORT X_ray. Jak je z obrázku vidět, největší vliv změny parametrů u hodnoty ICER pro tuto intervenci má změna parametru kvality života při lokální rekurenci (qol_LR). Dále mají vliv parametry: riziko úmrtí u metody EBRT (rr_DBC_ebrt), kvalita života bez rekurence (qol_RF) a riziko vzniku jakékoliv jiné rekurence u léčby elektronovým zářením (rr_AR_electron).

5.8 Analýza nákladové efektivity – naivní srovnání

V této části práce jsou prezentovány výsledky CEA za použití hodnot RR (viz následující tabulky) získaných z naivního srovnání. Výsledky jsou již prezentovány ve formě přehledu výsledných nákladů a efektů (QALY) získaných za časový horizont 5 let a dále jsou prezentovány výsledky ICER.

Následující tabulka ukazuje přehled použitých hodnot RR, které vstupovaly do modelu pro CEA.

Tabulka 5-28 – Vstupní parametry RR – naivní srovnání

Klinický výstup	Elektronové záření	EBRT
Pravděpodobnost lokální rekurence	2,01	0,50
Pravděpodobnost jakékoliv jiné rekurence	2,64	1,36
Pravděpodobnost úmrtí z příčin karcinomu prsu	2,22	1,26

V tabulce níže jsou opět vypočítány náklady a zisk kvality života v horizontu 5 let pro jednotlivé intervence.

Tabulka 5-29 – Náklady a zisk QALY – naivní srovnání

Intervence	Náklady (Kč)	QALY
IORT X_rays	33 574 010	3 933
EBRT	41 534 109	3 916
IORT Electrons	52 405 087	3 885

Z tabulky 5-29 vychází následující závěry při použití naivního srovnání pro krátkodobý časový horizont 5 let:

- léčba metodou IORT využívající nízkoenergetické rentgenové záření je levnější a účinnější než metoda EBRT
- léčba metodou IORT využívající rentgenové záření je levnější a účinnější než metoda IORT využívající elektronové záření
- léčba metodou EBRT je levnější a účinnější než metoda IORT využívající elektronové záření

Při výpočtu hodnoty parametru ICER byly získány následující hodnoty:

Tabulka 5-30 – Inkrementální analýza – naivní srovnání

Intervence	Rozdíl nákladů (Kč)*	Rozdíl efektů*	ICER	Referenční intervence
IORT X_rays	-18 831	0,048134	-391 221	IORT Electrons
EBRT	-10 871	0,030658	-354 579	IORT Electrons

* Rozdíl hodnot je uveden v přepočtu na jednoho pacienta

Zde je vidět, že léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením je společně s metodou EBRT dominantní intervencí nad léčbou využívající elektronové záření. Léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením zde vykazuje nejnižší náklady a nejvyšší efekt.

5.8.1 Srovnání výsledků CEA

Zde můžeme vidět porovnání výsledků v případě, že jsme použili hodnoty získané z nepřímého porovnání a v případě, že jsme použili postup prostého naivního srovnání. Výsledky jsou prezentovány v následujících tabulkách.

Z tabulky 5-31 a 5-32 je vidět, že při uvažování naivního srovnání se jeví léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením jako nejlevnější a neúčinnější metoda. V kontextu nepřímého srovnání metodou MTC se jevila jako nejlevnější ale nevykazovala nejvyšší účinek, který vykazovala metoda EBRT. Výsledek léčby elektronovým zářením byl v obou srovnáních stejný, jevil se jako nejnákladnější a nejméně efektivní.

Tabulka 5-31 - Srovnání výsledků nákladů a QALY pro nepřímé s naivní srovnání

Nepřímé srovnání		
Intervence	Náklady (Kč)	QALY
IORT X_rays	33 574 010	3 933
EBRT	38 932 061	3 954
IORT Electrons	45 152 712	3 929
Naivní srovnání		
Intervence	Náklady (Kč)	QALY
IORT X_rays	33 574 010	3 933
EBRT	41 534 109	3 916
IORT Electrons	52 405 087	3 885

Tabulka 5-32 - Srovnání inkrementálních výsledků pro nepřímé a naivní srovnání

Nepřímé srovnání				
Intervence	Rozdíl nákladů (Kč)*	Rozdíl efektů*	ICER	Referenční intervence
IORT X_rays	-11 579	0,00434	-2 665 653	IORT Electrons
EBRT	5 358	0,02094	255 903	IORT X_rays
Naivní srovnání				
Intervence	Rozdíl nákladů (Kč)*	Rozdíl efektů*	ICER	Referenční intervence
IORT X_rays	-18 831	0,048134	-391 221	IORT Electrons
EBRT	-10 871	0,030658	-354 579	IORT Electrons

* Rozdíl hodnot je uveden v přepočtu na jednoho pacienta

6 Diskuse

Metoda intraoperativní radioterapie je technika, kdy se aplikuje vysoká jednorázová dávka ionizujícího záření do místa tumoru po jeho chirurgickém odstranění. Díky mechanickému odsunutí tkáně během tohoto zákroku je možné tak vysokou dávku dodat do oblasti zájmu. Tato technika proto vyvolala zájem léčit karcinomy, které jsou složitěji uložené v lidském těle a nedovolí aplikaci tak vysoké radiační dávky jako u klasické konvenční zevní radioterapie. Využití intraoperativní radioterapie se tudíž začalo využívat i pro léčbu karcinomu prsu, kde některé studie publikovaly 20-30 % vyšší účinek oproti konvenční radioterapii. V dnešní době je pro intraoperativní radioterapii dostupných několik přístrojů, které mohou využívat rentgenové záření, jako přístroj Intrabeam nebo mobilní lineární urychlovače jako jsou Mobetron, Novac a Liac, které využívají elektronové záření.

V této práci bylo hodnoceno více klinických výstupů, jejichž výsledky budou jednotlivě shrnuty v dalších částech diskuse. V práci byla provedena network meta-analýza pro srovnání jednotlivých přístrojů intraoperativní radioterapie vůči metodě EBRT. Metoda MTC nemohla být použita při hodnocení jednotlivých přístrojů, jelikož byla nalezena pouze jedna studie, která přímo srovnávala přístroje pro IORT. Tato studie [42] srovnávala přístroj Intrabeam a Mobetron, ale nebyla nalezena studie, která by srovnávala Mobetron vůči metodě EBRT. Proto pro jednotlivé klinické výstupy bylo provedeno srovnání na základě principu fungování, kde už se dala aplikovat metoda MTC. Samotná metoda MTC rozšiřuje výsledky klasických meta a network-analýz, nicméně častá je zde limitace právě zmíněných chybějících přímých důkazů. Vetší využití metoda MTC nachází spíše u hodnocení léků.

Hodnocení klinického výstupu lokální rekurence

Pro tento výstup byly hodnoceny přístroje využívající nízkoenergetické rentgenové záření (Intrabeam) a elektronové záření (Mobetron, Novac a Liac, Varian a Linac) vůči metodě EBRT viz obrázek 5-3. Výsledky relativního rizika z tohoto výstupu byly následně použity v modelu analýzy nákladové efektivity. Následující výsledky rizik i šancí pro vznik lokální rekurence dopadly shodně jak u typu přístrojů, tak na principu fungování. Nejnížší riziko i šanci vzniku lokální rekurence vykazovala metoda EBRT. Nejvyšší riziko i šanci pro vznik lokální rekurence vykazovala léčba elektronovým zářením, konkrétně přístroj Novac7 a Liac.

Hodnocení klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence

V následující části jsou zpracovány výsledky pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence (mimo lokální) zahrnující přístroje využívající nízkoenergetické rentgenové záření (Intrabeam) a elektronové záření (Varian, Mobetron, Novac7 a Liac) s metodou EBRT. Tento výstup byl stejně jako předchozí hodnocený zpracováván pro potřeby následného ekonomického hodnocení. V ekonomickém hodnocení byl využit výstup RR, proto jsou v práci prezentovány výsledky pouze ve formě RR. V tomto klinickém výstupu měla na základě principu fungování nejnižší riziko vzniku jiné rekurence metoda EBRT. Nejvyšší riziko měla léčba elektronovým zářením. Pro jednotlivé typy přístrojů měl nejnižší riziko přístroj Varian. Avšak zde by bylo vhodné zmínit to, že studie hodnotící přístroj Varian [43] měla nejmenší vzorek pacientů – celkově jich studie zahrnovala pouze 143, a tak výsledky dopadly nejlépe pro tento přístroj. Nejvyšší riziko měl přístroj Mobetron.

Hodnocení klinického výstupu úmrtí z příčin karcinomu prsu

V této části práce jsou vyvozeny výsledky pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu. Taktéž tento výstup byl zpracováván pro potřeby následného ekonomického hodnocení. V ekonomickém hodnocení byl taktéž využit pouze výstup RR. Při hodnocení rizika jednotlivých přístrojů byly zahrnuty pouze přístroje Novac7 a Liac, Mobetron a Intrabeam. Pro přístroje Varian a Linac nebylo možné ve studiích zjistit počet pacientů, kteří zemřeli z příčin rakoviny prsu, proto tyto přístroje nebyly zahrnuty do této analýzy. Z tohoto důvodu byla upravena síť důkazů, která je zobrazena na obrázku 5-10. Nejnižší riziko úmrtí měla dle principu fungování léčba elektronovým zářením, přesněji přístroj Mobetron a metoda EBRT ($RR = 0,65$ a $0,62$ vůči rentgenovému záření). Tyto metody vykazovaly téměř stejný účinek. Nejvyšší riziko měla léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením, tedy přístroj Intrabeam.

Hodnocení výsledných RR u klinických výstupů za pomoci nepřímého a naivního srovnání

Tato část pojednává o výsledných hodnotách RR, které byly získané nepřímým srovnáním metodou MTC a naivním srovnáním. Tyto RR byly následně použity v modelu pro nákladovou efektivitu, která byla hodnocena jak z pohledu nepřímého, tak naivního srovnání. Jak jsem již zmínil, vstupními daty do tohoto modelu byly hodnoty RR pro jednotlivé klinické výstupy (lokální rekurence, jakákoliv jiná rekurence a úmrtí

z příčiny karcinomu prsu) získané pomocí metody MTC. Srovnání výsledných RR pro klinický výstup lokální rekurence je uvedeno v tabulce 5-19. U výstupu lokální rekurence nebyla při použití nepřímého a naivního srovnání zjištěna žádná změna. Změnou se myslí to, že pro jakoukoliv intervenci hodnocenou vůči jiné se hodnota RR nezměnila ve smyslu vyšší nebo nižší než 1.

U klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence se změnila výsledná hodnota RR při srovnávání intervence IORT X-rays vůči EBRT (z 1,2 na 0,74). Z tabulky 5-20 vyplývá, že naivním srovnáním by byl mylně interpretován výsledek, že léčba nízkooenergetickým rentgenovým zářením má nižší riziko vzniku jakékoliv jiné rekurence než metoda EBRT.

Pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu z tabulky 5-21 vyplývá, že při použití naivního srovnání by léčba nízkooenergetickým rentgenovým zářením vykazovala nejnižší riziko úmrtí. Výsledné hodnoty RR se při porovnání intervencí vůči nízkooenergetickému rentgenovému záření změnily z 0,62 na 2,22 u léčby elektronovým zářením a z 0,65 na 1,26 u metody EBRT. Při použití metody MTC však měla léčba nízkooenergetickým rentgenovým zářením riziko úmrtí nejvyšší. Metoda naivního srovnání zde měla za výsledek to, že z nejrizikovější léčby udělala léčbu dominantní.

Zde bych chtěl poukázat na to, že u dvou ze tří klinických výstupů se použitím nevhodného naivního srovnání změnila účinnost porovnávaných intervencí. Tím bych dal autorům ze zdroje [1, 4] za pravdu, že metoda naivního srovnání není pro porovnávání vhodná, tím spíše u hodnocení intervencí, kde se prezentuje riziko úmrtí.

Srovnání výsledků CEA v kontextu nepřímého a naivního srovnání

Při použití nepřímého srovnání metodou MTC se jevila léčba nízkooenergetickým rentgenovým zářením jako nejlevnější a druhá nejúčinnější. Pro naivní srovnání se však jevila jako nejlevnější a nejúčinnější, jak je vidět v tabulce 5-29 a 5-30. Jak již bylo zmíněno v předchozí části u hodnocení výsledných RR, tak změněné hodnoty RR se promítly i v modelu nákladové efektivity, kde z léčby nízkooenergetickým rentgenovým zářením udělaly jasně dominující intervenci. Léčba elektronovým zářením se v obou případech srovnávání jevila jako nejnákladnější a nejméně účinná.

7 Závěr

Cílem diplomové práce bylo provedení nepřímého srovnání efektivity různých přístrojů pro intraoperativní radioterapii při léčbě časného karcinomu prsu pomocí Mixed treatment comparison. V práci byla zpracována systematická rešerše, která se zabývala klinickými výstupy: lokální rekurence, jakékoliv jiné rekurence a úmrtí z příčin karcinomu prsu. Celkem bylo do této práce zařazeno 5 studií. Na zmíněné klinické výstupy byla potom aplikovaná metoda MTC. Výsledná data potom vstupovala do modelu nákladové efektivity.

Pro klinický výstup lokální rekurence vykazovala metoda EBRT nejnižší riziko i šanci. Nejvyšší riziko a šanci pro vznik lokální rekurence vykazovala léčba elektronovým zářením, konkrétně přístroj Novac7 a Liac.

V klinickém výstupu jakákoliv jiná rekurence měla na základě principu fungování nejnižší riziko metoda EBRT. Nejvyšší riziko měla léčba elektronovým zářením. Pro jednotlivé typy přístrojů měl nejnižší riziko přístroj Varian a nejvyšší Mobetron.

Nejnižší riziko u klinického výstupu úmrtí na karcinom prsu měla dle principu fungování léčba elektronovým zářením (přesněji přístroj Mobetron) a metoda EBRT. Tyto intervence vykazovaly téměř stejný účinek. Nejvyšší riziko měla léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením, tedy přístroj Intrabeam.

V hodnocení nákladové efektivity nepřímého srovnání metodou MTC byla metoda EBRT nejúčinnější a druhá nákladově nejefektivnější. Pro naivní srovnání byla nejúčinnější a nákladově nejefektivnější léčba nízkoenergetickým rentgenovým zářením.

Závěrem vyplývajícím z této práce je to, že metoda IORT, ať už na principu rentgenového nebo elektronového záření, se momentálně nezdá být ekonomicky ani klinicky výhodnou v porovnání s klasickou radioterapií.

8 Seznam použité literatury

- [1] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Indirect comparisons Methods and validity* [online]. B.m.: HAS - Department of Medicines Assessment. 2009. Dostupné z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf
- [2] JIŘÍ KLIMEŠ, TOMÁŠ MLČOCH, Bálint PÁSZTOR, Karolína BALOGHOVÁ, ŠÁRKA VESELÁ, Lenka BULEJOVÁ, Jan TUŽIL, Eva ORNSTOVÁ, KATEŘINA CHADIMOVÁ, Barbora DECKER, Jana BARTÁKOVÁ a TOMÁŠ DOLEŽAL. Doporučené postupy pro zdravotně- ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) Pracovní skupina pro tvorbu doporučených postupů ČFES květen 2020 [online]. 2020 [vid. 2022-04-20]. Dostupné z: doi:10.13140/RG.2.2.20561.97123
- [3] EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Direct and indirect comparisons* [online]. B.m.: EUnetHTA. únor 2013. Dostupné z: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2013/01/Direct-and-indirect-comparisons.pdf>
- [4] SONG, Fujian. *What is indirect comparison?* [online]. B.m.: <https://www.whatisseries.co.uk/>. 2009. Dostupné z: http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What_is_ind_comp.pdf.
- [5] MIN, Se Hee, Jeong-Hwa YOON, Seokyung HAHN a Young Min CHO. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis: SGLT2 or DPP4 Inhibitor with Insulin. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [online]. 2017, **33**(1), e2818. ISSN 15207552. Dostupné z: doi:10.1002/dmrr.2818
- [6] KAMPHUISEN, Pieter W. a Giancarlo AGNELLI. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thrombosis Research* [online]. 2007, **119**(3), 265–274. ISSN 00493848. Dostupné z: doi:10.1016/j.thromres.2006.03.010
- [7] VAN DER VALK, Rikkert, Carroll A.B. WEBERS, Jan S.A.G. SCHOUTEN, Maurice P. ZEEGERS, Fred HENDRIKSE a Martin H. PRINS. Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. *Ophthalmology* [online]. 2005, **112**(7), 1177–1185. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2005.01.042
- [8] PICCINI, J. P. a D. F. KONG. Mixed treatment comparisons for atrial fibrillation: evidence network or bewildering entanglement? *Europace* [online]. 2011, **13**(3), 295–296. ISSN 1099-5129, 1532-2092. Dostupné z: doi:10.1093/europace/eur029
- [9] LI, Bao-Dong, Zhen-Yun BI, Jing-Feng LIU, Wei-Jun SI, Qian-Qian SHI, Li-Peng XUE a Jing BAI. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [online]. 2017, **23**(10), 827–842. ISSN 17555930. Dostupné z: doi:10.1111/cns.12727
- [10] GIOVANNONI, Gavin, Shona LANG, Robert WOLFF, Steven DUFFY, Robert HYDE, Elizabeth KINTER, Craig WAKEFORD, Maria Pia SORMANI a Jos

- KLEIJNEN. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy* [online]. 2020, **9**(2), 359–374. ISSN 2193-8253, 2193-6536. Dostupné z: doi:10.1007/s40120-020-00212-5
- [11] MADDEN, L. V., H.-P. PIEPHO a P. A. PAUL. Statistical Models and Methods for Network Meta-Analysis. *Phytopathology* [online]. 2016, **106**(8), 792–806. ISSN 0031-949X. Dostupné z: doi:10.1094/PHYTO-12-15-0342-RVW
- [12] KIM, Jun-Ho, Hyun-Jung KIM a Dae-Hee LEE. Survival of opening versus closing wedge high tibial osteotomy: A meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1), 7296. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-07856-8
- [13] SATHIANATHEN, Niranjan J., Samantha KOSCHEL, Isaac A. THANGASAMY, Jiasian TEH, Omar ALGHAZO, Georgiana BUTCHER, Harriet HOWARD, Jada KAPOOR, Nathan LAWRENTSCHUK, Shankar SIVA, Arun AZAD, Ben TRAN, Damien BOLTON a Declan G. MURPHY. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology* [online]. 2020, **77**(3), 365–372. ISSN 03022838. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2019.09.004
- [14] ZENG, C., H. LI, T. YANG, Z.-h. DENG, Y. YANG, Y. ZHANG a G.-h. LEI. Electrical stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2015, **23**(2), 189–202. ISSN 10634584. Dostupné z: doi:10.1016/j.joca.2014.11.014
- [15] ECKERT, Laurent a Bruno FALISSARD. Using meta-regression in performing indirect-comparisons: comparing escitalopram with venlafaxine XR. *Current Medical Research and Opinion* [online]. 2006, **22**(11), 2313–2321. ISSN 0300-7995, 1473-4877. Dostupné z: doi:10.1185/030079906X148625
- [16] DRETZKE, Janine, Angela MEADOWS, Nicola NOVIELLI, Aarnoud HUISSOON, Anne FRY-SMITH a Catherine MEADS. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2013, **131**(5), 1361–1366. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2013.02.013
- [17] BLAUSEN MEDICAL. Matching Adjusted Indirect Comparison [online]. nedatováno. Dostupné z: <https://blausen.com/en/video/matching-adjusted-indirect-comparison/>.
- [18] BIONDI-ZOCCAI, Giuseppe, Marzia LOTRIONTE, Pierfrancesco AGOSTONI, Antonio ABBATE, Enrico ROMAGNOLI, Giuseppe SANGIORGI, Dominick J. ANGIOLILLO, Marco VALGIMIGLI, Luca TESTA, Fiorenzo GAITA a Imad SHEIBAN. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology* [online]. 2011, **150**(3), 325–331. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.035
- [19] TREMBLAY, Gabriel, Tracy WESTLEY, Joseph C CAPPELLERI, Bhakti ARONDEKAR, Geoffrey CHAN, Timothy J BELL a Andrew BRIGGS. Overall survival of glasdegib in combination with low-dose cytarabine, azacitidine, and decitabine among adult patients with previously untreated AML: comparative effectiveness using simulated treatment comparisons. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* [online]. 2019, **Volume 11**, 551–565. ISSN 1178-6981. Dostupné z: doi:10.2147/CEOR.S203482

- [20] ELLIOTT, William J a Peter M MEYER. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet* [online]. 2007, **369**(9557), 201–207. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1
- [21] SUGG, Sonia. Intraoperative radiation therapy (IORT). *University of Iowa Hospitals & Clinics* [online]. Dostupné z: <https://uihc.org/health-topics/intraoperative-radiation-therapy-iort>
- [22] HARRIS, Eleanor E. R. a William SMALL. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology* [online]. 2017, **7**, 317. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2017.00317
- [23] KAMENSKÝ, Vojtěch, Gleb DONIN, Veronika BURIANOVÁ, Ondřej GAJDOŠ, Vladimír ROGALEWICZ, Ivana KUBÁTOVÁ, Silvie JEŘÁBKOVÁ a Peter KNEPPO. Cost-Effectiveness Analysis of Intrabeam System Introduction to the Czech Healthcare System Environment. In: Lenka LHOTSKA, Lucie SUKUPOVA, Igor LACKOVIĆ a Geoffrey S. IBBOTT, ed. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2019 [vid. 2022-04-24], IFMBE Proceedings, s. 107–112. ISBN 978-981-10-9037-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-10-9038-7_19
- [24] MERRICK, Hollis W, Eva HAGER a Ralph R DOBELBOWER. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* [online]. 2003, **12**(4), 1065–1078. ISSN 10553207. Dostupné z: doi:10.1016/S1055-3207(03)00098-X
- [25] HENSLEY, Frank W. Present state and issues in IORT Physics. *Radiation Oncology* [online]. 2017, **12**(1), 37. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-016-0754-z
- [26] COOK, Adrian a Aziz SHEIKH. Descriptive statistics (Part 2): Interpreting study results. *Primary Care Respiratory Journal* [online]. 2000, **8**(1), 16–17. ISSN 1475-1534. Dostupné z: doi:10.1038/pcrj.2000.6
- [27] SCHNELL, Audrey. The Difference Between Relative Risk and Odds Ratios. *The Analysis Factor* [online]. Dostupné z: <https://www.theanalysisfactor.com/the-difference-between-relative-risk-and-odds-ratios/>
- [28] COLEMAN, Craig I., Olivia J. PHUNG, Joseph C. CAPPELLERI, William L. BAKER, Jeffrey KLUGER, C. Michael WHITE a Diana M. SOBIERAJ. *Use of Mixed Treatment Comparisons in Systematic Reviews* [online]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012 [vid. 2022-04-24]. AHRQ Methods for Effective Health Care. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107330/>
- [29] GOODMAN, C. ECONOMIC ANALYSIS METHODS. *National Library of Medicine* [online]. leden 2021. Dostupné z: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10107.html>
- [30] SÚKL. *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity* [online]. 5 2017. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/file/85788>
- [31] PICOT, Jo, Vicky COPLEY, Jill L COLQUITT, Neelam KALITA, Debbie HARTWELL a Jackie BRYANT. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(69), 1–190. ISSN 1366-5278, 2046-4924. Dostupné z: doi:10.3310/hta19690

- [32] VAIDYA, Jayant S, Frederik WENZ, Max BULSARA, Jeffrey S TOBIAS, David J JOSEPH, Mohammed KESHTGAR, Henrik L FLYGER, Samuele MASSARUT, Michael ALVARADO, Christobel SAUNDERS, Wolfgang EIERMANN, Marinos METAXAS, Elena SPERK, Marc SÜTTERLIN, Douglas BROWN, Laura ESSERMAN, Mario RONCADIN, Alastair THOMPSON, John A DEWAR, Helle M R HOLTVEG, Steffi PIGORSCH, Mary FALZON, Eleanor HARRIS, April MATTHEWS, Chris BREW-GRAVES, Ingrid POTYKA, Tammy CORICA, Norman R WILLIAMS a Michael BAUM. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet* [online]. 2014, **383**(9917), 603–613. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9
- [33] VEŘEJNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA. *Zdravotní výkony a jejich bodové hodnoty* [online]. 2022. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky>
- [34] PERES, J. Intraoperative Radiotherapy Makes Uncertain Headway in the U.S. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2012, **104**(12), 895–897. ISSN 0027-8874, 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djs294
- [35] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Intrabeam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer* [online]. B.m.: NICE Guidance. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta501/resources/intrabeam-radiotherapy-system-for-adjuvant-treatment-of-early-breast-cancer-pdf-82606714503109>
- [36] NICE PUBLISHES TECHNOLOGY APPRAISAL GUIDANCE ABOUT INTRABEAM RADIO THERAPY SYSTEM FOR ADJUVANT TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER. *ESMO* [online]. Dostupné z: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/nice-publishes-technology-appraisal-guidance-about-intrabeam-radiotherapy-system-for-adjuvant-treatment-of-early-breast-cancer>
- [37] MINISTRY OF HEALTH, MALAYSIA. *Mobetron® 1000* [online]. Dostupné z: https://www.moh.gov.my › attach_download
- [38] OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII. *Affidamento della fornitura di aggiornamento tecnologico dell'acceleratore lineare mobile di elettroni per radioterapia intraoperatoria Novac 7* [online]. Dostupné z: https://www.asst-pg23.it/sites/default/files/upload/Bandi/2018/07/13/Delibera%2520n.1285%2520del%252012.07.2018_1531488641.pdf
- [39] ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO. *Ricondizionamento e messa in funzione dell'apparecchiatura Novac 7* [online]. Dostupné z: http://oncologico.bari.it/documenti_amministrativi/delibere/417%2020-11-2008%20Ricondizionamento%20e%20messa%20in%20funzione%20del%20NOVAC%207%20presso%20l%27Ospedale%20Cotugno%20di%20Bari.pdf
- [40] SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - REGIONE VENETO. *Verbale apertura offerte economiche procedura aperta per la fornitura di un sistema per trattamenti radioterapici intraoperatori (IORT)*
- [41] AGENZIA PER LO SVILUPPO a DEI MERCATI TELEMATICI. *Acquisto apparecchiature per radioterapia intraoperatoria (IORT)* [online]. Dostupné z: <https://intercenter.regione.emilia-romagna.it/servizi-pa/convenzioni/convenzioni-scadute-e-o-esaurite/precedenti-convenzioni-scadute->

e-o-esaurite/acquisto-apparecchiature-per-radioterapia-intraoperatoria-
iort/acquisto-apparecchiature-per-radioterapia-intraoperatoria-iort

- [42] WANG, Xin, Kexin FENG, Wenyan WANG, Xiangzhi MENG, Jiaqi LIU, Yang YANG, Yuting ZHONG, Jingruo LI, Shikai WU, Minghui LI, Pan MA, Qinfu FENG, Hongmei ZENG, Yuanting GU, Xiru LI, Zhaoqing FAN a Xiang WANG. Long-term outcomes of intraoperative radiotherapy for early-stage breast cancer in China: a multicenter real-world study. *Cancer Communications* [online]. 2022, **42**(3), 277–280. ISSN 2523-3548, 2523-3548. Dostupné z: doi:10.1002/cac2.12258
- [43] ZHOU, Shi-Fu, Wei-Feng SHI, Dong MENG, Chun-Lei SUN, Jian-Rong JIN a Yu-Tian ZHAO. Interoperative Radiotherapy of Seventy-two Cases of Early Breast Cancer Patients During Breast-conserving Surgery. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2012, **13**(4), 1131–1135. ISSN 1513-7368. Dostupné z: doi:10.7314/APJCP.2012.13.4.1131

9 Seznam použitých obrázků

Obrázek 2-1 - Ilustrace principu přímého a nepřímého srovnání [1]	16
Obrázek 2-2 - Nepřímé srovnání v kontextu Evidence-based medicine [2].....	17
Obrázek 2-3 - Předpoklad konzistence ve srovnání smíšeného zacházení [6]	22
Obrázek 4-1 - Možné přechody v modelu mezi jednotlivými stavy [23].....	49
Obrázek 5-1 - Postup provedení systematické rešerše.....	53
Obrázek 5-2 - Network mixed treatment comparison pro typy záření u klinického výstupu lokální rekurence.....	56
Obrázek 5-3 - Network meta-analýza pro klinický výstup lokální rekurence	57
Obrázek 5-4 - Forest ploty parametru OR - lokální rekurence; A – ve srovnání s nízko energetickým rtg; B – srovnání s přístroji na principy elektronů; C – ve srovnání s EBRT	59
Obrázek 5-5 - Forest ploty parametru RR - lokální rekurence; A – ve srovnání s nízko energetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – ve srovnání s EBRT	60
Obrázek 5-6 - Forest ploty parametru OR - lokální rekurence; porovnání typů přístrojů	61
Obrázek 5-7 - Forest ploty parametru RR - lokální rekurence; porovnání typů přístrojů	62
Obrázek 5-8 - Forest ploty parametru RR – jakákoliv jiná rekurence; A – srovnání s nízkoenergetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – srovnání s EBRT	65
Obrázek 5-9 - Forest ploty parametru RR – jakákoliv jiná rekurence; porovnání typů přístrojů.....	66
Obrázek 5-10 - Network meta-analýza pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu	68
Obrázek 5-11 - Forest ploty parametru RR – úmrtí na karcinom prsu; A – srovnání s nízkoenergetickým rtg; B – srovnání s přístroji využívající elektrony; C – srovnání s EBRT	69
Obrázek 5-12 - Forest ploty parametru RR – úmrtí z příčin karcinomu prsu; porovnání typů přístrojů.....	71
Obrázek 5-13 - Tornádo diagram pro hodnoty ICER – intervence EBRT	80
Obrázek 5-14 - Tornádo diagram pro hodnoty ICER – intervence IORT X-ray.....	81

10 Seznam použitých tabulek

Tabulka 2-1 - Výhody a omezení přímých a nepřímých srovnání týkající se shromažďování a kvality analyzovaných údajů [4]	18
Tabulka 2-2 - Analýza podskupin podle antikoagulační dávky; vytvořeno na základě [6]	20
Tabulka 4-1 - Nastavení PICO.....	40
Tabulka 4-2 - Kritéria pro zařazení a vyřazení studií	41
Tabulka 4-3 - Databáze pro vyhledávání studií	42
Tabulka 4-4 - Klíčová slova.....	42
Tabulka 4-5 - Popis práce s daty z identifikovaných studií	43
Tabulka 4-6 - Možné výsledky pro každou ze dvou skupin [27]	44
Tabulka 4-7 - Pravděpodobnosti přechodu	50
Tabulka 4-8 - Hodnoty QoL použité v modelové struktuře.....	50
Tabulka 4-9 – Nastavení analýzy nákladové efektivity	51
Tabulka 5-1 - Přehled relevantních studií.....	54
Tabulka 5-2 - Tabulka s daty pro klinický výstup lokální rekurence	58
Tabulka 5-3 – Výsledné OR pro klinický výstup lokální rekurence	59
Tabulka 5-4 – Výsledné RR pro klinický výstup lokální rekurence.....	60
Tabulka 5-5 – Výsledné OR pro lokální rekurenci – srovnání přístrojů	63
Tabulka 5-6 – Výsledné RR pro lokální rekurenci – srovnání přístrojů.....	63
Tabulka 5-7 - Tabulka s daty pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence	64
Tabulka 5-8 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence.....	65
Tabulka 5-9 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence; srovnání přístrojů.....	67
Tabulka 5-10 - Tabulka s daty pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu	68
Tabulka 5-11 - Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí na karcinom prsu.....	69
Tabulka 5-12 - Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu; srovnání přístrojů.....	70
Tabulka 5-13 – Vstupy pro výpočet RR lokální rekurence – naivní srovnání	72
Tabulka 5-14 – Výsledné RR pro klinický výstup lokální rekurence – naivní srovnání	72

Tabulka 5-15 – Vstupy pro výpočet RR jakákoliv jiná rekurence – naivní srovnání.....	72
Tabulka 5-16 – Výsledné RR pro klinický výstup jakákoliv jiná rekurence – naivní srovnání.....	73
Tabulka 5-17 – Vstupy pro výpočet RR úmrtí z příčin karcinomu prsu – naivní srovnání	73
Tabulka 5-18 – Výsledné RR pro klinický výstup úmrtí z příčin karcinomu prsu – naivní srovnání.....	73
Tabulka 5-19 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu lokální rekurence.....	74
Tabulka 5-20 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu jakákoliv jiná rekurence.....	74
Tabulka 5-21 - Rozdílné RR pro nepřímé a naivní srovnání klinického výstupu úmrtí na karcinom prsu	75
Tabulka 5-22 - Zprůměrované pořizovací ceny přístrojů pro IORT	76
Tabulka 5-23 - Celkové náklady na výkon pro jednotlivé přístroje u IORT	76
Tabulka 5-24 – Uvažované hodnoty RR.....	77
Tabulka 5-25 - Náklady a zisk QALY	77
Tabulka 5-26 – Inkrementální analýza základního scénáře.....	78
Tabulka 5-27 – Nastavení jednocestné deterministické analýzy citlivosti.....	79
Tabulka 5-28 – Vstupní parametry RR – naivní srovnání	82
Tabulka 5-29 – Náklady a zisk QALY – naivní srovnání	82
Tabulka 5-30 – Inkrementální analýza – naivní srovnání.....	83
Tabulka 5-31 - Srovnání výsledků nákladů a QALY pro nepřímé s naivní srovnání	83
Tabulka 5-32 - Srovnání inkrementálních výsledků pro nepřímé a naivní srovnání.....	84

11 Seznam použitých příloh

Příloha 1 - Formulář pro přehled relevantních studií.....	98
Příloha 2 - Script v programu R.....	98
Příloha 3 - Náklady na materiál při IORT	99
Příloha 4 - Náklady na lidské zdroje při IORT	99
Příloha 5 - Náklady na provoz sálu při IORT	99

12 Přílohy

Příloha 1 - Formulář pro přehled relevantních studií

	Název studie	Autor studie	Rok publikace	Použitý přístroj + nastavení EBRT	Doba sledování	Počet pacientů zahrnutých ve studii	Věk pacientů	Četnost úmrtí	Rekurence
Studie 1									
Studie 2									
Studie 3									
Studie 4									
Studie 5									
Studie n									

Příloha 2 - Script v programu R

```
library(gemtc)
library(rjags)

network <- mtc.network(data)
network
plot(network)

model <- mtc.model(network=network, type="consistency", linearModel="random",
likelihood="binom", link=NULL)
plot(model)
summary(model)

results <- mtc.run(model)
relative.effect(results, t1="EBRT", t2 = c("Intrabeam", "Mobetron", "Varian", "Linac",
"Novac"), preserve.extra = TRUE, covariate = NA)
summary(relative.effect(results, "EBRT", c("Intrabeam", "Mobetron", "Varian",
"Linac", "Novac")))
relative.effect.table(results, covariate=NA)
tbl <- relative.effect.table(results)
print(tbl)

forest(tbl, "EBRT")
forest(tbl, "Intrabeam")
forest(tbl, "Mobetron")
forest(tbl, "Varian")
forest(tbl, "Linac")
forest(tbl, "Novac")
```

Příloha 3 - Náklady na materiál při IORT

Materiál	Množství	Cena za jednotku (Kč)	Cena (Kč)
Sterilní krytí ramene	0,2	4 410	882
Tungstenové podložky (rad.štít plochý)	0,01	90 679	907
Aplikátor kulový	0,01	146 383	1 464
Sterilní radiační štít sférický	0,1	33 034	3 303
Kontejner pro sterilizaci kulových aplikátorů	0,0013	102 940	129
Rukavice sterilní	4	10	40
Sterilní plášť/oděv, čepice, atd.	4	73	292
Rouška	4	3	12
Celkem			7 029

Příloha 4 - Náklady na lidské zdroje při IORT

Nositel výkonu	Mzda/hod. (Kč)	Mzdové náklady (Kč)
L3 Radioterapeut	550	413
L3 Operatér	550	413
L2 asistent	500	375
SZP Sálková sestra	300	225
RL Radiologický laborant	300	225
JVŠ Fyzik	500	375
L3 Anesteziolog	550	413
Celkem		2 439

Příloha 5 - Náklady na provoz sálu při IORT

	Odbornost	Minutová sazba dle SZV (Kč)	Čas (min)	Celkem (Kč)
Provoz sálu	511	5,4	45	243
Radioterapie	403	3	45	135
Celkem				378